

Uzun Süren Febril Nötropenili Bir Olguda Akciğer Mukormikozu ve Posakonazol Kullanımı

Use of Posaconazole for Pulmonary Mucormycosis in Persistent Febrile Neutropenia: A Case Report

Fatma Erbay-Apaydın¹, Bülent Orhan², Selçuk Bilgi³, Halis Akalın⁴

¹Acıbadem Bursa Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

²Acıbadem Bursa Hastanesi, Onkoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

³Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Akciğer mukormikozu, mortalitesi yüksek, fırsatçı bir mantar enfeksiyonudur. Azoller grubundan, zigomisetlere karşı *in vitro* etkinliği kanıtlanmış bir antifungal olan posakonazolün kurtarma tedavisinde kullanılabilirliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada, nötropenisi uzun süren, invazif aspergilloz tedavisi alırken pulmoner mukormikoz gelişen lenfomalı bir olgu irdelenmiş, amfoterisin B ardından kurtarma tedavisi olarak uygulanan ve elde edilen olumlu sonuç nedeniyle sağkalıma katkıda bulunduğu düşünülen posakonazol kullanımı deneyimi paylaşılmıştır. *Klinik Dergisi 2011; 24(1): 57-61.*

Anahtar Sözcükler: Nötropeni, akciğer mantar hastalıkları, mukormikoz, posakonazol.

Abstract

Pulmonary mucormycosis is an opportunist fungal infection with high mortality. Posaconazole, an azole antifungal which has a proven efficacy against zygomycetes *in vitro*, has been shown to be useful as salvage therapy in various studies. We reported herein a lymphoma patient with persistent febrile neutropenia treated for invasive aspergilliosis who developed pulmonary mucormycosis subsequently, and shared our experience on his treatment using posaconazole as salvage therapy following amphotericin B, which is thought to enhance survival because of the positive outcome achieved. *Klinik Dergisi 2011; 24(1): 57-61.*

Key Words: Neutropenia, fungal lung diseases, mucormycosis, posaconazole.

Giriş

Mukormikoz, hematolojik malignitesi olan, hematopoetik kök hücre ve solid organ transplantasyonu yapılmış, diabetes mellitus'u olan ve glukokortikoid kullanılan olgularda gelişen fırsatçı bir mantar enfeksiyonudur (1). Rinoserebral mukormikoz en yaygın klinik form olmakla birlikte, kemoterapi uygulanan hematolojik maligniteli olgularda en sık görülen form akciğer mukormikozudur (2). Klinik belirti ve bulguların özgül olmaması tanı zorluğuna yol açmakta ve tedavideki gecikmeler mortaliteyi artırmaktadır.

Bu yazıda kemoterapi sonrası nötropeni gelişen, uzun süre nötropenide kalan, invazif aspergilloz için antifungal tedavi alırken akciğer mukormikozu saptanarak tedavisi posakonazol ile tamamlanan bir olgu sunulmuştur.

Olgu

Beş ay önce non-Hodgkin lenfoma tanısı alan 61 yaşındaki erkek olgu, ritüksimab, fludarabin ve siklofosfamid içeren beşinci kemoterapisinden 11 gün sonra, halsizlik, ateş yüksekliği ve nötropeni nedeniyle yatırılır.

IX. Febril Nötropeni Simpozyumu (25-28 Şubat 2010, Ankara)'nda bildirilmiştir.

Presented at the IXth Febrile Neutropenia Symposium (25-28 February 2010, Ankara).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Fatma Erbay-Apaydın, Acıbadem Bursa Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

Tel./Phone: +90 224 270 44 44 Faks/Fax: +90 224 270 44 40 E-posta/E-mail: fatmaerbay@yahoo.com

(Geliş / Received: 17 Haziran / June 2010; Kabul / Accepted: 4 Ocak / January 2011)

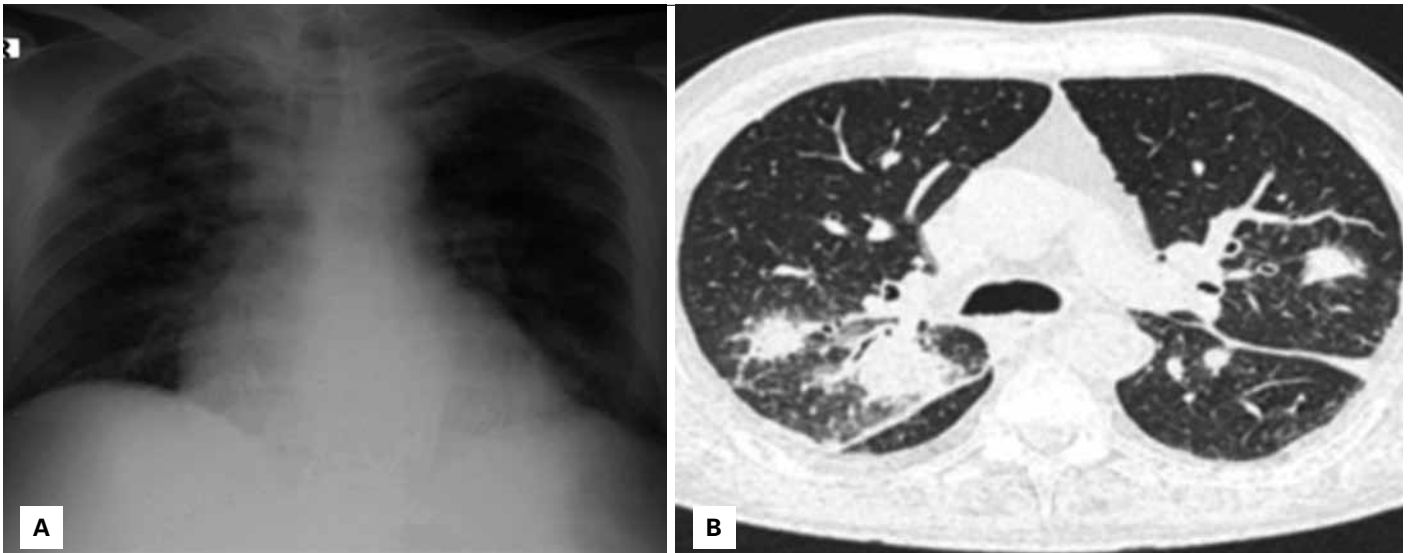
doi:10.5152/kd.2011.12

di. Olgunun daha önceki kemoterapilerinde de 3-4 gün süren febril nötropeni atakları vardı. Ateş 38,5°C, kan basıncı 110/70 mmHg idi ve fizik bakışında akciğer alt zonlarında ince raller dışında özellik yoktu. Laboratuvar testlerinde lökosit 1000/mm³ (nötrofil 300/mm³), trombosit 100 000/mm³, aspartat aminotransferaz 27 İÜ/lt, alanin aminotransferaz 31 İÜ/lt, kan üre azotu 38 mg/dl, kreatinin 1.4 mg/dl, C-reaktif protein 18.3 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı 90 mm/saat, prokalsitonin <0.5 ng/ml idi. Balgam çıkarmayan hastada kan, idrar ve boğaz kültürleri alınarak, son üç aylık dönemde üç kez antibiyoterapi uygulanmış olması nedeniyle febril nötropeni protokolüne uygun olarak meropenem 3x1 gr/gün ve amikasin 1x1000 mg/gün başlandı. Yüksek ateşin sürmesi üzerine tedaviye üçüncü günde vankomisin 2x1 gr/gün, yedinci günde lipozomal amfoterisin B 1 mg/kg test dozu uygulaması sonrasında 5 mg/kg/gün olarak eklendi. On üçüncü gün hastada derin nötropeni (lökosit 400/mm³, nötrofil 50/mm³) gelişti. Galaktomannan antijen testi iki kez negatif bulunan hastanın antifungal tedavisi ateş yanıtının alınamaması, yaygın bel-sırt ağrıları ve kreatinin değerinde yükselme nedeniyle 12. günde kesildi. Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde akciğer üst loplarda aktif infiltrasyon olarak tanımlanmayan yoğunluk artışları ve nonspesifik plevral kalınlaşma izlendi. Hastanın nötropenisi ve ateşinin sürmesi nedeniyle kemik iliğinde malign tutulum ya da infeksiyöz patolojiyi değerlendirmek amacıyla kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Örneklerin patolojik değerlendirmesi hiposelüler kemik iliği olarak sonuçlanırken, kültürlerde üreme olmadı. *Brucella*, *Salmonella*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* infeksiyonları için serolojik testler; bronkoalveoler lavaj (BAL) örneklerinde *Pneumocystis jirovecii* ve sitomegalovirus DNA'sı için polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) negatif sonuçlandı. Aralıklı olarak alınan kan kültürlerinde üreme olmadı. Fizik muayenesinde akciğerdeki ralleri dışında ek bulgu gelişmeyen hastanın kranial ve abdominal bölgenin radyolojik değerlendirmelerinde patoloji saptanmadı. Yatışının 20. gününde ateşi süren hastaya test terapötik olarak dörtlü anti-

tüberküloz tedavi başlandı. Tüberküloz tedavisinin ilk günlerinde ateş yanıtı alınan olgunun 12 gün sonra prodüktif olmayan öksürüğünün başlaması ve akciğer dinleme bulgularında ilerleme olması üzerine toraks BT tekrarlandı. Her iki akciğer üst loplarda hava bronkogramları ve asiner yoğunluk artışları saptandı. Tekrarlanan galaktomannan antijen testi de pozitif sonuçlanan (cut-off değeri <0.5 olup, olguda 5.4 düzeyine dek yükselen değerler ölçülmüştür) olgunun antitüberküloz tedavisi kesildi. Tedavinin tüm basamaklarında bilgilendirilen hastanın antifungal tedavide amfoterisin B kullanımını reddetmesi nedeniyle kaspofungin 70 mg/gün yükleme dozunun ardından 50 mg/gün olarak verildi. Bu tedavinin 10. gününde çekilen toraks BT'de her iki akciğerde çevresinde halo tarzında buzlu cam görünümü olan nodüler yoğunluk artışları invazif aspergillozu desteklediği için hasta ikna edilerek tekrar lipozomal amfoterisin B başlandı (Resim 1).

Amfoterisin B'ye bağlı daha önce izlenen yan etkiler sıvı desteğinin artırılması, antipiretik ve analjezik uygulamalarıyla azaltılmaya çalışıldı. Toraks BT ile eşzamanlı yapılan bronkospide elde edilen örneklerin patolojik ve mikrobiyolojik incelemeleri sonuç vermedi. Tedavinin 7. gününde amfoterisin B'nin yan etkileri (bel-sırt ağrıları, böbrek fonksiyonlarında bozulma) nedeniyle vorikonazole (birinci gün 2x6 mg/kg, takiben 2x4 mg/kg dozunda) geçildi. Başlangıçta ateş yanıtı alınan ve derin nötropenisi süren olgunun vorikonazol tedavisinin 10. gününde (sırasıyla kaspofungin, amfoterisin B ve vorikonazol ile yapılan antifungal tedavinin 27. günü) ateşi olması ve alınan balgam kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* üremesi nedeniyle tedaviye seftazidim 3x2 gr/gün 14 gün süreyle ve amikasin 1x1000 mg/gün 7 gün süreyle eklendi. Bu arada olguya hemoglobin ve trombosit değerlerindeki düşüklük nedeniyle kan ürünleri desteği ve granülosit koloni stimüle edici faktör verildi.

Yatışının 60., kesintisiz antifungal tedavinin 30., derin nötropeninin 46. günü, hastanın lökosit değerleri yükselmeye başladı. Vorikonazolün, intravenöz uygulanmasının ardından gelişen akut solunum sıkıntısı atağında akciğerlerde



Resim 1. Toraks BT ile eşzamanlı akciğer grafisi (A). Toraks BT'de tedavi öncesi her iki akciğerde halo tarzında buzlu cam görünümü, sınırları düzensiz, nodüler yoğunluk artışları (B).

ek problem ya da kardiyolojik bir patoloji saptanmadı. Antifungal tedavinin 36. gününde vorikonazolün oral formuna geçildi. Antifungal tedavinin 67. gününde kontrol amaçlı yapılan bronkoskopide özellikle sol üst lob anterior segmentini tıkayan beyaz renkli organize materyal dikkati çekti (Resim 2). Alınan biyopsi örneklerinin patolojik incelemesinde görülen hifler zigomiset morfolojisiyle uyumlu olarak değerlendirildi (Resim 3).

Akciğer mukormikozu tanısıyla lipozomal amfoterisin B 5 mg/kg/gün tekrar başlandı. Vorikonazol tedavisi 55. günde sonlandırıldı. Amfoterisin B tedavisi bir ay sürdürülen hastanın tekrarlanan bronkoskopisinde hifler hâlâ izleniyordu. Ekonomik nedenlerle yatarak tedaviye devam edemeyen olgu, tedavisi poliklinikten sürdürülmek üzere taburcu edildi.

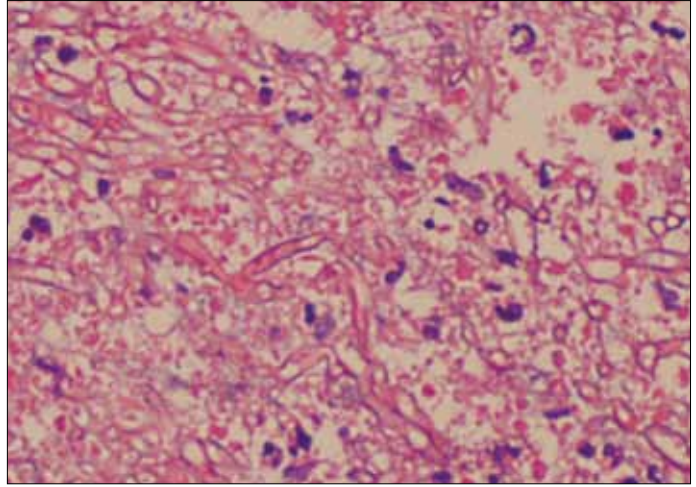
Elli iki günlük tedavinin ardından ilacı alamayacağını belirten olguya kurtarma tedavisi için posakonazol başlanması kararı alındı. İlaç temin edilinceye dek oral itrakonazol 2x200 mg/gün verildi. İki hafta sonra elde edilen oral posakonazol 800 mg/gün 4 eşit doza bölünerek başlandı. Elli günlük posakonazol kullanımı süresince yan etki gözlenmedi. Akciğer mukormikozu için verilen antifungal tedavi 102. günde sonlandırıldı. Tedavinin kesilmesinden iki ay sonra tekrarlanan bronkoskopik incelemede alınan örneklerin patolojik incelemesinde hiflerin kaybolduğu görüldü. Eşzamanlı olarak değerlendirilen toraks BT'de lezyonlarda gerileme ve kaviterlerin oluştuğu izlendi (Resim 4). Halen poliklinik takibinde ve lenfoma açısından remisyonda olan olguda, enfeksiyona ilişkin klinik ve laboratuvar sorun izlenmemektedir. Son olarak tedavinin kesilmesinden 16 ay sonra çekilen toraks BT'de kavitasyonların azaldığı görülmüştür.

İrdeleme

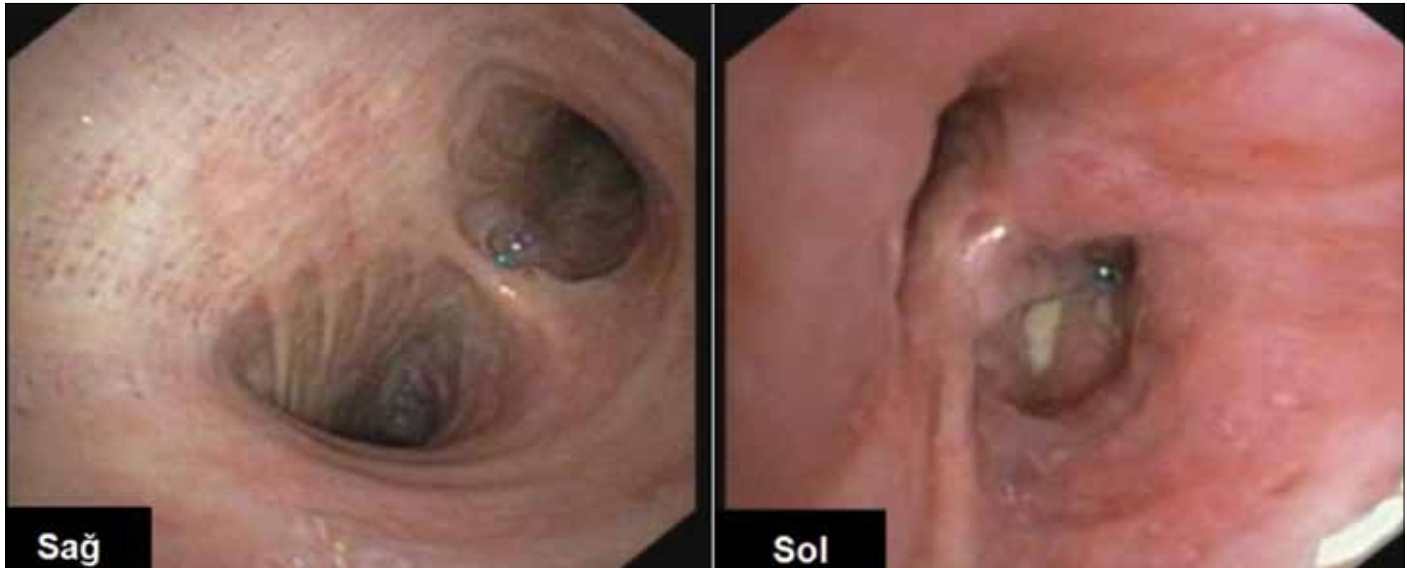
Mukormikoz tanı ve tedavisinde yaşanan sorunlar ve altta yatan hastalığa bağlı değişkenlik göstermekle birlikte mortalitesi %90 düzeyine ulaşan bir hastalıktır. Bağışıklığı baskılanmış olgularda özellikle *Aspergillus* spp.'ye yönelik antifungal

profilaksi ve tedavi yaklaşımlarının (vorikonazol ve ekino-kandin kullanımı) mukormikoz görülme sıklığını artırdığı öne sürülmektedir (1). Akciğer mukormikozu tüm mukormikoz olgularının %22'sini oluşturmakta ve uzun süren nötropeni durumunda, solid organ veya hematopoetik kök hücre transplantı alıcılarında daha sık karşılaşılmaktadır (2,3). İzlediğimiz olguda lenfoma, 46 günü derin olmak üzere 59 gün süren nötropeni ve radyolojik olarak desteklenmiş olan invazif aspergilloz için vorikonazol kullanımı, mukormikoz riskini artıran faktörler olarak düşünülmüştür. Uzun süreli nötropenin gelişiminde CD4 T lenfositlerini azaltan ve hücrel bağışıklığın azalmasıyla invazif mikozlara yatkınlık oluşturabilen fludarabin kullanımı da dikkate alınmıştır (4).

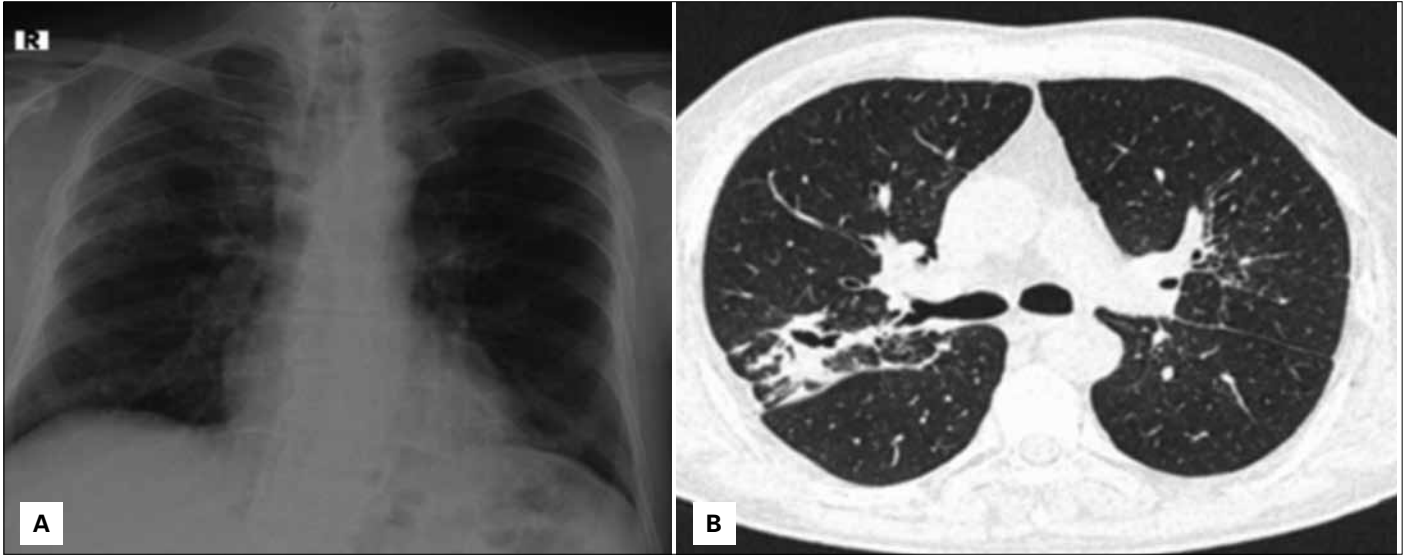
Akciğer mukormikozunda klinik belirti ve bulgular özgül değildir. Dirençli ateş, kuru öksürük, ilerleyici solunum sıkıntısı, plöritik ağrı ve akciğerlerde plevral sürtünme sesi olabilir. Etkenin damar invazyonuyla parenkimal dokuda nekroz olması nedeniyle hemoptizi bir diğer belirtidir (1). Bildirilen



Resim 3. Bronkoskopide alınan biyopsi örneğinde hematoksilen-eozin ile boyanmış septum göstermeyen ve dik açıyla dallanan hifler.



Resim 2. Mukormikoz tanısının konulduğu bronkoskopi görüntüleri: Sağda ödem, hiperemi, solda ödem, hiperemi, üst lob anterior segment ağzı beyaz renkli organize materyal ile tam tıkalı izleniyor.



Resim 4. Mukormikoz tanısından 10 ay sonra çekilen akciğer grafisi (A). Mukormikoz tanısından 10 ay sonra çekilen toraks BT (B).

üç akciğer mukormikozlu olguda ateş, hemoptizi, öksürük, solunum sıkıntısı ve akciğerde raller ve tüm olguların akciğer grafilerinde lezyon olduğu rapor edilmiştir (5,6). Olgumuzda ateş ve akciğerlerde ralleri dışında yakınma ve bulgu yoktu. Aspergilloz tedavisi için uygulanan vorikonazolün uygulama sonrasında yaşanan solunum sıkıntısı bir kez oldu; öncesinde ya da sonrasında solunumla ilgili sorun yaşanmadı. Başlangıçta kuru, takiben az miktarda balgamli öksürük yatışından bir ay sonra başladı.

Aspergillus türlerinin hücre duvarındaki galaktomannan ve fungal hücre duvar bileşeni olan 1,3-β-D-glukan saptanmasına yönelik testler tedaviye yol gösterir. Ancak *Zygomycetes* sınıfı mantarlarda, galaktomannan içermemeleri ve β-glukan salınımlarının az olması nedeniyle kültür ve histopatolojik inceleme dışında tanısal test yapılamamaktadır (7). Rinocerebral mukormikoz tanısında olduğu gibi akciğer mukormikozunda da radyoloji yönlendirici olmaktadır. Yüksek rezolüsyonlu toraks BT'de nodüler yapılar ve halo belirtisi, özgül olmasa da önemli bir bulgudur. Aspergillozdan ayırt edilmesinde sinüzit varlığı, aspergilloza etkili antifungal ilaç kullanımı ve galaktomannan antijen testinin negatifliği yol göstericidir. Sinüzit ve deri tutulumunun olduğu olgularda örnek alma kolaylığı nedeniyle etkenin gösterilmesi ve izolasyonu daha kolaydır. Ancak diğer klinik formlarda mikrobiyolojik tanı zordur. Histopatolojik incelemelerde farklı hücre gruplarının izlendiği inflamatuvar yanıt ve septumsuz, dik açıyla dallanmalar gösteren hiflerin varlığı tanıyı koydurur. Moleküler yöntemlerde, henüz standardizasyonun sağlanamamış olması, mikroskopik inceleme, kültür ve histopatolojik değerlendirmenin tanıdaki rolünü vazgeçilmez kılmaktadır (1,8). Olgumuzda tanı histopatolojik incelemede tipik hiflerin görülmesiyle konuldu. Zigomisetlerle uyumlu hiflerin görüldüğü bronkoskopik inceleme öncesinde de iki kez bronkoskopi yapılmış, ancak mikrobiyolojik ve patolojik bir bulgu elde edilememiştir. Antifungal tedavi (vorikonazol) öncelikle aspergilloza yönelikti. Ayrıca invazif aspergilloz tanısı konulduğunda galaktomannan antijen testi arka arkaya 3 kez yüksek derecede pozitif saptandı. Olgumuzda tedavi sonrasında antijen düzeyinde gerileme izlendi.

Aspergilloza yönelik tedavinin başlangıcından bir ay sonra çekilen toraks BT'de nodüler yoğunluklarda iyileşme olduğu görüldü. Kültürde üretilmemiş ve patolojik olarak desteklenememiş olsa da başlanan antifungal tedaviye ateş yanıtı alınmasının, aspergilloz yönündeki radyolojik tanıyı desteklediği kabul edildi. Yakın zamanda bildirilen myelodisplastik sendromlu bir olgu kemoterapi sonrası pansitopeni, ateş, öksürük, solunum sıkıntısıyla yatırılarak izleme alınmış, nazal bölgede izlenen ekimotik-ödemli lezyonlarında ve BAL ve biyopsi ile alınan örneklerinde *Aspergillus flavus* ve *Rhizomucor* sp. ürettiği bildirilmiştir. Hasta amfoterisin B başlanmasına karşın kaybedilmiştir (5). Bizim olgumuzda eşzamanlı olarak iki fungal infeksiyon birden bulunduğu düşünülmemiştir. İnvazif aspergilloz tanısıyla başlanan vorikonazol tedavisine hastanın verdiği iyi yanıt, mukormikozun sonradan geliştiğini düşündürmüştür.

Mukormikozda tedavinin başarısı, tanının erken konulabilmesi ve tedavinin erken başlanmasıyla yakından ilişkilidir. Hematolojik maligniteli 70 olgunun analizinde tedavinin düzenlenmesindeki altı günlük gecikmenin dört hafta sonundaki mortaliteyi iki kat artırdığı raporlanmıştır (9). Tedavide birinci seçenek amfoterisin B'dir. Medikal tedavi yanında infeksiyonun yerleşim bölgesine göre cerrahinin eşzamanlı ya da yakın zamanlı uygulanması tedavinin başarısını artırmaktadır. Kaspofungin ve amfoterisin B bir arada kullanıldığında tedaviye yanıtın iyi olduğuna dair bilgiler de bulunmaktadır (1). Azol grubu antifungal ilaçların çoğu mukormikozda etkisiz olarak bilinmektedir. Ancak 217 *Zygomycetes* izolatının azoller, ekinokandin, flusitozin ve amfoterisin B'ye *in vitro* etkinliğinin değerlendirildiği çalışma, posakonazolün türe göre değişmekle birlikte azoller içinde bir istisna olarak bu sınıf mantarlara etkili olabileceğini göstermiştir (10). Amfoterisin B'ye dirençli ve/veya yan etkiler nedeniyle kullanılamadığı %65'i akciğer mukormikozu olan 91 olguda kurtarma tedavisinde posakonazol kullanılmış ve %61 başarı sağlandığı rapor edilmiştir (11). Posakonazolün, konvansiyonel tedaviye dirençli ya da intoleransı olan olgularda etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, posakonazol, invazif aspergilloz olgularında da

alternatif kurtarma tedavisi için önerilmektedir (12). Olgumuzu iki kez lipozomal amfoterisin B başlandı; ancak hastanın bel-sırt ağrıları ve böbrek fonksiyonlarında izlenen bozulma nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Mukormikoz tanısının kanıta dayalı konmasıyla birincil tedavi ajanı olan amfoterisin B tekrar başlandı. Ekonomik nedenlerle amfoterisin B uygulaması 52 gün sürdürülebildi. Tanıdan bir ay sonra yapılan bronkoskopik değerlendirmede hifler izleniyorken, 50 günlük posakonazol tedavisinin de tamamlanmasından iki ay sonraki bronkoskopik incelemede hiflerin kaybolduğu görüldü. Her iki akciğerde de lezyonların olması nedeniyle olgumuzda cerrahi tedavi düşünülmedi. Akciğerde multinodüler lezyonlarla seyreden, amfoterisin B kullanımına ek olarak cerrahi de uygulanan bir olgunun 33 ay sonra yapılan kontrolünde nodüllerde çok az da olsa gerileme izlendiği bildirilmiştir (13).

Mukormikozun tedavisinde amfoterisin B vazgeçilmez olmakla birlikte, hastalığın mortalitesinin yüksekliği nedeniyle sağkalımı artırmaya yönelik çalışmalar sürmektedir. *Rhizopus oryzae* ile infekte ketoasidozlu farelere kaspofungin ve amfoterisin B kombinasyonu uygulandığında sağkalımın daha iyi olduğu bildirilmiştir. Bir demir şelatörü olan deferasiroks *Mucorales* spp. üzerinde *in vitro* fungusid etki göstermektedir. Deferasiroks, lipozomal amfoterisin B ile birlikte deneysel olarak sinerjistik etki sergilemekte ve monoterapiyle %40 olan sağkalımı %80'e yükseltmektedir. Posakonazol ile yapılan çalışmalarda ise kombinasyon tedavisinin sağkalıma katkıda bulunmadığı, kurtarma tedavisinde bir seçenek olabileceği belirtilmiştir (14).

Mukormikozda tedavi süresi olguya özgüdür ve tedavinin etkinliği biyopsinin negatifleşmesi ve radyografik bulguların düzelmesiyle değerlendirilmelidir (1). Olgumuzun izlemlerinde hem klinik olarak yakınma ve bulgusunun olmaması, hem de laboratuvar testlerinin normal seyretmesi, uygulanan amfoterisin B'ye ve ardından verilen posakonazol kurtarma tedavisine iyi yanıt verdiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, posakonazol birincil tedaviye ilişkin direnç ya da intoleransın olduğu invazif mikozlarda kurtarma tedavisinde kullanılabilecek bir antifungal olarak umut vericidir. Ancak daha fazla sayıda olgunun yer aldığı klinik gözlemlere gereksinim vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Agent of mucormycosis and entomophthoromycosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 3257-69.
2. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(5): 634-53.
3. Ener B. Mukormikoz etkenleri. In: Willke Topcu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 2452-8.
4. Ravandi F, O'Brien S. Infections associated with purine analogs and monoclonal antibodies. *Blood Rev*. 2005; 19(5): 253-73. [\[Crossref\]](#)
5. Taşbakan MS, Çeviker Y, Sipahi OR, et al. Pansitopenik bir olguda rinoserebral ve akciğer mukormikozu ve aspergillozu. *Ankerm Derg*. 2010; 24(1): 42-5.
6. Bilgin M, Oğuzkaya F, Oymak S, Canöz Ö. Akciğer mukormikozisi: İki vakanın sunumu. *Erciyes Tıp Derg*. 2003; 25(4): 200-3.
7. Alexander BD, Phaller MA. Contemporary tools for the diagnosis and management of invazive mycoses. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(Suppl. 1): S15-27.
8. Dannaoui E. Molecular tools for identification of zygomycetes and the diagnosis of zygomycosis. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15(Suppl. 5): 66-70. [\[Crossref\]](#)
9. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(4): 503-9. [\[Crossref\]](#)
10. Almyroudis NG, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Kusne S. *In vitro* susceptibilities of 217 clinical isolates of zygomycetes to conventional and new antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(7): 2587-90. [\[Crossref\]](#)
11. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(7): e61-5. [\[Crossref\]](#)
12. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(1): 2-12. [\[Crossref\]](#)
13. Kebapci N, Efe B, Alataş F, Açıklan M, Kiraz N. Pulmonary multinodular mucormycosis in type 1 diabetic patient with diabetic ketoacidosis. *J Endocrinol Invest*. 2007; 30(3): 247-52.
14. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards J Jr, Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(12): 1743-51. [\[Crossref\]](#)