

# Mukormikoz

Halis Akalın

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

Mukormikoz, (zigomikoz) *Zygomycetes* sınıfının üyeleri küf mantarları tarafından oluşturulan birçok farklı enfeksiyon tablosunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. *Zygomycetes* sınıfı mantarlardan insanda hastalık etkeni olanlar *Mucorales* ve *Entomophthorales* takımında yer alırlar. *Mucorales* takımında *Mucoraceae*/*Absidiaceae* ailesinde bulunan cinsler; *Absidia*, *Apophysomyces*, *Mucor*, *Rhizomucor* ve *Rhizopus*'dur.

Damar invazyonu yapan mukormikoza neden olan türler; *Rhizopus arrhizus* (*Rhizopus oryzae*), *Rhizopus microsporus* var. *Rhizopodiformis* ve *Rhizopus pusillus*'dur. Mukormikoz olgularının yaklaşık olarak yarısına *Rhizopus* türleri neden olmaktadır.

*Zygomycetes* sınıfı küf mantarları dünyada yaygındır. Toprak ve çürümüş bitki ve organik materyalde bulunur. İnsanlara geçiş yolları solunum, sindirim ve deri yoluyla olur. İnsandan insana geçiş bildirilmemiştir.

Damar invazyonu sonucu oluşturduğu trombüsler distalde nekroz ve infarkt oluşturur. Beyne kan ve sinirler yoluyla ulaşır.

Mukormikoz nadir görülen bir enfeksiyondur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1 milyon nüfus için 1.7 olarak bildirilmiştir. Son 10 yılda özellikle hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) yapılan ve hematolojik malignitesi olan hastalarda bir artış gözlemlenmektedir.

1885 yılından bu yana İngilizce literatürde yayınlanmış 929 olgunun retrospektif incelendiği bir çalışmada; altta yatan hastalık olarak %36 diabetes mellitus (DM) ve %17 malignite bulunmuştur.

On yedi Avrupa ülkesini kapsayan ve 2005 yılında başlayan prospektif bir çalışmada ise (28-31 Ekim 2007 tarihinde sunulan ilk veriler); olguların altta yatan hastalıklarının %46'sı hematolojik malignite, %7'si HKHN ve %12'si DM olarak bildirilmiştir.

Ülkemizden 1966 yılından itibaren birçok olgu sunumu yapılmış ve 1990 yılından itibaren olgu sunumlarında artış gözlemlendiği bildirilmiştir.

DM veya steroid kullanımı gibi bağışıklığın baskılandığı hastalıklarda, makrofajlar mantar sporlarının germinasyonunu inhibe edememekte ve hastalığın yaygınlaşmasını önleyememektedir. Zigomikoza zemin hazırlayan birçok risk faktörü tanımlanmıştır (Tablo 1).

DM'li hastalarda hastalığın oluşumunda ketoasidozun rolü oldukça önemlidir. Yapılan bir çalışmada, serumun mantara karşı inhibitör etkisini oluşturan transferri-

**Tablo 1.** Zigomikoz gelişimine zemin hazırlayan risk faktörleri

- DM
  - Diyabetik ketoasidoz
  - İyi kontrol edilememiş DM
  - Kronik metabolik asidoz (böbrek yetmezliği, kronik salisilat zehirlenmesi)
  - Deferoksamin tedavisi
  - Demirin aşırı yüksekliği
  - İmmünsüpresyon (nötropeni, kortikosteroid tedavisi, solid organ transplantasyonu veya HSCT, HIV/AIDS)
  - Cilt ve yumuşak doku hasarı (yanık, travma, cerrahi yara)
  - Sınıflanamayan (intravenöz ilaç kullanımı, prematürel, malnütrisyon, uzun süreli geniş spektrumlu antimikrobik kullanımı)
- DM: Diabetes mellitus.

nin demir bağlama kapasitesini asidozun azalttığı ve bu yolla serumun inhibitör etkisinin azaldığı gösterilmiştir. Diyabette oluşan immün fonksiyon değişiklikleri de buna katkıda bulunur.

Özellikle hematolojik maligniteli hastalarda en önemli risk faktörlerinden biri nötropeni süresinin uzamasıdır. Transplant hastalarında ise graft versus host (GVH) hastalığı nedeniyle yoğun immünsüpresyon yapılması en önemli risk faktörlerinden biridir.

Kontoyiannis ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada fungal infeksiyonu olmayan hasta grubu ile yapılan bir karşılaştırmada, vorikonazol profilaksisi, DM ve malnütrisyon mukormikoz için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Mukormikoz ile aspergillozlu hastaların karşılaştırılmasında ise vorikonazol profilaksisi ve sinüzit bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Yayınlanmış birçok olgu sunumunda da vorikonazol kullanımının risk yarattığı belirtilmiştir. Bu olguların önemli bir kısmı GVH hastalığı nedeniyle steroid tedavisi de alan allojeneik HKHN'dir.

Vorikonazol kullanımı ile mukormikoz olgularının artışı arasında doğrudan bir ilişki kurmak oldukça zor ve komplikedir. Bununla birlikte en olası ve basit açıklama; immünsüpresyonu devam eden bir hastada vorikonazol kullanımıyla birlikte aspergilloz önlenmesi ve daha uzun süre yaşayan ve immünsüpresyonu devam eden ve *Zygomycetes* sınıfının üyeleri ile kolonize veya infekte olan hastada vorikonazolün etkili olmaması nedeniyle mukormikoz gelişimidir. Bir diğer yandan vorikonazol kullanımından önce mukormikoz olgularında artış bildirilmiş olması da gözden kaçırılmamalıdır.

Mukormikoz klinik olarak farklı şekillerde karşımıza çıkabilir (Tablo 2). DM'li hastalarda rinocerebral mukormikoz, hematolojik hastalarda ise pulmoner mukormikoz daha sık görülmektedir.

Kanserli hastalarda pulmoner mukormikoz için birlikte sinüzitin olması ve vorikonazol profilaksisi bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Akciğer bilgisayarlı tomografisinde multipl ( $\geq 10$ ) nodüllerin olması ve plevral efüzyon varlığı da radyolojik parametreler içinde bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

**Tablo 2.** Mukormikozun klinik şekilleri

Rinoserebral mukormikoz
Pulmoner mukormikoz
Kütanöz mukormikoz
Gastrointestinal mukormikoz
Dissemine mukormikoz
Endokardit
İzole apseler veya infeksiyonlar
Peritonit

Mukormikozun tanısında klinik şüphe büyük önem taşır. Diyabetik ketoasidozu olan, hemodiyalize giren veya nötropeni olan bir hastada sinüzit olması, orbital kitle, koku alamama, yüzde duyu kaybı veya fasiyal paralizisi durumunda mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Akciğer radyolojisinde kama şeklinde infiltrasyon olması pulmoner infarktın bir göstergesidir. Özellikle nötropenik hastada olmak üzere yara veya yanık üzerinde siyah renk oluşması da uyarıcı olmalıdır.

Kesin tanı için histopatolojik ve mikrobiyolojik inceleme gerekir. Histopatolojik olarak doku örneklerinde damar invazyonu ve nekroz vardır. *Zygomycetes* hifaları kalın, septasız, kurdeleye benzer şekildedir ve düzensiz açılarla dallanırlar.

Sabouraud Dekstroz Agar'da 25-30°C'de hızlı ürerler. Histopatolojik olarak görülebilmelerine karşın kültürde üremeyebilirler. Kültürdeki her üreme de etken olduğu anlamına gelmez.

Akciğer tutulumu ve tutulumun yaygınlığı en iyi yüksek rezolüsyonlu akciğer bilgisayarlı tomografisi ile saptanır. Lober pnömoni, kitle, nodüller ve kavitasyon gibi radyolojik bulgular görülebilir. Damar invazyonu sonucu oluşan akciğer embolisi nedeniyle kama şeklinde infarkt görülebilir. Rinoserebral mukormikozda beyin tutulumuna ait radyolojik bulgular klinik bulgulardan sonra çıkabilir.

Mukormikoz tedavisinde dikkat edilmesi gereken noktalar dört grupta ele alınabilir;

1. Hızlı tanı (frozen tanı süresini kısaltabilir),
2. Mümkünse altta yatan zemin hazırlayıcı durumun düzeltilmesi,
3. Uygun ve erken cerrahi debridman,
4. Antifungal tedavidir.

Mukormikozda antifungal tedaviyi değerlendirebileceğimiz prospektif randomize çalışmalar olmadığı için, deneyimler daha çok olgu sunumları ve retrospektif değerlendirmelerden oluşmaktadır.

Mukormikoz tedavisinde standart tedavi için ilk seçenek amfoterisin B'dir. Amfoterisin B deoksikolat için önerilen doz 1-1.5 mg/kg/gündür. Lipozomal amfoterisin B (LAB) ve amfoterisin B lipid kompleks (ABLC) için önerilen doz ise 5 mg/kg/gündür.

Farmakokinetik, hayvan çalışmaları ve retrospektif olarak elde edilen klinik sonuçlar rinoserebral mukormikozda ilk seçenek olarak LAB'nin seçilebileceğini desteklemektedir. Özellikle yaşamı tehdit eden durumlarda 10-15 mg/kg/gün şeklinde verilmesini önerenler mevcuttur.

Posakonazol ile alınan sonuçlar umut vericidir. Özellikle kurtarma tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmıştır.

Posakonazol ile LAB'nin kombinasyonunun başarılı sonuç verdiği bir olgu raporlanmıştır.

Kasopfungin *Zygomycetes* sınıfı mantarlar üzerine etkili değildir, bununla birlikte LAB veya ABLC ile kombinasyon şeklinde verildiğinde başarılı olduğu bildirilmiştir.

Özellikle rinoserebral mukormikozda antifungal tedavi ve cerrahi tedaviye ek olarak hiperbarik oksijen tedavisi uygulamasının yararlı olduğu olgular mevcuttur.

Sitokinlerin (gronüosit makrofaj koloni stimulan faktör gibi) rutin kullanımını destekleyecek yeterli kanıt olmamakla birlikte, konvansiyonel tedaviye ek olarak yararlı olduğu gösterilmiştir.

LAB ve kasopfungin kombinasyonuna siprofloksasin eklenmesinin yararlı olduğu desteklenmektedir. Burada özellikle mantar ile simbiyotik yaşayan gram-negatif bakterinin yaptığı toksinin antibiyotikle baskılanması üzerinde durulmaktadır.

Mukormikozda antifungal tedavi süresini belirleyen faktörler klinik yanıt ve alta yatan zemin hazırlayıcı durumun düzelmesidir. En az altı-sekiz haftalık tedavi önerilse de, süre hastaya göre bireyselleştirilmelidir.

Mortalitenin çok yüksek olduğu bu fungal infeksiyonda erken tanı ve etkili bir tedavinin yaşamda kalma oranını artırdığı akılda tutulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Artis WM, Fountain JA, Delcher HK, Jones HE. A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: Transferin and iron availability. *Diabetes* 1982; 31:1109-14.
2. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Multidrug-resistant endosymbiotic bacteria account for the emergence of zygomycosis: A hypothesis. *Fungal Genetics and Biology* 2007; 44:88-92.
3. Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2005; 41:60-6.
4. Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR. Zygomycosis: The re-emerging fungal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:215-29.
5. Greenberg RN, Scott LJ, Heather HV, Ribes JA. Zygomycosis(mucormycosis): Emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:517-25.
6. Hilmioglu S. Kandidoz ve Aspergilloz dışındaki fırsatçı mantar infeksiyonları. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No: 46 2003: 232-44.

7. Ibrahim AS, Spellberg B, Avanesian V, Fu Y, Edwards JE. *Rhizopus oryzae* adheres to, is phagocytosed by, and damages endothelial cells in vitro. *Infect Immun* 2005; 73:778-83.
8. John BV, Chamilos G, Kontoyiannis DP. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:515-7.
9. Kauffman CA. Zygomycosis: Reemergence of an old pathogen. *Clin Infect Dis* 2004; 39:588-90.
10. Kok J, Gilroy N, Halliday C, et al. Early use of posaconazole in the successful treatment of rhino-orbital mucormycosis caused by *Rhizopus oryzae*. *J Infect* 2007; 55:33-6.
11. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: A case-control observational study of 27 recent cases. *Clin Infect Dis* 2005; 191:1350-60.
12. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rplston KVI. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis* 2000; 30:851-6.
13. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34:909-17.
14. Partida-Martinez LP, Hertweck C. Pathogenic fungus harbours endosymbiotic bacteria for toxin production. *Nature* 2005; 437:884-8.
15. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: Current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 2006; 43(Suppl 1):3-14.
16. Restrepo MI, Graybill JR, Jenkinson SB. Unusual fungal infections in the intensive care unit. *Clin Pulm Med* 2004; 11:251-8.
17. Rickerts V, Atta J, Hermann S, et al. Successful treatment of disseminated mucormycosis with a combination of liposomal amphotericin B and posaconazole in a patient with acute myeloid leukaemia. *Mycoses* 2006; 49(Suppl 1):27-30.
18. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41:634-53.
19. Sedlacek M, Cotter JG, Suriawinata AA, et al. Mucormycosis peritonitis: More than 2 years of disease-free follow-up after posaconazole salvage therapy after failure of liposomal amphotericin B. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:302-6.
20. Segal E, Menhusen MJ, Shawn S. Hyperbaric oxygen in the treatment of invasive fungal infections: A single-center experience. *Isr Med Assoc J* 2007; 9:355-7.
21. Skiada A, Petrikkos G, Pagano L, et al. Zygomycosis in Europe: Interim results of an epidemiologic survey. 3rd Trends in Medical Mycology. *J Chemother* 2007; 19(Suppl 3):35.
22. Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: Pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:556-69.
23. Sugar AM. Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier-Churchill Livingstone, 2005: 2973-84.
24. Tobon AM, Arango M, Fernandez D, Restrepo A. Mucormycosis (Zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: Recovery after posaconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1488-91.
25. Voitl P, Scheibenpflug C, Weber T, Janata O, Rokitansky AM. Combined antifungal treatment of visceral mucormycosis with caspofungin and liposomal amphotericin B. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:632-4.