

# Mukormikoz: 12 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi

## Mucormycosis: Retrospective Evaluation of 12 Cases

Bilgin ARDA<sup>1</sup>, Aytaç ERDEM<sup>1</sup>, Oğuz Reşat SİPAHI<sup>1</sup>, Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN<sup>1</sup>, Hüsni PULLUKÇU<sup>1</sup>, Mehmet Sezai TAŞBAKAN<sup>2</sup>, Naim CEYLAN<sup>3</sup>, Dilek Yeşim METİN<sup>4</sup>, Raşit MİDİLLİ<sup>5</sup>, Tansu YAMAZHAN<sup>1</sup>, Sercan ULUSOY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

<sup>1</sup> Ege University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir, Turkey.

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.

<sup>2</sup> Ege University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Izmir, Turkey.

<sup>3</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

<sup>3</sup> Ege University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Izmir, Turkey.

<sup>4</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

<sup>4</sup> Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Izmir, Turkey.

<sup>5</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İzmir.

<sup>5</sup> Ege University Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology, Izmir, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 22.02.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 27.04.2011

### ÖZET

Mukormikoz nadir görülen ve sıklıkla yüksek mortalite ile seyreden invazif bir mantar enfeksiyonudur. Pulmoner mukormikoz ve diseminan form başlıklığı baskılanmış olgularda, rinoserebral form ise diyabetli olgularda daha sık görülmektedir. Bu çalışmada, hastanemizde 2007-2010 yılları arasında izlenen erişkin mukormikoz olgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Olgular, demografik özellikler, altta yatan hastalıklar, laboratuvar, klinik ve tedavi sonuçları açısından irdelenmiştir. Değerlendirmeye alınan toplam 12 mukormikoz (6'sı erkek; yaş aralığı: 18-74 yıl; ortalama yaş: 50.83 ± 18.27 yıl) olgusunun 10'u EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group) kriterlerine göre kesin, ikisi ise yüksek olası mukormikoz tanısı alan hastalardır. Klinik olarak altı olgu rinoorbital, dört olgu rinoserebral, bir olgu pulmoner, bir olgu ise hem rinoserebral hem de pulmoner formda görülmüştür. Yüksek ateş (n= 10; %83), yüz ve çevresinde ödem (n= 8; %67) ve göz çevresinde şişlik (n= 6; %50) en sık görülen semptom ve bulgulardır. On olgudan mantar kültürü yapılabilmemiş, dört olguda *Rhizopus* spp. ve bir olguda *Mucor* olmak üzere beş olguda

**İletişim (Correspondence):** Dr. Meltem Işıkgöz Taşbakan, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 35100 Bornova, İzmir, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 232 390 4510, **E-posta (E-mail):** tasbakan@yahoo.com

üreme saptanmıştır. İki olgudan alınan örneklerin direkt mikroskopik incelemesinde hif görülmüş ancak kültürlerinde üreme olmamıştır. İki olguda ise eş zamanlı *Aspergillus* üremesi tespit edilmiştir. Olgu serimizde mortalite oranı %50 (6/12) olarak izlenmiştir. Olguların tümüne sistemik antifungal tedavi (lipozomal amfoterisin B ve posakonazol veya itraconazol) uygulanmasına karşın ancak beş olguda cerrahi girişim uygulanabilmiştir. Ortalama antifungal tedavi süresi  $60.8 \pm 47.4$  gündür. Cerrahi tedavi alan olgularda mortalite oranları daha düşük olmakla beraber, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (2/5 vs. 4/7,  $p > 0.05$ ). Çalışmamızda mukormikozlu olgularda hematolojik hastalıklar ( $n = 6$ ) ve diabetes mellitus ( $n = 3$ ) en sık altta yatan hastalıklar olarak dikkati çekmektedir. Hematolojik hastalığı olan üç olguda vorikonazol profilaksisi risk faktörü olarak belirlenmiş ve bu hastalarda vorikonazol profilaksisi altında mukormikoz gelişmesi dikkat çekici bulunmuştur. Sonuç olarak, üç yıllık döneme ait erişkin mukormikoz olgularının çok yönlü değerlendirildiği bu çalışmanın, ülkemizden bildirilen tek merkezden sunulan en geniş seri olması ve posakonazol ile tedavi edilen ilk mukormikoz olgularını içermesi açısından hasta yönetiminde yol gösterici olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** Mukormikoz; invazif mantar enfeksiyonu; olgu; vorikonazol; tanı; tedavi.

## ABSTRACT

Mucormycosis is a rare and often fatal invasive fungal infection. Disseminated or pulmonary forms are common in patients with immune deficiency while rhinocerebral form is common in diabetes mellitus. The aim of this study was to evaluate retrospectively the adult mucormycosis cases which were followed up in our hospital between 2007-2010. The cases were evaluated in terms of demographic characteristics, underlying diseases, laboratory, clinical and treatment results. A total of 12 mucormycosis cases (6 were male; age range: 18-74 years; mean age:  $50.83 \pm 18.27$  years) were evaluated. Ten of the 12 cases had definitive diagnosis of invasive fungal infection according to EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group) criteria whereas two had possible mucormycosis. Six cases had rhinoorbital, four had rhinocerebral, one had pulmonary and one had rhinocerebral and pulmonary mucormycosis. Fever ( $n = 10$ ; 83%), edema in face ( $n = 8$ ; 67%) and eyes ( $n = 6$ ; 50%) were the most common symptoms and findings. Mycologic culture was performed in ten cases and was found positive in five cases (four cases had *Rhizopus* spp. one case had *Mucor*). In two cases direct microscopy revealed mycelium but culture did not yield any pathogen. Two cases had concomitant *Aspergillus* spp. growth. Overall mortality rate was determined as 50% (6/12). All of the cases received antifungal therapy (liposomal amphotericin B and posaconazole or itraconazole), however, surgical intervention was applied to five cases. Mean duration of antifungal treatment was  $60.8 \pm 47.4$  days. Mortality rate was lower in cases who received concomitant surgical therapy, but the difference was not found statistically significant (2/5 vs. 4/7,  $p > 0.05$ ). Hematologic diseases ( $n = 6$ ) and diabetes mellitus ( $n = 3$ ) were the most common underlying diseases in mucormycosis cases. Voriconazole prophylaxis applied to three cases with hematologic diseases was detected as a risk factor. Development of mucormycosis in those cases who were under voriconazole prophylaxis, deserves attention. Since this is the largest 3-years series of adult mucormycosis cases reported from a single center and includes the first cases treated with posaconazole, the results of this evaluation may aid to the management of patients with mucormycosis.

**Key words:** Mucormycosis; invasive fungal infection; case; voriconazole; diagnosis; treatment.

## GİRİŞ

Mukormikoz nadir görülen ve sıklıkla ölümlü sonuçlanan fırsatçı bir mantar enfeksiyonudur. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanan olgularda görülür. Rinoserebral, pulmoner,

kütanöz, gastrointestinal ve dissemine olmak üzere başlıca beş klinik formu bulunmaktadır<sup>1</sup>. Bağışıklığı baskılanmış olgularda genellikle disemine veya pulmoner mukormikoz görülürken, rinoorbitoserebral form diyabetli olgularda daha sıktır. En sık mukormikoza neden olan etkenler *Mucoraceae* ailesinin üyelerinden *Rhizopus*, *Absidia*, *Mucor* ve *Rhizomucor*'dur<sup>2</sup>. En fazla toprakta, çürümüş meyve ve sebzelerde ve küflenmiş gıdalarda bulunan bu mantarlar dünyada yaygın olarak bulunmaktadır. Kontrolsüz diyabet, lenfoma, lösemi gibi hematolojik maligniteler ve uzun süreli kortikosteroid veya immün süpresif tedavi mukormikoz için predispozan faktörlerdir. Son yıllarda vorikonazol profilaksisinin de mukormikoz gelişiminde rol oynadığına dair çalışmalar bulunmaktadır<sup>3</sup>. Bu çalışmada, hastanemizde mukormikoz tanısı ile takip edilen olguların retrospektif olarak irdelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2007 ile 2010 yılları arasında takip edilen 18 yaş üzerindeki mukormikoz olguları retrospektif olarak incelendi. Mukormikoz tanısı EORTC/MSC (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group) tanı kriterlerine göre konuldu<sup>4</sup>. Olgular, sosyodemografik özellikler ve alta yatan hastalıklarının yanı sıra laboratuvar, klinik ve tedavi sonuçları açısından da değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda toplam 12 mukormikoz (6'sı kadın; ortalama yaş:  $50.8 \pm 18.3$  yıl) olgusu değerlendirilmiş; EORTC/MSC kriterlerine göre bu olguların 10'u kesin, ikisi yüksek olası mukormikoz olarak kabul edilmiştir. Klinik olarak 6 olgu rinoorbital, 4 olgu rinoserebral, 1 olgu pulmoner, 1 olgu ise hem rinoserebral hem de pulmoner formdadır. Alta yatan hastalıklar açısından değerlendirildiğinde 6 olguda hematolojik hastalık, 3 olguda ise diyabet mevcuttur. Hematolojik hastalığı bulunan 3 olguda vorikonazol profilaksisi risk faktörü olarak saptanmıştır.

En sık görülen semptom ve bulgular; yüksek ateş (n= 10; %83), yüz ve çevresinde ödem (n= 8; %67) ve göz çevresinde şişlik (n= 6; %50) olmuş, bunları göz çevresinde ağrı (n= 2; %16), göz çevresinde morluk (n= 2; %16), göz çevresinde kızarıklık (n= 2; %16), propitoz (n= 2; %16), öksürük (n= 2; %16), damak nekrozu (n= 2; %16); fasiyal paralizi (n= 1; %8), yüz ve çevresinde ağrı (n= 1; %8), balgam (n= 1; %8) ve mukopürülan burun akıntısı (n= 1; %8) izlemiştir.

Mikolojik kültür 10 olguda yapılabilmüş ve 5 olguda kültürde üreme saptanmıştır. İki olguda direkt bakıda miçel görülmüş ancak kültürde üreme olmamıştır. Kültürde üreme olan olguların dördünde *Rhizopus* spp., bir olguda *Mucor* üremesi saptanmıştır. İki olguda eş zamanlı *Aspergillus* üremesi de olmuştur. Tüm olgularda mukormikozu destekleyen radyolojik bulgular mevcuttur (Tablo I).

Olguların tümüne sistemik antifungal tedavi uygulanmasına karşın ancak 5 olguda cerrahi girişim uygulanabilmiştir. Beş hastada lipozomal/lipid kompleks amfoterisin B tek başına, 7 hastada ise diğer antifungallerle kombinasyon (6 hastaya posakonazol, 1

**Tablo I. Mukormikoz Olgularının Radyolojik Bulguları**

Hasta no	Yöntem	Radyolojik bulgular
1	MRG	Sol maksiller sinüs duvarı boyunca ve sol orbitada preseptal alanda fungal enfeksiyon
2	BT	Sağ maksiller sinüs, mastikatör bölge ve orbitayı infiltrate eden fungal enfeksiyon
3	BT	Sağ nazal kavite, maksiller sinüs ve sfenoid sinüsü dolduran ve sağ orbita infero-medial kesimi ve preseptal alana uzanan fungal enfeksiyon
4	BT	Sağ sfenoid sinüsü dolduran fungal enfeksiyon ile uyumlu hipotens yumuşak doku
5	MRG	Sol maksiller sinüsü dolduran ve sol orbita tabanına uzanan fungal enfeksiyon
6	BT	Sağ maksiller sinüsten premaksiller bölge, kavernoöz sinüs ve mastikatör alana uzanan ve sağ 5. kraniyal siniri de infiltrate eden fungal enfeksiyon
7	MRG	Sol paranasal sinüs ve orbita lojunda postoperatif geniş kavitasyon mevcut olup bunun duvarı boyunca uzanan ve sol interanal karotis arteri oklüde eden enfeksiyon ve sol serebral, serebellar alanda geniş infarkt alanları
8	BT	Tüm sinüslerde mukozal kalınlaşma ve kronik sinüzit ile uyumlu bulgular
9	BT	Sağ akciğer üst lobda fungal enfeksiyon ile uyumlu kaviter lezyon
10	BT	Paranasal sinüslerde fungal enfeksiyon ile uyumlu yumuşak doku
11	BT	Her iki akciğerde tomurcuklanmış ağaç görünümünde asiner nodüller ve erime alanları içeren konsolidasyonlar
12	BT	Sol maksiller fungal sinüzit

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BT: Bilgisayarlı tomografi.

hastaya itrakonazol) yapılarak uygulanmıştır. Ortalama antifungal tedavi süresi  $60.8 \pm 47.4$  gündür. Sağ kalanlarda tedavi süresi  $90.7 \pm 44.7$  gün olurken, kaybedilen olgularda  $30.8 \pm 20.2$  gün olmuştur ( $p= 0.02$ ). Cerrahi tedavi alan olgularda diğerlerine göre mortalite oranları daha düşük olarak saptanmakla beraber, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (2/5'e karşı 4/7,  $p> 0.05$ ). Genel mortalite oranı %50 olarak saptanmıştır.

Çalışmada değerlendirilen olguların özellikleri Tablo II'de özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

Mukormikoz, *Zygomycetes* sınıfından mantarların neden olduğu akut, hızlı ilerleyen bir enfeksiyondur. Özellikle altta yatan faktörler klinik formların ortaya çıkışında rol oynamaktadır. Rinoserebral mukormikoz diyabet olgularında; rinoserebral, pulmoner veya yaygın mukormikoz lösemi veya kemik iliği transplantasyonu nedeniyle nötropeni gelişen olgularda; gastrointestinal form ise proteinkalori malnütrisyonu olan olgularda daha sık gelişir<sup>5</sup>. Çalışmalarda farklı oranlar bildirilmekle birlikte, Roden ve arkadaşlarının<sup>1</sup> 929 olguyu içeren çalışmalarında rinoserebral form %39, pulmoner form %24, kütanoz form %19, gastrointestinal form %7 ve dissemine form %3 olarak saptanmıştır. En sık görü-

Tablo II. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri										
Yaş/ No Cinsiyet	Alttan yatan hastalık	Klinik tanı	Mikolojik tanı	Patolojik tanı	Radyolojik tanı	VCZ prx	Tedavi (gün)	Cerrahi tedavi	Tedavi süresi	Sonuç
1 74/K	Aplastik anemi	RO	-	+	+	+	L-AMP (30) + ITC (50)	-	80	Y
2 56/E	Dış apsesi	RO	-	+	+	-	L-AMP (90) + PCZ (90)	Sinüs cerrahi	180	Y
3 38/E	NHL (OKİT)	RS	-	+	+	+	L-AMP (30) + PCZ (45)	-	75	Ex
4 55/E	DM + siroz	RS	Rhizopus	+	+	-	L-AMP (10)	+	10	Ex
5 74/K	MDS	RO	-	-	+	+	L-AMP (14) + PCZ (20)	-	34	Ex
6 55/K	DM	RS	Mikolojik muayene +++	+	+	-	L-AMP (52)	+	52	Ex
7 65/E	DM + diş apsesi	RS	Mucor + Aspergillus	+	+	-	L-AMP (38) + PCZ (40)	+	78	Y
8 22/K	Aplastik anemi + Steroid kullanımı	RO	Mikolojik muayene +++	+	+	-	ABLC (56)	-	56	Y
9 63/E	Akciğer kanseri	Pulmoner	Rhizopus	+	+	-	L-AMP (10) + PCZ (60)	Lobektomi	70	Y
10 40/K	Adrenal yetmezlik + Steroid kullanımı	RO	Rhizopus	+	+	-	L-AMP (6)	-	6	Ex
11 50/K	MDS	RSI + pulmoner	Rhizopus + Aspergillus	+	+	-	L-AMP (8)	-	8	Ex
12 18/K	Aplastik anemi	RO	-	-	+	-	L-AMP (30) + PCZ (50)	-	80	Y

VCZ: Yorikonazol, L-AMP: Lipozomal amfoterisin B, ITC: İtrakonazol, PCZ: Posakonazol, ABLC: Amfoterisin B lipid kompleksi, RS: Rinoserebral, RO: Rinoorbital, Prx: Profilaksi, NHL (OKİT): Non-Hodgkin lenfoma (otolog kemik iliği transplantasyonu), DM: Diabetes mellitus, MDS: Miyelodisplastik sendrom, Y: Yaşlı, Ex: Eksitüs.

len klinik form rinoserebral mukormikozdur. Sinüs en sık tutulan bölge olmakla beraber, tedavi başarısını etkileyen faktörlerden biri sinüs tutulumuna eşlik eden diğer organ tutulumlarıdır. Olgular, sinüs tutulumuna göre değerlendirilecek olursa; rinoorbitoserebral, rinoserebral, rinoorbital, rinopulmoner olarak alt gruplara ayrılabilir. Bizim olgularımızın da 11'inde sinüs tutulumu mevcut olup, altısı rinoorbital, dördü rinoserebral, biri pulmoner ve biri de hem rinoserebral hem de pulmoner mukormikoz olarak değerlendirilmiştir.

Mukormikoz için hazırlayıcı faktörler oldukça iyi tanımlanmıştır<sup>2</sup>. Diyabet en sık karşılaşılan risk faktörü olmakla birlikte, son yıllarda yerini hematolojik maligniteye bırakmış gibi görünmektedir. Bu durumun nedeni hematolojik malignitelerin artması ve kemik iliği transplantasyonunun daha fazla yapılması olabilir<sup>6</sup>. Ayrıca bu grup olgularda vorikonazol profilaksisi de mukormikoz gelişimine zemin hazırlamaktadır. Vorikonazol profilaksisi uygulanan kemik iliği transplantlı olgularda mukormikoz oranının arttığı ilk olarak 2004 yılında Marty ve arkadaşları<sup>3</sup> tarafından bildirilmiştir. Daha sonra bu konuda yapılan iki prospektif çalışmada *Aspergillus* tedavisinde vorikonazol kullanımı sonrası "breakthrough" enfeksiyonlar olarak *Zygomycetes* ve *Fusarium* türlerine bağlı enfeksiyonların gelişmesi gösterilmiştir<sup>7</sup>. Vorikonazolün mukormikoz etkinliğinin olmaması, profilaksi alan olgularda mukormikoz yatkinliği artırabilir. Bizim olgularımızın altısında risk faktörü olarak hematolojik hastalık mevcut olup bunların üçünde vorikonazol profilaksisi alınan mukormikoz gelişmiştir.

Mukormikoz tanısının erken konulması oldukça önemlidir. Ancak erken tanı her zaman mümkün olmamakta bazı olguların tanısı ancak postmortem konulabilmektedir<sup>8</sup>. Özellikle ülkemizde otopsi incelemelerinin çok sınırlı sayıda yapılabilmesi nedeniyle gerçek mukormikoz sıklığını saptamak oldukça güçtür. Tanı için klinik, mikolojik, patolojik ve radyolojik yöntemlerin birlikte kullanılması gerekmektedir. Mikolojik olarak doku kültüründe üreme saptanması kesin tanının konulmasını sağlar. Yapılan çalışmalarda kültür pozitifliği oranı %50-75 arasında değişmektedir<sup>1,6</sup>. Bu oran diğer invazif fungal enfeksiyonlarda saptanan kültür pozitifliğinden oldukça yüksektir. Bu yükseklik mukormikoz tedavisi için invazif girişimin gerekliliğine ve bunun sonucunda alınan örneklerin kültürünün yapılmasına bağlı olabilir. En sık saptanan etkenler *Rhizopus* spp., *Mucor* spp. ve *Lichtheimia corymbifera* (önceden *Absidia corymbifera*) olarak sıralanabilir. Alınan örneklerin direkt mikroskopik incelemesinde kalın, dik açılı dallanan, septasız hiflerin görülmesi tanıyı kesinleştirir. *Mucor* hiflerinin dokudaki görünümü, *Aspergillus*, *Fusarium* veya *Pseudoallescheria* spp. hiflerinden farklıdır<sup>9</sup>. Bu hifler dar açılı, ince, daha düzenli ve septalıdır. Sınıf ve türlerin tanımlanması, kültürde üreyen fungal elemanların morfolojik özelliklerine göre yapılır. Ancak kültürde üreme her zaman görülmeyebilir. Mikolojik inceleme yapılan olgularımızın %50'sinde kültürde üreme saptanmış ve en sık saptanan etken *Rhizopus* spp. olmuştur. Mukormikoz ile ilgili yapılan çalışmalarda *Aspergillus* ile birlitlik bildirilmektedir<sup>9,10</sup>. Bu iki enfeksiyonun birlikte görülmesi mortaliteyi artırmaktadır. Olgularımızdan ikisinde *Aspergillus* ile birlikte mukormikoz görülmüş ve biri fatal seyretmiştir.

Mukormikoz çoğunlukla paranasal sinüslerden orbital veya kraniyal alana yayılan agresif bir enfeksiyon olduğundan radyolojik görüntüleme tanıda çok önemlidir. Bilgisayarlı tomografide sinüsleri dolduran değişik dansitede izlenebilen görünüm oluşturmaktadır. Sinüslerin komşuluğundaki yapılara yayılım göstermesi, bakteriyel sinüzitten ayırımında oldukça yardımcı bir bulgudur. Premaksiller ve bukkal alan, ptergopalatin fossa, infratemporal fossa ve mastikatör bölgedeki yağ planlarını infiltre edebilir. Manyetik rezonans görüntülerde, sinüs içerisinde T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiflerin oldukça düşük sinyal yapısı göstermesi nedeniyle hipointens sinyal yapısı oluşturur. Kontrastlı görüntülerde mukor odağı belirgin kontrast tutulumu göstermezken, çevresi boyunca yaygın infiltrasyona bağlı belirgin kontrast tutulumu izlenir. Kavernoöz sinüslere invazyon olduğunda kraniyal sinir ve internal karotid arterleri infiltre ederek mortalitesi yüksek komplikasyonlara yol açabilir.

Mukormikoz tedavisinde tıbbi ve cerrahi tedavi birlikte uygulanmalıdır. Tedavide başarıyı belirleyecek en önemli faktörlerden biri altta yatan hastalığın düzeltilmesi veya kontrol altında tutulmasıdır. Sistemik antifungal tedavide amfoterisin B en fazla kullanılan ilaçtır<sup>11</sup>. Klasik amfoterisin B'nin yan etkilerinin daha fazla olması ve kan-beyin bariyerini geçişindeki yetersizlik, lipozomal formların tercih edilmesine neden olmaktadır. Lipozomal formlar, yan etkilerinin daha az olmasının yanı sıra beyin parankimine daha iyi geçiş göstermesi ve daha yüksek dozlarda kullanılabilmesi nedeniyle tedavide ilk seçenektir<sup>6,9</sup>. Azol türevlerinin mukormikozu etkinliği değerlendirildiğinde; flukonazolün etkisiz, itrakonazolün sınırlı etkili, posakonazolün ise oldukça etkili olduğu görülmektedir<sup>6</sup>. 2003-2008 yılları arasında kurtarma tedavisinde posakonazol kullanan 23 olgunun değerlendirildiği bir makalede tam ve kısmi tedavi başarıları %87, mortalite %7 olarak bulunmuştur<sup>12</sup>. Primer tedaviye dirençli veya yan etki nedeniyle posakonazol kullanılan 24 olgular randomize olmayan bir seride ise ortalama tedavi süresi 182 gün ve sağkalım oranı %79 olarak bildirilmiştir<sup>13</sup>. Retrospektif olarak posakonazol tedavisi verilen 91 olgunun değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, ortalama tedavi süresi 30 gün (6-1005 gün), 12. hafta sonunda sağkalım oranı %60 olarak saptanmıştır<sup>14</sup>. Ancak etkinliğinin tam olarak gösterilmesi için randomize kontrollü çalışmalar yapılması gereklidir. Bizim olgularımızdan altısı posakonazol tedavisi almıştır. Bu olguların üçüne önce amfoterisin B tedavisi başlanmış, sonrasında idame tedavisi olarak posakonazol verilmiş, üç olguda ise kombine tedavi uygulanmıştır. Sağ kalan olgularımızın ortalama tedavi süresi, mortalite ile sonuçlananlara göre daha yüksek olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu durum sağ kalanların daha uzun süre tedavi alabilmelerine bağlanmıştır.

Sadece etkili antifungal tedavi, mukormikoz tedavisinde yeterli değildir. İyi bir cerrahi tedavi mortaliteyi önemli ölçüde azaltmada rol oynamaktadır. Mukormikozun başarıyla tedavisinde, enfekte dokunun agresif erken cerrahi debridmanı önemlidir. Cerrahi tedavi, tutulan bölgedeki nekrotik dokusunun rezeksiyonu veya orbital eksentrasyonu içerir. Orbitanın fungal invazyonu varlığında orbita eksentrasyonu hayat kurtarıcıdır<sup>15</sup>. Beş olgumuza cerrahi tedavi uygulanabilmiş ve bir olgumuza orbita eksentrasyonu uygulanmıştır. Cerrahi tedavi alan olgularda diğerlerine göre mortalite oranları daha düşük olarak saptanmıştır.

Mukormikozun mortalitesi oldukça yüksektir. Mortaliteyi belirlemede klinik form, alta yatan hastalık ve tedavi etkinliği önemli rol oynamaktadır. Avrupa'da çok merkezli bir çalışmada, 230 mukormikoz olgusu değerlendirilmiş ve mortalite oranı %47 olarak bildirilmiştir<sup>6</sup>. Bu çalışmada yaş, mortaliteyi belirlemede bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmış ve kemik iliği transplantasyonu yapılan olgularda mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur<sup>6</sup>. Bizim olgularımızdan üç rinoserebral, iki rinoorbital ve bir rinoserebral + pulmoner formdaki olgu kaybedilmiş, mortalite oranı %50 olarak izlenmiştir.

Sonuç olarak, üç yıllık döneme ait erişkin mukormikoz olgularının çok yönlü değerlendirildiği bu çalışmanın, ülkemizden bildirilen tek merkezden sunulan en geniş seri olması ve posakonazol ile tedavi edilen ilk mukormikoz olgularını içermesi açısından yol gösterici olabileceği düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41(5): 634-53.
2. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Agents of mucormycosis and entomophthoromycosis, pp: 3257-69. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Infectious Diseases*. 2010, 7<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone, USA.
3. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med* 2004; 350(9): 950-2.
4. Akan H. Fungal infeksiyonlarda EORTC tanımları. *ANKEM* 2009; 23(Ek 2): 130-4.
5. Taşbakan MI, Arda B, Soyer NA ve ark. Aplastik anemili bir olguda mukormikoz. *Ege Tıp Derg* 2007; 46(1): 57-60.
6. Skiada A, Pagano L, Groll A, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect* 2011; doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x. [Epub ahead of print]
7. Pongas GN, Lewis RE, Samonis G, Kontoyiannis DP. Voriconazole-associated zygomycosis: a significant consequence of evolving antifungal prophylaxis and immunosuppression practices? *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (Suppl 5): 93-7.
8. Alacacioglu I, Kargi A, Ozcan MA, et al. Fatal disseminated mucormycosis in a patient with mantle cell non-Hodgkin's lymphoma: an autopsy case. *Braz J Infect Dis* 2009; 13(3): 238-41.
9. Taşbakan MS, Çeviker Y, Sipahi OR ve ark. Pansitopenik bir olguda rinoserebral ve akciğer mukormikozu ve aspergillozu. *ANKEM* 2010; 24(1): 42-5.
10. Arndt S, Aschendorff A, Echternach M, Daemrlich TD, Maier W. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis and aspergillosis: differential diagnosis and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266(1): 71-6.
11. Petrikos GL. Lipid formulations of amphotericin B as first-line treatment of zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(Suppl 5): 87-92.
12. Cornely OA, Vehreschild JJ, Rüping MJ. Current experience in treating invasive zygomycosis with posaconazole. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(Suppl 5): 77-81.
13. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(1): 126-33.
14. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42(7): 61-5.
15. Rapidis AD. Orbitomaxillary mucormycosis (zygomycosis) and the surgical approach to treatment: perspectives from a maxillofacial surgeon. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(Suppl 5): 98-102.