

Diz Eklemінде Gelişen *Aspergillus flavus/oryzae* Artriti: Türkiye’de İlk Olgu

Aspergillus flavus/oryzae Arthritis of the Knee Joint: First Case in Türkiye

Selda KÖMEÇ¹(ID), İlgin ÖZDEN²(ID)

¹ Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul.

¹ Çam and Sakura City Hospital, Medical Microbiology Laboratory, İstanbul, Türkiye.

² Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği (Karaciğer Nakli ve Hepatopankreatobiliyer Cerrahi Ünitesi), İstanbul.

² Çam and Sakura City Hospital, Department of General Surgery (Liver Transplantation and Hepatopancreatobiliary Surgery Unit), İstanbul, Türkiye.

Makale Atfı: Kömeç S, Özden İ. Diz eklemінде gelişen *Aspergillus flavus/oryzae* artriti: Türkiye’de ilk olgu. Mikrobiyol Bul 2024;58(3):344-352.

ÖZ

Aspergillus türleri yaygın olarak bulunan hifli mantarlardır. *Aspergillus* türleri, alerji ve mikotoksikoz dışında, aspergilloz denen çeşitli enfeksiyonlara sebep olurlar. Solunum yolları, merkezi sinir sistemi, deri ve yumuşak dokularda aspergilloz iyi tanımlanmıştır. Ancak invaziv aspergillozun kas-iskelet sistemi enfeksiyonları iyi tanımlanmamıştır. İnvaziv aspergilloza bağlı fungal eklem enfeksiyonu, septik artrit nadir bir şeklidir. Bu olgu raporunda, karaciğer nakli için hastanemize başvuran, bu süreçte *Aspergillus flavus/Aspergillus oryzae*’in etken olduğu diz eklem artriti gelişen bir olgu sunulmuştur. 28 yaşında erkek hasta otoimmün hepatit tanısıyla izlenirken, dekompanse karaciğer sirozu ve ensefalopati ile hastanemize yatırılmıştır. Acil karaciğer nakli bekleyen hastanın sağ dizinde ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı gelişmesi üzerine ilgili konsültasyonlar istenmiş ve testleri yapılmıştır. Bir gün arayla ve dokuz gün sonra alınan üç eklem sıvısı kültüründe de küf üremesi saptanmıştır. Üreyen küf mantarının makroskopik ve laktofenol pamuk mavisıyla yapılan mikroskopik incelemesi sonucunda *A.flavus* kompleksine ait bir tür olabileceği düşünülmüş, izolat matris destekli lazer desorpsiyon/ionizasyon kütle spektrometrisi [matrix-assisted laser desorption/ionisation mass spectrometry (MALDI-TOF MS)] (EXS 2600, Zybio, Çin) ile *A.flavus/A. oryzae* olarak tanımlanmıştır. ITS geni sekanslaması sonucunda tür *A.oryzae* olarak belirlenmiş, ITS gen dizisiyle *A.flavus* ve *A.oryzae* türlerinin ayıramadığı durumlar bildirildiğinden etken *A.flavus/oryzae* olarak tanımlanmıştır. Hasta, amfoterisin B tedavisi altındayken karaciğer hastalığı nedeniyle kaybedilmiştir. *Aspergillus* türleriyle oluşan artrit vakaları literatürde kısıtlıdır. Eklem enfeksiyonlarında saptanmış *Aspergillus* türleri de sıklık sıralarına göre *Aspergillus fumigatus*, *A.flavus*, *Aspergillus niger* ve *Aspergillus terreus* tür kompleksleri olarak yayınlarda geçmektedir. *A.flavus* ve *A.oryzae* yakından ilişkili türlerdir. Konvansiyonel yöntemler, MALDI-TOF MS veya mantarlarda cins/tür tanımlamasında sıklıkla kullanılan ITS bölgesi sekansı ile ayırt edilebilmeleri zordur. *Aspergillus* artritlerinin sayısı azdır ve çoğu çalışmada etken olarak bildirilen türlerde uygulanan tanımlama yöntemleri tür kompleksi düzeyinde tanımlama yapabilmektedir. Ayrıca, tanımlama yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde daha önce etken olarak bildirilmeyen türlerin karşımıza çıkabileceği de düşünülebilir. Literatürde eklem enfeksiyonlarında etken olarak *A.flavus* kompleksi bildirilen az sayıdaki yayında, etkenlerin kompleks düzeyinde tanımlanmış olmaları nedeniyle

İletişim (Correspondence): Dr. Selda Kömeç, Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 (212) 909 6000, **E-posta (E-mail):** seldakomec@gmail.com

bir kısmının *A.flavus* bazılarının da *A.oryzae* olması mümkün görünmektedir. Literatürde *A.oryzae*'in etken olduğu solunum yolu başta olmak üzere kısıtlı sayıda olgu bulunmaktadır. “*A.oryzae* enfeksiyonları, artrit, osteomyelit” anahtar kelimeleri kullanılarak yapılan PubMed taramasında *A.oryzae*'in etken olduğu eklem enfeksiyonuyla ilgili literatür bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: *Aspergillus oryzae*; *Aspergillus flavus* kompleksi; artrit; karaciğer nakil; diz.

ABSTRACT

Aspergillus species are common hyphal fungi. In addition to allergies and mycotoxicosis, *Aspergillus* species can cause various infections known as aspergillosis. Aspergillosis of the respiratory tract, central nervous system, skin and soft tissues is well described. However, musculoskeletal infections due to invasive aspergillosis are not well described. Fungal joint infection due to invasive aspergillosis is a rare form of septic arthritis. In this case report, a patient who admitted to our hospital for liver transplantation and developed knee joint arthritis caused by *Aspergillus flavus*/*Aspergillus oryzae* during this process was presented. A 28-year-old male patient with autoimmune hepatitis was admitted to hospital with decompensated liver cirrhosis and encephalopathy. The patient, who was awaiting an emergency liver transplant, developed pain, swelling and limitation of movement in his right knee and appropriate consultations and tests were requested. Three joint fluid cultures taken one day apart and nine days later were positive for fungal growth. Macroscopic examination of the mould growth and microscopic examination with lactophenol cotton blue suggested a species belonging to the *A.flavus* complex and the isolate was identified as *A.flavus*/*A.oryzae* by matrix-assisted laser desorption/ionisation mass spectrometry (MALDI-TOF MS) (EXS 2600, Zybion, China). As a result of ITS gene sequencing, the species was determined to be *A.oryzae*. As cases have been reported where *A.flavus* and *A.oryzae* species could not be distinguished by ITS gene sequencing, the pathogen was defined as *A.flavus/oryzae*. The patient died of liver disease during treatment with amphotericin B. There are few cases of arthritis caused by *Aspergillus* species in the literature. *Aspergillus* species found in joint infections are, *Aspergillus fumigatus*, *A.flavus*, *Aspergillus niger* and *Aspergillus terreus* species complexes, in order of frequency. *A.flavus* and *A.oryzae* are closely related. They are difficult to distinguish by conventional methods, MALDI-TOF MS or ITS region sequencing, which is commonly used for genus/species identification in fungi. The number of *Aspergillus* arthritis cases is low and the identification methods applied to the species reported as causative agents in most studies can identify at the species complex level. In addition, it can be assumed that species not previously reported as causative agents may be encountered as a result of developments in identification methods. In the few publications in the literature where *A.flavus* complex was reported as the causative agent of joint infections, it seems possible that some of the agents may be *A.flavus* and some may be *A.oryzae*, since the agents were identified at the complex level. There are a limited number of cases in the literature where *A.oryzae* is the causative agent, particularly in the respiratory tract. A PubMed search using the keywords “*A.oryzae* infections, arthritis, osteomyelitis” did not reveal any literature on joint infections caused by *A.oryzae*.

Keywords: *Aspergillus oryzae*; *Aspergillus flavus* complex; arthritis; liver transplant; knee.

GİRİŞ

Aspergillus türleri yeryüzünde yaygın olarak bulunan hifli mantarlar olup doğada toprak ve çürüyen bitkilerde yaşamlarını sürdürürler. Temel işlevleri karbon ve nitrojen çevrimiyle biyodegradasyonda rol almalarıdır. Alerji ve mikotoksikoza sebep olmalarının yanında *Aspergillus* türlerinin sebep oldukları hastalıklar aspergilloz olarak tanımlanmaktadır¹. İnvaziv aspergilloz, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ve bağışıklık sistemi yeterli olan hastalarda da giderek artan sayıda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Üst ve alt solunum yolları, merkezi sinir sistemi yanı sıra deri ve yumuşak dokularda aspergilloz iyi tanımlanmıştır. Ancak invaziv aspergillozun kas-iskelet sistemi komplikasyonları tam

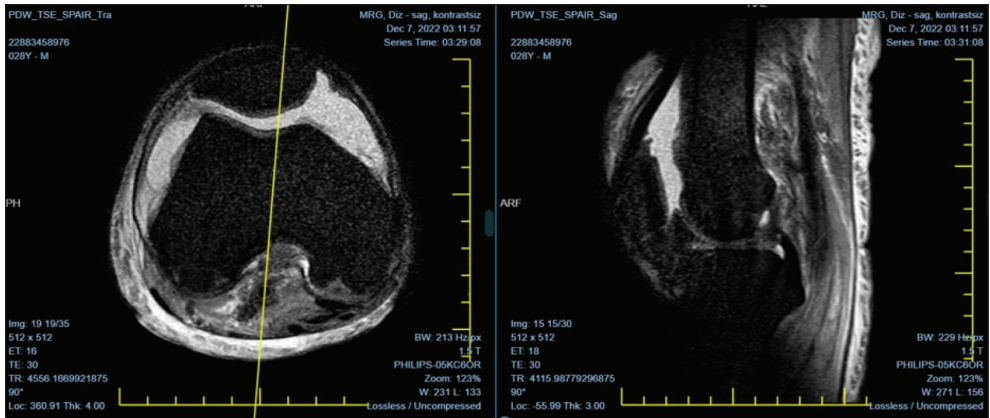
olarak anlaşılamamıştır. *Aspergillus* artritinin epidemiyolojisi, klinik belirtileri, laboratuvar özellikleri, tedavisi ve prognozu hakkında çok az şey bilinmektedir².

Periprotetik eklem enfeksiyonları (PEE), ortopedik işlemlerin yaklaşık %1'inde gerçekleşir. PEE etiolojisinde mantar enfeksiyonları nadir olup tüm PEE olgularının %1'inden azında görülür. Mantar ilişkili PEE'de *Candida* türleri en sık görülen organizmadır³. Septik artrit, yüksek morbidite ve mortaliteyle ilişkili önemli bir tıbbi acil durumdur. İn-vaziv aspergilloza bağlı fungal eklem enfeksiyonu, septik artrit nadir bir şekli olup tanı ve tedavisi klinisyenler için zorlayıcı olabilir⁴. *Aspergillus* artriti, bakteriyel veya diğer patojenlere bağlı gelişen artritlerden klinik bulgularla ayırt edilemez. Eklemdeki fungal enfeksiyonların tedavi başarı oranları bakteriyel enfeksiyonlara göre daha düşüktür³. Erken tanı, mortalite ve morbiditede kritik bir rol oynar. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastada ateş, ağrı, eklem hassasiyeti ve lokal enflamasyon belirtileri üzerinde durulması ve artrit etiolojisinin acil olarak tanımlanması gerekmektedir⁵.

Bu olgu raporunda, karaciğer nakli için hastanemize başvuran, bu süreçte *Aspergillus flavus/Aspergillus oryzae*'in etken olduğu diz eklem artriti gelişen bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

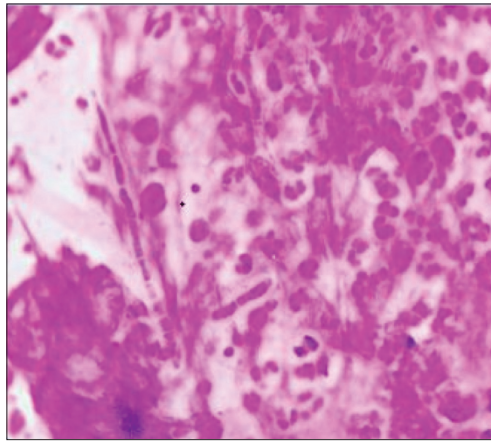
Yirmi sekiz yaşında erkek hasta, otoimmün hepatit tanısıyla izlenirken, fulminan hepatit gelişmiş ve dekompanse karaciğer sirozu ve ensefalopatiyle hastanemize yatırılmıştır. Acil karaciğer nakli bekleyen hastanın sağ dizinde ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı gelişmesi üzerine ilgili konsültasyonlar istenmiştir. Dizinde sıcaklık artışı olmayan hastada enfeksiyöz bir artrit düşünülmemiş, sağ diz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiki istenmiştir. MRG sonucunda eklem içi efüzyon olması nedeniyle eklem ponksiyonu yapılmıştır (Şekil 1). Hastanın eklem sıvısından eklem sıvı kültürü, hücre sayımı ve kandan biyokimyasal testler istenmiştir. Aynı gün kandan bakılan testlerinde beyaz kan hücresi [white blood cell (WBC)]= 37.93 103/μL, CRP= 27 mg/L, PCT= 0.37 ng/mL olarak ölçülmüştür.



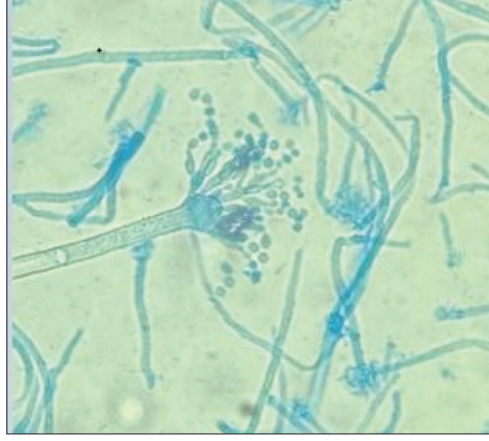
Şekil 1. Diz MRG'de intraartiküler efüzyon.

Eklem sıvısı hücre sayımında WBC= 362 103/μL, polimorf nüveli nötrofi (PMN)= 327 103/μL olarak ölçülmüştür (PMN/WBC oranı %90). Gram boyamasında çok sayıda lökosit ve mantar hifleri görülmüştür (Şekil 2). Olguda başlangıçta mantar enfeksiyonundan şüphelenilmediği için eklem sıvısı örneği bakteri kültürü için %5 koyun kanlı Columbia agar, çikolata agar ve eozin metilen mavis (EMB) agara ekilmiştir. Bu besiyerlerinde ikinci günden itibaren küf mantarı üremesi üzerine Sabouraud dekstroza agara pasaj alınarak tanımlama işlemlerine devam edilmiştir. Örnekte küf üremesi üzerine kontaminasyonu ekarte etmek için bir gün sonra ikinci eklem sıvı kültürü alınmıştır. Dokuz gün sonra hala şikayetlerinin devam etmesi üzerine de üçüncü kültür alınmıştır. Üç kültürde de küf üremesi gözlenmiş ve üremeler morfolojik olarak *A. flavus* kompleksi olarak tanımlanmıştır. İlk kültürden dört gün sonra hastaya vorikonazol tedavisi başlanmış, bir gün sonra lipozomal ampoterisin B ile tedavi değiştirilmiştir. Hasta altta yatan karaciğer yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir.

Üreyen küf mantarının kolonisi ön yüzde zeytin yeşili, arka yüzde sarı-beyaz görünümdeydi. Tanımlanması için laktofenol pamuk mavis ile mikroskopik inceleme yapılmış; vezikül biçimi, sterigmata (fiyalidler) sayısı ve konidyofor yapısına bakılarak etkenin *A. flavus* kompleksine ait bir küf mantarı olduğu düşünülmüştür (Şekil 3). Mat-riks destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon kütle spektrometrisi [matrix-assisted laser desorption/ionisation mass spectrometry (MALDI-TOF MS)] (EXS 2600, Zybion, Çin) ile mantar numunesi ön işlem kiti kullanılarak tanımlama yapıldığında etken 2.22 skor ile *A. flavus/oryzae* olarak tanımlanmıştır. Mantar DNA izolasyonu için EurX GeneMATRIX Plant & Fungi DNA izolasyon kiti (Polonya) kullanılmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çalışmasında “universal primer” olarak ITS1 – ITS4 primerleriyle, tür tayini için hedeflenen gen bölgeleri çoğaltılmıştır (ITS1: 5' TCC GTA GGT GAA CCT GCG G 3', ITS4: 5' TCC TCC GCT TAT TGA TAT GC 3')⁶. Yaklaşık 700 bazlık bölgeyi çoğaltmak için tek aşamalı PCR işlemi gerçekleştirilmiştir. PCR reaksiyonu Solis Biotek (Estoniya)



Şekil 2. Gram boyamada çok sayıda lökosit ve mantar hifleri.



Şekil 3. Laktofenol pamuk mavisiyle mantar elemanlarının görünümü.

FIREPol® DNA Polymerase Taq polimeraz enzimiyle gerçekleştirilmiştir; Sanger Dizileme, MacroGen Hollanda laboratuvarında, ABI 3730XL Sanger dizileme cihazı (Applied Biosystems, Foster City, Kaliforniya, ABD) ve BigDye Terminator v3.1 Cycle dizileme kiti (Applied Biosystems, Foster City, Kaliforniya, ABD) kullanılarak yapılmıştır (DNA ekstraksiyonu ve dizi analizi için BM laboratuvar sistemlerinden hizmet alınmıştır). Örneğin hizalaması GenBank basic local alignment search tool (BLAST), National Center for Biotechnology Information (NCBI) veri tabanında (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) NR135395 accession numaralı örnek referansına göre yapılmıştır. ITS gen dizisine göre izolat *A.oryzae* (benzerlik %96.71) olarak belirlenmiştir. ITS gen dizisinin bazı durumlarda *A.flavus* ve *A.oryzae* türlerinin ayırımında yetersiz kalabileceği bildirildiği için izolat *A.flavus/oryzae* olarak tanımlanmıştır²².

İzolatın antifungal duyarlılık durumu Halk Sağlığı Mikoloji Referans Laboratuvarında sıvı mikrodilüsyon [broth microdilution (BMD)] yöntemi kullanılarak Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü [Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI)] M27-A3 dokümanına uygun olarak çalışıldı⁷. Antifungal minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) sonuçları Tablo I'de sunulmuştur. CLSI tablolarında *A.flavus/oryzae* için klinik sınır değerler bulunmamaktadır.

Tablo I. *Aspergillus flavus/oryzae* için Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Elde Edilen Antifungal Duyarlılık Sonuçları

Antifungal	MİK (µg/mL)
Amfoterisin B	2
Vorikonazol	0.125
İtrakonazol	0.5

TARTIŞMA

Acil olarak karaciğer transplantasyonu endikasyonu ile hastaneye yatırılan olguda dizde ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığıyla ortaya çıkan artrit tablosunda etken olarak *A.flavus/oryzae* üretilmiştir.

A.oryzae; saké, shoyu (soya sosu) ve miso (soya fasulyesi ezmesi) gibi Asya geleneksel gıdalarının üretiminde önemli bir rol oynamaktadır ve binlerce yıldır fermente yiyecek ve içeceklerin yapımında kullanılmaktadır. Ayrıca, *A.oryzae* gıda işlemeye yönelik endüstriyel enzimlerin üretiminde de kullanılmaktadır ve genel olarak güvenli statüde kabul edilen bir mikroorganizmadır. *A.oryzae* daha önce *A.flavus* grubu olarak bilinen *Aspergillus* subgenus *Circumdati* section *Flavi*'ye aittir. *Aspergillus* section *Flavi*, *A.oryzae* gibi endüstriyel açıdan önemli türlerin yanı sıra, güçlü bir kanserojen madde olan aflatoksin üreten *A.flavus* ve *Aspergillus parasiticus* gibi tarımsal ve tıbbi açıdan önemli mantarları da içerir. Taksonomik olarak *A.oryzae*, *A.flavus*, *A.parasiticus* ve *Aspergillus sojae* ile yakından ilişkilidir. Bu kadar yakın akrabalığa rağmen *A.oryzae* ve *A sojae* hiçbir zaman aflatoksin üretmezler ve fermente gıda üretiminde kullanılırlar. Bu nedenle bu dört türün doğru bir şekilde ayırt edilmesi büyük önem taşımaktadır. *A.oryzae* topraktan ve bitkilerden, özellikle de pirinçten (*Oryza sativa*-Asya pirinci) izole edilir⁸.

Bu olgu raporunda *Aspergillus*'a bağlı septik artrit tanısı direkt mikroskopi ve kültürle konmuştur. Mantar enfeksiyonu şüphesi olmaması nedeniyle direkt mikroskopide sadece Gram boyama kullanılmış ve bakteriler için örnek fungal besiyerlerine ekilmemiştir. Direkt mikroskopide Gram boyamada hif yapıları saptanabilmiş olmakla birlikte, bu boyama yöntemi mantarlar için ideal değildir. Kullanılan boyalarla hifler parçalanabilmekte, gram-negatif boyanan veya boyasız kalarak zemin kontrastıyla görünür olabilen fungal yapılar gözlenebilmektedir (Şekil 2)^{9,10}. Bakteriler için kullanılan besiyerlerinde de bakterilerin daha hızlı üremesi ve yayılması nedeniyle mantarların tespit edilmesinde gecikmeler yaşanabilmekte veya mantar üremesi gözlenemeyebilmektedir.

Aspergillus türleriyle oluşan artrit olguları literatürde kısıtlıdır. Gamaletsou ve arkadaşları yaptıkları çalışmada² 1967-2015 yılları arasında literatürde yayımlanmış *Aspergillus* artritlerini araştırmış ve 31 olgu tespit etmişlerdir. Otuz bir olgunun 24'ü *Aspergillus fumigatus*, dördü *A.flavus* ve biri *Aspergillus niger* olarak belirtilirken, iki olgu *Aspergillus* spp. olarak tür düzeyinde tanımlanmadan yayımlanmıştır. Koronavirüs hastalığı 2019 [coronavirus disease 2019 (COVID-19)] tanısı almış iki hastada gelişen *Aspergillus* kaynaklı artrit vakalarında da türler *A.fumigatus* ve *A.flavus* olarak yayımlanmıştır⁵. Samonis ve arkadaşları¹¹ 2021 yılında ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu sonrası *A.fumigatus*'un neden olduğu fungal septik diz artritini bildirmişlerdir. Bir hastada PEE etkeni olarak *Aspergillus terreus* saptanmıştır¹². Ancak bu yayınlarda *A.flavus* tanımlamasında genellikle kültür ve mikroskopik incelemede gözlenen morfolojik özellikler kullanılmış, sadece birinde "multipleks" PCR'den yararlanılmıştır. Günümüzdeki taksonomik bilgiler ışığında, buradaki etken izolatların tür düzeyinde tanımlamaları yetersiz kalmaktadır ve *A.flavus* kompleks olarak kabul edilmeleri daha doğru olacaktır. *Aspergillus* artritlerinde etken olarak sırasıyla

A.fumigatus, *A.flavus*, *A.niger* ve *A.terreus* tür kompleksleri en sık etkenler olarak listelenmektedir¹³⁻¹⁵.

Bu çalışmada, PubMed'de yayımlanan İngilizce literatür "*Aspergillus*, *A.oryzae* enfeksiyonları, artrit, osteomyelit" anahtar kelimeleri kullanılarak gözden geçirildi. Barbesgaard ve arkadaşlarının¹⁶ 1992 yılında yayımladıkları makalelerinde çeşitli vücut bölgelelerinde gelişmiş dokuz enfeksiyon ve altı alerjik bronkopulmoner aspergilloz etkeni olarak *A.oryzae* gösterilmiştir. Chadeganipour ve Mohammadi¹⁷, yaptıkları dokuz yıllık retrospektif bir çalışmada *Aspergillus* enfeksiyonlarının %41'inde (n= 54) etkeni *A.flavus/oryzae* olarak tanımlamışlardır (solunum yolu enfeksiyonu n= 31, onikomikoz n= 16, sinüzit n= 5, keratomikoz n= 2). Periton diyaliz sıvısında *A.oryzae*'ye bağlı gelişen bir olgu yayımlanmıştır¹⁸. Japonya'da bir pirinç şarabı ve bira fabrikası çalışanında *A.oryzae*'e maruz kalmanın neden olduğu bir bronşial astım olgusu saptanmıştır¹⁹. *A.oryzae*'ye bağlı literatürde bildirilen ilk fungal endokardit olgusu da 2017 yılında sunulmuştur²⁰. Bir soya sosu üreticisinde *A.oryzae*'in neden olduğu aşırı duyarlılık pnömonisi belirlenmiştir²¹. Bu çalışmaların ikisinde tanımlama için ITS gen dizileri kullanılmış^{17,18}, diğer çalışmalarda tanımlamalarda ise genetik bir yöntemden bahsedilmemiştir. Yapılan taramada *A.oryzae* ile gelişmiş eklem enfeksiyonuna rastlanmamıştır.

Hematojen yayılma, invaziv fungal enfeksiyonlar için en sık görülen yayılma yolu olarak görülmektedir. Diğer yaygın yol ise cerrahi, protez implantasyonu, eklem içi kortikosteroid enjeksiyonu, artrosentez, travma ve açık kırıklar gibi eksojen bir kaynaktan doğrudan inokülasyondur¹³. Bu olgu raporunda hastanın eklemine daha önce hiçbir eksojen müdahale öyküsü bulunmamaktadır. Hastadan alınan kan, idrar, trakeal aspirat ve periton mayii kültürlerinde *Aspergillus* spp. ürememiştir. Bu nedenle, hastada gelişen fungal artritin kaynağı saptanamamıştır.

Tedavide vorikonazol *Aspergillus* spp. artritlerinde ilk seçenek olarak görülmektedir, ayrıca bu antifungalın kemiğe geçişi de iyidir. Azollerden itrakanazol de tedavide kullanılırken diğer azoller *Aspergillus* türlerine karşı düşük aktiviteye sahiptir. Amfoterisin B toksik etkilerinden dolayı ilk tercih olmamakla birlikte invaziv ve dirençli fungal enfeksiyonlarda tercih edilir^{13,14}. Koutserimpas ve arkadaşları¹⁵ 45 yıllık bir dönemi (1976-2021) kapsayan, *Aspergillus* spp.'ye bağlı septik artritlerden muzdarip toplam 29 hastada tedavi protokollerini ve başarı oranlarını incelemişler; 1976-2003 döneminde altı olguda (%50) tedavi başarılı olurken, ölüm oranını %41.7 olarak belirtmişler, 2003 yılında kullanıma giren vorikonazol başlandıktan sonra 14 olguda (%82.4) tedavide başarı görüldükçe, mortalite oranının (%11.8) düştüğünü gözlemlemişlerdir. Bu çalışmanın tüm dönemi boyunca 20 vakada (%69.0) fungal enfeksiyon tedavi edilebilmiş, ölüm oranı %24.1 olarak saptanmıştır. İzolat için çalışılan amfoterisin B, vorikonazol ve itrakanazol için MİK değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu olgu raporunda da ilk başlanan antifungal vorikonazol iken, bir gün sonra hastada dekompanse karaciğer sirozu olduğu için ve vorikonazolün karaciğer toksisitesi varlığı nedeniyle tedavi lipozomal ampoterisin B ile değiştirilmiştir. Ancak hasta süregelen karaciğer hastalığından dolayı kaybedilmiştir.

A.oryzae ve *A.flavus* yakından ilişkili türlerdir²². Konvansiyonel yöntemler veya MALDI-TOF MS ile ayırt edilebilmeleri zordur^{15,23}. Birçok genetik test *Aspergillus* tür tanımlamasında kullanılmakla birlikte bir kısmı *A.flavus* ve *A.oryzae*'i birbirinden ayırt edememektedir. Kullandığımız ITS1-ITS4 gen bölgeleri de bu iki türü ayırt etmede tam sonuç vermeyebilir²³. Bu çalışmada da bu ayırım mikroskopik inceleme ve MALDI TOF MS ile sağlanamamış, ITS 1 ve ITS4 gen bölgesi sekanslama sonucu ile tür tanısı *A.oryzae* olarak tespit edilmiştir. Literatürde enfeksiyon etkeni olarak belirlenen *A.flavus*'ların tanımlamalarının çoğu DNA sekanslama ile tamamlanmadığı için bu suşların bir kısmının *A.oryzae*'in de dahil olduğu *A.flavus* kompleksine ait türlerden biri olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak, bilindiği kadarıyla burada bildirilen olgu, literatürde bildirilmiş az sayıda *Aspergillus* artritleri arasında Türkiye'den bildirilen ilk *A.flavus/oryzae* enfeksiyonudur. Mantarlar ve *Aspergillus* türlerinde güncel taksonomik değişiklikler ve tanımlama yöntemlerindeki ilerlemeler göz önüne alındığında, daha önce etken olarak bildirilmeyen türlerin karşımıza çıkabileceği ve bu olgunun bu değişime örnek olduğu söylenebilir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (Tarih: 17.08.2023 ve Karar No: E-96317027-514.10-222451178).

TEŞEKKÜR

İzolatin antifungal aktivite çalışmasında verdiği destek için Doç. Dr. Nilgün Karabıçak'a teşekkür ederiz.

Aydınlatılmış Onam

Bu çalışma için hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. *Aspergillus* cinsi mantarlar ve invaziv aspergilloz: Mikoloji, patogeneze, laboratuvar tanımı, antifungallere direnç ve duyarlılık deneyleri. Cerrahpasa J Med 2014; 34(3).
2. Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, Sipsas NV, Moriyama B, Kontoyiannis DP, et al. *Aspergillus* arthritis: Analysis of clinical manifestations, diagnosis, and treatment of 31 reported cases. Med Mycol J 2017; 55(3): 246-54. <https://doi.org/10.1093/mmy/myw077>
3. McCulloch RA, Palmer AJ, Donaldson J, Kendrick BJ, Miles J, Taylor A. The outcomes of hip and knee fungal periprosthetic joint infections: A retrospective cohort study. J Arthroplasty 2023; 38(10): 2183-7. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2023.05.005>
4. Golmia R, Bello I, Marra A, Hamerschlag N, Osawa A, Scheinberg M. *Aspergillus fumigatus* joint infection: A review. Semin Arthritis Rheum 2011; 40(6): 580-4 <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.07.007>
5. Mukartihal R, Das R, Krishna BS, Patil SS. *Aspergillus* hip arthritis in COVID-19 era: Two case reports. J Arthrosc Jt Surg 2023; 10(1): 29-35. https://doi.org/10.4103/jajs.jajs_7_23

6. Hinrikson H, Hurst S, De Aguirre L, Morrison C. Molecular methods for the identification of *Aspergillus* species. *Med Mycol* 2005; 43(Supplement 1): 129-37. <https://doi.org/10.1080/13693780500064722>
7. Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard M27-A3. 3rd edition. CLSI, Wayne, PA. 2008.
8. Gomi K. *Aspergillus: Aspergillus oryzae*: Encyclopedia of food microbiology. 2nd edition. 2014. p.92-6. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384730-0.00011-2>
9. Hazirolan G, Kemer Ö, Özek D, Aksoy A, Aksu N. Vorikonazol ile tedavi edilen bir *Aspergillus flavus* kompleks keratit olgusu. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2016; 73(4). <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2016.81905>
10. Mohan SK. Gram stain: Looking beyond bacteria to find fungi in Gram stained smear: A laboratory guide for medical microbiology. AuthorHouse 2009.
11. Samonis G, Koutserimpas C, Vriani G, Kampos Martinez E, Kouloumentas P, Alpantaki K, et al. Fungal septic knee arthritis caused by *Aspergillus fumigatus* following anterior cruciate ligament reconstruction. *Diagnostics* 2021; 11(11): 1975. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11111975>
12. Bartash R, Guo Y, Pope JB, Levi MH, Szymczak W, Saraiya N, et al. Periprosthetic hip joint infection with *Aspergillus terreus*: A clinical case and a review of the literature. *Med Mycol Case Rep* 2017; 18: 24-7. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2017.07.006>
13. Mishra A, Juneja D. Fungal arthritis: A challenging clinical entity. *World J Orthop* 2023; 14(2): 55. <https://doi.org/10.5312/wjo.v14.i2.55>
14. Papachristou SG, Iosifidis E, Sipsas NV, Gamaletsou MN, Walsh TJ, Roilides E. Management of osteoarticular fungal infections in the setting of immunodeficiency. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18(5): 461-74. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1748499>
15. Koutserimpas C, Chamakioti I, Naoum S, Raptis K, Alpantaki K, Samonis G. Native joint infections by *Aspergillus* species. *Diagnostics* 2021; 11(12): 2335. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122335>
16. Barbesgaard P, Heldt-Hansen HP, Diderichsen B. On the safety of *Aspergillus oryzae*: A review. *Appl Microbiol Biotechnol* 1992; 36: 569-72. <https://doi.org/10.1007/BF00183230>
17. Chadeganipour M, Mohammadi R. A 9-year experience of *Aspergillus* infections from Isfahan, Iran. *Infect Drug Resist* 2020; 2301-9. <https://doi.org/10.2147/IDR.S259162>
18. Schwetz I, Horina J, Buzina W, Roob J, Olschewski H, Krause R. *Aspergillus oryzae* peritonitis in CAPD: Case report and review of the literature. *AJKD* 2007; 49(5): 701-4. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.02.260>
19. Kume H, Tomita H, Fukuhara A. A case of bronchial asthma caused by exposure to *Aspergillus oryzae* in a Japanese rice wine brewery worker. *Arerugi* 2022; 71(4): 321-7.
20. Mazza A, Luciani N, Luciani M, Cammerton F, Giaquinto A, Pavone N, et al. Fungal endocarditis due to *Aspergillus oryzae*: The first case reported in the literature. *J Heart Valve Dis* 2017; 26(2): 205-7.
21. Tsuchiya Y, Shimokata K, Ohara H, Nishiwaki K, Kino T. Hypersensitivity pneumonitis in a soy sauce brewer caused by *Aspergillus oryzae*. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91(2): 688-9. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(93\)90278-N](https://doi.org/10.1016/0091-6749(93)90278-N)
22. Frisvad JC, Hubka V, Ezekiel C, Hong S-B, Nováková A, Chen A, et al. Taxonomy of *Aspergillus* section *Flavi* and their production of aflatoxins, ochratoxins and other mycotoxins. *Stud Mycol* 2019; 93(1): 1-63. <https://doi.org/10.1016/j.simyco.2018.06.001>
23. Nargesi S, Abastabar M, Valadan R, Mayahi S, Youn J-H, Hedayati MT, et al. Differentiation of *Aspergillus flavus* from *Aspergillus oryzae* targeting the cyp51A gene. *Pathogens* 2021; 10(10): 1279. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101279>