

# 24. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

## Şaşırtan İnfeksiyonlar

**Dr. Pelin İRKÖREN**

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

9 Mart 2024

Antalya / Türkiye

# Olgu

TA, 66 yaşında erkek

- **Süre:** 1 ay
- **Şikayet:**
- **Karın ağrısı**
  - Epigastrik bölgede lokalize - 5/10 şiddetinde
  - Proton pompa inhibitörü ile gerilemeyen ve yemekle artan karakterde
- **İştahsızlık**
- 20 günde 12 kg **kilo kaybı**

Tarih: 1 Şubat 2023

Yer: KUH - Gastroenteroloji Polikliniği

• İnterstisyel akciğer hastalığı ve akciğer adenokanseri → Yoğun immünosüpresif

• **7 Ocak 2023**

• Nefes darlığı → Göğüs Hastalıkları Kliniği

→ Oda havasında **SpO2:%78**

→ **İnterstisyel akciğer hastalığının akut alevlenmesi**

➤ **Metil prednizolon iv**

• 250 mg/gün -3 gün → 80mg/gün -7 gün → 64 mg/gün

➤ **TMP/SMX profilaksisi**



## 20 Ocak 2023 - İnterstisyel Akciğer Hastalığı Konseyi

- Metil prednizolon 64 mg/gün po - 3 ay içinde azaltılması
- Azatioprin 150mg/gün
- TMP/SMX profilaksisi

### 26 Ocak 2023 - Takibinde...

- **Solunum semptomlarında belirgin düzelme**

- Tat duyusunda azalma
- Miyopati
- Gastrik ağrı
- Kilo kaybı

**Steroid yan etkisi?**

1 Şubat 2023

KUH Gastroenteroloji Kliniği'ne başvurdu ve yatırıldı

**Ayırıcı ön tanılar:**

- Malignite
- Komplike gastrik ülser
- İmmünosüprese hastada CMV ilişkili gastrit

## Özgeçmiş:

- DM, HT, Hipotiroidi
- İnterstisyel akciğer hastalığı
- Subplevral yerleşimli adenokarsinom
- CABG x 4 (2016)
- Sağ AC üst lobektomi ve orta lob 'wedge' rezeksiyon
- **Sigara:** 40 paket / yıl - 7 yıl önce bırakmış
- Alkol kullanımı yok

**Soygeçmiş:** Özellik yok

## İlaçlar:

- **Metilprednizolon 32 mg/gün**
- **Azatiopürin 150 mg/gün**
- **TMP/SMX - 3 gün önce kesilmiş**  
Aspirin 1x100 mg  
Karvedilol 2x25 mg  
Atorvastatin 1x10 mg  
Levotiroksin 1x100 mcg  
Esomeprazol 1x40 mg  
Pregabalin 1x75 mg  
Metformin 2x500 mg

## Fizik Muayene:

- Bilinç açık, koopere ve oryante
- Baş boyun muayenesi doğal
- Akciğer sesleri bilateral eşit ve doğal
- Kalp sesleri ritmik, üfürüm yok
- Batın rahat, **epigastrik hassasiyet var**
- Defans ve rebound yok
- HSM yok, Traube açık, KVAH -/-
- Ek özellik yok

## Vital Bulgular:

- Ateş : 36,7 °C
- Nabız: 80 /dk
- Sistolik Kan Basıncı: 110 mmHg
- Diastolik Kan Basıncı: 68 mmHg
- Solunum Sayısı: 15 /dk
- Saturasyon: %98 (OH)

# Laboratuvar Tetkikleri

1 Şubat 2023

Test	Sonuç	Referans Değer	Test	Sonuç	Referans Değer
Lökosit sayısı	25390 /ml	Y 4000-11000	Kreatinin	0,9 mg/dL	0,8-1,3
Nötrofil Oranı	%93	Y 40-70	Üre	59 mg/dL	Y 18-55
Hemoglobin	14 g/dL	12-17	Alanin Transaminaz	32 U/L	<41
Trombosit Sayısı	121.000 /ml	D 150000-400000	Aspartat Transaminaz	25 U/L	<40
C-Reaktif Protein	121 mg/dL	Y <5	Alkale Fosfataz	104 U/L	40-130
Prokalsitonin	0,15 ng/ml	<0,25	Gama Glutamil Transferaz	149 U/L	Y 8-61
Ferritin	508 ng/mL	Y 30-400	Laktat Dehidrogenaz	306 U/L	Y 135-225
Eritrosit Sedimentasyon Hızı	47 mm/saat	Y 0-18	Total Bilirubin	1 mg/dL	0,2-1,1
HbA1c	7 g/dL	Y 4-5,7	Direkt Bilirubin	0,41 mg/dL	Y <0,3





### Abdomen BT

- Akut gastriti düşündüren ödematöz duvar kalınlaşması
- Paragastrik yağ planlarında kirlenme ve lenf nodları

1 Şubat 2023



KUH Gastroenteroloji Kliniği'ne başvurdu ve yatırıldı

**Ayırıcı ön tanılar:**

- Malignite
- Komplike gastrik ülser
- İmmünosüprese hastada CMV ilişkili gastrit

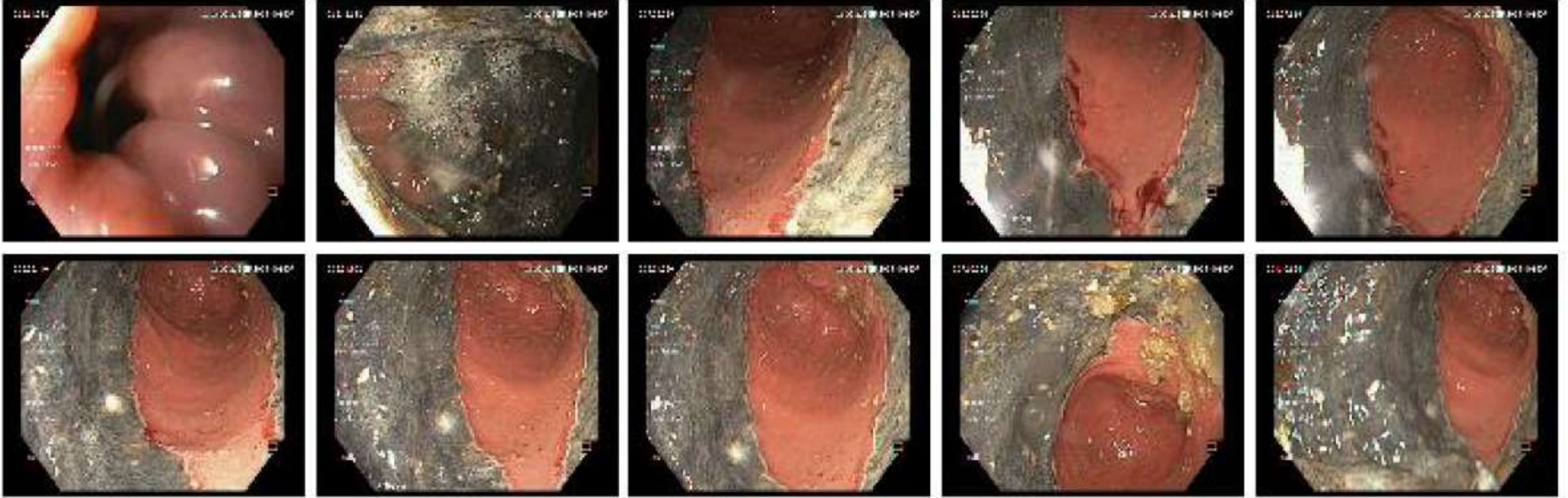
2 Şubat 2023



Özefagogastroduodenoskopi

## Patoloji Raporu:

Morfolojik bulgular mukormikoz ile uyumlu



### PATOLOJİK TANI:

MİDE ÜLSER; ENDOSKOPIK BİYOPSİ:

- MANTAR KOLONİZASYONU İLE UYUMLU PAS VE GÜMÜŞ POZİTİF HİFOSPOR YAPILARI, BAKTERİ KOLONİLERİ VE NEKROTİK ÜLSER İÇEREN AKUT GASTRİT VE REAKTİF/SEKONDER DEĞİŞİKLİKLER (BKZ NOT).

1 Şubat 2023



Hasta, KUH Gastroenteroloji Kliniği'ne yatırıldı

2 Şubat 2023



Özefagogastroduodenoskopi

3 Şubat 2023



İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
**Lipozomal amfoterisin B 1x10 mg/kg/gün**

9 Şubat 2023



Genel Cerrahi  
**Subtotal gastrektomi**

Kültür, Doku Biyopsisi (Tüp Kodu: 1601807368) (Sonuç: 13/02/2023 15:06)

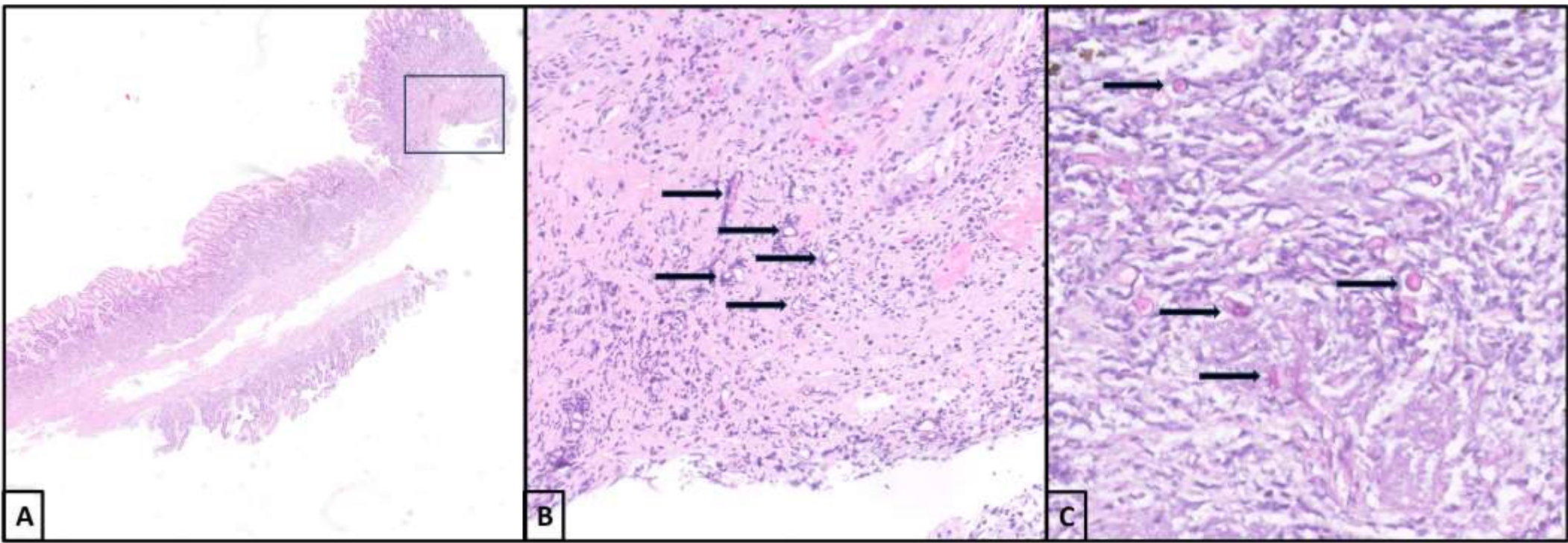
Direkt Mikroskopi

Gram Boyama : Gram negatif çomaklar ve maya hücreleri görüldü.

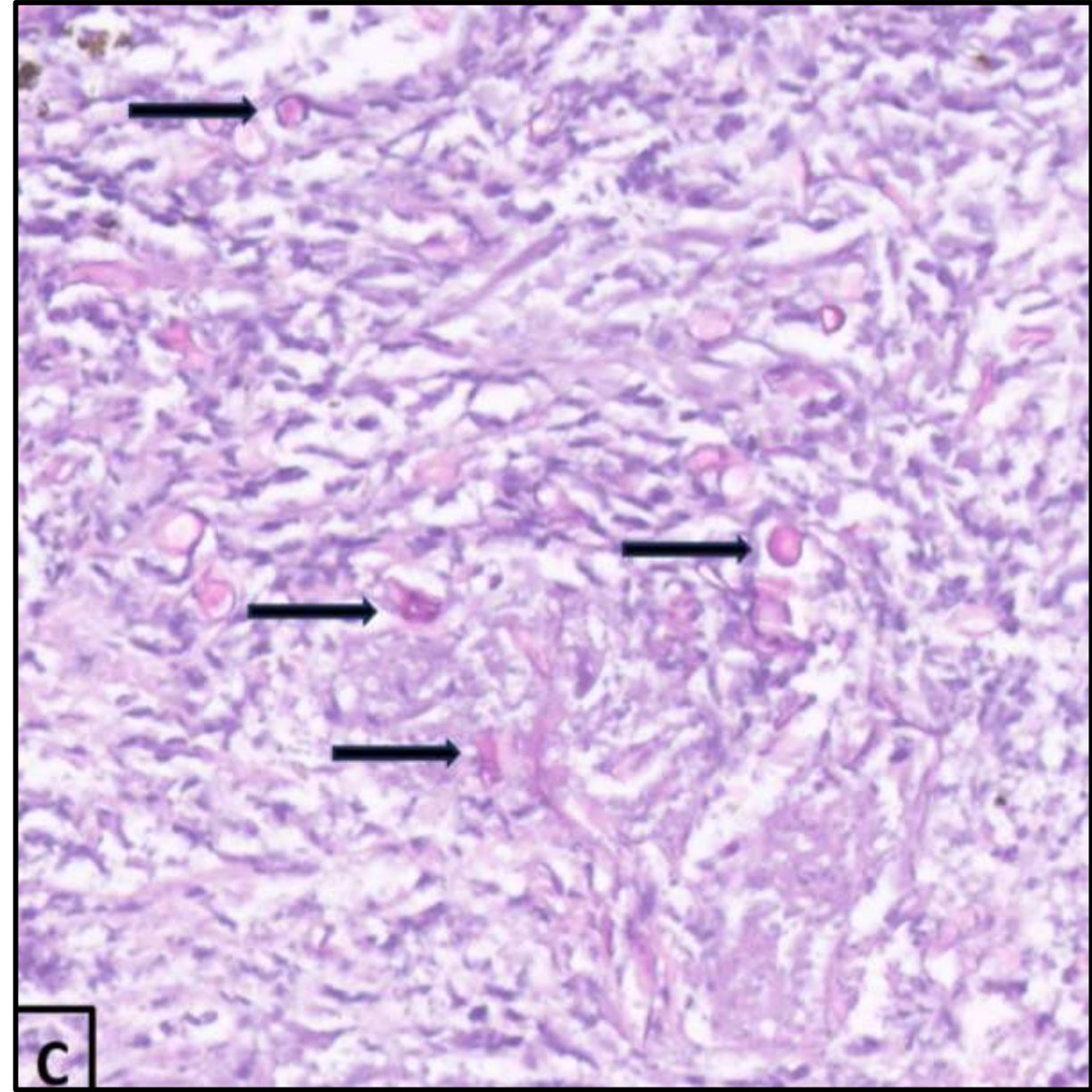
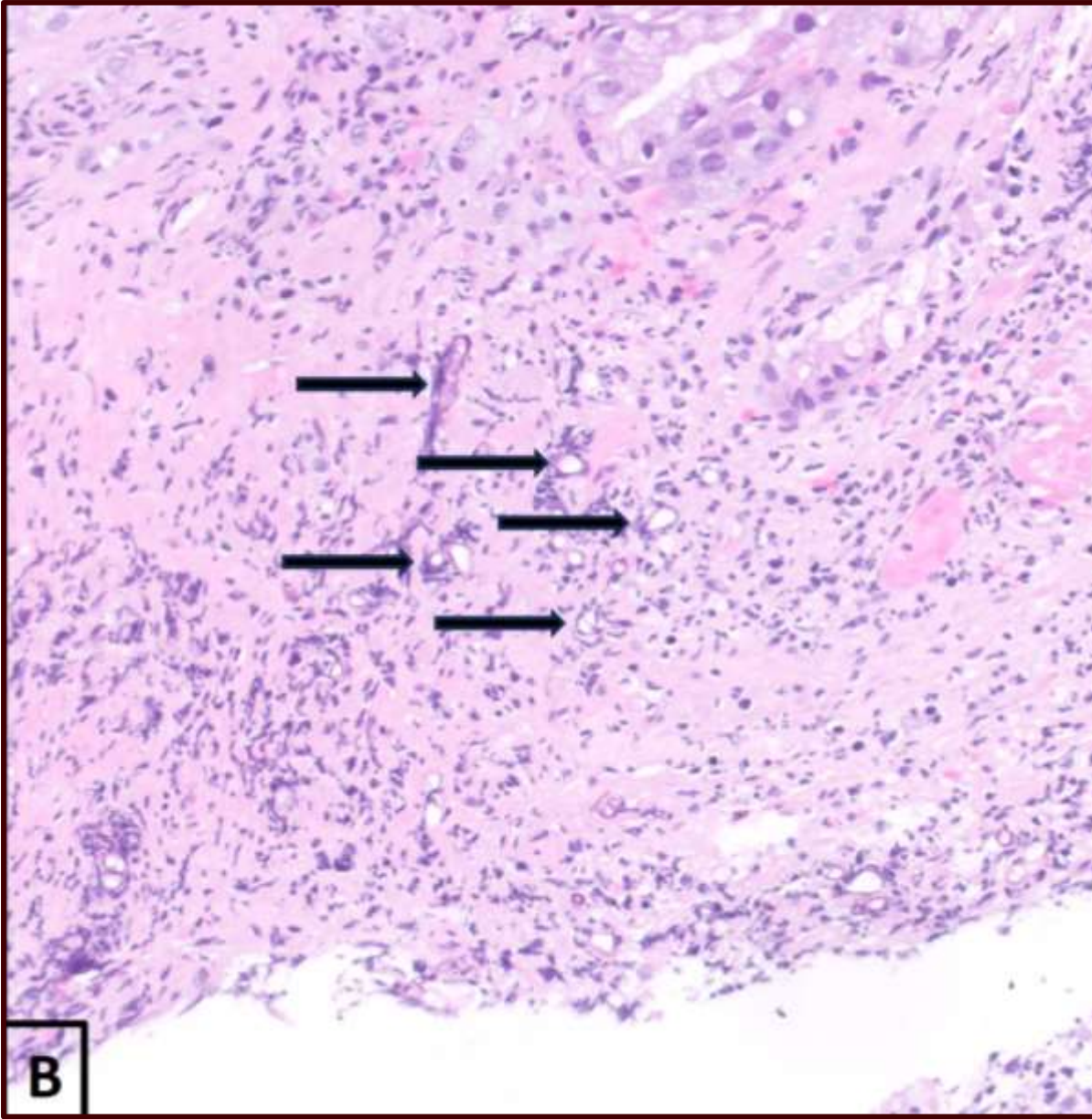
Kültür Sonucu

*Candida glabrata*, *Escherichia coli*





- **Subtotal Gastrektomi: - MUKORMIKOZ, ANJİOİNVAZİF**
- Mukozada yaygın ülserasyon ve duvarda **geniş nekroz alanları**
- Lümeninde, lamina propriada ve muskuler tabakada **GMS ve PAS** ile boyanan **yaygın fungal hif yapıları**
- Multiple alanda **damar invazyonu**
- **Omentum: - MUKORMIKOZ, ANJİOİNVAZİF**
- Omentumda geniş **nekroz alanları ve damar invazyonları**



- Hif yapıları **PAS** boyasında **pozitif reaksiyon**

**9 Şubat 2023**



Post-operatif GYBÜ takibi  
Lipozomal amfoterisin B 10 mg/kg/gün  
İmmunosupresif tedavilerinin en kısa sürede azaltılarak kesilmesi

**17 Şubat 2023**



Duodenum perforasyonu ve batin içi kanama

**22 Şubat 2023**



**Akut batin tablosu**

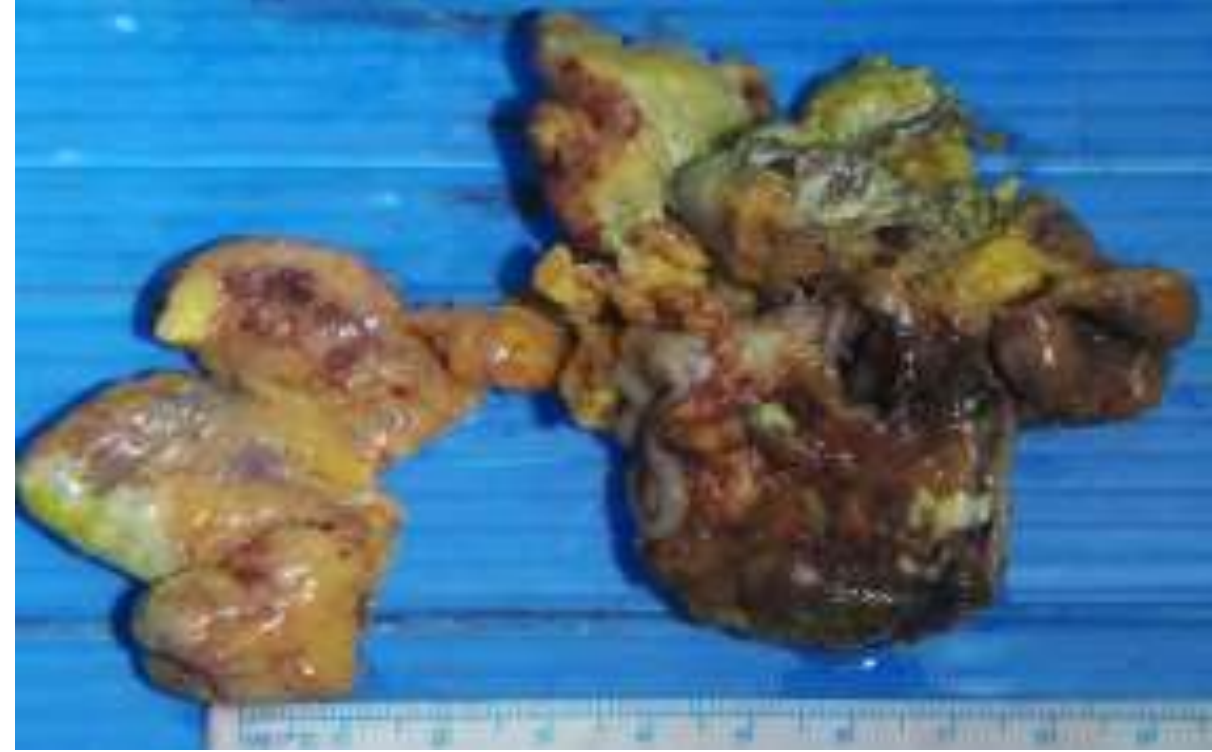
Laparotomi + kısmi transvers kolon rezeksiyonu + uç kolostomi



## Transvers Kolon:

- Serozada **mukormikoz** ile uyumlu **hif toplulukları**
- Perforasyon (1 cm)
- Mukozal ülserasyon
- Subserozal **yağ nekrozu**, serozit
- Damar lümenlerinde **trombüs** formasyonu
- **İskemik nekroz** ile karakterli fragmanlar

- **Omentum kesitleri:**
- **Fungal sporlar** görüldü
- Mukor ile uyumlu hif yapısı **saptanmadı**



# 26 Cerrahi Operasyon

6 Mart 2023

Laparotomi

14 Mart 2023

Laparotomi, Kolesistektomi

20 Mart 2023

Laparotomi

23 Mart 2023

Yara yeri debridmanı, VAC takılması

28 Mart 2023

Yara yeri debridmanı, VAC deęiřimi

31 Mart 2023

Yara yeri debridmanı, VAC deęiřimi

4 Nisan 2023

Yara yeri debridmanı, VAC deęiřimi

7 Nisan 2023

Yara yeri debridmanı, VAC deęiřimi

12 Nisan 2023

Yara yeri debridmanı, VAC deęiřimi

15 Nisan 2023

Yara yeri debridmanı, VAC deęiřimi

18 Nisan 2023

Yara yeri debridmanı, VAC deęiřimi

20 Nisan 2023

Yara yeri debridmanı, VAC deęiřimi

24 Nisan 2023

Yara yeri debridmanı, VAC deęiřimi

28 Nisan 2023

Laparotomi

9 Mayıs 2023

Laparotomi

13 Mayıs 2023

Laparotomi

22 Mayıs 2023

Yara yeri debridmanı, VAC deęiřimi

25 Mayıs 2023

Yara yeri debridmanı, VAC deęiřimi

30 Mayıs 2023

Yara yeri debridmanı, VAC deęiřimi

2 Haziran 2023

Yara yeri debridmanı, VAC deęiřimi

4 Haziran 2023

Yara yeri debridmanı, VAC deęiřimi

8 Haziran 2023

Yara yeri debridmanı, VAC deęiřimi

11 Haziran 2023

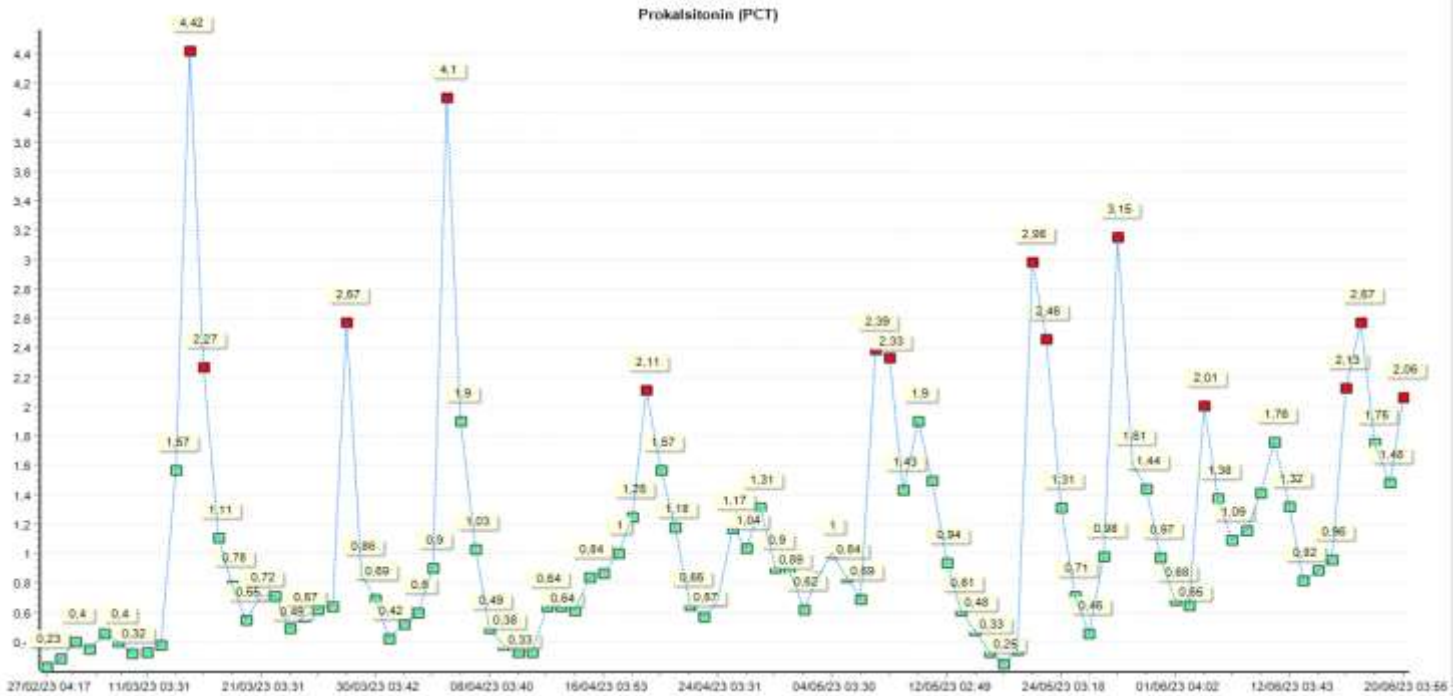
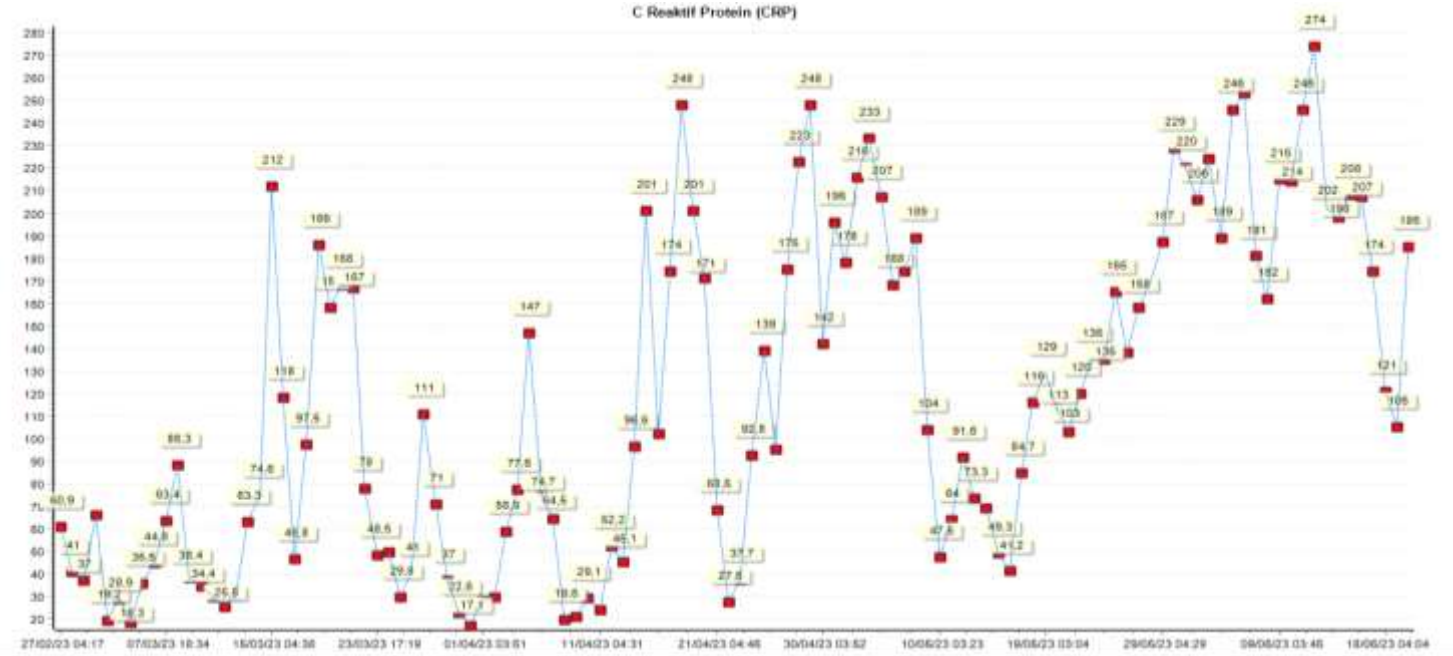
Yara yeri debridmanı, VAC deęiřimi

15 Haziran 2023

Yara yeri debridmanı, VAC deęiřimi

- **Komplikasyonlar- 4 ay**
- Cerrahi alan infeksiyonu
- Aspirasyon pnömonisi
- Karaciğer yetmezliği
- Hepatik ensefalopati

- CMV
- *Aspergillus* spp.
- *Pneumocystis jirovecii* **tespit edilmedi**



## Antibiyotik Duyarlılığı

### Klebsiella pneumoniae

Amikasin	Dirençli	MİK Değeri: 32.0
İmipenem	Dirençli	MİK Değeri: $\geq 16.0$
Piperasillin tazobaktam	Dirençli	MİK Değeri: $\geq 128.0$
Seftazidim	Dirençli	MİK Değeri: $\geq 32.0$
Siprofloksasin	Dirençli	MİK Değeri: $\geq 4.0$
Trimetoprim sulfametoksazol	Dirençli	MİK Değeri: $\geq 320.0$
Amoksisilin klavulanik asit	Dirençli	MİK Değeri: $\geq 64.0$
Ertapenem	Dirençli	MİK Değeri: $\geq 8.0$
Kolistin		MİK Değeri: 1
Meropenem (menenjit dışı)	Dirençli	MİK Değeri: $\geq 16.0$
Sefepim	Dirençli	MİK Değeri: $\geq 32.0$
Seftazidim avibaktam	Dirençli	
Seftriakson (menenjit dışı)	Dirençli	MİK Değeri: $\geq 64.0$

Trakeal aspirat ve batin içi kültürlerindeki üremeleri sebebi ile geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri aldı

**20 Haziran 2023**

- Lipozomal amfoterisin B tedavisi 138 gün süre ile devam edildi
- **Yatışının 140. günü → Eksitus**

# MUKORMIKOZ

# Mukormikoz

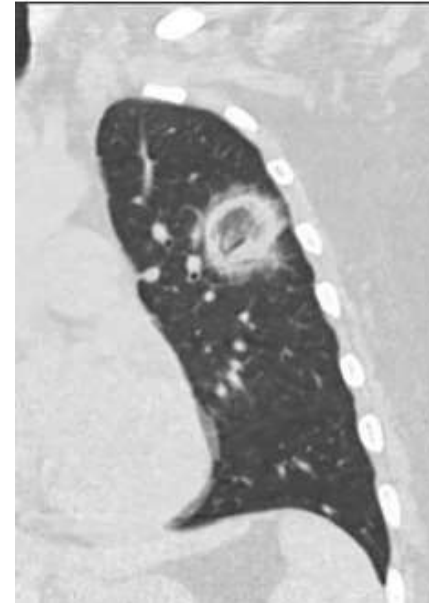
- Sporangiosporların solunması
- Kontamine yiyeceklerin tüketilmesi
- Travma sonucu deriye inokülasyon
- **İnfeksiyon bölgesinde damar invazyonu**
- Kanama
- Tromboz
- Nekroz

## Risk faktörleri

- Hematolojik maligniteler
- Uzamış nötropeni
- Kontrolsüz DM – Diyabetik ketoasidoz
- **Uzun süre kortikosteroid kullanımı**
- Demir birikimi
- Travma
- Damar içi ilaç kullanımı
- Prematüre doğum
- Malnütrisyon
- COVID-19

# Mukormikoz

1. Rinoserebral mukormikoz
2. Pulmoner mukormikoz
3. Kutanöz mukormikoz
- 4. Gastrointestinal mukormikoz**
5. Dissemine mukormikoz
6. Nadir formlar:
  - Endokardit, osteomyelit, peritonit, nefrit



Lancet Infect Dis 2019; 19: e405–21

Clinical Infectious Diseases 2012;54(S1):S23–34

RadioGraphics 2020; 40:656–666 <https://doi.org/10.1148/rg.2020190156>



# Gastrointestinal Mukormikoz

Mide > Kolon > İnce barsak

## Semptom ve Bulgular:

- Karın ağrısı
- İshal
- Kilo kaybı
- Abdominal kitle
- Kanama
- Perforasyon
- Peritonit
- Nekrotizan enterokolit



“We are what we eat!”

## Invasive intestinal mucormycosis: A case report and review of the literature

Marianne Martinello <sup>a,\*</sup>, Adam Nelson <sup>a</sup>, Leon Bignold <sup>b</sup>, David Shaw <sup>a</sup>

### Nasıl bulaşır?

- Fermente süt ürünleri
  - **Yoğurt, tereyağı, kefir, kımız**
- Kurutulmuş ekmek ürünleri
- Fermente yulaf ürünleri
- Mısırdan yapılan fermente alkol ürünleri
- Kontamine bitkisel ve homeopatik ilaçlar

➤ *Rhizopus oryzae*



# FDA receives dozens of reports of illness from yogurt

AP

Published 11:25 a.m. ET Sept. 10, 2013



## Key Points

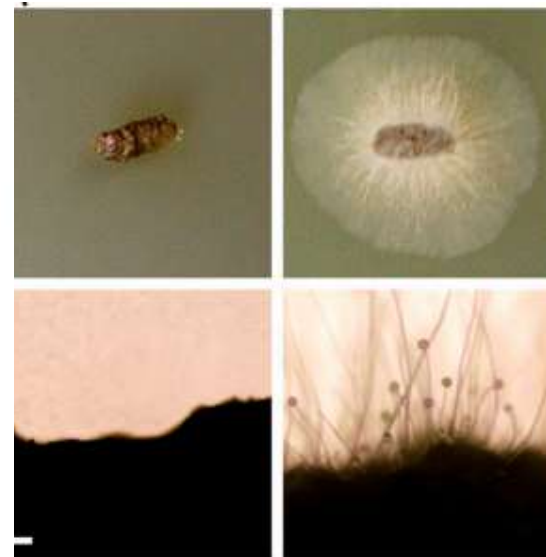
- Chobani last week told grocery stores to **destroy 35 varieties of yogurt** reported to have been **contaminated by a mold** associated with dairy products.
- The affected yogurt cups have expiration dates between Sept. 11 and Oct. 7.
- Health officials have said the yogurt is not a public health threat, but the company said last week the **“mold can act as an opportunistic pathogen for those with compromised immune systems.”**

# Analysis of a Food-Borne Fungal Pathogen Outbreak: Virulence and Genome of a *Mucor circinelloides* Isolate from Yogurt

Soo Chan Lee,<sup>a</sup> R. Blake Billmyre,<sup>a</sup> Alicia Li,<sup>a</sup> Sandra Carson,<sup>b</sup> Sean M. Sykes,<sup>c</sup> Eun Young Huh,<sup>d</sup> Piotr Mieczkowski,<sup>e</sup> Dennis C. Ko,<sup>a,f</sup> Christina A. Cuomo,<sup>c</sup> Joseph Heitman<sup>a</sup>

Department of Molecular Genetics and Microbiology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA<sup>a</sup>; Dental Department, Corpus Christi State Supported Living Center, Corpus Christi, Texas, USA<sup>b</sup>; Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, Massachusetts, USA<sup>c</sup>; Division of Gastroenterology and Hepatology, Center for Gastrointestinal Biology and Disease, University of North Carolina at Chapel Hill, North Carolina, USA<sup>d</sup>; Department of Genetics, School of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA<sup>e</sup>; Department of Medicine, and Center for Human Genome Variation, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA<sup>f</sup>

**ABSTRACT** Food-borne pathogens are ongoing problems, and new pathogens are emerging. The impact of fungi, however, is largely underestimated. Recently, commercial yogurts contaminated with *Mucor circinelloides* were sold, and >200 consumers became ill with nausea, vomiting, and diarrhea. Mucoralean fungi cause the fatal fungal infection mucormycosis, whose incidence has been continuously increasing. In this study, we isolated an *M. circinelloides* strain from a yogurt container, and multi-locus sequence typing identified the strain as *Mucor circinelloides* f. *circinelloides*. *M. circinelloides* f. *circinelloides* is the most virulent *M. circinelloides* subspecies and is commonly associated with human infections, whereas *M. circinelloides* f. *lusitanicus* and *M. circinelloides* f. *griseocyanus* are less common causes of infection. Whole-genome analysis of the yogurt isolate confirmed it as being close to the *M. circinelloides* f. *circinelloides* subgroup, with a higher percentage of divergence with the *M. circinelloides* f. *lusitanicus* subgroup. In mating assays, the yogurt isolate formed sexual zygospores with the (−) *M. circinelloides* f. *circinelloides* tester strain, which is congruent with its sex locus encoding SexP, the (+) mating type sex determinant. The yogurt isolate was virulent in murine and wax moth larva host systems. In a murine gastromucormycosis model, *Mucor* was recovered from fecal samples of infected mice for up to 10 days, indicating that *Mucor* can survive transit through the GI tract. In interactions with human immune cells, *M. circinelloides* f. *lusitanicus* induced proinflammatory cytokines but *M. circinelloides* f. *circinelloides* did not, which may explain the different levels of virulence in mammalian hosts. This study demonstrates that *M. circinelloides* can spoil food products and cause gastrointestinal illness in consumers and may pose a particular risk to immunocompromised patients.





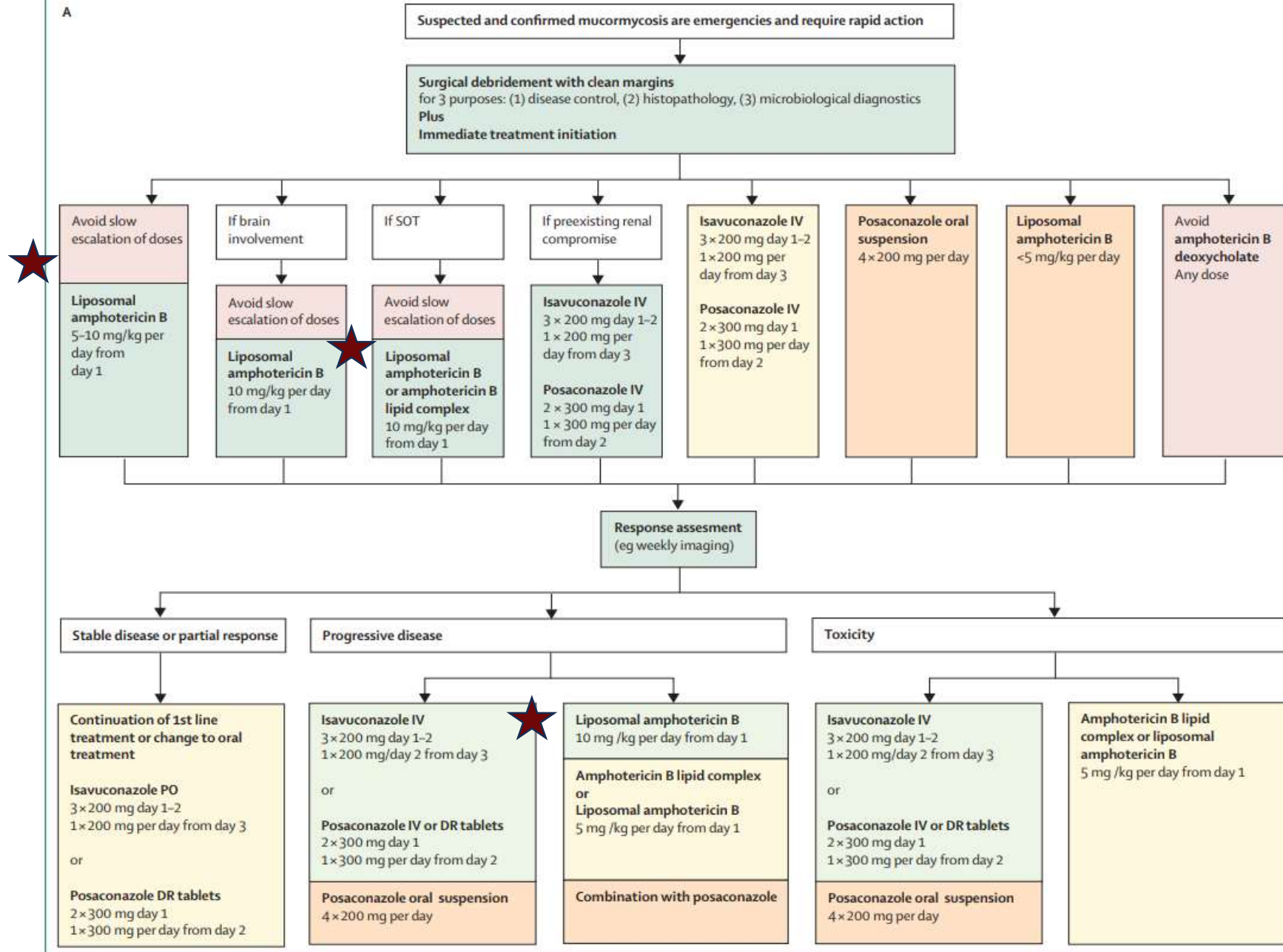
# Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

*Oliver A Cornely, Ana Alastruey-Izquierdo, Dorothee Arenz, Sharon C A Chen, Eric Dannaoui, Bruno Hochhegger, Martin Hoenigl, Henrik E Jensen, Katrien Lagrou, Russell E Lewis, Sibylle C Mellinghoff, Mervyn Mer, Zoi D Pana, Danila Seidel, Donald C Sheppard, Roger Wahba, Murat Akova, Alexandre Alanio, Abdullah M S Al-Hatmi, Sevtap Arikan-Akdagli, Hamid Badali, Ronen Ben-Ami, Alexandro Bonifaz, Stéphane Bretagne, Elio Castagnola, Methee Chayakulkeeree, Arnaldo L Colombo, Dora E Corzo-León, Lubos Drgona, Andreas H Groll, Jesus Guinea, Claus-Peter Heussel, Ashraf S Ibrahim, Souha S Kanj, Nikolay Klimko, Michaela Lackner, Frederic Lamothe, Fanny Lanternier, Cornelia Lass-Floerl, Dong-Gun Lee, Thomas Lehrnbecher, Badre E Lmimouni, Mihai Mares, Georg Maschmeyer, Jacques F Meis, Joseph Meletiadis, C Orla Morrissey, Marcio Nucci, Rita Oladele, Livio Pagano, Alessandro Pasqualotto, Atul Patel, Zdenek Racil, Malcolm Richardson, Emmanuel Roilides, Markus Ruhnke, Seyedmohajtaba Seyedmousavi, Neeraj Sidharthan, Nina Singh, János Sinko, Anna Skiada, Monica Slavin, Rajeev Soman, Brad Spellberg, William Steinbach, Ban Hock Tan, Andrew J Ullmann, Jörg J Vehreschild, Maria J G T Vehreschild, Thomas J Walsh, P Lewis White, Nathan P Wiederhold, Theoklis Zaoutis, Arunaloake Chakrabarti, for the Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group*

- Epidemiyoloji
- Tanı
  - ✓ Histopatoloji
  - ✓ Kültür ve Duyarlılık
  - ✓ Moleküler Testler
  - ✓ Görüntüleme
- Tedavi

Strongly recommended
  Moderately recommended
  Marginally recommended
  Recommended against

A



# Aklımızda Kalanlar...

- Nadir, ancak mortal seyredabilen fırsatçı bir infeksiyon
- Solunum yollarında daha sık ancak farklı lokalizasyonlarda atipik şekilde kendini gösterebilir
- Erken dönemde multidisipliner yaklaşımla etkenin tanınması ve tür tayini yapılması önemli
  - Erken tanı
  - Altta yatan risk faktörlerinin düzeltilmesi
  - Antifungal tedavi
  - Cerrahi eksizyon ve kaynak kontrolü

Kontrol altına alınabilir



“  
**Kadınları geride  
bırakan toplum, geride  
kalmaya mahkumdur.**

*K. Atatürk*

Teşekkürler...