

Yoğun Bakım Ünitelerinde *Aspergillus* Enfeksiyonları: COVID-19 Pandemisi Öncesi ve Sonrası

Aspergillus Infections in Intensive Care Units: Before and After the COVID-19 Pandemic

Nazmiye Ülkü TÜZEMEN¹([iD](#)), Uğur ÖNAL²([iD](#)), Emin Halis AKALIN²([iD](#)), Esra KAZAK²([iD](#)),
Yasemin HEPER²([iD](#)), Remzi İŞÇİMEN³([iD](#)), Nermin KELEBEK GİRGIN³([iD](#)), Emel YILMAZ²([iD](#)),
Cüneyt ÖZAKIN¹([iD](#)), Ferda ŞÖHRET KAHVECI³([iD](#)), Beyza ENER¹([iD](#))

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Cite this article as: Tüzemen NÜ, Önal U, Akalin EH, Kazak E, Heper Y, İşçimen R ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde aspergillus enfeksiyonları: COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası. FLORA 2022;27(2):286-95.

*Çalışmamız 26-30 Mayıs 2021 tarihlerinde çevrimiçi olarak yapılan XXI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde sözlü sunum olarak sunulmuştur.

ÖZ

Giriş: *Aspergillus* türleri bilinen risk faktörleri olan hastalar yanı sıra yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) de giderek artan sıklıkta invaziv pulmoner aspergilloza (İPA) sebep olmaya başlamış ve uluslararası çok merkezli bir kohort çalışması (AspICU) yoğun bakımlarda İPA tanısı için kriterler oluşturmuştur. Yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) da İPA gelişimi açısından önemlidir. Çalışmamızda pandemi öncesi ile pandemi sonrasında, YBÜ yatan ve derin trakeal aspirat (DTA) örneklerinde *Aspergillus* spp. üreyen hastalar AspICU kriterlerine göre değerlendirilmiş, iki dönem birbiriyle karşılaştırılmış ve COVID 19 ile ilişkili pulmoner aspergilloz (CAPA) kabul edilen hastaların demografik verileri analiz edilmiştir.

Materyal ve Metod: Pandemi öncesi (1 Mart 2019-31 Aralık 2019) ve pandemi sonrası (1 Mart 2020-31 Aralık 2020) olarak iki ayrı dönemde Pandemi ve Reanimasyon YBÜ'den Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen DTA örnekleri retrospektif olarak incelendi. Pandemi YBÜ'de DTA örneğinde *Aspergillus* spp. üreyen olgular CAPA yönünden AspICU kriterlerine göre değerlendirildi.

Bulgular: Reanimasyon YBÜ'de 2019 yılında üç hastanın DTA'sında *Aspergillus* spp. ürerken 2020 yılında beş hastanın, Pandemi YBÜ ise 11 hastanın DTA'sında *Aspergillus* spp. üremesi oldu. Hem Reanimasyon (2019 yılına ait) hem de Pandemi YBÜ'den birer hastaya ait üremeler, kolonizasyon olarak değerlendirildi. Diğer üremeler AspICU kriterlerinde göre İPA lehine yorumlandı. 10000 hasta gününde DTA örneğinde *Aspergillus* spp. üreyen olgular, 2019 (insidans= 3.4) ve 2020 (insidans= 19.1) yılları arasında karşılaştırıldığında insidans oranı 2020 yılında ($p < 0.001$); 2020 yılında ise Pandemi (insidans= 40.4) ve Reanimasyon YBÜ (insidans= 9.2) karşılaştırıldığında insidansın Pandemi YBÜ'nde ($p < 0.001$) anlamlı olarak arttığı saptandı.

Sonuç: Özellikle viral enfeksiyonlardan (COVID-19, İnfluenza gibi) sonra yoğun bakım hastalarının da İPA açısından riskli olduğu unutulmamalıdır. Bu çalışmada İPA görülme sıklığı çok yüksek olmasa da yükselme eğiliminde olduğu görülmüştür. Tanı problemlili olduğundan farkındalığın ve örnek çeşitliliğinin artması ve biyobelirteçlerin hematoloji hastaları dışında daha yaygın kullanılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: AspICU; CAPA; COVID-19

ABSTRACT

***Aspergillus* Infections in Intensive Care Units: Before and After the COVID-19 Pandemic**

Nazmiye Ülkü TÜZEMEN¹, Uğur ÖNAL², Emin Halis AKALIN², Esra KAZAK², Yasemin HEPER²,
Remzi İŞÇİMEN³, Nermin KELEBEK GİRGIN³, Emel YILMAZ², Cüneyt ÖZAKIN¹,
Ferda ŞÖHRET KAHVECI³, Beyza ENER¹

¹ Department of Medical Microbiology, Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Bursa, Türkiye

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Bursa, Turkey

³ Department of Anesthesia and Reanimation, Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Bursa, Türkiye

Introduction: *Aspergillus* species have begun to cause invasive pulmonary aspergillosis (IPA) with increasing frequency in patients with known risk factors in intensive care units (ICU). An international multicenter cohort study (AspICU) established criteria for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) in intensive care units. In our study, patients with *Aspergillus* spp. growth in deep tracheal aspirate (DTA) samples in ICU were evaluated according to AspICU criteria.

Materials and Methods: This study is a retrospective study. DTA samples were collected from the Pandemic and Reanimation ICU and performed in the Medical Microbiology Laboratory by separated two periods; pre-pandemic (1 March 2019-31 December 2019) and post-pandemic (1 March 2020-31 December 2020). Cases with *Aspergillus* spp. growth in the DTA samples in the Pandemic ICU were evaluated as COVID 19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA) according to AspICU criteria.

Results: While *Aspergillus* spp. was grown in the DTA of three patients in 2019 and five patients in 2020 in the Reanimation ICU, and 11 patients in the Pandemic ICU. Growths belonging to one patient from both Reanimation (2019) and Pandemic ICUs were considered as colonization. Other growths were interpreted as IPA according to AspICU criteria. When the incidence rates according to 10000 patient days were compared, the incidence rate increased significantly in 2020 (19.1) ($p < 0.001$) compared to 2019 (3.4); In 2020, it was determined that it increased significantly in the Pandemic ICU (40.4) ($p < 0.001$) compared to Reanimation ICU (9.2).

Conclusion: It should not be forgotten that intensive care patients are also at risk for IPA, especially after viral infections (such as COVID-19, Influenza). Although the incidence of IPA was not very high, it was observed that it tended to increase according to our study. The diagnosis of IPA is problematic, therefore it is necessary to increase awareness and sample diversity and to use biomarkers more widely other than hematology patients.

Key Words: AspICU; CAPA; COVID-19

GİRİŞ

Aspergillus türleri de dahil olmak üzere çeşitli mantarların neden olduğu invaziv infeksiyonlar, her yıl milyonlarca insanın hayatını etkilemektedir. *Aspergillus* türleri insanlarda invaziv pulmoner aspergilloz (İPA), kronik pulmoner aspergilloz (CPA), alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), kronik rinosinüzit, mantar astımı ve *Aspergillus* bronşitine neden olur^[1]. İPA bağımsızlığı baskılanmış kişilerde, özellikle hematolojik malinitesi olan ve transplantasyon yapılan hastalarda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan ciddi bir hastalıktır^[2]. Son yıllarda, özellikle viral infeksiyonlardan sonra yoğun bakımda yatan hastaların da İPA açısından riskli olduğu gösterilmiştir^[3]. Viral pnömonilerden (İnfluenza, COVID-19 gibi) sonra gelişen epitel ve endotel hasarı ile akut

solunum distressi sendromu (ARDS) İPA gelişimi açısından önemlidir. Ayrıca ARDS gelişen hastalarda sıklıkla kullanılan kortikosteroidler riski artıran diğer bir parametredir^[4].

İnvaziv pulmoner aspergillozun doğru ve erken tanısı mortaliteyi düşürmek açısından oldukça önemlidir. Ancak yoğun bakım hastalarında, klasik konak faktörü olmadığından kanser hastalarında kullanılan "European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Mycosis Study Group Education and Research Consortium" (EORTC/MSGERC) kriterleri yarar sağlamaz^[5]. Bunun dışında bu hastaların spesifik radyolojik bulguları da yoktur. Bu hastalarda kullanılabilecek çeşitli tanı algoritmaları geliştirilmiştir^[6-10]. Bunların hepsinde giriş kriteri, solunum yolu örneklerinde [Bronkoalveolar lavaj

(BAL), non-directed/non-bronkoskopik bronşial lavaj (NBL), derin trakeal aspirat (DTA) ve balgam] *Aspergillus* spp. üremesidir.

Bu çalışmada, pandemi öncesi ile pandemi sonrasında, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan ve derin trakeal aspirat (DTA) örneklerinde *Aspergillus* spp. üreyen hastalar AspICU kriterlerine^[6] göre değerlendirilmiş, iki dönem birbiriyle karşılaştırılmış ve “COVID 19 associated pulmoner aspergilloz” (CAPA) kabul edilen hastaların demografik verileri analiz edilmiştir.

MATERYAL ve METOD

Pandemi öncesi (1 Mart 2019-31 Aralık 2019) ve pandemi sonrası (1 Mart 2020-31 Aralık 2020) olarak iki ayrı dönemde reanimasyon (2019 ve 2020 dönemi) ve pandemi YBÜ'den (2020 dönemi) Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen DTA örneklerinde *Aspergillus* spp. üremesi olan hastalar AspICU kriterlerine göre retrospektif olarak incelendi. Örnekler %5 koyun kanlı agar (BD Diagnostic Systems) ve içeriğindeki antibiyotiklerle bakteri inhibisyonunu sağlayan Inhibitory Mold Agara (IMA: BD Diagnostic Systems) ekildi. Lam-lamel arası inceleme ve Gram boyama ile örnekler mikroskopik olarak değerlendirildi. Beş gün 37°C'de inkübasyon sonunda herhangi bir üreme olmaması durumunda ekim plakları atıldı. *Aspergillus* spp. üremelerinin kontaminasyon olmadığına dikkat edildi. Direkt mikroskopik incelemenin pozitif olduğu örneklerdeki *Aspergillus* spp. üremeleri, hastanın birden fazla ekim plağında aynı *Aspergillus* spp. kolonisinin saptandığı üremeler veya hastanın birden fazla örneğinde aynı *Aspergillus* spp. kolonilerin üremesi durumunda kontaminasyon ekarte edildi^[11]. Kontaminasyon ekarte edildikten sonra *Aspergillus* spp. üremesi olan hastaların dosyaları incelendi ve AspICU kriterlerine göre, uygun antibiyotiğe rağmen (en

az üç gün) ateşi devam eden veya 48 saat sonra tekrar yükselen, plöritik göğüs ağrısı, frotran, dispne, hemoptizi veya uygun antibiyotik tedavisi ve mekanik ventilasyon desteğine rağmen solunum yetmezliğinde kötüleşme belirti ve bulgularından en az birine sahip olan, radyolojik bulguları kötüleşen ve konak risk faktörleri bulunan hastalar (nötropeni, kemoterapi, steroid, immün yetmezlik) olası (putative) İPA olarak alındı^[6].

Reanimasyon ünitesinde olası İPA gelişen hastaların 1000 hasta yatışı ve 10.000 hasta gününe oranı pandemi öncesi (2019) ve pandemi sonrası (2020) dönemler için hesaplandı ve iki dönem arasındaki farka ki-kare yöntemiyle bakıldı. Pandemi döneminde (2020) Reanimasyon ve Pandemi YBÜ'de yatan hastalarda gelişen İPA olgularının sıklığı da yine aynı şekilde belirlendi ve görülme sıklığı farkı karşılaştırıldı. Pandemi YBÜ'de gelişen CAPA olgularının özelliklerine hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS) ulaşılarak incelendi.

BULGULAR

Reanimasyon ünitesinde 2019 yılında üç hastanın DTA'sında *Aspergillus* spp. ürerken 2020 yılında beş hastanın, Pandemi YBÜ ise 11 hastanın DTA'sında *Aspergillus* spp. üremesi oldu. Hem Reanimasyon (2019 yılına ait) hem de Pandemi YBÜ'den birer hastaya ait üremeler, kolonizasyon olarak değerlendirildi. Diğer üremeler AspICU kriterlerine göre İPA lehine yorumlandı. Tablo 1'de Reanimasyon ve Pandemi YBÜ'de yatan hastalarda gelişen İPA olguları ve 1000 yatan hasta ile 10.000 yatış gününe göre sıklıkları görülmektedir. Reanimasyon ünitesinde gelişen İPA olguları, her iki yıl karşılaştırıldığında toplam yatan 1000 hasta sayısına göre farklı olmamakla ($p= 0.169$) beraber, 10000 yatış günü açısından 2020 yılında anlamlı olarak yüksek ($p< 0.001$) bulundu. Reanimasyon YBÜ'deki 2019 yılındaki olgularla Pande-

Tablo 1. Reanimasyon ve Pandemi YBÜ AspICU kriterlerine göre İPA görülme sıklığı

	Yıl	AspICU kriterlerine göre İPA hasta sayısı (n)	Toplam Hasta sayısı	Toplam yatış günü	İPA olan hasta sayısı/Toplam hasta sayısı (1/1000)	İPA olan hasta sayısı/Toplam yatış günü (1/10.000)
Reanimasyon	2019	2	163	5880	12.3	3.4
Reanimasyon	2020	5	138	5403	36.2	9.2
Pandemi YBÜ	2020	10	130	2475	76.9	40.4

mi YBÜ'deki olgular karşılaştırıldığında hem yatan hasta sayısı ($p= 0.006$) hem de yatış gününe ($p< 0.001$) oranla Pandemi YBÜ'de anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Reanimasyon YBÜ'deki 2020 yılındaki olgular ile Pandemi YBÜ'ndeki hastalar karşılaştırıldığında ise sadece 10000 yatış günü açısından Pandemi YBÜ lehine anlamlı yükseklik olduğu ($p< 0.001$), 1000 yatan hasta sayısına göre anlamlı bir fark olmadığı ($p= 0.148$) görüldü. 2020 yılı YBÜ'lerindeki (Reanimasyon ve Pandemi) hastalar toplu olarak değerlendirildiğinde insidans oranları 1000 yatan hastada 55.9; 10.000 yatış gününde 19.1 olarak saptandı. 2019 yılı Reanimasyon YBÜ ile 2020 yılı YBÜ'lerindeki hastalar karşılaştırıldığında ise, hem yatan 1000 hasta sayısına göre ($p= 0.024$), hem de 10.000 yatış günü açısından 2020 yılı YBÜ'lerindeki olgular ($p< 0.001$) anlamlı olarak yüksek bulundu.

Pandemi YBÜ takip edilen ve *Asp*ICU kriterlerine göre İPA tanısı alan 10 hastanın üçünde COVID-19 PCR testi negatif olmakla beraber klinik ve radyolojik bulgulara göre COVID-19 tanısı almıştır. Diğer yedi hastanın COVID-19 PCR testi pozitif olarak raporlanmıştır. Bu hastaların tümünde ko-morbidite mevcut olup hepsi 65 yaş ve üzerindedir. Bir hasta kemoterapi almış, diğerlerinin tümünde ise değişen dozlarda kortikosteroid kullanılmıştır. On dört gün mortalitesi %90 olup, 28. gün mortalitesi %100 bulundu. Pandemi YBÜ'de CAPA gözlenen hastaların klinik ve epidemiyolojik özellikleri ise Tablo 2'de özetlendi.

TARTIŞMA

İnvaziv pulmoner aspergilloz fırsatçı bir enfeksiyondür ve bazı konaklarda risk faktörlerinin bulunduğu durumlarda karşımıza çıkar. Ancak bilinen klasik risk faktörlerinin olmadığı ve EORTC/MSGERC tanı kriterlerinin kullanılamayacağı yoğun bakım hastaları da İPA açısından risk altındadır. Bu hastalarda EORTC/MSGERC tanı kriterleri yarar sağlamaz ve bu çalışmada da Blot ve arkadaşları tarafından önerilen *Asp*ICU kriterleri İPA tanısında kullanılmıştır. *Asp*ICU kriterlerine göre alt solunum yolu örneğinde *Aspergillus* spp. üremesi giriş kriteridir ve klasik konak faktörleri (nötropeni, hematolojik malinite, kemik iliği nakli, kortikosteroid kullanımı vs) ile bozulan klinik ve radyolojik bulguları olan hastalar İPA olarak değerlendirilir.

Eğer klasik konak faktörü yoksa bronkoalveolar lavaj (BAL) örneğinde saf *Aspergillus* spp. üremesi gerekir^[6]. Çalışmamızda olgularımızdaki en önemli klasik konak faktörü eşik değerin üzerinde kortikosteroid kullanımı olarak görülmüştür.

Yoğun bakım hastalarında İPA görülme sıklığı %1-6.9 olarak saptanmıştır^[12,13]. Bu çalışmada reanimasyon ünitesinde her iki yılda da tespit edilen oran alt sınıra yakındır. Bugüne kadar Avrupa, Asya, Avustralya ve Güney Amerika'dan 100'den fazla CAPA olgusu yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda görülme sıklığı %4-35 gibi geniş bir aralıktadır^[14,15]. Görülme sıklığının bu kadar geniş aralıkta olması CAPA tanısının zorluğundan ve kullanılan kriterlerin farklılığından kaynaklanmaktadır. Birçok tanı algoritmaları veya kılavuzlarda BAL örneğinin önemi vurgulanmaktadır. Bu örnek sadece kültür amaçlı değil, galaktomannan (GM), β -D-glukan ve *Aspergillus* spesifik DNA gibi biyobelirteçlerin saptanması amacıyla da kullanılabilir^[8-10]. BAL örneğinde bu biyobelirteçlerin duyarlılığı kültürden yüksektir^[11]. Ancak yüksek bulaş riski nedeniyle ve sağlık personelinin korumak amacıyla COVID-19 hastalarına bronkoskopi yapılmamaktadır. Reanimasyon ünitelerinde de genel durumu bozuk hastalar çok olduğundan tercih edilen bir işlem değildir^[16]. Dolayısıyla tanıda değerli olmakla beraber BAL sık kullanılan bir örnek değildir. Serum/plazma örneklerinde GM antijen testi, *Aspergillus* PCR'ı veya β -D glukan testi (BDG), testleri çalışılabilir. Bu örneklerdeki pozitiflikler invaziv enfeksiyonu daha güçlü gösterir. Ancak CAPA olgularının %20'sinde serum GM antijeni pozitif olarak bulunmuştur^[9,10]. Yoğun bakım ünitelerinde serum/plazma GM antijen testi duyarlılığı çok yüksek olmadığından rutin olarak istenen bir test değildir ve bu çalışmanın yapıldığı pandeminin başlangıcındaki dönemlerde farkındalık az olduğundan bu çalışmada maalesef bakılamamıştır. β -D glukan testi panfungal testtir, sadece invaziv aspergilloza özgü değildir. *Aspergillus* PCR ise her merkezde yapılabilecek bir test değildir. Bu çalışmada CAPA sıklığı %7.7 olarak düşük bulunmuştur. BAL ve serum biyobelirteçleri kullanıldığında görülme sıklığının artacağı düşünülebilir. *Asp*ICU kriterleri dışındaki diğer tanı algoritmalarında biyobelirteçler kullanılmakta ve görülme sıklığı daha yüksek saptanmaktadır^[8-10].

Tablo 2. COVID-19 ile ilişkili invaziv pulmoner aspergilloz açısından takip edilen Pandemi YBÜ hastalarının klinik ve epidemiyolojik özellikleri

Yaş/ cinsiyet	Konak risk faktörleri (Yandaş hastalıklar)	Semptomlar	COVID-19 PCR	Tedavi ve süreleri (Yatış süresince verilen tüm tedaviler)	DTA Örnek Kabul Tarihi	Radyolojik Bulgular (BT)	Aspergillus spp. ve mantar izolasyonuna kadar yoğun bakım yatış süresi	Klinik ve bulgular	Prognoz	14. ve 28. gün mortalitesi
1 67/K	DM, HT, AVR + MVR, Hipotiroidi, KAH, MDS	Ateş, halsizlik	Negatif	Sefepim (2 gün), Klaritromisin (3 gün), Favipiravir (3 gün), Meropenem (1 gün), Mikostatin (2 gün)	15.10.2020	Bilateral nodüler konsoli- dasyon ve bilateral buzlu cam alanları	A. flavus/1 gün	Uygun antibiyotik tedavisi ve mekanik ventilasyon desteğine rağmen solunum yetmezliğinde kötüleşme	Ölüm (15.10.2020)	+/-
2 81/E	KOAH	Nefes darlığı	Pozitif	Sefepim (6 gün), Meropenem (12 gün) Favipiravir (10 gün), Metilprednizo- lon (80 mg-9 gün; 40 mg-8 gün) Klaritromisin (5 gün) Lipozomal-Am- foterisin B (5 gün)	30.12.2020	Bilateral dağınık yer- leşimli buzlu cam alanları ile birlikte üst loblarda konsol- idasyon alanları, bilateral plevral efüzyon	A. flavus/12 gün	Uygun antibiyotik tedavisi ve mekanik ventilasyon desteğine rağmen solunum yetmezliğinde kötüleşme	Ölüm (10.01.2021)	+/-
3 83/K	HT, DM, Alzheimer, Parkinson, Hipotiroidi, Hipertip- idemi, SVO, Kalp yetmezliği	Oral alım azlığı, nefes darlığı	Pozitif	Sefepim (8 gün), Flukonazol (2 gün), İmmün plazma (1 ünite) Favipiravir (10 gün), Deksametazon (6 mg-10 gün), Metilprednizo- lon (250 mg-1 gün) Meropenem (12 gün) Teikoplanin (12 gün), Kaspofungin (12 gün)	10.12.2020	Bilateral periferik buzlu cam alanları	A. fumigatus/11 gün	Uygun antibiyotik tedavisi ve mekanik ventilasyon desteğine rağmen solunum yetmezliğinde kötüleşme	Ölüm (21.12.2020)	+/-

Tablo 2. COVID-19 ile ilişkili invazif pulmoner aspergilloz açısından takip edilen Pandemi YBÜ hastalarının klinik ve epidemiyolojik özellikleri (devamı)

Yaş/ cinsiyet	Konak risk faktörleri (Yandaş hastalıklar)	Konak Risk Faktörleri (İmmünsupre- sif tedavi)	Pandemi Servisi ve Yoğun bakımı Yatış Tarihi ve oksijen desteği	COVID-19 PCR	Tedavi ve süreleri (Yatış süresince verilen tüm tedaviler)	DTA Örnek Kabul Tarihi	Radyolojik Bulgular (BT)	Aspergillus spp. ve mantar izo- lasyonuna kadar yoğun bakım yatış süresi	Klinik ve bulgular	Prognoz	14. ve 28. gün mortalitesi
4	67/E KOH, İPF, BPH, Her- pes keratiti	Steroid kullanımı (10 gün süre-8 mg Deksametazon, 6 gün-60 mg; 3 gün-100 mg ve 4 gün-80 mg Metilpred- nizolon)	21.10.2020: Pandemi servis 24.10.2020: Pandemi YBÜ High flow ve rezervuarlı maske 19.11.2020 Mekanik ven- tilasyonda	Pozitif	Sefoperazon- sulbaktam (16 gün), Klaritromisin (16 gün) Remdesivir (5 gün) Valasiklovir (16 gün) immün plazma (1 ünite) Deksametazon (8 mg- 10 gün) Metilprednizolon (6 gün-60 mg, 3 gün- 100 mg, 8 gün-80 mg) Meropenem (11 gün) Fosfomisin (6 gün) Favipiravir (3 gün) Flukonazol (1 gün) Tigesiklin (1 gün), Liposomal-Amtoterisin B (1 gün)	20.11.2020	21.10.2020 Periferik ve peribronko- vasküler yaygın buzlu cam alanları, sağ akciğer orta lobda nodül, İPF ile uyumlu interstisyel tutulum	A. fumiga- tus/30 gün	Uygun antibiyotik tedavisi ve mekanik ventilasyon desteğine rağmen solunum yetmezliğinde kötüleşme	Ölüm (24.11.2020)	+/-
5	92/E HT, KAH, demans	Steroid kullanımı (Deksametazon 8 gün-6 mg, 1 gün-4 mg, 2 gün-2 mg)	24.08.2020: Pandemi servis 04.09.2020: Pandemi YBÜ Mekanik ven- tilasyonda	Pozitif	Seftriakson (3 gün), Meropenem (8 gün), Favipiravir (10 gün), Deksametazon (8 gün-6 mg, 1 gün 4 mg, 2 gün 2 mg) İmmün plazma (1 ünite) Tosilizumab (400 mg)	04.09.2020	24.08.2020 Her iki akciğer alt lobda buzlu cam ve kon- solidasyon alanları, per- ikardiyumda kalınlaşma ve hafif kalsifikasyon	A. fumigatus+ A. flavus/4 gün	Uygun antibiyotik tedavisi ve mekanik ventilasyon desteğine rağmen solunum yetmezliğinde kötüleşme	Ölüm (08.09.2020)	+/-
6	66/K DM, Primer bilyer siroz, Otoimmün hepatit	Azatiyoprin (11 yıldır, 100 mg/ gün) Prednizolon (1 ay süre ile 30 mg/gün)	09.11.2020: Pandemi servis 17.11.2020: Pandemi YBÜ Mekanik ven- tilasyonda	Pozitif	İmipenem (2 gün) Meropenem (9 gün) Teikoplanin (9 gün) Anidulafungin (9 gün) Klaritromisin (3 gün) Plazmaferez (1 gün) Favipiravir (3 gün) Prednizolon (30 mg-9 gün, 20 mg-2 gün)	16.11.2020	11.11.2020 Her iki akciğerde yer yer buzlu cam alanları, interlobüler septal kalın- laşma	A. fumiga- tus/3 gün	Uygun antibiyotik tedavisi ve mekanik ventilasyon desteğine rağmen solunum yetmezliğinde kötüleşme	Ölüm (19.11.2020)	+/-

Tablo 2. COVID-19 ile ilişkili invazif pulmoner aspergilloz açısından takip edilen Pandemi YBÜ hastalarının klinik ve epidemiyolojik özellikleri (devamı)

Yaş/ cinsiyet	Klinik risk faktörleri (Yandaş hastalıklar)	Konak Risk Faktörleri (immünsupresif tedavi)	Pandemi Servisi ve Yoğun bakım Yatış Tarihi ve oksijen desteği	COVID-19 PCR	Tedavi ve süreleri verilen tüm tedaviler	DTA Örnek Kabul Tarihi	Radiyolojik Bulgular (BT)	Aspergillus spp. ve mantar izolasyonuna kadar Yoğun bakım yatış süresi	Klinik ve bulgular	Prognoz	14. ve 28. gün mortalitesi
7 65/K	KOAH, karaciğer transplan-tasyonu, Hashimoto tiroiditi	Takrolimus (3 yıldır) Mikofenolat mofetil (3 yıldır) Metilprednizolon (40 mg-9 gün süre bilirmiyor)	3.12.2020: Pandemi servisi 16.12.2020: Pandemi YBÜ Mekanik ventilasyonda	Pozitif	Seftriakson (3 gün), Meropenem (14 gün) Linezolid (14 gün), Flukonazol (10 gün) Favipiravir (10 gün) Metilprednizolon (40mg-9 gün) Tosilizumab (800 mg) Lamivudin (8 gün)	16.12.2020	Her iki akciğerde fokal yama-sal buzlu cam alanları	A. niger/4 gün	Uygun antibiyotik tedavisi ve mekanik ventilasyon desteğine rağmen solunum yetmezliğinde kötüleşme	Ölüm (19.12.2020)	+/+
8 75/K	HT, Pan-kreas kanseri	Hidrokortizon (1 gün süre ile 200 mg)	26.04.2020: Pandemi servisi 14.05.2020: Pandemi YBÜ Mekanik ventilasyonda	Pozitif	Meropenem (20 gün) Ampisilin (12 gün) Telkoplanin (6 gün) Kaspofungin (3 gün) Hidrokortizon (3 gün-200 mg)	14.05.2020	Her iki akciğer üst loblarda minimal fokal buzlu cam alanları	A. fumiga-tus/3 gün	Uygun antibiyotik tedavisi ve mekanik ventilasyon desteğine rağmen solunum yetmezliğinde kötüleşme	Ölüm (16.05.2020)	+/+
9 65/E	KOAH, Ülseratif kolit, KAH	Azatiyoprin (1 ay süre 100 mg/gün) Metilprednizolon (37 gündür 40 mg/gün)	29.07.2020: Pandemi servisi 05.08.2020: Pandemi YBÜ Mekanik ventilasyonda	Negatif	Metronidazol (6 gün) Siprofloksasin (5 gün) Piperasilin-tazobaktam (2 gün) Meropenem (2 gün) Lipozomal-amfoterisin B (3 gün) Favipiravir (2 gün)	05.08.2020	Her iki akciğerde solda daha belirgin ya-belirgin yayılmalı difüz buzlu cam alanları, bilateral plevral efüzyon	A. fumiga-tus/3 gün	Dispne, uygun antibiyotik tedavisine rağmen solunum yetmezliğinde kötüleşme	Ölüm (07.08.2020)	+/+

Tablo 2. COVID-19 ile ilişkili invazif pulmoner aspergilloz açısından takip edilen Pandemi YBÜ hastalarının klinik ve epidemiyolojik özellikleri (devamı)

Yaş/ cinsiyet	Konak risk faktörleri (Yandaş hastalıklar)	Konak Risk Faktörleri (İmmün- supresif tedavî)	Pandemi Servisi ve Yoğun bakımı Yatış Tarihi ve oksijen desteği	COVID-19 PCR	Tedavi ve süreleri (Yatış süresince verilen tüm tedaviler)	DTA Örnek Kabul Tarihi	Radyolojik Bulgular (BT)	Aspergillus spp. ve mantar izolasyonuna kadar yoğun bakım yatış süresi	Klinik ve bulgular	Prognoz	14. ve 28. gün mortalitesi
10 73/E	Kalp yetme- zliği, SVO	Metilpred- nizolon (20 mg- 4 gün)	7.10.2020: Pandemi dışı servis 12.10.2020: Pandemi YBÜ Mekanik ventilyasyonda	Negatif	Piperasilin- tazobaktam (4 gün) Moksifloksasin (4 gün) Meropenem (20 gün) Klaritromisin (14 gün) Favipiravir (10 gün) Fosfomisin iv (5 gün) Kolisitin (2 gün) Tigesiklin (2 gün) Kasprofungin (2 gün)	12.10. 2020	7.10.2020 Her iki akciğerde fokal yarnasal buzlu cam ve konsol- idasyon alanları, bilateral plevral efüzyon	A. terreus/28 gün	Uygun antibiyotik tedavisi ve mekanik ventilyasyon desteğine rağmen solunum yetmezliğinde kötüleşme	Ölüm (08.11.2020)	-/+

DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, AVR: Aort kapak replasmanı, MVR: Mitral kapak replasmanı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KAH: Koroner arter hastalığı, SVO: Serebro vasküler olay, IPF: İdiopatik pulmoner fibrozis, BPH: Benign prostat hiperplazisi, KAH: Koroner arter hastalığı, PTK: Perikütan transhepatik kolanjografi.

Bu çalışmada, hem Reanimasyon iki dönem arasında hem de Reanimasyon 2020 ile Pandemi YBÜ arasında 1000 yatan hastada görülen İPA oranlarında anlamlı bir fark olmasa da bir yükselme olduğu görülmüştür. Bunun ötesinde 10000 hasta yatış gününe göre hesaplanan İPA sıklığında anlamlı artış vardır. Bu veri pandemi döneminde hastaların daha uzun yattığını göstermektedir. Biyobelirteçler kullanılmadığı halde saptanan bu yükselmelerin önemi büyük olup farkındalığın artmasında yardımcıdır.

Sonuc olarak, özellikle viral infeksiyonlardan (COVID-19, İnfluenza gibi) sonra yoğun bakım hastalarının da İPA açısından riskli olduğu unutulmamalıdır. Bu çalışmada İPA görülme sıklığı çok yüksek olmasa da yükselme eğiliminde olduğu görülmüştür. Tanı problemliler olduğundan farkındalığın ve örnek çeşitliliğinin artması ve biyobelirteçlerin hematoloji hastaları dışında daha yaygın kullanılması gereklidir.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan alındı (Karar No: 2021-11/21 Tarih: 13.08.2021).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: NÜT, BE, HA

Analiz/Yorum: NÜT, BE, HA

Veri Sağlama: Tüm yazarlar

Yazım: NÜT, UÖ, BE

Gözden Geçirme ve Düzeltme: BE, HA

Onaylama: BE, HA

KAYNAKLAR

1. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, Jenks JD, Koehler P, Krause R, et al. COVID-19 associated pulmonary Aspergillosis (CAPA)-from immunology to treatment. *J Fungi (Basel)* 2020;6(2):91. <https://doi.org/10.3390/jof6020091>
2. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:781-803. <https://doi.org/10.1086/513943>
3. Rath B, Conrad T, Myles P, Alchikh M, Ma X, Hoppe C, et al. Influenza and other respiratory viruses: standardizing disease severity in surveillance and clinical trials. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15(6):545-68. <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1295847>
4. Hoenigl M. Invasive fungal disease complicating coronavirus disease 2019: When it rains, it spores. *Clin Infect Dis* 2021;73(7):e1645-e1648. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1342>
5. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, 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. *Clin Infect Dis* 2020;71(6):1367-76. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>
6. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(1):56-64. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-1978OC>
7. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care* 2006;10:R31. <https://doi.org/10.1186/cc4823>
8. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: An expert opinion. *Intensive Care Med* 2020;46:1524-35. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06091-6>
9. White PL, Dhillon R, Cordey A, Hughes H, Faggian F, Soni S, et al. National strategy to diagnose coronavirus disease 2019-associated invasive fungal disease in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2021;5;73(7):e1634-e1644. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1298>
10. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis* 2021;21(6):e149-e162. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30847-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30847-1)
11. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli 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(1):e1-e38. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>
12. Kaulenti D, Garnacho-Montero J, Blot S. Approach to invasive pulmonary aspergillosis in clinically ill patients. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:174-83. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000043>
13. Rath B, Conrad T, Myles P, Alchikh M, Ma X, Hoppe C, et al. Influenza and other respiratory viruses: standardizing disease severity in surveillance and clinical trials. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15:545-68. <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1295847>
14. Lamoth F, Glampedakis E, Boillat-Blanco N, Oddo M, Pagani JL. Incidence of invasive pulmonary aspergillosis among critically ill COVID-19 patients. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2020. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(12):1706-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.010>

15. Rutsaert L, Steinfors N, Van Hunsel T, Bomans P, Naesens R, Mertes H, et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *Ann Intensive Care* 2020;10(1):71. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00686-4>
16. Tozkoparan E, Çağlayan B, Dalar L, Bilaçeroğlu S, Ilgazlı A. Türkiye’de bronkoskopi uygulamaları: Bir anket çalışması. *Eurasian J Pulmonol* 2014;16:110-7. <https://doi.org/10.5152/ejp.2014.93685>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Nazmiye Ülkü TÜZEMEN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Bursa-Türkiye
E-posta: utuzemen@uludag.edu.tr