



Mukormikoz

Klinik Bulgular ve Tedavi Yaklaşımları

Dr. Ayşegül Yeşilkaya
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mukormikoz

- Agresif ölümcül fırsatçı küf enfeksiyonu
- Anjiyoinvazif:
 - İnfekte ettiği dokuda infarkt, nekroz
- Klinik bulgular tutulan organa göre değişiyor
- Bildirimi zorunlu hastalık olmadığından sürveyans yapılmıyor- gerçek insidans? Yayınlarda değişken

Mukormikoz Bulaş Yolları

- **Sporların inhalasyonu**
- Hasarlı cilde direkt inokülasyon (yanık hastası)
- Kontamine toprak ile travma
- Sporların oral alınması
- Sporların IV alınması (IV ilaç bağımlıları)

Petrikkos G, et al. Clin Infect Dis 2012; 54: s24-34

Mukormikoz Enfeksiyon Kaynakları

- Çevresel kontaminasyon-yapım onarım
- Sağlık bakımı ilişkili mukormikoz
 - Kontamine tıbbi alet
 - İmmünsüprese hastaları (SON) negatif basınçlı odada izlemekten kaçınınız
 - Asepside kırılmalar
 - Organın çıkarılması
 - Organın taşınması
 - Organın implante edilmesi

Novosad SA, et al. MMWR 2016; 65: 481-2

Rammaert B, et al. Clin Infect Dis 2012; 54 : S44-S54

Gomez CA, et al. Curr Opin Infect Dis 2013; 26: 309-16

Mukormikoz İnsidansı

- Solid organ nakil alıcılarında insidans referansa göre değişken:
 - %2
 - %0.4-16

Lanternier F, et al. Clin Infect Dis 2012; 54: 1629-36

Rammaert B, et al. Clin Infect Dis 2012; 54 : S44-S54

- TRANSNET çalışması: bir yıl içinde SON alıcılarında kümülatif insidans %0.07

Pappas PG, et al. Clin Infect Dis 2010;50: 1101-11

- Böbrek nakil alıcısı: %0.2-%1.2

Chkhotua A, et al. Transpl Int 2011; 14: 438-41

- Son 20 yılda insidans 
 - İmmünsupresif ilaç kullanımının artması
 - Mukorales'e etkinliği olmayan antifungallerin (kaspofungin, vorikonazol) kullanımının artması

Vigouroux S, et al. Clin Infect Dis 2005;40: 35-7

Mukormikoz ve Coğrafi Değişkenlik

- Güney Amerika: %46
- Orta Batı Amerika: %35
- Batı Amerika: %17
- Kuzeydoğu Amerika: %7

Park BJ, et al. Emerg Infect Dis 2011; 17: 1855-64

- İran'da SON alıcılarında en sık görülen İFi= mukormikoz

Einollahi B, et al. Ann Transplant 2008; 13: 55-8

SON Alıcısında Mukormikoz Tutulum Yerleri

- Akciğerler %37 %26 %56
- Rino-serebral %16 %34
- Kutanöz %16 %17
- Sinüsler %15
- Gastrointestinal sistem %7
- Yaygın tutulum %2-%23 %9 %53
 - Akciğer + Tiroid
 - Karaciğer nakil alıcılarında 5 kat artmış risk var
- Diğer nadir tutulumlar %7

Roden MM, et al. Clin Infect Dis 2005; 41: 634-53

Sharma D, et al. Int Med Case Rep J 2016; 9: 139-43

Almyroudis NG, et al. Am J Transplant 2006; 6: 2365-74

Singh N, et al. J Infect Dis 2009; 200: 1002-11

Organ Nakli Sonrası Mukormikoz Görülme Zamanı

- Sıklıkla 3 aydan sonra - geç dönemde
- TRANSNET: 312. gün
Lanternier F, et al. Clin Infect Dis 2012; 54: 1629-36
- Erken dönemde görülür:
 - Karaciğer nakli (Ortanca 0.8 ay, diğer SON ortalanca 5.7 ay)
 - Verici ilişkili mukormikoz

Singh N, et al. J Infect Dis 2009; 200: 1002-11

Lanternier F, et al. Clin Infect Dis 2012; 54: 1629-36

- Böbrek naklinde:
 - 1 ay-4 yıl
Aslani J, et al. Scand J Infect Dis 2007; 39: 703-6
 - 2 gün-20 yıl
Song Y, et al. BMC Infect Dis 2017; 17: 283
 - Cerrahi yara enfeksiyonu: birkaç gün

Zhao L, et al. Exp Clin Transplant 2012; 10: 403-5

Klinik Bulgular

- Solunum güçlüğü
- Kuru öksürük
- Hemoptizi
- Halsizlik
- İshal
- Oligüri-Anüri
- Nötropeni
- Göğüs ağrısı
- Rinore
- Ciddi akut böbrek hasarı
- İntestinal infarkt-perforasyon
- Cerrahi insizyon yerinde akıntı
- Dizde ülserle yara
- Ateş, titreme
- Sırt ağrısı
- Baş ağrısı
- Göz ağrısı
- Yüzde ödem
- Görme bozuklukları

Hatahet MH, et al. Case Rep Nephrol Urol 2013; 3: 58-63

Sharma D, et al. Int Med Case Rep J 2016; 9: 139-43

Martin MS, et al. Case Rep Transplant 2017; doi

10.1155/2017/1925070

Lin E, et al. Infection 2017; 45: 443-8

Radyolojik Bulgular

- Akciğer grafisi: infiltrasyon
- Toraks BT:
 - Kavitasyon
 - Yaygın buzlu cam opasiteleri
 - Nodüler lezyon
 - Kitle lezyonu
 - Ters halo belirtisi
 - Plevral efüzyon
 - Pnömotoraks
- Renal Dopler:
 - Renal perfüzyonda azalma, hidronefroz
- Batın BT:
 - Dalakta infarkt, hipodens alan
 - Karaciğerde hipodens alan

Sharma D, et al. Int Med Case Rep J 2016; 9: 139-43

Hatahet MH, et al. Case Rep Nephrol Urol 2013; 3: 58-63

Sağlık Bakımı İlişkili Mukormikoz

- İlk salgın 1970 yılında
- Salgında kaynaklar:
 - Tahta dil basacakları
 - Hastane tekstilleri
 - Ostomi torbaları
 - Hastane ortamının kontaminasyonu
 - Kontamine ilaç-gıda- cilt losyonu

169 hastanın %24'ü SON alıcısı
Clin Infect Dis 2012; 54: 44-54

Lancet 1996; 348: 441-3

Intensive Care Med 2004; 30: 724-8

Pediatr Infect Dis J 2014; 33: 472-6

Clin Infect Dis 2006; 43: e83-8

J Hosp Infect 2008; 70: 53-9

- Mukormikoz salgını: 2-6 ay içinde ≥ 2 vaka

Clin Microbiol Infect 2009; 15 (Suppl 5): 55-9

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31: 2897-904

Alıcıda Risk Faktörleri

- Böbrek yetmezliği
- Diyabet
- HIV
- Nötropeni
- Solid organ nakli
- Kök hücre nakli
- Vorikonazol/kaspofungin kullanma öyküsü
- Malignensi
- Uzun süreli steroid kullanımı (kümülatif prednizon $\geq 600\text{mg}$)
- Demir birikimi
- Yanık hastaları
- Travma hastaları
- IV ilaç kullananlar

İmmünsüpresif İlaç ve Mukormikoz İlişkisi

- Kalsinörin inhibitörleri (takrolimus) 4 kat
- mTOR inhibitörleri



Singh N, et al. J Infect Dis 2009; 200: 1002-11

- Kalsinörin inhibitörleri
 - Antifungaller ile *Mukorales*'e karşı sinerjistik ve aditif etki
 - *in vitro* spor oluşumunu inhibe eder

Dannaoui E, et al. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 3549-51

Verici Kaynaklı Mukormikozda Verici İlişkili Risk Faktörleri

- Boğulma kurbanları (%17)
- Vericinin YBÜ'nde uzun süre yatmış olması (%26)
- İmmünkompramize verici (%26)
- Nakil turizmi- canlı akraba dışı böbrek nakli (%22)
- Uzamış mekanik ventilasyon süresi (%17)
- Vericide ölüm nedeninin beyin kanaması olması (%26)

Gomez CA, et al. Curr Opin Infect Dis 2013; 26: 309-16

Verici Kaynaklı Mukormikoz

- SON alıcılarında 23 verici kaynaklı mantar enfeksiyonu
 - Aspergilloz: %71
 - Mukormikoz: %21
 - Scedosporium: %8
 - %91’i böbrek nakil alıcısı
 - Graft kaybı: %76
 - Mortalite: %59

Gomez CA, et al. Curr Opin Infect Dis 2013; 26:309-16

- En erken nakilden 3 hafta sonra

Sharma D, et al. Int Med Case Rep J 2016; 9: 139-43

- Diğer alıcılara biyopsi!

SON Alıcısında Mukormikoz Mortalitesi

- %49-%71 (%38-%48)
- Yaygın mukormikoz mortalitesi: %96

Sun HY, et al. Lancet Infect Dis 2011; 11: 301-11

Aslani J, et al. Scand J Infect Dis 2007; 39: 703-6

- Böbrek alıcılarında
 - Yaş, cinsiyet, nakilden sonra görülme zamanına göre mortalite hızı değişmiyor
 - Prognoz özellikle akciğer tutulumunda kötü
- Kötü prognoz ile bağımsız ilişkili
 - Böbrek yetmezliği
 - Yaygın mukormikoz

Singh N, et al. J Infect Dis 2009; 200: 1002-11

Mukormikoz Tedavisinde Başarı Kombinasyonu

- Erken tanı
- Altta yatan risk faktörlerinin yok edilmesi
 - Hiperglisemi kontrolü
- İmmünsüpresyonun azaltılması
- Hemen antifungal tedaviye başlamak
- Erken agresif cerrahi debridman
 - Allogreftin çıkarılması

Sharma D, et al. Int Med Case Rep J 2016; 9: 139-

Tedavi Yaklaşımları

2017 ECIL-6 Kılavuzu

- *In vitro* en etkili 3 ajan
 - Amfoterisin B
 - Posakonazol
 - İsavukonazol
 - Valide MİK yok- duyarlılık çalışılmıyor
- Tedavi süresi:
 - Akut faz tedavi süresi:
 - Tanımlanmamış
 - En az 6-8 hafta veya
 - Tüm semptom ve bulgular kayboluncaya kadar
 - İdame tedavi süresi:
immünkompramize hastalarda daimi olması düşünülmeli

Tissot F, et al. Haematologica 2017; 102(3):433-44

Lanternier F, et al. Clin Infect Dis 2012; 54: 1629-36

Mukormikozda İlk Seçenek Tedavi-1

2017 ECIL-6 Kılavuzu

	Tavsiyenin Gücü	Yorum
Antifungal tedavi + Cerrahi + Altta yatan durumun kontrolü	A II	Multidisipliner yaklaşım
Amfoterisin B deoksikolat	C II	
Lipozomal amfoterisin B	B II	5mg/kg/gün. SSS enfeksiyonunda ve/veya böbrek yetmezliğinde seçilmeli
Amfoterisin B lipid kompleks	B II	
Kolloidal amfoterisin B	C II	
Posakonazol	C III	Amfoterisin B kontrendikasyonunda alternatiftir
Kombinasyon tedavisi	C III	
Altta yatan durumun kontrolü	A II	Diyabetin kontrolü, steroidin azaltılması/kesilmesi, İmmünsüpresif tedavinin azaltılması, nötropenide büyüme faktörü verilmesi

Mukormikozda İlk Seçenek Tedavi-2

2017 ECIL-6 Kılavuzu

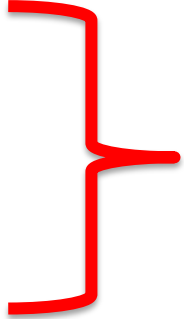
	Tavsiyenin Gücü	Yorum
Cerrahi		
Rino-orbito-serebral infeksiyon	A II	
Yumuşak doku infeksiyonu	A II	
Lokalize pulmoner lezyon	B III	
Yaygın infeksiyon	C III	Vaka bazında cerrahiyi değerlendir
Hiperbarik oksijen	C III	
Kullanımına karşı olunan tavsiye		
Deferasiroks ile kombinasyon	A II	

Mukormikozda Kurtarma ve İdame Tedavisi

2017 ECIL-6 Kılavuzu

	Tavsiyenin Gücü	Yorum
Kurtarma Tedavisi		
Antifungal tedavi + Cerrahi + Altta yatan durumun kontrolü	A II	
Posakonazol	B II	
Lipid amfoterisin B + Kaspofungin	B III	
Lipid amfoterisin B + Posakonazol	B III	
İdame Tedavisi		
Posakonazol	B III	Uygun serum düzeyi elde edinceye kadar ilk seçenek tedavi ile birlikte birkaç gün verilir Serum düzey takibi

İlaç-İlaç Etkileşimi

- Takrolimus
 - Siklosporin
 - Sirolimus
- 
- Posakonazol
- Bazı *Mukorales* türlerine posakonazol in vitro olarak amfoterisinden daha az etkilidir

Lanternier F, et al. Clin Infect Dis 2012; 54: 1629-36



03 - 09

Kasım

Organ Nakli

Haftası