



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA
İNVAZİV SİNONAZAL MANTAR ENFEKSİYONLARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hakan YORULMAZ

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2010



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA
İNVAZİV SİNONAZAL MANTAR ENFEKSİYONLARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hakan YORULMAZ

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2010



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA
İNVAZİV SİNONAZAL MANTAR ENFEKSİYONLARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hakan YORULMAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ

Bursa-2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	20
Bulgular	22
Tartışma ve Sonuç	48
Kaynaklar	54
Teşekkür	61
Özgeçmiş	62

ÖZET

İnvaziv fungal sinüzitler, potansiyel olarak oldukça agresif ve genellikle fatal olarak seyreder. Klasik prezentasyon genellikle nazal mukozaya ile birlikte paranazal sinüs ve orbita tutulumu şeklindedir. Predispozan faktörler başta diyabet olmak üzere hematolojik maligniteler, desferroksamin kullanımı, immünsupresif ilaç alımı (özellikle steroid), kazanılmış immün yetmezlik sendromu ve intravenöz ilaç kullanımınıdır. Son 10 yılda özellikle hematopoyetik kök hücre nakli yapılan ve hematolojik malignitesi olan hastalarda bir artış göze çarpmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa kaynaklı yayınlarda *Zygomycetes* sınıfı ve *Aspergillus* türü mantarların mevsimsel olarak sıklığının değiştiği de vurgulanmaktadır. Tedavi altına yatan sistemik sorunun düzeltilmesi yanı sıra agresif cerrahi debridman ile sistemik amfoterisin B uygulamasıdır. Bu çalışmada, Ocak 2002–Aralık 2009 arasında Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kliniği'nde yatarak tedavi gören ve Avrupa Kanseri Tedavi ve Araştırma Birliği/Mantar Enfeksiyonları Çalışma Grubu'nun (EORTC/MSG) 2008 fikirbirliği kararlarına göre kanıtlanmış invaziv sinonazal fungal enfeksiyon tanısı konan 37 olgunun özellikleri geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışma periyodu boyunca ikinci periyotta kliniğimize yatan hasta sayıları ile uyumlu olarak sinonazal fungal enfeksiyon sıklığının da artmış olduğu görüldü. Özellikle aspergilloza kıyasla zigomikoz sıklığındaki artışın anlamlı olduğu dikkati çekti. Bu artış yaz mevsiminde daha belirgindi. Bizim sinonazal fungal enfeksiyon sıklığımız literatür verilerinden daha yüksek bulundu. Verilerimize göre, şüpheli klinik bulguların varlığında görüntüleme yöntemleri ve endoskopik müdahalenin ivedilikle birlikte yapılmasının sağkalımı arttırdığı tespit edildi. Sonuç olarak, İnvaziv sinonazal fungal enfeksiyonlar, gelişen tedavi yöntemlerine rağmen hala artan oranlarda görülmeye ve ölümcül olmaya devam etmektedirler. Yeni antifungal tedaviler (vorikonazol,

kaspofungin) aspergilloz için umut vaat etseler de, şu an için zigomikozlarda tedavi seçenekleri sınırlıdır.

Anahtar kelimeler: Hematolojik malignite, invaziv sinonazal fungal sinüzit, sıklık, mevsimsel değişim.

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Invasive Sinonasal Fungal Infections in the Patients with Hematological Malignancies

Invasive fungal sinusitis is potentially very aggressive and usually has a fatal course. Classical presentation is the involvement of nasal mucosa usually along with paranasal sinus and orbital involvement. Predisposing factors are particularly diabetes and hematological malignancies, desferrioxamine use, immunosuppressive drug use (especially steroids), acquired immune deficiency syndrome and intravenous drug use. In the last 10 years, there is a remarkable increase particularly in the patients undergone hematopoietic stem cell transplantation and those having hematological malignancies. In the studies from United States of America and Europe, it was emphasized that the fungi from *Zygomycetes* class and *Aspergillus* species had seasonal variations in their incidences. The treatment consists of aggressive surgical debridement and systemic amphotericin B administration along with the treatment of underlying systemic disorder. In this study, a total of 37 patients who were followed up between January 2002 and December 2009, with proven invasive sinonasal fungal infection diagnose according to European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) 2008, who were hospitalized in the clinic of Hematology Division of Internal Medicine Department of Uludag University, were evaluated retrospectively. During study period, the second half corresponded to an increase in patient number and this was also correlated with an increase in frequency of sinonasal infections. When compared with aspergillosis, the increase in frequency of zygomycosis deserved attention. This increase was significant especially in summer. Also our sinonasal fungal infection incidence was found to be higher than reported series. According to our data when clinical suspicion was combined with urgent radiologic and endoscopic interventions this gave way

to better survival. As a result, the incidence of sinonasal infections still continues to rise and despite advanced therapeutic methods they are mortal. Although new antifungal agents (voriconazole, caspofungin) are available for aspergillosis, therapeutic options are limited for zygomycosis.

Key words: Hematological malignancy, invasive sinonasal fungal sinusitis, frequency, seasonal variation.

GİRİŞ

İnsanda frontal, maksiler, etmoid ve sfenoid sinüsler olmak üzere dört çift sinüs bulunmaktadır. Her sinüs ostium denilen küçük bir açıklıkla burunla irtibatlıdır. Bu nedenle sinüs enfeksiyonlarının çoğu burundan başlar ve sinüsleri de etkiler. Bu nedenle hastalığa rinosinüzit denir. İç ve dış ortamlardaki havada ve çevrede her yerde bol bulunan çeşitli mantarlar, insanın solunum yollarında bulunabildikleri gibi invaziv olan ve olmayan tipte rinosinüzitlere de sebep olabilmektedir. Etken olarak bilinen mantarlar arasında başta *Aspergillus* türleri ile *Zygomycetes* sınıfı mantarlar; ayrıca *Pseudallescheria*, *Bipolaris*, *Drechslera*, *Stemphylium*, *Alternia* ve *Chaetomium* gibi mantar türleri bulunmaktadır. *Zygomycetes* sınıfı mantar enfeksiyonlarının çoğunda etken *Mucoraceae* ailesinden *Mucor*, *Absidia*, *Rhizopus* ise de diğer ailelerden *Saksanea* ve *Cunninghamella* da bildirilmiştir. Vücuda giriş yolu immünolojik ve metabolik olarak düşkün insanların nazal mukozalarıdır (1, 2).

Paranasal sinüslerin fungal enfeksiyonu ilk kez 1893'te Mackenzie (2) tarafından tarif edilmiştir. *Aspergillus* sinüziti immün sisteminde sorunu olan bireylerde inhale edilen *Aspergillus* konidyelerinin nazal konkalarda yerleşip burada çoğalması ve sinüsleri invaze etmesi sonucu oluşur. *A. flavus* ve *A. fumigatus* en sık görülen etkenlerdir. Hifler mukoza ve kemikleri tutarak hemorajik infarkta neden olurlar. Takiben orbita ve beyin gibi önemli komşu bölgelere yayılım görülür. Febril nötropenik bir hastada yeni ortaya çıkan baş ağrısı, burun kanaması, siyah renkli burun akıntısı gibi yakınmalar mutlaka dikkate alınmalıdır. Lokal invazyon durumunda proptozis, hemiparezi, kranial sinir felçleri ve fokal nöbetler gibi bölgesel nörolojik belirtiler görülebilir (1-4).

Rinoserebral zigomikoz da potansiyel olarak oldukça agresif ve genellikle fatal olarak seyreden bir fungal enfeksiyondur. Geniş serilerde bildirilen yaş aralıkları yaklaşık 14-87 olup kadınlarda erkeklerden daha fazla orandadır. Klasik prezentasyon nazal mukoza ile birlikte paranasal sinüs ve orbita tutulumu şeklindedir. Predispozan faktörler başta diyabet olmak üzere

ciddi yanık, hematolojik maligniteler, renal hastalıklar, sepsis, ciddi dehidratasyon, malnutrisyon, desferroksamin kullanımı, immünsupresif ilaç alımı (özellikle steroid), kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS), intravenöz ilaç kullanımınıdır. Tedavi altta yatan sistemik sorunun düzeltilmesi yanı sıra agresif cerrahi debridman ile sistemik ve lokal amfoterisin B (AmB) uygulamasıdır. Rinoserebral zigomikoz için sağkalım %21 ile %70 arasında değişmektedir (1, 3, 5).

Son yıllarda küresel olarak mikoz sıklığının arttığı iddia edilmektedir. Bu artış genel olarak diyabet ve hematolojik malignite tanısı ile kemik iliği nakli yapılan hasta sayılarının artışına bağlanmaktadır ve ana nedeni olasılıkla verilen miyeloablative tedaviye sekonder olan uzamış ve derin nötropenidir (4, 6). Literatürde 929 olgunun retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada altta yatan hastalık olarak %36 diyabet ve %17 malignite bulunmuştur (3, 6). Olgu sunumları şeklinde 1966 yılından itibaren yayınlarda artış olup, 1990 yılından sonra ülkemizden de bildirilen yayınların sayısı giderek artmaktadır.

1. Fungal Rinosinüzit

1.1. Fungal Rinosinüzit Sınıflaması

Paranasal sinüsün fungal enfeksiyonları 2 ana kategoride sınıflandırılır (7):

- A. İnvaziv (mukoza tabakasında invazyon var)**
 - 1- Granülomatöz invaziv fungal rinosinüzit
 - 2- Kronik (indolan) invaziv fungal rinosinüzit
 - 3- Akut invaziv fungal rinosinüzit
- B. Noninvaziv (mukoza tabakasında invazyon yok)**
 - 1- Lokalize kolonizasyon
 - 2- Fungus topu (sinüs miçetoma)
 - 3- Allerjik fungal rinosinüzit
 - 4- Eozinofilik fungal rinosinüzit

1.1.A. İnvaziv Fungal Rinosinüzit

1.1.A.1. Granüloamatöz İnvaziv Fungal Rinosinüzit

Propitozis ile ilişkilendirilmiş, nadir görülen kronik invaziv fungal sinüzit sendromunun primer paranazal granülom ve indolan fungal sinüzitle bağlantılı parçasıdır (8). Başlıca Sudan, Hindistan ve Pakistan'dan raporlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri kaynaklı yayınlar oldukça azdır. İmmün duyarlı kişilerde sıklıkla etken *Aspergillus flavus*'tur. Histopatolojik olarak, plazma hücresi ve büyük hücreleri içeren, bol fungal büyümenin bulunduğu nonkazeifiye granülomlarla karakterizedir. Cerrahi olarak çıkarılmazsa, orbita, dura mater veya beyinde fibroz fungal kitle oluşumuna neden olur. Tedavisinde 8-10mg/kg/gün dozunda itrakonazol ve cerrahi debridman gerekir. Postoperatif relaps oranı çok yüksektir (9).

1.1.A.2. Kronik (indolan) İnvaziv Fungal Rinosinüzit

Kronik veya indolan invaziv fungal sinüzit, sıklıkla immün duyarlı ve atopik konaklarda oluşmaktadır. Sinüs duvarında gelişen, yavaş ilerleyici seyirli kronik granüloamatöz enfeksiyon özelliği taşımaktadır. Genellikle diyabetik hastalarda gözlenir. Zamanında tanı konulamazsa, etmoid sinüs yerleşimli olan kronik invaziv form posterior duvarda erozyona neden olarak kavernoza sinüs trombozuna ve ölüme sebebiyet verebilir. Tedavisi akut invaziv form gibi cerrahiye ek olarak antifungal tedavidir. AmB'ye dirençli olgularda azol tedavisinin etkili olduğu raporlanmıştır. Bu hastalığın sıklığı bilinmemektedir (7).

1.1.A.3. Akut (fulminan) İnvaziv Fungal Sinüzit

Akut veya fulminan fungal sinüzit, genellikle diyabetik ve immün duyarlı konaklarda görülür. Etkenler sıklıkla *Zygomycetes* sınıfı mantarlar ve *Aspergillus* türleridir. *Aspergillus* türlerinden özellikle *A. fumigatus* ve *Zygomycetes* sınıfından ise *Mucor*, *Absidia* ve *Rhizopus* türleri sıkça izole edilir (7).

Duyarlı konağın solunum yolu ile alınan *Zygomycetes* sınıfı mantar sporları mukozaya yerleşir. Dokuya penetre olarak anjioinvazyona neden olur. Özellikle arterlerin internal elastik laminasını tercih eder. İnvazyonu sonucu iskemik infarkt ve hemorajik nekroza sekonder tromboza neden olur.

Mantar bu hasarlı damar çevresinde çoğalmaya başlar. Anjiointervazyon, *Aspergillus* türlerinde de mikotik anevrizma veya tromboz formasyonu sonucunda oluşur. Histopatolojik olarak doku nekrozu, nötrofilik infiltrasyon ve hifalar izlenir. *Zygomycetes* sınıfı mantarların hifaları septasız ve 90 derece açı ile dallanma gösterirken, *Aspergillus* hifaları septalıdır ve 45 derece açı ile dallanmalar gösterirler (7).

Hastalığın tanısında radyolojik yöntemler (bilgisayarlı tomografi-BT- ve manyetik rezonans görüntüleme-MRI-) oldukça yararlıdır. BT yumuşak doku invazyonu, nekroz ve erken kemik erozyonlarını göstermede daha iyidir. MRI ise erken dönem majör damar değişiklikleri, karotid arter trombozu, kavernöz sinüs trombozu ve intrakranial yayılımı değerlendirmede BT'den daha üstündür (7-9).

Tedavide cerrahi tedavi ilk olarak düşünülmeli ve nekrotik dokuda çoğalan funguslar hızlı bir şekilde debride edilmelidir. Radikal debritleme sonrası hemen başlanan AmB tedavisinin toplam sağkalımı arttırdığı bilinmektedir (8).

1.1.B. Non-invaziv Fungal Rinosinüzit

1.1.B.1. Miçetoma (Fungus Topu)

Miçetoma, immün duyarlı ve atopik olmayan konağın sinüslerinde saptanan sinüs mukozasına invazyon ve penetrasyon yapmayan fungus topudur.

Etken sıklıkla *Aspergillus* türleridir ve bunlar arasında *Aspergillus fumigatus* en sıktır. Genellikle tek bir sinüste, özellikle de maksiller sinüste gözlenir. Tipik radyolojik bulgusu, sinüs duvarında erozyona neden olmamış hiperdens opasite şeklindedir. Birçok hasta asemptomatiktir; bazı hastalarda rinore, burun tıkanıklığı ve/veya yüz ağrısı gibi bulgular saptanabilir. Tedavisi fungus topunun cerrahi ile tamamen çıkarılmasıdır (7).

1.1.B.2. Allerjik Fungal Sinüzit

Allerjik fungal sinüzit (AFS), atopik kişiler ile immün cevabı kısıtlı ve allerjenlere duyarlı kişilerde görülür. Eskiden allerjik *Aspergillus* sinüziti olarak da tanımlanır veya adlandırılırdı. Sıklıkla etkenler: Esmer mantarlar ve *Aspergillus fumigatus*'tur (7).

Hastalar sıklıkla burun tıkanıklığı hikayesi, polipozis veya çoklu sinüs operasyonu öyküleriyle başvururlar. Nazal endoskopide polipozis, allerjik musin ve inatçı debrisler saptanır. Tanı kriterleri:

- a. Tip1 hipersensitiviteyi gösteren öykü, deri testi veya seroloji
- b. BT'de saptanan nazal polipozis
- c. Sinüs dokusunda fungal invazyon işaretleri olmayan eozinofilik mukus histopatolojisi
- d. Endoskopik veya peroperatif sinüs materyallerinde veya bunların kültürlerinde mantarın saptanmaması

Tedavide steroidler ve immünoterapi kullanılmaktadır (7).

2. *Aspergillus* Enfeksiyonları

Aspergillus mantarının tanımı ilk olarak 1729'da Micheli tarafından yapılmış, ancak insanlardaki ilk olgular 19. yüzyılın ortalarında saptanmıştır (10). Bundan yaklaşık 100 yıl sonra, ilk kez 1953'te insanda fırsatçı bir enfeksiyon olduğu ifade edilen invaziv aspergilloz (İA) insidansı yıllar içinde giderek artmıştır (11). İA olgularındaki bu hızlı artışın nedenleri arasında kanser hastalarına daha güçlü kemoterapi rejimleri verilmesi ve bu hastaların yaşam sürelerinin uzaması, daha çok sayıda organ ve kök hücre transplantasyonu yapılmasıyla immün sistemi baskılanmış hasta sayısının artması ve graft versus host hastalığı (GVHH) olgularının artması, AIDS olgularındaki artış, otoimmün hastalıklarda immün baskılayıcı tedavinin yaygın biçimde verilmesi sayılabilir (12-14). Bunun yanı sıra, başta BT olmak üzere tanıya yönelik tekniklerin gelişmesi de İA tanısı konan olgu sayısının artmasında rol oynamıştır. Azol profilaksisi ile yüksek risk grubunda *Candida* enfeksiyonlarının büyük oranda önlenmesi fungal enfeksiyonlar arasında *Aspergillus* enfeksiyonlarının daha ön plana çıkmasına yol açmıştır (15). İlk olarak 1980'de McGill ve arkadaşları tarafından tanımlanan fulminan *Aspergillus* sinüziti nötrofil fonksiyon bozukluğu veya nötropenisi olan hastalarda oldukça agresif seyreder (16).

Aspergillus türleri yeryüzünde yaygın olarak bulunan saprofitik küf mantarlarıdır. Doğal yaşam ortamları toprak ve çürüyen bitkiler olup, temel işlevleri karbon-nitrojen döngüsü sağlamaktır. Saprofit olarak yaşayan bu küf mantarları uygun koşullarda bitki, hayvan ve insanlarda patojen hale geçebilirler. Üreme hız ve kapasiteleri yüksektir. Atmosfere dağılan konidyumları (aseksüel sporlar) havada asılı kalabilir, toz ve diğer parçacıklarla heryere taşınabilirler (17).

2.1. *Aspergillus* Türleri ve Özellikleri

İA'ya yol açan türlerin mikrobiyolojik özellikleri aşağıda belirtilmiştir (18):

- *Aspergillus fumigatus*
- *Aspergillus flavus*
- *Aspergillus niger*
- *Aspergillus terreus*
- *Aspergillus nidulans*

Aspergillus, 2-4 µm genişliğinde, sık septalı, hifleri 45°'lik açılarla dallanan, birçoğu aseksüel olarak sporlarla çoğalan küf mantarıdır. Patojen türleri rutin mikolojik ortamlarda kolaylıkla ürer. Dokuda en iyi olarak gümüş ve Periodic Acid-Schiff (PAS) boyaları ile görülür; hemotoksilen-eozin boyasıyla görülmeyebilir. Hızlı ilerleyen hastalıkta hifler değişik genişlikte olabilir. Akciğer ve sinüs gibi hava içeren organlar dışında dokuda sporulasyon olmadığından doku örneğinde histopatolojik olarak diğer mantarların ayrılması mümkün olmayabilir (17,19).

2.2. *Aspergillus* Türlerinin Yol Açtığı Hastalıklar

Eskiden aspergilloz terimi, *Aspergillus* ile oluşmuş herhangi bir hastalığı veya kolonizasyonu tanımlamak için kullanılırdı; ancak günümüzde invaziv veya allerjik hastalıkları belirtmek için kullanılmaktadır. Akciğer veya sinüs kavitelerinde oluşan mantar topları aspergillom olarak adlandırılır. Birden fazla organ tutulumu var ise dissemine aspergilloz söz konusudur (20).

Aspergillus türlerinin normal ve immün sistemi baskılanmış konakta yol açtığı hastalıklar aşağıda sıralanmıştır (20):

1. Normal kontakta,
 - A. Allerjik aspergilloz
 - i. Allerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA)
 - ii. Allerjik *Aspergillus* sinüziti/rinitisi/astma
 - iii. Eksternal allerjik alveolitis/ hipersensitivite pnömonisi
 - B. Yüzeysel veya invaziv olmayan enfeksiyon
 - i. Pulmoner aspergillom
 - ii. Sinüs aspergillomu
 - C. İnvaziv enfeksiyon
 - i. Otomikoz
 - ii. Onikomikoz
 - iii. Kutanöz aspergilloz
2. Doku zedelenmesi, cerrahi ve yabancı cisim ilişkili
 - A. Keratit ve/veya endoftalmit
 - B. Kutanöz veya yumuşak doku enfeksiyonu (örneğin; yanık)
 - C. Cerrahi alan enfeksiyonu (örneğin; protez kapak endokarditi, karaciğer transplantasyonu sonrası yara enfeksiyonu, subdural ampiyem)
 - D. Yabancı cisimle ilişkili enfeksiyon (örneğin; kateter, vasküler greft)
 - E. Aspergillom
 - F. Osteomyelit
 - G. Ampiyem/plevral aspergilloz
 - H. Peritonit
3. Özellikle immün sistemi baskılanmış hastada
 - A. Primer kutanöz aspergilloz veya mukoza aspergillozu
 - B. Rinoserebral aspergilloz
 - C. Pulmoner aspergilloz
 - i. Akut invaziv
 - ii. Kronik nekrotizan
 - iii. İnvaziv *Aspergillus* trakeobronşiti
 - D. Dissemine aspergilloz
 - E. Santral sinir sistemi aspergillozu

F. Gastrointestinal aspergilloz

2.3. İnvaziv Aspergilloz İçin Risk Faktörleri

2.3.1. *Aspergillus*'a Ait Virülans Faktörleri

İnsanlar, değişik mantar sporlarıyla her gün karşılaşılıyor olmalarına rağmen nadiren mantar enfeksiyonu geliştirirler. Hastaya ait risk faktörlerinin yanında mantarın virülans faktörleri de enfeksiyon gelişmesinde rol oynar. *Aspergillus* türlerinde çeşitli virülans faktörleri söz konusudur (21):

- **Toksinler:** *A. flavus* ve *A. fumigatus*'un hücre duvarında yer alan glikoproteinler endotoksin benzeri aktivite gösterir. *Aspergillus* enfeksiyonlarında izlenen kanama ve nekrozdan bu toksinler sorumlu olabilir. *Aspergillus* türlerinin salgıladığı metabolitler ve toksinler (örneğin; aflotoksin, okratoksin A, fumagillin, gliotoksin) de dolaylı olarak toksisiteye yol açabilir.

- **Enzimler:** *A. fumigatus* tarafından salınan elastazın fare modellerinde invaziv pulmoner aspergilloz (İPA) patogeneğinde rol aldığı gösterilmiştir. *A. flavus* metalloproteinaz yapısında elastaz ve proteinazlar salgılar. *Aspergillus* enfeksiyonu sırasında salınan proteazlar pulmoner epitelin dökülmesine ve proenflamatuar sitokinlerin salınmasına yol açabilir.

- **Demir metabolizması:** Demir *Aspergillus* türleri için gerekli bir mikro besindir. Diğer bazı fungus türlerinde olduğu gibi *Aspergillus* türleri de demire karşı yüksek affinite gösteren sideroforlar salgılayarak demiri transferrinden ve depolandığı dokulardan ayırıp bağlar.

Genel olarak İA' ya en sık yol açan tür *A. fumigatus*'tur. *A. fumigatus*'a patojenliğini veren özellikler aşağıda sıralanmıştır (18):

- Sporları küçük (3-5 µm) olduğu için akciğere daha kolay ulaşır
- Büyüme hızı yüksektir
- Laminin ve fibrinojene daha kolay bağlanır.

2.3.2. Konağa Ait Risk Faktörleri

Aspergillus enfeksiyonlarına karşı immün sistemin kullandığı savunma mekanizmaları çeşitlidir (18). Bunların başında; makrofajların konidya ve sporları fagosite etmesi, polimorfonükleer lökositlerin (PMN) hifleri öldürmesi, hiflerin ekstraselüler ortamda öldürülmesi, özellikle kronik hastalıkta T hücre fonksiyonu gelir.

İA'da en önemli savunma mekanizması nötrofil fonksiyonu ve oksidatif öldürmedir. Bu nedenle, nötrofil disfonksiyonu olan AIDS ve kronik granülomatöz hastalık gibi hastalıklarda İA insidansı artmıştır. Son zamanlarda T hücrelerin *Aspergillus*'a karşı immün cevaptaki rolleri de belirginleşmeye başlamıştır. Nötrofillerin uyarısıyla oluşan yardımcı T (TY) hücre cevabı, özellikle TY-1 tip cevap fagositik aktiviteyi artırarak fungal enfeksiyonun sınırlandırılmasına yardımcı olur. Bunun yanında TY-2 aktivitesi, özellikle IL-4 ve IL-10 aracılığıyla, makrofaj ve nötrofil aktivitesini baskılayarak invazyonun ilerlemesine yol açabilir. Bu nedenle dokudaki TY-1 hücre/TY-2 hücre oranı *Aspergillus* enfeksiyonunun prognozunu etkileyebilir (22).

Hastanın kortikosteroid kullanımı İA açısından önemli bir risk faktörüdür. Kortikosteroidlerin *Aspergillus*'un büyümesini invitro şartlarda %30-40 hızlandırdığı gösterilmiştir (23). Bunun yanında kortikosteroidler, makrofajların ve nötrofillerin antifungal aktivitelerini bozar (24).

Değişik hasta gruplarında İA insidansı değişiktir ve nötropeninin süresi ile doğru orantılı olarak artar (25, 26). Hematolojik malignitelere veya aplastik anemiye bağlı uzamış nötropenisi olan, allojeneik kök hücre nakli (AKHN) veya akciğer transplantasyonu yapılmış olanlar, AIDS ve kronik granülomatöz hastalığı olanlar, yanık hastaları, uzun süreli kortikosteroid kullananlar yüksek risk grubunda yer alır. Her geçen gün immün baskılayıcı tedavi uygulamasının artmasıyla otoimmün hastalığı, multipl miyelomu olan hastalarda da İA görülmeye başlamıştır (22).

AKHN yapılmış hastalar İA açısından yüksek risk altındadır ve bu hasta grubunda insidans artmaktadır. Hazırlayıcı rejimlerin daha yoğun immün baskılanmaya ve daha derin nötropeni dönemlerine yol açması, hastaların *Aspergillus* ile daha fazla kolonize olması, erken dönem komplikasyonların azaltılmasıyla geç döneme ulaşan hasta sayısının artması ve İA tanısının daha kolay ve erken konulması, CD34 seleksiyonu, insidans artışından sorumlu tutulan faktörlerdir (24, 27). Aktif akut veya kronik graft versus host hastalığı (GVHH) ve kortikosteroid tedavisi bu hastaların İA riskini daha da arttırmaktadır, GVHH'nin oluşturduğu riskin kortikosteroidden

bağımsız olduğu düşünülmektedir. İA, AKHN sonrası erken (ortalama 16. gün) ve geç dönemlerde (ortalama 60-100. gün) olmak üzere iki zirve yapar (24, 28, 29). Geç dönem enfeksiyon genellikle taburculuk sonrası ortaya çıktığı için risk faktörlerinin çalışılması ve önlenmesi güçtür. Erken dönemdeki enfeksiyonda nüks olmuş hematolojik malignite, HLA uyumsuz verici, yaz mevsimi ve laminar hava akımı olmayan şartlarda yapılmış nakil anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır (28).

Otolog kök hücre nakli (OKHN) alıcılarında İA insidansı düşüktür. OKHN yapılan ve İA gelişen hastaların %86'sı nötropenik dönemlerinde tanı alırken, AKHN yapılan hastalarda engrafman sonrası, sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonuna bağlı immün baskılanma dönemlerinde ve kronik GVHH'da İA riski daha yüksektir (28, 29).

2.4. *Aspergillus* Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Aspergillus, insanın doğal yaşam ortamında bulunur. Primer ekolojik kaynağı çürümeye başlamış sebzeler ve tarlalardır. Hastane ortamında İA için en önemli çevresel risk faktörü havadaki spor yoğunluğudur. Spor yoğunluğu mevsimsel olarak değişir. Tüm dünyada inhalan küf sporlarının %0,1-22'si *Aspergillus*'tur. Ayrıca kontamine havalandırma sistemleri ve hastane inşaatı sonucu da havadaki spor sayısı artar (30). Hastane salgınları havalandırma borularının kuş pislikleri ile kontaminasyonu, hastane pencerelerine komşu yol yapımı ve hastane yenilenmesi işlemleri sırasında havayolu ile kontaminasyon sonucu gelişmektedir. Bu tür salgınların kontrolü immün duyarlı hastaların onarım alanlarından uzaklaştırılması, odaları yüksek frekanslı havalandırma filtreleri ile donatmak ve laminar hava akımı ile izolasyon sağlamakla olasıdır. HEPA filtreli odalarda risk azaltılmakla birlikte yok edilemez.

İA genellikle nozokomiyal enfeksiyon olarak kabul edilir, ancak özellikle AKHN sonrası geç dönemde, GVHH'ye bağlı olarak gelişen İA olgularında tanı genellikle hastane dışında konur ve bu hastalarda enfeksiyonun kaynağı tartışmalıdır (28). İA'nın enkübasyon periyodu bilinmediği için bu hastaların enfeksiyonu nereden aldıkları saptanamaz. Epidemiler sırasında genellikle havadan ve kontamine olduğu düşünülen

yüzeylelerden örnekler alınır, ancak kısa süreli spor yayılımına yol açan kontaminasyon kaynakları bilinmemektedir; bu da enfeksiyon kontrolünü zorlaştırmaktadır (22).

2.5. İnvaziv Sinonazal *Aspergillus* Enfeksiyonlarında Tanı

Klinik örneklerin potasyum hidroksit (KOH) ve kalkoflor beyaz ile doku örneklerinin Gomori-metenamin gümüş boyası gibi özel boyalarla incelenmesiyle hif yapısı görülebilir. Ancak sadece histopatolojik görüntü kültür üremesi olmaksızın tanı için yeterli değildir, çünkü *Aspergillus* hifleri *Fusarium*, *Scedosporium* türleri ve daha birçok hiyalen küflerin hifleri ile karıştırılabilecek kadar benzerlik gösterir (11, 12, 25, 31).

Aspergillus enfeksiyonlarının kesin tanısı etkenin kültürde üretilmesi ile konulabilir. *Aspergillus* türleri çoğu mantar besiyerinde üreyebilen, termofilik özelliğe sahip mantarlardır. Saboraud agarda 36-90 saat sonra yüzeyde köpüksü beyaz koloniler oluşturması tipiktir. Türlerin ayrımı için 'Czapek-Dox' ve 'malt extract' gibi özel besiyerleri kullanılabilir. Vücutta enfeksiyon oluşturabileceği hemen her bölgeye ait örneklerin (kan, beyin-omurilik sıvısı, bronkoalveoler lavaj (BAL), endotrakeal aspirat, idrar, kemik iliği, iç organ biyopsileri ile cilt, tırnak ve mukozal yüzeyler gibi steril olmayan bölgelere ait örnekler) kültüründen üretilebilirler. BAL sıvısının yayma, kültür ve antijen tarama yöntemleri ile tetkik edilmesi sonucu kesin tanı şansı sadece %50-60 kadardır. Çünkü bu sadece basit bir kolonizasyonun göstergesi de olabilir. Yine de uygun klinik tablo ve tekrarlayan pozitif BAL kültür sonuçları tanıya oldukça yaklaştırır (11, 12, 25, 31).

Antikor tarama testleri nötropenik hastalarda tanıya nadiren yardımcı olsa da diğer bazı hasta gruplarında tanıyı destekleyebilir. İA'lı hastalarda serum veya idrarda ELISA yöntemi ile galaktomannan ve 1-3-beta-glukan antijenleri saptanabilir (11, 12, 25, 31).

Aspergillus DNA'sının polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile amplifikasyonu da başka bir tanı yöntemidir. Ancak bu yöntem ile de, örneğin BAL'da, kolonizasyon ve hastalık ayrımı net olarak yapılamamaktadır. PCR yöntemi de antikor tarama testleri gibi henüz çalışma aşamasında olup rutinde kullanılmamaktadır (11, 12, 25, 31).

Sinüs aspergillomu olan hastalarda sinüs grafisi etmoid veya maksiller sinüslerde kitle lezyonunu gösterir. Ancak BT tanıda daha ayırt edici ve sensitif bir yöntemdir. Allerjik *Aspergillus* sinüzitinde BT ile kemik erozyonu görülebilir, ancak bu invaziv *Aspergillus* sinüzitine bağlı doku invazyonu ile karıştırılmamalıdır. İA sinüzitinin tanısında sinüslerin direkt grafisi fungal ve bakteriyel enfeksiyonun ayrımı için uygun değildir. Bu hastalarda BT, kemik destrüksiyonu ve çevre dokulara yayılımı gösterebilir. MRI da tanıda yardımcı olabilecek yöntemlerdendir. Fungal sinüziti olan immün sistemi baskılanmış hastalarda eş zamanlı akciğer enfeksiyonu görülme olasılığı yüksek olduğundan bu hastalarda BT ile akciğer görüntülemesi de mutlaka yapılmalıdır (11, 12, 20, 21, 25, 32). Serebral aspergillozda BT ile bir veya daha fazla iyi sınırlanmış hipodens lezyon görülür. MRI da benzer lezyonların gösterilmesinde kullanılabilir, ancak BT'ye üstünlüğü yoktur. Nadiren görüntüleme yöntemlerinin yardımıyla lezyondan aspirasyon veya biyopsi yapılabilir (11, 12, 25).

3. Zigomikozlar

Zigomikoz, *Zygomycetes* sınıfı küf mantarları tarafından oluşturulan birçok farklı enfeksiyon tablosunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir.

Zygomycetes sınıfı küf mantarları dünyada yaygındır. Toprak ve çürümüş bitki ve organik materyalde bulunur. İnsanlara geçiş yolları solunum, sindirim ve deri yoluyla. İnsandan insana geçiş bildirilmemiştir (2).

Cinsiyetler arasında sıklık açısından fark yoktur, ancak kadın predominansı da bildirilmiştir (33).

Zigomikoz nadir görülen bir enfeksiyondur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1 milyon nüfus için 1,7 olarak bildirilmiştir. Son 10 yılda özellikle hematopoyetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan ve hematolojik malignitesi olan hastalarda bir artış göze çarpmaktadır. Ülkemizden 1966 yılından itibaren birçok olgu sunumu yapılmış ve 1990 yılından itibaren olgu sunumlarında artış gözlemlendiği bildirilmiştir (34, 35).

3.1. Zygomycetes Sınıfı Mantarlar ve Özellikleri

Zygomycetes sınıfı mantarlardan insanda hastalık etkeni olanlar *Mucorales* ve *Entomophthorales* takımında yer alırlar.

Mucorales takımında *Mucoraceae/Absidiaceae* ailesinde bulunan cinsler; *Absidia*, *Apophysomyces*, *Mucor*, *Rhizomucor* ve *Rhizopus*'tur (36).

Damar invazyonu yapan zigomikoza neden olan türler; *Rhizopus arrhizus* (*Rhizopus oryzae*), *Rhizopus microsporus*, *Rhizopodiformis* ve *Rhizopus pusillus*'tur.

Zigomikoz olgularının yaklaşık olarak yarısına *Rhizopus* türleri neden olmaktadır. Damar invazyonu sonucu oluşturduğu trombüsler distalde nekroz ve infarkt oluşturur. Beyne kan ve sinirler yoluyla ulaşır (37).

Zygomycetes sınıfı mantarlar saprofitik, aerobik funguslardır. Hifaları 5-15 µm, kalın, septasız, kurdeleye benzer şekilde ve düzensizdir. Sabouraud Dekstroz Agar'da 25-30°C'de hızlı ürerler. Histopatolojik olarak görülebilmelerine karşın kültürde üremeyebilirler. Kültürdeki her üreme de etken olduğu anlamına gelmez (38).

3.2. Zygomycetes Sınıfı Mantarların Yol Açtığı Hastalıklar

Zygomycetes sınıfı mantarların yol açtığı enfeksiyonlar aşağıda sıralanmıştır (2):

- 1- Rinoserebral zigomikoz
- 2- Pulmoner zigomikoz
- 3- Kutanöz zigomikoz
- 4- Gastrointestinal zigomikoz
- 5- Dissemine zigomikoz
- 6- Endokardit
- 7- İzole apseler veya enfeksiyonlar
- 8- Peritonit

3.3. Zigomikoz İçin Risk Faktörleri

DM veya steroid kullanımı gibi bağışıklığın baskılandığı hastalıklarda, makrofajlar mantar sporlarının germinasyonunu inhibe edememekte ve hastalığın yaygınlaşmasını önleyememektedir (39). Zigomikoza zemin hazırlayan birçok risk faktörü tanımlanmıştır (Tablo-1) (40).

Tablo-1: Zigomikoz gelişimine zemin hazırlayan risk faktörleri.

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

DM: diyabetes mellitus, **HKHN:** hematopoietik kök hücre nakli, **AIDS:** kazanılmış immün yetmezlik sendromu

DM'li hastalarda hastalığın oluşumunda ketoasidozun rolü oldukça önemlidir. Artis WM ve ark.'nın (41) yaptıkları 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.

Özellikle hematolojik maligniteli hastalarda en önemli risk faktörlerinden biri nötropeni süresinin uzamasıdır. Nakil hastalarında ise GVHH nedeniyle yoğun immünsüpresyon yapılması en önemli risk faktörlerinden biridir.

Kontoyiannis DP ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (34), fungal enfeksiyonu olmayan hasta grubu ile yapılan bir karşılaştırmada, vorikonazol profilaksisi, DM ve malnütrisyon zigomikoz için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Zigomikoz ile aspergillozlu hastaların karşılaştırılmasında ise vorikonazol profilaksisi ve sinüzit bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Yayınlanmış birçok olgu sunumunda da vorikonazol kullanımının risk yarattığı belirtilmiştir. Bu olguların önemli bir kısmı GVHH nedeniyle steroid tedavisi de alan AKHN yapılan olgulardır (41).

Vorikonazol kullanımı ile zigomikoz olgularının artışı arasında doğrudan bir ilişki kurmak oldukça zor ve komplikedir. Bununla birlikte en olası ve basit açıklama; immünsüpresyonu devam eden bir hastada vorikonazol kullanımıyla birlikte aspergillozun önlenmesi ve daha uzun süre yaşayan ve immünsüpresyonu devam eden ve *Zygomycetes* sınıfının üyeleri

ile kolonize veya infekte olan hastada vorikonazolün etkili olmaması nedeniyle zigomikoz gelişimidir. Bir diğer yandan vorikonazol kullanımından önce zigomikoz olgularında artış bildirilmiş olması da gözden kaçırılmamalıdır (41, 42).

3.4. İnvaziv Sinonazal Zigomikoz' un Patogenezi ve Tanı

Zygomycetes sınıfı mantar sporları inhalasyonla alınır ve sinüs mukozasına yerleşir. İmmün duyarlı olan konaklarda fungus burada hızla çoğalır ve erken dönemde sinüs duvarından orbita ve beyine invaze olur.

Hastalarda semptomlar sıklıkla orbita çevresi ve yüzde ağrı, baş ağrısı, letarji, görme kaybı, propitozis veya palatal ülserler, ateş, sinüzit şeklindedir. Nazal semptomları; pürülan burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve rinore, epistaksis ve burunda hipoestezi oluşturur. Fizik muayenede sert damak ve burun mukozasında siyah eskar, orbital selülit, propitozis, oftalmopleji ve 2., 3., 4., 6. kranial sinirlere ait nörolojik defisitler saptanabilir (43).

Tanıda nekrotik dokudan biyopsi alınarak kültür ve histopatolojik olarak değerlendirme esastır. Radyolojik olarak sinüs grafisinde havalanma azlığı ve opasifikasyonlar saptanabilir. BT'de mukozal kalınlaşma, sinüste opasifikasyon, sinüs veya orbita duvarı kemiklerinde destrüksiyon görülebilir. Kavernoöz sinüs trombozu, damar zedelenmesi ve santral sinir sistemi lezyonları (serebrit, serebral ödem) izlenebilir (44).

Histopatolojik inceleme için alınan materyal hematoksilin-eozin (H&E), papanicolaou, May-Grunwald-Giemsma ve PAS boyaları ile boyanmalıdır. Frozen ile inceleme için materyal H&E ve PAS boyaları ile muamele edilmeli ve incelenmelidir (45).

4. Nötropenik Konakta İnvaziv Fungal Enfeksiyonun Klinik Tanımı

İFE tanısında halen belirsizlikler ve zorluklar mevcuttur. Hastalık tanımlarındaki belirsizlikler bir ilacın tedavi etkinliğinin araştırılmasını ve değişik merkezlerden yapılan çalışmaların beraber değerlendirilmesini olanaksız kılmaktadır. İFE'ye ve dolayısıyla invaziv *Aspergillus*

enfeksiyonlarıyla ilgili tanımlara bir standart getirmek amacıyla Avrupa Kanseri Tedavi ve Araştırma Birliği (EORTC) ve Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (NIAID) Mantar Enfeksiyonları Çalışma Grubu'nun (MSG) oluşturduğu İFE Grubu, 2002 yılında uluslararası bir uzlaşma ölçütleri bildirisi yayınlamıştır (46). Konak faktörleri, klinik belirti ve bulgular ile mikolojik çalışma sonuçları kriter olarak alınarak tanımlamalar yapılmıştır. Kanıtlanmış (*proven*), yüksek olasılıklı (*probable*) ve düşük olasılıklı (*possible*) İFE tanımlamaları altında fungal enfeksiyonlar sınıflandırılarak bundan sonra yapılacak klinik çalışmalarda benzer gruplar oluşturulması amaçlanmıştır.

Bu tanımlar ve kılavuz 2008 yılında yenilenmiştir (47). İlk kılavuz ile son kılavuz arasında en önemli farklar; ilk kılavuz hematolojik kanser ve kök hücre nakli ile ilgili iken, son kılavuzda buna solid tümör ve immünyüprese hastalar da eklenmiştir. Son kılavuzda düşük olasılıklı fungal enfeksiyon tanımı daraltılırken, yüksek olasılıklı fungal enfeksiyon tanımı genişletilmiştir. Ateş bir konak faktörü olmaktan çıkmış, radyolojik bulgular genişletilmiştir. Bu uzlaşma metnine göre invazif fungal enfeksiyon olasılığını arttıran durumlar 3 alt başlıkta incelenmektedir:

1. Konak faktörleri
2. Klinik faktörler
3. Mikrobiyolojik faktörler

Tablo-2, 3 ve 4'te EORTC/MSG'ye göre invaziv fungal enfeksiyon tanı kriterleri görülmektedir:

Tablo-2: EORTC/MSG 2008 invaziv fungal enfeksiyon tanı kriterleri- kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyonlar.

ANALİZ	KÜF	MAYA
MİKROSKOPİK ANALİZ (STERİL MATERYAL)	Histopatolojik veya direk mikroskopik incelemelerde, ince iğne aspirasyonu veya biyopsi örneklerinin immünohistopatolojik, sitopatolojik incelenmesinde hif veya sporların doku hasarı ile saptanması	Steril bölgelerden alınan (müköz membranlar hariç) biyopsi veya ince iğne aspirasyon biyopsi örneklerini histopatolojik, sitopatolojik veya direk mikroskopik incelemelerinde maya hücrelerinin ve psödohiflerinin varlığı
KÜLTÜR (STERİL MATERYAL)	Steril prosedürlerle normal steril veya klinik veya radyolojik olarak anormal enfekte alanlardan (bronkoalveolar lavaj, kranial sinüs kavimleri ve idrar örneği hariç) alınan örneklerde küf mantarlarının üremesi	Steril prosedürlerle normal steril veya klinik veya radyolojik olarak anormal enfekte alanlardan alınan örneklerde maya mantarlarının üremesi
KAN	Kan kültüründe üreme (örneğin <i>Fusarium</i> türleri)	Kan kültüründe üreme (<i>Cryptococcus</i> veya <i>Candida</i>) veya maya benzeri mantar üremesi (<i>Trichosporon</i>)
SEROLOJİK ANALİZ	Uygun değil	<i>Cryptococcal</i> antijen (Beyin omurilik sıvısında)

Tablo-3: Endemik mikoz dışında “probable” (yüksek olasılıklı) invaziv fungal hastalık kriterleri (EORTC/MSG 2008)

KONAK FAKTÖRÜ;

- Nötropeni; 10 günden uzun süre PMN <500/mm³ olması
- Allojeneik kök hücre transplantasyonu öyküsü
- Uzun süreli kortikosteroid kullanımı (ortalama minimum doz 0,3 mg/kg/gün dozunda ve >3 hafta süre ile)
- T hücre immünoşüpresanları ile tedavi alan (örneğin siklosporin, TNF alfa blokerleri, spesifik monoklonal antikörleri örneğin alemtuzumab gibi veya nükleozid analogları ile tedavi) hastalar
- Ciddi immün yetmezliği olan (örneğin kronik granülomatöz hastalık, ciddi kombine immün yetmezlik gibi) hastalar

KLİNİK KRİTERLER;

- Alt solunum yolu fungal hastalık;
Bilgisayarlı tomografide (BT) 3 bulgudan biri;
1. Dens iyi sınırlı lezyon (halo işareti ile birlikte veya değil)
2. Hava-hilal işareti
3. Kavite
- Trakeobronşit;
Trakeobronşial ülserasyon, nodül, pseudomembran, plak veya bronkoskopik görüntülemelerde eskar
- Sinonazal enfeksiyon;
Görüntülemelerde sinüzit ile birlikte 3 bulgudan biri;
1. Akut lokalize ağrı
2. Nazal ülser siyah eskar ile birlikte
3. Paranasal sinüslerde kemik bariyere doğru genişleme, orbitaya ilerleme
- Santral sinir sistemi enfeksiyonu;
Bulgulardan biri;
1. Görüntülemelerde fokal lezyon varlığı
2. BT, MRI da meningeal tutulum
- Dissemine kandidiazis;
Kandidemi epizodundan 2 hafta öncesinden 2 bulgudan birisinin olması;
1. Küçük hedef benzeri kitlelerinin (boğa gözü) dalak veya karaciğerde olması
2. Oftalmolojik muayenede progresif retinal eksudasyon varlığı

MİKOLOJİK KRİTERLER;

- Direk test (sitoloji, direkt mikroskopi veya kültür)
Küf için balgam, bronkoalveoler lavaj sıvısı, bronşial fırça veya sinüs aspirat örneklerin birinde;
1. Küfe ait fungal elementlerin varlığı
2. Kültürde küf üretmesi (örneğin; *Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes* veya *Scedosporium* türleri)
- İndirek test (antijen veya hücre duvar yapılarını belirlemek)

Aspergilloz

1. Plazma, serum, bronkoalveoler lavaj sıvısı veya beyin omurilik sıvısında galaktomannan antijeninin varlığının tespiti
2. *Cryptococcus* ve *Zygomycosis* dışında oluşan diğer invaziv fungal hastalıklarda;
Serumda β-D-glucan varlığı

Tablo-4: İFE tanımlamaları (EORTC/MSG 2008).

Kanıtlanmış (*proven*) İFE: Steril olarak alınan enfekte dokunun histopatolojik incelemesinde pozitiflik ve/veya aynı örnekten pozitif kültür

Yüksek olasılıklı (*probable*) İFE: İFE için konak faktörleri ve İFE düşündürülen klinik bulgular ve hastalık bölgesinden pozitif kültür (balgam, bronkoalveolar lavaj sıvısı bronşiyal fırça veya sinüs aspirat gibi steril kabul edilmeyen örneklerde) ve pozitif seroloji (galaktomannan, β -glukan)

Düşük olasılıklı (*possible*) İFE: İFE için konak faktörleri ve İFE düşündürülen klinik bulgular

Biz bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Sağlık Kuruluşları (UÜ-SK) Merkezi Tıbbi Arşiv kayıtlarını inceleyerek UÜ-SK İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kliniği'nde yatarak tedavi gören hematolojik maligniteli hastalarda altta yatan hastalıkları ve tedavileri süresince gelişmiş olan invaziv sinonazal fungal enfeksiyonların özelliklerini değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

03 Mart 2009 tarih, 2009-3/40 no'lu etik kurul kararı ile onay verilen "Hematolojik Maligniteli Hastalarda İnvaziv Sinonazal Mantar Enfeksiyonlarının Retrospektif Değerlendirilmesi" isimli bu çalışmada Ocak 2002 ve Aralık 2009 tarihleri arasındaki 8 yıllık dönemde invaziv sinonazal fungal enfeksiyon geçirmiş olan toplam 37 hastada değerlendirme yapılmıştır.

Çalışmada hastaların adı, soyadı, yaş, cinsiyet, primer hastalıklarının tanısı, eşlik eden hastalıkları, sinonazal enfeksiyonlar açısından risk faktörleri, şikayet, fizik muayene ve endoskopik muayene bulguları, laboratuvar değerleri, mikrobiyolojik ve radyolojik verileri, hastalığın tedavi şekli, süresi ile verdiği yanıtı içeren bilgiler kaydedildi.

Ölen hastaların hiçbirine otopsi yapılmamıştı.

Fungus için kültürler Chromagar veya Sabouraud agar üzerine klinik örnek yayılarak yapılmıştı ve 2 gün 37°C'de ve 19 gün oda ısısında enkübe edilmişti. Kültür ortamındaki karakteristik özellikleri ve morfolojilerine göre tanımlanma yapılmıştı.

Histopatolojik örnekler hifa invazyonunun tespiti için PAS veya Gomori methenamin gümüş boyası ile boyanmıştı.

İFE Değerlendirilmesi

İFE tanımlamaları yapılırken EORTC/MSG 2008 tanı kriterlerine bağlı kalındı. Hastalar konak faktörleri, klinik bulgular ve mikrobiyolojik bulgular gözden geçirilerek; kanıtlanmış İFE (*Proven-İFE*) için doku örneklerinde histopatolojik invazyonun gösterilmesi ve/veya kültürde *Aspergillus* veya *Zygomycetes* türlerinden birinin üremesi, yüksek olasılıklı İFE (*Probable-İFE*) için bir konak faktörü, bir klinik faktör ve bir mikrobiyolojik faktörün varlığı, düşük olasılıklı İFE (*Possible-İFE*) için ise mikrobiyolojik bulgu olmadan bir konak ve bir klinik faktörün varlığı ile değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistiksel değerler ve frekanslar kullanıldı. Yaş, kullanılan antifungal tedavilerin total dozları, toplam ve hastalısız sağkalım için ortanca değerler verildi. Cinsiyet, altta yatan primer hastalık, tutulan sinüs ve enfeksiyona neden olan fungusların sıklığının değerlendirmesi tüm hastalar için yüzde olarak ifade edildi.

İstatistiksel analizler için SPSS 13.0 istatistiksel paket programı kullanıldı. Sonuçlar %95 güven düzeyinde yorumlandı. $P > 0,05$ değerleri tanı grupları arasında farklılık yok, $p \leq 0,05$ değerleri tanı grupları arasında farklılık var olarak değerlendirildi.

Altta yatan primer hastalığa yönelik verilen antifungal tedavilerin dozları, enfeksiyon etkeni mikozlar ile hastanede yatış süreleri, enfeksiyonun hangi yatışta sık görüldüğü ve gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemede non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Sinonazal mikoz etkenleri ile Hematoloji kliniğimize yatan hasta sayıları, risk faktörlerinin kıyaslanması, periyotlar ve mevsimler arası ilişkiyi araştırırken ki-kare testleri (Pearson, Fisher) kullanıldı.

Etkenlerin sıklığı ile meteorolojik veriler (sıcaklık, nem) için iki sürekli değişken arasındaki ilişkinin derecesini değerlendirmede Pearson korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların Özellikleri

Ocak 2002–Aralık 2009 arasında toplam 37 hasta değerlendirildi. Ortalama yaş $43,9 \pm 12,6$ (20–65), ortanca 43 idi. Hastaların 17'si kadın (%45,9), 20'si erkek (%54,1) idi. Altta yatan primer hastalıkları: akut miyeloblastik lösemi (n: 24), akut lenfoblastik lösemi (n: 8), non-Hodgkin lenfoma (n: 2), miyelodisplastik sendrom (n: 1), refrakter multipl miyelom (n: 1) ve aplastik anemi (n: 1) idi.

Tüm hastaların altta yatan primer hematolojik hastalık durumları değerlendirildiğinde 14 hasta (%37,8) yeni tanı almıştı. Üç hasta (%8,1) remisyonda, 14 hasta (%37,8) nüks, 6 hasta (%16,2) refrakter hastalığa sahipti. Tüm hastaların genel özellikleri Tablo-5'te özetlendi.

Tablo-5: Hastaların genel özellikleri.

Hasta sayısı (n)	37
Yaş (yıl) Ortanca Aralık	43 20-65
Cinsiyet Kadın Erkek	17 20
Altta yatan hastalık AML ALL MDS' den AML' ye dönüşüm KML' den ALL' ye dönüşüm Periferik T hücreli lenfoma KLL' den NHL' ye dönüşüm Multipl miyelom MDS Aplastik anemi	21 6 3 2 1 1 1 1 1
Altta yatan hastalığın durumu Yeni tanı Nüks Refrakter Remisyonda	14 14 6 3
Eşlik eden hastalık DM Hipertansiyon Koroner arter hastalığı Kronik renal yetmezlik Kalp yetmezliği Hemokromatozis Aktif akciğer tüberkülozu KOAH Akut romatizmal ateş Epilepsi Remisyonda meme CA	3 3 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1

AML: akut miyeloid lösemi, **ALL:** akut lenfoblastik lösemi, **MDS:** miyelodisplastik sendrom, **KML:** kronik miyeloid lösemi, **KLL:** kronik lenfositik lösemi, **NHL:** non-hodgkin lenfoma, **DM:** diyabetes mellitus, **KOAH:** kronik obstrüktif akciğer hastalığı, **CA:** kanser.

Toplam 18 hastada aspergilloz (%48,6), 14 hastada zigomikoz (%37,8) ve 5 hastada (%13,5) ise her iki enfeksiyon birlikte saptandı.

Tanı

Hastalarda enfeksiyon tanısı kültür ve/veya histopatoloji sonuçları ile konulmuştu. Yirmi iki hastada (%59,5) hem histopatoloji hem kültür, 8 hastada (%21,6) sadece histopatoloji ve 7 hastada (%18,9) sadece kültür pozitifliği saptandı (Tablo-6, 7).

Tablo-6: Tanısı histopatoloji ve kültür ile konulan hasta sayıları.

KÜLTÜR	HASTA SAYISI (n)	HİSTOPATOLOJİ	
		pozitif	negatif
	pozitif	22	7
negatif	8	0	

Tablo-7: Hastaların primer hastalıkları; invaziv sinonazal mikoz etkenleri ve hastaların son durumları.

No	Yaş/Cins	Tanı	Tutulmuş sinüs	Mikroorganizma	Kültür	Histopatoloji	Sonuç
1	40/E	ALL	M,S,E,F	<i>A.fumigatus</i>	+	+	Ölü
2	51/K	AML-M0	M	<i>A.flavus</i>	+	+	Sağ
3	65/E	MDS	M,E	<i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	+	+	Sağ
4	58/E	AML-M4	M	<i>A.flavus</i> + <i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	+	+	Ölü
5	40/K	AML-M3	M,E	<i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	-	+	Sağ
6	51/K	AML-M1	M,S,E	<i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	-	+	Sağ
7	58/E	AML-M0	M,S,E,F	<i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	+	-	Ölü
8	33/E	KML' den ALL' ye dönüşüm	M	<i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	-	+	Ölü
9	38/K	AML-M0	M,S,E,F	<i>A.flavus</i> + <i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	+	+	Ölü
10	41/E	AML-M6	SSS	<i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	+	+	Sağ
11	55/E	MDS' den AML' ye dönüşüm	M,E,F	<i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	-	+	Ölü
12	48/E	AML-M4	M	<i>Aspergillus</i> türü	-	+	Sağ
13	43/K	AML-M4	M,E,F	<i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	+	+	Ölü
14	42/K	AML-M3	M	<i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	+	+	Ölü
15	41/K	ALL-L2	M,S	<i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	+	+	Ölü
16	56/K	AML-M2	S,E,F	<i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	-	+	Ölü
17	63/E	Multipl miyelom	S	<i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	-	+	Ölü
18	20/E	Aplastik anemi	M,E,F	<i>A.flavus</i>	+	+	Ölü
19	36/K	AML-M1	M	<i>Aspergillus</i> türü	-	+	Sağ
20	32/K	AML-M2	E	<i>A.flavus</i> + <i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	+	+	Ölü
21	22/K	ALL-L2	M,S,E,F	<i>A.flavus</i>	+	+	Ölü
22	38/E	ALL-L2	SSS	<i>A.flavus</i>	+	+	Ölü
23	23/E	AML-M3	M,E,F	<i>A.flavus</i>	+	+	Ölü
24	58/K	MDS' den AML' ye dönüşüm	M,E	<i>A.flavus</i>	+	+	Ölü
25	23/E	ALL-L2	S,E	<i>A.fumigatus</i>	+	+	Ölü
26	53/E	KLL' den NHL' ye dönüşüm	M	<i>A.flavus</i>	+	+	Ölü
27	30/E	AML-M0	M,E,F	<i>A.flavus</i> + <i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	+	+	Sağ
28	47/K	AML-M5b	M,E	<i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	+	+	Sağ
29	22/E	ALL	E	<i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	+	+	Ölü
30	65/E	AML-M2	M,E	<i>A.flavus</i> + <i>Zygomycetes</i> sınıfı mantar	+	-	Ölü
31	48/K	AML	M,E	<i>A.fumigatus</i>	+	+	Sağ
32	45/E	NHL	M,E,F	<i>A.niger</i>	+	-	Ölü
33	52/K	AML-M2	M,S	<i>A. flavus</i>	+	-	Ölü
34	56/E	AML	E, F, S	<i>A. flavus</i>	+	-	Ölü
35	53/E	MDS' den AML' ye dönüşüm	M,E	<i>Aspergillus</i> türü	+	-	Ölü
36	40/K	AML	M,F,E	<i>A.flavus</i>	+	+	Ölü
37	40/K	KML' den ALL-L2' ye dönüşüm	M,S	<i>A.niger</i>	+	-	Ölü

E: erkek, K: kadın, AML: akut miyeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, MDS: miyelodisplastik sendrom, KML: kronik miyeloid lösemi, KLL: kronik lenfositik lösemi, NHL: non-hodgkin lenfoma, M: maksiler sinüs, E: etmoid sinüs, S: sfenoid sinüs, F: frontal sinüs, A: aspergillus.

Aspergilloz saptanan 18 hastanın 10'unda (%58,8) etken *A. flavus* tespit edildi. *Zygomycetes* sınıfı mantar izole edilen 14 hastanın 7'sinde (%50,0) etken üretildi. Beş hastada (%13,5) ise *A. flavus* ve *Zygomycetes* sınıfı mantarların her ikisi birden saptandı (Tablo-8).

Tablo-8: İzole edilen mikoz türleri.

Mikozlar	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
<i>Aspergillus</i> türleri	18	48,6
<i>A.flavus</i>	10	58,8
<i>A.fumigatus</i>	3	16,6
<i>A.niger</i>	2	11,1
Tür adı belirlenemeyen	3	16,6
<i>Zygomycetes</i> sınıfı mantarlar	14	37,8
<i>A.flavus</i> + <i>Zygomycetes</i>	5	13,5

Hastaların mantar enfeksiyonuna göre özelliklerinin değerlendirilmesi Tablo-9'da özetlendi.

Tablo-9: Mantar enfeksiyonuna göre hasta özelliklerinin karşılaştırılması.

Hasta özellikleri	Aspergilloz	Zigomikoz	Her ikisi
Hasta sayısı (n)	18	14	5
Cinsiyet (n)			
Kadın	8	7	2
Erkek	10	7	3
Yaşam süresi (gün)			
Ortanca toplam sağkalım	267	121	184,5
Aralık	75-874	44-995	43-941
Ortanca enfeksiyon sonrası sağkalım	12	25	15
Aralık	5-118	5-483	1-500
Ölen hasta sayısı (n)	13	10	4
Primer hastalıkları			
AML	10	9	5
ALL	5	3	-
Lenfoma	2	-	-
Multipl miyelom	-	1	-
MDS	-	1	-
Aplastik anemi	1	-	-
Tutulan primer alan			
Maksiller	12	10	4
Sfenoid	5	5	1
Etmoid	9	8	4
Frontal	6	4	2
SSS	2	2	-
Komplikasyon			
Nekroz	4	5	3
Destrüksiyon	4	3	2
Doku invazyonu	4	3	3
Mikotik tromboz	-	-	-
Konak faktörleri			
Steroid kullanımı	7	5	4
PNL<500	8	9	5
Antifungal profilaksi	9	4	4
G-CSF kullanımı	8	1	3
Sonuç			
Sağ	5	4	1
Eks	13	10	4

AML: akut miyeloid lösemi, **ALL:** akut lenfoblastik lösemi, **MDS:** miyelodisplastik sendrom, **PNL:** polimorfonükleer lökosit, **G-CSF:** granülosit-koloni stimulan faktör, **SSS:** santral sinir sistemi

Epidemiyoloji

Aylar, Yıllar ve Mevsimlere Göre Sinonazal Fungal Enfeksiyon Sıklığının Değerlendirilmesi

Çalışmanın kapsadığı süre içinde (2002–2009) yıllara göre mikoz sayıları farklılık gösterirken, Hematoloji kliniğine yatırılarak takip edilen hasta sayıları yıllar itibari ile yaklaşık eşitti ($p>0.05$) (Tablo–10, 11).

Tablo–10: İnvaziv sinonazal mikoz tanısı alan hastaların yıllara göre dağılımı.

Yıl	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
2002	1	2,7
2003	4	10,8
2004	4	10,8
2005	3	8,1
2006	5	13,5
2007	6	16,2
2008	7	18,9
2009	7	18,9

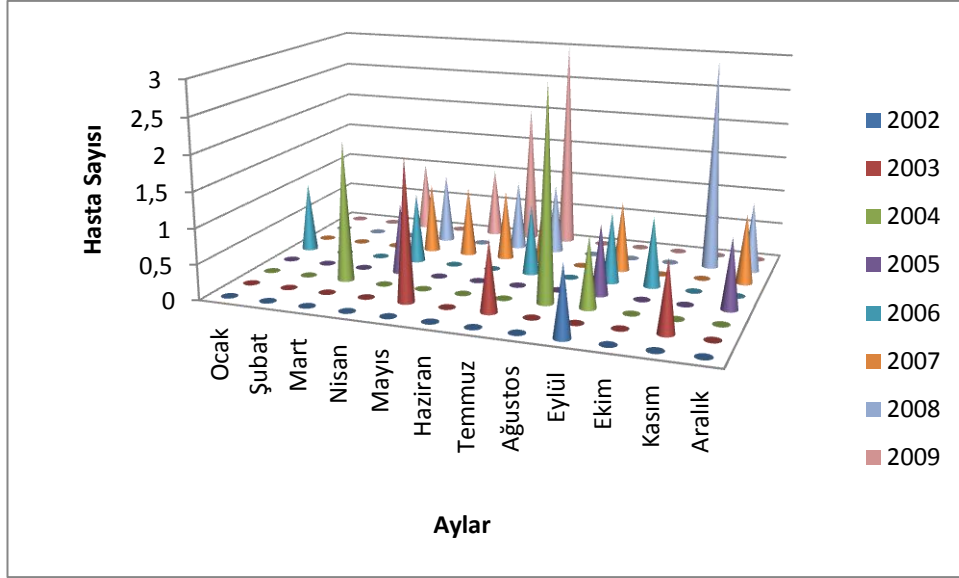
Tablo–11: Yıllara ve aylara göre Hematoloji Kliniği'ne toplam hasta yatış sayıları.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	TOPLAM
Ocak	30	33	40	45	33	35	36	17	344
Şubat	34	25	33	33	26	57	32	21	345
Mart	47	26	29	44	36	61	39	20	409
Nisan	36	24	29	31	34	42	43	26	347
Mayıs	32	26	27	52	51	37	51	27	394
Haziran	29	22	38	65	58	41	22	24	392
Temmuz	40	18	31	58	44	48	33	25	402
Ağustos	40	20	26	74	35	28	25	14	340
Eylül	26	16	40	63	64	28	21	17	275
Ekim	26	25	37	70	37	20	24	27	266
Kasım	31	16	31	92	27	30	24	28	279
Aralık	23	15	27	74	38	28	31	26	262
TOPLAM	394	266	388	432	483	455	381	272	

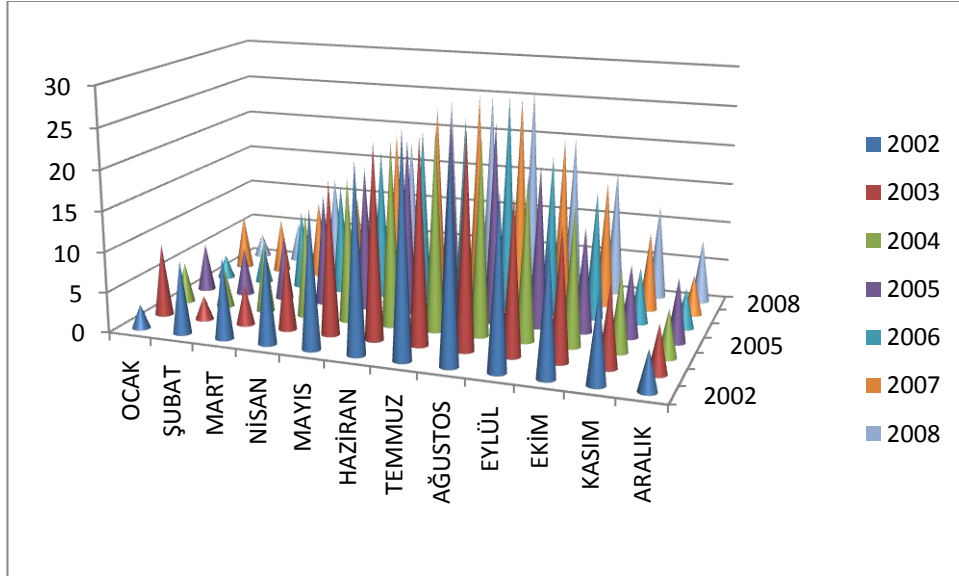
Sinonazal fungal enfeksiyon tanısı alan hasta sayıları aylara ve yıllara göre değerlendirildiğinde yoğunluğun Nisan–Eylül ayları arasında olduğu göze çarptı (Şekil-1, 2). Bu aylar, Meteoroloji Genel Müdürlüğü'nden elde edilen verilerle Bursa'da ortalama hava sıcaklıklarının yüksek olması ile uyumlu ($r=0,582$; $p=0,047$) (Şekil-3, 4), ancak ortalama nispi nem oranları ile uyumlu değildi ($p=0,10$) (Şekil-5, 6).



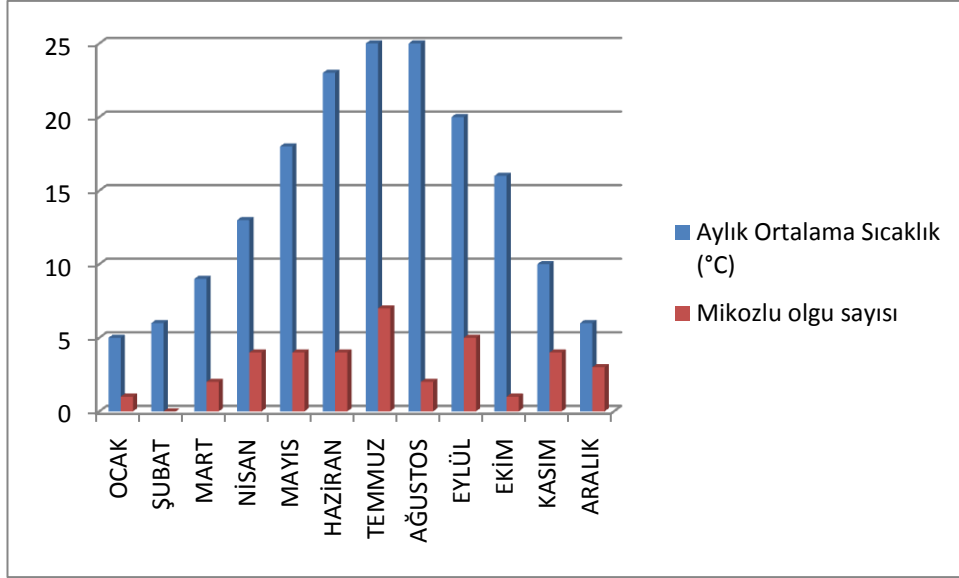
Şekil-1: Aylara göre invaziv sinonazal fungal enfeksiyon sıklığı.



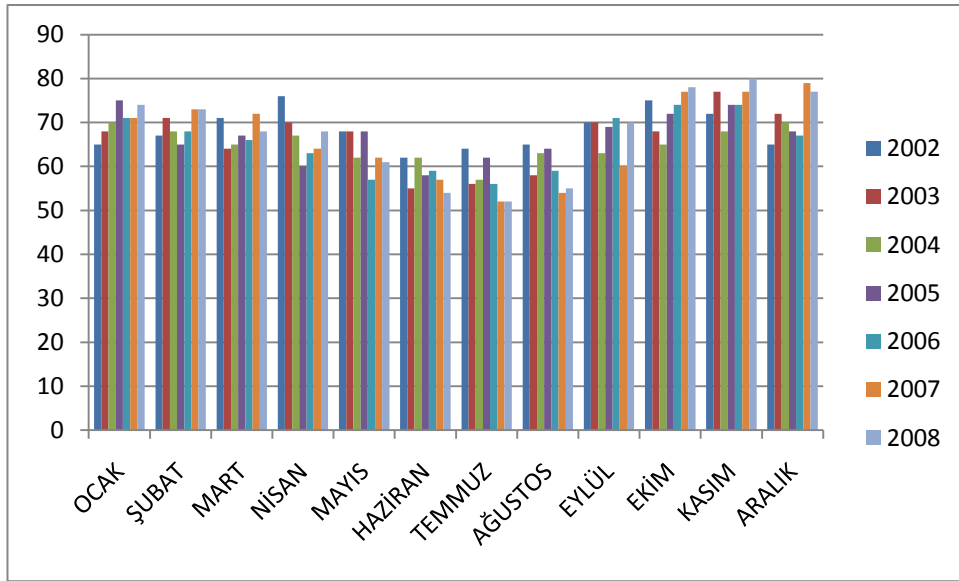
Şekil-2: Aylar ve yıllara göre invaziv sinonazal fungal enfeksiyon sıklığı.



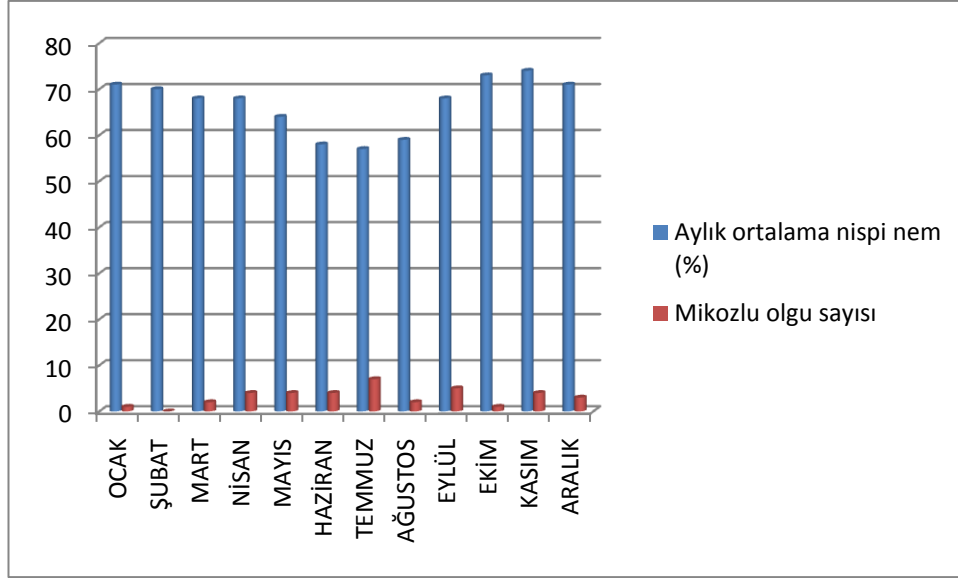
Şekil-3: Meteoroloji İşleri Genel Müdürlüğü – Bursa aylık ortalama sıcaklık verileri.



Şekil-4: 2002-2009 yılları arasında aylık ortalama sıcaklık ve sinonazal mikozlu olgular.



Şekil-5: Meteoroloji İşleri Genel Müdürlüğü–Bursa aylık nispi nem oranları (%).

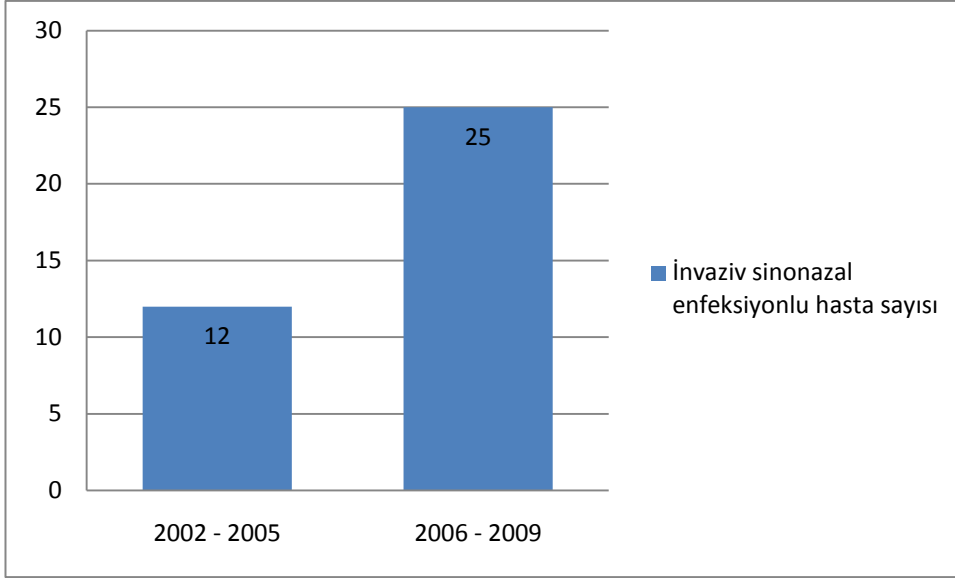


Şekil-6: 2002-2009 yılları arasında aylık ortalama nispi nem ve sinonazal mikozlu olgular.

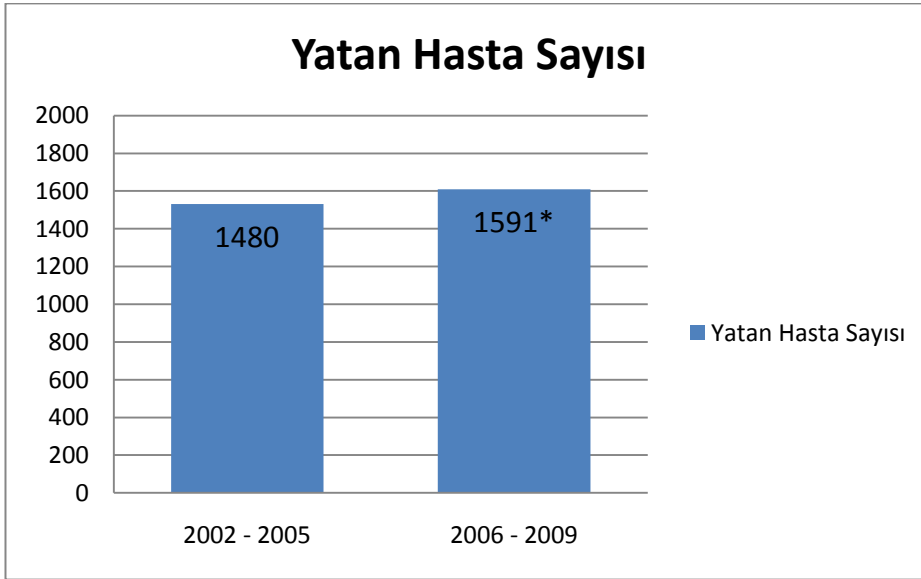
Hasta sayılarının az olması nedeniyle sağlıklı değerlendirme açısından tüm çalışma periyodu 2002–2005 ve 2006–2009 olmak üzere ay, yıl ve mevsimsel olarak iki periyotta incelendi. İlk periyotta (2002–2005) hasta sayısı 12 (%32,4) iken 2006–2009 arasında 25 hasta (%67,6) saptandı ($\chi^2=3,99$ $p=0,045$). *Aspergillus* türlerinde periyotlar arasında artış saptanmazken ($\chi^2=0,13$ $p=0,713$), *Zygomycetes* türlerinin sayısında artış olduğu göze çarptı ($\chi^2=4,20$ $p=0,040$). Aynı periyotlarda Hematoloji kliniğimizde yatırılarak tedavi edilen hasta sayılarında da artış söz konusu idi ($p=0,045$) (Tablo–12, 13; Şekil–7, 8, 9).

Tablo-12: İnvaziv sinonazal fungal enfeksiyonlu hasta sayıları ve periyotlara göre dağılımları.

Yıllar	Hasta sayısı (n)
2002 - 2005	12
2006 - 2009	25



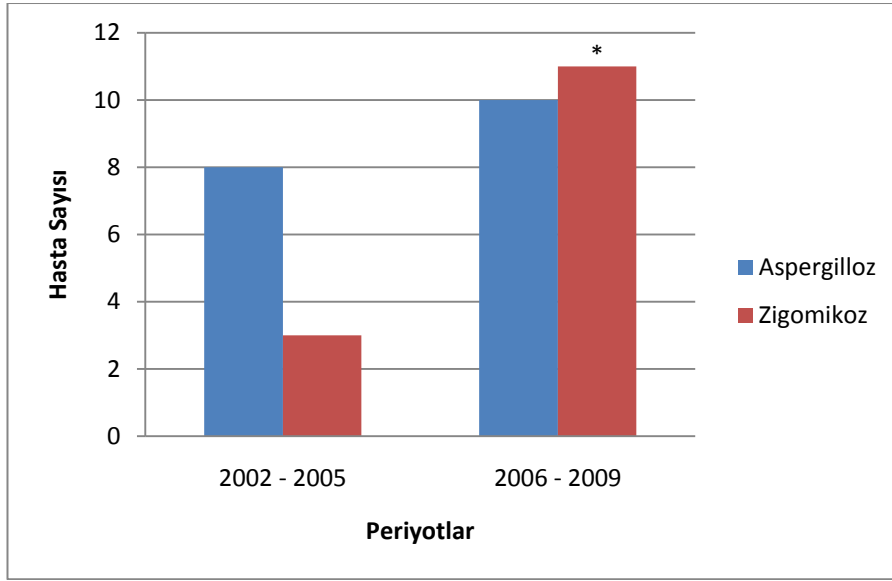
Şekil-7: İnvaziv sinonazal fungal enfeksiyonlu hasta sayıları ve periyotlara göre dağılımları. ($\chi^2=3,99$ p=0,045).



Şekil-8: Hematoloji Kliniği'nde yatan tüm hastaların periyotlara göre dağılımı. (*p=0,045).

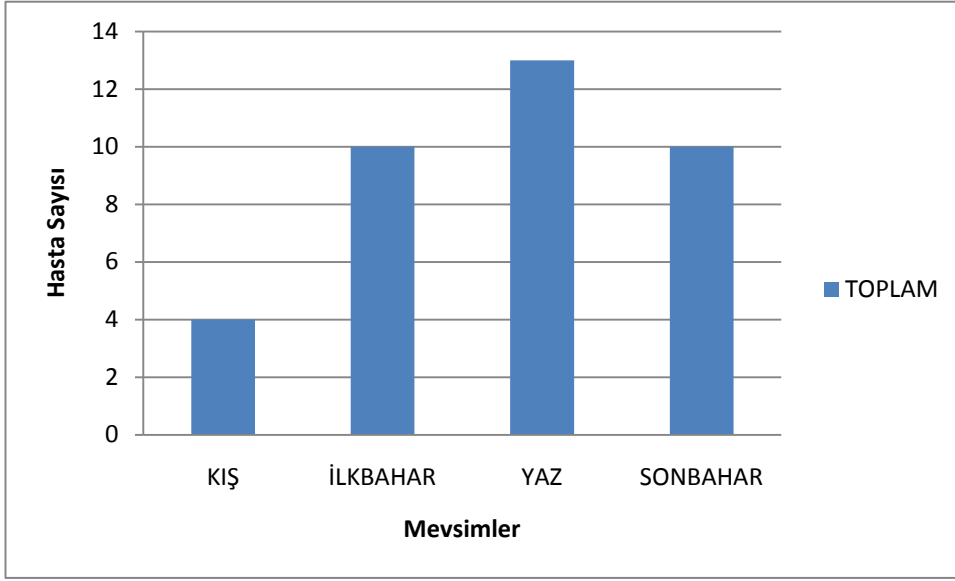
Tablo-13: İnvaziv sinonazal fungal enfeksiyon etkenleri ve periyotlara göre dağılımları.

	2002 - 2005	2006 - 2009	TOPLAM
Aspergilloz	8	10	18
Zigomikoz	3	11	14

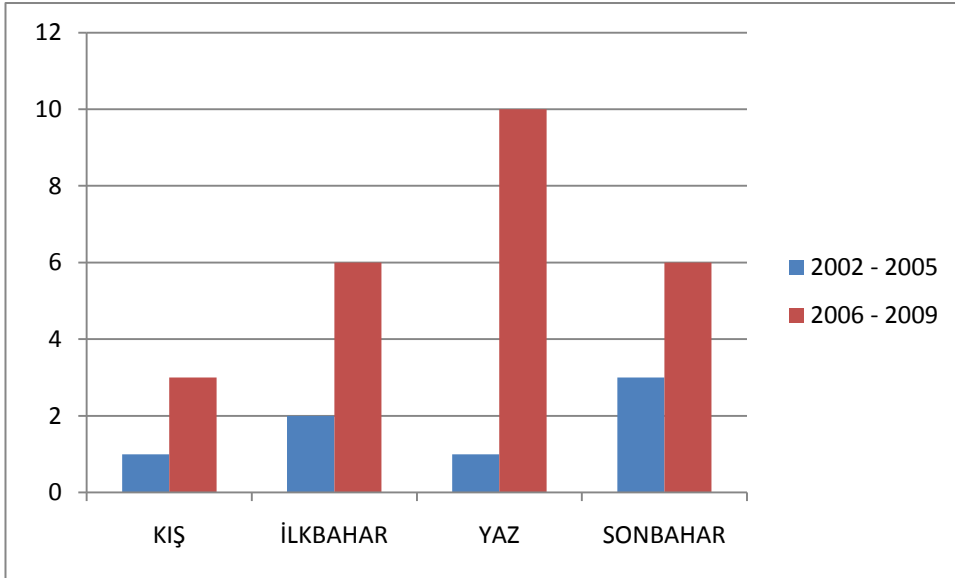


Şekil-9: İnvaziv sinonazal fungal enfeksiyon etkenleri ve periyotlara göre dağılımları. ($\chi^2=4,20$ $p=0,040$)

Mevsimsel olarak değerlendirildiğinde bu mantar enfeksiyonlarının sıcaklık oranlarının en yüksek olduğu yaz mevsiminde olduğu görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($\chi^2=1,14$ $p=0,767$) (Tablo-14; Şekil-10, 11, 12).



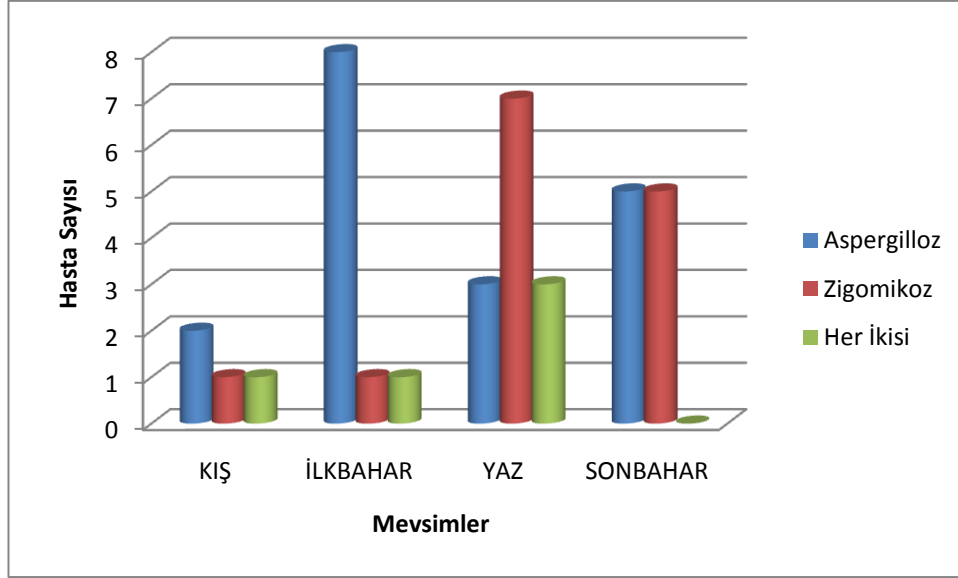
Şekil-10: Mevsimler ve yıllara göre invaziv sinonazal fungal enfeksiyon insidansı.



Şekil-11: Mevsimler ve yıllara göre invaziv sinonazal fungal enfeksiyon insidansı.

Tablo-14: Mevsimlere göre invaziv sinonazal fungal enfeksiyon sıklığı.

	ASPERGİLLOZ	ZİGOMİKOZ	HER İKİSİ	TOPLAM
KIŞ	2	1	1	4
İLKBAHAR	8	1	1	10
YAZ	3	7	3	13
SONBAHAR	5	5	0	10
TOPLAM	18	14	5	37

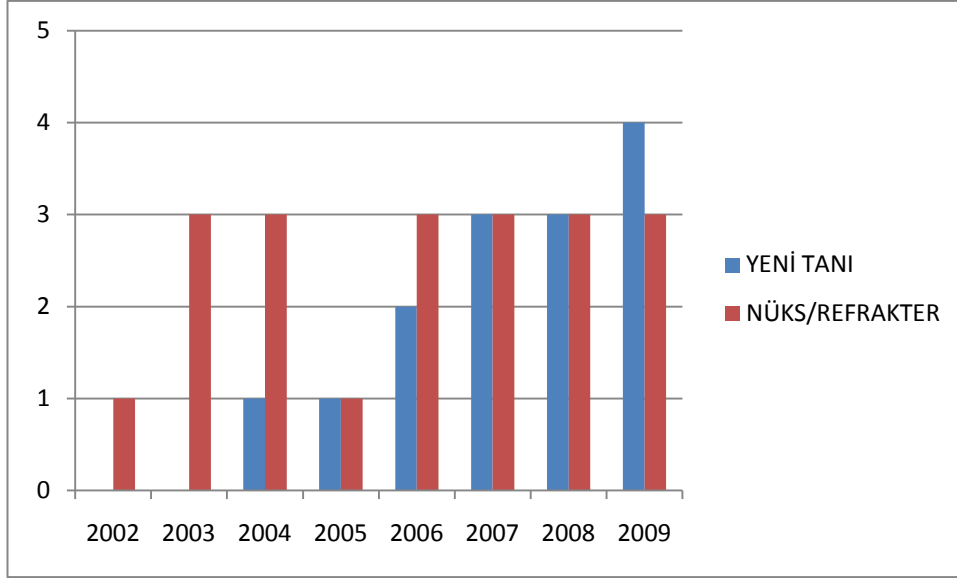


Şekil-12: Mevsimlere göre invaziv sinonazal fungal enfeksiyon sıklığı.

Yıllara göre, mevsimsel özelliklere göre ve 2002–2005 ile 2006–2009 periyotları altta yatan hastalık durumları açısından karşılaştırıldı. Yeni tanı ve nüks/refrakter olgu sayılarının benzer oranlarda artmış olduğu tespit edildi ($p=0,141$) (Tablo–15, 16, 17; Şekil–13, 14, 15).

Tablo-15: Hastalık durumuna göre olgu sayılarının yıllara göre dağılımı.

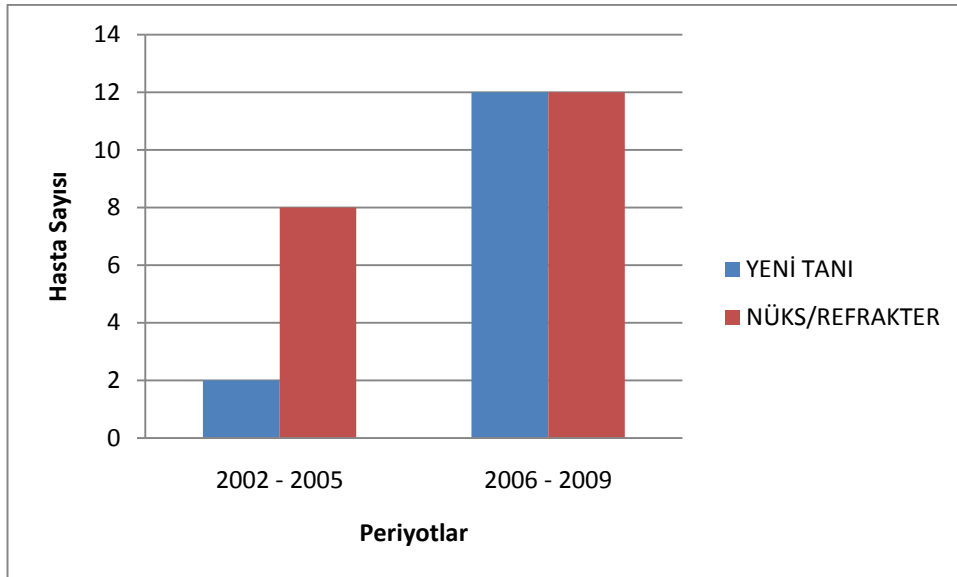
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	TOPLAM
YENİ TANI			1	1	2	3	3	4	14
NÜKS/REFRAKTER	1	3	3	1	3	3	3	3	20
REMİSYON		1		1			1		3



Şekil-13: Hastalık durumuna göre olgu sayılarının yıllara göre dağılımı.

Tablo-16: Periyotlara göre hastalık durumlarının değerlendirilmesi.

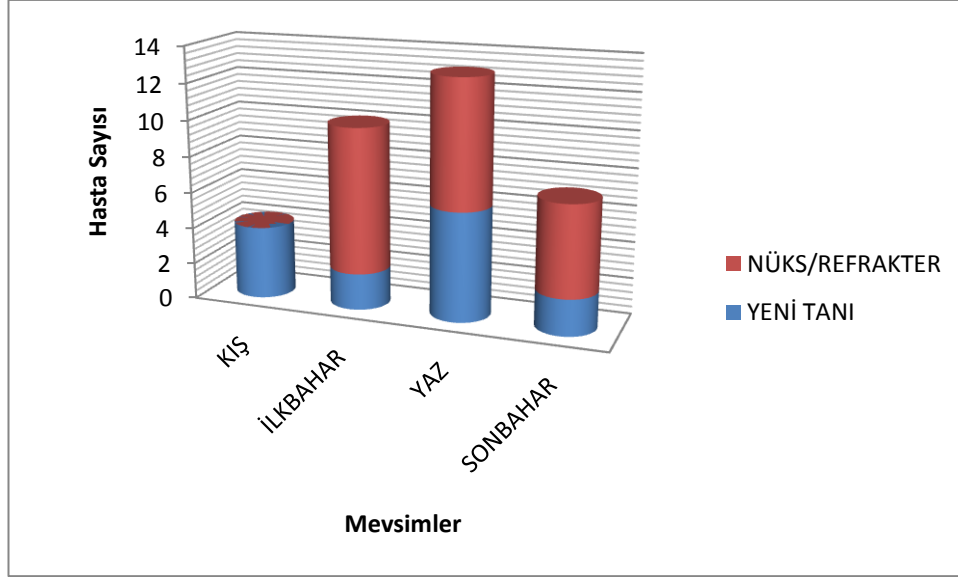
	2002 - 2005	2006 - 2009
YENİ TANI	2	12
NÜKS/REFRAKTER	8	12



Şekil-14: Periyotlara göre hastalık durumlarının değerlendirilmesi. ($p=0,141$)

Tablo-17: Mevsimlere göre hastalık durumları dağılımı.

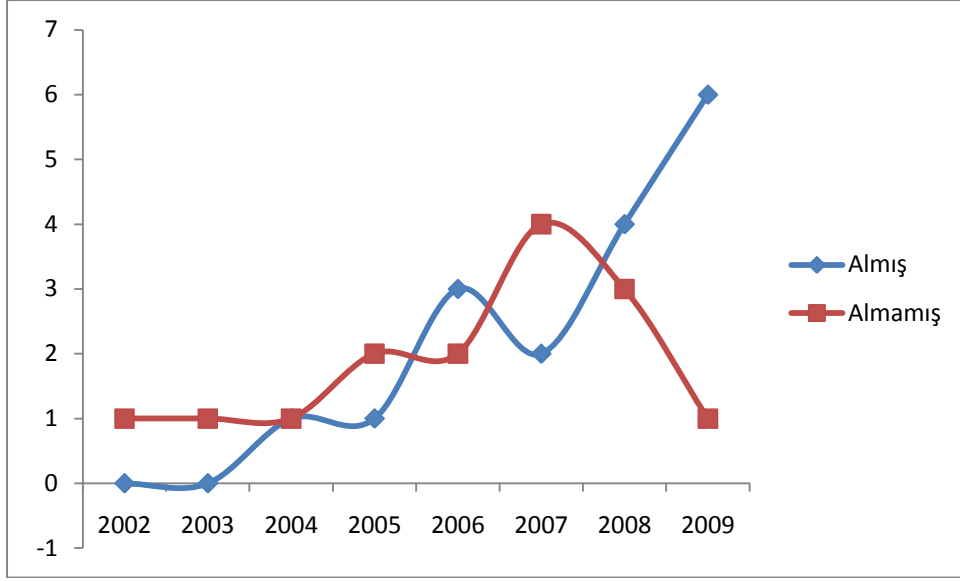
	YENİ TANI	NÜKS/REFRAKTER	REMİSYON
KIŞ	4	0	0
İLKBAHAR	2	6	0
YAZ	6	5	0
SONBAHAR	2	4	3



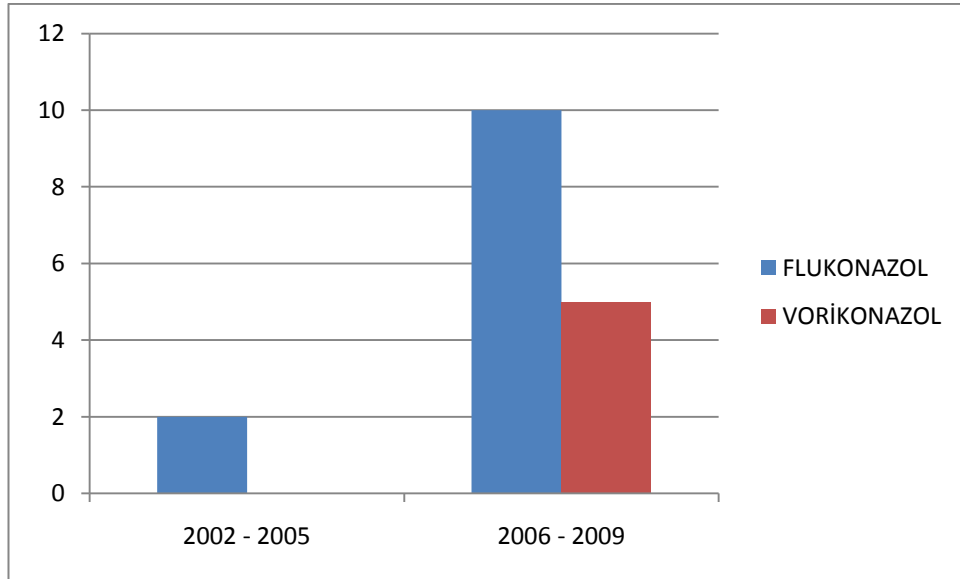
Şekil-15: Mevsimlere göre hastalık durumları dağılımı.

Hastaların Risk Faktörlerine Göre Değerlendirilmesi

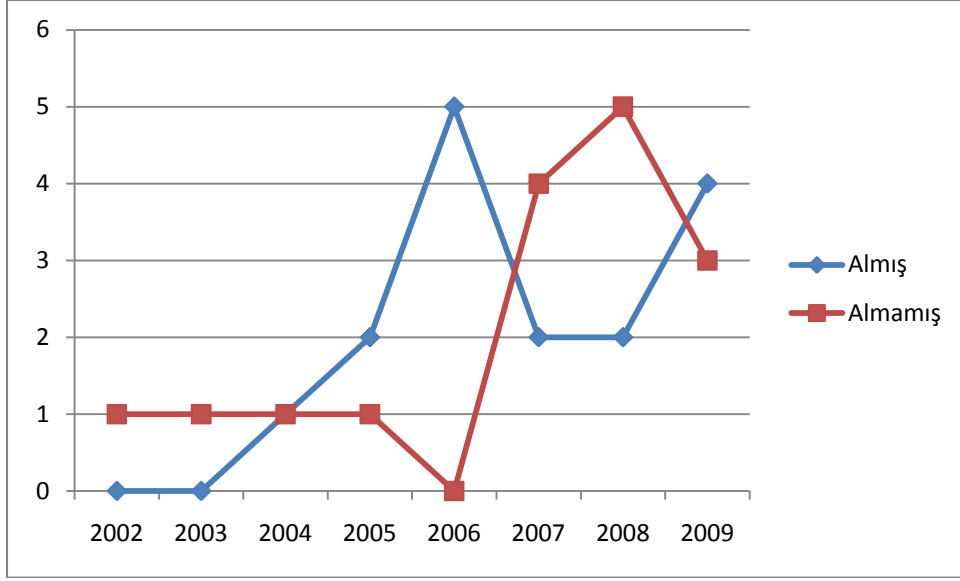
Periyotlar arasında antifungal profilaksi kullanımı ($p=0,209$), altta yatan hastalık için steroid ($p=1,0$) ve G-CSF ($p=0,374$) kullanımları sıklığı açısından yıllara göre ve periyotlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil-16, 17, 18, 19, 20, 21).



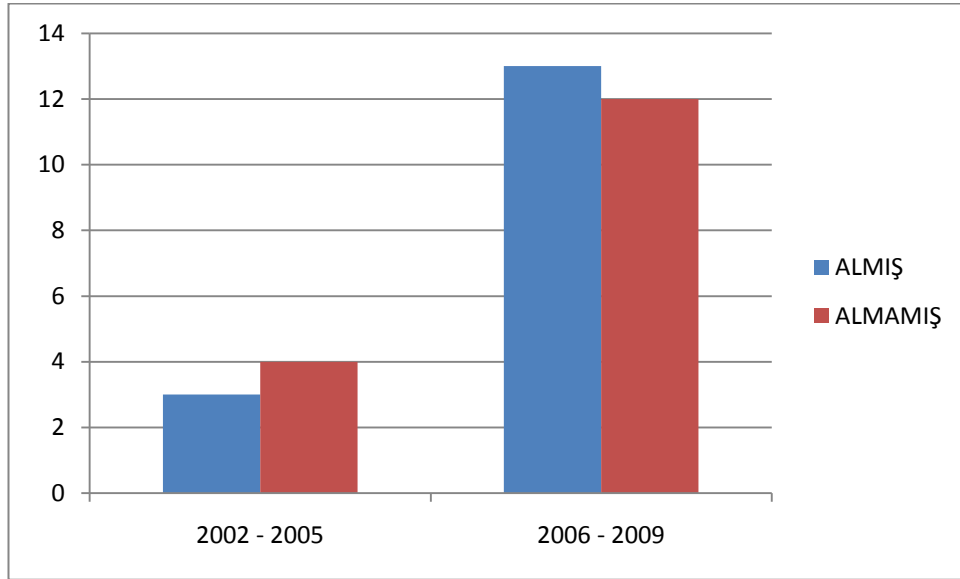
Şekil-16: Yıllara göre profilaktik antifungal kullanım sıklığı.



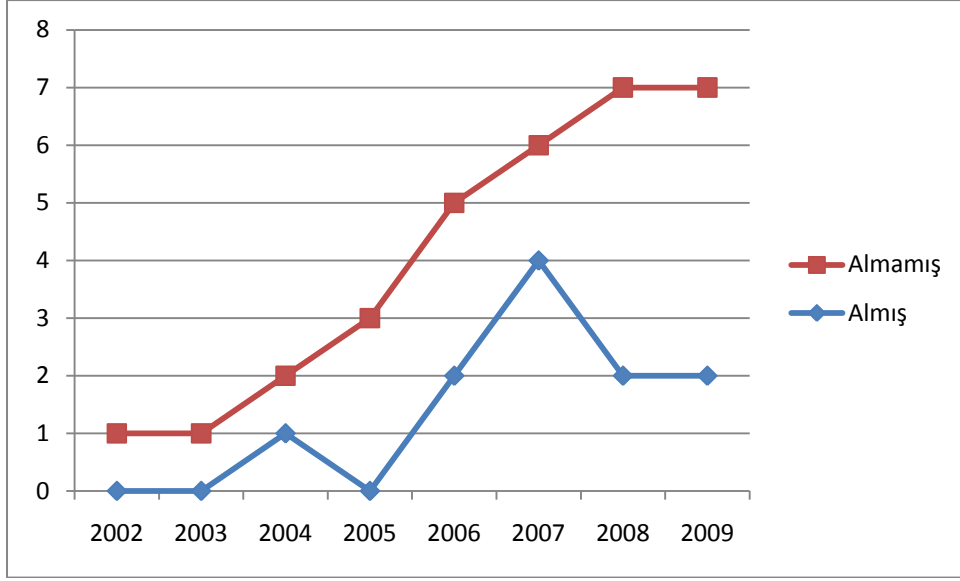
Şekil-17: Periyotlara göre profilaktik antifungal kullanım sıklığı.



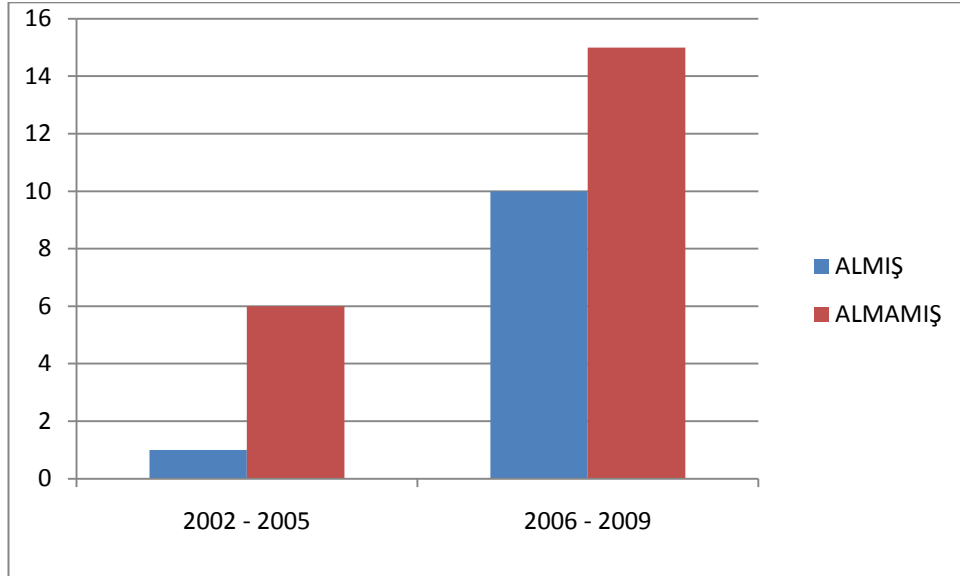
Şekil-18: Yıllara göre steroid kullanım sıklığı.



Şekil-19: Periyotlara göre steroid kullanım sıklığı.



Şekil-20: Yıllara göre G-CSF kullanımı sıklığı.



Şekil-21: Periyotlara göre G-CSF kullanımı sıklığı.

Hastaların Semptom, Fizik/Endoskopik Muayene ve Radyolojik Bulguları

Toplam 37 hastadan 32'sinin tam kayıtlarına ulaşılabildi. Beş hastanın kültür ve biyopsi sonuçları hariç tüm verilerine ulaşılamadığından, bu noktadan itibaren bulgular, verilerinin tamamına ulaşılmış 32 hasta üzerinden aktarılacaktır. Tüm klinik verilerine ulaşılamayan 5 hastanın hepsinde de etken *Aspergillus* türleri idi (1 hastada *Aspergillus spp.*, 3 hastada *A. flavus*, 1 hastada *A. niger*).

Otuz iki hastada semptom olarak en sık yakınmanın yüzde şişlik (%68,7) olduğu görüldü. Fizik muayenede en sık yüz ve burun çevresinde ateş (%93,8) ile yüz/burun çevresinde ödem (%72,0) saptanmıştı. Zigomikozlu hastalarda, aspergillozlu hastalara göre semptomlar daha belirgindi (Tablo–18).

Tablo–18: Semptom ve bulguların invaziv sinonazal enfeksiyonlara göre dağılımı.

	Aspergilloz (n)	Zigomikoz (n)	Her ikisi (n)
Şikayet ve semptomlar			
Baş ağrısı	2	3	-
Yüz ağrısı	5	10	4
Ateş	1	2	1
Sinüzit	5	7	1
Episaksis	2	1	3
Yüzde şişlik	6	12	4
Fizik muayene bulguları			
Ateş	8	12	10
Orbital selülit	-	3	-
Palatal nekroz	-	1	-
Görme kaybı	-	1	-
Yüzde/burun çevresinde ödem	6	13	4
Ekstraoküler kas parestezisi	1	3	-

Fizik/endoskopik muayene ve paranazal sinüs BT ile değerlendirilen hastaların 20'sinde (%62,5) maksiller sinüs, 16'sında (%50,0) etmoid sinüs, 9'unda (%28,1) sfenoid sinüs ve 9'unda (%28,1) da frontal sinüs tutulumu saptandı. Dört hastada (%12,5) santral sinir sistemi tutulumu mevcuttu (Tablo–19).

Tablo-19: İnvaziv sinonazal fungal etkenlerin tutulan primer alan ve komplikasyonlarla ilişkisi.

	Hasta Sayısı (n)	Aspergilloz (n)	Zigomikoz (n)	Her İkisi (n)
Tutulan primer alan				
Maksiller	20	11	10	4
Sfenoid	9	3	5	1
Etmoid	16	8	8	4
Frontal	9	5	4	2
SSS	4	2	2	-
Komplikasyon				
Nekroz	12	4	5	3
Destrüksiyon	9	4	3	2
Doku İnvazyonu	10	4	3	3
Mikotik Tromboz	-	-	-	-

SSS: santral sinir sistemi

Paranasal sinüs BT ile radyolojik değerlendirmede 2 hastada (%6,2) aspergilloma, 18 hastada (%56,2) nonspesifik mukozal kalınlaşma, 12 hastada (%37,6) kemik destrüksiyonu/invazyonu saptandı (Tablo-20).

Tablo-20: Paranasal sinüs BT bulguları.

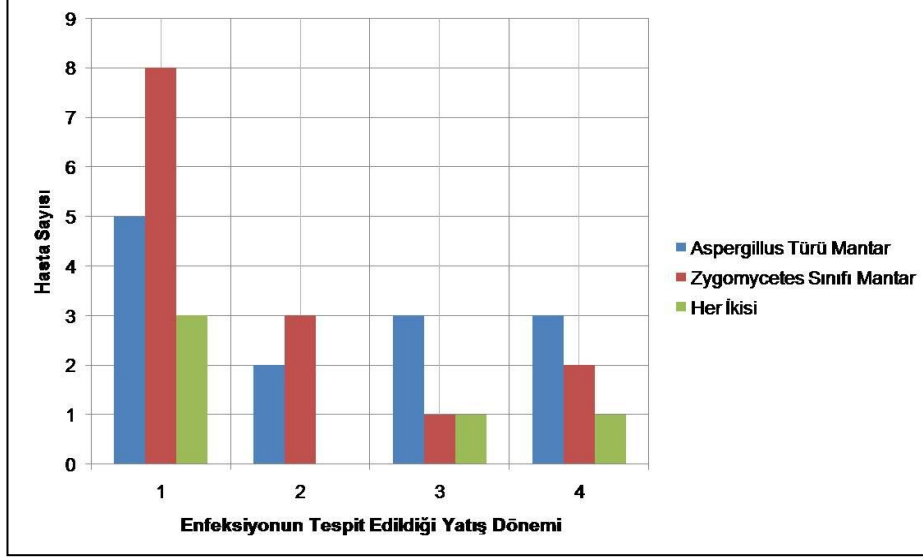
Radyolojik görüntüleme (Paranasal sinüs BT)	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
Aspergilloma	2	6,2
Nonspesifik mukozal kalınlaşma	18	56,2
Kemik destrüksiyonu/invazyonu	12	37,6

BT: bilgisayarlı tomografi

On bir hastada (%34,4) daha önceden geçirilmiş invaziv pulmoner aspergilloz (İPA) mevcuttu. Toplam 32 hastanın 14'ünün (%43,7) standart doz tedavi ve 18'inin (%56,3) yüksek doz tedavi aldığı tespit edildi. İnvaziv sinonazal fungal enfeksiyonun hastaların en fazla 1. yatış periyotlarında (%50,0) olduğu tespit edildi, ancak istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,616$). Hastaların altta yatan primer hastalıkları açısından benzer dozlarda kemoterapi rejimleri ile tedavi edildikleri belirlendi ($p=0,44$) (Tablo-21, 22; Şekil-22). Hastaların hastanede ortalama yatış süreleri $60,1 \pm 34,7$; ortanca 46 gündü.

Tablo-21: İnvaziv sinonazal fungal enfeksiyon ve yatış dönemlerinin ilişkisi.

	1.Yatış	2.Yatış	3.Yatış	4.Yatış	TOPLAM
Aspergilloz	5	2	3	3	13
Zigomikoz	8	3	1	2	14
Her ikisi	3	0	1	1	5



Şekil-22: İnvaziv sinonazal fungal enfeksiyon ve yatış dönemlerinin ilişkisi. (* p=0,616).

Tablo-22: Altta yatan hastalık durumları ve primer hastalıklarına yönelik aldıkları rejimler.

	ASPERGİLLOZ	ZİGOMİKOZ	HER İKİSİ	TOPLAM
Hastalık Durumu				
Yeni Tanı	4	7	3	14
Nüks/Refrakter	8	5	2	15
Remisyonda	1	2	-	3
Rejimler				
Standart	4	7	3	14
Yüksek Doz	9	7	2	18

Hastalarımızın Sinonazal Fungal Enfeksiyonlarının Tedavisi

Nötropenide kaldıkları süre boyunca oral antifungal (flukonazol, vorikonazol) profilaksi alan 17 hastanın (%53,1) 9'unda (%69,2) aspergilloz, 4'ünde (%28,6) zigomikoz ve 4'ünde (%80,0) her iki enfeksiyon birlikte

saptandı. Tüm hastalar febril epizotlarının başlangıcından itibaren empirik olarak geniş spektrumlu antibiyoterapi (β -laktam gurubu, glikopeptid) alıyorlardı ve tedavilerine yaklaşık olarak 2-3 hafta süreyle antibiyogramlarına uygun seçimlerle devam edilmişti. Beşinci günde geniş spektrumlu antibiyoterapiye rağmen ateş yanıtı alınamayan tüm hastalara empirik antifungal tedavi başlanmış olup, histopatoloji ve/veya kültür sonuçları ile etken saptanmış olan hastaların tedavileri modifiye edilmişti. Hastalara öncelikle intravenöz amfoterisin B deoksikolat (d-AmB) 1mg/kg/gün başlanmış olup; allerjik reaksiyon, renal yetmezlik veya ilacın temin edilememesi gibi durumlarda hastaların tedavisi intravenöz lipozomal amfoterisin B (L-AmB) 3-5 mg/kg/gün veya amfoterisin B lipid kompleks (ABLC) 5 mg/kg/gün ile değiştirilmişti. Vorikonazol 400 mg/gün, Kaspofungin 50 mg/gün kullanılmıştı (Tablo–23).

Otuz iki hastanın 27'si (%84,4) sinonazal enfeksiyon nedeniyle tutulum alanlarına göre opere edilmişlerdi. Debridman için endoskopik sinüs cerrahisi (ESC), maksillektomi, etmoidektomi, orbital ekzenterasyon gibi yöntemler kullanılmıştı. Etkene uygun antifungal tedaviye debridman sonrası da devam edilmişti. Hastalara uygulanan cerrahi prosedürler Tablo–24'te özetlendi.

Tablo-23: Hastalar ve kullanılan antifungal tedavinin gün sayısı ve total kümülatif antifungal tedavi dozları.

No	Yaş/ Cins	Tanı	Mikroorganizma	d-AmB (Gün/T.Doğ)	L-AmB (Gün/T.Doğ)	ABLC (Gün/T.Doğ)	Verikonazol (Gün/T.Doğ)	Kaspefungin (Gün/T.Doğ)	Sonuç
1	40/E/MNY	ALL	<i>A. fumigatus</i>	17/1020	-	5/300	-	-	Ölü
2	51/K/AK	AML-M0	<i>A. flavus</i>	18/1080	-	-	-	-	Sağ
3	65/E/EZ	MDS	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	-	28/1960	24/2880	-	9/450	Sağ
4	58/E/NT	AML-M4	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	-	3/210	32/11200	18/7200	-	Ölü
5	40/K/AO	AML-M3	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	-	54/3240	15/4500	15/6000	-	Sağ
6	51/K/RÇ	AML-M1	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	-	5/300	76/22800	-	-	Sağ
7	58/E/NS	AML-M0	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	-	7/2450	6/2100	-	2/100	Ölü
8	33/E/SG	KML'den ALL'ye dönüşüm	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	4/210	14/4900	-	-	4/200	Ölü
9	38/K/NB	AML-M0	<i>A. flavus + Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	16/960	8/2400	-	-	-	Ölü
10	41/E/Aİ	AML-M6	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	-	71/24850	-	-	-	Sağ
11	55/E/AD	MDS'den AML'ye dönüşüm	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	6/420	7/2450	-	-	-	Ölü
12	48/E/CÖK	AML-M4	<i>Aspergillus türü</i>	-	60/17780	-	17/10880	-	Sağ
13	43/K/CK	AML-M4	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	33/2145	-	-	-	-	Ölü
14	42/K/HM	AML-M3	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	13/715	-	-	-	-	Ölü
15	41/K/GS	ALL-L2	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	-	-	50/12500	-	18/900	Ölü
16	56/K/ST	AML-M2	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	8/440	-	52/14300	-	-	Ölü
17	63/E/AU	Multipl miyelom	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	-	26/9100	-	-	-	Ölü
18	20/E/HÖ	Aplastik anemi	<i>A. flavus</i>	4/280	31/10500	10/3500	17/6800	25/1250	Ölü
19	36/K/FÖ	AML-M1	<i>Aspergillus türü</i>	5/450	-	-	8/3200	-	Sağ
20	32/K/NG	AML-M2	<i>A. flavus + Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	-	31/5580	-	-	-	Ölü
21	22/K/ŞŞ	ALL-L2	<i>A. flavus</i>	22/1980	-	-	-	37/1850	Ölü
22	38/E/OK	ALL-L2	<i>A. flavus</i>	-	-	-	-	42/2100	Ölü
23	23/E/EÖ	AML-M3	<i>A. flavus</i>	13/845	5/1625	7/2275	-	8/400	Ölü
24	58/K/SK	MDS'den AML'ye dönüşüm	<i>A. flavus</i>	3/210	7/2450	-	27/10800	-	Ölü
25	23/E/EA	ALL-L2	<i>A. fumigatus</i>	-	14/2145	-	6/2400	-	Ölü
26	53/E/MD	KLL'den NHL'ye dönüşüm	<i>A. flavus</i>	35/4200	-	-	-	-	Ölü
27	30/E/AA	AML-M0	<i>A. flavus + Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	3/210	69/24150	-	-	-	Sağ
28	47/K/GG	AML-M5b	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	18/1560	41/12300	-	-	-	Sağ
29	22/E/SD	ALL	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	17/1020	2/600	-	-	-	Ölü
30	65/E/HG	AML-M2	<i>A. flavus + Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	1/97,5	-	-	-	-	Ölü
31	48/K/SG	AML	<i>A. fumigatus</i>	-	-	-	40/22400	-	Sağ
32	45/E/HO	NHL	<i>A. niger</i>	3/337,5	-	-	6/2400	-	Ölü

K: kadın, E: erkek, AML: akut miyeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, KLL: kronik lenfositik lösemi, KML: kronik miyeloid lösemi, MDS: miyelodisplastik sendrom, NHL: non-hodgkin lenfoma, AmB: amfoterisin B, L-AmB: lipozomal amfoterisin B, ABLC: amfoterisin B lipid kompleks, T.doğ: toplam doz (mg)

Tablo-24: Hastalara uygulanan cerrahi prosedürler.

No	Yaş/Cins	Tanı	Mikroorganizma	Cerrahi Prosedür	Sonuç
1	40/E/MNY	ALL	<i>A.fumigatus</i>	Opere edilmedi.	Ölü
2	51/K/AK	AML-M0	<i>A.flavus</i>	Burun içi sol alt konka elektrokoterizasyonu	Sağ
3	65/E/ZE	MDS	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	Sol parsiyel maksillektomi + Orbital egzantrazyon	Sağ
4	58/E/NT	AML-M4	<i>A.flavus + Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	Sağ medial maksillektomi + Sol alt konka rezeksiyonu + 1 ay sonra alt konka rezeksiyonu	Ölü
5	40/K/AO	AML-M3	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	Sol parsiyel maksillektomi	Sağ
6	51/K/RÇ	AML-M1	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	Sol komplet etmoidektomi + Orta konka rezeksiyonu + Sfenoitomi + Orta meaa antrostomi	Sağ
7	58/E/NS	AML-M0	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	Hasta yakınları operasyona onay vermedi.	Ölü
8	33/E/SG	KML'den ALL'ye dönüşüm	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	Bilateral ESC	Ölü
9	38/K/NB	AML-M0	<i>A.flavus + Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	Sağ ESC + 1 hafta sonra bilateral reESC	Ölü
10	41/E/Äİ	AML-M6	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	Burr Hole Ekploasyonu ile abse drenajı + 10 gün sonra yeniden minikraniotomi ile abse drenajı tekran	Sağ
11	55/E/AD	MDS'den AML'ye dönüşüm	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	ESC + Caldwell-Luc ameliyatı	Ölü
12	48/E/CÖK	AML-M4	<i>Aspergillus türü</i>	Opere edilmedi.	Sağ
13	43/K/CK	AML-M4	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	Bilateral ESC	Ölü
14	42/K/HM	AML-M3	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	Bilateral ESC	Ölü
15	41/K/GS	ALL-L2	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	Total septum eksizyonu + Bilateral etmoidektomi + Sağ orta konkaektomi	Ölü
16	56/K/ST	AML-M2	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	Sağ ESC	Ölü
17	63/E/AU	Multipl miyelom	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	Sağ parsiyel maksillektomi	Ölü
18	20/E/HÖ	Aplastik anemi	<i>A.flavus</i>	Sağ ESC	Ölü
19	36/K/FÖ	AML-M1	<i>Aspergillus türü</i>	Sol ESC	Sağ
20	32/K/NG	AML-M2	<i>A.flavus + Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	Sol ESC	Ölü
21	22/K/ŞŞ	ALL-L2	<i>A.flavus</i>	Sol ESC	Ölü
22	38/E/OK	ALL-L2	<i>A.flavus</i>	Sol temporal bölge abse drenajı (2 kez)	Ölü
23	23/E/EÖ	AML-M3	<i>A.flavus</i>	Sol ESC	Ölü
24	58/K/SK	MDS'den AML'ye dönüşüm	<i>A.flavus</i>	Bilateral ESC	Ölü
25	23/E/EA	ALL-L2	<i>A.fumigatus</i>	Sağ ESC	Ölü
26	53/E/MD	KLL'den NHL'ye dönüşüm	<i>A.flavus</i>	Opere edilmedi.	Ölü
27	30/E/AA	AML-M0	<i>A.flavus + Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	Nazal taban total septum eksizyonu + Bilateral orta konka ve etmoid kemik eksizyonu + Sağ alt konka eksizyonu (2 kez)	Sağ
28	47/K/GG	AML-M5b	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	Sağ ESC	Sağ
29	22/E/SD	ALL	<i>Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	Bilateral ESC + 1 hafta sonra Caldwell-Luc ameliyatı	Ölü
30	65/E/HG	AML-M2	<i>A.flavus + Zygomycetes</i> Sınıfı Mantar	Opere edilmedi.	Ölü
31	48/K/SG	AML	<i>A.fumigatus</i>	Sağ ESC	Sağ
32	45/E/HO	NHL	<i>A.niger</i>	Bilateral ESC	Ölü

K: kadın, **E:** erkek, **AML:** akut miyeloid lösemi, **ALL:** akut lenfoblastik lösemi, **KLL:** kronik lenfositik lösemi, **KML:** kronik miyeloid lösemi, **MDS:** miyelodisplastik sendrom, **NHL:** non-hodgkin lenfoma, **ESC:** endoskopik sinüs cerrahisi

Kullanılan antifungal total ortalanca dozları d-AmB için 715mg (98-4200), L-AmB için 2450mg (210-24850), ABLC için 4000mg (300-22800), vorikonazol için 6800mg (2400-22400) ve kaspofungin için ise 675mg (100-2100) idi.

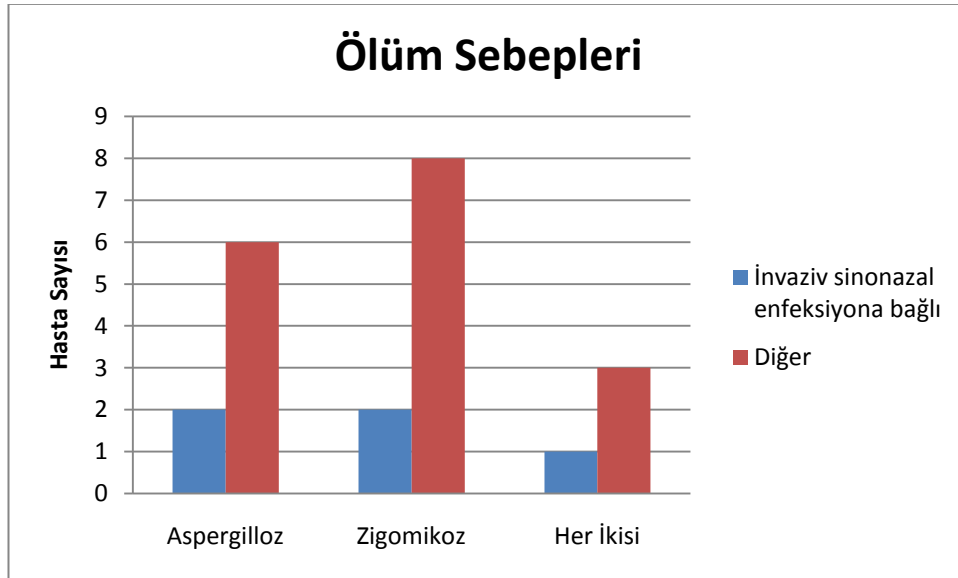
Hastaların antifungal tedavi ve cerrahi debridman sonrası toplam ortalanca sağkalımları 380,5 gün (43-3389) idi.

Ölen Hastalar

Toplam ölen hasta sayısı 22 (%68,7) idi. Beş hasta doğrudan mantara bağlı (%22,7), 17 hasta (%77,3) ise diğer nedenlerle (sepsis, multiorgan yetmezliği, primer hastalığın progresyonu, serebrovasküler olay, kanama) hayatını kaybetmişti (Tablo–25, Şekil–23).

Tablo–25: Hastalardaki ölüm nedenleri.

	İnvaziv sinonazal enfeksiyona bağlı	Diğer	TOPLAM
Aspergilloz	2	6	8
Zigomikoz	2	8	10
Her ikisi	1	3	4



Şekil-23: Ölüm sebepleri.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Destek tedavisindeki önemli ilerlemelere rağmen fırsatçı enfeksiyonlar hala önemli bir problemdir. *Aspergillus* türlerinin yanında, *Zygomycetes* sınıfı mantar enfeksiyonları da artarak raporlanmaktadır ve hematolojik hastalarda ikinci sık görülen filamantöz mikozlardandır. Bunlar her yerde bulunan (toprak, gübre, bitki, çürüyen materyallerde) aerojen küflerdir. Hastane ortamında invaziv mantarlar için en önemli çevresel risk faktörü havadaki spor yoğunluğudur. Spor yoğunluğu mevsimsel olarak değişir. Bu nedenle en sık paranazal alanı ve akciğerleri tutar (48). Bu mantarlarla karşılaşma sık olmasına rağmen sağlıklı dokularda enfeksiyon gelişmez. İnsanlarda predispozan faktörler, başta diyabet olmak üzere ciddi yanık, hematolojik maligniteler, renal hastalıklar, sepsis, ciddi dehidratasyon, malnutrisyon, desferroksamin kullanımı, immünsupresif ilaç alımı (özellikle steroid), AIDS, intravenöz ilaç kullanımınıdır. Bu invaziv mantarların enfeksiyon bölgeleri rinoserebral, pulmoner, kutanöz, gastrointestinal sistem ve dissemine hastalık olarak sınıflandırılmıştır. İmmün duyarlı hastalar inhale ederek veya yiyerek havadan kaynaklanan sporları alırlar (1). Bu grup hastalarda mantar enfeksiyonları sistemik antifungaller ve cerrahiye rağmen hayatı tehdit eder. Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Sağlık Kuruluşları (UÜ-SK) Merkezi Tıbbi Arşiv kayıtları incelenerek, UÜ-SK İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kliniği'nde yatarak tedavi gören hematolojik maligniteli hastalarda altta yatan hastalıkları ve tedavileri süresince gelişmiş olan invaziv sinonazal fungal enfeksiyonların özellikleri değerlendirilmiştir.

Literatürde, rinoserebral zigomikoz olgularının %70'inin diyabetik ve ketoasidoz hastalarında bulunduğunu görülmektedir (49). Halbuki, primer hastalığı hematolojik malignitesi olup sinonazal fungal enfeksiyon tespit edilen hastalar değerlendirildiğinde, çoğunlukla olgu sunumları şeklinde olan az sayıda yayın mevcuttur (50-53). Pagano ve ark.'nın (54) 18 merkezde yaptıkları 59 hematoloji hastasını içeren serinin 12 tanesinde, GIMEMA'da (55) değerlendirilen 391 hastanın 39'unda, Kara ve ark.'nın (56) 2009 yılında

yayınladıkları 20 hastalık çalışmalarında, Hackem ve ark.'nın (57) 381 hastalık serilerinin 17'sinde sinonazal fungal enfeksiyona rastlanmıştır. Şimdiye kadar hematolojik hastalarda sinonazal fungal enfeksiyon açısından yayınlanmış bildiriler Tablo-26'de gözlenmektedir. Literatür verilerine göre çalışmamız sadece hematolojik maligniteli hastalardaki sinonazal mikozları inceleyen yayınlar arasında en fazla olguyu içermektedir. Genelde sinonazal mikoz serileri içinde ise olgu sayısı bakımından ikinci sırada yer almaktadır. Biz Ocak 2002–Aralık 2009 arasındaki 8 yıllık periyotta toplam 37 hasta değerlendirdik. Hematolojik malignitesi olan hastalarımızın 18'inde sinonazal aspergilloz (%48,6), 14'ünde sinonazal zigomikoz (%37,8) ve 5'inde (%13,5) ise her iki enfeksiyon birlikte mevcuttu.

Tablo-27: Hematolojik maligniteli hastalardaki sinonazal fungal enfeksiyonları içeren çalışmalar.

Çalışmalar	Kaynak numarası	Çalışmaya alınan hasta sayısı	Çalışmaya katılan merkez sayısı	Çalışmanın kapsadığı dönem (yıllar)	Çalışmadaki hematolojik maligniteli hasta sayısı	Yalnız sinonazal mikoz saptanan hematolojik maligniteli hasta sayısı
Pagano L	54	59	18	1987-2001	59	12
GIMEMA	55	391	14	1988-1997	391	39
Kara IO	56	20	1	2001-2005	20	20
Hackem RY	57	381	1	1993-2005	381	17
Hsiao HH	36	18	1	2000-2005	18	4
Süslü AE	38	19	1	2000-2006	16	16
Michael RC	39	211	1	2000-2007	8	8
Iwen PC	51	70	1	1985-1994	15	15
Taxy JB	40	60	2	1971-2005	5	5
Bizim çalışmamız		37	1	2002-2009	37	37

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa kaynaklı yayınlarda *Zygomycetes* sınıfı ve *Aspergillus* türü mantarların mevsimsel bir artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu artışın özellikle yaz ve sonbahar aylarında olduğu, daha az sıklıkla da kış ve ilkbaharda görüldüğü raporlanmıştır (45). Lübnan'da yapılan bir çalışmada özellikle sıcak geçen Mayıs-Ekim ayları arasında zigomikoz sıklığının arttığından söz edilmektedir (63). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde sinonazal fungal enfeksiyon tanısı

alan hasta sayıları aylara ve yıllara göre değerlendirildiğinde mikoz sıklığının Nisan–Ağustos ayları arasında artmış olduğu göze çarptı. Bu aylar, Meteoroloji Genel Müdürlüğü'nden elde edilen verilerle birlikte değerlendirildiğinde Bursa'da ortalama hava sıcaklıklarının yüksek olduğu Nisan-Eylül aylarını kapsamaktaydı ve istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulundu.

Son yıllarda küresel olarak zigomikoz sıklığının arttığı iddia edilmektedir; ancak epidemiyolojik veriler tartışmalıdır. Bu artış genel olarak diyabet ve hematolojik malignite tanısı ile kemik iliği nakli yapılan hasta sayılarının artışına bağlanmaktadır ve ana nedeni olasılıkla verilen miyeloablatif tedaviye sekonder olan uzamış ve derin nötropenidir (4). Hastalığın bulaşında majör yolun sporların inhalasyonla alınması olduğu düşünülür. Bu nedenle, rinoserebral ve pulmoner zigomikoz salgınlarında kazı ve inşaatın etkilerinin de olduğu bilinmektedir (64). Bizim hastalarımızın hiçbirine kemik iliği nakli yapılmamıştı. Hastalarımızı 2002-2005 ve 2006-2009 olarak iki periyotta incelediğimizde, ikinci periyotta *Zygomycetes* sınıfı lehine hasta sayısında artış olduğunu, ancak *Aspergillus* türleri açısından anlamlı bir artışın olmadığını bulduk. Çalışmamızda zigomikoz sıklığındaki artışın 2006-2007 yılları arasında hastanemizde ve kliniğimizde yapılan inşaat işleri ve özellikle ikinci periyotta yıllar içinde kliniğimize yatan hasta sayısındaki artışa bağlı olduğunu düşündük. Ayrıca literatürde de belirtildiği üzere yıllar içinde bu enfeksiyonların görülme sıklığında artış olması da elbette bir neden olabilir.

Sıklıkla hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon bölgesi akciğerlerdir. Hematoloji hastalarında antemortem *Zygomycetes* sınıfı mantar ile pulmoner enfeksiyon tanısı sadece %23-50 vakada konulmaktadır (65, 66). Pulmoner İFE'yi destekleyen infiltratif görünümler standart PA akciğer grafilerinde görülemeyebilir. Balgam kültürünün düşük sensitivitesi (%25) tanıyı zorlaştırabilir. BAL'ın güvenilirliği de bundan daha yüksek değildir. BAL'ın direk mikroskopisi ile beraber transbronşiyal biyopsi ile beraber tanı olasılığı artırılabilir (67-69). Tanı metodu olarak önerilen biyopsi materyalinin histolojik muayenesidir ve çoğu hematolojik hasta trombositopenik

olduklarından transbronşiyal biyopsi olasılığı düşük olabilir. Bu nedenlerden dolayı sinonazal enfeksiyonların tanısı, pulmoner olanlara göre daha kolay konulabilir. Çünkü, sinonazal alanda lezyonlar fizik muayenede daha çabuk fark edilebilmekle birlikte tanının erken dönemde konulması histopatolojik tanıya daha hızlı ulaşma imkanı tanımaktadır. Direçli ateş, rinit veya sinüzite ait semptomlar, yüz cildindeki bulgular ve burunda dolgunluk hissi, sert damak veya gingivadaki nekrotik ülserler ile BT'de izlenen nazal kavitedeki anormal bulgular sinonazal fungal enfeksiyonların kolay fark edilmelerini sağlar (29, 70-72). Hastalarımızda yüz ağrısı ve yüzde şişlik en sık semptomlar olup, fizik muayene bulgusu olarak burun/yüz çevresinde ödem ve dirençli ateş yüksekliğinin ön planda görülmesi literatürle uyumlu idi. Olgularımızın çoğunun erken dönemde tanındığını söyleyebiliriz. İnvaziv sinonazal fungal enfeksiyon açısından şüpheli klinik bulguları olanlarda erkenden paranazal BT çekilmesi ve endoskopik muayene yapılması tanıyı hızlandırmış olabilir. Buna göre non spesifik klinik bulguların görüntüleme ve mikrobiyolojik tanıya gitmek için örnek almayı tetiklemesi doğru bir yaklaşımdır.

Etkenin kesin tanısı, kültürde üretilmesine bağlıdır. Chatrabarti ve ark. (73) sinüs materyalinin kültür pozitifliğini %42 olarak bildirmişlerdir. Benzer şekilde Klossek ve ark. (74)'da gözden geçirdikleri literatürlerde kültür pozitif olguları %31 olarak belirtmişlerdir. Bu oranın düşüklüğü literatürde, üreme güçlüğünün yanı sıra kültür tekniklerine atfedilmiştir (75, 76). Bizim çalışmamızda 37 hastanın 29'unda kültür pozitifliği ile tanıya ulaşılmış olup, bu oran %78,3 olarak belirlendi. Bu yüksek kültür pozitifliği oranımızı, retrospektif bir çalışma yapmış olsak da sinonazal enfeksiyon tanısı için erken dönemde endoskopik muayene ve radyolojik yöntemler kullanıyor olmamıza bağladık. Ayrıca cerrahi debridmanı daha mantar hiflerinin canlılığını koruduğu post operatif erken dönemde kültüre ekmemiz de kültür pozitifliğimizi arttırmada önemli rol oynadı.

İFE tedavisinde en önemli nokta, altta yatan hastalığı tedavi etmek ve immünsupresyonun azaltılmasıdır. İnvaziv sinonazal fungal enfeksiyonun tedavisinde, nekrotik dokuların cerrahisi ve antifungal tedavi kombinasyonu

en uygun seçenektir (77). Cerrahi tedaviye ek olarak AmB invitro olarak zigomikoza etki gösteren tek uygun antifungal ajandır. Oysaki pulmoner fungal enfeksiyonlarda genel olarak cerrahi uygulanmaksızın sadece antifungal tedavi kabul edilmektedir. Kaspofungin ve 5-flusitozin invitro olarak *Zygomycetes* sınıfı mantarlara dirençlidir, ancak AmB ve onun lipid formülasyonları tedavide başarı ile kullanılır. Çoğu invitro ve hayvan çalışmaları azollerin etkinliğinin *Zygomycetes* sınıfı mantar enfeksiyonlarında az olduğunu gösterir. Azol gurupları *Rhizopus* enfeksiyonlarında kobaylarda etkin bulunmamıştır. Hayvan modellerinde dissemine *Absidia* ve *Rhizopus* enfeksiyonlarında itrakonazol, AmB'ye göre düşük etkinliktedir. Vorikonazol, *Zygomycetes* sınıfı mantarlara karşı invitro ortamda fayda göstermez. Posakonazol, zigomikozlara karşı etkin bir tedavi olmakta ümit vericidir (78, 79).

Literatürde vorikonazol kullanımı ile zigomikoz sıklığında artış görüldüğüne dair birçok kanıt mevcuttur. Bu hastaların birçoğu HKHN yapılan merkezlerde rapor edilmiştir (42, 80-82). Vorikonazol kullanımı ile zigomikoz olgularının artışı arasında doğrudan bir ilişki kurmak oldukça zor ve komplikedir. Bununla birlikte en olası ve basit açıklama; immünsupresyonu devam eden bir hastada vorikonazol kullanımıyla birlikte aspergillozun önlenmesi ve daha uzun süre yaşayan ve immünsupresyonu devam eden ve *Zygomycetes* sınıfının üyeleri ile kolonize veya enfekte olan hastada vorikonazolün etkili olmaması nedeniyle zigomikoz gelişimidir. Bir diğer yandan vorikonazol kullanımından önce zigomikoz olgularında artış bildirilmiş olması da gözden kaçırılmamalıdır (41). Bizim çalışmamızda ikinci periyotta yeni olarak vorikonazol kullanılmaya başlanmıştır. Hasta sayılarımızın az olması ve ilk periyotta vorikonazol profilaksisi alan hastamız olmaması nedeniyle vorikonazol profilaksisinin ikinci periyotta gözlenen zigomikoz olgu sayımızdaki anlamlı artışa katkısının olup olmadığı şüphesini biz de taşıyoruz.

Nötropenik hastalarda enfeksiyonun yenilmesinde nötrofil toparlanması önemli rol oynar. Roy ve ark. (83) NHL nedeniyle 10 ay önce kemik iliği nakli yapılan bir hastada dissemine zigomikoz ve aspergilloz

enfeksiyonunu L-AmB 5mg/kg/gün ve itrakonazol 200mg 2x1 dozu ile başarı ile tedavi etmişlerdir. Donör lenfosit infüzyonu ile remisyonun reindüksiyonu ve nötropenin düzelmesi bu hastanın sağ kalımında kritik rol oynadığı görülmüştür. Bu bilgilerin toplanmasını sınırlayan şey yine retrospektif çalışmalar olmalarıdır. Çünkü bu durum uzun süreli tedavilerin sonuçlarını kıyaslamada yetersiz kalmaktadır (56, 84).

Literatürde, 10 günden daha uzun nötropeni süresinin artmış riskle birlikte olduğu vurgulanmaktadır. Yine yüksek riskli hasta grubunun uzun süreli steroid, G-CSF ve antifungal azol profilaksisi kullanımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (85, 86). Çalışmamızda hastalarımızın ortalama nötropeni süreleri 8 gündü. Yıllar içinde antifungal profilaksi, steroid ve G-CSF kullanımlarımızın hastalarımızın benzer özellikleri nedeniyle yaklaşık aynı düzeylerde olduğu saptandı.

İFE'ler hematolojik malignensisi olan (özellikle akut miyeloid lösemili olgularda) hastalar diğer risk faktörlerini taşıyan hastalara göre cerrahi debridman ve antifungal tedavilere rağmen daha mortal seyretmektedir (~%70) (87). Çalışmaya alınan 37 hastanın 24'ü akut miyeloid lösemi tanısı almış olup, 16'sı kaybedilmişti (AML için mortalite oranımız %66,7). Otuz iki hastanın 27'si sinonazal fungal enfeksiyon nedeniyle tutulum alanlarına uygun olarak opere edildiler. Antifungal tedaviye semptomlar başladığı anda empirik başlanması ile birlikte debridman sonrası da etkene uygun antifungal esas alınarak devam edildi. Buna rağmen, 32 hastanın 22'si ölmüş (%68,7) olup, 5 hasta doğrudan mantara bağlı ve 17'si ise diğer nedenlerle hayatını kaybetmişti.

Sonuç olarak, invaziv sinonazal fungal enfeksiyonlar gelişen tedavi yöntemlerine rağmen hala artan oranlarda görülmeye ve ölümcül olmaya devam etmektedirler. Biz de hematoloji hastalarındaki verilerimizin aspergilloza kıyasla zigomikoz enfeksiyonlarının arttığı yönündeki görüşleri desteklediği kanaatindeyiz. Yeni antifungal tedaviler (vorikonazol, kaspofungin) aspergilloz için umut vaat etseler de şu an için zigomikozlarda AmB dışında pek fazla bir seçenek yokmuş gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bouza E, Munoz P, Guinea J. Mucormycosis: an emerging disease? Clin Microbiol Infect 2006;12:7–23.
2. Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR. Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:215-29.
3. Gonzalez CE, Rinaldi MG, Sugar AM. Zygomycosis. Infect Dis Clin North Am 2002;16:895-914.
4. Bitar D, Cauteren DV, Lanternier F et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis) France, 1997-2006. Emerg Infect Dis 2009;15:1395-1401.
5. Ferguson BJ. Definitions of fungal rhinosinusitis. Otolaryngol Clin North Am 2000;33:227-35.
6. Kantarcioğlu AS, Yücel A. Mantarların rinosinüzitlerdeki rolü: Epidemiyoloji, mikoloji, immünoloji, patogenezi, sınıflama kriterleri, laboratuvar tanımı, antifungallerin tedavideki yeri. Cerrahpaşa Tıp Derg 2006;37:137-54.
7. Deshazo RD. Syndromes of invasive fungal sinusitis. Med Mycolog 2009;47:309-14.
8. Milosev B, Mahgoub ES, Aal OA, El Hassan AM. Primary aspergilloma of paranasal sinuses in the Sudan. Br J Surg 1969;56:132-7.
9. Veress B, Malik OA, El Tayeb AA et al. Further observations on the primary paranasal *Aspergillus* granuloma in the Sudan: a morphological of 46 cases. Am J Trop Med Hyg 1973;22:765-72.
10. Mackenzie DW. Aspergillus in man. In: Vanden Bossche H, Mackenzie DWR, Cauwenbergh G (eds). Proceedings of the Second International Symposium on Topics in Mycology. Antwerp: University of Antwerp; 1987. Clin Mycolog:1-8.
11. Rankin N. Disseminated aspergillosis and moniliasis associated with agranulocytosis and antibiotic therapy. Br Med J 1953;183:918-9.
12. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systemic review of the literature. Clin Infect Dis 2001;32:358-66.
13. Kaiser L, Huguenin T, Lew PD, Chapuis B, Pitlet D. Invasive aspergillosis: Clinical features of 35 proven cases in a single institution. Medicine 1998;77:188-94.
14. Denning WD. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1996;23:608-15.
15. Kume H, Yamazaki T, Abe M et al. Increase in aspergillosis and severe mycotic infection in patients with leukemia and MDS:

- Comparison of the data from the Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan in 1989,1993 and 1997. *Pathol Int* 2003;53:744-50.
16. Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: current status. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:11-9.
 17. Kantarcioğlu A.S, Yücel A. *Aspergillus* cinsi mantarlar ve invaziv Aspergilloz: mikoloji, patogenezi, laboratuvar tanımı, antifungallere direnç ve duyarlılık deneyleri. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2003;34:140-57.
 18. Patterson TF. *Aspergillus species*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th edition. Livingstone: Churchill Co; 2004.2958-73.
 19. Ansorg R, Boom R, Rath PM. Detection of galactomannan antigen in foods and antibiotics. *Mycoses* 1997;40:353-7.
 20. Sigler L, Verweij PE. *Aspergillus*, *Fusarium* and other opportunistic *Moniliaceous* fungi. In: Murray P, Baron EJ, Faller MA, Tenover FC, Tenover JC (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 8th edition. Washington DC: American Society of Microbiology Press; 2003.1726-60.
 21. Vartivarian SE. Virulence properties and nonimmune pathogenetic mechanisms of fungi. *Clin Infect Dis* 1992;14:30-6.
 22. Kontoyiannis DP, Bodey GP. Invasive aspergillosis in 2002: An update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:161-72.
 23. Ng TT, Robson GD, Denning DW. Hydrocortisone-enhanced growth of *Aspergillus spp.*: Implications for pathogenesis. *Microbiolog* 1994;140:2475-9.
 24. Ribaud P, Chastang C, Latge JP et al. Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1999;28:322-30.
 25. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:781-803.
 26. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S et al. Prolonged granulocytopenia: The major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984;100:345-51.
 27. Guiot HFL, Fibbe WE, van't Wout JW. Risk factors for fungal infection in patients with malignant hematologic disorders: Implications for empirical therapy and prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1994;18:525-32.
 28. Wald A, Leisenring W, Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of aspergillosis in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997;175:1459-66.
 29. Ho PL, Yuen KY. Aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;34:55-69.
 30. Rhame FS, Streifel AJ, Kersey JH Jr, McGlave PB. Extrinsic risk factors for pneumonia in the patient at high risk of infection. *Am J Med* 1984;76:42-52.

31. Verweij PE, Stynen D, Rijs AJ et al. Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay compared with Pastorex latex agglutination test for diagnosing invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 1995;33:1912-4.
32. Obayashi T, Yoshida M, Mori T et al. Plasma (1-->3)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* 1995;345:17-20.
33. Klossek IM, Serrano E, Peloquin L et al. Functional endoscopic sinus surgery and 109 mycetomas of paranasal sinuses. *Laryngoscope* 1997;107:112-7.
34. Kontoyiannis DP. Decrease in the number of reported cases of zygomycosis among patients with diabetes mellitus: a hypothesis. *Clin Infect Dis* 2007;44:1089.
35. Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant* 2006;6:2365.
36. 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.
37. Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH, Ribes JA. Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:517.
38. Machouart M, Larche J, Burton K et al. Genetic identification of the main opportunistic mucorales by PCR-restriction fragment length polymorphism. *J Clin Microbiol* 2006;44:805.
39. Jorens PG, Boelaert JR, Halloy V et al. Human and rat macrophages mediate fungistatic activity against *Rhizopus species* differently: in vitro and ex vivo studies. *Infect Immun* 1995;63:4489-94.
40. Gonzalez CE, Rinaldi MG, Sugar AM. Zygomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:895-914.
41. Artis WM, Founatin JA, Delcher HK, Jones HE. A mechanism of susceptibility to *mucormycosis* in diabetic ketoacidosis: transferrin and iron availability. *Diabetes* 1982;31:1109-14.
42. 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;191:1350-9.
43. Bhansali A, Bhadada S, Sharma A et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes. *Postgrad Med J* 2004;80:670-4.
44. Tsai TC, Hou CC, Chou MS, Chen WH, Liu JS. Rhinosino-orbital mucormycosis causing cavernous sinus thrombosis and internal

- carotid artery occlusion: radiological findings in a patient with treatment failure. *Kaohsiung J Med Sci* 1999;15:556–61.
45. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. *Zygomycetes* in human disease. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:236–301.
 46. Ascioglu S, Rex JH, Pauw B et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants. An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
 47. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
 48. Shelton BG, Kirkland KH, Flanders WD et al. Profiles of airborne fungi in buildings and outdoor environments in the United States. *Appl Environ Microbiol* 2002;68:1743-53.
 49. McNulty JS. Rhinocerebral mucormycosis: predisposing factors. *Laryngoscope* 1982;92:1140–3.
 50. Karanth M, Tanriere P, Barraclough J, Murray JA. A rare presentation of zygomycosis (mucormycosis) and review of the literature. *J Clin Pathol* 2005;58:879–81.
 51. Gillespie MB, O'Malley BW Jr, Francis HW. An approach to fulminant invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised host. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:520-6.
 52. Keane C, Colreavy M, Lynch M, O'Gorman P. *Aspergillus flavus* sinusitis in ALL. *Am J Hematol* 2009;84:123.
 53. Arndt S, Aschendorff A, Echternach M, Daemrlich TD, Maier W. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis and aspergillosis: differential diagnosis and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:71-6.
 54. Pagano L, Offidani M, Fianchi L et al. GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Infection Program. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* 2004;89:207-14.
 55. Pagano L, Girmenia C, Mele L et al. GIMEMA Infection Program; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. Infections caused by filamentous fungi in patients with hematologic malignancies. A report of 391 cases by GIMEMA Infection Program. *Haematologica* 2001;86:862-70.
 56. Kara IO, Tasova Y, Uguz A, Sahin B. Mucormycosis-associated fungal infections in patients with haematologic malignancies. *Int J Clin Pract* 2009;63:134-9.

57. Hachem RY, Boktour MR, Hanna HA et al. Sinus surgery combined with antifungal therapy is effective in the treatment of invasive *Aspergillus* sinusitis in neutropenic patients with cancer. *Infection* 2008;36:539-42.
58. Hsiao HH, Tsai HJ, Liu YC et al. Invasive fungal infections in patients with acute leukemia. *Kaohsiung J Med Sci* 2006;22:217-22.
59. Süslü AE, Ogretmenoglu O, Süslü N, Yücel OT, Onerci TM. Acute invasive fungal rhinosinusitis: our experience with 19 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:77-82.
60. Michael RC, Michael JS, Ashbee RH, Mathews MS. Mycological profile of fungal sinusitis: An audit of specimens over a 7-year period in a tertiary care hospital in Tamil Nadu. *Indian J Pathol Microbiol* 2008;51:493-6.
61. Iwen PC, Rupp ME, Hinrichs SH. Invasive mold sinusitis: 17 cases in immunocompromised patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1997;24:1178-84.
62. Taxy JB. Paranasal fungal sinusitis: contributions of histopathology to diagnosis: a report of 60 cases and literature review. *Am J Surg Pathol* 2006;30:713-20.
63. Al-Ajam MR, Bizri AR, Makhbat J et al. Mucormycosis in the Eastern Mediterranean: a seasonal disease. *Epidemiol Infect* 2006;34:341-6.
64. 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* 1982;38:1123-9.
65. Maertens J, Demuyneck H, Verbeken EK et al. Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:307-12.
66. McAdams HP, Rosado de Christenson M, Strollo DC, Patz EF Jr. Pulmonary *mucormycosis*: radiologic findings in 32 cases. *Am J Roentgenol* 1997;168:1541-8.
67. Glazer M, Nusair S, Breuer R et al. The role of BAL in the diagnosis of pulmonary *mucormycosis*. *Chest* 2000;117:279-82.
68. Bigby TD, Serota ML, Tierney LM Jr, Matthay MA. Clinical spectrum of pulmonary *mucormycosis*. *Chest* 1986;89:435-9.
69. Ma B, Seymour JF, Januszewicz H, Slavin MA. Cure of pulmonary *Rhizomucor pusillus* infection in a patient with hairy-cell leukemia. Role of liposomal amphotericin B and GM-CSF. *Leuk Lymphoma* 2001;42:1393-9.

70. Lueg EA, Ballagh RH, Forte V. Analysis of the recent cluster of invasive fungal sinusitis at the Toronto Hospital for Sick Children. *J Otolaryngol* 1996;25:366-70.
71. Choi SS, Milmoie GJ, Dinndorf PA, Quinones RR. Invasive *Aspergillus* sinusitis in pediatric bone marrow transplant patients. Evaluation and management. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:1188-92.
72. Park AH, Muntz HR, Smith ME et al. Pediatric invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised children with cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:411-6.
73. Chakrabarti A, Scharma SC, Chander J. Epidemiology and pathogenesis of paranasal sinus mycoses. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1992;107:745-50.
74. Klossek MJ, Serrano E, Pélouin L et al. Functional endoscopic sinus surgery and 109 mycetomas of paranasal sinuses. *Laryngoscope* 1997;107:112-7.
75. Schwartz DA. Organ-specific variation in the morphology of the fungomas (fungus balls) of *Pseudallescheria boydii*. Development within necrotic host tissue. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:476-80.
76. Campbell MJ, Clayton YM. Bronchopulmonary aspergillosis. A Correlation of the clinical and laboratory findings in 272 patients investigated for bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1964;89:186-96.
77. Saydam L, Erpek G, Kızılay A. Calcified *Mucor* fungus ball of sphenoid sinus: an unusual presentation of sinoorbital *mucormycosis*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:875-7.
78. Sugar AM, Liu XP. Combination antifungal therapy in treatment of murine pulmonary *mucormycosis*: roles of quinolones and azoles. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2004–6.
79. Tobon AM, Arango M, Fernandez D, Restrepo A. *Mucormycosis* (zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2003;36:1488–91.
80. Marty EM, Cosimi L, Baden LR. Breakthrough zycomycosis after voriconazole treatment in recipients of haematopoietic stem cell transplants. *N Engl J Med* 2004;350:950-2.
81. Siwek GT, Dodgson KJ, de Magalhaes-Silverman M et al. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2004;39:584-7.
82. Trifilio S, Singhal S, Williams S et al. Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:451-6.

83. Roy V, Ali LI, Carter TH, Selby GB. Successful non-surgical treatment of disseminated polymicrobial fungal infection in a patient with pancytopenia and graft-versus-host disease. *J Infect* 2000; 41:273–5.
84. Larkin JA, Montero JA. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex for zygomycosis. *Infect Med* 2003;20:201–6.
85. Stevens DA, Kan VL, Judson MA et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30:696-709.
86. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003;362:1828-38.
87. Pagano L, Offidani M, Fianchi L et al; GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto) Infection Program. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* 2004;89:207-14.

TEŞEKKÜR

Tüm asistanlık eğitimim süresince bana çok emeği geçen ve hematolojiyi bana sevdiren saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş'a, Prof. Dr. Rıdvan Ali'ye, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ahmet Tunalı'ya, Doç. Dr. Vildan Özkocaman'a, Yrd. Doç. Dr. Tülay Özçelik'e, Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer Prof. Dr. Şazi İmamoğlu'na ve Anabilim Dalımızdaki tüm saygıdeğer hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma sürecinin her aşamasında emeği geçen Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Beyza Ener'e ve Prof. Dr. Halis Akalın'a, Patoloji Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Hülya Öztürk Nazlıoğlu'na ve Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Fikret Kasapoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları ihtisası yapmamda ve mesleğimde doğru yolda ilerleyebilmem için her aşamada desteklerini hiç esirgemeyen, hekim ve insan olarak örnek aldığım, daha öğrencilik yıllarımda günün birinde verdikleri emeklere layık olmaya söz verdiğim saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Semra Paydaş'a ve Prof. Dr. Saime Paydaş'a ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Tüm yaşamım boyunca hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan ve desteğini hep yanımda hissettiğim canım aileme teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Şubat 1981 yılında Ankara'da doğdum. İlk okulu Ankara'da Ertuğrul Gazi İlk Okulu'nda ve orta okulu yine Ankara'da Cebeci Orta Okulu'nda bitirdim. Lise öğrenimimi Adana Özel Çukurova Bilfen Lisesi'nde 1998 yılında tamamladım. Ekim 1998'de Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lisans eğitimime başladım ve 2004 yılında Tıp Doktoru ünvanı ile mezun oldum. Haziran 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi Doktor olarak ihtisasa başladım. Halen aynı bölümde göreve devam etmekteyim.