



## KLİNİK ÇALIŞMA

# RİNOORBİTAL MUKORMİKOZİSLİ HASTALARDA TEDAVİ YAKLAŞIMIMIZ

Dr. Mustafa SAĞIT<sup>1</sup>, Dr. İbrahim HIRA<sup>1</sup>, Dr. Halil POLAT<sup>2</sup>, Dr. Zehra BEŞTEPE DURSUN<sup>3</sup>, Dr. İlhami ÇELİK<sup>3</sup>, Dr. Hafize SAV<sup>4</sup>, Dr. Hatice KARAMAN<sup>5</sup>, Dr. İbrahim ÖZCAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Kayseri, Türkiye <sup>2</sup>Yozgat Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Yozgat, Türkiye <sup>3</sup>Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye <sup>4</sup>Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye <sup>5</sup>Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

### ÖZET

Mukormikozis akut başlangıçlı, agresif, anjiyoinvaziv ve öldürücü olabilen fungal bir hastalıktır. Diabetes mellitus (DM), lösemi, antibiyotik kullanımı, antineoplastik ajanlar, immünsupresif tedavi, kortikosteroid kullanımı, protein-kalori malnütrisyonu, organ transplantasyonu, AIDS ve ilaç bağımlılığı gibi sıklıkla immün yetmezliğe sebep olan durumlarda fırsatçı ölümcül enfeksiyona neden olmasına rağmen immün sistemi sağlam bireylerde de enfeksiyon yapabilir.

Bu çalışmada Aralık 2013 ve Mart 2016 tarihleri arasında hastanemiz Kulak Burun Boğaz ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne başvuran ve mukormikozis tanısı alan altı hastanın tanı, tedavi ve takip modaliteleri güncel literatür eşliğinde paylaşılmıştır.

*Anahtar Sözcükler: Mukormikozis, kranial nöropati, diyabetes mellitus, antifungal ajanlar*

### OUR THERAPEUTIC APPROACH IN PATIENTS WITH RINO-ORBITAL MUCORMYCOZIS

#### SUMMARY

Mucormycosis is an aggressive, angioinvasive and acute onset fungal disorder that can be fatal. It may lead infection in individuals with intact immune system although it often causes opportunistic fatal infection in situations leading immune deficiency such as diabetes mellitus, leukemia, antibiotic therapy, anti-neoplastic agent use, immunosuppressive therapy, corticosteroid use, protein-calorie malnutrition, organ transplantation, AIDS or substance abuse.

In this study, we presented diagnosis, treatment and follow-up modalities in 6 patients who presented to ENT and Infectious Disease outpatient clinics and diagnosed as mucormycosis between December, 2013 and March, 2016 in the shed of currently available literature.

*Keywords: Mucormycosis, cranial neuropathy, diabetes mellitus, antifungal agents*

## GİRİŞ

Mukormikozis, zygomiçetes sınıfına ait olan mukorales fungusu tarafından oluşturulan akut başlangıçlı, agresif ve anjiyoinvaziv fungal bir hastalıktır. Rhizopus, rhizomukor, absidia ve mukor olmak üzere mukorales grubunun dört üyesi vardır<sup>1</sup>. Rhizopus en sık karşılaşılan türdür. Bu ajanlar immün yetmezliğe sebep olan durumlarda (diabetes mellitus, lösemi, antibiyotik kullanımı, antineoplastik ajanlar, immünsupresif tedavi, kortikosteroid kullanımı, protein-kalori malnütrisyonu, organ transplantasyonu, AIDS ve ilaç bağımlılığı vb.) fırsatçı ölümcül enfeksiyona neden olabilmektedir. Bu ajanlar sağlıklı insanların solunum ve gastrointestinal sistemlerinde fırsatçı olarak bulunabilir<sup>2</sup>.

Mukormikoz, tutulan anatomik bölge ve klinik özelliklerine göre rinoserebral, pulmoner, kutanöz, gastrointestinal, santral, dissemine ve diğer lokalizasyonlar olmak üzere gruplara ayrılır<sup>3</sup>. Konakta görülen predispozan faktöre göre bazı klinik formlara yatkınlık artmaktadır. Örneğin diyabetiklerde rinoserebral form daha sık iken hematolojik hastalığı olanlarda ve transplant hastalarında dissemine ya da pulmoner forma yatkınlık artmaktadır<sup>4</sup>.

Mukormikozisin en yaygın formu rinoserebral mukormikozisdir. Klinik olarak burun boşluğunda siyah nekrotik dokular ve krutlanma ile karakterizedir<sup>5</sup>. Rinoserebral mukormikoziste genellikle önce sinonazal tutulum olur, daha sonra orbita ve beyine doğru ilerler. Bu enfeksiyon paranazal sinüslerde, sert damakta, orbita ve beyinde progresif fungal invazyon ile karakterizedir.

İletişim kurulacak yazar: Dr. İbrahim Hıra, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Kayseri, Türkiye, E-mail: dr.ibrahimhira@gmail.com

Gönderilme tarihi: 07 Ocak 2017, revizyonun gönderildiği tarih: 12 Mart 2017, yayın için kabul edilme tarihi: 12 Mart 2017



Bu çalışmada Aralık 2013 ve Mart 2016 tarihleri arasında hastanemiz Kulak Burun Boğaz ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne başvuran ve mukormikozis tanısı alan altı hastanın tanı, tedavi ve takip modaliteleri güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır.

### OLGU 1<sup>13</sup>

51 yaşında erkek hasta yaklaşık 10 gündür dilinde ve dudaklarında uyuşma, sol yüz yarısında ağrı ve hareket kısıtlılığı şikayeti ve son iki gün içinde sol periorbital ödem ve hiperemi, sol gözde dışa bakış kısıtlılığı, sol ağız köşesinde asimetri gelişmesi üzerine kliniğimize başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde; anterior rinoskopide sol nazal pasajda pürülan akıntı izlendi. Hastanın fasiyal sinir muayenesinde sol göz kapağı eforla kapanıyordu ve sol oral komissürde hareket kısıtlılığı ve istirahat halinde sol oral komissürde belirgin asimetrisi mevcuttu.

Endoskopik nazal muayenede sol nazal kavitede süperior ve orta meatusta polipoid dokular, orta meatustan belirgin püy gelişi, sol orta konkada siyah renk değişikliği ve krutlanmalar gözlemlendi. (Şekil 1)



**Şekil 1:** Olgu 1'e ait sol maksiller sinüsü doldurmuş siyah renkli nekrotik mukormikozis görüntüsü.

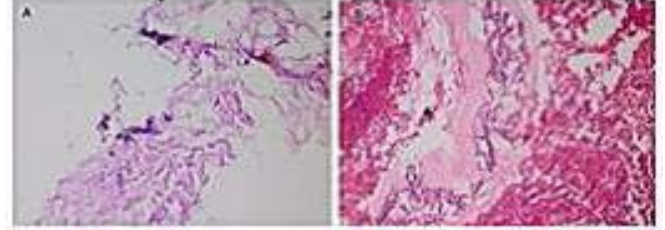
Hastanın özgeçmişinde hastalık ya da ilaç kullanım öyküsü yoktu. Rutin laboratuvar değerleri normaldi. Ancak HbA1c değeri tanı anında %8.3 (normal 3.5-5.5) olarak ölçüldü ve hastaya DM tanısı konuldu ve insülin başlandı.

Paranasal bilgisayarlı tomografi (BT) de sol maksiller sinüsü tamamen dolduran, nazal kaviteye ve etmoid hücrelere uzanım gösteren osteomeatal kompleksi oblitere eden hipodens yumuşak doku dansitesine ait görünüm izlendi.

Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve MRG Anjiyografi, Karotis ve Vertebral MRG Anjiyografi normal olarak değerlendirildi.

Hastanın endoskopik sinüs cerrahisinde orta konkada ve alt konkanın ½ posterior kısmında siyah

renk değişikliği izlendi. Maksiller sinüs içini tamamen dolduran mantar ile uyumlu sarı renkli dokular görüldü. Bunun üzerine maksiller sinüs içerisinde herhangi bir patolojik doku bırakmamak için Caldwell Luc girişimi ile birlikte geniş cerrahi debridman yapıldı. Histopatolojik inceleme sonucunda çok sayıda geniş septasız fungal hifaların görülmesi ile mukormikozis tanısı konuldu. (Şekil 2)



**Şekil 2:** A, Ülsere nekrotik doku içerisinde mukormikozis (Periyodik asit schiff -PAS); B. Ok işareti: Damar içinde ve dışında mukormikozis hifalarını göstermektedir (HEx40).

Hastaya cerrahi ile eş zamanlı 3x1 gr meronem ile birlikte 3 mg/kg/gün iv. lipozomal amfoterisin B (LAmB) tedavisi başlandı. Medikal tedaviye ek olarak günlük endoskopik muayeneleri yapılarak siyah nekrotik alanlar debride edilip beraberinde sol maksiller sinüs içine lipozomal amfoterisin B ile lokal irrigasyon yapıldı. Bir aylık LAmB tedavisinin ardından oral 2x400 mg posakanazol ile tedavisine devam edilen hastanın postoperatif altıncı ay kontrolünde N. Abducens ve N. Fasiyalis paralizisinin tamamen düzeldiği izlendi.

### OLGU 2

73 yaşında kadın hasta 15 gündür olan burun tıkanıklığı ve yüz ağrısı şikayetleri ile başvurdu. Muayenede her iki nazal pasajda pürülan sekresyon, polipoid dokular ve kabuklanmalar izlendi. BT ve MRG' de sağ maksiller ve sfenoid sinüsü dolduran opasite görünümü mevcuttu.

Hastanın özgeçmişinde iki yıldır DM öyküsü mevcuttu ve oral anti diyabetik kullanıyordu. Rutin laboratuvar değerleri normaldi.

Operasyon esnasında sağ maksiller sinüs ve sfenoid sinüs ostiumlarından bol miktarda püy aspire edildi. Sağ sfenoid sinüsten sarı-kahverengi renkli, sert kıvamlı doku izlendi ve çıkarılıp mikolojik ve patolojik örneklemeler yapıldı.

Direkt mantar bakısında septasız geniş hifalar görülen hastaya mukormikozis tanısıyla 300 mg LAmB (3 mg/kg/gün) başlandı.



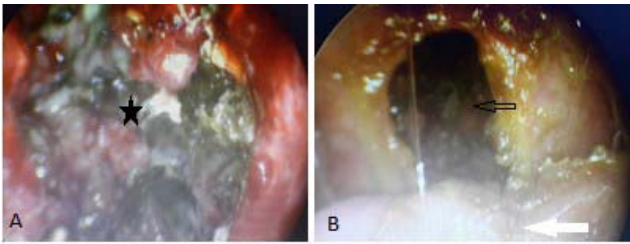
Kültür sonucunda da yine mukormikozis ürediği görüldü. 10 günlük lipozomal amfoterisin B tedavisinin sonunda 2x400 mg oral posakonazol ile hasta taburcu edildi. Altı aylık takiplerinde nüks saptanmayan hasta daha sonraki takiplerine gelmedi.

### OLGU 3

48 yaşında ülseratif kolit nedeniyle altı ay önce total kolektomi yapılan, gluteal bölgede ve kolostomi yerinde enfeksiyon nedeniyle yoğun bakımda takip edilen kadın hasta ağız içerisinde, dudakta ve nazal vestibülde krutlanmalar nedeniyle tarafımıza danışıldı.

Olgumuz ülseratif kolit nedeniyle steroid tedavisi almaktaydı. Ayrıca anemi, hipoalbuminemi ve kreatin yüksekliği mevcuttu (hemoglobin: 7.6, kreatin: 2.9, kan üre azotu: 49, albumin: 2.1). Bunun dışında diğer laboratuvar değerleri normaldi.

Muayenede oral mukoza ve damakta siyah renkli krutlanmalar, sert damak sağ tarafta 1x1 cm kadar perforasyon mevcuttu.(Şekil 3) Her iki gözde kemozis ve sol gözde dışa bakış kısıtlılığı izlendi. Fleksibl endoskopik muayenede nazal septumun kolumellanın 1 cm kadar posteriorundan nazofarenkse kadar nekroze olduğu, her iki nazal pasajın tek kavite haline geldiği, bilateral maksiller sinüs medial duvarının erode olduğu ve yaygın kötü kokulu siyah renkli alanlar izlendi. Mukozal tutulumun orofarinksten larinkse doğru ilerlediği görüldü.



**Şekil 3:** Olgu 3'e ait endoskopik görüntülerde A, endoskopik olarak tek kavite haline gelmiş nazal pasaj, siyah yıldız; posterior faringeal duvar B, orofarinksin görünümü, siyah ok; damak perforasyonu, beyaz ok; dili göstermektedir.

Paranasal BT'de nazal pasajda; nazal septum ve konkalarda destrüksiyona yol açan yumuşak doku görünümü, nazofarenks ve kafa tabanına uzanan genişlemiş hava dansitesi izlendi. Maksiller kemik medialinde erozyon, maksiller sinüslerde mukozal kalınlaşma ayrıca sfenoid, ön etmoid ve frontal sinüslerde sinüsleri tamamen dolduran yumuşak doku dansitesi izlendi. Ayrıca sert damak posterioru destrükte idi.(Şekil 4)



**Şekil 4:** Olgu 3'e ait paranasal BT kesitlerinde A, koronal, B, aksiyal plan, septum ve maksiller sinüs medial duvarı erode ve nazal pasajda nekrotik yumuşak dokuların görünümü.

Hastaya cerrahi debridman planlandı. İntraoperatif alt konkaların mukormikozise bağlı erode olduğu, orta konkaların güdük şeklinde kaldığı, septumun anteriordaki 1 cm lik bakiye dışında olmadığı ve nazal kavitenin tek bir kavite halini aldığı görüldü. Sol lamina papriseanın defektif olduğu ve her iki maksiller sinüs medial duvarının erode olduğu görüldü. Geniş cerrahi debridman yapıldı, mikoloji ve patolojiye örnek alındı.

Direkt bakıda, çok sayıda geniş septasız fungal hifaların görülmesi ve klinik bulgular ile mukormikozis tanısı konuldu. Hastaya 200 mg/gün sistemik LAmB başlandı. İntranasal amfoterisin B ile yıkama başlandı. Antibiyotikleri kesildi ve daptomisin 1x350 mg iv. ve meropenem 1x1 gr iv. tedavi başlandı. Hastaya endoskop ile günlük muayene ve lokal cerrahi debridman yapıldı.

Hastanın takiplerinde ensefalopati, pnömoni ve elektrolit bozukluğu gelişti ve tedavinin 16. gününde hasta kaybedildi.

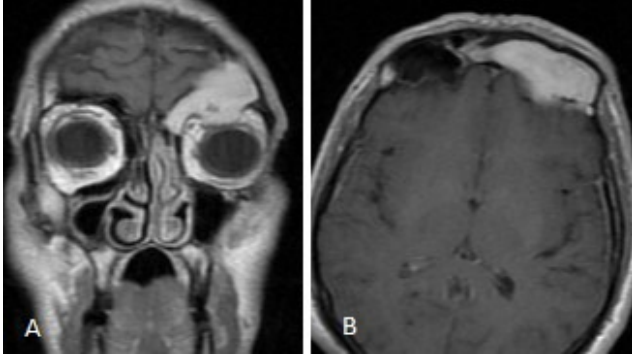
### OLGU 4

39 yaşında erkek hasta yaklaşık üç yıldır olan ve son zamanlarda artan sol frontal baş ağrısı şikayeti ile başvurdu. Hastanın özgeçmişinde hastalık ya da ilaç kullanım öyküsü yoktu. Rutin laboratuvar değerleri normaldi.

Hastanın anterior rinoskopisinde sol nazal pasajda pürülan akıntı izlendi. Endoskopik nazal muayenede sol frontal resesten püye gelişti gözlemlendi. Paranasal BT' de sol frontoetmoid reseste, frontal sinüste yüksek dansiteli yumuşak doku yoğunluğu ve frontal sinüs posterior duvarda yer yer kemik defekti izlendi.

Kranial ve orbita kontrastlı manyetik rezonans görüntülemeye (MRG); öncelikle frontal sinüs mukoseli ile uyumlu olarak değerlendirildi. (Şekil 5)





**Şekil 5:** Olgu 4'e ait kontrastlı paranazal MRG A, koronal ve B, aksiyal kesitlerde öncelikle mukoseli düşündürülen T1A hiperintens görünüm

Hastaya mukosel ön tanısıyla endoskopik sinüs cerrahisi planlandı. İntraoperatif frontal sinüsteki kitlenin içerisinde püy geldiği görüldü. Sinüs içerisinde diğerlerinden farklı renk ve kıvamda 2x2 mm boyutta kitle eksize edildi. Fungal enfeksiyon şüphesiyle mikolojiye gönderildi. Frontal sinüs içerişi tamamen temizlendi.

Histopatolojik inceleme sonucunda çok sayıda geniş septasız fungal hifaların görülmesi ile mukormikozis tanısı konuldu. Ancak mantar kültüründe üreme olmadı. Hastaya 7 gün boyunca, sistemik 300 mg/gün LAmB ve 50 mg/gün kaspofungin başlandı ve sonrasında 2x400 mg oral posakonazol ile hasta taburcu edildi.

Hastaya aylık endoskopik muayene yapıldı ve sekiz aylık takibinde nüks saptanmadı.

#### OLGU 5

61 yaşında, kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeniyle beş yıldır periton diyalizi yapılan ve peritonit nedeniyle nefroloji servisinde yatan kadın hasta, sol göz çevresinde ödem, ağız çevresinde ve burunda yara şikayetiyle tarafımıza danışıldı. Özgeçmişinde DM, kalp yetmezliği, KBY ve hipertansiyon mevcuttu. İnsülin ve antihipertansif ilaç kullanıyordu.

Muayenede; sol nazal kavitede siyah renkli yaygın nekrotik doku, sert damakta milimetrik renk değişikliği, sol gözde kemozis, propitozis, dışa bakış kısıtlılığı ve görme bulanıklığı mevcuttu.

Lökosit: 22,5 mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı (sedim): 61 mm/saat, C-reaktif protein (CRP): 142 mg/dl, glikoz: 509 mg/dl, kan üre azotu: 47, kreatin: 9, aspartat aminotransferaz (AST): 38, alanin aminotransferaz (ALT): 32, alkalen fosfat (ALP): 240, albumin: 3.8, total protein: 8.2, Na: 123, K: 5.9, demir: 36, ferritin: normal, amilaz:134, T4: 1.62

(0,54-1,24 ng/dl), TSH: normal, parathormon: 587 (12-88 pg/ml) , diğer değerleri normaldi. Linezolid 2.600 mg iv. ve meropenem 1x1 gr iv. antibiyoterapi alıyordu.

Paranasal BT'de sol maksiller, etmoid, sfenoid ve frontal sinüste yaygın mukozal kalınlaşmalar ile uyumlu yumuşak doku dansiteleri ve sol nazal kavitede nazal pasajı daraltan heterojen görünümde yumuşak doku dansitesi izlendi.

Hastadan alınan örnekte geniş, septasız hifaların görülmesi üzerine hastaya mukormikozis tanısıyla 200 mg/gün LAmB sistemik olarak başlandı. Günde iki kez amfoterisin B ile nazal yıkama başlandı. Her yıkama öncesinde nazal kavitedeki krutlar endoskopik olarak temizlendi.

Bir hafta sonra hasta elektrolit bozukluğu ve sonrasında gelişen genel durum bozukluğu nedeniyle yoğun bakıma alındı. Hastanın yoğun bakım takiplerinde pnömoni gelişti ve solunum yetmezliği nedeniyle entübe edildi. Tedavinin 14. gününde hasta kaybedildi.

#### OLGU 6

54 yaşında tip 2 diyabet öyküsü olan kadın hasta sağ premaksiller bölgede hiperemi, şişlik ve sağ periorbital ödem nedeniyle başvurdu. Fizik muayenesinde sağ premaksiller bölgede hiperemi ve ısı artışı, sağ periorbital ödem ve hiperemi, sağ gözde kemozis ve dışa bakış kısıtlılığı mevcuttu. Orofarynks muayenesinde sert damakta renk değişikliği ve milimetrik perforasyon izlendi. Endoskopik muayenede sağ alt ve orta konka erode idi ve nazal pasajda yaygın siyah renkli krutlar görüldü. (Şekil 6).



**Şekil 6:** Olgu 6'ya ait A, sağ periorbital ve premaksiller ödem ve hiperemi B, sağ orbital kemozis C, intranasal siyah nekrotik dokuların görünümü.

Laboratuvar incelenmesinde lökosit: 24.4 mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 14.4 g/dl, sedim:27 mm/saat, CRP: 113 mg/dl, kan glikozu: 571 mg/dl, diğer biyokimyasal değerleri normaldi.

Orbital MRG'de; sağda maksiller, etmoid ve sfenoid sinüslerde yumuşak doku görünümü ile sağ orbitada egzoftalmik görünüm mevcuttu ve preseptal



selülit ile uyumlu idi. Ampirik antibiyoterapi olarak ertapenem (1 gram/gün) ve linezolid (1200 mg/gün) başlandı. Ultrasonografide premaxiller bölgede apse formasyonu izlendi ve drenaj yapıldı. Paranasal sinüs tomografisinde mukormikozis ile uyumlu görünüm gelince tedavisine LAmB (450 mg/gün) eklendi.

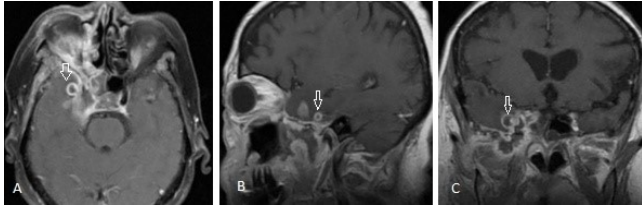
Operasyon esnasında alt konka ve orta konka rezeksiyonu yapıldı. Sağ maksiller sinüs içerisinden pü ve siyah renkli materyal temizlendi. Caldwell Luc insizyonu ile sağ premaxiller bölgeden yoğun pü drene edildi. Patoloji ve mikoloji için örnek alındı.

Direkt mantar bakısında septasız geniş hifalar görüldü ve mukormikozis tanısı kesinleştirildi. Günlük endoskopik nekrotik doku debridmanı ve LAmB ile kavite irigasyonu başlandı.

Tedavinin birinci ayında; sağ maksilla ön ve medial duvarı ile sağ infraorbital sinirin nekroze olması nedeniyle bu yapılar total eksize edildi.

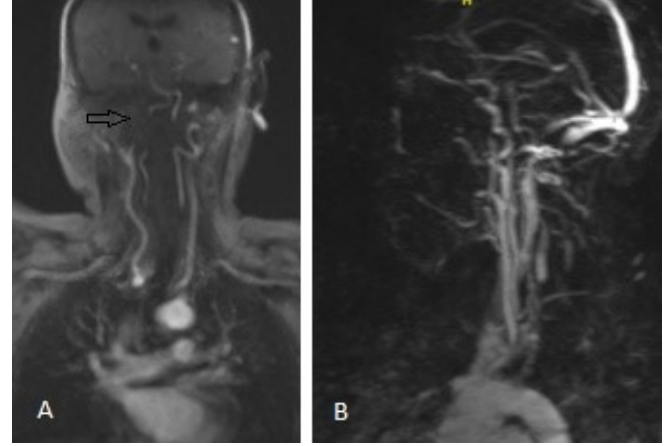
Tedavinin ikinci ayında sağ total fasiyal paralizisi, sağ gözde tüm yönlere bakış kısıtlılığı, görme kaybı ve baş ağrısı olduğu için tedavisine 800 mg/gün oral posakonazol eklendi.

Beyin MRG tekrarlandı önceki MRG'den farklı olarak sağ pterigopalatin fossada yaygın heterojen kontrast tutulumu ve sağ temporal lob anteriorunda yaklaşık 11 mm boyutlu apse ile uyumlu görünüm izlendi (Şekil 7).



Şekil 7: Olgu 6'ya ait MRG görüntülerde A,B,C beyaz ok; aksiyal, sagittal ve koronal planda temporal lob apsesinin görünümü.

MRG Anjiografide beyin MRG bulgularına ek olarak sağ internal karotid arterin (İCA) total oklüde olduğu, sağ orta serebral arter ve posterior serebral arter ile anterior ve posterior komünikan arterlerden zayıf dolmuş olduğu ve sekonder sağ kavernöz sinüs invazyonu saptandı. (Şekil 8)



Şekil 8: Olgu 6'ya ait MRG Anjiografi görüntülerde A, sağ İCA oklüde görünümünde B, sağ orta serebral arter ve posterior serebral arter anterior ve posterior komünikan arterlerden azalmış akım görünümü.

Hastanın iki hafta sonra yapılan kontrol MRG de apse boyutunda küçülme saptandı. Klinik bulguları geriledi (görme kaybı ve göz hareketlerinde düzelme görüldü). Apsenin küçülmesiyle birlikte tedavisi ertapenem (1 gr/gün) ve klindamisin (2700 mg/gün) olarak düzenlendi. Antifungal tedavisine amfoterisin B ve posakonazol ile devam edildi. Takiplerinde amfoterisin B ile ilgili yan etkiler (hipotansiyon) gözlemlendi. Doz azaltımı (3mg/kg/gün) yapıldı ve destek tedaviler başlandı.

Hastaya doku iyileşmesini artırmak amacıyla hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi başlandı. Üç haftalık tedavi sonrası nazal kavitedeki mukozal canlılığın arttığı gözlemlendi. HBO tedavisi sekiz haftaya kadar devam edildi.

Tedavinin altıncı ayında MRG bulgularında sağ kavernöz sinüsün asimetric oblitere görünümüne rağmen apse formasyonu izlenmedi. Hastanın görme kaybı tamamen düzeldi. Bir yıl oral posakonazol ile tedaviye devam edilmesi planlandı.

## TARTIŞMA

Mantarlar doğada yaygın olup sıklıkla insanda fırsatçı enfeksiyon kaynağıdır. Bu patojenler sinonazal kaviteye fungal sporların inhalasyonu ile ulaşarak konağın üst solunum yolunda yerleşirler<sup>6</sup>. İmmün sistem fungal büyümeyi kontrol altında tutar, ancak immün sistemi bozan durumlarda funguslar fırsatçı patojen olarak karşımıza çıkar<sup>6</sup>. Özellikle kontrolsüz DM (özellikle ketoasidozla birlikte olanlar), uzun süreli steroid veya immunsupresif tedavi, AIDS ve ilaç bağımlılığı gibi sekonder immün yetmezlik durumlarında akut fulminan invaziv enfeksiyona neden olabilirler<sup>3</sup>. Ancak immünkompetan kişilerde de enfeksiyon



sebebi olabilirler<sup>7</sup>. Olgularımızın üçünde DM öyküsü mevcuttu ayrıca bir olgumuzda mukormikozis tanısı ile eş zamanlı DM tanısı konuldu. Bir olgumuz ülseratif kolit nedeniyle uzun süreli steroid kullanmaktaydı. Ancak bir olgumuzda hiçbir predispozan hastalık ya da ilaç kullanım öyküsü yoktu.(olgu 4)

Dai ve ark.<sup>8</sup> on olguluk mukormikozis serilerinde ortalama yaşı 58.8 yıl ve kadın erkek oranını 3/7 olarak raporlamışlar. Çalışmamızda kadın erkek oranı 4/2 ve ortalama yaş ise 54.3 yıl idi.

Rinoserebral mukormikozis, hastaların %80'inde nazal vestibülde ve oral mukozada siyah renkli nekrotik lezyonlar ile başlar. Direk yayılımla önce paranazal sinüslere ve orbitaya, hematogen yolla intrakraniyal yayılıma yol açabilir. Perinazal ve periorbital ödem, selülit ve parestezi RSM tanısında erken semptomlar olabilir<sup>3,9</sup>. Kranial sinir tutulumları izole ya da tüm kranial sinirleri içerecek şekilde olabilir<sup>10</sup>. Genellikle beşinci ve yedinci kranial sinir tutulumu olur ve sonucunda ipsilateral fasiyal duyu kaybı, pupiller dilatasyon ve pitozis görülür. Enfeksiyonun oral kaviteye yayılımı ve damakta ağırlı ülsere lezyonlar ve perforasyonlar oluşabilir<sup>11</sup>. Altı olgumuzun beşi (% 83) periorbital ödem, ekimoz ve pitozis şikayetleri ile kliniğimize başvurdu ve nazal kavitelerinde siyah renkli nekrotik lezyonlar mevcuttu. Bütün olgularda fasiyal ağrı şikayeti olmasına rağmen sadece bir olguda izole frontal baş ağrısı mevcuttu. Dört olguda (% 66) N. abducens paralizi ve infraorbital parestezi, üç (% 50) olguda ise periferik fasiyal paralizi olduğu saptandı. Ayrıca iki olgumuzda yumuşak damak perforasyonu mevcuttu.

Mukormikozis olgularında, infraorbital alanda ödem ve siyah renk değişimi, burun vestibülü ile nazal kavite içinde siyah kurutlanmalar ve nekrotik görünüm patognomonik olsa da kesin tanı histolojik olarak çok sayıda geniş septasız fungal hifaların görülmesi ile ve fungusun primer kültürünün yapılması ile konulur<sup>12,13</sup>. Olgularımızın tamamında histolojik olarak çok sayıda geniş septasız fungal hifalar görüldü. Bir olguda aynı zamanda kültürde de üreme saptandı ve klinik bulgularla birlikte mukormikozis tanısı konuldu.

Mukormikozis olgularında görüntüleme yöntemlerinin tanısal değeri yoktur ancak BT ve MRG hastalığın yaygınlığı ve komplikasyonların saptanmasında kullanılır<sup>12</sup>. Mukormikozis olgularının radyolojik olarak değerlendirilmesinde sinüs mukozasında nodüler kalınlaşma, sıvı seviyesi olmadan sinüs opasifikasyonu ve spot kemik nekrozu görülebilir. Radyolojik bulgular sinüzit ile

karıştırılabilir. Olgularımızın tamamında sinüs mukozasında kalınlaşma, beş olgumuzda (%83) kemik nekrozu ve üç olguda (% 50) nekrotik yumuşak doku görünümü izlendi.

Mukormikozis tedavisinde üç önemli nokta; altta yatan hastalığın düzeltilmesi ve hastanın genel durumunun iyileştirilmesi, agresif cerrahi debridman ve aynı anda sistemik antifungal tedavinin başlanmasıdır.

Olgularımızda da tanı anında vakit kaybetmeksizin geniş cerrahi debridman uygulandı ve eş zamanlı olarak antifungal tedavi başlandı. Özellikle diyabet gibi predispozan faktörler kontrol altına alındı. Beş olgumuzda endoskopik olarak total sfenoetmoidektomi, bir olgumuzda ise izole endoskopik frontal sinüs cerrahisi uygulandı. Total sfenoetmoidektomi yapılan tüm olgulara gün aşırı cerrahi debridman uygulandı. Bir olguda cerrahi debridman sırasında BOS fistülü gelişti ve intraoperatif lokal flep ile fistül onarımı yapıldı.

Mukormikozis tedavisinde amfoterisin B'nin kullanıma girmesiyle önemli bir aşama kaydedilmiştir<sup>3</sup>. Konvansiyonel amfoterisin B'nin yüksek doz kullanımında nefrotoksik yan etkileri nedeniyle günümüzde amfoterisin B'nin lipid formülasyonları önerilmektedir. Amfoterisin B'nin klinik kullanımında olan lipozomal amfoterisin B (LAmB), amfoterisin B lipid kompleks, amfoterisin B koloidal dispersiyon olmak üzere üç tip lipid formülasyonu vardır. LAmB 1-5mg/kg/gün dozunda sistemik olarak uygulanmaktadır<sup>5</sup>. Santral sinir sistemi tutulumunda LAmB 10 mg/kg/gün şeklinde verilebilir. Ayrıca debridman sonrası antifungal solüsyonlarla cerrahi sahanın yıkanması önerilmektedir<sup>14</sup>. Biz de olgularımızda 5 mg/kg/gün dozunda sistemik LAmB tedavisine ek olarak eş zamanlı amfoterisin B ile nazal irrigasyon tedavisi uyguladık. Azol grubu antifungallerden flukanazol ve vorikanazolun mukormikozise karşı etkinliği yoktur. İtrakanzolün ise absidia türlerinde etkinliği gösterilmiştir<sup>15</sup>. Posakonazol oral kullanılabilen, geniş spektrumlu ve zigomisetlere etkili bir azol grubu antifungaldir. Geriye dönük bir çalışmada daha önceki antifungallere dirençli 91 mukormikozis olgusunda posakonazolün kullanıldığı ve olguların %60'ında tam ya da kısmi etkili olduğu, % 21 olguda hastalığı stabilize ettiği bildirilmiştir<sup>16</sup>. Ayrıca RSM'de tedavi süresinin ne kadar olacağı tam açıklığa kavuşmamıştır. Tedavinin devam süresinin klinik cevaba göre ayarlanması önerilmektedir. Biz de olgularımızın dördünde yani hayatta kalanların tamamında ortalama 48 gün süreyle sistemik amfoterisin B ve nazal irrigasyon uyguladık. İdame tedavide bir yıl süreyle posakonazol tercih edildi.





Rinoserebral mukormikozis tedavisine adjuvan olarak interferon gama, periferik kan kök hücre transfüzyonu, hiperbarik oksijen tedavisi, granülosit makrofaj stimüle edici faktör gibi adjuvan tedaviler de yapılabilmektedir. Ayrıca HBO tedavisinin ivaziv fungal enfeksiyonlarda etkili olduğu gösterilmiştir. HBO laktik asidozun düzeltilmesine katkı sağlayarak, fagositozu artırır ve polimorfonükleer lökositlerin aktivitesini artırarak antifungal aktivite gösterir<sup>17,18</sup>. Segal E ve ark.<sup>19</sup> invaziv fungal enfeksiyonu olan on dört hastalık serilerinde diğer tedavi modalitelerine HBO tedavisini eklemişler ve sağkalımda etkili bulmuşlardır. Biz de bir olgumuzda sekiz hafta 2.5 ATA basınçta HBO tedavisi kullandık ve doku iyileşmesinde etkili olduğunu gözlemledik.

RSM de prognoz ile ilgili Roden ve ark.<sup>4</sup> nin yaptığı 1885 den beri bildirilen 929 olguyu değerlendirdikleri çalışmada kutanöz yerleşimde %10, rinoserebral yerleşimde %62, pulmoner yerleşimde %76 mortalite saptamışlardır. Hiç tedavi almayanlarda %3, sadece antifungal tedavi alanlarda %61, sadece cerrahi yapılanlarda %57, cerrahi ve antifungal tedavi alanlarda %70 sağ kalım bildirmişlerdir<sup>4</sup>. Serimizde iki olgumuzu tedavi sürecinde kaybettik (olgu 3,5). Dört olgumuzun takiplerinde (minimum 6, maksimum 36 ay) diyabet vb. predispozan nedenler kontrol altına alındı. Birinci olgumuzda cerrahi debridman ve uzun süreli antibiyoterapi ile bir ay sonra kontrol altına alınabildi, tüm semptomlar altı ayda tamamen düzeldi ve 32. ay kontrolünde nüks saptanmadı<sup>14</sup>. Bir olgu altı ay sonra takiplerine gelmedi (olgu 2). Dördüncü olgumuz immünsupresyon ya da predispozan faktörü olmayan immünkompetan bir hastaydı ve 10. ay takibinde nüks izlenmedi. Altıncı olgumuzda tekrarlayan geniş cerrahi debridman, yoğun antifungal tedavi ve HBO tedavisine rağmen hastalığın kontrol altına alınması 10 ay sürdü. Altı aylık takibinde nüks saptanmadı.

## SONUÇ

Rinoserebral mukormikozis; mukor ailesi tarafından immün sistemi bozan hastalıklarda (özellikle DM) hızlı ve sıklıkla ölümcül seyreden enfeksiyon hastalığıdır. Tedavide agresif cerrahi debridman, uzun süreli sistemik antifungal tedavi ve altta yatan predispozan faktörlerin düzeltilmesi esastır. Ayrıca HBO tedavisi de seçilmiş hastalarda kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Saydam L, Erpek G, Kızılay A. Calcified Mucor fungus ball of sphenoid sinus: an unusual presentation of sinoorbital mucormycosis. *Ann Otol Rhino Laryngol.* 1997; 106:875-877.
2. Ferguson BJ. Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngologic Clinics of North America.* 2000; 349-365.10736409
3. Spellberg B, John E, and Ashraf I. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clinical Microbiology Reviews.* 2005; 18.3: 556-569.
4. Roden M, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, Kontoyiannis DP. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clinical Infectious Diseases.* 2005; 5: 634-653.
5. Simmons, JH, Zeitler, PS, Fenton, LZ, Abzug, MJ, Fiallo - Scharer, RV, Klingensmith, GJ. Rhinocerebral mucormycosis complicated by internal carotid artery thrombosis in a pediatric patient with type 1 diabetes mellitus: a case report and review of the literature. *Pediatric Diabetes.* 2005; 6:234-238.
6. Wehl G, Hoegler W, Kropshofer G, Meister B, Fink FM., Heitger A. Rhinocerebral mucormycosis in a boy with recurrent acute lymphoblastic leukemia: long-term survival with systemic antifungal treatment. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2002; 24:492-494.
7. Cano P, Horseman MA, Surani, S. Rhinocerebral mucormycosis complicated by bacterial brain abscess. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2010; 340:507-510.
8. Dai Y, Walker JW, Halloush RA, Khasawneh FA. Mucormycosis in two community hospitals and the role of infectious disease consultation: a case series. *International Journal of General Medicine.* 2013; 30: 833-838.
9. Özcan KM, Karakuş MF, Gürbüz D, Ensari S, Dere H. İnvaziv fungal sinüzit: üç olgu sunumu. *KBB Forum Derg.* 2008; 31-5.
10. Hanse J, Nijssen G. Unilateral palsy of all cranial nerves (Garcin syndrome) in a patient with rhinocerebral mucormycosis. *J Neurol.* 2003; 250:506-7.
11. Temeck BK, Venzon DJ, Moskaluk CA, Pass HI. Thoracotomy for pulmonary mycoses in non-HIV immunosuppressed patients. *Ann Thorac Surg.* 1994; 58:333-8.
12. Kara M, Erdoğan H, Toroslu T, Akçalı A, Okun MT, Reşorlu M, Dereköy FS. Rino-orbito-serebral mukormikozis: Literatür eşliğinde iki olgu sunumu. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg.* 2015; 295-301.
13. Sağıt M, Yaşar M, Hıra İ, Polat H, Karaman H. Mucormycosis causing paralysis of abducens and facial nerves. *ENTcase.* 2015; 1:30-35
14. Pelton RW, Peterson EA, Patel BC, Davis K. Successful treatment of rhino-orbital mucormycosis without exenteration: the use of multiple treatment modalities. *Ophthalmic Plastic Reconstructive Surgery.* 2001; 17: 62-66.
15. Goldstein EJ, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards J, Ibrahim AS. Recent advances in the management



- of mucormycosis: from bench to bedside. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; 48:1743-1751.
16. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 42: e61-e65.
  17. Kumar MA, Radhika B, Gollamudi N, Reddy SP, Yaga US. Hyperbaric Oxygen Therapy—A Novel Treatment Modality in Oral Submucous Fibrosis: A Review. *Journal of clinical and diagnostic research*. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9:ZE01.
  18. Tragiannidis A, Groll AH. Hyperbaric oxygen therapy and other adjunctive treatments for zygomycosis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009; 15:82-86.
  19. Segal E, Menhusen MH, Shawn S. Hyperbaric oxygen in the treatment of invasive fungal infections: a single-center experience. *Isr Med Assoc J*. 2007; 355-7