

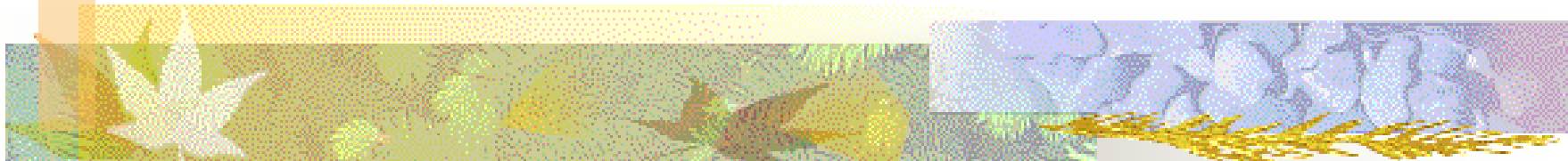
OLGU SUNUMLARI



Prof. Dr. A. Nedret KOÇ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Kayseri

OLGU SUNUMLARI-1





Olgu-1

- **Yaş:** 66
- **Cins:** Kadın
- **Tanı:** multiple myelom (MM), Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)
- **Şikayetleri:** Yürüyememe, idrar ve dışkı inkontinans
- **Hikayesinde:** hasta üç kez vinkristin, adriamisin, deksametazon (VAD) kemoterapisi almış. Hematoloji Ünitesinde OKİT yapılmış. Üç ayda bir kontrol önerilerek, remisyonda takip edilmektedir.



Hastanın araştırılmasında;

- T5-T6-T7 düzeyinde spinal ve iliak fossada kitle saptandı
- Kitle rezeksiyonu ile plazmositom olarak raporlandı
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı bağlı solunum sıkıntısı olması
- Piperasilin/tazobaktam (3x 4.5gr) başlandı
- Takiplerinde uykuya meyil, genel durum bozukluğu ve dinlemekle de ralleri oluştu

Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)

- Mediastende kısa aksı bir cm'yi geçmeyen lenf nodları
- sol hemitoraksta minimal serbest mayi
- Solda daha belirgin olmak üzere her iki akciğer alt loblarında fokal konsolidasyon alanları
- Meduller dansite artışları





Bakteriyolojik incelemede

- Balgam kültüründe; *Acinetobacter baumannii* üremesi
- Sultamisilin, kolistin ve vorikonazol tedavileri başlandı

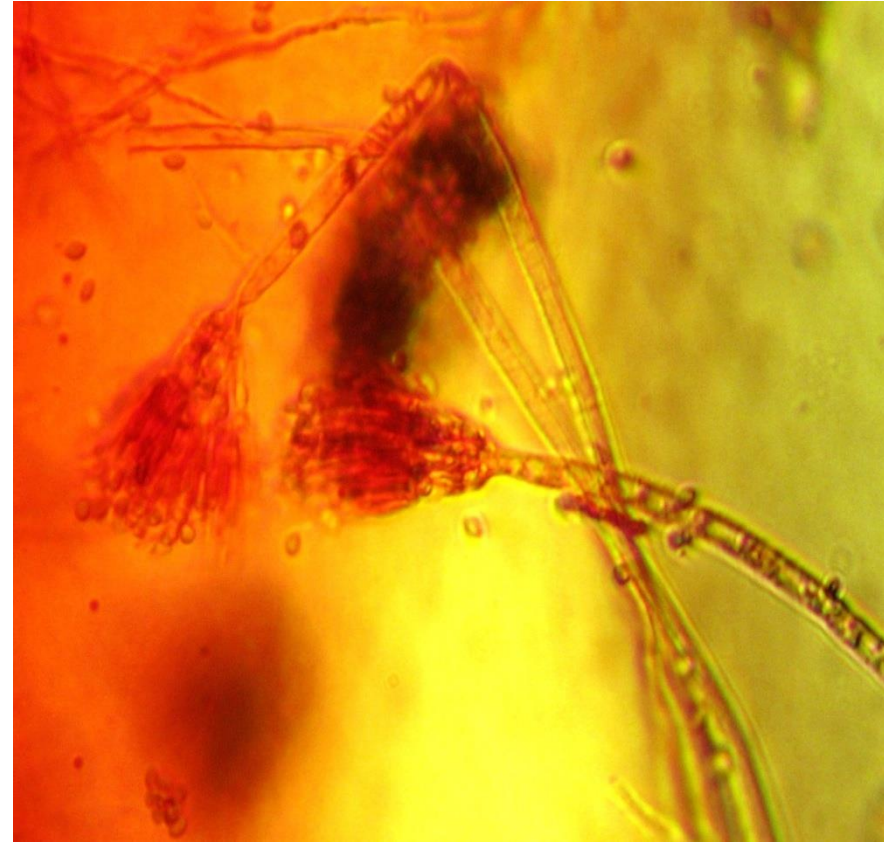
Mikolojik incelemede

- Balgam örneğinden; direkt mikroskopik inceleme; septalı hif görüldü.
- Sikloheksimidli Sabouraud dekstroza agara (SDA) hariç tüm besiyerlerinde (37 °C’de 25 °C’ye göre daha hızlı üredi) gri-yeşilimsi koloniler ve kültür ortamına yayılan **kırmızı pigment** oluşumu görüldü



Lam kültürü mikroskopik incelemede;

- Septalı, hyalen hifler, konidiyoforlar ve konidyaforlardan dallanan birkaç metül üzerinde şişe biçiminde fiyalitler ve her bir fiyalitten ayrılan yuvarlak konidyum zincirleri görüldü





Dimorfizm oluşumu araştırılması;

- İzolatın uygun ısılarda (37°C ve 25°C 'de) ve zenginleştirilmiş besiyerlerinde dimorfizm belirlenemedi.

- 
- Hastanın insan immün yetmezlik virüsü antikoru (anti-HIV) ve galaktomannan antijeni negatif olarak saptandı.



Dokunun kültüründe bu görüntüler ile hangi mantar olabilir?

- a) *Aspergillus fumigatus*
- b) *Fusarium solani*
- c) *Paecilomyces lilacinus*
- d) *Penicillium marneffe*
- e) *Talaromyces purpurogenus*



Dokunun kültüründe bu görüntüler ile hangi mantar olabilir?

- a) *Aspergillus fumigatus*
- b) *Fusarium solani*
- c) *Paecilomyces lilacinus*
- d) *Penicillium marneffe*
- e) *Talaromyces purpurogenus*



Kültürden tür düzeyinde tanımlama;

- Direkt mikroskopik inceleme; septalı hifa
- SDA agara gri-yeşilimsi koloniler ve kültür ortamına yayılan kırmızı pigment oluşumu
- Lam kültüründeki görüntüsü
- Sikloheksimide duyarlı olması
- Öncelikle *Penicillium marneffe* olarak düşünüülerek dizi analizine yapıldı.



Klinik izolatin DNA dizi analizi

- ABI 3730XL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, ABD) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Dizi analizi verisi "Multiple sequence alignment by Florence Corpet" MULTALIN sistemi (<http://multalin.toulouse.inra.fr/multalin>) kullanılarak analiz edildi ve *Talaromyces purpurogenus* ile %100 uyumlu bulundu.

- 
- Mikroskopik morfolojide *Penicillium* suşları ile uyumlu görüntü veren ve kültürde kırmızı pigment üreten her suşun ***Penicillium marneffe*** olamayacağı belirlendi.



Hasta takibi ve sonuç

- Sonraki kan ve balgam kültürlerinde üreme olmadı.
- IgG düşüklüğü olan hastaya IVIG verildi.
- Takipne ve taşikardileri devam etmesi, kan gazının respiratuvar alkaloz ile uyumlu gelmesi üzerine Toraks BT yeniden çekildi.
- İyileşen yeni ortaya çıkan nodüller ve sol üst lobda yeni ortaya çıkan konsolidasyon oluştu
- Meropenem tedavisi başlandı.
- Hastanın kendi isteği üzerine taburcu edildi yaklaşık bir ay sonra hayatını kaybettiği öğrenildi.



Talaromyces purpurogenus



Genel bilgi

- Güncel taksonomik yaklaşımlara göre *P.marneffe*i ile birlikte *P.piceum*, *P.purpurogenum* gibi türlerde *Talaromyces* cinsine transfer edilmiş ve isimleri de sırasıyla *Talaromyces marneffe*i, *T.piceus* ve *T.purpurogenus* olmuştur

Samson RA, et al. Stud Mycol 2011, 70(1):159-183.

- 
- *T. purpurogenus*, 37 °C’de üreyebilen bir toprak ve bitki patojenidir.

Zanatta R, Miniscalco B, Guarro J, et al. A case of disseminated mycosis in a German shepherd dog due to *Penicillium purpurogenum*. Med Mycol 2006;44(1):93-7.



T. purpurogenus neden olduğu hastalıklar

- İnsanlarda hematolojik hastalığı olan nadir olgularda, gelişen akciğer enfeksiyonunun patojenik etkeni olarak gösterilmiş

Novotny WE and Dixit A. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154(3):271-5.)

- Ayrıca daha az hayvanlarda da etken olabileceği bildirilmektedir

Zanatta R, et al. Med Mycol 2006;44(1):93-7.



Besiyeri yüzeyine yayılan kımızı pigment oluturanlar

- *T. marneffe*
- *T. purpurogenus*
- *T. albobiverticillius*
- *T. minioluteus*
- *P.citrinum*
- *P. janthinellum*
- *P.rubrum*

Arunmozhi Balajee S and Brandt ME. pp:1836-1852. Manual of Clinical Microbiology. 2011, 10th ed. ASM Press, Washington, DC
Frisyad JC, et al. PLoS One 2013; 8(12):e84102).

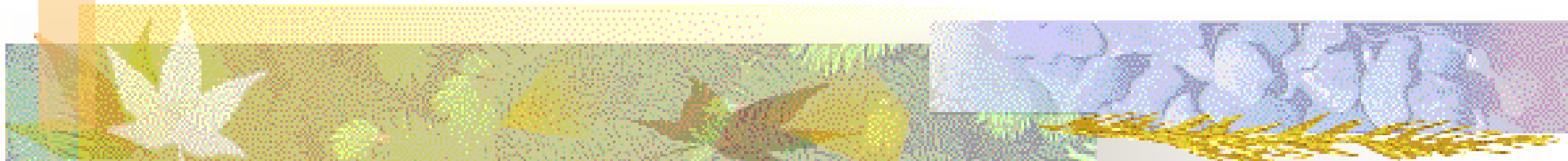
- 
- Besiyeri yüzeyine yayılan kırmızı pigmentinden dolayı ilk etapta *T. marneffe*i olarak düşündüğümüz klinik izolat, DNA dizi analizi yöntemiyle, *T.purpurogenus* ile %100 uyumlu bulunmuştur.



Sonuç olarak;

- Sistemik mantar enfeksiyonun tanısında klinik örneğin; mikroskopisinde *Penicillium* cinsine benzeyen morfoloji ve besiyeri yüzeyine yayılan kırmızı pigment varsa *T.purpureogenus* suşlarının da etken olabileceği düşünülmelidir.

OLGU SUNUMLARI-2





Olgu-1

- **Yaş:** 22
- **Cins:** Erkek
- **Tanı:** Fanconiaplastik anemisi başarısız olan allojenik kemik iliği transplantasyonu (AKİT)
- **Şikayetleri:** ikinci kez AKİT yapılmak üzere hematoloji servisine yatırıldı. Yatışından iki gün sonra, santral venöz kateter yerinde ağrısı ve ateşi oluyor
- Ampirik olarak daptomisin tedavisi başlandı.
- Nötropeni (130 lökosit/ mm^3 , 20 nötrofil/ mm^3) var
- Halen ateş devam



Abdomen manyetik rezonans (MR) incelemesinde

- Karaciğerde çok sayıda hiperintens,
 - hipointens nodüler görünümüler izlendi
- **Toraksa ait bilgisayarlı tomografi (BT);**
 - Kandidiyazis ile uyumlu olabilecek enfeksiyöz nodül lehine değerlendirildi. incelemesinde ise sol akciğer alt lobtanodüler görünümüler



Hastanın antimikrobiyal tedavisi

- İmipenem + tigesiklin + kaspofungin kombinasyonu şeklinde değiştirildi



Hastanın takibinde;

- Ateşi düşmedi.
- Yatışının 12. gününde kan kültürü alındı.

- 
- Kan kültüründe mantar üremesi oldu.
 - Birkaç gün sonra sol dizinde şişlik ve ağrı şikayeti olması üzerine hasta, ortopedi tarafından değerlendirildi.
 - Septik artrit ön tanısı ile hasta operasyona alındı.
 - Eklem içerisindeki pürülan materyal operasyon sırasında alınan sinoviyal sıvı örneğinde de kültür sonucunda **mantar** üremesi görüldü.

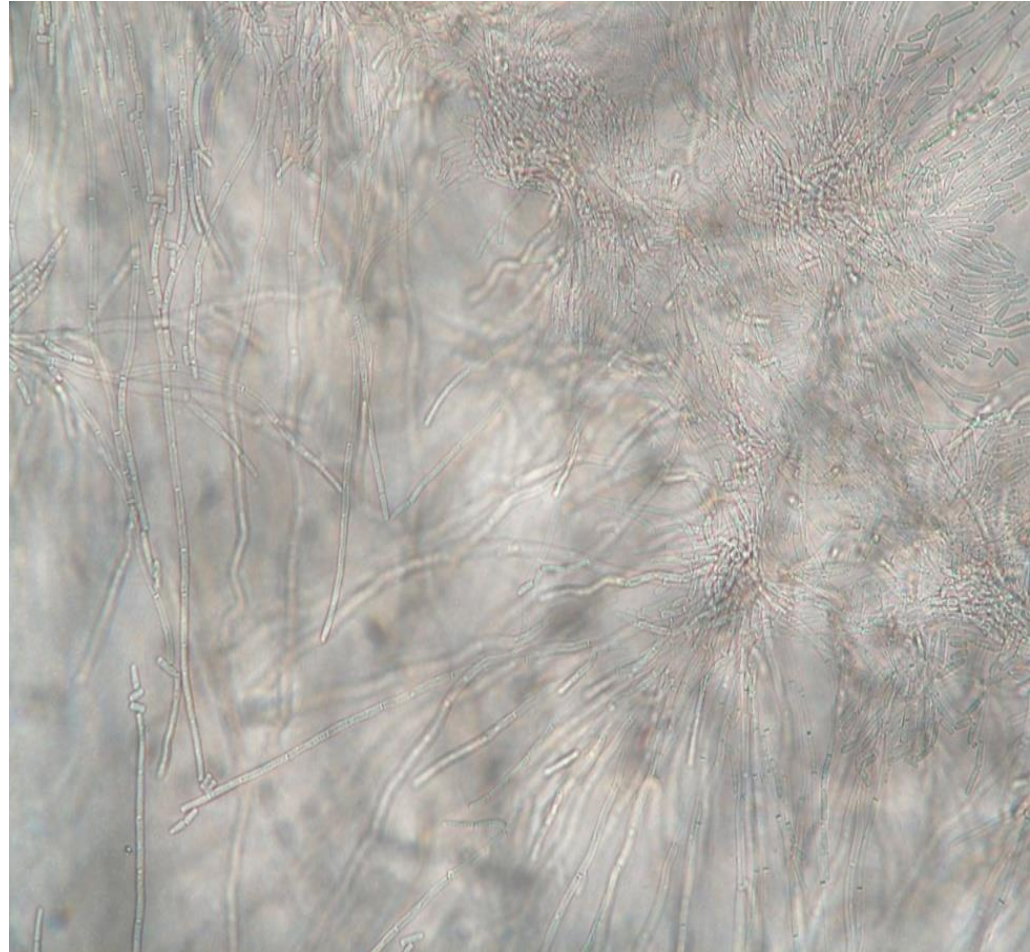
Kan kültüründe

- Mantar üremesi oldu
- SDA ‘ kolonisi;
24 saatte kuru,
buruşuk, krem
renginde maya
benzeri koloniler
saptandı.



Mısır unlu-Tween 80 agarla lam kültüründe

- Gerçek ve yalancı hifler
- Blastokonidya
- Annellokonidyalar belirlendi.



- 
- Germ tüp testi negatifti.
 - Üreaz testi negatifti.
 - Anellokonidyalar oluşturmuş
 - API 20C AUX (Biomerieux, Fransa) ile karbonhidratlardan;
 - glikoz pozitif, diğerleri negatif olduğu görüldü.
 - SDA' da 45° Cde 24 saatte üremesi belirlendi.
 - Sikloheksimid dirençli olduğu gözlemlendi.



Kan kültüründe üreyen bu mantar
aşağıdakilerden hangi olabilir?

- a) *Candida* cinsi
- b) *Rhodotorula* cinsi
- c) *Saccharomyces* cinsi
- d) *Saprochaete* cinsi
- e) *Trichosporon* cinsi



Kan kültüründe üreyen bu mantar
aşağıdakilerden hangi olabilir?

- a) *Candida* cinsi
- b) *Rhodotorula* cinsi
- c) *Saccharomyces* cinsi
- d) *Saprochaete* cinsi
- e) *Trichosporon* cinsi

- 
- Mikroskopik ve makroskopik görünüşleri
 - Karbonhidrat asimilasyon testleri,
 - Üreaz negatifliği,
 - SDA' da 45° Cde üreme olması
 - Sikloheksimid dirençli olması üzerine
 - *Saprochaete capitata* olarak tanımlandı



Suşlarını tanımlanmasının doğrulanması

- konvasyonel yöntemle *Saprochaete capitata* tanısı alan suşlar Sanger' in DNA Dizi analizi moleküler yöntemi ile de *Saprochaete capitata* olarak tanımlandı.



Bu suşun invitro antifungal duyarlılık testi için
hangi antifungal tercih edilmez?

- a)Amfoterisin B
- b)Kaspofungin
- c)Vorikonazol
- d)Flukonazol
- e)İtrakonazol



Bu suşun invitro antifungal duyarlılık testi için
hangi antifungal tercih edilmez?

a)Amfoterisin B

b)Kaspofungin

c)Vorikonazol

d)Flukonazol

e)İtrakonazol



Suşun antifungal duyarlılığı;

Antifungal	MİK(µg/mL)
Amfoterisin B	0,25
Vorikanazol	0,03
Flukonazol	2
Itrakonazol	0,06
Ketokonozol	0,125
Kaspofungin	>32



Kan kültüründe *Saprochaete capitata* üremesi

- Mevcut antimikrobiyal tedavisi değiştirilip linezolid, amfoterisin B ve vorikonazol almaya başladı.
- Mevcut antifungal tedavisine devam edilen hastanın iki gün sonra alınan kan kültüründe *Stenotrophomonas maltophilia* üremesi üzerine tedavisine trimetoprim-sülfametoksazol ve seftazidim eklendi.



Hasta takibinde

- Şuur değişikliği ve hipoksemi görülmesi üzerine entübe edilerek dahiliye yoğun bakım ünitesine devredildi.
- Yirmi altı günlük yatış süreci boyunca nötropenik olan hasta, septik şoka bağlı çoklu organ yetmezliği sebebiyle kaybedildi.



Saprochaete capitata



Saprochaete capitata

- *Blastoschizomyces capitatus*
- *Trichosporon spp.*
- *Geotrichum capitatum*
- immün sistemi baskılanmış kişilerde derinin mikroflorasında, solunum ve sindirim yolları mukozasında da bulunabilir
- Enfeksiyon etkeni olarak ilk kez 1965

Gemeinhardt H. *Zentralbl Bakteriol Orig* 1965;196(1): 121-33.



Saprochaete capitata

- Fungi

- Ascomycota

- Sacchromycetes

- Sacchromycetales

- Dipodascaceae

- *Saprochaete*

- *Saprochaete capitata*

(Diddens & Lodder) de Hoog GS, Smith MT. Stud Mycol 2004; 50:489-515.



Saprochaete capitata

- Hematolojik malignensi hastalarında daha sık sistemik enfeksiyonlardan
- Hastane enfeksiyonu ve epidemiyolojik olarak salgınlar yaptığı bildirilmektedir.
- Etkenin en sık nötroopenik hastaların kan kültürlerinden izole edildiği

Koç AN et al. Infection diseases 48; 2016: 596-603

Koç AN et al. Mikrobiyol Bul 2013; 47(4): 734-741

Girmenia C, et al. J Clin Microbiol 2005; 43(4): 1818-28

- Antifungal ajanlara dirençli olduğu rapor edilmektedir



Saprochaete capitata enfeksiyonu

- Lösemili hastalarda fungemi olgularını değerlendirmişler;
- Olguların antifungaller ile tedavi oranının %20-33
- Mortalitesinin çok yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.

Martino R, et al. Clin Infect Dis 2004; 38(3): 336-41.



Saprochaete capitata etken olarak izole edildiği;

- Akut lösemili hastaların %0.5' inde bildirilmektedir

Girmenia C., et al. J Clin Microbiol 2005; 43: 1818-28.

- fungemi olgularının;
- 1/44
- 2/214
- 3/71' inde izole edildiği bildirilmektedir

Gültekin B, Mikrobiyol Bul 2012; 46(1): 134-43.

Otağ F, İnfeksiyon Dergisi 2011; 19(4): 435-43.

Wise MG, PCR. J Med Microbiol 2007; 56:778-787.



Saprochaete capitata enfeksiyon tedavisi

- Standart bir prosedür olmadığı
- Tedavisinin zor olduğunu vurgulayan olgu sunumları ve değerlendirmeleri vardır.

Martino R, et al., CID 2004;38:336-341.

Lafayette TC, Rev Soc Bras Med Trop. 2011; 44(5): 648-50.



Saprochaete capitata neden olduğu fungemi olgularının tedavisinde;

- Kan kültüründeki suşunun üremesinden sonra itrakonazol, vorikonazol, amfoterisin B aldığını ama hastanın 17.günü kaybedildiğini belirtmişlerdir.

Lafayette TC, Rev Soc Bras Med Trop. 2011; 44(5): 648-50.

- Olguların antifungaller ile tedavi oranının %20–33 ve mortalitesinin de çok yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.

Martino R, CID 2004;38:336-341.



Saprochaete capitata suşlarına karşı invitro antifungal duyarlılık;

- Bilgiler sınırlıdır
- Referans yöntemlerle duyarlılık sınır değeri saptanmamıştır.
- İtrakonazol, vorikonazolün aktif olduğu bildirilmektedir

Koç AN et al. Infection diseases 48; 2016: 596-603

Koç AN et al. Mikrobiyol Bul 2013; 47(4): 734-741

Gültekin B, Mikrobiyol Bul 2012; 46(1): 134-43.

Girmenia, C., et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47:3985–8.



Saprochaete capitata suşlarına karşı invitro antifungal duyarlılık;

- Amfoterisin B yüksek aktivite gösterirken flusitozin, flukonazol ve itrakonazol karşı duyarlılığın azaldığını buna karşın vorikonazole duyarlılığın arttığı ileri sürülmektedir

Gadea I, et al. J. Clin. Microbiol. 2004; 42: 1832–1836.

Gültekin B, Mikrobiyol Bul 2012; 46(1): 134-43.



Bu olguda;

- Kasfofungin dışında amfoterisin B, flukonazol, ve vorikonazol için yüksek aktivite gösterdiği belirlendi



Saprochaete capitata suşlarını laboratuvarlarda tanıda;

- *Trichosporon* suşlarından ve *Geotrichum* cinsinden ayırt etmek gerekmektedir.
- Bunun için morfolojik farklılık sadece yetmemekte ayrıca biyokimyasal, fizyolojik ve moleküler testlerinde kullanılması gerektiği bildirilmektedir

Gadea I, et al. J Clin Microbiol.2004; 42: 1832–1836.



Sonuç olarak;

- *Saprochaete capitata* özellikle hematolojik malignansili ve kateterli hastaların yaşamı tehdit eden sistemik fungal enfeksiyonlarında etken olarak düşünülmelidir.
- Bu tür hastalarda ampirik antifungal seçimi dikkatli yapılmalıdır.
- *Saprochaete capitata* klinik suşlarının invitro antifungal duyarlılık sonuçlarının bildirilmesi, tanı ve tedavi politikalarda yol göstermesi bakımından önemlidir.

TEŞEKKÜRLER

