

Akut İnvaziv Fungal Rinosinüzitte İki Merkezli Deneyim

Two-Center Experience with Acute Invasive Fungal Rhinosinuitis

^{id} Alper KÖYÇÜ^a, ^{id} Alper Nabi ERKAN^b

^aBaşkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Ankara, TÜRKİYE

^bBaşkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Adana, TÜRKİYE

ÖZET Amaç: Solid organ transplantasyonu ve immünsüpresif tedavi modalitelerindeki gelişim, bağışıklık sistemi baskılanmış hasta sayısında ve buna bağlı olarak akut invaziv fungal sinüzit (AİFR) te bir artışa yol açmıştır. Bu çalışmada AİFR'ye neden olan predispose durumları incelemek, tanıya kadar geçen ortalama zamanı tespit etmek ve uygulanan medikal ve cerrahi yöntemleri tartışmak amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** 2007-2019 yılları arasında AİFR tanısı alan 16 hastanın klinik özellikleri, histopatolojik sonuçları, medikal tedavileri, cerrahi yöntemler, intranasal endoskopik ve radyolojik bulguları ayrıntılı olarak incelendi. İlgili patojenler, hastalığa predispozisyon oluşturan komorbid hastalıklar, hastalığın prognozu ortaya konuldu, erken tanı ve tedavinin önemi tartışıldı. **Bulgular:** Sekiz (%50) hastada kontrolsüz diabetes mellitus, 4 (%25) hastada hematolojik malignite, 2 (%12,5) hastada solid organ transplantasyonu (SOD) mevcut iken, 2 (%12,5) hastada hem kontrolsüz diabetes mellitus hem de SOD mevcuttu. Radyolojik incelemeye göre hastalığı sadece sinozal bölge ile sınırlı olan 2 (%12,5) hasta mevcuttu. On üç (%81,2) hastanın orbita tutulumu mevcuttu ve bunların 7 (%43,7)'sinde aynı zamanda intrakraniyal tutulum da mevcuttu. Tüm hastalara endoskopik sinüs cerrahisi, lokal cerrahi debridman ve medikal tedavi birlikte uygulandı. İlk şikâyetten cerrahiye kadar geçen süre ise ortalama 3,6 gün'dü. Zgomices en sık tespit edilen (n:12, %75) türdü. Genel mortalite oranı %68,8 (11/16 hasta) idi. **Sonuç:** Bu çalışmada, AİFR hastalığına en sık neden olan durum kontrolsüz diyabet hastalığı iken en sık fungal patojen ise zigomices türleridir. Hekimler risk faktörlerine sahip olan hastalarda AİFR hastalığı için şüpheli olmalı ve kulak burun boğaz bölümüne erken konsültasyon istenmelidir.

ABSTRACT Objective: Modern advances in solid organ transplantation and immunosuppressive therapy have led to an increase in immunocompromised patients and a corresponding rise in acute invasive fungal rhinosinuitis (AIFR). In this study, we aimed to examine the predispose situations causing AIFR, to determine the average time to diagnosis and to discuss the medical and surgical methods applied. **Material and Methods:** The clinical characteristics, histopathological results, medical treatments, surgical methods, intranasal endoscopic, and radiologic findings of 16 patients who had diagnosed with AIFR between 2007-2019 were examined in detail. Related pathogens, comorbid diseases that predispose to the disease, the prognosis of the disease has been revealed, the importance of early diagnosis and treatment were discussed. **Results:** While 8 (50%) patients had uncontrolled diabetes mellitus, 4 (25%) patients had hematopoietic malignancies, 2 (12.5%) patients had solid organ transplantation (SOD), 2 (12.5%) patient had both uncontrolled diabetes mellitus and SOD. According to the radiological examination, there were 2 (12.5%) patients who have limited disease only to the sinonasal region. 13 (81.2%) patients had orbital involvement and 7 (43.7%) of whom were also present in intracranial involvement. Endoscopic sinus surgery, surgical debridement and medical therapy were applied to all patients. Zygomycetes was the most frequently identified species (n=12, 75%). The average time from the first symptom to surgery was 3.6 days. The overall mortality rate was 68.8% (11/16 patients). **Conclusion:** In this study, the most common cause of AIFR disease is uncontrolled diabetes, while the most common fungal pathogen is zygomycetes species. Physicians should be skeptical of AIFR disease in patients with risk factors and early consultation should be requested in the otorhinolaryngology department.

Anahtar Kelimeler: İnvaziv fungal enfeksiyonlar; mukormikoz; sinüzit

Keywords: Invasive fungal infections; mucormycosis; sinusitis

Akut invaziv fungal rinosinüzit (AİFR); erken teşhis ve tedavisi önem arz eden, mortalite ve morbidite oranı yüksek bir hastalıktır. Hastalığa en sık neden olan fungal patojenler *aspergillus* türleri ve zigomices grubu (*Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Abisidia vb.*) iken, daha nadiren *Candida* türleri de

görülebilir.^{1,2} Kontrolsüz diyabet hastalığı veya uzun süreli sistemik steroid kullanımı hastalığa yakalanma riskini ciddi oranda artırmaktadır. Solid organ transplantasyonu ve immünsüpresif tedavi modalitelerindeki gelişim, bağışıklık sistemi baskılanmış hasta sayısında ve buna bağlı olarak AİFR hastalığında bir

Correspondence: Alper KÖYÇÜ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: alperkoycu@gmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery.

Received: 07 Feb 2020

Received in revised form: 14 Apr 2020

Accepted: 20 Apr 2020

Available online: 07 Oct 2020

1307-7384 / Copyright © 2020 Turkey Association of Society of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery. Production and hosting by Türkiye Klinikleri.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

artışa yol açmıştır.³ Ancak, çok nadiren immün sistemi normal olan kişilerde de AİFR hastalığı görülebildiği bilinmektedir.⁴ Mortalite %30-80 arasında değişmekle birlikte, son yıllarda bildirilen çalışmalarda erken tanı ve tedavi ile %20'ye kadar düşebilmektedir.⁵ Hastalığın ilk semptomları genellikle şiddetli yüz ve baş ağrısı, burun akıntısı ve tıkanıklığı, yüzde ödem ve ateştir. Hastalık ilerledikçe gözde hareket kısıtlılığı, görme bozukluğu, propitozis, kranial sinir paralizileri ve bilinç bulanıklığı görülebilmektedir.^{3,6} Bu mantar türleri hızlı damar invazyonu göstermekte ve erken dönemde infarkta bağlı olarak mukozal solukluk, ödem ve ağrıya neden olmaktadır. Risk faktörlerinden birine sahip olan hastalarda bu semptomlar erken tanıda çok önemlidir. Ancak, hastalık bu dönemde tanınmaz ise burun içi nekrotik alanlar ve diğer komplikasyonlar ortaya çıkmakta ve mortalite oranları çok artmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde teşhis ve tedavisi gerçekleştirilen AİFR hastalarının verilerini inceleyerek predispose durumları araştırmak, tanıya kadar geçen ortalama zamanı tespit etmek, uygulanan medikal ve cerrahi yöntemleri tartışmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2007-2019 yılları arasında Başkent Üniversitesi Ankara ve Adana Hastanelerinde patolojik ve/veya mikrobiyolojik inceleme sonucunda AİFR tanısı alan 16 (9 erkek, 7 kadın) hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastanemizde takibi yarım kalan ya da verilerine ulaşamayan hastalar, histopatolojik ya da mikrobiyolojik olarak mantar türü gösterilemeyen hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Hastanın ilk başvurduğu klinik, kulak burun boğaz (KBB) kliniğine konsültasyon süresi, ilk başvuru ile cerrahi müdahale arasındaki süre, hastalığın tutulum alanları, predispose hastalıklar, tanı anındaki nötrofil sayısı, nazal endoskopik bulgular ve tedavi sonuçları incelendi. Ayrıca, histopatolojik ve mikrobiyolojik tanı tutarlılığı araştırılarak etken türler belirlendi. Tüm hastalara cerrahi ve medikal tedavi eş zamanlı ve multidisipliner olarak uygulandı. Yüz veya beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), paranazal sinüs bilgisayarlı tomografisi (PNSBT), histopatolojik ve mikrobiyolojik inceleme tüm hastalara en az 1 defa uygulandı. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak ya-

pılmıştır. Başkent Üniversitesi Araştırma Kurulu onayı mevcuttur (Proje no: KA20/47, Tarih: 10/02/2020).

BULGULAR

Patolojik ya da mikrobiyolojik inceleme sonucunda AİFR tanısı alan 16 (9 erkek, 7 kadın) hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması 50 (12-74) yıl idi. Ayrıntılı hasta verileri **Tablo 1**'de verilmiştir.

PREDİSPOSE DURUMLAR

On altı hastanın 8 (%50)'inde kontrolsüz diabetes mellitus mevcuttu. Diyabetli hastaların 2 (%12,5)'inde eşlik eden kronik böbrek yetmezliği, 1 (%6,3)'inde polimyaljia romatika nedeni ile sistemik steroid kullanımı mevcuttu. Dört (%25) hastada hematolojik malignite, 2 (%12,5) hastada ise solid organ transplantasyonu (SOD) (1 kalp, 1 böbrek) mevcuttu. İki (%12,5) hastada ise hem kontrolsüz diabetes mellitus hem de SOD (böbrek nakli) mevcuttu (**Tablo 1**).

ORTALAMA SÜRELER VE KLİNİK SEMPTOMLAR

Hastaların ilk başvuru kliniği transplantasyon, hematoloji, göz hastalıkları ve nöroloji polikliniği olmakla birlikte hiç bir hastanın ilk başvuru kliniği KBB değildi. Tüm hastaların tedavi ve takipleri ilk muayene sonrasında hastaneye yatırılarak yapıldı. KBB hastalıklarına ortalama ilk konsültasyon süresi 2,1 gün (en az 1, en çok 9 gün) idi. KBB konsültasyonundan itibaren cerrahiye kadar geçen ortalama süre 1,5 gün (en az 0, en çok 5 gün) iken, hastanın ilk başvuru şikâyetinden cerrahiye kadar geçen süre ise ortalama 3,6 gün (en az 0, en çok 9) olarak tespit edildi. Tanı sonrası ortalama takip süresi ise 265 gün'dü.

İlk başvuru anında 13 (%81,3) hastada göz ile ilişkili şikâyetler [göz hareketlerinde kısıtlılık (n=8), pitozis (n=7), periorbital ödem (n=6), görme kaybı (n=6), gözde ağrı (n=5)], 6 (%37,5) hastada yüz şikâyetleri [ödem (n=4), uyuşukluk (n=3), yüz felci (n=2)], 3 (%18,8) hastada ağız içinde yara, 2 (%12,5) hastada baş ağrısı ve 1 (%6,3) hastada bilinç bulanıklığı mevcuttu. En sık tutulan kranial sinirler sırasıyla "n. opticus (n=10, %62,5), n. oculomotorius (n=8, %50), n. facialis (n=4, %25) n. trochlearis (n=4,

TABLO 1: Demografik veriler ve hasta veri özellikleri.

Sıra	Yaş/cinsiyet	Predispoze durum	İlk semptom	Endoskopik bulgu	Orbital tutulum	Intrakranial tutulum	Kranial sinir tutulumu	Patojen	Cerrahi tedavi	Tedavi sonucu
1	27/K	Böbrek nakli	Gözde ağrı, Görme bozukluğu, ptiazis	Nekroz	Evet	Yok	2, 3, 4, 6	Zyg.	ESC, Septektomi, Enükleasyon	Y.
2	66/E	DM, KBY	Ptozis, Göz hareketlerinde kısıtlılık	Nekroz	Evet	Evet/kavemöz sinüs	2,	Can	ESC,	Ö.
3	54/E	Kalp nakli	Yüzde parezi, ödem, Yüz felci	Nekroz	Evet	Evet/beyin ödemi	2, 7	Asp.	ESC, Konka rezeksiyonu, Kranial dekompresyon	Ö.
4	74/K	DM, Pol. Romatika, Sistemik steroid kullanımı	Bilinç bulamıklığı, Ağız içinde yara	Nekroz	Hayır	Evet/parasellar	3	Zyg.	ESC, Sert damak rezeksiyonu, Konka rezeksiyonu	Ö.
5	71/K	DM, HT	Yüzde parezi, Ödem	Nekroz	Evet	Evet/kavemöz sinüs	5	Zyg.	ESC, konka rezeksiyonu, Septektomi	Y.
6	69/E	DM, KAH	Gözde ağrı, Görme bozukluğu, Ptozis, baş ağrısı	Nekroz	Evet	HAYIR	2, 7	Zyg.	ESC, konka rezeksiyonu, Ekzanteryasyon, Septektomi	Y.
7	72/E	DM, KBY, HT	Ptozis, Göz hareketlerinde kısıtlılık	Nekroz	Evet	HAYIR	2, 7	Zyg.	ESC, Ekzanteryasyon	Ö.
8	63/K	DM, HT, KAH	Gözde ağrı, baş ağrısı	Normal	Evet	HAYIR	YOK	Zyg.	ESC	Ö.
9	36/E	Böbrek nakli, DM	Yüzde parezi, ödem, Yüz felci, görme kaybı, Göz hareketlerinde kısıtlılık	Nekroz	Evet	Evet/temporal lob	2,3,4,5,6,7,8,9	Zyg.	ESC, Konka rezeksiyonu	Ö.
10	13/K	AML	Yanakta ödem, Periorbital ödem	Nekroz	Hayır	HAYIR	HAYIR	Asp.	ESC, maksillektomi, Septektomi	Y.
11	53/E	AA	Göz hareketlerinde kısıtlılık, Burunda ve damakta yara	Nekroz	Evet	HAYIR	HAYIR	Zyg.	ESC, maksillektomi, Septektomi, sert damak rezeksiyonu	Ö.
12	62/E	DM, Karaciğer Nakli	Ptozis, gözde şişlik ve görme kaybı	Pürülan akıntı	Evet	Evet	2,3	Zyg.	ESC, ekzanteryasyon	Ö.
13	54/K	DM, HT	Ptozis, gözde şişlik ve görme kaybı, göz hareketlerinde kısıtlılık	Nekroz	Evet	Hayır	2,3,4,6	Zyg.	ESC, ekzanteryasyon, Maksillektomi	Y.
14	52/K	DM, HT, KAH	Gözde şişlik ve görme kaybı, göz hareketlerinde kısıtlılık	Doğal	Evet	Evet	2,3,4,6	Zyg.	ESC.	Ö.
15	27/E	ALL	Gözde şişlik ve görme kaybı, göz hareketlerinde kısıtlılık, burun ve periorbital ödem	Ödem	Evet	Evet	2,3	Zyg.	ESC.	Ö.
16	12/E	ALL	Göz ve burunda ağrı	Ödem ve hemoraji	Hayır	HAYIR	HAYIR	Asp.	ESC., septektomi	Ö.

DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KAH: Koroner arter hastalığı, AA: Aplasti anemisi, AML: Akut myeloblastik lenfoma, ALL: Akut lenfoblastik lenfoma, ESC: Endoskopik sinüs cerrahisi, Zyg.:Zygomiçes, Asp.:Aspergillus, Can.:Candida, Ö.:Ölü, Y.: Yaşyor.

%25), n.abducens (n=4, %25), n. trigeminalis (n=2, %12,5), n. vestibulocochlearis (n=1, %6,3), n. glossopharyngeus (n=1, %6,3)” idi.

ENDOSKOPİK, BİYOKİMYASAL VE RADYOLOJİK DEĞERLENDİRMELER

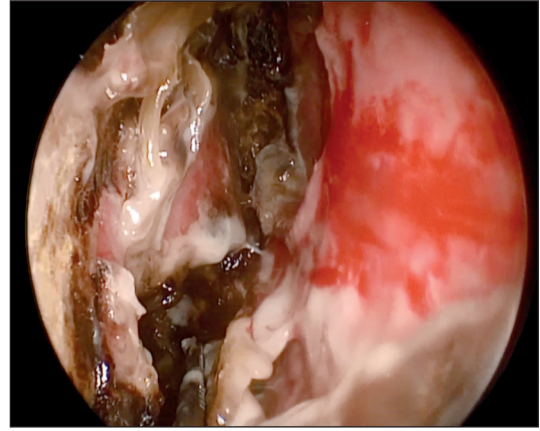
İlk tanı anında intranasal endoskopik muayenede 11 (%68,8) hastada nekrotik mukozal dokular ve/veya hifa yapısı gözlenirken, 2 (%12,5) hastada mukozal ödem, 2 (%12,5) hastada normal mukoza, 1 (%6,3) hastada hemorajik mukoza, 1 (%6,3) hastada pürülan akıntı mevcuttu (Resim 1, 2). Sadece 1 hastada bilateral burun mukozası nekrotik iken diğerlerinde patoloji tek nazal pasaj ile sınırlıydı. PNSBT ile tutulum olan sinüslerde mukozal kalınlaşma, sinüs havalanma kaybı ve kemik destrüksiyonu en sık görülen bulgular (Resim 3). Beyin MRG’si sonucunda; hastalığı sadece sinozal bölge ile sınırlı olan 2 (%12,5) hasta olduğu görüldü. Orbita tutulumu olan 13 (%81,7) hastanın 7 (%43,2)’sinde aynı zamanda intrakraniyal tutulumda mevcutken 1 hastada ise orbital tutulum olmadan intrakraniyal tutulum tespit edildi. İntrakraniyal tutulum tespit edilen 7 hastanın 3’ünde serebral ödem, 2’sinde serebral infarkt, 1’inde kavernoöz sinüs tutulumu ve 1’inde parasellar bölge tutulumu mevcuttu (Resim 4). Hematolojik malignitesi olan bir hastada ilk tanı anında nötropeni tespit edildi.

FUNGAL PATOJENLER

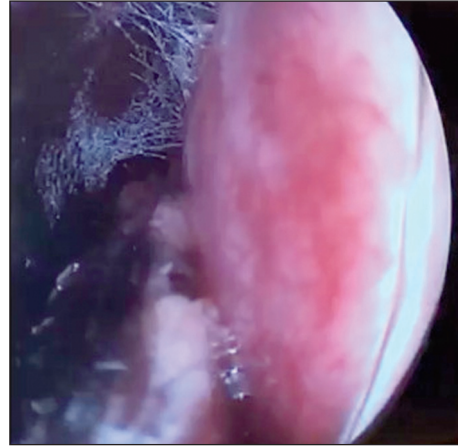
Histopatolojik incelemede 12 (%75) hastada zgomış türü, 2 (%12,5) hastada *Aspergillus* grubu patojen saptanırken, 2 (%22,2) hastada ise nekroz görülmüş ancak etken saptanamamıştır. Histopatolojik incelemede zgomış türü tanısı konulan 12 hasta örneğinden 9 (%75)’ünde aynı etken kültür ortamında üretilebilirken 3 (%25)’ünde üreme olmadı. Histopatolojik incelemede tanı konulamayan 2 örnekte 1’inde *Aspergillus* türü, diğerinde ise *Candida* türü etken kültür ortamında üretildi.

CERRAHİ VE MEDİKAL UYGULAMALAR

Tüm hastalara genel anestezi altında endoskopik sinüs cerrahisi, lokal cerrahi debridman ve medikal tedavi birlikte uygulandı. Endoskopik sinüs cerrahisi 12 hastada tek taraflı uygulanırken, 4 hastada bilateral uygulandı. Ek olarak 6 hastada parsiyel septektomi, 11 hastada konka rezeksiyonları, 4 hastada parsiyel sert



RESİM 1: Akut invaziv fungal sinüzit tanısı alan hastada kanamalı ve nekrotik sağ nazal pasajın intraoperatif endoskopik görüntüsü.

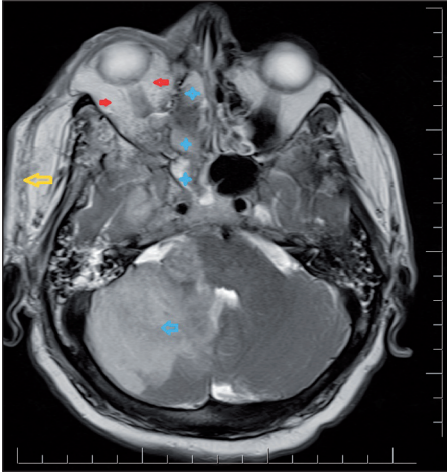


RESİM 2: Akut invaziv fungal sinüzit tanısı alan hastada intranasal hifa görünümü.



RESİM 3: Sağ etmoid ve maksiller sinüste mukozal kalınlaşması ve kemik destrüksiyonu izlenmeyen AİFR hastasının PNSBT görüntüsü, koronal kesit. AİFR: Akut invaziv fungal sinüzit, PNSBT: Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisi.

damak rezeksiyonu ve 2 hastada parsiyel maksillektomi yapıldı. Paranasal bölge cerrahisi dışında 1 hastaya enükleasyon, 4 hastaya ekzanterasyon, 1 hastaya



RESİM 4: Yüz ödemli, sağ pariferik fasial paralizi, sağ gözde görme kaybı, hareket kısıtlılığı, propitozis ve bilinç kaybı olan AİFR hastasının beyin MRG görüntüsü, T2 transvers kesit.

Mavi yıldızlar; etmoid ve sfenoid sfenoid sinüslerde mukozal kalınlaşma ve havalanma kaybı. Kırmızı oklar; orbital hiperintens alanlar ve propitozis. Sarı oklar; sağ yüz cildi ve parotis bölgesinde ödeme bağlı hiperintensiten görünüm. Mavi ok; serebellar bölgede infarkt bulgusu olarak hiperintens görünüm.

AİFR: Akut invaziv fungal sinüzit, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

kraniyotomi ile dekompresyon ve intraventriküler şant uygulaması yapıldı (Tablo 1, Resim 5). İlk klinik ön tanı anından itibaren tüm hastalara lipozomal amforiterisin B başlandı, ancak mikrobiyolojik çalışma sonucunda kültürde *Candida* üreyen hastanın antifungal tedavisi anidulafungin, *Aspergillus* üreyen hastanın ki ise kaspofungin ile değiştirildi.

TEDAVİ SONUÇLARI

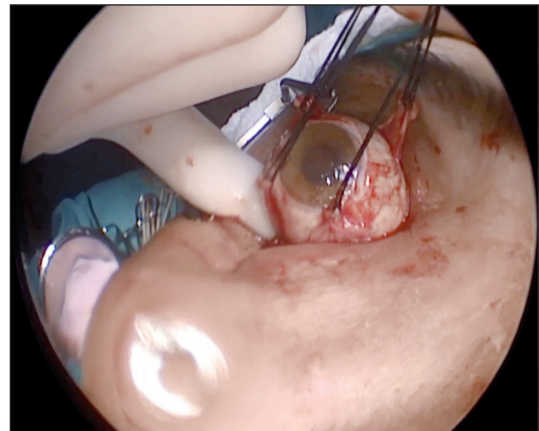
Genel mortalite oranı %68,7 (11/16 hasta) iken, sadece solid organ transplantasyonu olan hastalarda %50 (1/2 hasta), sadece kontrolsüz diyabeti olan hastalarda %62,5 (5/8 hasta) olarak bulundu. Hem SOD hem de kontrolsüz diyabeti olan hastalarda mortalite %100 (2/2) idi. İntrakraniyal tutulumu olan 8 hastadan 7 (%87,5)'si ölümlerine kavernoöz sinüs tutulumu olan 1 hasta yaşamaktadır. Hayatta olan 5 hastadan 1'ine sadece paranazal bölge cerrahisi uygulanırken, ek olarak 3'üne ekzanterasyon ile beraber parsiyel maksillektomi ve 1'ine enükleasyon cerrahisi uygulanmıştır.

TARTIŞMA

Sinonazal mantar enfeksiyonları invaziv ve noninvaziv olarak 2 grupta sınıflanmaktadır. İnvaziv olanlar ise, AİFR, kronik invaziv fungal rinosinüzit ve kronik

granülomatöz fungal rinosinüzit olarak alt gruplara ayrılmaktadır.¹ AİFR hastalığında en sık görülen fungal patojenler zgomices ve *Aspergillus* türleridir. Kontrolsüz diyabet hastalığı olan hastalarda daha sık zgomices türleri (%75) (*Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia*, vb...) etken iken, hematolojik hastalıklarda ise *Aspergillus* türleri (%72) daha sık görülmektedir.⁶ Çalışmamızda ise en sık etken zgomices türleri (%75) olarak saptanırken, *Aspergillus* 3 (%18,8) hastada tespit edilmiştir. Bir (%6,2) hastada ise invaziv *Candida* enfeksiyonu saptanmıştır. Çalışma grubumuzun çoğunluğunu diyabetik hastalar oluşturduğu için en sık izole ettiğimiz etkenin zgomices grubu mantarlar olması literatür ile uyumludur. Yine literatür ile uyumlu olarak, hematolojik maligniteye sahip olan hastalarda daha çok *Aspergillus* türü mantarlar etken olarak tespit edildi (%75, 3/4).

Yapılan bir metaanalize göre; AİFR için en büyük risk faktörleri sırasıyla kontrolsüz diyabet (%47,8), hematolojik malignite (%38), sistemik steroid kullanımı (%26,6), böbrek veya karaciğer yetmezliği (%6,6), SOD (%6,3), AIDS (%2,3), otoimmün hastalık (%1,2) olarak bulunmuştur.⁸ Çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak AİFR hastalarında eşlik eden en sık hastalık diyabet hastalığı (%50) olarak bulunurken; otoimmün hastalık (%6,3) ve kronik böbrek yetmezliği (%12,5) de görülmüştür. SOD (%25) ise daha fazla oranda bulunmuştur. Ancak 2 (%12,5) hastamızda ise hem kontrolsüz diyabet hastalığı hem de SOD mevcut olduğu için her 2 gruba eklenmeden ayrı değerlendirilmiştir. Hasta-



RESİM 5: Akut invaziv fungal sinüzit tanısı alan hastada intraoperatif enükleasyon görüntüsü.

nemizde çok sayıda SOD yapıldığı ve bu hastalar düzenli olarak takip edildikleri için çalışmamızda SOD 2. en sık yatkinlik oluşturan hastalık olarak göze çarpmaktadır. Özellikle kontrolsüz diyabet hastalığı olan veya diyabet hastalığı olup başka nedenlerle (SOD, otoimmün hastalık, hematolojik malignite vb.) immünespresif tedavi alan hastalarda AİFR hastalığına yatkinlik çok artmaktadır. Risk faktörlerine sahip hastaların bahçe ve toprak işlerinden uzak durması, glikemik kontrolü iyi olmayan diyabetik hastaların yakın takip edilmesi ve nötropenik hastaların (kök hücre nakli, hematolojik malignite gibi durumlarda) profilaktik antifungal tedavi alması hastalık riskini önemli ölçüde azaltacaktır.³

Hastaların %50'sinden fazlasında ilk başvuru şikâyetleri yüzde ödem ve ağrı, nazal konjesyon, göz ağrısı ve ateştir.⁷ AİFR paranazal bölge dışında ilk etkilediği alan genellikle orbita olup; sonrasında kavernoöz sinüs, pterigopalatin fossa ve intrakraniyal alana yayılmaktadır.⁶ Bu çalışmada ise ilk başvuru sırasında 13 (%81,3) hastada göz ile ilişkili şikâyetler [göz hareketlerinde kısıtlılık (n=8), pitozis (n=7), göz etrafı ödem (n=6), görme kaybı (n=6), gözde ağrı (n=5)], 6 (%37,5) hastada yüz şikâyetleri [ödem (n=4), uyuşukluk (n=3), yüz felci (n=2) mevcuttu. İlk semptomların sıradan bir akut sinüzit enfeksiyonuyla karışması mümkün iken risk faktörü olan hastalarda orbital şikâyetler gelişmesi AİFR hastalığı için ileri derecede uyarıcı olmalıdır. AİFR hastalığında PNSBT'de tutulum olan sinüslerde daha çok mukozal kalınlaşma ve havalanma kaybı görülmektedir. Hastalık belirgin kemik destrüksiyonu yapmadan da komşu alanlara yayılım yapabilmektedir. Resim 3'te PNSBT'de sadece etmoid ve sfenoid sinüslerde mukozal kalınlaşması olup, kemik destrüksiyonu olmayan hastanın orbital MRG'sinde periorbita yağ dokusunda hiperintensite ve beyin MRG'de ise frontal lob durasında hiperintensite görülmüştür. Bu çalışmada beyin MRG'de intrakraniyal tutulum tespit edilen 7 hastanın 3'ünde serebral ödem, 2'sinde serebral/serebellar infarkt, 1'inde kavernoöz sinüs tutulumu ve 1'inde parasellar bölge tutulumu mevcuttu. AİFR intravasküler invazyon yaparak ilerlediği için primer odak olan paranazal bölgenin çok daha uzatında enfeksiyon ve infarkt odakları yapabilmektedir (Resim 4). AİFR hastalığının başlangıç aşamasında

hastalığın yayılımını anlamak için PNSBT ile beraber MRG'de yapılmalıdır.⁸ AİFR hastalığında %50 vakada MRG ile kontrast tutulumunda kayıp görülmektedir. Ayrıca, cerrahi sonrasında MRG ile yeni oluşan kontrastlanma kaybı mortalite ile ilişkili bulunmuştur.⁹

AİFR hastalığı sadece sinüs içinde sınırlı iken, nazal endoskopi sırasında burun mukozası normal olarak görüntülenebilir. Bunun yanında, invaziv fungal patojenler hastalığın ilk dönemlerinde damar içine invazyon yaparak alanın beslenmesini bozmakta ve ilk endoskopik görüntünün solukluk ve ödem olmasına neden olmaktadır. Hastalık ilerledikçe nekroz ortaya çıkmaktadır.^{3,6} Bu çalışmadaki hasta grubunda ise 11 (%68,8) hastada nekrotik mukozal dokular ve/veya hifa yapısı gözlenirken; 2 (%12,5) hastada mukozal ödem 2 (%12,5) hastada normal mukoza, 1 (%6,3) hastada hemorajik mukoza, 1 (%6,3) hastada pürülan akıntı mevcuttu. Ayrıca, AİFR hastalığı sadece paranazal bölgede sınırlı olan sadece 2 hastamız mevcuttu. Bu ise bize birçok hastamızı erken dönemde tespit edemediğimizi göstermektedir.

AİFR hastalığının tedavisinde 3 ana yöntem mevcuttur; cerrahi debridman, antifungal tedavi ve immünespresif tedavinin durdurulması.⁶ Bunun içinde multidisipliner yaklaşım elzemdir. Antifungal tedavi hastalıktan klinik olarak şüphelenildiği anda başlanmalıdır.⁶ Genellikle ilk önerilen ajan lipozomal amfoterisin B'dir. Eğer medikal tedavideki gecikme 6 günü geçerse mortalite 2 kat artmaktadır.¹⁰ Çalışmamızda da klinik şüphe anında enfeksiyon hastalıkları tarafından en sık görülen etken olan zygomices türlerine yönelik olarak lipozomal amfoterisin B başlanmış ve kültür sonucuna göre revize edilmiştir. Primer cerrahi tedavi ise paranazal bölgeye yönelik endoskopik sinüs cerrahisi olup, bu aşamada agresif şekilde nekrotik dokular temizlenmeli ve sinüs ağızları açılmalıdır.^{3,6} Bu aşama hem tanı hem de tedavi için temel basamaktır. İlk 6 günde yapılan cerrahi müdahalelerin daha geç yapılanlara göre mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.¹¹ Çalışmamızda ise hastanın ilk başvuru şikâyetinden cerrahiye kadar geçen süre ise ortalama ise 3,6 gün (en az 0, en çok 9) olarak tespit edildi. AİFR tanısı alan hastalara her gün ardışık nazal endoskopiler yapılmalı ve nekroz görüldüğü anda revizyon cerrahiler uygulanmalıdır.⁶ Eğer orbi-

tal ya da intrakraniyal tutulum var ise gerekli bölümlere konsülte edilmeli ve tutulan alanlara yönelik uygun cerrahi girişimler yapılmalıdır. Tüm bu tedavilere rağmen hastalığı kontrol etmek mümkün olmayabilir. Bu durumda immünsüpresif tedavinin kesilmesi gerekli olabilir.⁶ Bu çalışmada 6 hastaya ileri cerrahi girişimler (4 ekzanterasyon ve 1 entükleasyon, 2 parsiyel maksillektomi, 1 kraniyotomi) uygulanmıştır. Hayatta olan 5 hastadan 4'ü ileri cerrahi (entükleasyon, ekzanterasyon, parsiyel maksillektomi) uygulanan hastalardır.

AİFR hastalığı hızlı seyirli olup mortalite oranları %30-80 arasında değişen bir hastalıktır.^{6,8,11} Ancak erken tanı ve tedavi morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır.¹¹ DelGaudio ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada, nötropenik hastalarda programlı multidisipliner (hematoloji, KBB, nöroradyoloji) bir yaklaşım ile AİFR'nin erken evrede yakalanabileceği ve mortalitenin %78,1'den %7,1'e düşürülebileceği gösterilmiştir.¹² Çalışmamızda ise mortalite oranı literatür ile uyumlu olarak %68,8 bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastaların ilk başvuru kliniği transplantasyon, hematoloji, göz hastalıkları ve nöroloji polikliniği olmakla birlikte hiçbir hastanın ilk başvuru kliniği KBB değildi. Hastaların ilk başvuru bölümlerinin KBB olmaması ve konsültasyon süreçleri nedeni ile mortalite oranlarımız literatürdeki oranların altına inememiştir. Çalışmamıza göre ilk başvuru anı ile cerrahiye kadar geçen süre 0 ile 9 gün arasında değişmektedir. Çok hızlı ve ölümcül seyreden böyle bir hastalıkta sürelerin bu kadar değişken olmasının da mortaliteyi etkilediği kanısındayız. Bu nedenle risk faktörü olan hastalarda AİFR hastalığı için yalnız KBB hekimlerinin değil aynı zamanda göz hastalıkları, hematoloji, nöroloji, genel cerrahi ve dahiliye hekimlerinin de daha şüpheli olması ve hızlı bir konsültasyon süreci yürütmesi mortaliteyi azaltacaktır.

İki merkezli çalışma yürütmemize rağmen hasta sayısının az olması çalışmanın eksik yönü olarak de-

ğerlendirilebilir. Ancak AİFR hastalığının insidansı çok düşüktür. Bu nedenle daha fazla merkez katılımlı ya da Türkiye genelinde yürütülecek bir çalışma daha faydalı olacaktır.

SONUÇ

Çalışmamızda AİFR hastalığına en sık neden olan durum kontrolsüz diyabet hastalığı iken, en sık etken zgomices türü mantarlardır. Medikal ve cerrahi tedavi seçeneklerindeki ilerlemelere rağmen bu çalışmada AİFR hastalığı mortalite oranı %68,8 olarak bulunmuştur. Risk faktörlerine sahip olan hastaların tedavi sürecini yöneten hekimler AİFR hastalığı için çok şüpheli olmalı ve KBB bölümünden olabildiğince erken konsültasyon istemelidirler.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Alper Köycü, Alper Nabi Erkan; **Tasarım:** Alper Köycü, Alper Nabi Erkan; **Denetleme/Danışmanlık:** Alper Köycü, Alper Nabi Erkan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Alper Köycü, Alper Nabi Erkan; **Analiz ve/veya Yorum:** Alper Köycü, Alper Nabi Erkan; **Kaynak Taraması:** Alper Köycü; **Makalenin Yazımı:** Alper Köycü, Alper Nabi Erkan; **Eleştirel İnceleme:** Alper Köycü, Alper Nabi Erkan; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Alper Köycü; **Malzemeler:** Alper Köycü, Alper Nabi Erkan.

KAYNAKLAR

1. Deutsch PG, Whittaker J, Prasad S. Invasive and non-invasive fungal rhinosinusitis. Invasive and non-invasive fungal rhinosinusitis-a review and update of the evidence. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7):319. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
2. Wandell GM, Miller C, Rathor A, Wai TH, Guyer RA, Schmidt RA, et al. A multi-institutional review of outcomes in biopsy proven acute invasive fungal sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(12):1459-68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Dwyhalo KM, Donald C, Mendez A, Hoxworth J. Managing acute invasive fungal sinusitis. *JAAPA*. 2016;29(1):48-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Hussain S, Salahuddin N, Ahmad I, Salahuddin I, Joorna R. Rhinocerebral invasive mycosis: occurrence in immunocompetent individuals. *Eur J Radiol*. 1995;20(2):151-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
5. Gorovoy IR, Kazanjian M, Kersten RC, Kim HJ, Vagefi MR. Fungal rhinosinusitis and imaging modalities. *Saudi J Ophthalmol*. 2012;26(4):419-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
6. Fung M, Babik J, Humphreys IM, Davis GE. Diagnosis and treatment of acute invasive fungal sinusitis in cancer and transplant patients. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(12):53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope*. 2013;123(5):1112-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Choi YR, Kim JH, Min HS, Won JK, Kim HJ, Yoo RE, et al. Acute invasive fungal rhinosinusitis: MR imaging features and their impact on prognosis. *Neuroradiology*. 2018;60(7):715-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Kim JH, Kang BC, Lee JH, Jang YJ, Lee BJ, Chung YS. The prognostic value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in acute invasive fungal rhinosinusitis. *J Infect*. 2015;70(1):88-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. 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](#)] [[PubMed](#)]
11. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol*. 1994;39(1):3-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. DelGaudio JM, Clemson LA. An early detection protocol for invasive fungal sinusitis in neutropenic patients successfully reduces extent of disease at presentation and long term morbidity. *Laryngoscope*. 2009;119(1):180-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]