

MUKORMİKOZ ARTIK DAHA SIK MI ?

Halis AKALIN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BURSA
halis@uludag.edu.tr

ÖZET

Mukormikoz, Mucorales takımına ait küf mantarlarının neden olduğu bir enfeksiyondur. Mukormikoz olgularının yaklaşık olarak yarısına *Rhizopus* türleri neden olmaktadır. Son zamanlarda mukormikoz olgularının insidansında bir artış mevcuttur. Bu artışta rol oynaması muhtemel faktörler içinde vorikonazol kullanımı, immünsüpresif pratiğindeki değişimler, duyarlı hasta sayısının artışı sayılabilir.

Anahtar sözcükler: invazif fungal enfeksiyon, mukormikoz

SUMMARY

Is the Mucormycosis More Frequent Now ?

Mucormycosis is an infection that caused by molds belonging to the order Mucorales. Approximately half of the mucormycosis cases is caused by the *Rhizopus* species. Recently, there is an increase in the incidence of mucormycosis cases. Factors likely to play a role in this increase includes the use of voriconazole, changes in immunosuppressive practice, the increase in the number of susceptible patients.

Keywords: invasive fungal infection, mucormycosis

Zygomycetes sınıfı mantarlardan insanda hastalık etkeni olanlar *Mucorales* ve *Entomophthorales* takımında yer alırlar. Mukormikoz (zigomikoz) *Mucorales* takımına ait küf mantarlarının neden olduğu bir enfeksiyondur. *Mucorales* takımında bulunan *Mucoraceae/Absidiaceae* ailesinde bulunan cinsler: *Absidia*, *Apophysomyces*, *Mucor*, *Rhizomucor* ve *Rhizopus*'dur^(4,5,12).

Mukormikoz olgularının yaklaşık olarak yarısına *Rhizopus* türleri neden olmaktadır. *Zygomycetes* sınıfı küf mantarları Dünya'da yaygındır. Toprak ve çürümüş bitki ve organik materyalde bulunur. İnsanlara geçiş yolları solunum, sindirim ve deri yolu ileler. İnsandan insana geçiş bildirilmemiştir⁽⁴⁾.

Damar invazyonu sonucu, oluşturduğu trombüsler distalde nekroz ve enfarkt oluşturur. Beyine kan ve sinirler yolu ile ulaşır⁽¹¹⁾.

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

bulunmuştur⁽¹³⁾.

17 Avrupa ülkesini kapsayan prospektif bir çalışmada ise altta yatan hastalıkların % 46'sı hematolojik malignite, % 7'si hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) ve % 12'si DM olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾.

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

Tablo 1. Mukormikoz gelişimine zemin hazırlayan risk faktörleri.

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

DM'lu hastalarda hastalığın oluşumunda ketoasidozun rolü oldukça önemlidir. Yapılan bir çalışmada, serumun mantara karşı inhibitör etkisini oluşturan transferrinin demir bağlama kapasitesini asidozun azalttığı ve bu yolla serumun inhibitör etkisinin azaldığı gösterilmiştir. Diyabette oluşan immün fonksiyon değişiklikleri de buna katkıda bulunur^(1,4).

Özellikle hematolojik maligniteli hastalarda en önemli risk faktörlerinden biri nötropeni süresinin uzamasıdır. Transplant hastalarında ise graft versus host (GVH) hastalığı nedeniyle yoğun immünsüpresyon yapılması en önemli risk faktörlerinden biridir⁽⁴⁾.

Dünyada önemli bazı onkoloji merkezlerinde mukormikoz olgularının insidansında artış olduğu bildirilmiştir^(7,8,10,13).

Ülkemizden 1966 yılından itibaren birçok olgu sunumu yapılmış ve 1990 yılından itibaren olgu sunumlarında artış gözlemlendiği bildirilmiştir⁽⁵⁾.

Fransa'da hastane bilgi sistemine dayanarak yapılan ve tüm Fransa'yı içine alan bir çalışmada 1997-2006 yılları arasında mukormikoz olgularında anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır. Tanı konulan mukormikoz olgularının oranı 1997 yılında 1 milyon nüfusa 0.7 iken, 2006 yılında bu oran 1.2 olarak bulunmuştur. Bu artışın mukormikoz açısından risk grubundaki hastalardaki artışın üzerinde olması, mukormikoz olgularında gerçek bir artış olabileceğini desteklemektedir⁽²⁾.

Roden ve ark.⁽¹³⁾, 1885 yılından bu yana İngilizce olarak literatürde yer alan 929 olguyu retrospektif olarak inceledikleri bir çalışmada, kültür ile kanıtlanmış mukormikoz hastalarının oranlarında % 71 artış olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda vorikonazol tedavisi almakta iken gelişen birçok mukormikoz ve fusariyoz olgusu tanımlanmıştır⁽⁴⁾.

Kontoyannis ve ark.⁽⁷⁾'nın yaptıkları bir çalışmada (fungal infeksiyonu olmayan hasta grubu ile yapılan bir karşılaştırmada), vorikonazol profilaksisi, DM ve malnütrisyon mukormikoz için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Mukormikoz ile aspergillozlu hastaların karşılaştırılmasında ise vorikonazol profilaksisi ve sinüzit bağımsız risk faktörleri olarak bulun-

muştur.

Vorikonazolün zigomisetlerin virülansını artırdığı, hem meyve sineklerinde hem de fare deneylerinde gösterilmiştir⁽⁹⁾.

Çoklu dirençli Gram negatif çomakların tedavisindeki güçlüğe bağlı olarak bu bakterilerin artışı ve persistensi ve *Rhizopus* türleri ile bu bakterilerin simbiyotik yaşamının virülans artışına yol açtığı hipotezi daha sonra yapılan bir çalışmada çürütülmüştür. Mukormikoz olgularının artışı için sorumlu tutulan bir diğer faktör ise son 10 yılda değişen immünsüpresyon pratiğidir fakat bu değişim mukormikoz için özgül değildir^(3,6).

Vorikonazol kullanımı ile mukormikoz olgularının artışı arasında doğrudan bir ilişki kurmak oldukça zor ve komplikedir. Bununla birlikte en olası ve basit açıklama; immünsüpresyonu devam eden bir hastada vorikonazol kullanımı ile birlikte aspergillozun önlenmesi ve daha uzun süre yaşayan ve immünsüpresyonu devam eden ve bu etkenler ile kolonize veya infekte olan hastada vorikonazolün etkili olmaması nedeniyle mukormikoz gelişimidir. Bir diğer yandan vorikonazol kullanımından önce mukormikoz olgularında artış bildirilmiş olması da gözden kaçırılmamalıdır^(8,10).

Sonuç olarak mevcut bulgular mukormikoz olgularında bir artış olduğunu desteklemektedir. Bu artışın nedeni:

1. İmmünsüpresyon pratiklerinin değişmesi,
2. Hastaların yaşam sürelerinin uzaması,
3. Vorikonazol kullanımı,
4. Farkındalığın artışı,
5. Tanı konusundaki deneyimlerin artışı,
6. Risk grubundaki hasta sayısındaki artış, özellikle solid organ ve kemik iliği transplantasyonunda artıştır.

KAYNAKLAR

1. Artis WM, Fountain JA, Delcher HK, Jones HE: A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferin and iron availability, Diabetes 1982;31(12):1109-14.
2. Bitar D, Cauteren DV, Lanternier F et al: Increasing incidence of Zygomycosis (Mucormycosis), France, 1997-2006, Emerg Infect Dis 2009;15(9): 1395-401.

3. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP: Multidrug-resistant endosymbiotic bacteria for the emergence of zygomycosis: A hypothesis, *Fungal Genet Biol* 2007;44(2):88-92.
4. Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR: Zygomycosis: the re-emerging fungal infection, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(4):215-29.
5. Hilmioğlu S: Kandidoz ve aspergilloz dışındaki fırsatçı mantar infeksiyonları, 3.Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi kitabı s.232-44, Türk Mikrobiyol Cem Yayını No:46, İstanbul (2003).
6. Ibrahim AS, Gebremariam T, Liu M et al: Bacterial endosymbiosis is widely present among Zygomycetes but does not contribute to the pathogenesis of mucormycosis, *J Infect Dis* 2008;198(7):1083-90.
7. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE et al: Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases, *Clin Infect Dis* 2005;191(8):1350-60.
8. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rplston KVI: Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center, *Clin Infect Dis* 2000;30(6):851-6.
9. Lamarinis GA, Ben-Ami R, Lewis RE, Chamilos G, Samonis G, Kontoyiannis DP: 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.
10. 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(7):909-17.
11. Restrepo MI, Graybill JR, Jenkinson SB: Unusual fungal infections in the intensive care unit, *Clin Pulm Med* 2004;11:251-8.
12. Richardson M: The ecology of the Zygomycetes and its impact on environmental exposure, *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl 5):2-9.
13. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL et al: Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases, *Clin Infect Dis* 2005;41(5):634-53.
14. Skiada A, Petrikos G, Pagano L et al: Zygomycosis in Europe: Interim results of an epidemiologic survey. 3rd Trends in Medical Mycology, *J Chemother* 2007;19(Suppl 3):35.

Genel Oturum 8 sunularından

SORUNLU İNFEKSİYONLAR

Yöneten: **Halit ÖZSÜT**

- İntraabdominal infeksiyonların antibiyotik tedavisi
Seniha BAŞARAN
- Diyabetik ayak infeksiyonları
Murat DİZBAY