

Akut Myeloid Lösemi Tanılı Hastada *Fusarium proliferatum* Tür Kompleksi'nin Neden Olduğu Fungemi: Nadir Bir Olgusu sunumu

Fungemia Caused by *Fusarium proliferatum* Species Complex in a Patient with Acute Myeloid Leukemia: A Rare Case Report

Burak Ezer¹ , Alperen Ceylan² , Seda Nur Arazı-Kan⁵ , Selin Uğraklı² , Rukiyye Bulut³ , Sinan Demircioğlu⁴ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Konya, Türkiye;

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye; ³Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye; ⁴Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye; ⁵Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Afyon, Türkiye

ÖZET

İnvazif küf mantarı enfeksiyonlarının en önemli risk faktörleri arasında; organ nakli, hematolojik maligniteler, yoğun bakımda uzun süre yatış, uzun süreli antibiyotik ve glukokortikoid tedavisi yer almaktadır. Türkiye'de ve dünyada invazif küf mantarlarının epidemiyolojisiyle ilgili veriler sınırlıdır. Literatürde bildirilen birçok fungemi olgusunda çeşitli *Fusarium* türleri patojen olarak saptanmış olmakla birlikte, *Fusarium proliferatum* tür kompleksi'nin neden olduğu fungemi olguları oldukça nadirdir. Bu yazıda, akut myeloid lösemi (AML) tanılı hastada *F. proliferatum* tür kompleksine bağlı gelişen ve farklı klinik özellikler gösteren fungemi olgusu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: *Fusarium proliferatum*, küf, fungemi

ABSTRACT

Organ transplantation, hematologic malignancies, prolonged intensive care unit stay, long-term antibiotic exposure, and glucocorticoid therapy are among the major risk factors for invasive mold infections. Data on the epidemiology of invasive mold infections are limited both in Türkiye and worldwide. Although various *Fusarium* species have been reported as pathogens in many fungemia cases, fungemia caused by the *Fusarium proliferatum* species complex is exceedingly rare in the literature. In this report, we present a case of fungemia due to the *Fusarium proliferatum* species complex in a patient with acute myeloid leukemia (AML), highlighting the distinct clinical features observed in this case.

Keywords: *Fusarium proliferatum*, mold, fungemia

GİRİŞ

İnvazif küf mantarı enfeksiyonlarının en önemli risk faktörleri arasında; organ nakli, hematolojik maligniteler, yoğun bakımda uzun süre yatış, uzun süreli antibiyotik ve glukokortikoid tedavisi, ileri yaş ve operasyon öyküsü yer almaktadır (1). Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisinin erken dönemlerinde sekonder mantar enfeksiyonlarının %1'den az olduğu bildirilmişken, pandeminin ilerleyen evrelerinde uygunsuz antibiyotik ve steroid kullanımı ile enfeksiyon kontrol önlemlerinden sapmalar nedeniyle invazif mantar enfeksiyonlarının insidansında artış gözlenmiştir (2). Pandemi döneminde yapılmış çok merkezli bir çalışmada; COVID-19 tanısı ile yatan hastaların yaklaşık %6'sında invazif mantar enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir (2). COVID-19 pandemisi sonrasında ise giderek artan sayıda küf mantarı enfeksiyonu rapor edilmektedir (2).

Fusarium türleri, *Aspergillus* ve *Zygomycetes* türleriyle beraber en sık invazif mantar enfeksiyonuna neden olan küf mantarları arasında yer almaktadır. *Fusarium* türüne ait mantarlar çeşitli mikotoksinler sentezleyerek özellikle immünoşüpresif hastalarda keratit, endoftalmi, arterit, sellülit, sinüzit, pnömöni, osteomyelit, nekrotizan ülserler, fungemi gibi ciddi klinik tablolara yol açabilmektedirler (3).

Bu yazıda, akut myeloid lösemi (AML) tanılı bir hastada *Fusarium proliferatum* tür kompleksinin neden olduğu, farklı klinik özellikler gösteren bir fungemi olgusu sunuldu.

Cite this article as: Ezer B, Ceylan A, Arazı-Kan SN, Uğraklı S, Bulut R, Demircioğlu S. [Fungemia caused by *Fusarium proliferatum* species complex in a patient with acute myeloid leukemia: A rare case report]. Klinik Derg. 2025;38(3):198-200. Turkish. **Sorumlu Yazar / Correspondence:** Burak Ezer, E-posta / E-mail: dr.burakezer@gmail.com, **Geliş / Received:** 27 Temmuz / July 2024, **Kabul / Accepted:** 20 Haziran / June 2025, **Yayın Tarihi / Published Date:** ... / ... 2025, **DOI:** 10.36519/kd.2025.5088

OLGU

Akut myeloid lösemi M4 tanılı 44 yaşındaki erkek hasta kemik iliği transplantasyonu planı ile hastanemiz hematoloji servisinde izlenmekteyken ateş, üşüme ve titreme şikâyetleri gelişti. Ek kronik rahatsızlığı olmayan hastanın, son bir ay içinde moksifloksasin kullanma öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde Glaskow Koma Skalası (GKS) skoru 11, vücut sıcaklığı 37.6°C, kan basıncı 100/70 mmHg, nabızı 105/dk olarak saptandı. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Kan tetkiklerinde; lökosit $0.01 \times 10^3/\mu\text{l}$, hemoglobin 8.3 g/dl, trombosit $39 \times 10^3/\mu\text{l}$, serum laktat 4.1 mmol/l, C-reaktif protein (CRP) 319.64 mg/l, prokalsitonin 1.03 $\mu\text{g/l}$ olarak belirlendi. Yoğun bakım ünitesine yatırılan hastada CRP, prokalsitonin ve serum laktat düzeylerinde belirgin artış saptanması üzerine, iki set periferik venöz kan kültürü alındıktan sonra, septik şok ön tanısıyla ampirik olarak intravenöz (İV) 3x1 gr meropenem ve 2x400 mg yükleme dozunda + 1x400 mg idame dozunda teikoplanin tedavisi başlandı.

Antimikrobiyal tedavi öncesinde alınan iki aerobik kan kültüründe, BD BACTEC™ Plus Aerobic/F kültür şişeleri (Becton, Dickinson and Company, Sparks, MD, ABD) kullanılarak yapılan inkübasyonun 9. saatinde pozitif sinyal alındı. Ardından yapılan Gram boyama mikroskopisinde soluk renkli, Gram negatif septalı hifler ve Gram pozitif makrokonidyumlar izlendi. Örnekler eş zamanlı olarak koyun kanlı agar, “eosin-methylene blue” (EMB) agar ve Sabouraud dextrose agar (SDA) besiyerlerine ekildi ve 36°C’de yapılan inkübasyon sonrasında besiyerleri her gün kontrol edildi; üçüncü günde tüm besiyerlerinde yalnızca küf mantarı üremesi saptandı, bakteri kolonisi gözlenmedi (Şekil 1 ve Şekil 2).

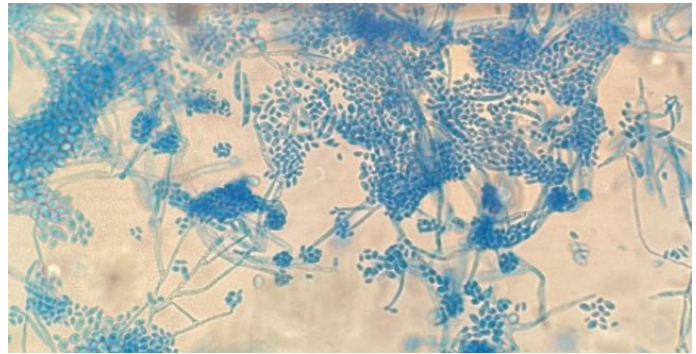
İzole edilen küf mantarı suşlarının 5.8 rRNA gen bölgeleri Sanger yöntemiyle sekanslanıp, ITS1 (5'-TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3') ve ITS4 (5'-TCCTCCGCTTATTGATATGC-3') primerleri kullanılarak Applied Biosystems™ Proflex Thermal Cycler (Thermo Fisher Scientific, ABD) cihazında çoğaltıldı. Elde edilen diziler “BLAST” arama motoru (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>) üzerinden daha önce tanımlanmış ve depolanmış ITS1-5.8S-ITS2 dizileri ile karşılaştırıldı. Etken olarak *F. proliferatum* tür kompleksi tanımlandı. Akut faz reaktanlarında anlamlı gerileme olmayan hastanın iki kan kültüründe *F. proliferatum* tür kompleksi üremesi olması nedeniyle antifungal duyarlılık testi yapıldı. Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri: amfoterisin B için 1.0 $\mu\text{g/ml}$, izavukonazol için 8.0 $\mu\text{g/ml}$, posakonazol için >16 $\mu\text{g/ml}$ ve vorikonazol için 16.0 $\mu\text{g/ml}$ olarak saptandı. Hastanın yatışının üçüncü gününde ampirik olarak başlanan amfoterisin B tedavisine 5 mg/kg/gün dozunda devam edildi. Kraniyal, sinüzit, batın ve toraks bölgelerine yönelik yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerinde fungal odak düşündürecek bir bulgu saptanmadı. Transtorasik ekokardiyografide valvüler vejetasyon izlenmedi. Her iki gözün oftalmoskopik muayenesinde ise keratit lehine herhangi bir bulgu saptanmadı. Antifungal tedavi başladıktan üç gün sonra alınan kontrol kan kültürlerinde küf mantarı üremesi olmadı. Ancak hasta, tüm tedavilere rağmen yatışının dokuzuncu gününde eksitus oldu.

İRDELEME

Fusarium cinsi mantarlar toprak, su ve bitkilerde yaygın bulunabilen küf mantarlarıdır. Olgumuzda, literatürle uyumlu şekilde Gram boyama ile küf mantarı şüphesinin oluşması üzerine örnekler koyun kanlı agar, EMB agar ve SDA besiyerlerine ekildi ve uzun süreli inkübasyon uygulandı. *Fusarium* türü mantar kolonileri besiyerlerinde üçüncü günde üredi. Ancak kan kültür sisteminde inkübasyonun dokuzuncu saatinde pozitif sinyal alınmasının, şişelerdeki zengin besin içeriğine ve plazmadaki



Şekil 1. Sabouraud Dekstroza Agar Besiyerinde Üreyen *Fusarium* Kolonilerinin Görüntüleri



Şekil 2. *Fusarium* Yapılarının Laktofenol Pamuk Mavisi Boyasındaki Mikroskopik Görüntüsü

demir gibi faktörlerin etkisiyle mantar üremesinin daha hızlı saptanmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Lösemi hastalarında, invazif *Fusarium* infeksiyonlarının en önemli risk faktörü uzamış nötropeni varlığıdır. Hematolojik hastalığı olan 84 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, *Fusarium* infeksiyonunun akut lösemili hastalarda %56 oranıyla daha sık görüldüğü ve hastaların çoğunun (%83) tanı anında nötropenik olduğu bildirilmiştir (4). Olgumuzda da AML tanısı ve nötropenik kan tablosu olması nedeniyle hasta, invazif *Fusarium* infeksiyonu açısından yüksek risk altındadır. İnvazif *Fusarium* infeksiyonları; keratit, pnömöni, dermatit, miyalji, sinüzit, endoftalmi, fungemi gibi çok farklı klinik bulgularla seyredebilir (5). Fransa’da bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada, 10 yıllık sürede izole edilen 715 *Fusarium* suşunun %83.5’inin ayak tırnağından, %8.1’inin el tırnağından, %5.6’sının göz örneklerinden ve yalnızca %1.1’inin kan kültürlerinden izole edildiği rapor edilmiştir (6). *Fusarium* cinsi mantarlar keratitin en sık nedenlerinden biri olmasına rağmen bizim olgumuzda keratit lehine herhangi bir bulgu saptanmadı ve fungemi olgusu olduğu görüldü. Literatürde birçok fungemi olgusunda çeşitli *Fusarium* türleri patojen olarak tanımlanmıştır. Ancak *Fusarium proliferatum* tür kompleksinin neden olduğu fungemi olguları oldukça nadirdir. 2015 yılında nötropenik olmayan, sadece ateş semptomuna sahip bir hastada fungemi etkeni olarak *F. proliferatum* bildirilmiştir (7). Polonya’da allojenik hematopoetik kök hücre nakli sonrasında gelişen septik şok tablosunda, 15 yaşındaki kız çocuğunun kan kültürlerinden *Fusarium solani* izole edilmiş ve tedaviye vorikonazol ile amfoterisin B başlanmıştır (8). Uluslararası kılavuzlarda invazif *Fusarium* infeksiyonlarının tedavisinde vorikonazol ve amfoterisin B kullanılması önerilmektedir (9). Bizim olgumuzda da ampirik olarak başlanan amfoterisin B tedavisine antifungal duyarlılık test sonucuna bakılarak devam edildi.

Ancak nötropeni ve lenfopeni mevcut olduğundan, hasta klinik olarak hızla kötüleşti ve eksitus oldu.

İnvazif küf mantarlarının epidemiyolojisiyle ilgili veriler hem ülkemizde hem de dünyada sınırlıdır. Genel olarak küf mantarları izole edilemeden veya tanı konulamadan hastaların kaybedilmesi nedeniyle ve klinik tabloların da küf mantarlarına özgül olmamasından kaynaklı olarak epidemiyolojik verilerin az olduğu düşünülmektedir. Türkiye’de yapılmış bir çalışmada, yoğun bakım ünitelerindeki sepsis etkenleri araştırılmış, hastaların ancak %60’ında herhangi bir etken izole edildiği ve küf mantarlarından ise sadece *Aspergillus* türlerinin toplam etkenlerin %0.3’ünü oluşturduğu bildirilmiştir (10). *F. proliferatum* tür kompleksi’nin neden olduğu fungemi olgularına dünyada ve ülkemizde nadiren rastlanmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde sınırlı sayıda *F. proliferatum* fungemisi olgusu bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızın epidemiyolojik verilere ve literatüre katkı sağlayacağına inanıyoruz. Sonuç olarak; her merkezin invazif fungal infeksiyon etkenleriyle ilgili kendi direnç ve insidans verilerini izlemesi ve bu doğrultuda literatüre katkı sunması önemlidir.

Hasta Onamı

Hasta vefat ettiği için oğlundan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – S.U., R.B., S.D.; Tasarım – S.U., R.B., S.D.; Denetleme – S.U., R.B., S.D.; Malzemeler/Hastalar – A.C., S.N.A.K.; Veri Toplama ve/veya İşleme – A.C., S.N.A.K.; Analiz ve/veya Yorum – B.E., A.C., S.N.A.K., S.U., R.B., S.D.; Literatür Taraması – B.E.; Makale Yazımı – B.E.; Eleştirel İnceleme – S.U., R.B., S.D.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

Sunulan Bilimsel Etkinlik

Bu çalışma, 15–18 Mayıs 2024 tarihlerinde Bolu’da düzenlenen 1. Uluslararası MİKPEDCON Kongresi’nde sözlü bildiri olarak sunulmuş ve bildiri özet kitabında yayımlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Colombo AL, de Almeida Júnior JN, Slavin MA, Chen SC, Sorrell TC. Candida and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(11):e344-56. [\[CrossRef\]](#)
2. Tabassum T, Araf Y, Moin AT, Rahaman TI, Hosen MJ. COVID-19-associated-mucormycosis: possible role of free iron uptake and immunosuppression. *Mol Biol Rep.* 2022;49(1):747-54. [\[CrossRef\]](#)
3. Tupaki-Sreepurna A, Kindo AJ. *Fusarium*: The versatile pathogen. *Indian J Med Microbiol.* 2018;36(1):8-17. [\[CrossRef\]](#)
4. Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer.* 2003;98(2):315-9. [\[CrossRef\]](#)
5. Chan TS, Au-Yeung R, Chim CS, Wong SC, Kwong YL. Disseminated fusarium infection after ibrutinib therapy in chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Hematol.* 2017;96(5):871-2. [\[CrossRef\]](#)
6. Thomas B, Audonnet NC, Machouart M, Debourgogne A. *Fusarium* infections: Epidemiological aspects over 10 years in a university hospital in France. *J Infect Public Health.* 2020;13(8):1089-93. [\[CrossRef\]](#)
7. Dananché C, Cassier P, Sautour M, et al. Fungaemia caused by *Fusarium proliferatum* in a patient without definite immunodeficiency. *Mycopathologia.* 2015;179(1-2):135-40. [\[CrossRef\]](#)
8. Styczyński TS, Jagoda RP, Sadlok J, et al. Infection with *Fusarium solani* presenting as septic shock in a child after hematopoietic cell transplantation. *Acta Haematologica Polonica.* 2023;54(3):198-9. [\[CrossRef\]](#)
9. van Diepeningen AD, Brankovics B, Iltes J, van der Lee TA, Waalwijk C. Diagnosis of *Fusarium* infections: Approaches to identification by the clinical mycology laboratory. *Curr Fungal Infect Rep.* 2015;9(3):135-43. [\[CrossRef\]](#)
10. Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, et al; Sepsis Study Group. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care.* 2018;22(1):93. [\[CrossRef\]](#)