



# Diyabetik Ketoasidoza Sekonder Gelişen İki Rino-Orbito-Serebral Mukormikozis Olgusu

## Two Case of Rino-Orbito-Cerebral Mucormycosis Developing Secondary to Diabetic Ketoacidosis

Yeliz ÖZDEMİR<sup>1</sup>(iD), Fatih YILMAZ<sup>2</sup>(iD), Gamze ALTAN<sup>3</sup>(iD), Tülü KEBAT<sup>4</sup>(iD), Selma TOSUN<sup>1</sup>(iD)

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

**Makale atfı:** Özdemir Y, Yılmaz F, Altan G, Kebab T, Tosun S. Diyabetik ketoasidoza sekonder gelişen iki rino-orbito-serebral mukormikozis olgusu. FLORA 2024;29(1):155-160.

### ÖZ

Mukormikoz özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış ve diyabetik hastalarda çeşitli klinik sendromlara yol açan invaziv fungal bir enfeksiyondür. Bu olgulardan en sık *Rhizopus*, *Mucor* ve *Rhizomucor* türleri izole edilmektedir. En sık rinoorbitoserebral (%30), pulmoner (%27) ve kutanöz (%26) formları görülür. Rinoorbitoserebral mukormikozda (ROCM) inhalasyon yoluyla alınan sporlar vücudun ilk savunma mekanizması olan mononükleer ve polimorfonükleer fagositler tarafından fagosite edilirler. Fagosit disfonksiyonuna yol açan diyabetik ketoasidoz gibi durumlarda sporlar damar endoteline invaze olur. Anjiyoinvazyon, endotel hasarı ve intravasküler tromboz sonucu vasküler oklüzyon ile infekte dokularda yaygın nekroz sonrası ağır hastalık tablosu gelişir. Bu olgu sunumunda ROCM tanısı ile takip edilen iki diyabetik ketoasidoz vakası literatür ışığında tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** invaziv mantar enfeksiyonları; lipozomal amfoterisin B; mukormikozis

### ABSTRACT

## Two Case of Rino-Orbito-Cerebral Mucormycosis Developing Secondary to Diabetic Ketoacidosis

Yeliz ÖZDEMİR<sup>1</sup>, Fatih YILMAZ<sup>2</sup>, Gamze ALTAN<sup>3</sup>, Tülü KEBAT<sup>4</sup>, Selma TOSUN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, University of Health Sciences, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Clinic of Ear, Nose and Throat, University of Health Sciences, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Clinic of Medical Microbiology, University of Health Sciences, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup> Clinic of Medical Pathology, University of Health Sciences, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 02/10/2023- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 10/12/2023

©Telif Hakkı 2024 Flora. Makale metnine [www.floradergisi.org](http://www.floradergisi.org) web adresinden ulaşılabilir.



Creative Commons Atıf-GayriTicari-AynıLisanslaPaylaş 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Çevrim içi Yayın Tarihi: 22.03.2024

*Mucormycosis is an invasive fungal infection that causes various clinical syndromes, especially in immunocompromised and diabetic patients. The most frequently isolated species are Rhizopus, Mucor, and Rhizomucor. Rhinoorbitocerebral (30%), pulmonary (27%) and cutaneous (26%) forms are most common. In rhinoorbitocerebral mucormycosis (ROCM), inhaled spores are phagocytosed by mononuclear and polymorphonuclear phagocytes, the body's first defense mechanism. In conditions such as diabetic ketoacidosis, which leads to phagocyte dysfunction, spores invade the vascular endothelium. As a result of angioinvasion, endothelial damage, intravascular thrombosis, vascular occlusion, and severe disease develop after extensive necrosis in infected tissues. In this case report, two diabetic ketoacidosis cases, diagnosed with ROCM are discussed in the light of the literature.*

**Key Words:** Invasive fungal infections; liposomal amphotericin B; mucormycosis

## GİRİŞ

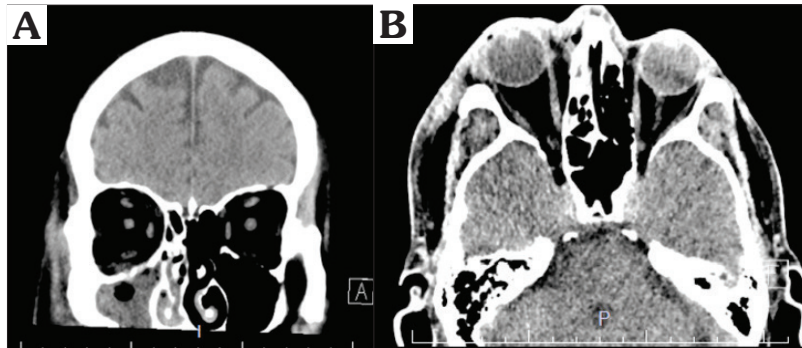
Mukormikoz mucorales takımı küf mantarları tarafından meydana gelen, nadir görülen ancak yüksek mortalite ile seyreden ciddi bir enfeksiyondür. Bu olgulardan en sık Rhizopus, Mucor ve Rhizomucor türleri izole edilmektedir. En sık rinoorbitoserebral (%30), pulmoner (%27) ve kutanöz (%26) formları görülür. Terminal dönem kanser hastaları, solid organ nakli ve edinsel immün yetmezlik sendromu gibi ağır immüsuprese hastalarda dissemine veya pulmoner mukormikoz, diyabetik hastalarda ise sıklıkla rinoorbitoserebral mukormikoz (ROCM) gözlenir. Rinoorbitoserebral mukormikozda inhalasyon yoluyla alınan sporlar, vücudun ilk savunma mekanizması olan mononükleer ve polimorfonükleer fagositler tarafından fagosite edilir. Fagosit disfonksiyonuna yol açan diyabetik ketoasidoz gibi durumlarda sporlar damar endoteline invaze olur. Anjiyoinvazyon, endotel hasarı ve intravasküler tromboz sonucu infekte dokularda yaygın nekroz sonrası ağır hastalık tablosu gelişir<sup>[1]</sup>.

Bu olgu sunumunda ROCM tanısı ile takip edilen iki diyabetik ketoasidoz vakası literatür ışığında tartışılmıştır.

## OLGU SUNUMU

### OLGU 1

Diyabetes mellitus (DM) tanısı olan 62 yaşındaki erkek hasta diş çekiminden 10 gün sonra yüzde kızarıklık, şişlik ve siyah renk değişimi şikayetleriyle başvurdu. Muayenede sağ göz hareketleri kısıtlı, sağ yanakta üst dudaktan başlayıp alt/üst göz kapağının yarısını tutan, ağız içinde yumuşak ve sert damakta da gözlenen nekrotik odaklar mevcuttu. Laboratuvar testlerinde WBC= 31410/UL, nötrofil= 27690/UL, CRP= 373 mg/L (0-5 mg/L), sedimentasyon= 57 mm/saat, kan şekeri= 749 mg/dl, HbA1c= %17.2 (%4-6.1) kan pH= 7.1 idi. Sinüs ve orbita BT'de, maksiller sinüs medial duvarında incelleme ve defekt, sağda orbitada ekstra konal yağlı dokuda ve preseptal bölgede inflamasyona bağlı dansite artışı ve propitozis saptandı (Şekil 1a,1b). Diyabetik ketoasidoz ve mukormikoz ön tanıları ile yatırılan hastaya lipozomal amfoterisin B (L-AMB) 5 mg/kg/gün başlandı. Kulak burun boğaz (KBB) ve göz klinikleri tarafından sağ maksiller sinüs eksizyonu, unsinektomi, ön ve arka etmoidektomi uygulandı. Doku kültüründe Sabouraud dekstroz agarda petri kutusunu dolduran yünümsü örgüde koloniler

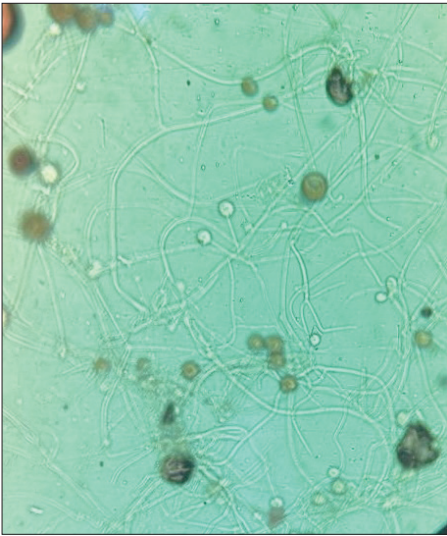


Şekil 1. A. Maksiller sinüs medial duvarında incelleme ve defekt görünümüne ait sinüs bilgisayarlı tomografi görüntüsü. B. Sağ orbita ekstra konal yağlı dokuda ve preseptal bölgede inflamasyona bağlı dansite artışı ve propitozisi gösteren orbita bilgisayarlı tomografi görüntüsü.

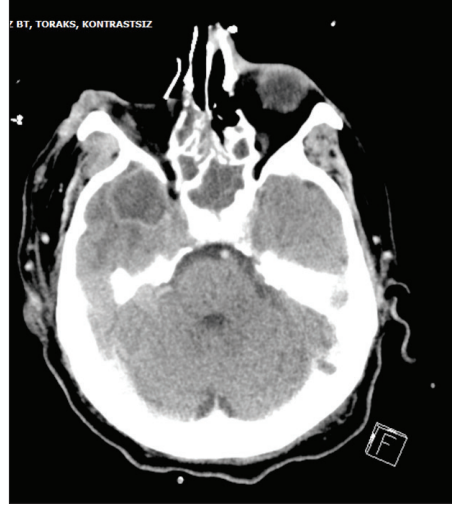


Şekil 2. Doku kültüründe Sabouraud dekstroza agarda *Mucor* spp. üremesi.

oluşturan *Mucor* spp. üredi (Şekil 2). Koloniler laktofenol pamuk mavisi ile incelendiğinde dik açı ile dallanan septasız hif yapıları görüldü (Şekil 3). Histopatolojik incelemede nekroz, yağ-bağ-kas dokusu alanları arasında damar yapılarını invaze eden septasız, dik açı ile dallanan, cerrahi sınırlarda da devam eden hif yapıları saptandı. Yoğun bakımda takibe alınan hasta orbital bölgede nekrotik alanların artması üzerine bir hafta sonra tekrar operasyona alındı. Oftalmik arterin tromboze olduğu görüldü. Sağ göz enükleasyonu ve nekrotik dokulara debridman uygulandı. Takibinin 27. gününde çekilen kontrastlı kraniyal BT'de sağ temporal lobda yaklaşık 27 x 25 mm boyutunda apse saptandı (Şekil 4). Tedaviye meropenem



Şekil 3. Laktofenol pamuk mavisi boyasıyla, 40x büyütmede *Mucor* spp.'nin mikroskopik görünümü.

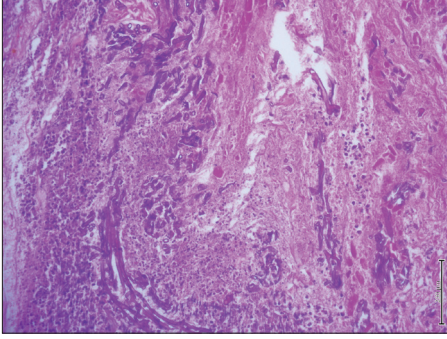


Şekil 4. Sağ temporal lobda yaklaşık 27 x 25 mm boyutunda apse görünümü.

3 x 2 gr ve linezolid 2 x 600 mg eklendi. Hasta takibinin ve tedavisinin 73. gününde kardiyak arrest nedeniyle kaybedildi.

## OLGU 2

Opere beyin tümörü, kronik böbrek yetmezliği ve kontrolsüz DM tanıları olan 53 yaş kadın hasta hiperglisemi, sol maksiller bölgede nekrotik kurutlu yara şikayetiyle başvurdu. Laboratuvar tetkiklerinde kan şekeri= 749 gr/dL, HbA1c= %11.2, CRP= 163 mg/L (0-5 mg/L), sedimentasyon= 60 mm/saat, kan pH= 7.16 saptandı. Hastanın anamnez ve epikrizinden daha önce başvurduğu dış merkezde doku kültüründe *Rhizopus* spp. ürediği, kan şekeri regüle edilemediğinden opere olamadığı ve 35 gün L-AMB (5 mg/kg/gün) aldığı öğrenildi. Tedavisi L-AMB 10 mg/kg/gün olarak düzenlendi. Göz ve KBB klinikleri tarafından maksiller sinüs içindeki nekrotik dokulara debridman uygulandı. Maksilla medial duvarı ve lakrimal kemik nekrotik olup eksize edildi. Ön ve arka etmoidektomi yapıldı. İntraorbital sinirin nekrotik olduğu gözlemlendi. Antifungal tedavi almakta olan hastanın hastanemizde yapılan doku kültüründe üreme saptanmadı. Histopatolojik incelemede yaygın nekroz, nadir septalı dallanmış mantar hifleri saptandı (Şekil 5). Yatışının 20. gününde çekilen yüz MR'de lezyonların stabil kaldığı, progresyon olmadığı saptandı. Karotis MR anjiyografide sol internal karotid arter oklüdeydi. Taburculuk öncesi beş gün süreyle posakonazol



**Şekil 5.** Hematoksilen Eozin boyamada, 400x büyütmede nadir septalı dik açı ile dallanan mantar hiflerinin histopatolojik görüntüsü.

ve L-AMB birlikte verilen hasta posakonazol ile taburcu edildi. Tedavinin altıncı ayında sol orbitada pürülan akıntı olması nedeniyle göz kliniği tarafından enükleasyon uygulandı. İdame tedavi altındaki hasta poliklinik kontrollerine devam etmektedir.

### TARTIŞMA

Mukormikoz, 0.43-1/1.000.000 insidansı ile invaziv fungal infeksiyonlar içinde *Aspergillus* ve *Candida* infeksiyonlarından sonra üçüncü sırada yer alır. Hastalık için predispozan durumlar; kontrolsüz DM (özellikle ketoasidoz varlığı), steroid tedavisi, hematolojik malignite varlığı, hematopoetik kök hücre nakli, solid organ nakli, intravenöz madde kullanımı, travma ve yanıklardır<sup>[1]</sup>. Diyabetik hastalarda ROCM prevalansı %0.15 saptanmıştır. Ketoasidozla seyreden DM en sık (%70) predispozan durum olarak belirtilmiştir<sup>[2,3]</sup>. Mukormikoz için predispozan durumların değerlendirildiği iki farklı metaanalizde DM %60 ve %83 oranları ile ilk sıradadır<sup>[4,5]</sup>. Benzer şekilde burada sunulmuş olan iki ROCM olgusunda diyabetik ketoasidoz saptanmıştır.

Mukormikoz olgularında en sık görülen klinik form olan ROCM'de sporlar inhalasyon yoluyla alınır. Sinonazal tutulum sonrası anjiyoinvazyon sonucu gelişen arter trombozları ve nekrozla orbita ve beyne doğru hızla ilerler. Gözde hareket kısıtlılığı, görme bozukluğu, propitozis, kranial sinir paralizileri görülebilir<sup>[4]</sup>. Sfenoid sinüsler aracılığıyla kavernoöz sinüslere yayılım sonucu kranial sinir felçleri, sinüs trombozu ve karotis arter tutulumu olabilir. Olgularımızda sinonazal tutulum sonrası orbita ve beyne yayılım saptan-

mıştır. Oftalmik arterde nekroz sonucu her iki olguya da enükleasyon uygulanmıştır. Kan şekeri regülasyon bozukluğu ve ketoasidoz olması hastalığın kontrolünü güçleştiren predispozan durumlar olarak değerlendirilmiştir.

Mukormikoz olgularında epidemiyolojik veriler açısından etkenin identifikasyonu ve in vitro antifungal duyarlılık testlerinin gerçekleştirilebilmesi için mikrobiyolojik değerlendirme oldukça önemlidir. Kültürler mümkünse antifungal tedavi öncesi alınmalıdır. İkinci olgumuz antifungal tedavinin 35. gününde başvurmuş olup kültürde etken üretilmemiş, antifungal tedavi öncesi dış merkezde yapılmış olan doku kültürü sonucu yol gösterici olmuştur. Ülkemizden yapılan 151 olgunun değerlendirildiği çalışmada mikolojik kültür 82 olguda yapılabilmiş, 51'inde üreme saptanmıştır. Histopatolojik inceleme ile 151 olgunun 133'üne tanı konulmuştur<sup>[6]</sup>. En sık saptanan etkenler *Mucor* spp. (%37.2) ve *Rhizopus* spp. (%25.5) olup olgularımızda görülen etkenler de benzer şekildedir.

Mukormikoz ile uyumlu klinik bulguları olan hastalarda ampirik antifungal tedavinin erken başlanması hayati önem taşımaktadır. Chamilos ve arkadaşlarının hematolojik malignitesi olan 70 mukormikoz hastasını değerlendirdikleri çalışmada amfoterisin B tedavisinin gecikmesi (tedaviye tanıdan  $\geq 6$  gün sonra başlanması) tanıdan 12 hafta sonra mortalitede neredeyse iki kat artışla sonuçlanmıştır (%83'e karşı %49)<sup>[7]</sup>.

Antifungal tedaviye ek olarak etkilenen dokulara cerrahi debridman uygulanması gerekmektedir. Rinoorbitoserebral mukormikozda nekrotik dokuların mümkün olan en geniş rezeksiyonu sağkalımda artışla ilişkilendirilmiş olup en az 1 cm olmak üzere, sağlam doku sınırına kadar radikal cerrahi yapılması önerilmektedir<sup>[8]</sup>. Arda ve arkadaşlarının çalışmasında 12 olgunun besine cerrahi tedavi uygulanabilmiş, cerrahi tedavi alan olgularda diğerlerine göre mortalitenin daha düşük olduğu saptanmıştır<sup>[9]</sup>.

Tedavide ilk tercih; L-AMB 5 mg/kg/gün olup SSS tutulumu şüphesinde veya infeksiyonu hızlı kontrol altına almayı gerektiren durumlarda daha yüksek dozlarda (5-10 mg/kg/gün) başlanabilir. Walsh ve arkadaşlarının çalışmasında 7.5,

10, 12.5 ve 15 mg/kg/gün L-AMB dozlarının etkinliği karşılaştırılmış, en yüksek plazma konsantrasyonuna 10 mg/kg/gün dozunda ulaşılmıştır<sup>[10]</sup>. Her iki hastamızda da SSS tutulumu olması nedeniyle 10 mg/kg/gün L-AMB başlanmıştır. L-AMB dozu arttıkça tedavi cevabının iyileştiği ancak >10 mg/kg/gün dozlarda serum konsantrasyonun değişmediği gösterilmiştir<sup>[11]</sup>. Lanternier ve arkadaşlarının çalışmasında 10 mg/kg/gün L-AMB ile 12. haftada sağkalım oranı %62 olarak bildirilirken, hastaların %40'ında yan etki olarak reversibl nefrotoksisite saptanmıştır<sup>[12]</sup>. Posakonazol veya isavuconazol; L-AMB'ye yanıt veren hastalarda de-eskalasyon tedavisine geciste veya tedaviye yanıtız hastalarda kurtarma tedavisinde kullanılabilir. Posakonazol ile etkin tedavi için hedef serum konsantrasyonu >1 mcg/mL olup bu düzeye ulaşabilmek için monoterapiye geçmeden önce en az beş gün primer tedavi ile birlikte kullanılmalıdır<sup>[11]</sup>.

İnfeksiyon bulguları gerileyip klinik düzelmeye olana kadar tedaviye devam edilmesi, radyolojik bulguların düzelmesi veya stabil kalması hedeflenmelidir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar immünsupresyon ortadan kalkıncaya kadar, mümkün değilse ömür boyu tedavi almalıdır.

## SONUÇ

Mukormikoz tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Riskli hasta grubunda akılda tutulması, altta yatan hastalığın kontrol altına alınması ve en kısa zamanda yüksek doz antifungal tedavi ile birlikte cerrahi debridman uygulanması hayati öneme sahiptir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

## YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: YÖ, ST

Analiz/Yorum: YÖ

Veri Sağlama: YÖ, FY, GA, TK

Yazım: Tüm yazarlar

Gözden Geçirme ve Düzeltme: YÖ, ST

Onaylama: YÖ, ST

## KAYNAKLAR

1. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Agents of mucormycosis and Entomophthoromycosis. In: Mandell G, Bennett JE, Dolin R (eds.) *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 9th ed. New York: Churchill Livingstone, 2019:3117-30.
2. Shinde RV, Karande GS, Mohite ST, Patil SR. Rhino-orbital mucormycosis in diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res*. 2013;7:1145-7. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5528.3083>
3. McNulty JS. Rhinocerebral mucormycosis: Predisposing factors. *Laryngoscope* 1982;92:1140-3. <https://doi.org/10.1288/00005537-198910000-00006>
4. 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;41:634-53. <https://doi.org/10.1086/432579>
5. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: Results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1044-50. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)90243-7](https://doi.org/10.1016/0003-4975(94)90243-7)
6. Zeka AN, Taşbakan M, Pullukçu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Arda B. Türkiye'den bildirilen zigomikoz olgularının havuz analiz yöntemi ile değerlendirilmesi [Evaluation of zygomycosis cases by pooled analysis method reported from Turkey]. *Mikrobiyol Bul* 2013;47:708-16. <https://doi.org/10.5578/mb.5836>
7. 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;47:503-9. <https://doi.org/10.1086/590004>
8. Ramadorai A, Ravi P, Narayanan V. Rhinocerebral mucormycosis: A prospective analysis of an effective treatment protocol. *Ann Maxillofac Surg* 2019;9:192-6. [https://doi.org/10.4103/ams.ams\\_231\\_18](https://doi.org/10.4103/ams.ams_231_18)
9. Arda B, Erdem A, Sipahi OR, Işıkgöz Taşbakan M, Pullukçu H, Taşbakan MS, et al. Mukormikoz: 12 olgunun retrospektif değerlendirilmesi [Mucormycosis: retrospective evaluation of 12 cases]. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:504-11.
10. Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, Bekersky I, Buell DN, Roden M, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: Maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3487-96. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.12.3487-3496.2001>
11. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. 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:e405-e21.

12. Lanternier F, Poiree S, Elie C, Garcia-Hermoso D, Bakou-boula P, Sitbon K, et al. French Mycosis Study Group. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:3116-23. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv236>

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence**

Dr. Yeliz ÖZDEMİR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği  
İzmir, Türkiye

E-posta: dr.yelizozdemir@hotmail.com