



Rinoserebral Mukormikoz Tanılı Vakaların Klinik, Laboratuvar Bulguları, Tedavi ve Prognozlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical, Laboratory Findings, Treatment and Prognosis of Cases with Rhinoserebral Mucormycosis

Ayşe SAĞMAK TARTAR¹(iD), Sümeyra KAYALI²(iD), Ayhan AKBULUT¹(iD)

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

² Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Cite this article as: Sağmak Tartar A, Kayalı S, Akbulut A. Rinoserebral mukormikoz tanılı vakaların klinik, laboratuvar bulguları, tedavi ve prognozlarının değerlendirilmesi. FLORA 2022;27(2):345-52.

ÖZ

Giriş: Mukormikoz hızlı ilerleyen, fırsatçı filamentöz mantar infeksiyonudur. Tutulumun görüldüğü doku ve organlara göre farklı klinik tablolar oluşabilmektedir. Rinoserebral mukormikoz, en sık görülen klinik formdur. Hastanemizde takip edilen rinoserebral mukormikoz tanılı hastaları literatür eşliğinde incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Ağustos 2009-Kasım 2020 tarihleri arasında hastanemizde tedavi gören mikrobiyolojik ve/veya histopatolojik olarak doğrulanmış rinoserebral mukormikoz tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 2'si (%25) kadın, 6'sı (%75) erkekti. Yaş ortalaması 56.37 ± 9.318'di. Hastaların tamamında en az bir predispozan faktör mevcuttu. En fazla ateş ve baş ağrısı semptomları görüldü. Hastaların tamamına cerrahi debrütman ve antifungal tedavi uygulandı. Hastaların 4'ünde (%50) kalıcı görme bozukluğu gelişti ve sekel ile taburcu edildi, 1'i (%12.5) şifa ile taburcu edildi. Üçü (%37.5) yatışlarının ortalama 12. gününde kaybedildi. Eks olan hastaların hemoglobin ve Glaskow koma skoru değeri taburcu olan hastalara kıyasla anlamlı olarak düşük, SOFA skoru ise yüksekti (sırasıyla p= 0.025, 0.031, 0.023).

Sonuç: COVID-19 pandemisinin henüz kontrol altına alınamadığı bu günlerde COVID-19 nedeniyle immünsupresif alan hastaların bir çoğu mukormikoz açısından DM gibi ek risk faktörleri de taşımaktadır. Makalemiz mukormikozda risk faktörleri, klinik belirti ve bulgulara da dikkat çekerek farkındalığın artırılmasına katkı sağlamıştır. Bu konuda tüm hekimlere eğitim toplantıları düzenlenmelidir. Bu şekilde erken tanı ve tedavi imkanı ile mortalite ve sekel oranları da iyileştirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Mukormikoz; Rinoserebral mukormikoz; Paranasal sinüs

ABSTRACT

Evaluation of Clinical, Laboratory Findings, Treatment and Prognosis of Cases with Rhinoserebral MucormycosisAyşe SAĞMAK TARTAR¹, Sümeyra KAYALI², Ayhan AKBULUT¹¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Fırat University Faculty of Medicine, Elazığ, Türkiye² Department of Medical Microbiology, Fırat University Faculty of Medicine, Elazığ, Türkiye

Introduction: Mucormycosis is an opportunistic filamentous fungal infection that can progress rapidly. Different clinical pictures may occur depending on tissue and organ where the involvement is seen. Rhinoserebral mucormycosis, is the most common clinical form. We aimed to examine the patients diagnosed with rhinocerebral mucormycosis followed in our hospital with literature.

Materials and Methods: Patients treating in our hospital between August 2009 and November 2020 with microbiologically and / or histopathologically confirmed rhinocerebral mucormycosis were evaluated retrospectively.

Results: 2 (25%) of the patients were female and 6 (75%) of them were male. The average age was 56.37 ± 9.318 . All patients had at least one predisposing factor. Fever and headache symptoms were the most common. Surgical debridement and antifungal treatment were applied to all patients. 4 (50%) of the patients developed diffuse visual impairment and were discharged with sequelae. One (12.5%) of them was discharged with full recovery. 3 (37.5 %) of them died on the 12th day of hospitalization. Hemoglobin and Glaskow coma scores of patients with ex were significantly lower than the patients who were discharged, and SOFA scores were higher ($p= 0.025, 0.031, 0.023$, respectively).

Conclusion: Nowadays, when the COVID-19 pandemic has not been controlled yet, most of the patients who receive immunosuppression due to COVID-19 also carry additional risk factors such as DM in terms of mucormycosis. Our article has contributed to raising awareness by drawing attention to risk factors, clinical signs and symptoms in mucormycosis. Training meetings should be organized for all medical doctors on this subject. In this way, mortality and sequelae rates can be improved with early diagnosis and treatment.

Key Words: Mucormycosis; Rhinoserebral mucormycosis; Paranasal sinus

GİRİŞ

Mukormikoz; *mucoraceae* familyasından filamentöz mantarların, vasküler invazyon ve doku nekrozu ile karakterize doku ve organ tutulumu yaparak oluşturdukları klinik tabloların adıdır^[1,2]. Rinoserebral, pulmoner, kutanöz, gastrointestinal ve dissemine formları bulunmaktadır^[3].

Mukormikoz etkenleri doğada yaygın olarak bulunur. Bulaşma genellikle filamentöz mantarlarının inhalasyonu yoluyla olur. Sağlıklı kişilerde filamentöz mantar sporları fagositler tarafından yok edilirken, immün sistemi baskılanmış veya fagosit disfonksiyonu olan olgularda sporlar damar endoteline invaze olarak enfeksiyona yol açabilirler^[1,3,4]. Klinik örneklerde en sık saptanan cinsler; *Rhizopus*, *Lichtheimia* ve *Mucor* cinsleridir^[1,5]. Mukormikoz için; diyabetes mellitus (DM), diyabetik ketoasidoz, hematolojik maligniteler, solid organ nakli, kemik iliği transplantasyonu, nötropeniye neden olan kemoterapi, kortikosteroid kullanımı, demir yüklenmesi, ciddi beslen-

me bozukluğu, travma ve ciddi yanıklar en sık rastlanılan predispozan faktörlerdir^[6]. Mukormikoz nadiren sağlıklı kişilerde de gelişebilir^[7].

Rinoserebral mukormikoz; sinonazal mukoza tutulumu ile başlayarak etraf dokulara yayılmaktadır ve en sık görülen mukormikoz klinik formudur. Bu tür de kendi içinde rinonazal, rinoorbital ve rinoorbitoserebral olarak alt gruplara ayrılabilir^[3].

Bu çalışmada kliniğimizde rinoserebral mukormikoz tanısı ile takip ettiğimiz hastaların epidemiyolojik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi yöntemleri ve prognozları literatür eşliğinde analiz edilmiştir.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu esaslarına uygun olarak yürütüldü. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra idari izin alınmıştır. Çalışmaya Ağustos 2009-Kasım 2020 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi'nde tedavi gören mikrobiyolojik ve/veya

patolojik olarak rinoserebral mukormikoz tanısı konulan hastalar alındı. Demografik bilgileri, klinik bulguları, laboratuvar ve görüntüleme raporları, tedavi yöntemleri ve prognozları incelendi. Hasta bilgilerine hastane otomasyon sistemi, dosya ve epikrizlerinden ulaşıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 22 versiyon paket programı (SPSS inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca (+25th-75th) kullanıldı. Sınıflandırılmış veriler sıklık ve yüzde olarak verildi. Gruplardaki hasta sayısına bağlı olarak bağımsız değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Ağustos 2009-Kasım 2020 tarihleri arasında doğrulanmış rinoserebral mukormikoz tanılı sekiz hasta takip edildi. Hastaların 2'si (%25) kadın, 6'sı (%75) erkek, yaş ortalaması 56.37 ± 9.318 'di. Tümünde predispozan faktörlerden en az biri mevcuttu. Hastaların 7'si (%87.5) DM tanılıydı ve bu hastaların 2'sinde (%25) diyabetik ketoasidoz, 1'inde (%12.5) COVID-19 nedeniyle kortikosteroid kullanımı saptandı. Hematolojik malignite (T hücreli lenfoblastik lenfoma), kemoterapi ve kortikosteroid kullanım öyküsü 1 (%12.5) hastada mevcuttu. Bu hasta antifungal profilaksi (posakonazol) kullanılmaktaydı. Hastaların tanı aldığı aylara göre dağılımı Şekil 1'de sunulmuştur.

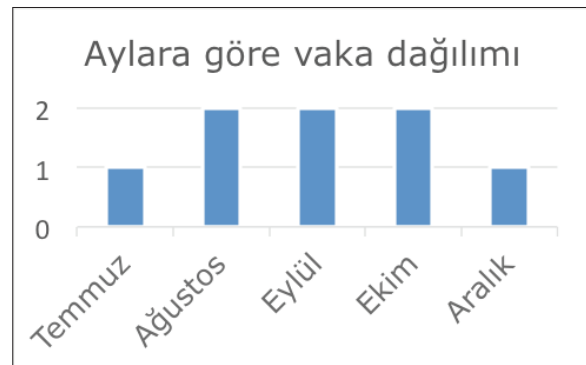
Rinoserebral mukormikoz tanılı hastalarımızın klinik belirti ve bulguları Tablo 1'de sunulmuştur. Tanı konulduğu güne ait çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleri, klinik nihai durumlarına göre sınıflandırılarak oluşturulan iki grubun ortanca (min-maks) değerleri ve istatistiksel değeri Tablo 2'de sunulmuştur.

Bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntülemesinde; hastaların 8'inde (%100) sağ maksiller, 7'sinde (%87.5) sağ ethmoidal, 4'ünde (%50) sağ frontal, sağ sfenoidal, sol frontal, sol sfenoidal, 3'ünde (%37.5) sol ethmoidal, sol maksillar tutulum olduğu görüldü. Dört (%50) hastada sağ taraflı, 1 (%12.5) hastada sol taraflı

ve 3 (%37.5) hastada bilateral tüm paranazal sinüslerde tutulum mevcuttu. 7 (%87.5) hastada orbita tutulumu, 2 (%25) hastada internal karotis arter tutulumu, 1 (%12.5) hastada palatal perforasyon mevcuttu. Rinoserebral mukormikoz alt tiplerine göre incelendiğinde; 3 (%37.5) rinoorbitoserebral, 4 (%50) rinoorbital, 1 (%12.5) rinonazal tanısı konuldu.

Spesifik tanı 4 (%50) hastada patolojik ve mikrobiyolojik, 2 (%25) hastada patolojik ve 2 (%25) hastada ise mikrobiyolojik olarak konuldu.

Klinik şüphe ve destekleyici görüntülemeler sonucu rinoserebral mukormikoz ön tanısı konulan 7 (%87.5) hastaya ve cerrahi sonrası gönderilen klinik örneğin histopatolojik incelemesi ile kesin tanı konulan 1 (%12.5) hastaya hemen intravenöz yolla 5-10 mg/kg dozunda lipozomal amfoterisin B tedavisi başlandı. Klinik uygunluk durumuna göre 4 (%50) hastada renal toksisite nedeniyle



Şekil 1. Aylara göre vaka dağılımı.

Tablo 1. Rinoserebral mukormikoz tanılı hastalarımızın klinik belirti ve bulguları

| Belirti ve bulgular | n (%) |
|---------------------|-----------|
| Ateş | 4 (%50) |
| Baş ağrısı | 4 (%50) |
| Yüzde ağrı | 3 (%37.5) |
| Görme bozukluğu | 3 (%37.5) |
| Burun tıkanıklığı | 3 (%37.5) |
| Gözde ödem | 2 (%25) |
| Bulantı-kusma | 2 (%25) |
| Pitozis | 1 (%12.5) |
| Diplopi | 1 (%12.5) |
| Palatal perforasyon | 1 (%12.5) |

Tablo 2. Tanı konulduğu güne ait çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerinin tüm hastalarda ve klinik nihai sonuca göre oluşturulan gruplardaki değerleri

| Parametreler | Tüm hastaların ortalama değeri | Şifa/sekel ile taburcu hastalarda median değeri (min-maks) | Eks olan hastalarda median değeri (min-maks) | p |
|-----------------------------|--------------------------------|--|--|--------------|
| Yaş | 56.37 ± 9.318 | 61 (52-65) | 46 (37-55) | 0.764 |
| Lökosit (mm ³) | 19125 ± 8406 | 14160 (10010-33680) | 22535 (600-27560) | 0.881 |
| Lenfosit (mm ³) | 1214 ± 699 | 1290 (770-2620) | 845 (190-1170) | 0.180 |
| Nötrofil (mm ³) | 14598 ± 9853 | 11800 (6310-31270) | 15930 (30-24700) | 0.881 |
| Hemoglobin (g/dL) | 13.3 ± 2.15 | 14.6 (12.9-15.6) | 10.5 (8.5-11.3) | 0.025 |
| Platelet (mm ³) | 348285 ± 13608 | 331500 (199000-585000) | 266000 (31000-275000) | 0.101 |
| CRP* (mg/L) | 147 ± 138 | 110 (26-306) | 186 (15-358) | 0.655 |
| ESR* (mm/h) | 86 ± 32.92 | 70 (41-94) | 128 (69-135) | 0.180 |
| HbA1c (g/dL) | 11.6 ± 3.7 | 10.6 (6.9-14.6) | 12.4 (8-16.9) | 0.699 |
| Glaskow koma skoru | 13.1 ± 2.35 | 14 (13-15) | 10 (8-13) | 0.031 |
| *SOFA skoru | 6.5 ± 3.58 | 5 (2-7) | 10 (10-11) | 0.023 |
| Şikayet-tanı arası süre | 7.5 ± 5.68 | 3 (2-15) | 6 (1-2) | 0.760 |
| Şikayet-cerrahi arası süre | 5.3 ± 3.85 | 6 (6-13) | 3 (2-4) | 0.177 |

*CRP: C-reaktif protein, Lökosit: 3800-8600, *ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, *SOFA: Sepsise bağlı organ yetmezliği skoru Lenfosit: 1300-3500, Nötrofil: 2100-6100, Hemoglobin: 11.1-17.1, Platelet: 140000-360000, CRP: 0-5, ESR: 0-20, HbA1c: 4.8-5.9 referans aralığındadır.

idame tedavi olarak posakonazol tedavisine geçildi. Tüm hastalarda cerrahi işlem de uygulandı. Semptomlar başladıktan sonra ortalama 6 (2-13) gün sonra cerrahi işlem yapıldı (Tablo 3).

Klinik nihai sonuca göre incelendiğinde; 4 (%50) hastada kalıcı görme bozukluğu gelişti ve sekel ile taburcu edildi. Bir (%12.5) hasta şifa ile taburcu edildi. Üç (%37.5) hasta yatışlarının ortalama 12. gününde kaybedildi.

TARTIŞMA

Rinoserebral mukormikoz nadir görülen, hızlı ilerleyen ve predispozan faktörlerin bulunduğu kişilerde mutlaka ayrıncı tanılarının arasında olması gereken bir hastalıktır^[8].

Jeong ve arkadaşlarının derlemesinde 851 mukormikoz olgusunun %63'ü erkek ve medyan yaşı 51 (39-61), Vaezi ve arkadaşlarının derlemesinde 48 rinoserebral mukormikoz olgusunun %52.1'i erkek ve ortalama yaşı 40 ± 13.6 saptanmıştır^[9,10]. Nedeni aydınlatılamasa da çalışmamızla uyumlu olarak mukormikoz erkek cinsiyetinde daha fazla görülmektedir^[9,11]. Çalışmamızda da olduğu gibi rinoserebral mukormikozda; predispozan faktör olarak DM ve diyabetik ketoasidoz yüksek oranda görülmektedir. Mukormikoz ve DM birlikteliği diğer klinik formlara oranla rinoserebral mukormikozda daha fazladır^[12,13]. COVID-19; mantar enfeksiyonu gelişmesine veya var olan enfeksiyonun şiddetlenmesine sebebiyet verebilmek-

Tablo 3. Rinoserebral mukormikoz tanılı hastalarımıza uygulanan antifungal ve cerrahi tedaviler

| Hasta | Lipozomal amfoterisin B (5-10 mg/kg/gün) tedavi süresi | Posakonazol tedavi dozu-süresi | Uygulanan cerrahi işlem sayısı | Semptom sonrası cerrahi süresi |
|-------|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 1 | 65 gün | Uygulanmadı | 1 | 6 gün |
| 2 | 4 gün | 4 x 200 mg-5gün | 1 | 4 gün |
| 3 | 50 gün | 4 x 200 mg-26 gün | 1 | 6 gün |
| 4 | 10 gün | Uygulanmadı | 2 | 3 gün |
| 5 | 30 gün | 2 x 400 mg-60 gün | 2 | 8 gün |
| 6 | 35 gün 2. başvuru: 60 gün | 4 x 200 mg-21 gün | 2 | Cerrahi sonrası klinik şüphe |
| 7 | 17 gün | Uygulanmadı | 1 | 2 gün |
| 8 | 72 gün | Uygulanmadı | 2 | 13 gün |

*2, 4 ve 7 nolu hastalar tedavileri tamamlanmadan ex olmuştur.

tedir. COVID-19'lu hastalarda mukormikoz gelişimi için risk faktörleri DM, travma, glukokortikoid kullanımı, allojenik kök hücre nakli hastaları, solid organ transplantı, uzamış nötrojeni ve hematolojik malignansilerin varlığı olarak tanımlanmıştır. Çeşitli çalışmalarda COVID-19 ile mukormikoz birlikteliği bildirilmiştir^[14,15]. Ülkemizden de COVID-19 ile mukormikoz birlikteliği olan vakalar bildirilmiştir^[16,17]. Bu vakalarda da literatürle uyumlu şekilde benzer risk faktörleri tanımlanmıştır. Bizim vakamız ise COVID-19 nedeniyle pandemi kliniğinde takip edilirken yedinci gün şikayetleri başlayıp mukormikoz tanısı konmuştur. COVID-19 ve mukormikoz birlikteliği olan 115 olgunun değerlendirildiği bir derlemede diyabetes mellitus %77.1 ile en sık eşlik eden hastalıkken, bunu hipertansiyon (%29.5) takip etmiştir. Hastaların %55.2'si COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle deksametazon, %11.5'i ise tosilizumab almıştır^[18].

Mukormikoz vakalarının, çevre koşullarındaki mantar oranının artmasına bağlı olarak Ağustos-Kasım aylarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir^[19]. Çalışmamızda da hastaların %75'i bu aylarda başvurmuştur.

Rinoserebral mukormikoz genellikle ateş, burun tıkanıklığı, pürülan nazal akıntı, baş ağrısı, sinüslerde hassasiyet gibi non-spesifik belirti ve bulgularla kendini gösterir. Damak, orbita ve beyin gibi yakın dokulara yayılım gösterebilir ve hızlı ilerler. Ancak haftalar içinde yavaş progrese olan rino-orbito-serebral mukormikoz olguları da

bildirilmiştir. Komşu organlara yayılımın belirtileri, damakta doku nekrozu, burun ve çevresinde ödem ve tutulum saptanan sinüs ve orbita üstündeki cilt bölgesinde hiperemi ve/veya siyanozdur. Bu bölgelerde vasküler doku invazyonu sonucu ortaya çıkan siyah nekrotik eskar hastalığın klinik delilidir, ancak her zaman bulunmayabilir. Orbita tutulumunun belirtileri orbital ağrı, periorbital ödem, proptozis, pitozis, ani görme kaybı, pupilla dilatasyonu ve korneal anestezi ve bulanıklık, konjunktiva ödemidir. Trigeminal sinir duysal dallarının infarktı sonucu yüzde hissizlik görülebilir. Frontal loba yayılım durumunda uykuya meyil görülür. Sfenoid sinüsten kavernöz sinüse yayılım görülebilir. Bu durum kafa çifti paralizileri, sinüs trombozu ve arteria carotis interna tutulumu ile karakterizedir. Vaezi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik belirti ve bulguların görülme sıklığı ateş %36, ödem %33, yüzde ağrı %18, baş ağrısı %14, bulantı-kusma %8, görme kaybı %4 ve burun tıkanıklığı %4 olarak bildirilmiştir^[10]. Ülkemizden bildirilen bir çalışmada ise ateş %79, periorbital selülit %75, baş ağrısı %71, pitozis %64, görme kaybı %46, yüzde ağrı %29, diplopi %25 ve burun tıkanıklığı %25 olarak bildirilmiştir^[20]. Klinik belirti ve bulguların görülme sıklığındaki bu farklılıkların tanı anındaki tutulum yaygınlığına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Gode ve arkadaşlarının çalışmasında çok değişkenli istatistiksel analiz kullanılarak bazı laboratuvar parametreleri ile sağkalım arasındaki ilişki araştırılmış ve lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve

CRP ile anlamlı ilişki saptanmıştır^[21]. Eşik CRP seviyesi %94.1 duyarlılık ve %47.1 özgüllük ile 4 mg/dL değerinde prognoz üzerine etkili bulunurken, hemoglobin ve hematokrit değerleri etkili bulunmamıştır (sırasıyla $p= 0.968, 0.889$). Cho ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise, CRP seviyeleri ve nötropeni prognoz ile ilişkilendirilmiş ve 5.50 mg/dL'lik bir eşik CRP (eğrinin altındaki alan, 0.882; $p= 0.002$) değeri elde edilmiştir. Aynı çalışmada laboratuvar parametreleri arasında düşük nötrofil ve lenfosit sayıları daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir ($p < 0.05$)^[22]. Çalışmamızda iki hasta grubu arasında bu parametreler anlamlı bulunmamış olup; hemoglobin değeri, sepsise bağlı organ yetmezliği skoru (SOFA) ve glasgow koma skalası (GKS) ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Hasta sayımızın azlığı bu sonuçlarda etkili olabilir. Çeşitli çalışmalarda SOFA ve GKS skorunun mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir^[23,24].

Herrera ve arkadaşlarının çalışmasında %100 oranında maksiller ve ethmoidal sinüs, %60 oranında sfenoid sinüs tutulumu saptanmış, çalışmamızda ise %100 maksiller, %87.5 ethmoidal, %50 sfenoid ve frontal tutulum saptanmıştır. Maksiller ve sfenoid sinüs tutulumu diğerlerine göre daha fazla görülmektedir^[25]. Jung ve arkadaşları tarafından %50 oranında sol, %42 oranında sağ, %8 oranında bilateral paranazal sinüs tutulumu saptanmıştır^[26]. Yapılan çalışmalarda orbita tutulumu %70, %63 ve %33 gibi çeşitli oranlarda bildirilmiştir^[9,13,20]. Palatal perforasyon oranı %7.4; internal karotis arter tutulum oranı %11 olarak bildirilmiştir^[13,20]. Kurşun ve arkadaşları tarafından rinoserebral mukormikoz alt tiplerine göre dağılımı; rinoorbital %44, rinonazal %30, rinoorbitoserebral %26 olarak bildirilmiştir^[20]. Çalışmamızda ise rinonazal tutulum oranı daha düşük, orbita tutulum oranı daha yüksek saptanmıştır. Bu yaygın tutulumun nedeninin semptomlar başladıktan sonra başvuru ve tanı süresi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Mukormikoz kesin tanısı düzensiz septasız hifler, anjioinvazyon, nekroz ve hemorajik infarktların görülmesi ile patolojik yöntemlerle veya mikroskopik ve kültürde üreme gibi mikrobiyolojik yöntemlerle konur^[25,27]. Jeong ve arkadaşlarının yaptığı derlemede histopatolojik incelemede %97

oranında septasız veya kısmi septalı mantar hifleri görülmüş; mikrobiyolojik kültür incelemesinde %79 oranında üreme saptanmıştır^[9]. Nezafati ve arkadaşları tarafından mikrobiyolojik kültür değerlendirilmesiyle %60 oranında üreme saptanmıştır^[12]. Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamında histopatolojik ve mikrobiyolojik inceleme yapıldı ve her iki yöntemle de mukormikoz saptanma oranı %75 olarak bulundu.

Mukormikoz yaygın vasküler tromboz olduğundan tedavide antifungal ajanların yanı sıra cerrahi debritleme de mutlaka uygulanmalıdır. Kan şekeri regülasyonu ve diyabetik ketoasidoz kontrolü mukormikoz tedavi başarısında önemli rol oynamaktadır^[28]. Mukormikozun antifungal duyarlılıkları etken patojenin türüne göre değişiklik gösterse de posakonazol ve amfoterisin B'ye in vitro duyarlılıkları yüksektir. Tanı sonrası amfoterisin B tedavisinin geciktirilmesinin (>6 gün) mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir^[29-31]. Hastalarımıza lipozomal amfoterisin B tedavisi uygulanmıştır. Azol antifungal sınıfı arasında, posakonazol ve isavukonazol, Mucorales'e karşı en aktif ajanlardır ve amfoterisin B ile yanıt elde edildikten sonra kademeli tedavide kullanılır. Biz posakonazole geçtiğimiz hastalarda doz azaltarak kademeli olarak lipozomal amfoterisin B tedavisini kestik. Posakonazol ve isavukonazol, amfoterisin B ile tedavi edilemeyen hastalarda kurtarma tedavisi olarak da kullanılır. Kombinasyon antifungal tedavi etkinliği en üst düzeye çıkarmak amacıyla, özellikle de geri döndürülemeyen derin immünsupresyonu olan hastalarda kullanılır. Lipozomal amfoterisin B'nin oral posakonazol ile kombinasyonu, etkinliği gösteren vaka raporlarına dayanmaktadır^[32]. Klinik bir araştırma bulunmadığından, kombine tedavinin sonuçlarının, tek başına amfoterisin B ile belirtilenlere göre önemli ölçüde iyileştiği açık değildir. Verilerin azlığına rağmen, potansiyel klinik fayda ve ilaçlar arasında antagonizma bulunmadığından birçok uzman lipozomal amfoterisin B ve posakonazol ile kombinasyon tedavisinin kullanımını desteklemektedir.

Mukormikoz için antifungal tedavi süresi belirsizdir, organ tutulumuna ve altta yatan risk faktörlerinin (örneğin; devam eden immünsupresyon veya kalıcı nötropeni) kalıcılığına bağlı olarak aylar ila yıllar arasında değişir. Antifungal tedaviye

yanıtı belirlemek için periyodik klinik ve radyolojik değerlendirmeler gereklidir ve bu hastaların yönetimi klinik durumlarına göre bireyselleştirilmelidir. Bizim olgularımızda da uzun ve değişken süreli tedavi ile tedavinin bireyselleştirildiği dikkat çekmektedir^[33].

Genel ölüm oranı tüm klinik formları içeren mukormikoz olgularında %46; rinoserebral mukormikoz olgularında ise %42 olarak bildirilmiştir^[9]. Ülkemizden yapılan mukormikoz olgularını kapsayan çalışmada ölüm %50, tam şifa %29 ve sekel %21 oranında saptanmıştır^[20]. Çalışmamızda sekel oranı yüksekliği daha yüksek oranda orbital tutulum kaynaklı olabilir. Mortalite oranlarımızın yaygın tutulumla rağmen düşük olmasına; erken, etkili antifungal tedavi ve cerrahi debridman uygulamamızın katkı sağladığı düşünüldü.

Hasta sayımızın az olup, tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Bu konuda çok merkezli ve daha geniş hasta serileri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Mukormikoz nadir görülmesine rağmen hızlı ilerleyen ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Başlangıç semptomlarının nonspesifik olması nedeniyle tanı sıklıkla gecikmektedir. Risk faktörleri olan hastalarda şüpheli yaklaşım erken tanı ve tedavi açısından önem taşır. COVID-19 pandemisinin henüz kontrol altına alınmadığı bu günlerde COVID-19 nedeniyle yüksek doz steroid kullanan, monoklonal antikor tedavisi alan hastaların birçoğu mukormikoz açısından DM gibi ek risk faktörleri de taşımaktadır. Makalemiz mukormikozda risk faktörleri, klinik belirti ve bulgulara da dikkat çekerek farkındalığın artırılmasına katkı sağlamıştır. Bu konuda tüm hekimlere eğitim toplantıları düzenlenmelidir. Bu şekilde erken tanı ve tedavi imkanı ile mortalite ve sekel oranları da iyileştirilebilir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih: 04.02.2021, Karar No: 2021/02-17).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: Tüm yazarlar

Analiz/Yorum: AST, SK

Veri sağlama: Tüm yazarlar

Yazım: Tüm yazarlar

Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm yazarlar

Onaylama: AST

KAYNAKLAR

1. Kwon-Chung KJ. *Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives. Clin Infect Dis* 2012;54(1):S8-S15. <https://doi.org/10.1093/cid/cir864>
2. Saegeman V, Maertens J, Ectors N, Meersseman W, Lagrou K. *Epidemiology of mucormycosis: Review of 18 cases in a tertiary care hospital. Med Mycol* 2010;48(2):245-54 <https://doi.org/10.3109/13693780903059477>
3. Spellberg B, John E, and Ashraf I. *Novel perspectives on mucormycosis: Pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev* 2005;18.3:556-69. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.3.556-569.2005>
4. Hillal AA, Taj-Aldeen SJ, Mirghani AH. *Rhino-orbital mucormycosis secondary to Rhizopus oryzae: A case report and literature review. Ear Nose Throat J* 2004;83(8):556, 558-60, 562. <https://doi.org/10.1177/014556130408300815>
5. Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. *Mucormycosis-from the pathogens to the disease. Clin Microbiol Infect* 2014;20(6):60-6. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12566>
6. Hafız G, Aktaş E, Uluğ T, et al. *Rinoserebral Mukormikozis. Türk ORL Arşivi*, 1999;37(1-2):46-50.
7. Bottone EJ, Weitzman I, Hanna BA. *Rhizopus rhizopodiformis: Emerging etiological agent of mucormycosis. J Clin Microbiol* 1979;9(4):530-7. <https://doi.org/10.1128/jcm.9.4.530-537.1979>
8. Warwar RE, Bullock JD. *Rhino-orbital-cerebral mucormycosis: A review. Orbit* 1998;17(4):237-45. <https://doi.org/10.1076/orbi.17.4.237.2742>
9. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, Chen SC. *The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: A systematic review and meta-analysis of case reports. Clin Microbiol Infect* 2019;25(1):26-34. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011>
10. Vaezi A, Moazeni M, Rahimi MT, de Hoog S, Badali H. *Mucormycosis in Iran: A systematic review. Mycoses*. 2016;59(7):402-15. <https://doi.org/10.1111/myc.12474>

11. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):634-53. <https://doi.org/10.1086/432579>
12. Nezafati S, Kazemi A, Asgari K, Bahrami A, Naghili B, Yazdani J. Rhinocerebral mucormycosis, risk factors and the type of oral manifestations in patients referred to a University Hospital in Tabriz, Iran 2007-2017.
13. Mohindra S, Mohindra S, Gupta R, Bakshi J, Gupta SK. Rhinocerebral mucormycosis: The disease spectrum in 27 patients. *Mycoses* 2007;50(4):290-6. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2007.01364.x>
14. Mehta S, Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. *Cureus*. 2020;12(9):e10726. Published 2020 Sep 30. <https://doi.org/10.7759/cureus.10726>
15. Song G, Liang G, Liu W. Fungal co-infections associated with global COVID-19 pandemic: A clinical and diagnostic perspective from China. *Mycopathologia* 2020;185(4):599-606. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00462-9>
16. Şahinoğlu MS, Gür H, Kandemir FÖ, Özcan C. COVID-19 tanısı ile takipliyken akut mukormikoz gelişen iki olgu. *FLORA* 2021;26(3):550-5. <https://doi.org/10.5578/flora.20219724>
17. Demiroğlu YZ, Ödemiş İ, Oruç E, Özer F, Ulaş B, Canpolat ET ve ark. COVID-19 enfeksiyonu sonrası gelişen iki rino-orbito-serebral mukormikoz olgusu. *Mikrobiyol Bul* 2021;55(4):673-82. <https://doi.org/10.5578/mb.20219719>
18. Nagalli S, Kikkeri NS. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of literature. *Infez Med* 2021;29(4):504-12. <https://doi.org/10.53854/liim-2904-2>
19. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycoses. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30(1):143-63. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.011>
20. Kursun E, Turunc T, Demiroglu YZ, Alışkan HE, Arslan AH. Evaluation of 28 cases of mucormycosis. *Mycoses* 2015;58(2):82-7. <https://doi.org/10.1111/myc.12278>
21. Gode S, Turhal G, Ozturk K, Aysel A, Midilli R, Karci B. Acute invasive fungal rhinosinusitis: Survival analysis and the prognostic indicators. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29(6):e164-9. <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4245>
22. Cho HJ, Jang MS, Hong SD. Prognostic factors for survival in patients with acute invasive fungal rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:48-53. <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4115>
23. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, Maclsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA* 2017;317(3):290-300. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.20328>
24. Khanal K, Bhandari SS, Shrestha N, Acharya SP, Marhatta MN. Comparison of outcome predictions by the Glasgow coma scale and the Full Outline of UnResponsiveness score in the neurological and neurosurgical patients in the Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med* 2016;20(8):473-476. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.188199>
25. Herrera DA, Dublin AB, Ormsby EL, Aminpour S, Howell LP. Imaging findings of rhinocerebral mucormycosis. *Skull Base* 2009;19(2):117-25. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1096209>
26. Jung SH, Kim SW, Park CS, Song CE, Cho JH, Lee JH, et al. Rhinocerebral Mucormycosis: Consideration of prognostic factors and treatment modality. *Auris Nasus Larynx* 2009;36(3):274-9. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2008.07.003>
27. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrikos G. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol* 2018;56(suppl_1):93-101. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx101>
28. Singh V, Singh M, Joshi C, Sangwan J. Rhinocerebral mucormycosis in a patient with type 1 diabetes presenting as toothache: A case report from Himalayan region of India. *BMJ Case Rep* 2013;2013:bcr2013200811. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-200811>
29. Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(3):5-26. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12371>
30. 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. <https://doi.org/10.1086/590004>
31. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: A comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* 2013;73(9):919-34. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0069-4>
32. Steinbrink JM, Miceli MH. Mucormycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2021;35(2):435-452. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.009>
33. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* 2019;19(12):e405-21.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Sümeyra KAYALI

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Elazığ-Türkiye

E-posta: s_kayali@hotmail.com