



T.C

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM

DALI

2000-2020 YILLARI ARASINDA BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP  
FAKÜLTESİNDE İZLENEN MUKORMİKOZ OLGULARININ RETROSPEKTİF  
İRDELENMESİ

Dr. Hazel ÖZTÜRK BELİK

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2022



T.C

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM

DALI

2000-2020 YILLARI ARASINDA BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP  
FAKÜLTESİNDE İZLENEN MUKORMİKOZ OLGULARININ RETROSPEKTİF  
İRDELENMESİ

Dr. Hazel ÖZTÜRK BELİK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Yasemin HEPER

Bursa – 2022

## İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	ii
Şekiller Listesi.....	iv
Tablolar Listesi.....	v
Özet.....	vi
İngilizce Özet (Summary).....	viii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	16
Bulgular.....	18
Tartışma ve Sonuç.....	37
Kaynaklar.....	43
Teşekkür.....	49
Özgeçmiş.....	51

## KISALTMALAR

**ABLC:** Amfoterisin B lipid kompleks

**ALL:** Akut lenfoblastik lösemi

**AmB-D:** Amfoterisin B deoksikolat

**AML:** Akut miyeloid lösemi

**ATG:** Anti-timosit globülin

**BAL:** Bronkoalveoler lavaj

**BOS:** Beyin omurilik sıvısı

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**CAS:** Kaspofungin

**DKA:** Diyabetik ketoasidoz

**DM:** Diyabetes mellitus

**ECIL-6:** European Conference on Infections in Leukaemia (Avrupa Lösemide Enfeksiyonlar Konferansı)

**ECMM:** European Confederation of Medical Mycology (Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu)

**ESCMID:** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)

**ELISpot:** Enzyme-linked immunospot

**FLC:** Flukonazol

**GRP78:** Glikozu regüle eden protein

**GVH:** Graft-versus-host

**HE:** Hematoksilen-eozin

**ISA:** İsavukonazol

**ITC:** İtrakonazol

**İTP:** İdiyopatik trombositopenik purpura

**İVİG:** İntravenöz immünglobülin

**KİT:** Kemik iliği transplantasyonu

**KOH:** Potasyum hidroksit

**L-AmB:** Lipozomal amfoterisin B

**MALDI-TOF:** Matrix assisted laser desorption ionisation time of flight

**MDS:** Miyelodisplastik sendrom

**MR:** Manyetik rezonans

**OİHA:** Otoimmün hemolitik anemi

**PAP:** Papanicolaou

**PAS:** Periyodik asit-Schiff

**PET:** Pozitron emisyon tomografisi

**POS:** Posakonazol

**SOT:** Solid organ transplantasyonu

**VRC:** Vorikonazol

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil-1:** Mukormikozun dünya üzerindeki dağılımı ve insidansı

**Şekil-2:** Diyabetes mellitus (DM) tanısı olan hastada rinoorbitoserebral mukormikoz oluşum mekanizması

**Şekil-3:** Diyabetik ketoasidoz (DKA) (A) ve immünkompomize (B) hastalarda mukormikoz invazyon mekanizmaları

**Şekil-4:** Potasyum hidroksit ile muamele sonrası yapılan direkt mikroskopik incelemede düzensiz, geniş açılı, septasız *Mucorales* hifi

**Şekil-5:** a-Sabouraud dekstroz agarda pamuk benzeri *Mucorales* takımına ait koloniler b-Laktofenol pamuk mavisi ile hif yapılarının gösterilmesi

**Şekil-6:** Histopatolojik inceleme (A-Hematoksilen-eozin, B-Grocott-Gomori metanamin gümüşleme, C-Periyodik asit-Schiff boyama ile görülen düzensiz geniş açılı ile dallanan hif yapıları

**Şekil-7:** Olguların yıllara göre dağılımı

**Şekil-8:** Klinik formların dağılımı

**Şekil-9:** Altta yatan hastalıklara göre klinik formların dağılımı

**Şekil-10:** Nötropenik ve steroid kullanan olgularda klinik formların dağılımı

**Şekil-11:** Yıllara göre mortalite oranı

**Şekil-12 :** Klinik forma ve altta yatan hastalığa göre mortalite oranı

## TABLolar LİSTESİ

**Tablo-1:** Tıbbi öneme sahip *Mucorales* takımı üyeleri

**Tablo-2:** Olguların cinsiyet ve başvuru mevsimine göre dağılımı

**Tablo-3:** Altta yatan hastalıkların dağılımı

**Tablo-4:** İmmünsüpresif tedavi alan olguların dağılımı

**Tablo-5:** Semptomların görülme sıklığı

**Tablo-6:** Fizik muayene bulgularının görülme sıklığı

**Tablo-7:** Mikrobiyolojik ve patolojik sonuçlarının değerlendirilmesi

**Tablo-8:** Radyolojik bulgular

**Tablo-9:** Kullanılan tedavi seçenekleri

**Tablo-10:** Antifungal tedavi süresine göre kaybedilen olgu sayısı

**Tablo-11:** İstenmeyen etkilerin tedavi seçeneklerine göre dağılımı

**Tablo-12:** Bakteriyel ve/veya viral enfeksiyon odaklarının dağılımı

**Tablo-13:** Fungal koenfeksiyon görülen olgularda altta yatan hastalıklar

**Tablo-14:** Mukormikoz dışında fungal enfeksiyon odakları ve tedaviler

**Tablo-15:** Predispozan durumların prognoza etkisi

**Tablo-16:** Şikayet varlığının prognoza etkisi

**Tablo-17:** Klinik formun prognoza etkisi

**Tablo-18:** Sinüs tutulumu olan 77 olgunun radyolojik bulgularının prognoza etkisi

**Tablo-19:** Diğer antifungal ajanların kullanımının ve fungal koenfeksiyonun prognoza etkisi

**Tablo-20:** Tedavi seçenekleri ve yoğun bakım ihtiyacının prognoza etkisi

**Tablo-21:** Cerrahi tedavinin prognoza etkisi

## ÖZET

Mukormikoz son yıllarda artış gösteren, *Mucorales* takımı mantarların neden olduğu anjioinvazif bir enfeksiyondur. İnvazif mikozlar arasında Kandidiyaz ve Aspergilloz'dan sonra 3. sırada gelmektedir, mortalitesi yüksektir. Anatomik lokalizasyona göre farklı klinik formları mevcuttur. Paranasal sinüs, akciğer, deri, böbrek, gastrointestinal sistemden kaynaklanabilir, dissemine olarak tüm organlara yayılabilir.

Yıllar içinde immünsüpresif olgu artışına bağlı olarak mukormikoz olgu sayısında artış görülmüştür. Gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen predispozan faktör hala kontrolsüz diyabetes mellitus (DM) iken, gelişmiş ülkelerde en sık immünsüpresif durumlar karşımıza çıkmaktadır.

Altta yatan hastalıklar ve klinik bulgular birlikte değerlendirilerek mukormikozdan şüphelenildiğinde en kısa zamanda uygun örnekleme ve radyolojik bulgular ile tanı desteklenmelidir. Tedavide geniş debridman yapılması, lipozomal amfoterisin B (L-AmB) 5 – 10 mg/kg/gün başlanması, periyodik değerlendirmeler ile tekrarlayan cerrahi ve antifungal modifikasyonu gerekliliği açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Mortalite oranları altta yatan hastalık ve klinik forma göre değişmekle beraber %40 – %80 arasında bildirilmiştir.

Bu çalışmada merkezimizdeki lokal epidemiyolojik veriler, predispozan faktörler, tanı ve tedavi seçenekleri, sağkalımın incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada 2000 – 2020 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde Mukormikoz tanısı ile takip edilen 86 erişkin hasta retrospektif olarak incelendi. Olguların 39'u (%45,35) erkek, 47'si (%54,65) kadındı. Yaşları 20 – 86 aralığında, ortalama yaş  $51 \pm 15$  idi.

En sık 77 (%89,53) olgu ile sinüs tutulumu görüldü. 38'i (%44,19) sinonazal, 5'i (%5,81) sinoorbital, 9'u (%10,47) rinoserebral, 25'i (%29,07) rinoorbitoserebral mukormikozdu. Geriye kalan 9 (%10,47) olgu pulmoner mukormikozdu.

Olguların tümünde en az bir adet predispozan faktör mevcuttu, 51 (%55,30) olguda hematolojik hastalık, 33 (%38,37) olguda DM, 7 (%8,14) olguda



solid organ transplantasyonu (SOT), 7 (%8,14) olguda solid organ malignitesi olduğu görüldü. En sık saptanan semptomlar ateş (%70,93), göz çevresinde ve yüzde şişlik (%51,16), ağrı (%40,7), kızarıklık (%34,88), burun akıntısı (%30,23) ve baş ağrısı (%25,58) idi. Fizik muayenede en sık ağız ve sinüslerde nekrotik lezyonlar (%87,21), oftalmopleji (%29,07), pitozis (%26,74), görme kaybı (%25,58) ve proptozis (%22,09) saptandı.

Olguların hepsinde başlangıç tedavisinde amfoterisin B formları (amfoterisin B deoksikolat (AmB-D), amfoterisin b lipid kompleks (ABLC), L-AmB) tercih edilmişti. L-AmB ile kombinasyon yapılan 14 olgudan 13'üne posakonazol (POS), 1'ine itrakonazol (ITC) eklendiği; idame tedavisi alan 14 olguda POS kullanıldığı görüldü. Amfoterisin B tedavi süresi ortalama  $59,27 \pm 58,41$  (1 – 318) gün, toplam antifungal tedavi süresi ortalama  $88,99 \pm 126,98$  (1 – 632) gün saptandı. Tüm amfoterisin B formlarında en sık istenmeyen etki olarak hipokalemi görüldü (L-AmB %68,75, AmB-D %54,84, ABLC %50). POS alan hastalarda en sık görülen istenmeyen etki %12,5 oranında üre – kreatinin yüksekliği idi. Olguların %74,42'sinde en az bir kez cerrahi girişim uygulandığı görüldü. Mortalite oranı %61,63 saptandı. DM varlığı, kavernoöz sinüs tutulumu ve yoğun bakım ihtiyacı kötü prognoz ile ilişkili bulundu (sırasıyla  $p=0,016$ ,  $p=0,039$ ,  $p=0,001$ ). Antifungal tedavi ile cerrahi tedavinin kombine edilmesinin -sadece antifungal tedavi kullananlara kıyasla- sağkalımı artırdığı gösterildi ( $p=0,045$ ).

**Anahtar kelimeler:** Mukormikoz, invazif fungal enfeksiyon, amfoterisin b, posakonazol

## SUMMARY

Mucormycosis is an angioinvasive infection caused by fungi of the order *Mucorales*, which has increased in recent years. Among invasive mycoses, it is the most common fungal infection after Candidiasis and Aspergillosis, and its mortality is high. It has different clinical forms according to its anatomical localization. It may originate from the paranasal sinus, lung, skin, kidney, gastrointestinal tract, and disseminate to all organs.

Over the years, there has been an increase in the number of mucormycosis cases due to the increase in immunosuppressive cases. While the most common predisposing factor in developing countries is still uncontrolled diabetes mellitus (DM), immunosuppressive conditions are the most common predisposing factor in developed countries.

When the diagnosis of mucormycosis is suspected due to the underlying diseases and clinical findings combined, the diagnosis should be supported with proper sampling and radiological findings as soon as possible. In treatment, it is recommended to perform extensive debridement, to start liposomal amphotericin B (L-AmB) 5-10 mg/kg/day, and to follow up the patient in terms of repetitive surgery and antifungal modification with periodic evaluations. Although mortality rates vary according to the underlying disease and clinical form, it has been reported to be between 40% and 80%.

In this study, it was aimed to examine local epidemiological data, predisposing factors, diagnosis and treatment options, and survival in our center.

In our study, 86 adult patients who were followed up with the diagnosis of mucormycosis at Bursa Uludağ University Faculty of Medicine between 2000 and 2020 were retrospectively analyzed. 39 (45.35%) of the cases were male and 47 (54.65%) were female. Their ages ranged from 20 to 86 years, with a mean age of  $51 \pm 15$ .

Sinus involvement was most common involvement with 77 (89.53%) cases: 38 (44.19%) sinonasal, 5 (5.81%) sinoorbital, 9 (10.47%) rhinocerebral

and 25 (29.07%) rhinoorbitocerebral mucormycosis. The remaining 9 (10.47%) cases were pulmonary mucormycosis.

There was at least one predisposing factor in all cases: hematological disease in 51 (55.30%), DM in 33 (38.37%), solid organ transplantation in 7 (8.14%), and solid organ malignancy in 7 (8.14%) cases was observed. The most common symptoms were fever (70.93%), swelling around the eyes and face (51.16%), pain (40.7%), redness (34.88%), runny nose (30.23%) and headache (25.58%). In the physical examination, necrotic lesions in the mouth and sinuses (87.21%), ophthalmoplegia (29.07%), ptosis (26.74%), vision loss (25.58% and proptosis (22.09%) were found most frequently.

In the initial treatment in all cases, amphotericin B forms (amphotericin B deoxycholate (AmB-D), amphotericin b lipid complex (ABLC), L-AmB) were preferred. Posaconazole (POS) was added to 13 of 14 cases and itraconazole (ITC) was added to 1 of 14 patients who were combined with L-AmB. POS was used in 14 patients who received maintenance therapy. The mean duration of amphotericin B treatment was  $59.27 \pm 58.41$  (1 – 318) days, and the mean total antifungal treatment duration was  $88.99 \pm 126.98$  (1 – 632 days). Hypokalemia was the most common side effect in all amphotericin B forms (L-AmB 68.75%, AmB-D 54.84%, ABLC 50%). The most common side effect in patients receiving POS was urea-creatinine elevation at a rate of 12.5%. Surgical intervention was performed at least once in 74.42% of the cases. Mortality rate was 61.63%. Presence of DM, cavernous sinus involvement and need for intensive care were found to be associated with poor prognosis ( $p=0,016$ ,  $p=0,039$ ,  $p=0,001$  respectively). Survival was found to be higher in patients who received both surgical and medical treatment than those who received medical treatment only ( $p=0,045$ ).

**Keywords:** Mucormycosis, invasive fungal infection, amphotericin b, posaconazole

## GİRİŞ

Mukormikoz nadir görülen, morbidite ve mortalitesi yüksek invazif bir fungal enfeksiyondur. Çeşitli faktörlere sahip hastalarda vasküler invazyon ve doku nekrozu ile seyrederek akut ya da subakut gidişli bir hastalık tablosu oluşturur (1). İnvazif mikozlar arasında Kandidiyaz ve Aspergilloz'dan sonra 3. sırada gelmektedir. Mukormikoz etkenleri özellikle immünkompromize hastalarda akut anjiinvazif enfeksiyona neden olur (2). İmmünkompramize hastaların giderek artması nedeniyle insidans artmaktadır (3, 4).

Hızlı ilerleyen seyri nedeniyle klinik şüphe halinde acil müdahale gerekir. Tedavide gecikme mortaliteyi artırmaktadır (5). Sağkalım oranlarını artırmak, hızlı tanı ve tedavi yaklaşımları için multidisipliner yaklaşımı gerektirir (6).

Yıllar içinde immünsüpresif olgu artışına bağlı olarak mukormikoz olgu sayısında ve altta yatan hastalık dağılımında değişiklikler mevcuttur. Bu çalışmada merkezimizdeki lokal epidemiyolojik veriler, predispozan faktörler, tanı ve tedavi seçenekleri, sağkalımın incelenmesi amaçlanmıştır.

### 1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Mukormikoz etkenleri mantarlar alemi içinde *Zygomycota* filumu, *Mucormycotina* subfilumu, *Mucorales* takımında yer almaktadır (7). En sık görülen etkenler *Rhizopus* spp., *Mucor* spp. ve *Lichtheimia* spp. (*Absidia* ve *Mycocladius*) olup, daha nadir olarak *Rhizomucor* spp., *Saksanea* spp., *Cunninghamella* spp., *Apophysomyces* spp. de etken olabilir (7, 8, 9). Tıbbi öneme sahip *Mucorales* takımı üyeleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

**Tablo-1:** Tıbbi öneme sahip *Mucorales* takımı üyeleri (7)

<b>Mucorales takımı</b>
<i>Mucoraceae</i> ailesi - <i>Absidia coerulea</i> - <i>Actinomucor elegans</i> - <i>Apophysomyces elegans</i> - <i>Chlamydoabsidia padenii</i> - <i>Mucor</i> türleri - <i>Rhizomucor</i> türleri - <i>Rhizopus</i> türleri
<i>Lichtheimia</i> ailesi - <i>Lichtheimia corymbifera</i>
<i>Thamnidaceae</i> ailesi - <i>Cokeromyces recurvatus</i>
<i>Cunninghamellaceae</i> ailesi - <i>Cunninghamella bertholletiae</i>
<i>Syncephalastraceae</i> ailesi - <i>Syncephalastrum racemosum</i>
<i>Radiomycetaceae</i> ailesi - <i>Saksanea vasiformis</i>

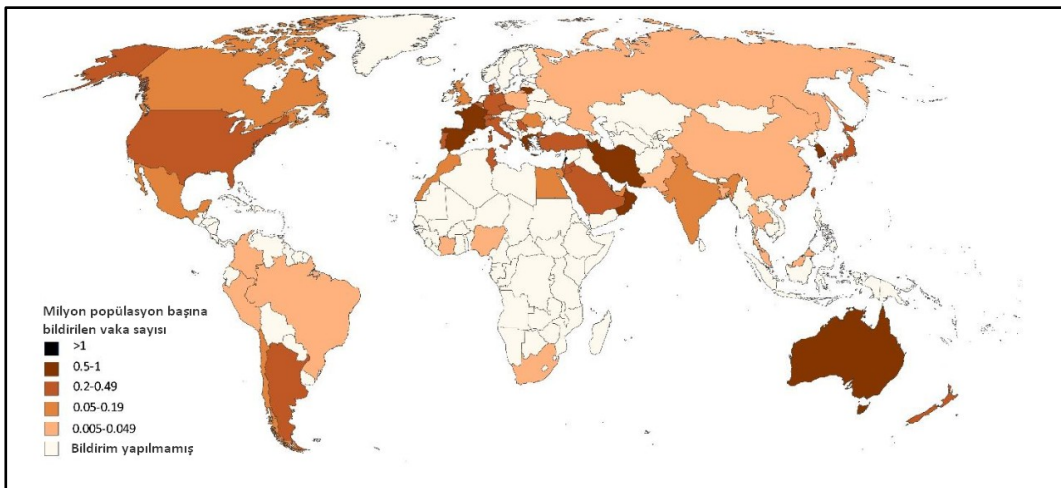
Mukormikozda etiyolojik etkenlerin dağılımına bakıldığında *Rhizopus* türleri (%47), *Mucor* türleri (%18), *Cunninghamella bertholletiae* (%7), *Apophysomyces elegans* (%6), *Lichtheimia* türleri (%5), *Saksanea* türleri (%5), *Rhizomucor pusillus* (%4) oranında saptanmıştır (3). Etiyoloji ülke ve bölgelere göre farklılık göstermektedir. Avrupa'da *Rhizopus* spp. (%34), *Mucor* spp. (%19) ve *Lichtheimia* spp. (%19) sıklıkla tanımlanan etkenlerdir. Hindistan'da *Rhizopus* türlerinden (%65,8) sonra bildirilen en sık etken *Apophysomyces* türleridir (%25,8) (9, 10).

Mukormikoz insidansı yıllar içinde artmaktadır, bunun nedeni olarak immünkompromize hastaların artışı gösterilmektedir (3, 4). *Mucorales* türleri tüm dünyada yaygındır. Doğada yaygın olarak bulunmalarına rağmen düşük virülanslı olmaları ve üremeleri için uygun koşullar gerekmesi nedeniyle sekonder enfeksiyonlara neden olurlar (2). Hematolojik maligniteler, uzun süren nötropeni, kontrolsüz DM, diyabetik ketoasidoz (DKA) ve diğer metabolik asidoz nedenleri, solid organ maligniteleri, kemik iliği transplantasyonu (KİT) ve SOT, uzun süreli veya yüksek doz kortikosteroid kullanımı, deferoksamin tedavisi, uzun süreli vorikonazol (VRC) kullanımı, damar içi madde kullanımı, HIV/AIDS, travma, yanık, malnütrisyon, prematürite en çok bilinen predispozan faktörlerdir (2, 3, 11 – 13). Olgular dünyanın her yerinden bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde nadir

görülmele birlikte en sık hematolojik maligniteli hastalarda bildirilirken, gelişmekte olan ülkelerde kontrolsüz DM ve travma hastalarında görülmektedir (2, 14).

Mukormikozun hangi klinik formda görüleceği, hastanın altta yatan hastalığı ve mantarın vücuda giriş yolu ile bağlantılıdır. En sık görülen klinik formlar rinoserebral, pulmoner, dissemine, gastrointestinal ve kutanöz tutulumdur (8). Jeong ve ark.'nın (9) yaptığı bir çalışmada rinoorbitoserebral (sinüs, orbital, serebral, sinoorbital, sinoserebral, jeneralize) %34, pulmoner %20, kutanöz %22, dissemine %13, gastrointestinal %8 oranında saptanmıştır. Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu (ECMM) Zigomikoz Çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada rinoserebral %27, pulmoner %30, kutanöz %26, dissemine %15 saptanmıştır (15).

Nadir olması ve tanı konulmasındaki güçlükler nedeniyle insidansı net olarak bilinmemektedir. Yıllık insidans daha önceki çalışmalarda ABD'de milyonda 1,7 vaka (16), İspanya'da milyonda 0,43 vaka olarak bulunmuştur (17). Fransa'da yapılan bir çalışmada 1997 yılında milyonda 0,7 vaka, 2006 yılında milyonda 1,2 vaka görülmüştür (4). 2019'da yayınlanan Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID)/ECMM mukormikoz tanı ve yönetim kılavuzunda daha önceki raporlara dayanılarak belirtilen insidans verileri harita üzerinde Şekil-1'de gösterilmiştir (18).



**Şekil-1:** Mukormikozun dünya üzerindeki dağılımı ve insidansı (18)

## 2. Patogenez

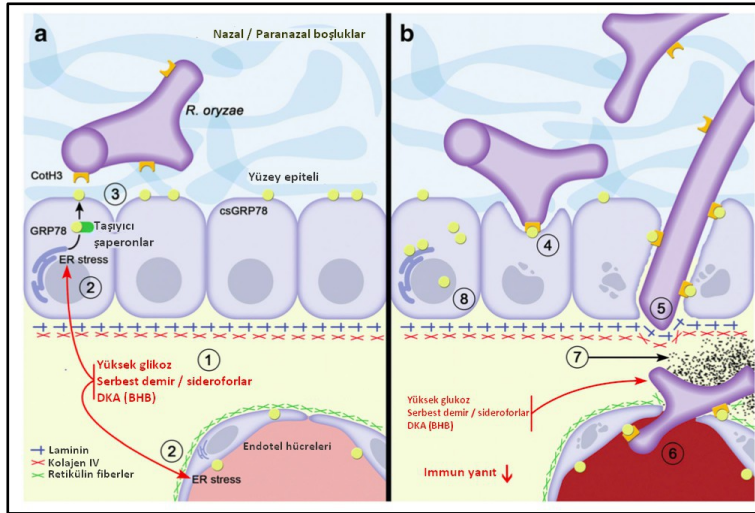
Çeşitli yollarla vücuda giren mukormikoz etkenlerinin sporlarının, doku invazyonunu gerçekleştirebilmeleri için önce germine olması, konağın doğal ve özgül humoral ve hücresele immün mekanizmalarını aşması gerekir. Normal koşullarda düşük virülanslı olduğu için bu çok zordur. Sporlar hedef dokuya çeşitli yollarla (inhalasyon, hasarlı deri ve mukozadan giriş) (8) ulaştıktan sonra normal konakçılarda mononükleer ve polimorfonükleer fagositler oksidatif metabolitler ve katyonik peptit olan defensinler üreterek germinasyonu engeller, hif ve sporları öldürür (19). Klinik kanıtlar, bu fagositlerin mukormikoza karşı ana konak savunma mekanizması olduğunu göstermektedir. Örneğin, nötropenik veya fagosit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda mukormikoz gelişme riski yüksektir. Hiperglisemi ve asidozun, fagositlerin kemotaksis ve öldürme yeteneklerini bozduğu bilinmektedir (20, 21). Normal deney hayvanlarından elde edilen bronkoalveoler makrofajlarla yapılan çalışmalarda, makrofajların sporları hızla tuttuğu ve germinasyonu engellediği saptanmıştır. Ancak kortikosteroid tedavisinin, fare bronkoalveolar makrofajlarının germinasyonu önleyici yeteneğini bozduğu in vivo ve in vitro koşullarda gösterilmiştir (22, 23).

Yüksek mevcut serum demiri olan hastaların mukormikoza karşı artan duyarlılığı olduğu gösterilmiştir. Demir şelatör deferoksamin ile tedavi edilen hastalarda invazif mukormikoz insidansının belirgin şekilde arttığı bilinmektedir (24). Deferoksamin, insan konakçı açısından bir demir şelatör iken, *Rhizopus* spp. için bir siderofor görevi görmektedir. *Rhizopus* spp. deferoksamin tarafından sağlanan demiri *Aspergillus fumigatus* ve *Candida albicans*'a göre sırasıyla 8 ve 40 kat daha fazla biriktirebilir ve bu *Rhizopus* spp.'nin üremesi ile doğrudan ilişkilidir (25). Ancak yine hayvan modellerinde diğer demir şelatörlerinin mukormikoz enfeksiyonunu benzer şekilde alevlendirmedeği, mantar tarafından siderofor olarak kullanılmadığı gösterilmiştir (24).

DKA olan hastalarda rinoserebral mukormikoz gelişme riski yüksektir (12). Çok sayıda kanıt, sistemik asidozdaki hastalarda bağlayıcı proteinlerden demir salınımı olduğunu ve serbest demirin yüksek olduğunu desteklemektedir (26). Artis ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, DKA olan hastalardan toplanan

serumlarda asidik pH'da *Rhizopus oryzae*'nin büyümesini arttığı, ancak alkali pH'da artmadığı gösterilmiştir. Asidik serumlarda serum demirinin de arttığı görülmüştür. Ayrıca sağlıklı gönüllülerde asidik koşulların indüklenmesi ile serumda demir bağlama kapasitesinin azaldığı saptanmış, bu da asidozun transferrinin demir bağlama kapasitesini geçici olarak bozduğunu düşündürmüştür (9, 26). Bu nedenle DKA hastalarının mukormikoza karşı duyarlılığının artmış olması, asidozda serum demirinde yükselme olması ile ilişkilendirilmektedir (12, 26, 27).

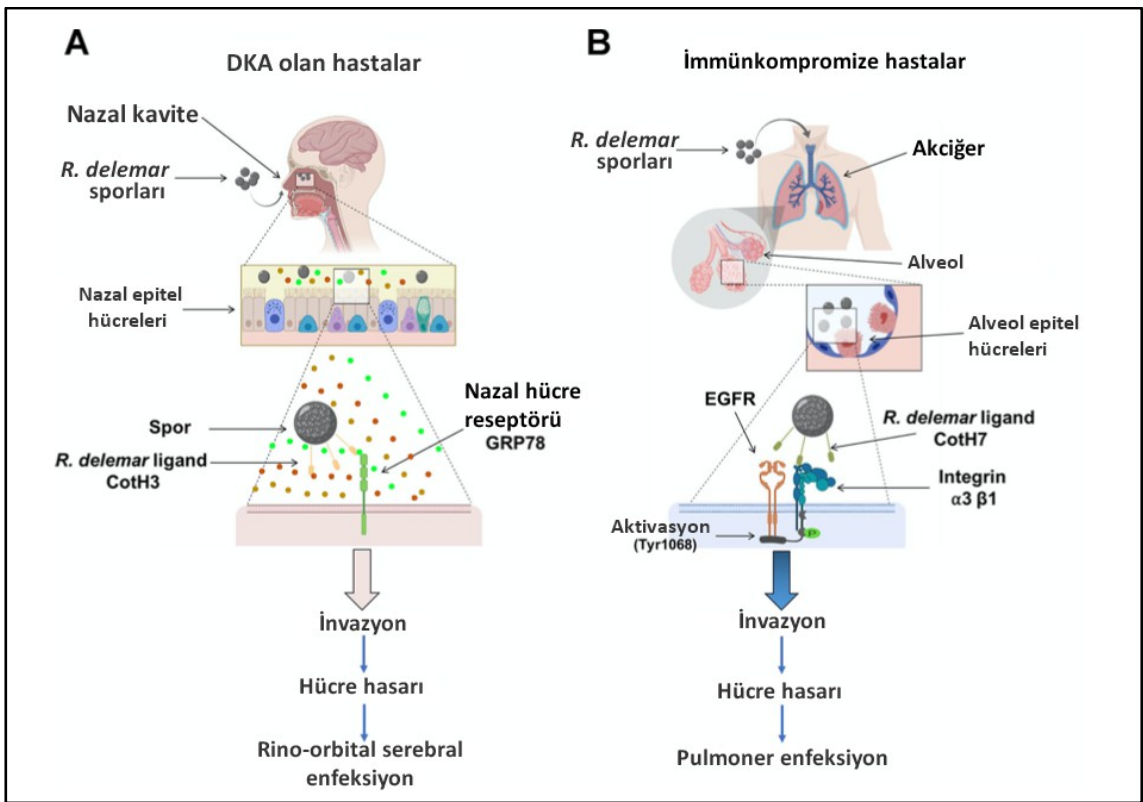
Mukormikozun en önemli özelliklerinden biri anjioinvazyon yaparak tromboz ve doku nekrozuna neden olmasıdır (8, 12, 27). Bu nedenle, endotelial hücrelerin hasarı ve bu hücrelerden penetrasyon, mikroorganizmanın patojenik stratejisinde kritik bir adımdır. Serum glikoz, demir ve beta hidroksi bütirat (BHB) düzeyleri DKA gibi durumlarda arttığında glikozu regüle eden protein (GRP78) ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. *R. oryzae* Coth3 proteini ile GRP78 proteinine bağlandığında invazyon ve doku hasarının kolaylaştığı saptanmıştır (27, 28) (Şekil-2).



**Şekil-2:** Diyabetes mellitus (DM) tanısı olan hastada rinoorbitoserebral mukormikoz oluşum mekanizması (1-DM olan hastada glikoz, serbest demir ve keton cisimcikleri (Beta hidroksi bitürat (BHB)) seviyesi yüksektir. 2-Bu moleküller endoplazmik retikulumda strese neden olur ve GRP78 ekspresyonu artar 3-*R. oryzae* Coth3 proteinleri ile GRP78'e bağlanır. 4-Bu etkileşim hifleri invazyon için uyarır. 5-Hiflerin laminin ve tip IV kollajen ile etkileşimi sayesinde interstisyum ve vasküler yapılara ulaşım kolaylaşır. 6-Endotel hücrelerinin GRP78 üretimine devam etmesi ile retikülün lifler aşılıp endotele yapışır. Ekstrinsik koagülasyonu yoluyla devreye girer, hücre hasarı olur, tromboz tetiklenir. 7-İskemi, hipoksi, nekroz gelişir. 8-GRP78 aşırı ekspresyonu ve invazyon devam eder.) (28)



DKA olan hastalar ve immüno-kompromize hastalarda sporlar solunum yoluyla alınmakla beraber DKA hastalarında daha çok rino-orbitoserebral, immüno-kompromize hastalarda daha çok pulmoner tutulum bildirilmektedir (3, 9, 15). *R. delemar* ile yapılan bir çalışmada DKA hastalarında spordaki CotH3 proteini ile nazal epiteldeki GRP78 proteini bağlanırken, immüno-kompromize hastalarda spordaki CotH7 proteininin alveol epitelindeki integrin  $\alpha 3 \beta 1$  ile bağlandığı gösterilmiştir. Bu çalışma *R. delemar*'ın konak hücre tipine bağlı olarak farklı memeli reseptörleri ile etkileşime girdiğini göstermektedir (29) (Şekil-3).



**Şekil-3:** Diyabetik ketoasidoz (DKA) (A) ve immüno-kompromize (B) hastalarda mukormikoz invazyon mekanizmaları (29)

### 3. Klinik Belirtiler ve Bulgular

#### 3.1. Rinoserebral mukormikoz

Rinoserebral mukormikoz DM hastalarında en sık görülen klinik formdur. Malignitesi olan, KİT, SOT ve diğer özellikli risk faktörleri olan hastalarda da görülebilir (3, 9).

Sporangiosporların solunması ile etken paranazal sinüslere yerleşir. Konak savunma mekanizmasının aşılmasıyla germinasyon gerçekleşir. Germinasyon sonrası hızlıca inferiorda sert ve yumuşak damağa, posteriorda sfenoid sinüse, lateralde kavernöz sinüse ve oradan orbitalara, kranial bölgeye yayılabilir. Kavernöz sinüs ve internal karotis arter trombozu görülebilir (30). Kraniyuma yayılım orbital apex veya etmoid kemik kribriform tabakadan, nadiren hematojen yolla olabilir (31). Roden ve ark. (3) tarafından yapılan 929 olguyu içeren derlemede rinoserebral tanımının karışıklık yaratmaması amacıyla sinüs tutulumu olan hastalar kategorize edilmiştir. Sinonazal, sinoorbital, sinopulmoner, rinoserebral, rinoorbitoserebral olarak gruplandırmıştır.

İlk olarak göz ve yüzde ağrı, uyuşma, bulanık görme, burundan pürülan akıntı gibi sinüzit ve periorbital selülit düşündürülen belirtiler ile başlar (2, 3). Ateş, çoklu kranial sinir paralizisi, tek taraflı göz ve yüzde ağrı, baş ağrısı, orbital inflamasyon, göz kapağında ödem, propitozis, oftalmopleji, akut görme kaybı, damakta veya yüzde fistül içinde nekroz rinoserebral mukormikozu akla getirmelidir (2, 3, 7, 13, 18).

### **3.2. Pulmoner mukormikoz**

Pulmoner mukormikoz en sık malignitesi olup indüksiyon kemoterapisi alan nötropenik hastalarda, KİT yapılan ve graft-versus-host(GVH) hastalığı olanlarda görülür (18, 32). Nadiren DM hastalarında da görülebilir. Klinik özellikleri spesifik değildir ve pulmoner aspergillozdan kolaylıkla ayırt edilemez. Hastalar genellikle geniş spektrumlu antibiyotiklere yanıt vermeyen uzun süreli yüksek dereceli ateş (38°C) ile başvurur. Non-produktif öksürük sıklıkla görülür, hemoptizi, plöritik göğüs ağrısı ve dispne nadirdir (33, 34). Pulmoner mukormikoz, mediasten, perikard ve göğüs duvarı gibi akciğere komşu organlara invaze olabilir (34).

### **3.3. Kutanöz mukormikoz**

Deride mantar sporlarının direkt inokülasyonu ile gelişmektedir. Genellikle cerrahi yaralar, yanık, açık kırıklar, intravenöz ve intramüsküler girişim yerlerinde görülmektedir. Sadece deri veya deri altı dokuyu etkilediğinde lokalize olarak

sınıflandırılır; ancak derin dokulara kas, tendon veya kemiğe yayılabilir. Dissemine hastalığa yol açabilir. (2, 11, 18). İç organlardan cilde yayılma çok nadirdir (3, 12).

Kutanöz mukormikozun tipik prezentasyonu, eritem ve endurasyon ile çevrelenen nekrotik bir eskardır. Abse, püstül, nodül, nekrotik ülser, ektima gangrenozum benzeri lezyonlar oluşabilir (11, 18, 35).

### **3.4. Gastrointestinal mukormikoz**

Gastrointestinal mukormikoz nadirdir ve genellikle postmortem tanı konulmaktadır. Esas olarak prematüre yenidoğanlarda, yetersiz beslenen çocuklarda, hematolojik malignite, DM, kortikosteroid kullanım öyküsü olan bireylerde bildirmiştir (12, 36, 37). Gastrointestinal mukormikoz, kontamine gıdalarla sporların alınması ile başlar. Sindirim sisteminin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir, ancak en sık mide etkilenir, bunu kolon ve ileum izler. Enfeksiyon genellikle apendiks, çekum, ileum kaynaklı kitle veya masif üst gastrointestinal sistem kanaması ile ilişkili olabilen gastrik perforasyon ile kendini gösterir. Abdominal ağrı ve distansiyon görülür. Prematüre yenidoğanlarda gastrointestinal mukormikoz nekrotizan enterokolit olarak görülür (38, 39). Gastrointestinal mukormikoz karaciğer, dalak ve pankreası da tutabilir. İnvazyon sonrası GİS perforasyonu, peritonit, sepsis ve masif kanama ile sonuçlanabilir (12, 39).

### **3.5. Dissemine mukormikoz**

Dissemine mukormikoz iki veya daha fazla organın tutulması ile karakterizedir (3). Tüm klinik formlarda gelişebileceği gibi özellikle pulmoner mukormikozdan sonra görülür. En sık yayıldığı organ beyindir, karaciğer, dalak, kalp ve diğer organlarda da metastatik odaklar görülebilir. Deferoksamin tedavisi alanlar, derin immünsüpresyonu olanlar (allojenik KİT yapılanlar ve steroid alan GVH hastaları), derin nötropenik olanlar yüksek riski gruptadır. Semptomlar tutulan organ ile ilişkilidir. Mortalite yüksektir, antemortem tanı ihtimali düşüktür (40 – 44).

### **3.6. Nadir görülen klinik formlar**

Mukormikozun daha az nadir formları arasında endokardit (45 – 47), osteomyelit (48 – 49), peritonit (50 – 51), pyelonefrit (52), mediastinit (34), trakeit (53), eksternal otit (54) bulunmaktadır.

İzole santral sinir sistemi tutulumu görülebilir, bildirilen vakalarda damar içi ilaç kullanımı risk faktörü olarak gösterilmiştir (3).

## **4. Tanı Yöntemleri**

Mukormikoz tanısı tedaviye erken başlama ve mortaliteyi azaltma açısından önemlidir. Tanı için konak faktörlerinin bilinmesi, klinik belirti ve bulguların iyi yorumlanması gerekmektedir (5, 6). Epidemiyolojik veriler ve bazı klinik (sinüs hastalığı, eşlik eden diyabet, VRC tedavisi vb) ve radyolojik (toraks bilgisayarlı tomografide (BT) ters halo işareti vb) bulgular mukormikozdan şüphelenmeye yardımcı olabilir ancak biyopsi gereklidir (55, 56).

Doku nekrozu mukormikoz açısından ayırt edici bir bulgu olmakla beraber aspergilloz ve fusariozda da görülebilir. En önemli tanı yöntemi doku biyopsisi ile mikrobiyolojik ve patolojik incelemedir. Doğada yaygın bulunduğundan sürüntü örnekleri uygun değildir. Deri ve sinüslerden biyopsi örneği almak daha kolay olduğundan kutanöz ve rinoserebral mukormikozda kesin tanı daha fazladır. Ancak özellikle hematolojik malignitesi olan trombositopenik hastalarda biyopsi alınamadığından tanıyı desteklemek mümkün olamayabilir. Pulmoner mukormikozda tanı balgam, bronkoalveoler lavaj (BAL) gibi örneklerle konulmaya çalışılmaktadır. Bu örneklerin duyarlılığı düşük olmakla beraber risk faktörü olan her hasta dikkatle değerlendirilmelidir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kan örneklerinin mukormikoz tanısında yeri yoktur (18, 55, 56).

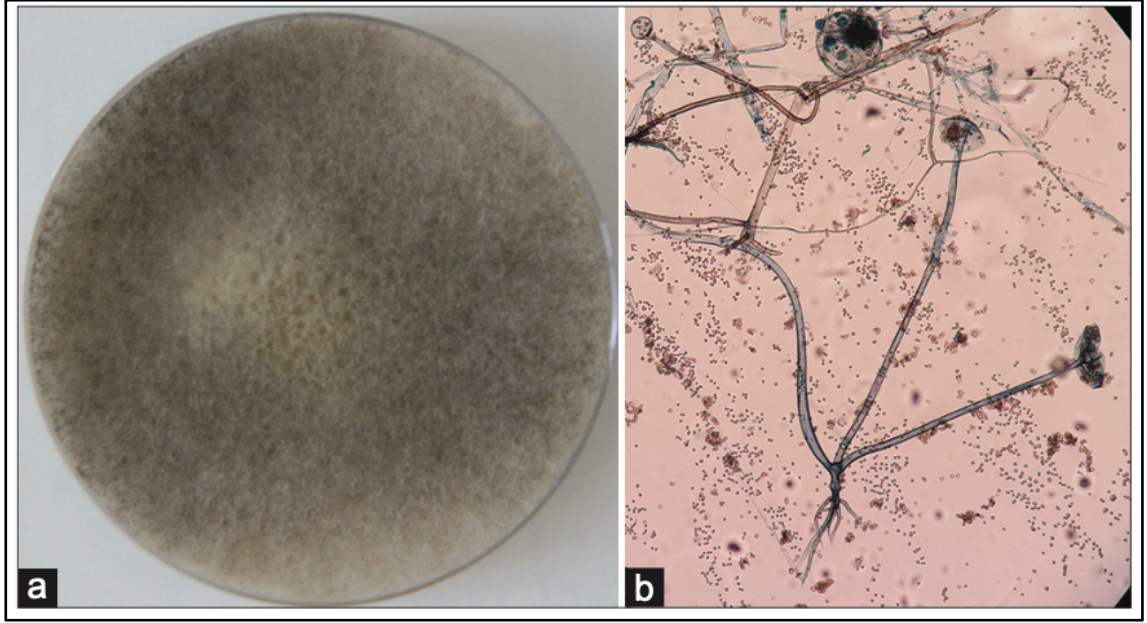
### **4.1. Mikroskopik inceleme ve kültür**

*Mucorales* takımı mantarlar çok frajil olduğundan örnekler çok ezilmeden ve parçalanmadan incelenmelidir. Yoğun örnekler öncelikle %10-30 potasyum hidroksit (KOH) ile muamele edildikten sonra değerlendirilmelidir. Eğer blankoflor ve kalkoflor beyazı gibi kitin ve selüloz moleküllerine bağlanan optik parlatici

madde eklenirse hifleri görmek kolaylaşır, ancak floresan mikroskop gerektirir (56 – 58). *Mucorales* takımı mantarlar düzensiz yapıdadır, enleri 6-25 mikrometre boyutunda olabilir. Hifler septasız veya nadiren septalıdır, 45-90 derecelik açı ile dallanırlar (56). Besiyerinde 37°C'de, 24 saat içinde petri kutusunu kaplayan koloniler oluşur. Hızlı üreme ve koloni morfolojileri sayesinde *Aspergillus* türlerinden kolay ayrılmakla beraber koloni morfolojisine göre tür düzeyinde ayırım yapılamaz. Kültürden hazırlanan preparatlar laktofenol pamuk mavisi ile boyanarak morfolojik değerlendirme yapılabilir. Mukormikoz etkenlerinin diğer invazif küf enfeksiyonlarından ayrımı tedavi yaklaşımı açısından son derece önemlidir. Ancak mukormikoz etkeninin cins ve tür düzeyinde tanımlamanın antifungal tedaviyi yönlendirmede yardımcı olduğuna dair yeterli kanıt yoktur, salgın araştırmaları için önemlidir (55, 59).



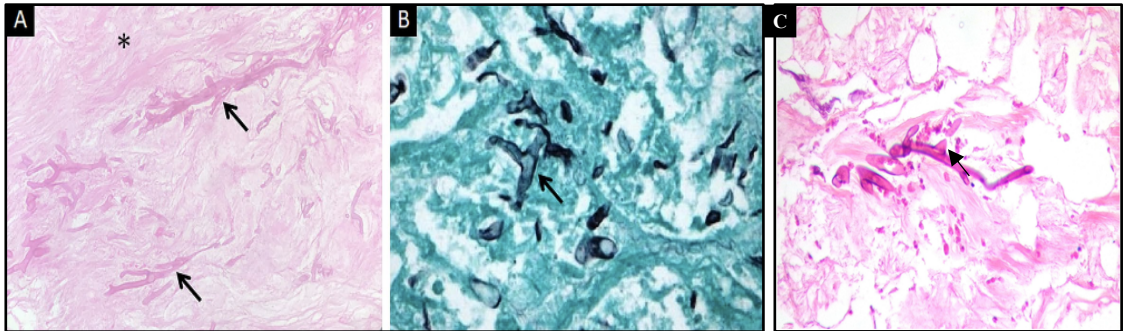
**Şekil-4:** Potasyum hidroksit ile muamele sonrası yapılan direkt mikroskopik incelemede düzensiz, geniş açılı, septasız *Mucorales* hifi (59)



**Şekil-5:** a-Sabouraud dekstroz agarda pamuk benzeri *Mucorales* takımına ait koloniler b-Laktofenol pamuk mavisi ile hif yapılarının gösterilmesi (60)

#### 4.2. Histopatolojik inceleme

Doku örnekleri Hematoksilen-eozin (HE), periyodik asit-Schiff (PAS), Grocott-Gomori metanamin gümüşleme yöntemleri ile boyanarak incelenir. Düzensiz, septasız, geniş açı ile dallanan hifler görülür. Akut lezyonlarda nötrofil infiltrasyonu (non-nötropenik hastalarda), hemorajik enfekt, koagülasyon nekrozu, anjioinvazyon, perinöral invazyon karakteristik bulgulardır. Kronik lezyonlarda granülomatöz iltihap görülebilir (18, 56, 59, 61).



**Şekil-6:** Histopatolojik inceleme (A-Hematoksilen-eozin, B-Grocott-Gomori metanamin gümüşleme, C-Periyodik asit-Schiff boyama ile görülen düzensiz geniş açı ile dallanan hif yapıları) (59, 61)

### 4.3. Biyobelirteçler

İnvazif mantar enfeksiyonlarının tanısında yardımcı olan 1,3 Beta-D glukon ve galaktomannan antijenlerinin mukormikoz tanısında yeri yoktur. Diğer invazif fungal enfeksiyonları dışlamak veya koenfeksiyonları araştırmak için kullanılabilir (18, 55, 56). Antijenik testlerin yetersiz kalması nedeniyle moleküler testler, 'Matrix assisted laser desorption ionisation time of flight' (MALDI-TOF) kütle spektrometresi, *Mucorales* spesifik T hücrelerinin tespiti için 'Enzyme-linked immunospot' (ELISPOT) testi henüz standardize edilmemiş yöntemlerdir (55, 56).

### 4.4. Görüntüleme yöntemleri

Mukormikozda en sık görülen klinik formlar rinoserebral, pulmoner, dissemine, gastrointestinal, kutanöz formdur (8). Tanı, tedavi planı, klinik yanıtın değerlendirilmesi amacıyla doğru ve periyodik görüntüleme yapılması önemlidir. Yüz ağrısı, sinüzit, proptozis, oftalmopleji, görme kaybı olan diyabetik hastalarda sinüzit olup olmadığının değerlendirilmesi açısından kraniyal BT veya manyetik rezonans (MR) görüntüleme önerilmektedir. Mukozal kalınlaşma, yumuşak dokuda kalınlaşma, ekstraoküler kaslarda genişleme, kemik erozyonu görülebilir. Orbita ve intrakraniyal yayılımı değerlendirmek amacıyla duyarlılığının daha yüksek olması nedeniyle MR önerilmektedir. Hematolojik malignitesi bulunan ve pulmoner mukormikoz şüphesi olan hastalar toraks BT ile ters halo, nodül varlığı ve pulmoner anjiyografi ile vasküler tıkanıklık açısından değerlendirilmelidir (18, 56). Yapılan çalışmalarda özellikle hematolojik maligniteli hastalarda toraks BT'de 10'dan fazla nodül veya ters halo varlığının pulmoner mukormikoz tanısında güçlü bir indikatör olduğunu gösterilmiştir (62, 63). Toraks BT'de segmental infiltrasyon, plevral effüzyon, kavitasyon da görülebilir. Segmental tutulum ilerleyerek mediasten ve her iki akciğerin tutulmasına neden olabilir (12, 18, 56).

Malignitesi olan bir hastada mukormikoz saptandığında hastalığın yaygınlığını belirlemek için kraniyal, toraks ve abdominal görüntüleme yapılmalıdır. Mukormikozun hızlı ilerlemesi göz önüne alındığında, özellikle stabil olmayan hastalarda haftalık BT taramaları önerilmektedir (18). Diğer görüntüleme yöntemleri yetersiz kaldığında Pozitron emüsyon tomografisi (PET)/BT de kullanılabilir (64).

## 5. Tedavi Seçenekleri

Tanı ve tedavide gecikme mortaliteyi artırmaktadır (3 – 5, 8, 9, 12, 18). Tedavi başarısında hızlı tanı, mümkünse predispozan faktörlerin ortadan kaldırılması, uygun cerrahi debridman, uygun antifungal tedavi önemlidir (12, 18). Mukormikoz olguları multidisipliner bir yaklaşım ile yönetilmelidir (18, 55). Predispozan faktörlerin ortadan kaldırılmasında DM olan hastalarda ketoasidoz ve hipergliseminin kontrol edilmesi, steroid tedavisinin azaltılması, deferoksamin tedavisinin kesilmesi, immünsüpresyonun azaltılması örnek verilebilir (12, 18).

Mukormikozun ayırt edici özelliği olan anjiyoinvazyon, tromboz ve doku nekrozu, antifungal ajanların enfeksiyon bölgesine zayıf penetrasyonuna neden olmaktadır. Bu nedenle, antifungal ajan etkisiz kalabilir. Ayrıca var olan nekrotik dokuların ve mantar yükünün ortadan kaldırılması gerekmektedir (12, 18, 65). Rinoserebral mukormikozda, enfekte sinüslerin erken cerrahi eksizyonu ve retroorbital boşluğun uygun şekilde debridmanı enfeksiyonun göze yayılmasını önleyebilir, böylece enükleasyon ihtiyacı ortadan kalkabilir. Erken cerrahi debridman ile kür oranları bir çalışmada %85'in üzerinde bulunmuştur (66). Rinoserebral mukormikozlu toplam 49 hastayı kapsayan bir vaka serisinde, sadece antifungal tedavi verilen vakalarda ölüm oranı %70 iken, antifungal tedaviyle beraber cerrahi yapılan vakalarda ölüm oranı %14 bulunmuştur (67). Pulmoner mukormikozlu hastalarda, cerrahi tedavi ile antifungal tedavinin kombinasyonu, tek başına antifungal tedavi kullanımına kıyasla sağkalımda daha etkilidir (68, 69). Bir seride, tek başına antifungal ajanlarla tedavi edilen hastaların mortalitesi %68 iken, antifungal ajanlarla cerrahi tedavinin kombine edildiği hastalarda mortalite %11 bulunmuştur (70). Bununla birlikte, nekrotik dokunun debridmanı sıklıkla şekil bozucu olduğundan, hasta hastalığın akut fazını atlattığında majör rekonstrüktif cerrahi gerekli olmaktadır (12).

Amfoterisin B, POS ve isavukonazol (ISA) mukormikoz etkenlerine karşı en potent antifungal ajanlardır (71 – 73). Hem Avrupa Lösemide Enfeksiyonlar Konferansı (ECIL-6) (55), hem de ESCMID/ECMM (18) kılavuzlarında başlangıç tedavisi olarak amfoterisin B lipid formülasyonlarının kullanılması önerilmektedir. Lipozomal amfoterisin B için önerilen doz 5 mg/kg/gün'dür ve kraniyal tutulumda



ve immünpüresif olguda 10 mg/kg/gün'e yükseltilmesi önerilir (18, 55). Prospektif, kontrol grubu olmayan AmbiZygo çalışmasında L-AmB (10 mg/kg/gün) ile cerrahi tedavi kombine edilmiş, 12. haftada sağkalım %62 bulunmuştur. Mortalite hematolojik ve solid organ malignitesi olan hastalarda yüksek bulunmuştur. Hastaların %40'ında serum kreatinin düzeyinin iki katına çıktığı, ancak bu artışın çoğunda geçici olduğu gözlenmiştir (74). Bu çalışma ile L-AmB ile cerrahi kombinasyonun yararlı yönü vurgulanmış ancak rutin 10 mg/kg/gün uygulaması ile ilgili yeterli veri sağlamadığı belirtilmiştir (55).

POS ve ISA mukormikoz için başlangıç tedavisinde ESCMID/ECMM (18) kılavuzunda renal yetmezlik tablosu varken (L-AmB yerine) intravenöz yolla önerilmekte olup, ECIL-6 (55) kılavuzunda POS sadece kurtarma ve idame tedavilerinde önerilmektedir. L-AmB ve POS kombinasyonu her iki kılavuzda da kurtarma tedavisinde önerilmektedir (18, 55). ISA ile ilgili yapılan çok merkezli açık etiketli 21 hastanın dahil edildiği çalışmada birinci basamak tedavi olarak bir grup hastaya ISA verilirken diğer bir grup hastaya amfoterisin B verilmiş, iki grup arasındaki sonuçlar benzer olmakla beraber örneklemin küçük olduğuna dikkat çekilmiştir (75).

Diğer yardımcı tedaviler, oksijence zengin bir hücre ortamı oluşturma amacıyla geliştirilmiş hiperbarik oksijen kullanımı ve antifungal tedavi ile beraber sitokinlerin uygulanmasıdır. Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör ve/veya İnterferon-gama'nın *Mucorales* türlerine karşı bağışıklık tepkisini artırabileceği ve potansiyel olarak enfeksiyonun tedavisine yardımcı olabileceği yönünde in vitro ve prelinik çalışmalar bulunmaktadır (55).

## 6. Prognoz

Rinoserebral hastalığın ölüm oranı yüksek olmasına rağmen, enfeksiyon erken teşhis edildiğinde, agresif cerrahi ve antifungal ajanlarla beraber tedavi edilebilir (12, 76). Son serilerde rinoserebral mukormikozu olan hastalarda mortalite yaklaşık %40 saptanmıştır (66, 77, 78). Cerrahi debridman öncesinde hastalık sinüsün ötesine geçmediyse prognoz daha iyidir, sinonazal hastalıkta mortalitenin %10'un altında olduğu bildirilmiştir (66). Altta yatan hastalığın

düzeltilmesi veya immünsüpresyonun azaltılması, sağkalımın önemli belirleyicileridir. Bir çalışmada, rinoserebral hastalığı olan hastalar arasında sağkalım araştırıldığında altta yatan hastalığı olmayan hastaların %75'inin, DM olanların %60'ının ve immünkompromize hastaların sadece %20'sinin iyileştiğini gösterilmiştir (79). Mukormikozlu hastaların genel sağkalım oranı yaklaşık %50'dir, ancak daha yakın zamanda %85'e varan sağkalım oranları bildirilmiştir. Sonuçlardaki değişkenliğin çoğu, hastalığın çeşitli klinik formlarından kaynaklanmaktadır (12).

Rinoserebral mukormikoz, pulmoner ve dissemine mukormikozdan daha yüksek sağkalım oranına sahiptir, çünkü rinoserebral hastalık sıklıkla daha erken teşhis edilebilir ve en yaygın altta yatan neden olan diyabetik ketoasidoz kolayca tedavi edilebilir (80). Buna karşılık, pulmoner mukormikoz erken bulgu vermemesi ve genellikle nötropenik hastalarda gelişmesi nedeniyle yüksek mortaliteye sahiptir, bir çalışmada mortalite yaklaşık %65 saptanmıştır (81). Diğer bir çalışmada, pulmoner mukormikozlu hastaların sadece %44'üne premortem teşhis konmuştur ve genel sağkalım oranı %20 bulunmuştur (82). Dissemine hastalığı olan hastalarda enfekte dokuların cerrahi olarak çıkarılmasının mümkün olmaması ve bu hastaların genellikle bağışıklığı baskılanmış hastalar olması nedeniyle mortalite %100'e yaklaşır (12).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. Çalışmanın Şekli

Çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 28 Temmuz 2021 tarih ve 2021-10/5 nolu karar ile izin alındı. Veriler retrospektif olarak irdelendi.

### 2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya 2000 – 2020 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde mukormikoz tanısı ile takip edilen 86 erişkin hasta dahil edildi. Olgular hastane elektronik dosya sistemi üzerinden retrospektif olarak analiz edildi.

Mukormikoz tanısı klinik bulgulara ek olarak mikrobiyolojik, patolojik veya radyolojik bulgulardan en az birinin tanıyı destekleyici olması ile konulmuştu. Tıbbi kayıtlardan hastaların demografik ve klinik özellikleri toplandı. Yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, kullandığı ilaçlar, şikayetler, fizik muayene bulguları, kültür ve patoloji sonuçları, görüntüleme sonuçları, tanıya yönelik tedaviler, sağkalım incelendi.

Toplam 86 olgudan 85'inde direkt mikroskopi, kültür, patolojik incelemeden en az biri yapılmış olup bir olguda trombositopeni nedeniyle örnek alınamadığı görüldü. Tanı için sinüs endoskopik biyopsi, bronkoskopik biyopsi, operasyon materyali, balgam, abse ve plevral sıvı örnekleri değerlendirilmişti. Örnekler %10'luk KOH ile muamele edilerek direkt mikroskopik inceleme yapılmış; geniş açılı, düzensiz, septasız veya nadiren septalı hif yapısı tanıyı destekleyici olarak kabul edilmişti. Sabouraud dekstroz agarda *Mucorales* takımı mantar üremesinin anlamlı kabul edildiği, tür düzeyinde tayin yapılmadığı görüldü. Sitolojik incelemede Papanicolaou (PAP) ve PAS boyama ile hif yapıları; histopatolojik incelemede HE ve PAS boyamaları yapılarak hif yapısı, damar

invazyonu, nekroz, inflamasyon, perinöral invazyon bulguları tanıyı destekleyen bulgular olarak belirlenmişti.

### **3. İstatistiksel Analizler**

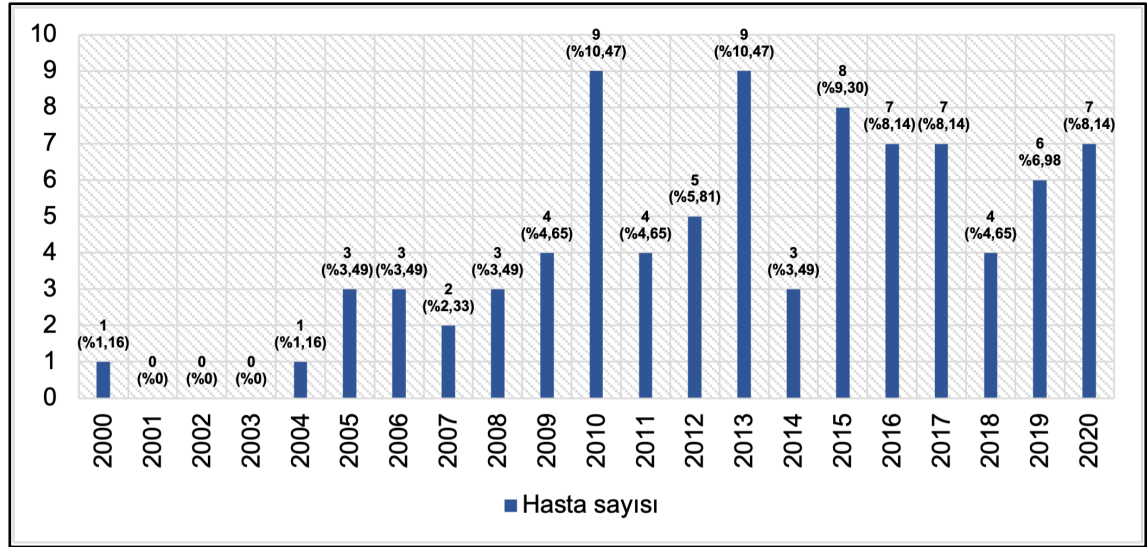
Hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics Version 26.0 paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı bilgiler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum olarak sunuldu. İstatistiksel analizde Ki-kare testi kullanıldı, anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Olguların 39'u (%45,35) erkek, 47'si (%54,65) kadındı. Yaşları 20 – 86 aralığında ve ortalama yaş  $51 \pm 15$  idi. Bir yıl içinde başvuran en çok olgu (n=9, %10,47) 2010 ve 2013 yıllarında görüldü. Olguların mevsimlere göre dağılımına bakıldığında en çok olgunun sonbahar (n=36, %41,86) ve yaz (n=31, %36,05) mevsiminde başvurduğu saptandı (Tablo-2 ve Şekil-7).

**Tablo-2:** Olguların cinsiyet ve başvuru mevsimine göre dağılımı

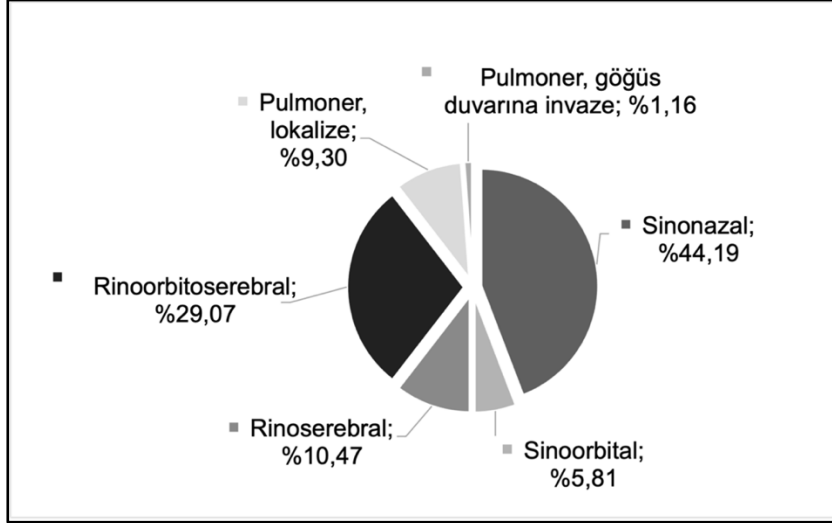
	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	39	45,35
Kadın	47	54,65
<b>Mevsim</b>		
Kış	13	15,11
İlkbahar	6	6,98
Yaz	31	36,05
Sonbahar	36	41,86



**Şekil-7:** Olguların yıllara göre dağılımı

Klinik form dağılımına bakıldığında 77 (%89,53) olguda sinüs, 9 (%10,47) olguda akciğer tutulumu saptandı. Sinüs tutulumu olan 77 olgunun 38'i (%44,19) sinonazal, 5'i (%5,81) sinoorbital, 9'u (%10,47) rinoserebral, 25'i (%29,07)

rinoorbitoserebral mukormikozdu. Pulmoner tutulumu olan 9 olgunun sadece 1'i (%1,16) göğüs duvarına invaze hastalık idi, geri kalan 8 (%9,3) olgu lokalize pulmoner mukormikozdu (Şekil-8).



**Şekil-8:** Klinik formların dağılımı

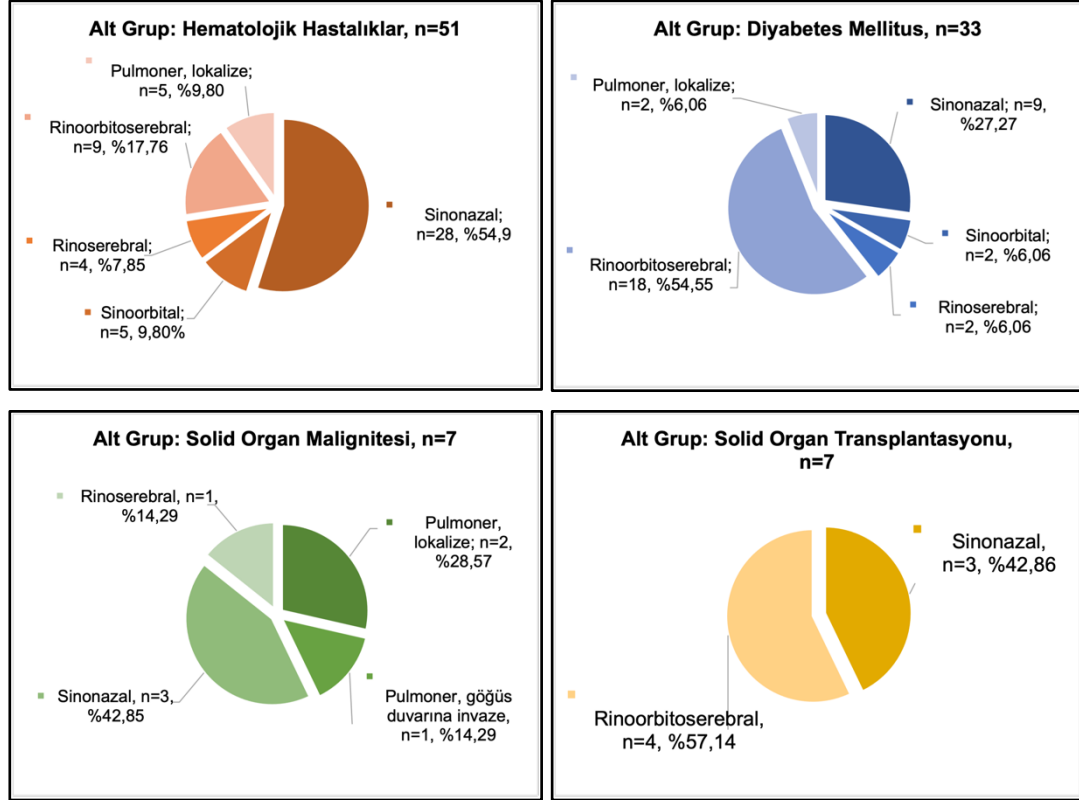
Olguların hepsinde en az bir adet predispozan faktör mevcuttu. Altta yatan hastalıklara bakıldığında 51 (%59,30) olguda hematolojik hastalık, 33 (%38,37) olguda DM, 7 (%8,14) olguda solid organ malignitesi olduğu görüldü. SOT yapılan 7 (%8,14), allojenik KİT yapılan 1 (%1,16) olgu mevcuttu (Tablo-3). Hematolojik hastalık ve DM beraber olan 11 olgu saptandı (%12,79).

**Tablo-3:** Altta yatan hastalıkların dağılımı

	<b>Olgu sayısı (n)</b>	<b>Oran (%)</b>
<b>Metabolik Hastalıklar</b>	46	53,49
Diyabetes Mellitus	33	38,37
Hipertiroidi	1	1,16
Hipotiroidi	2	2,33
Hiperlipidemi	6	6,98
Hipofizer yetmezlik	1	1,16
Osteroporoz	1	1,16
Polikistik Over Sendromu	1	1,16
Akromegali	1	1,16
<b>Hematolojik Hastalıklar</b>	51	59,30
Akut Miyeloid Lösemi	29	33,72
Akut Lenfoblastik Lösemi	14	16,28
Non-Hodgkin Lenfoma	3	3,49
Aplastik anemi, Otoimmün Hemolitik Anemi, Evans Sendromu	3	3,49
Miyelodisplastik Sendrom	2	2,33
<b>Kemik İliği Transplantasyonu</b>		
Allojenik Kemik İliği Transplantasyonu	1	1,16
<b>Solid Organ Malignitesi</b>	7	8,14
Akciğer kanseri	2	2,33
Mesane kanseri	1	1,16
Mide kanseri	1	1,16
Hepatoselüler karsinom	1	1,16
Over kistadenom	1	1,16
Hipofizer makroadenom	1	1,16
<b>Solid Organ Transplantasyonu</b>		
Böbrek nakli	7	8,14
<b>Kronik Renal Yetmezlik</b>	2	2,33
<b>Kardiyak Hastalıklar</b>		
Hipertansiyon	24	27,91
Koroner Arter Hastalığı	6	6,98
Atriyal Fibrilasyon	2	2,33
Kalp Yetmezliği	3	3,49
<b>Romatolojik Hastalıklar</b>	3	3,49
Sistemik Lupus Eritematozus	1	1,16
Mikroskopik PAN	1	1,16
Romatoid Artrit	1	1,16
<b>Akciğer Hastalıkları</b>	6	6,98
Astım	2	2,33
KOAH	4	4,65
<b>Karaciğer Hastalıkları</b>	4	4,65
Siroz	2	2,33
Kronik hepatit C	1	1,16
Hepatosteatoz	1	1,16
<b>Benign Prostat Hiperplazisi</b>	1	1,16
<b>Alzheimer</b>	1	1,16
<b>Toksik Epidermal Nekroliz</b>	1	1,16

Altta yatan hastalıklara göre tutulan bölge incelendi. Hematolojik hastalıkları olanlarda sinonazal (%54,9), DM hastalarında rinoorbitoserebral

(%54,55), solid organ malignitesi bulunanlarda sinonazal (%42,85), SOT hastalarında rinoorbitoserebral (%57,14) en sık tutulan bölge idi (Şekil-9).



**Şekil-9:** Altta yatan hastalıklara göre klinik formların dağılımı

DM tanısı olan 33 olgu incelendiğinde başvuru anında kan şekeri düzeyi 120 – 623 mg/dL arasında, ortalama  $349 \pm 118$  mg/dL saptandı. 11 olgu (%33,4) DKA tablosu ile başvurmuştu. 5 olguda (%15,15) mukormikoz tanısından sonra DM tanısı konulduğu görüldü. 17 hastanın HbA1c düzeyi ölçülmüştü, ortalama %9,1 (%5,6 – %15,7) bulundu.

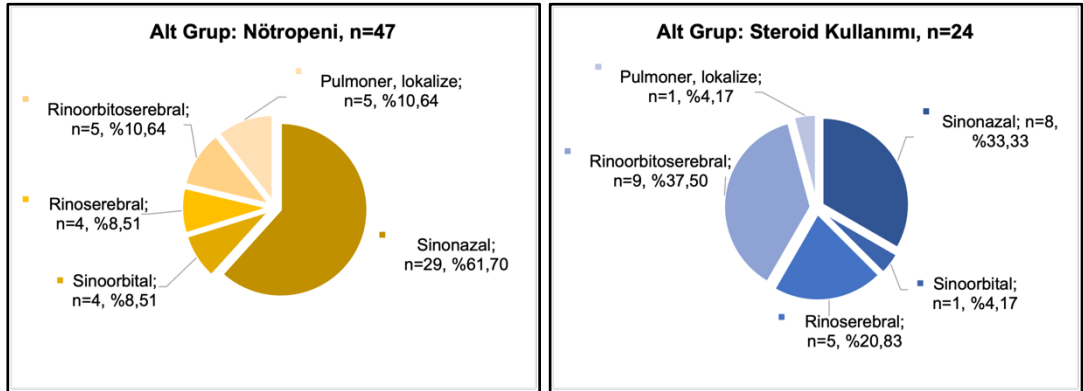
Tüm olgular içinde 47 olgunun nötropenik olduğu saptandı, tanı öncesi nötropeni süresi ortalama  $4,15 \pm 4,12$  hafta (1 – 30) bulundu. Hematolojik ve solid organ malignitesi için verilen kemoterapiler dışında immünsüpresif tedavi alan olgular tedavilere göre gruplara ayrıldı. Hastaların %27,91'inde steroid kullanımı saptandı. Diğer immünsüpresif ajanlar Tablo-4'te özetlenmiştir.



**Tablo-4:** İmmünsüpresif tedavi alan olguların dağılımı

		<b>Olgu sayısı (n)</b>	<b>Oran (%)</b>
<b>Steroid kullanımı</b>		24	27,91
<b>Biyolojik ajanlar</b>	Poliklonal antikor		
	İntravenöz immünglobülin	6	6,98
	Anti-timosit globülin	5	5,81
	Monoklonal antikor		
	Ritüksimab	1	1,16
<b>Sitokin üretimi ve etkinliğini inhibe eden ajanlar</b>	Kalsinörin inhibitörü		
	Takrolimus	5	5,81
	Siklosporin	4	4,65
	mTOR inhibitörü		
	Everolimus	2	2,33
	Sirolimus	1	1,16

Nötropenik hastalarda %61,7 oranında sinonazal, steroid kullananlarda %37,5 oranında rinoorbitoserebral tutulum izlendi (Şekil-10).



**Şekil-10:** Nötropenik ve steroid kullanan olgularda klinik formların dağılımı

En sık saptanan semptomlar ateş (%70,93), göz çevresinde ve yüzde şişlik (%51,16), ağrı (%40,7), kızarıklık (%34,88), burun akıntısı (%30,23) ve baş ağrısı (%25,58) idi (Tablo-5).

**Tablo-5:** Semptomların görülme sıklığı

<b>Semptom</b>	<b>Olgu sayısı (n)</b>	<b>Oran (%)</b>
Ateş	61	70,93
Göz çevresinde – yüzde şişlik	44	51,16
Göz çevresinde – yüzde ağrı	35	40,70
Göz çevresinde – yüzde kızarıklık	30	34,88
Burun akıntısı	26	30,23
Baş ağrısı	22	25,58
Yüzde uyuşma	10	11,63
Burunda dolgunluk hissi	9	10,47
Öksürük – balgam	9	10,47
Görme kaybı	8	9,30
Burun – ağız içi yara	6	6,98
Baş dönmesi	5	5,81
Nefes darlığı	4	4,65
Çift görme	4	4,65
Bulantı – kusma	3	3,49
Boğaz ağrısı	2	2,33
Bilinç kaybı	2	2,33
Gözde akıntı	1	1,16
Yiyeceklerin burnundan gelmesi	1	1,16

Fizik muayene bulguları incelendiğinde en sık ağız ve sinüslerde nekrotik lezyonlar (%87,21), oftalmopleji (%29,07), pitozis (%26,74), görme kaybı (%25,58) ve proptozis (%22,09) olduğu görüldü (Tablo-6).

**Tablo-6:** Fizik muayene bulgularının görülme sıklığı

<b>Fizik Muayene</b>	<b>Olgu sayısı (n)</b>	<b>Oran (%)</b>
Ağız – Burun – Sinüslerde nekroz	75	87,21
Oftalmopleji	25	29,07
Pitozis	23	26,74
Görme kaybı	22	25,58
Proptozis	19	22,09
Anizokori	13	15,12
Kemozis	11	12,79
Periferik fasiyal paralizi	9	10,47
Hemipleji – Hemiparezi – Parapleji	7	8,14
Ağız – Burun – Sinüslerde pürülan akıntı	7	8,14
Ral	5	5,81
Damakta perforasyon – fistül	5	5,81
Yutma güçlüğü	4	4,65
Akciğerde nekroz	4	4,65
Konuşma bozukluğu	4	4,65
Santral fasiyal paralizi	4	4,65
Konfüzyon	3	3,49
Dilin laterale deviasyonu	3	3,49
Babinski bulgusu	3	3,49
Dispne	2	2,33
Bronşlarda sekresyon	2	2,33
Koku kaybı	1	1,16
Suprasellar abse	1	1,16
Hemoptzi	1	1,16
Vokal kord paralizi	1	1,16
Bronş fistülü	1	1,16
Ampiyem	1	1,16

Toplam 86 olgudan 85'inde direkt mikroskopi, kültür ve patolojik incelemeden en az birinin yapıldığı, bir olguda trombositopeni nedeniyle örnek alınamadığı görüldü. Direkt mikroskopi 81, kültür 78, patolojik inceleme 74 olguda yapılmıştı. Örnek alınan olguların %76,54'ünde (62/81) direkt mikroskopik inceleme, %62,83'ünde (49/78) kültür, %79,73'ünde (59/74) patoloji mikromikoz ile uyumluydu. Sonuçlar Tablo-7'de özetlenmiştir. 45 olguda direkt mikroskopik inceleme ve patoloji, 35 olguda kültür ve patoloji pozitif saptanmıştır.

**Tablo-7:** Mikrobiyolojik ve patolojik sonuçlarının değerlendirilmesi

	Direkt mikroskopik inceleme	Kültür	Patoloji
Örnek alınan olgu sayısı	81	78	74
Pozitif sonuç	62 (%76,54)	49 (%62,83)	59 (%79,73)
Negatif sonuç	19 (%23,46)	29 (%37,18)	15 (%79,73)

Tanı, evreleme ve tedavi yanıtını değerlendirme amacıyla 70 olguda paranazal – orbital – kraniyal BT, 55 olguda kraniyal – orbital MR, 9 olguda toraks BT incelemesi yapılmıştı. Pulmoner tutulumu olan tüm olgulara görüntüleme yapıldığı görüldü. Ancak sinüs tutulumu olan olgularda genel durumlarının kötü olması veya endikasyon olmaması nedeniyle 7 olguya BT, 22 olguya MR görüntülemesi yapılmadığı saptandı. Sinüs tutulumu nedeniyle BT yapılmış olan hastalarda en sık karşılaşılan bulgular mukozalarda ödem (%90), yumuşak dokuda ödem (%40), sinüslerde havalanma kaybı (%34,29) ve kemik erozyonu (%31,43) idi. MR görüntülemesi yapılmış olan 55 hastada en sık kavernöz sinüs tutulumu (%32,73) saptandı. Toraks BT incelemesi yapılmış olan tüm hastalarda buzlu cam – konsolidasyon alanları mevcuttu (Tablo-8).

**Tablo-8:** Radyolojik bulgular

Kraniyal – Paranazal – Orbital BT	N=70	
	n	%
Mukozalarda ödem	63	90,00
Yumuşak dokuda ödem	28	40,00
Sinüslerde havalanma kaybı	24	34,29
Kemik erozyonu	22	31,43
Abse	4	5,71
Parankimde kanama	2	2,86
Kraniyal – Orbital MR	N=55	
	n	%
Kavernöz sinüs tutulumu	18	32,73
Enfarkt ve tromboz	15	27,27
Orbital invazyon	15	27,27
Dural boyanma – Serebrit – Serebellit – Beyin sapı tutulumu – Abse	12	21,82
Periorbital inflamasyon	10	18,18
Toraks BT	N=9	
	n	%
Buzlu cam – Konsolidasyon	9	100,00
Plevral effüzyon	6	66,67
Nodül	4	44,44
Halo – Ters halo	3	33,33
Lenf nodu	3	33,33
Kavite	3	33,33

32 olgu (%37,21) tanı öncesi antifungal profilaksi almaktaydı. 12 olgunun (%13,95) flukonazol (FLC) (10 olgu kapsül, 2 olgu intavenöz), 20 olgunun (%23,26) POS (16 olgu süspansiyon, 4 olgu tablet) profilaksisi aldığı görüldü.

Olguların hepsinde başlangıç tedavisinde amfoterisin B formları (AmB-D, L-AmB, ABLC) tercih edilmişti. Kombinasyon yapılan 14 olguda L-AmB tedavisine 13 olguda POS, 1 olguda ITC eklendiği; idame tedavisinde 14 (%16,28) olguda POS kullanıldığı saptandı (Tablo-9).

**Tablo-9:** Kullanılan tedavi seçenekleri

Antifungal	Doz	Olgu sayısı (n)
Lipozomal amfoterisin B	3 – 10 mg/kg	80
Amfoterisin B deoksikolat	0,5 – 3 mg/kg	31
Amfoterisin B lipid kompleks	5 mg/kg	4
Posakonazol süspansiyon	800mg/gün	10
Posakonazol tablet	600mg yükleme sonrası 300mg/gün	10
İtrakonazol	400mg/gün	1

Amfoterisin B tedavi süresi ortalama  $59,27 \pm 58,41$  (1 – 318) gün, toplam antifungal tedavi süresi ortalama  $88,99 \pm 126,98$  (1 – 632) gün saptandı. Tedavi süresi kısa olan olgular incelendi, 60 gün ve daha az olan olguların %81,13'ünün eksitus nedeniyle tedavisini tamamlayamadığı görüldü. Bu sürede kaybedilmeyen olgular erken dönemde cerrahi yapılmış, sinüse lokalize hastalığı olan olgulardı (Tablo-10'da bahsi geçen tedavi sürelerinde kaybedilen olgu sayısı verilmiştir). Eksitus nedeniyle tedavisi  $\leq 60$  gün olan 43 olgunun 28'inde (%65,12) hematolojik hastalık, 17'sinde (%39,53) DM mevcuttu. Hematolojik hastalık ve DM beraber görülen 9 (%20,93) olgu saptandı.

**Tablo-10:** Antifungal tedavi süresine göre kaybedilen olgu sayısı

Antifungal tedavi süresi (gün)	Kaybedilen olgu sayısı N=53	Yaşayan olgu sayısı N=33
1-10	13	0
11-30	19	2
31-60	11	8
61-120	8	9
121-180	1	4
181-240	0	2
241-300	0	1
301-360	0	1
361-420	0	3
>421	1	3

Tedaviye AmB-D ile başlanan 31 olgudan sadece 3'ünde tedavide değişiklik yapılmamıştı. Tedaviye yanıt alınamaması veya istenmeyen etkiler nedeniyle geriye kalan 26 olguda L-AmB, 2 olguda ABLC tedavisine geçilmişti. Tedavi değişikliği nedenleri incelendiğinde 10 olguda alerjik reaksiyon, 9 olguda üre – kreatinin yüksekliği, 7 olguda klinik veya radyolojik yanıtızsızlık, 1 olguda AST – ALT yüksekliği, 1 olguda ilacın temin edilememesi olduğu görüldü. Tedavi değişim süresi ortanca 7,5 (2 – 54) gün, ortalama  $14 \pm 15,03$  gün saptandı. Tedaviye L-AmB ile başlanan 53 olguda amfoterisin B formunda değişiklik yapılmadığı görüldü. Tedaviye ABLC ile başlanan 2 olgudan birinde alerjik reaksiyon nedeniyle L-AmB'ye geçilmişti. Çeşitli nedenlerle amfoterisin B tedavisinde değişiklikler yapıldıktan sonra 80 olgunun L-AmB, 3 olgunun AmB-D, 3 olgunun ABLC aldığı saptandı.

L-AmB tedavisi alan 15 olguda klinik veya radyolojik yanıtızsızlık nedeniyle doz artırıldığı saptandı. Yine L-AmB tedavisi alan 8 olguda üre – kreatinin yüksekliği, 1 olguda AST-ALT yüksekliği nedeniyle doz azaltıldığı görüldü.

Toplam 86 olgunun 14'ünde (%16,28) klinik veya radyolojik yanıtızsızlık nedeniyle kombinasyon tercih edilmişti. 12'si tedaviye L-AmB ile başlanan, 2'si AmB-D ile başlandıktan sonra L-AmB tedavisine geçilen olgulardı. Kombinasyonda 13 olguda L-AmB ile POS, 1 olguda L-AmB ile ITC kullanıldığı görüldü. Kombinasyon süresi  $68,1 \pm 43,37$  (1 – 172) gün saptandı.

AmB-D alan olgularda istenmeyen etkiler incelendiğinde 17'sinde hipokalemi, 12'sinde alerjik reaksiyon, 10'unda üre – kreatininde artış saptandı. L-AmB alan 80 olgunun 55'inde hipokalemi, 15'inde üre – kreatininde artış, 11'inde AST – ALT'de artış saptandı. ABLC alan 4 olgunun 2'sinde hipokalemi, 1'inde döküntü kaşıntı geliştiği görüldü. Tüm amfoterisin B formlarında en sık istenmeyen etki hipokalemi idi (L-AmB %68,75, AmB-D %54,84, ABLC %50). POS alan 16 hastanın 2'sinde üre – kreatininde artış görüldü (Tablo-11).

**Tablo-11:** İstenmeyen etkilerin tedavi seçeneklerine göre dağılımı

	<b>Amfoterisin B deoksikolat (N=31) n (%)</b>	<b>Lipozomal amfoterisin B (N=80) n (%)</b>	<b>Amfoterisin B lipid kompleks (N=4) n (%)</b>	<b>Posakonazol (N=16) n (%)</b>
Hipokalemi	17 (54,84)	55 (68,75)	2 (50)	-
Üre – Kreatinin artışı	10 (32,26)	15 (18,75)	-	2 (12,5)
AST – ALT artışı	2 (6,45)	11 (13,75)	-	-
Allerjik reaksiyon	12 (38,71)	2 (2,5)	1 (25)	-
Ateş – Titreme	8 (25,81)	-	-	-
Döküntü – Kaşıntı	3 (9,68)	2 (2,5)	1 (25)	-
Bronkospazm	1 (3,23)	-	-	-
Bulantı – Kusma	1 (3,23)	3 (3,75)	-	-
Lökopeni	-	1 (1,25)	-	-
Trombositopeni	-	1 (1,25)	-	-

86 olgunun 64'ünde (%74,42) en az bir kez cerrahi işlem uygulanmıştı. Geriye kalan 22 (%25,58) olgunun 11'inde (%12,79) endikasyon görülmediği, 8'inde (%9,3) genel durumunun kötü olması nedeniyle girişim uygulanamadığı, 3'ünün (%3,49) işlemi kabul etmediği görüldü. Cerrahi uygulanan hastaların 50'sinde endoskopik sinüs cerrahisi, 14'ünde açık sinüs cerrahisi, 2'sinde torakotomi, 2'sinde intrakraniyal abse eksizyonu yapılmıştı. 9 olguda ekzenterasyon, 7 olguda rekonstrüksiyon yapıldığı görüldü. İlk girişime kadar geçen süre ortalama  $6,03 \pm 16,10$  (1 – 120) gündü. Ortalama girişim sayısı  $1,44 \pm 0,90$  (1 – 6) idi.

Tüm olgularda yatışı sırasında en az bir bakteriyel veya viral koenfeksiyon geliştiği görüldü. En sık pnömoni (%66,28), bakteriyemi (%39,53), idrar yolu enfeksiyonu (%23,26) saptandı (Tablo-12).

**Tablo-12:** Bakteriyel ve/veya viral enfeksiyon odaklarının dağılımı

	<b>Olgu sayısı (n)</b>	<b>Oran (%)</b>
Pnömoni	57	66,28
Bakteriyemi	34	39,53
İdrar yolu enfeksiyonu	20	23,26
Mukozit	11	12,79
Deri yumuşak doku enfeksiyonu	11	12,79
Katater enfeksiyonu	10	11,63
Sinüzit	9	10,47
Herpes labialis	7	8,14
Batın içi enfeksiyon	6	6,98
Santral sinir sistemi enfeksiyonu	5	5,81
Genital sistem enfeksiyonu	4	4,65
CMV viremisi	3	3,49
Kafa tabanı osteomyeliti	3	3,49
Akciğer tüberkülozu	2	2,33
Endokardit	1	1,16

Olguların 32'sinde en az bir fungal koenfeksiyon (28'inde invazif aspergilloz, 3'ünde invazif kandidoz, 2'sinde fusarioz) saptandı. Bu olguların %84,38'inde hematolojik hastalık mevcuttu (Tablo-13).

**Tablo-13:** Fungal koenfeksiyon görülen olgularda altta yatan hastalıklar

	<b>n</b>	<b>%</b>
Hematolojik hastalık	27	84,38
AML	16	50,00
ALL	10	31,25
Aplastik anemi	1	3,13
DM	7	21,88
SOT	3	9,38
Allojenik KİT	1	3,13

AML: Akut miyeloid lösemi

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

DM: Diyabetes mellitus

SOT: Solid organ transplantasyonu

KİT: Kemik iliği transplantasyonu



Fungal koenfeksiyon saptanan olguların 17'sinde almış olduğu antifungal ile tedavi devam edildiği, 15 olguda CAS, ITC, VRC tercih edildiği saptandı (Tablo-14).

**Tablo-14:** Mukormikoz dışında fungal enfeksiyon odakları ve tedaviler

	Mukormikoz tanısı öncesi	Mukormikoz tanısı sonrası
Sinonazal aspergilloz		L-AmB + CAS (n=1) L-AmB + VRC (n=4) L-AmB (n=5)
Pulmoner aspergilloz	ITC, VRC (n=1) CAS, VRC (n= 1) VRC (n=2)	L-AmB + VRC (n=1) L-AmB (n=10)
Kandidemi		L-AmB + CAS (n=1)
Fusarioz		L-AmB + VRC (n=1)
Sinonazal fusarioz		L-AmB + VRC (n=1)
Hepatosplenik kandidiyazis	CAS (n=1)	
Pulmoner + sinonazal aspergilloz		L-AmB + VRC (n=1) L-AmB (n=1)
Pulmoner aspergilloz + kandidemi		L-AmB (n=1)

L-AmB: Lipozomal Amfoterisin B

CAS: Kaspofungin

VRC: Vorikonazol

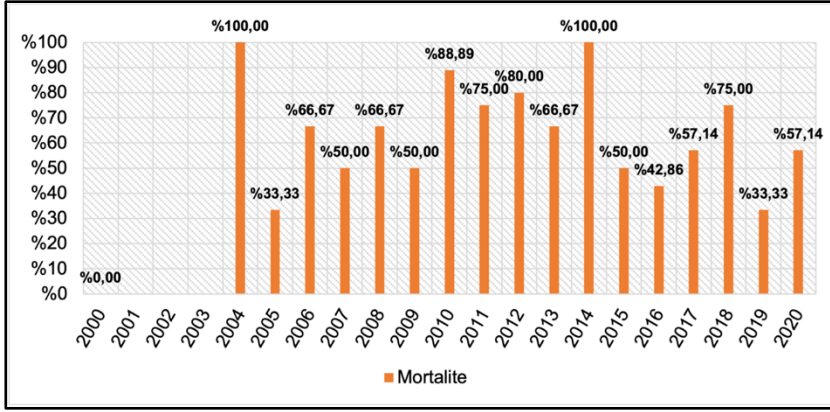
ITC: İtrakonazol

Mukormikoz tanısı öncesinde başka bir fungal enfeksiyon tanısı konan 5 olgunun hepsinin kaybedildiği görüldü. Tanı, mukormikoz tanısı sonrası konan 27 olgunun 2'sinde tam, 7'sinde sekelli iyileşme görüldü. Geriye kalan 18 olgu kaybedilmişti.

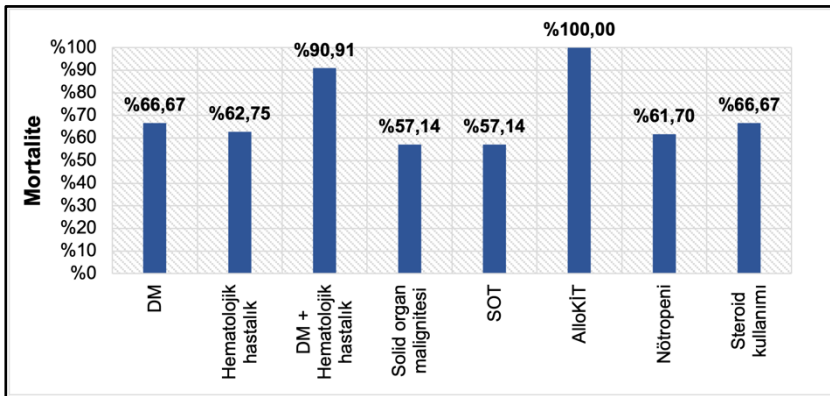
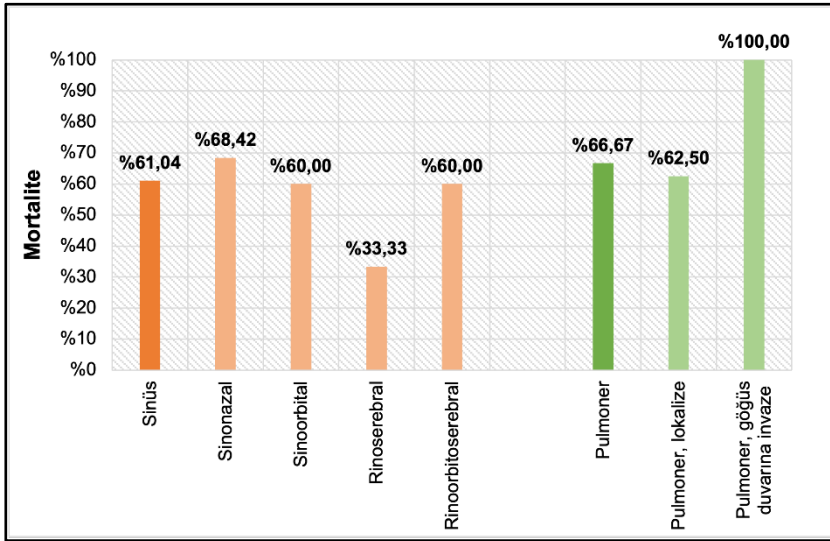
Hastanede yatış süresi  $83,78 \pm 61,33$  (4 – 312) gün saptandı. 18 (%20,93) olgunun yoğun bakım ünitesinde yatışı oldu, yoğun bakım yatış süresi  $31,95 \pm 47,62$  (3 – 210) gün bulundu. Yoğun bakıma yatışı olan tüm hastaların kaybedildiği görüldü.

Olguların 11'inde tam iyileşme, 22'sinde sekelli iyileşme olduğu görüldü (sağkalım %38,37); 53 (%61,63) olgu kaybedilmişti. Kaybedilen olguların 22'sinde (%41,51) ölüm nedeninin mukormikoz progresyonu olduğu saptandı.

Tanı anından eksitus zamanına kadar geçen süre  $6,07 \pm 9,99$  (0,2 – 68) hafta bulundu. Yıllara göre mortalite oranı Şekil-11’de, klinik form ve altta yatan hastalığa göre mortalite oranı Şekil-12’de gösterilmiştir.



Şekil-11: Yıllara göre mortalite oranı



Şekil-12 : Klinik forma ve altta yatan hastalığa göre mortalite oranı

Yaş, altta yatan hastalık, diğer immünsüpresif durumların prognoza etkisi incelendiğinde DM hastalarında %66,67 eksitus, %33,33 sekelli iyileşme görülmüş olup tam iyileşen hasta olmamıştır. DM varlığının prognozu kötüleştirdiği saptanmıştır (p=0,016). Ketoasidoz, hematolojik hastalık, nötropeni ve steroid kullanımının prognoza etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Sonuçlar Tablo-15'te özetlenmiştir. Solid organ malignitesi, SOT ve KİT varlığının prognoza etkisi olgu sayısının az olması nedeniyle incelenememiştir.

**Tablo-15:** Predispozan durumların prognoza etkisi

		Prognoz						p
		Eksitus N=53		Sekelli iyileşme N=22		Tam iyileşme N=11		
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	23	58,97	12	30,77	4	10,26	0,551
	Kadın	30	63,83	10	21,28	7	14,89	
Diyabetes mellitus	Var	22	66,67	11	33,33	0	0,00	<b>0,016</b>
	Yok	31	58,49	11	20,75	11	20,75	
Ketoasidoz	Var	7	63,64	4	36,36	0	0,00	0,334
	Yok	46	61,33	18	24,00	11	14,67	
Hematolojik hastalık	Var	32	62,75	11	21,57	8	15,69	0,441
	Yok	21	60,00	11	31,43	3	8,57	
Nötropeni	Var	29	61,70	10	21,28	8	17,02	0,333
	Yok	24	61,54	12	30,77	3	7,69	
Steroid kullanımı	Var	16	66,67	5	20,83	3	12,50	0,805
	Yok	37	57,81	17	26,56	8	12,50	

Olguların şikayetlerinin prognoza etkisi incelendiğinde şikayeti olan ve olmayan grup arasında prognoz açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Ateş, yüzde ağrı, baş ağrısı, kızarıklık, şişlik, uyuşma, burun akıntısı şikayetleri için istatistiksel veriler Tablo-16'da özetlenmiştir.

**Tablo-16:** Şikayet varlığının prognoza etkisi

		Prognoz						p
		Eksitus N=53		Sekelli iyileşme N=22		Tam iyileşme N=11		
		n	%	n	%	n	%	
Ateş	Var	40	65,57	12	19,67	9	14,75	0,134
	Yok	13	52,00	10	40,00	2	8,00	
Yüzde ağrı	Var	18	51,43	12	34,29	5	14,29	0,241
	Yok	35	68,63	10	19,61	6	11,76	
Baş ağrısı	Var	12	54,55	6	27,27	4	18,18	0,623
	Yok	41	64,06	16	25,00	7	10,94	
Göz çevresinde ve yüzde kızarıklık	Var	16	53,33	11	36,67	3	10,00	0,222
	Yok	37	66,07	11	19,64	8	14,29	
Göz çevresinde ve yüzde şişlik	Var	29	65,91	12	27,27	3	6,82	0,237
	Yok	24	57,14	10	23,81	8	19,05	
Göz çevresinde ve yüzde uyuşma	Var	4	40,00	5	50,00	1	10,00	0,168
	Yok	49	64,47	17	22,37	10	13,16	
Burun akıntısı	Var	15	60,00	6	24,00	4	16,00	0,846
	Yok	38	62,30	16	26,23	7	11,48	

Klinik formların prognoza etkisi Tablo-17’de özetlenmiş olup, klinik formlar arasında prognoz açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo-17:** Klinik formun prognoza etkisi

	Prognoz						p
	Eksitus N=53		Sekelle iyileşme N=22		Tam iyileşme N=11		
	n	%	n	%	n	%	
Pulmoner, göğüs duvarı invaze	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,095
Pulmoner, lokalize	5	62,50	2	25,00	1	12,50	
Rinoorbitoserebral	15	60,00	10	40,00	0	0,00	
Rinoserebral	3	33,33	5	55,56	1	11,11	
Sinoorbital	3	60,00	1	20,00	1	20,00	
Sinonazal	26	68,42	4	10,53	8	21,05	

Sinüs tutulumu olan 77 olguda radyolojik olarak invazyon ve progresyon düşündürecek tutulumların prognoza etkisi incelenmiştir. Kavernoöz sinüs tutulumunda %55,56 eksitus, %44,44 sekelli iyileşme görülmüş, tam iyileşme gözlenmemiştir. Kavernoöz sinüs tutulumunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu

saptanmıştır ( $p=0,039$ ). Orbital tutulum, parankimal enfarkt, kemik destrüksiyonu, parankimde inflamasyon/abse varlığının prognoza etkisi bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Radyolojik bulguların prognoza etkisi Tablo-18'de özetlenmiştir.

**Tablo-18:** Sinüs tutulumu olan 77 olgunun radyolojik bulgularının prognoza etkisi

		Prognoz						p
		Eksitus N=47		Sekelli iyileşme N=20		Tam iyileşme N=10		
		n	%	n	%	n	%	
Kavernöz sinüs tutulumu	Var	10	55,56	8	44,44	0	0,00	<b>0,039</b>
	Yok	37	62,71	12	20,34	10	16,95	
Orbital tutulum	Var	10	66,67	5	33,33	0	0,00	0,260
	Yok	37	59,68	15	24,19	10	16,13	
Beyin veya beyin sapında enfarkt	Var	8	53,33	7	46,67	0	0,00	0,055
	Yok	39	62,90	13	20,97	10	16,13	
Kemik destrüksiyonu	Var	11	50,00	9	40,91	2	9,09	0,164
	Yok	36	65,45	11	20,00	8	14,55	
Beyin parankiminde inflamasyon/abse	Var	5	41,67	6	50,00	1	8,33	0,128
	Yok	42	64,62	14	21,54	9	13,85	

Antifungal profilaksi almayanlar, FLC veya POS profilaksisi alanlar arasında prognoz açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Fungal koenfeksiyon ve bu nedenle VRC ile CAS kullanımının prognoza etkisi görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Sonuçlar Tablo-19'da özetlenmiştir.

**Tablo-19:** Diğer antifungal ajanların kullanımının ve fungal koenfeksiyonun prognoza etkisi

		Prognoz						p
		Eksitus N=53		Sekelli iyileşme N=22		Tam iyileşme N=11		
		n	%	n	%	n	%	
Profilaksi	Yok	35	64,81	15	27,78	4	7,41	0,368
	FLC	7	58,33	3	25,00	2	16,67	
	POS	11	55,00	4	20,00	5	25,00	
Vorikonazol kullanımı	Var	9	75,0	3	25,0	0	0,0	0,334
	Yok	44	59,46	19	25,68	11	14,86	
Kaspofungin kullanımı	Var	4	100,0	0	0,0	0	0,0	0,271
	Yok	49	59,76	22	26,83	11	13,41	
Fungal koenfeksiyon	Var	23	69,70	8	24,24	2	6,06	0,287
	Yok	30	56,60	14	26,42	9	16,98	

86 olgunun tamamında başlangıç tedavisinde amfoterisin B formu (L-AmB 53, AmB-D 31, ABLC 2 olgu) tercih edilmiş olmakla beraber 29 olguda çeşitli nedenlerde amfoterisin B formunda değişiklik yapılmıştır. 80 (%93) olgunun tedavisini L-AmB ile, 83 (%96,5) olgunun lipid form (L-AmB ve ABLC) ile tamamladığı saptanmıştır. Tedavisinde değişiklik yapılmayan ve tedavinin ilk gününden itibaren L-AmB alan 53 olgu ile geriye kalan 33 olgu karşılaştırılmış, aralarında prognoz açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Başlangıç tedavisinde ilk ilaç olarak lipid form (L-AmB ve ABLC) alan olgular ile AmB-D alan gruplar karşılaştırılmış, yine prognoza etkisi olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). 14 olguda antifungal tedavi kombinasyonu yapılmış olup, kombinasyon yapılmayan olgularla kıyaslandığında prognoz açısından fark olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). Yoğun bakım ünitesine yatan hastaların tamamı kaybedilmiş olup, kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Sonuçlar Tablo-20'de özetlenmiştir.

**Tablo-20:** Tedavi seçenekleri ve yoğun bakım ihtiyacının prognoza etkisi

		Prognoz						p
		Eksitus N=53		Sekelli iyileşme N=22		Tam iyileşme N=11		
		n	%	n	%	n	%	
Başlangıç tedavisinde ilk tercih edilen ajan	L-AmB	34	64,15	13	24,53	6	11,32	0,804
	AmB-D veya ABLC	19	57,58	9	27,27	5	15,15	
Başlangıç tedavisinde ilk tercih edilen ajan	Lipid form (L-AmB veya ABLC)	36	65,45	13	23,64	6	10,91	0,603
	AmB-D	17	54,84	9	29,03	5	16,13	
Antifungal kombinasyon	Var	8	57,14	6	42,86	0	0,00	0,126
	Yok	45	62,50	16	22,20	11	15,30	
Yoğun bakım ünitesinde yatış	Var	18	100,00	0	0,00	0	0,00	0,001
	Yok	35	51,47	22	32,35	11	16,18	

L-AmB: Lipozomal amfoterisin B  
AmB-D: Amfoterisin B deoksikolat  
ABLC: Amfoterisin B lipid kompleks

Cerrahi yapılan olgularda eksitus, sekelli iyileşme ve tam iyileşme oranları sırasıyla %54,69, %31,25, %14,06 bulunmuşken; cerrahi yapılmayanlarda

sırasıyla %81,82, %9,09, %9,09 saptanmıştır. İstatistiksel analizde fark saptanmaması üzerine hastalar eksitus ve sağkalım açısından iki gruba ayrılmıştır. Cerrahi yapılan olgularda sağkalım %45,31, yapılmayanlarda %18,18 bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0,045).

**Tablo-21:** Cerrahi tedavinin prognoza etkisi

		Eksitus N=53		Sekelli iyileşme N=22		Tam iyileşme N=11		p
		n	%	n	%	n	%	
Cerrahi	Var	35	54,69	20	31,25	9	14,06	0,067
	Yok	18	81,82	2	9,09	2	9,09	
		Eksitus N=53		İyileşme N=33				p
		n	%	n	%			
Cerrahi	Var	35	54,69	29		45,31		<b>0,045</b>
	Yok	18	81,82	4		18,18		

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada 2000 – 2020 yılları arasında 86 mukormikoz olgusu irdelenmiştir. Bilindiği kadarıyla Türkiye’de tek merkezden bildirilen en geniş çalışmadır.

Mukormikoz genellikle tropikal ve subtropikal iklimlerde görülür. Orta Doğu’dan bildirilen vakalarda prevalansın mevsimden etkilendiği gösterilmiştir. *Mucorales* sporlarının atmosferde mevsimsel dağılımı ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. İspanya’da yapılan bir çalışmada köpek derisi biyotasında yaz aylarında *Rhizopus* spp, sonbahar aylarında *Mucor* spp.’nin prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir (83). Çeşitli olgu serilerinde Orta Doğu’da olguların en fazla başvurduğu dönemin sonbahar ve yaz aylarında olduğu gösterilmiştir (84, 85). Çalışmamızda olguların %41,86’sı sonbahar, %36,05’i yaz mevsiminde başvurmuş olup önceki çalışmaların sonuçları ile benzerdir. Türkiye’den 9 merkezin katıldığı bir çalışmada prevalansın ilkbahar (%44) ve sonbahar (%33) aylarında yüksek olduğu bulunmuştur (86).

Roden ve ark. (3) tarafından 929 olgunun analiz edildiği çalışmada %39 sinüs (tüm sinüs tutulumları), %24 pulmoner, %19 kutanöz tutulum; Jeong ve ark. (15) tarafından 851 olgu incelendiğinde %34 sinüs (tüm sinüs tutulumları), %20 pulmoner, %22 kutanöz tutulum saptanmıştır. Ülkemizden bildirilen 151 olgunun analiz edildiği çalışmada %60 rinoserebral, %27,8 sinoorbital, %4,6 pulmoner tutulum görülmüştür (87). Çalışmamızda klinik form dağılımına bakıldığında diğer çalışmalarla benzer olacak şekilde en sık sinüs tutulumu saptanmış, bunu pulmoner tutulumun takip ettiği görülmüştür. Sinüs tutulumu 77 (%89,53) olguda, pulmoner tutulum 9 (%10,47) olguda saptanmıştır. Kutanöz, gastrointestinal, dissemine ve diğer nadir tutulumlar görülmemiştir.

Pulmoner mukormikozun en sık bildirildiği çalışmalarda hematolojik malignite oranı fazladır (9, 88, 89). Aksine rinoserebral mukormikozun en sık rastlanan klinik form olduğu çalışmalarda (3, 15, 87) ise DM fazla görülmektedir (sırasıyla %36, %40, %49), ardından hematolojik malignite bildirilmiştir (sırasıyla %16, %33, %39,7). Bu çalışmaların sonuçlarına ters olarak, çalışmamızda sinüs



tutulumu %89,53, pulmoner tutulum %10,47 oranında saptanmış; hematolojik hastalık %55,3, DM %38,37 oranında görülmüştür. Benzer şekilde ülkemizden yapılan başka bir tek merkezli çalışmada sinüs tutulumu %94,1 oranında görülmüş, tüm olgular içinde en sık eşlik eden hastalık olarak %52,9 oranında hematolojik malignite, %25,5 oranında DM görülmüştür (90). Mevcut durumun hematolojik hastalık ve immünsüpresif durumların giderek artması (3), premortem tanı oranının pulmoner mukormikozda düşük olmasından (82) kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızın hematolojik maligniteli hastaların yoğun olarak takip edildiği bir üniversite hastanesinden yapılmış olması da altta yatan hastalıkların dağılımını değiştirmiş olabilir.

Çalışmamızda alt grup analizi yapıldığında DM olan hastalarda %93,94 oranında sinüs, %6,06 oranında pulmoner tutulum saptanmış, hematolojik hastalığı olanlarda bu oran benzer şekilde sırasıyla %90,2 ve %9,8, ancak solid organ malignitesi olanlarda %57,14 ve %42,86 bulunmuştur. Hematolojik hastalığı olanlarda pulmoner tutulum daha fazla beklenmesine rağmen, verilerimizde sinüs tutulumu daha fazla saptanmıştır. Bu durum pulmoner mukormikozun geç ve nonspesifik bulgular vermesi, buna bağlı olarak tanının geç konması ile ilişkili olabilir. Yine olguların erken klinik bulgu vermemesi nedeniyle premortem dönemde tanı konamamış olabilir. Solid organ malignitesi olan hastalarda pulmoner tutulum oranı görece fazla olmakla beraber hasta sayısı azdır, bu durum yorumu güçleştirmektedir. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda malignitesi olan hastalarda en sık pulmoner tutulum görülmüştür (3, 9). Ayrıca çalışmamızda olguların birden fazla ve farklı predispozan faktörlerinin olması tutulan bölgeyi etkilemiş olabilir.

Mukormikoz tanısı tedaviye erken başlama ve mortaliteyi azaltma açısından önemlidir, ancak tanı her zaman mikrobiyolojik ve patolojik verilerle desteklenemeyebilir (5, 6). Roden ve ark.'nın (3) çalışmasında örnek alınan hastaların %50'sinde, Jeong ve ark.'nın (15) çalışmasında örnek alınan hastaların %79'unda kültürde üreme saptanmıştır. Çalışmamızda örnek alınan hastaların %62,83'ünde kültürde üreme olmuştur. Çeşitli çalışmalarda farklı oranlarda kültür pozitifliği saptanmasının birçok nedeni olabilir. Biyopsinin mantar hiflerinin az olduğu bölgeden alınması, örneklerin ezilmesi ve parçalanması

yanlış negatif sonuca neden olur. Hastalardan biyopsi alınanması nedeniyle (örneğin trombositopeni gibi durumlarda) sürüntü, balgam gibi örneklerin tercih edilmesi sonuçları etkileyebilir. Alınan örneklerin laboratuvara ulaşma süresi geciktiğinde direkt mikroskopik incelemede hifler görülmeyebilir ve kontaminasyon ihtimali artar. Ekim sırasında yapılan işlemler, plakların inkübe edildiği sıcaklık kültür sonuçlarını etkileyecektir. Son olarak hastanın mukormikoz etkinliği olan antifungal tedavisi alıyor olması kültürde üreme olmasını engelleyebilir.

Birçok çalışmada vorikonazol kullanımının mukormikoz insidansını artırdığı gösterilmiştir (3). Ayrıca daha önce kaspofungin, vorikonazol tedavisi ve itrakonazol, posakonazol profilaksisi alan hastalarda mukormikoz gelişebileceği bildirilmiştir. Profilaktik itrakonazol ve posakonazol kullanımı 'breakthrough' enfeksiyona neden olabilir (3, 9, 91, 92). Çalışmamızda mukormikoz tanısı konmadan önce olguların %13,95'inin FLC, %23,26'sının POS profilaksisi; %4,65'inin VRC, %2,33'ünün CAS, %1,16'sının ITC tedavisi aldığı görülmüştür.

Bazı hayvan modeli çalışmalarında VRC'ye maruz bırakılan *Mucorales* türlerinin virülansının arttığı ve konakta mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (93, 94). Skiada ve ark.'nın (9) yaptığı çalışmada mukormikoz tanısından önce VRC ve CAS maruziyetinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda mukormikoz tanısı konmadan önce VRC, CAS ve ITC alan 5 olgunun hepsi kaybedilmiştir. Ancak tüm izlem boyunca VRC ve CAS kullanan olgularda prognoz açısından anlamlı fark saptanmamıştır. VRC ve CAS alan hastaların çoğuna bu tedavi mukormikoz tedavisinden sonra başlanmış olup, mukormikoz kontrol altına alınmış ve prognozu etkilememiş olabilir.

Antifungal tedavi olarak başlangıçta amfoterisin B lipid formülasyonlarının kullanılması, hastanın klinik ve radyolojik bulgularına göre takibinde idame tedaviye geçilmesi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. L-AmB ve AmB-D'nin karşılaştırıldığı fare modellerinde L-AmB'nin daha etkili olduğu, AmB-D ile mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (95, 96). Skiada ve ark.'nın (9) yaptığı çalışmada AmB-D ve ABLC alan grupta mortalite %50 iken, L-AmB grubunda bu oran %32 bulunmuştur. İran'dan yapılan bir çalışmada (97) AmB-D alan olgularda L-AmB'ye göre mortalite yüksek bulunmuştur (mortalite sırasıyla

%60,14 ve %43,38). Ülkemizden yapılan bir çalışmada (90) L-AmB alan olgularda klinik yanıt %56,8, AmB-D'de %21,4 bulunmuştur. Çalışmamızda olguların tümünde başlangıç tedavisinde amfoterisin B tercih edilmiş olmakla beraber, 29 olgunun tedavisinde amfoterisin B formunda değişiklik yapılmıştır. Tedaviye L-AmB ile başlanan olgularda tedavide değişiklik yapılmadığı, ancak AmB-D başlanan 31 olgudan 28'inde lipid forma (26 L-AmB, 2 ABLC) geçildiği saptanmıştır. ABLC alan olgulardan birinde L-AmB'ye geçilmiştir. Tedavinin sonuna kadar AmB-D ve ABLC alan olgu sayısı çok az olduğundan etkinlikleri L-AmB ile karşılaştırılamamıştır. Ancak olgular için ilk başlanan amfoterisin B formunun prognoza etkisi incelenmiştir. Başlangıç tedavisinde ilk olarak L-AmB tercih edilen grup ile AmB-D ve ABLC alan grup arasında prognoz açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde başlangıç tedavisinde ilk olarak lipid form (L-AmB ve ABLC) tercih edilen grup ile AmB-D alan grup arasında prognoz açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum AmB-D hastalarda lipid forma geçiş süresinin kısa olmasından (ortanca 7,5 (2 – 54) gün) kaynaklanabilir. Çalışmamızda antifungal tercihinin prognoza etkisi belirlenememiş olmakla beraber kılavuzlarda AmB-D tedavisinden toksisite nedeniyle mümkünse kaçınılması önerilmiştir (18, 55).

Tedavi süresi ile ilgili net veri bulunmamaktadır. Predispozan faktörler ortadan kaldırılıp, klinik ve radyolojik düzelme görülene kadar tedavi verilmesi önerilmektedir. Tedavi süresinin olguya özel olması gerektiği belirtilmektedir. Posakonazol oral süspansiyon idame tedavilerde ortalama tedavinin 6 ay olduğu, tedavi süresinin 1 hafta ile 3 yıl arasında değiştiği belirtilmiştir (18). Çalışmamızda amfoterisin B tedavi süresi ortalama  $59,27 \pm 58,41$  (1 – 318) gün, toplam antifungal tedavi süresi ortalama  $88,99 \pm 126,98$  (1 – 632) gün saptanmıştır. Tedavi süresi  $\leq 60$  gün olan olguların %81,13'ünün eksitus nedeniyle tedavisini tamamlayamadığı görülmüş olup, bunların %65,12'sinde hematolojik hastalık mevcuttur. Tedavisi  $\leq 60$  günde kesilen ve kaybedilmeyen olgularda erken dönemde cerrahi yapıldığı, sinüse lokalize hastalıkları olduğu saptanmıştır.

Tedavi başarısında hızlı tanı, mümkünse predispozan faktörlerin ortadan kaldırılması, uygun cerrahi debridman, uygun antifungal tedavi önemlidir (12, 18). Mukormikoz olguları multidisipliner bir yaklaşım ile yönetilmelidir (18, 55).

Antifungal tedavi ile cerrahinin kombine edildiği hastalarda, sadece antifungal tedavi alan hastalara göre sağkalım yüksektir (3, 67, 70, 87, 90). Roden ve ark.'nın (3) çalışmasında sağkalım antifungal tedavi ile cerrahi yapılanlarda %70, sadece antifungal tedavi alanlarda %61 bulunmuştur. Başka bir çalışmada sağkalım antifungal ve cerrahi tedavi kombinasyonunda %76 iken, antifungal alanlarda %42 saptanmıştır (9). Çalışmamızda tüm hastalar medikal tedavi almıştır, cerrahi yapılanlarda sağkalım yüksek bulunmuştur. Literatürdeki diğer sonuçlar ile benzer şekilde cerrahi yapılanlarda sağkalım %45,31 iken, yapılmayanlarda %18,81 saptanmıştır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada da cerrahi yapılan olgularda mortalite %53, sadece medikal tedavi alan olgularda %56,7 bulunmuştur (87).

Mortalite altta yatan hastalığa, klinik forma, tedaviye göre değişmekle beraber %40 – %80 olarak bildirilmektedir (18). Roden ve ark.'nın (3) yaptığı çalışmada her dekada olgu sayısının arttığı ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir. DM olan hastalarda mortalite %44 iken, malignitesi (hematolojik ve solid organ) olan hastalarda %66 bulunmuştur. Skiada ve ark.'nın (9) çalışmasında tüm nedenlere bağlı mortalite %47, hematolojik malignitelilerde %52, diyabetiklerde %55, sinüs tutulumu olanlarda %48, pulmoner tutulumu olanlarda %56 olarak bildirilmiştir. Jeong ve ark.'nın (15) çalışmasında mortalite sinüs tutulumunda %42, pulmoner tutulumda %51 saptanmıştır. Çalışmamızda olgular başvuru yılına göre iki gruba ayrıldığında ilk dekada 26 olgunun %65,38'i, son dekada 60 olgunun %60'ı kaybedilmiştir. Tüm nedenlere bağlı ölüm çalışmamızda %61,63 saptanmış, yoğun bakıma yatan hastalarda %100 bulunmuştur. Sinüs tutulumu olan olguların %61,64'ü, pulmoner tutulumu olan olguların %66,67'si kaybedilmiştir. Altta yatan hastalığa göre değerlendirildiğinde mortalite DM hastalarında %66,67, hematolojik hastalıkta %62,75, her ikisinin beraber bulunduğu 11 olguda %90,91 bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla beraber pulmoner tutulum ve DM varlığında mortalitenin daha yüksek olması önceki çalışmalarla benzerdir.

Son yıllarda immünkompromize popülasyonun artması, tanı yöntemlerinin gelişmiş olması nedeniyle mukormikoz sıklığı artmaktadır. Bununla birlikte hızlı tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, yeni antifungal tedavilerin kullanıma girmesi ve

cerrahi girişimlerin medikal tedavi ile kombine edilmesi sağkalımı artırmaktadır. Riskli grupların bilinmesi ve klinik şüphe erken tanı için en önemlidir. Hematolojik maligniteli ve kontrolsüz DM olan hastalar en sık karşımıza çıkan risk grubudur. Bununla beraber solid organ malignitesi, KİT ve SOT, kortikosteroid, deferoksamin ve VRC kullanımı, damar içi madde kullanımı, HIV/AIDS, travma, yanık, malnütrisyon, prematürite de riski artırmaktadır. Özellikle diyabetik olguda ateş, yüzde ağrı ve burun akıntısı gibi sinüzit bulguları sinüs tutulumunu düşündürmektedir. Antibiyoterapiye rağmen devam eden ateş, toraks BT ters halo görünümü immünkompromize hastada pulmoner mukormikozu akla getirmelidir. Kutanöz, gastrointestinal, dissemine ve diğer nadir tutulumların da olabileceği unutulmamalıdır. En kısa zamanda biyopsi alınarak tanı mikrobiyolojik ve histopatolojik olarak doğrulanmalıdır. Görüntülemeler ile (örneğin sinüs tutulumunda kraniyal BT/MR, pulmoner tutulumda toraks BT/anjyografi) evreleme yapılarak hastalığın yaygınlığı, seçilecek medikal tedavinin dozu ve cerrahi tedavinin genişliğine karar verilmelidir. Başlangıç antifungal tedavide L-AmB (5-10 mg/kg/gün) en çok önerilen ajan olup, alternatif durumlarda ABLC, POS ve ISA da başlangıç tedavide kullanılabilir. AmB-D toksik etkileri nedeniyle mümkünse tercih edilmemelidir. İdame ve kurtarma tedavisinde POS kullanılabilir. Hastalar periyodik bir şekilde klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmeli, medikal ve cerrahi tedavi modifikasyonu yapılmalıdır. Tedavi süresi her hastaya göre değişmektedir, klinik ve radyolojik bulgular düzeline kadar antifungal tedavi devam etmelidir. Mukormikoz hastaları multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Sonuç olarak çalışmamız mukormikoz olgularında mortalitenin yüksek olduğunu göstermektedir. DM, malignite ve transplant hastalarında klinik şüphe varlığında en kısa zamanda ileri tetkik yapılmalıdır. Mortalite oranları yüksek olmakla beraber başlangıç tedavisinde amfoterisin B ile cerrahi tedavinin kombinasyonunun mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF et al. A higher level phylogenetic classification of the Fungi. *Mycol Res* 2007;111:509–47.
2. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (eds). *Medical mycology*. 2nd edition. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992.
3. 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.
4. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997–2006. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1395–1401.
5. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:503–9.
6. Sun HY, Singh N. Mucormycosis: its contemporary face and management strategies. *Lancet Infect Dis* 2011;11:301–11.
7. Kwon-Chung K.J. Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives. *Clin Infect Dis* 2012;54(suppl 1):8-15.
8. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O et al. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012;54:23–34.
9. 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;17:1859–67.
10. Chakrabarti A, Dhaliwal M. Epidemiology of mucormycosis in India. *Curr Fungal Infect Rep* 2013;7:287–92.
11. Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Suppl 1):31–47.
12. Spelberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:556–69.
13. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:236–301.
14. Chakrabarti A, Singh R. Mucormycosis in India: unique features. *Mycoses*. 2014;57:85–90.
15. Jeong W, Keighley C, Chen S et al. The epidemiology, management and outcomes of invasive mucormycosis in the 21st century: a systematic review. P1445, ECCMID 2017.
16. Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, Brandt ME, Reingold AL. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992–1993: results of population-based laboratory active surveillance. *Clin Infect Dis* 1998;27:1138–47.

17. Torres-Narbona M, Guinea J, Martinez-Alarcon J et al. Impact of mucormycosis on microbiology overload: a survey study in Spain. *J Clin Microbiol* 2007;45:2051–3.
18. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D et al. 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. *Lancet Infect Dis* 2019;19(12):405-21.
19. Diamond RD, Haudenschild CC, Erickson NF 3rd. Monocyte-mediated damage to *Rhizopus oryzae* hyphae in vitro. *Infect Immun* 1982;38(1):292-7.
20. Chinn RY, Diamond RD. Generation of chemotactic factors by *Rhizopus oryzae* in the presence and absence of serum: relationship to hyphal damage mediated by human neutrophils and effects of hyperglycemia and ketoacidosis. *Infect Immun* 38:1123–9.
21. Eucker J, Sezer O, Graf B, Possinger K. Mucormycoses. *Mycoses* 2001;44(7-8):253-60.
22. Waldorf AR, Levitz SM, Diamond RD. In vivo bronchoalveolar macrophage defense against *Rhizopus oryzae* and *Aspergillus fumigatus*. *J Infect Dis* 1984;150(5):752-60.
23. Waldorf AR, Ruderman N, Diamond RD. Specific susceptibility to mucormycosis in murine diabetes and bronchoalveolar macrophage defense against *Rhizopus*. *J Clin Invest* 1984;74:150–160.
24. Boelaert JR, Van Cutsem J, de Locht M, Schneider YJ, Crichton RR. Deferoxamine augments growth and pathogenicity of *Rhizopus*, while hydroxypyridinone chelators have no effect. *Kidney Int* 1994;45:667–71.
25. Boelaert JR, de Locht M, Van Cutsem J et al. Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. *J Clin Invest* 1993;91:1979–86.
26. Artis WM, Fountain JA, Delcher HK, Jones HE. A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferrin and iron availability. *Diabetes* 1982;31:1109–14.
27. Liu M, Spellberg B, Phan QT et al. The endothelial cell receptor GRP78 is required for mucormycosis pathogenesis in diabetic mice. *J Clin Invest* 2010;120:1914-24.
28. Morales-Franco B, Nava-Villalba M, Medina-Guerrero EO et al. Host pathogen molecular factors contribute to the pathogenesis of *rhizopus* spp in diabetes mellitus. *Curr Trop Med Rep* 2021;8:6-17.
29. Alqarihi A, Gebremariam T, Gu Y et al. GRP78 and integrins play different roles in host cell invasion during mucormycosis. *MBio*. 2020;11(3);e01087-20.
30. Hosseini SM, Borghei P. Rhinocerebral mucormycosis: pathways of spread. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:932–8.
31. Orguc S, Yuceturk AV, Demir MA, Goktan C. Rhinocerebral mucormycosis: perineural spread via the trigeminal nerve. *J Clin Neurosci* 2005;12:484–6.
32. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP et al. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1044–50.
33. Gupta KL, Khullar DK, Behera D, Radotra BD, Sakhuja V. Pulmonary mucormycosis presenting as fatal massive haemoptysis in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3258–60.

34. Connor BA, Anderson RJ, Smith JW. Mucor mediastinitis. *Chest* 1979; 75:525–6.
35. Wang Y, Zhu M, Bao Y et al. Cutaneous mucormycosis caused by *Rhizopus microsporus* in an immunocompetent patient: a case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(25):e11141.
36. Bittencourt AL, Ayala MA, Ramos EA. A new form of abdominal mucormycosis different from mucormycosis: report of two cases and review of the literature. *Am J Trop Med Hyg* 1979;28:564–9.
37. Oliver MR, Van Voorhis WC, Boeckh M et al. Hepatic mucormycosis in a bone marrow transplant recipient who ingested naturopathic medicine. *Clin Infect Dis* 1996;22:521–4.
38. Azadeh B, McCarthy DO, Dalton A, Campbell F. Gastrointestinal mucormycosis: two case reports. *Histopathology* 2004;44:298–300.
39. Park YS, Lee JD, Kim TH et al. Gastric mucormycosis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:904–5.
40. Ingram CW, Sennesh J, Cooper JN, Perfect JR. Disseminated mucormycosis: report of four cases and review. *Rev Infect Dis* 1989;11:741–54.
41. Virmani R, Connor DH, McAllister HA. Cardiac mucormycosis: a report of five patients and review of 14 previously reported cases. *Am J Clin Pathol* 1982;78:42–7.
42. Sanchez-Recalde A, Merino JL, Dominguez F et al. Successful treatment of prosthetic aortic valve mucormycosis. *Chest* 1999;116:1818–20.
43. Gonzalez CE, Rinaldi MG, Sugar AM. Mucormycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:895–914.
44. Ingram CW, Sennesh J, Cooper JN, Perfect JR. Disseminated mucormycosis: report of four cases and review. *Rev Infect Dis* 1989;11:741–54.
45. Gubarev N, Separovic J, Gasparovic V, Jelic I. Successful treatment of mucormycosis endocarditis complicated by pulmonary involvement. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55:257–8.
46. Zhang R, Zhang JW, Szerlip HM. Endocarditis and hemorrhagic stroke caused by *Cunninghamella bertholletiae* infection after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002;40:842–6.
47. Mehta NN, Romanelli J, Sutton MG. Native aortic valve vegetative endocarditis with *Cunninghamella*. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:156–8.
48. Holtom PD, Obuch AB, Ahlmann ER, Shepherd LE, Patzakis MJ. Mucormycosis of the tibia: a case report and review of the literature. *Clin Orthop* 2000;381:222–8.
49. Burke WV, Zych GA. Fungal infection following replacement of the anterior cruciate ligament: a case report. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84A:449–53.
50. Nayak S, Satish R, Gokulnath P, Savio J, Rajalakshmi T. Peritoneal mucormycosis in a patient on CAPD. *Perit Dial Int* 2007;27:216–7.
51. Ram R, Swarnalatha G, Prasad N, Dakshinamurty KV. Exit site infection due to mucormycosis resulting in abdominal wall necrosis in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:266–7.
52. Weng DE, Wilson WH, Little R, Walsh TJ. Successful medical management of isolated renal mucormycosis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1998;26:601–5.



53. Wolf O, Gil Z, Leider-Trejo L et al. Tracheal mucormycosis presented as an intraluminal soft tissue mass. *Head Neck* 2004;26:541–3.
54. Ogunlana EO. Fungal air spora at Ibadan, Nigeria. *Appl Microbiol* 1975;29:458–63.
55. Tissot F, Agrawal S, Pagano L et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102(3):433-44.
56. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol* 2018;56(1):93-101.
57. Lass-Flörl C. Zygomycosis: conventional laboratory diagnosis. *Clin Microbiol Infect* 2009;5:60–5.
58. Monheit JE, Cowan DF, Moore DG. Rapid detection of fungi in tissues using calcofluor white and fluorescence microscopy. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108:616–8.
59. Pai V, Sansi R, Kharche R et al. Rhino-orbito-cerebral Mucormycosis: Pictorial Review. *Insights into Imaging* 2021;12:167.
60. Zaman K, Kaur H, Rudramurthy S et al. Cutaneous mucormycosis of scalp and eyelids in a child with type I diabetes mellitus. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 2015;81(3):275-8.
61. Martínez-Herrera E, Julián-Castrejón A, Frías-De-León MG, Moreno-Coutiño G. Rhinocerebral mucormycosis to the rise? The impact of diabetes world epidemics. *An Bras Dermatol* 2021;96:196-9.
62. Chamilos G, Marom EM, Lewis RE et al. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2005;41:60–6.
63. Legouge C, Caillot D, Chretien ML et al. The reversed halo sign: pathognomonic pattern of pulmonary mucormycosis in leukemic patients with neutropenia? *Clin Infect Dis* 2014;58:672–8.
64. Liu Y, Wu H, Huang F, Fan Z, Xu B. Utility of <sup>18</sup>F- FDG PET/CT in diagnosis and management of mucormycosis. *Clin Nucl Med* 2013;38:370-1.
65. 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.
66. Nithyanandam S, Jacob MS, Battu RR et al. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis. A retrospective analysis of clinical features and treatment outcomes. *Indian J Ophthalmol* 2003;51:231–6.
67. Khor BS, Lee MH, Leu HS, Liu JW. Rhinocerebral mucormycosis in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:266–9.
68. Asai K, Suzuki K, Takahashi T et al. Pulmonary resection with chest wall removal and reconstruction for invasive pulmonary mucormycosis during antileukemia chemotherapy. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51:163-6.
69. Pavie J, Lafaurie M, Lacroix C et al. Successful treatment of pulmonary mucormycosis in an allogenic bone-marrow transplant recipient with combined medical and surgical therapy. *Scand J Infect Dis* 2004;36:767–9.
70. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP et al. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1044–50.

71. Verweij PE, Gonzalez GM, Wiedrhold NP et al. In vitro antifungal activity of isavuconazole against 345 mucorales isolates collected at study centers in eight countries. *J Chemother* 2009;21(3):272-81.
72. Vitale RG, de Hoog GS, Schwarz P et al. Antifungal susceptibility and phylogeny of opportunistic members of the order mucorales. *J Clin Microbiol* 2012;50(1):66-75.
73. Drogari-Apiranthitou M, Mantopoulou FD, Skiada A et al. In vitro antifungal susceptibility of filamentous fungi causing rare infections: synergy testing of amphotericin B, posaconazole and anidulafungin in pairs. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(8):1937-40.
74. Lanternier F, Poiree S, Elie C et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(11):3116-23.
75. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:828–37.
76. Petrikkos G, Skiada A, Sambatakou H et al. Mucormycosis: ten-year experience at a tertiary-care center in Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:753–6.
77. Peterson KL, Wang M, Canalis RF, Abemayor E. Rhino-cerebral mucormycosis: evolution of the disease and treatment options. *Laryngoscope* 1997;107:855–62.
78. Gleissner B, Schilling A, Anagnostopolous I, Siehl I, Thiel E. Improved outcome of zygomycosis in patients with hematological diseases? *Leukemia Lymphoma* 2004;45:1351–60.
79. Blitzer A, Lawson W. Fungal infections of the nose and paranasal sinuses. Part I *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:1007–35.
80. Parfrey NA. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis. A clinicopathologic study of 33 cases. *Medicine* 1986;65:113–23.
81. 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.
82. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP et al. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1044–50.
83. Cabnes FJ, Abarca ML, Bragulat MR et al. Seasonal study of the fungal biota of the fur of dogs. *Mycopathologia* 1996;133:1–7.
84. Al-Ajam MR, Bizri AR, Mokhbat J et al. Mucormycosis in the Eastern Mediterranean: a seasonal disease. *Epidemiol Infect* 2006;134(2):341-6.
85. Talmi YP, Goldschmied-Reouven A, Bakon M et al. Rhino-orbital and rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:22–31.
86. Demirkaya MH, Arslan H, Alp Ş et al. Mucormycosis in Turkey, Transplantation 2018;102:p S666.
87. Zeka AN, Taşbakan M, Pullukçu H ve ark. Türkiye'den Bildirilen Zigomikoz Olgularının Havuz Analiz Yöntemi ile Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(4):708-16.
88. Ambrosioni J, Bouchuiguir-Wafa K, Garbino J. Emerging invasive zygomycosis in a tertiary care center: epidemiology and associated risk factors. *Int J Inf Dis* 2010;14:100–3.

89. 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. *J Infect Dis* 2005;191:1350–60.
90. Kömür S, İnal AS, Kurtaran B et al. Mucormycosis: a 10-year experience at a tertiary care center in Turkey. *Turk J Med Sci* 2016;46(1):58-62.
91. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med* 2004;350:950–2.
92. Almyroudis NG, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Kusne S. In vitro susceptibilities of 217 clinical isolates of zygomycetes to conventional and new antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2587–90.
93. Lamarinis GA, Ben-Ami R, Lewis RE et al. Increased virulence of Zygomycetes organisms following exposure to voriconazole: a study involving fly and murine models of zygomycosis. *J Infect Dis* 2009;199(9):1399-406.
94. Lewis RE, Liao G, Wang W, Prince RA, Kontoyiannis DP. Voriconazole pre-exposure selects for breakthrough mucormycosis in a mixed model of *Aspergillus fumigatus*-*Rhizopus oryzae* pulmonary infection. *Virulence* 2011;2(4):348-55.
95. Ibrahim AS, Avanesian V, Spellberg B, Edwards JE Jr. Liposomal amphotericin B, and not amphotericin B deoxycholate, improves survival of diabetic mice infected with *Rhizopus oryzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3343–4.
96. Patel A, Kaur H, Xess I et al. A multicentre observational study on the epidemiology, risk factors, management and outcomes of mucormycosis in India. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(7):944.
97. Takemoto K, Yamamoto Y, Kanazawa K. Comparative study of the efficacy of liposomal amphotericin B and amphotericin B deoxycholate against six species of Zygomycetes in a murine lethal infection model. *J Infect Chemother* 2010;16(6):388-95.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında her zaman yanımda hissettiğim hocalarıma; başta tez danışmanım Doç. Dr. Yasemin Heper olmak üzere, Prof. Dr. Halis Akalın, Prof. Dr. Emel Yılmaz, Doç. Dr. Esra Kazak, Uzm. Dr. Uğur Önal'a, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve İmmünoloji Bilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Hekimlik konusunda bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeyen, aynı zamanda abla kardeş olduğumuzu hissettiren kıdemli meslektaşlarım Uzm. Dr. Sümeyra Şimşek, Dr. Hilal Sezer Soylu, Dr. Reşide Börçe Aydın'a teşekkür ederim. Şu an beraber çalışmaya devam ettiğim ve kıdemlileri olmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım; başta dert ortağım Dr. Canan Taşdemir olmak üzere, Dr. Hatice Sertkaya, Dr. Aslı Özer, Dr. A.Sena Şişman, Dr. Leman Aliyeva, Dr. Şeyma Öncül, Dr. Aynure Hüseynova, Dr. Egemen Özdemir'e teşekkür ederim. Bursa'da bulunduğu sürede beraber çalışmaktan ve arkadaş olmaktan çok mutlu olduğum meslektaşlarım Dr. Tuğba Çınar ve Dr. Vüsale Talibli'ye teşekkür ederim. Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki meslektaşlarıma başta Dr. Mehmet Tekinsoy ve Dr. Sema Esen Boyacı olmak üzere teşekkür ederim. Diğer branşlarda beraber çalıştığım ismini sayamadığım hocalarım ve meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Anabilim Dalımızda çalışmakta olan, kliniğimizdeki sıcak aile ortamının üyeleri Hem. Vesile Dönmez, Hem. Zeynep Kaş, Hem. Ebru Özyiğit, Hem. Nurten Soydan, Hem. Aysun Pektez'e; personel Gürsel Naimoğlu ve Eyyüp Yalçın'a; emekli personel Hüseyin Altınsoy'a; temizlik personeli Nurşen Güler'e teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim sırasında çalıştığım, görevlerini layığıyla yerine getiren sekreterlerimiz Saliha Gümüş, Kadriye Adıgüzel ve Nagihan Doyan'a teşekkür ederim. Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve İmmünoloji Bilim Dalı çatısı altında çalışan tüm teknisyenlere, başta Raziye Ülker olmak üzere teşekkür ederim.

Bana her zaman güvenen, beni bu noktaya getiren canım aileme; annem Tülay Öztürk, babam Erol Öztürk, teyzem Süreyya Öztürk, amcam Bülent Öztürk, kardeşim Ahmet Emre Öztürk'e teşekkür ederim.

Son olarak hayatımı paylaştığım, beni her gün gülümseten, bana koşulsuz destek veren canım eşim Dr. Furkan Belik'e ve değerli ailesine teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

ilçesinde yılında doğdum. İlköğrenimimi Setbaşı İlköğretim Okulu'nda 2006 yılında tamamladım. Özel Tan Fen Lisesi'nden 2010 yılında mezun oldum. Tıp eğitimimi İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde 2010 – 2016 yılları arasında tamamladım. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimime 2016 yılında başladım. 2019 yılında eşim Furkan Belik ile evlendim.