



AKUT İNVAZİV FUNGAL RİNOSİNÜZİT TANILI DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA TEDAVİ VE PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

FACTORS AFFECTING TREATMENT AND PROGNOSIS IN DIABETES MELLITUS PATIENTS WITH ACUTE INVASIVE FUNGAL RHINOSINUSITIS

Elvan Onan, Özgür Sürmelioglu, Muhammed Dağkiran, Çağlar Eker, Süleyman Özdemir, Özgür Tarkan, Sümbül Bayraktar, Mete Kiroğlu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Elvan Onan E-mail: uygurelvan@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 14.08.2021 Kabul Tarihi-Accepted: 01.10.2021 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.12.2021

Cite this article as: Onan E, Sürmelioglu Ö, Dağkiran M et al. Akut İnvaziv Fungal Rinosinüzit Tanılı Diabetes Mellitus Hastalarında Tedavi ve Prognozu Etkileyen Faktörler.

J Cukurova Anesth Surg. 2021;4(3):182-90.

Doi: 10.36516/jocass.2021.87

Abstract

Aim: Acute invasive fungal rhinosinusitis (AIFRS) which is a serious disease with a high morbidity and mortality rate is mostly seen in diabetic and immunocompromised patients.

Methods: In this study, seventeen diabetic patients who were treated for AIFRS in Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology between January 2010 and January 2020 were retrospectively analyzed from medical records. Demographic characteristics, risk factors, complaints at presentation, age at diagnosis, localization of fungal sinusitis, operation type, preoperative examination and lesion extensity, factors affecting prognosis and treatments of the patients were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 52 years. 47% (n:8) of the patients were female and 53% (n:9) were male. All patients were diabetic, 2 patients had additional chronic renal disease and 1 patient had chronic liver disease. The most common presenting symptoms of patients with AIFS were facial swelling and pain (58.8%), periorbital edema (41,1%) and fever (35.2%). We performed endoscopic sinus surgery in 12 patients, open and endoscopic sinus surgery in 5 patients and orbital exenteration in 4 patients. The overall survival rate was 53%. Intracranial extension, high HbA1c level and advanced sinonasal involvement were found to be poor prognostic factors.

Conclusions: Acute invasive fungal rhinosinusitis is still a disease with high mortality despite surgical and medical treatment. Because of diabetes-related immunosuppression, when any sinonasal symptoms and signs observed in these patients, clinicians should raise suspicion for invasive fungal rhinosinusitis.

Keywords: Fungal sinusitis, mucor, diabetes mellitus

Öz

Amaç: Akut invaziv fungal rinosinüzit (AIFRS) çoğunlukla diabetik ve immün sistemi baskılanmış hastalarda görülen; yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip ciddi bir hastalıktır.

Yöntemler: Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalında Ocak 2010- Ocak 2020 tarihleri arasında AIFRS tanısı ile takip ve tedavi edilen on yedi diabetik hastayı medikal kayıtlardan retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri, başvuru şikayetleri, tanı yaşları, fungal sinüzitin yaygınlığı, yapılan operasyon, ameliyat öncesi muayene ve lezyon yaygınlığı, prognozu etkileyen faktörler ve uygulanan tedaviler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 52 idi. Hastaların %47'si (n:8) kadın, %53'ü (n:9) erkekti. Tüm hastalar diabetikti, 2 hastada ek olarak kronik böbrek hastalığı, 1 hastada ise kronik karaciğer hastalığı mevcuttu. En sık semptom yüzde şişlik ve ağrı (%58,8), periorbital ödem (%41,1) ve ateşi (%35,2). Hastaların 12 sine endoskopik sinüs cerrahisi, 5 ine açık ve endoskopik sinüs cerrahisi, 4 hastaya ise orbita ekzenterasyonu uygulanmıştır. Hayatta kalma oranı %53'tü. Serebral tutulumun, yüksek HbA1c seviyesinin, ileri evre sinonazal tutulumun kötü prognostik faktör olduğu görülmüştür.

Sonuç: Akut invaziv fungal rinosinüzit, cerrahi ve medikal tedaviye rağmen hala yüksek mortaliteye sahip bir hastalıktır. Diyabete bağlı immunosupresyon nedeniyle, bu hastalarda gözlenen her türlü sinonazal semptom ve bulgu klinisyenlerde invaziv fungal rinosinüzit için şüphe uyandırmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Fungal sinüzit, mukor, diabetes mellitus

Giriş

Fungal sinüzitler, konakçı doku invazyonuna göre invaziv ve non-invaziv fungal sinüzit olarak ikiye ayrılırlar. İnvaziv fungal sinüzitler ise akut, kronik ve granümatöz olarak değerlendirilirler.

Akut invaziv fungal rinosinüzit (AİFRS) çoğunlukla diabetik ve immün sistemi baskılanmış hastalarda görülen; yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip ciddi bir hastalıktır. Etken mantar nekrotizan vaskülit ve tromboza neden olur ve bu da geniş alanlarda doku enfarktları ve nekroz ile sonuçlanır¹. Hastalık genellikle mantar sporlarının solunum yoluyla burun ve sinüslerde yerleşmesiyle başlar, burada proliferer olur ve paranasal sinüslere ve daha sonra direkt veya hematogen yol ile komşu ve uzak organlara yayılır.

İlk başvuru semptomu genellikle nonspesifiktir ve viral/bakteriyel rinosinüzit olarak yorumlanabilir. Ateş en sık görülen bulgulardandır ve tanı koymadan önce hastaların %50-90'ında bulunur². AİFRS, sinüs dışına progrese olarak görme bozukluklarına ve nörolojik defisitlere neden olabilir. Organ nakillerinin artması ve diabetes mellitusun daha yaygın olması, invaziv mantar enfeksiyonlarının insidansında önemli bir artışa yol açmıştır³. Kötü kontrollü diabetes mellitus (DM) olan hastaların bağışıklık sistemi baskılanmış ve enfeksiyonlara duyarlı oldukları kabul edilmektedir. Hiperglisemi, protein kinaz C'yi aktive eder ve polimorfonükleer hücrelerin üretimini, nötrofil göçünü engeller. Kemotaksis ve fagositik aktivite etkisiz hale gelir. Major histokompatibilite kompleksi I yapımı azalır. Ek olarak kompleman yapımı ve reaktivasyonu arasındaki denge bozulur⁴. Aspergilloz ve mukormikoz, bağışıklığı baskılanmış konaklarda AİFRS'ye neden olabilir.

Biz bu çalışmada AİFRS nedeniyle kliniğimizde takip ve tedavi edilen diabetes mellitus hastalarının demografik özelliklerini, hasta yönetimini, prognostik faktörleri ve sağkalım sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalında Ocak 2010- Ocak 2020 tarihleri arasında AİFRS tanısı ile takip ve tedavi edilen 17 diabetik hastayı medikal kayıtlardan retrospektif olarak incelendi.

Hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri, başvuru esnasındaki şikayetleri, tanı yaşları, fungal sinüzitin lokalizasyonu, görüntüleme yöntemleri, yapılan operasyon, ameliyat öncesi muayene ve lezyon yaygınlığı, uygulanan tedaviler, yaşam süreleri değerlendirilmiştir.

Hastaların tanı tedavi ve takip süreci üniversitemiz bünyesinde multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmiştir (kulak burun boğaz hastalıkları uzmanı, endokrin uzmanı, enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve patologlar). Klinik ve radyolojik değerlendirmesinde tüm hastalara endoskopik muayene yapıldı ve bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Orbital tutulum veya serebral tutulum şüphesi olan hastalara ise kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Bu hastalar beyin ve sinir cerrahisi ve göz hastalıklarına konsülte edilmiştir.

Hastalara mukor tanısı ameliyat öncesi histopatolojik değerlendirme ve endoskopik olarak nekrotik dokuların gözlenmesi ile konulmuştur. Hastaların prognozu değerlendirilirken yaş, HbA1C düzeyi, başvuru bulguları (ateş, ketoasidoz mevcudiyeti), serebral ve orbital tutulumu, revizyon cerrahi gerekliliği bakımından tanımlayıcı sıklık analizleri yapılmıştır.

• İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında bağımsız Örneklem t testi; normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin iki grup arası karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler

arasındaki karşılaştırmalarda Pearson Ki Kare ve Fisher'in Kesin Testi uygulanmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicao, IL, USA) paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. $p < 0,1$ değeri sınırdan anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve başvuru şikayetleri

Durum	Vaka Sayısı (ortalama%)
Yaş ortalaması	52 (33-88)
Kadın/erkek	8 (%47) / 9 (%53)
Başvuru Şikayetleri	
Yüzde şişlik ve ağrı	10 (%58,8)
Periorbital ödem	7 (%41,1)
Ateş	6 (%35,2)
Ağızda yara	4 (%23,5)
Baş ağrısı	3 (%17,6)
Pitoz	3 (%17,6)
Burun kanaması	3 (%17,6)
Burun tıkanıklığı	1 (%5,8)

Bulgular

Çalışmamızda 17 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 52 (33-88) idi. Hastaların %47'si (n:8) kadın, %53'ü (n:9) erkekti. Hastaların ortalama takip yılı olarak saptandı. Diabetes mellitusa ek olarak 2 hastada kronik böbrek hastalığı, 1 hastada ise kronik karaciğer hastalığı mevcuttu. Hastaların semptomları değerlendirildiğinde 10 (%58,8) hastada yüzde şişlik ve ağrı; 7 (%41,1) hastada periorbital ödem; 6 (%35,2) hastada ateş; 4 (%23,5) hastada ağızda yara (Şekil 1); 3 (%17,6) hastada baş ağrısı, 3 (%17,6) hastada pitoz (Şekil 2) ve 3 (%17,6) hastada burun kanaması ve 1 (%5,8) hastada ise burun tıkanıklığı şikayetleri saptandı (Tablo 1).

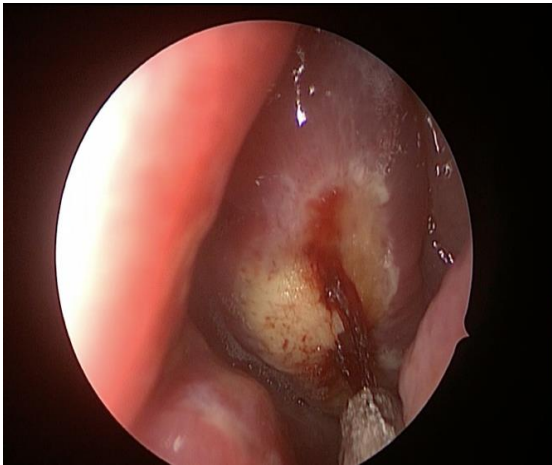
Hastaların yapılan görüntüleme yöntemlerinde (MRG ve BT) ve endoskopik muayenelerinde 13 hastada orta konka (Şekil 3), 11 hasta etmoid sinüsler, 9 hastada maksiller sinüs, 5 hastada septum, 4 hastada sfenoid sinüs, 1 hastada frontal sinüs, 2 hastada sert damak tutulumu, 5 hastada serebral (Şekil 4) ve 5 hastada orbital tutulum (Şekil 5) olduğu görüldü. Radyolojik değerlendirmede 14 hastada unilateral, 3 hastada ise bilateral mukor bulguları gözlenmiştir.



Şekil 1. Sert damakta yara nedeniyle başvuran, damakta nekrotik görüntüsü olan hasta



Şekil 2. Pitoz nedeniyle başvuran hasta



Şekil 3. Orta konka tutulumu olan hasta

Hastaların 12'sine endoskopik sinüs cerrahisi 5'ine açık ve endoskopik sinüs cerrahisi, 4 hastaya ise orbita ekzenterasyonu uygulanmıştır. Altı hastaya ise ileri sinonazal tutulum ve ilerleme nedeniyle revizyon cerrahisi uygulanmıştır. Tüm hastalarda ameliyat esnasında görülen nekrotik dokular, sağlıklı dokuya ulaşılan kadar debride edilmiştir. Hastaların 15'inde etken patojen mukormikozis, 1'inde aspergilloz, 1 hastada ise mikst patojenlerdir (Tablo 2). Hastalara tanı alır almaz intravenöz Amfoterisin B tedavisi (3-5mg/kg/gün dozunda) uygulanmıştır.

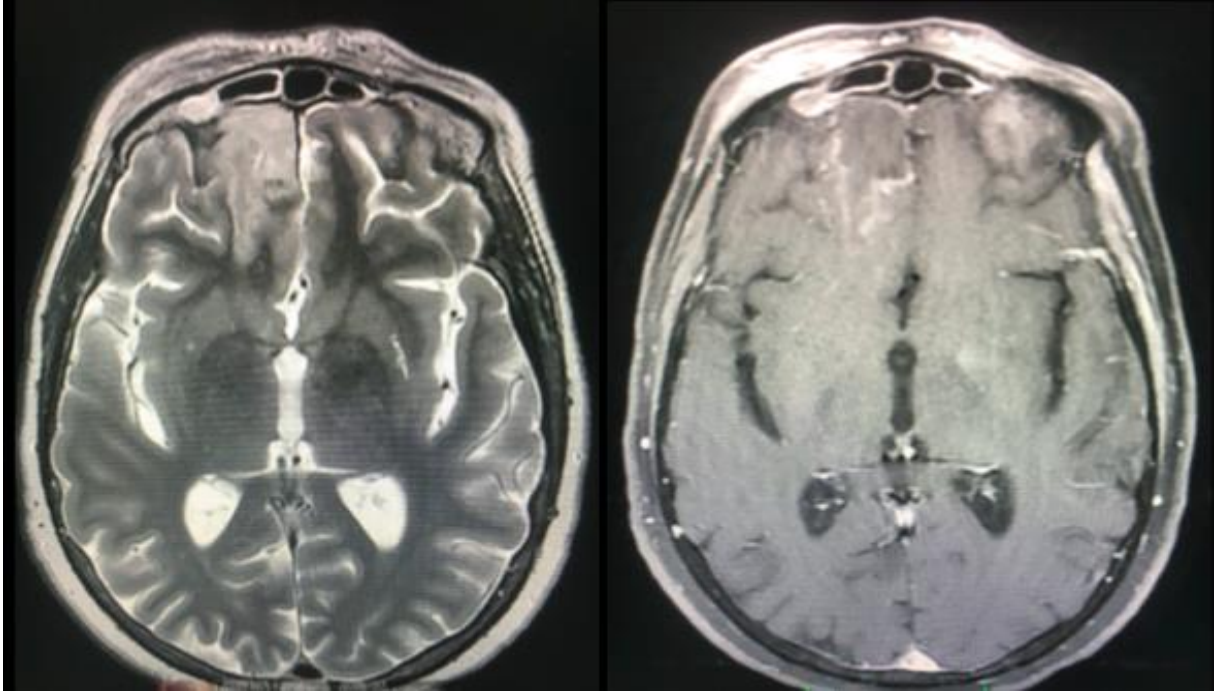
Tablo 2. Hastalara uygulanan cerrahi işlem, etken patojen oranları ve mortalite oranı

		Vaka Sayısı (%)
Cerrahi	Endoskopik	12 (%70,5)
	Açık + Endoskopik	5 (%29,5)
	Cerrahi	
Etken Patojen	Mukormikoz	15 (%88)
	Aspergilloz	1 (%6)
	Mukormikoz+ Aspergilloz	1 (%6)
Sonuç	Mortalite	8 (%47)

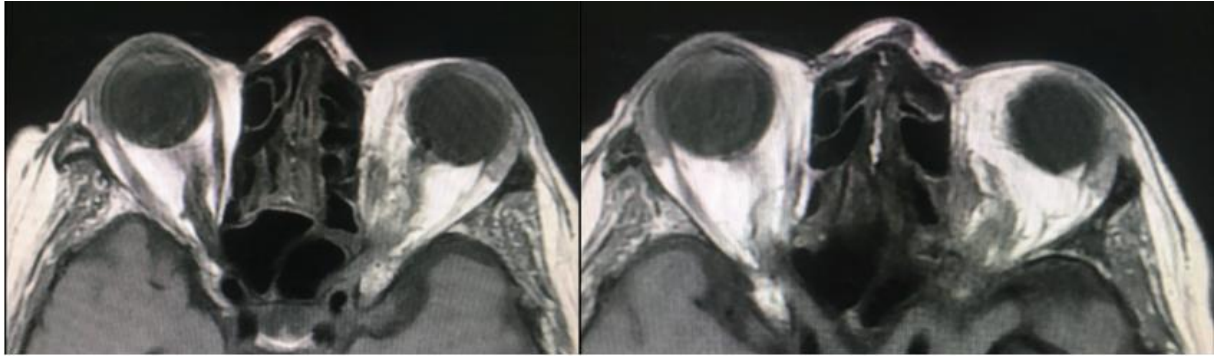
Hastalar, prognoz değerlendirilmesi yapılırken 2 gruba ayrıldı (Tablo 3).

Gruplar, mukor enfeksiyonu sonrası hayatını kaybedenler (n:8), mukor enfeksiyonu sonrası hayatta kalanlardan (n:9) oluşmaktadır. Hayatta kalanların yaş ortalaması 46,22±8,40, hayatını kaybedenlerin yaş ortalaması 58,50±16,82'dir. Gruplar arasında yaş bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.072).

Hayatını kaybedenlerin %87,5'inde başvuru sırasında yüksek ateş saptanmışken, hayatta kalanların %44,4'ünde başvuru sırasında ateş saptanmıştır. Gruplar arasında yüksek ateş bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.131).



Şekil 4. MRG’de T1 ve T2 sekanslarda sağ frontal lobda serebral tutulum görüntüsü



Şekil 5. Sol orbital tutulumu olan hasta

Hayatını kaybedenlerin %37,5’inde başvuru sırasında diyabete bağlı ketoasidoz saptanmışken, hayatta kalanların hiçbirinde ketoasidoz saptanmamıştır. Gruplar arasında ketoasidoz varlığı bakımından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.082$). Tüm hastaların HbA1c ortalaması $10,22\pm 2,35$ ’tir. Hayatta kalanların HbA1C ortalaması $8,94\pm 2,48$, hayatını kaybedenlerin HbA1C ortalaması $11,67\pm 1,40$ ’tır. Gruplar arasında HbA1C bakımından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.015$).

Hayatını kaybedenlerin %62,5’inde mukor enfeksiyonu sonrası serebral tutulum saptanmışken, hayatta kalan hastaların hiçbirinde mukor enfeksiyonu sonrası serebral tutulum görülmemiştir. Gruplar arasında serebral tutulum bakımından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.009$). Hayatını kaybedenlerin %50’sinde AİFRS’ye bağlı orbita tutulumu saptanmışken, hayatta kalan hastaların %11,1’inde orbita tutulumu görülmüştür. Gruplar arasında orbita tutulumu

bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.131).

Hayatını kaybedenlerin %62,5'inde AİFRS sonrası ileri sinonazal tutulum nedeniyle revizyon cerrahi uygulanmışken, hayatta kalan hastaların %11,1'ine revizyon cerrahi uygulanmıştır. Gruplar arasında revizyon cerrahi bakımından sınırdaki farklılık saptanmıştır (p=0.050).

İntrakraniyal invazyon, yüksek HbA1c seviyesinin, ileri evre sinonazal tutulum nedeniyle revizyon cerrahi gereksiniminin kötü prognostik faktör olduğu görülmüştür.

Tablo 3. Prognozu etkileyen faktörler

Bulgu	Hayatta	Hayatını	P
	Kalan (n:9)	Kaybeden (n:8)	
Yaş ortalaması	46,22±8,40	58,50±16,82	0.072
HbA1c ortalaması	8,94±2,48	11,67±1,40	0.015
Başvuru anında ateş şikayeti	%44,4	%87,5	0.131
Başvuru anında ketoasidoz	%0	%37,5	0.082
Serebral tutulum	%0	%62,5	0.009
Orbital tutulum	%11,1	%50	0.131
Revizyon cerrahi	%11,1	%62,5	0.050

Tartışma

Akut invaziv fungal rinosinüzit, immunsuprese hastalarda görülen fırsatçı bir enfeksiyondur. Yüksek oranda morbidite ve mortalite nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Tedavi edilmediğinde ölüm oranı %50-80 dir⁵. Biz bu çalışmada AİFRS nedeniyle kliniğimizde takip ve tedavi edilen diabetes mellitus hastalarının

demografik özelliklerini, kliniklerini, hasta yönetimini, prognostik faktörleri ve hastalık sonuçlarını değerlendirdik. Ortalama takip süresi içerisinde sağ kalım %53 olarak saptandı.

Enfeksiyon, sporların ağız ve burun boşluğuna inhalasyonu ile başlar. Sağlam bir bağışıklık sistemi olan kişilerde mantar sporları makrofajlar tarafından fagosite edildiğinden nadiren enfeksiyon gelişir. Bununla birlikte, kontrol altına alınamayan diabetes mellitus hastalarında ve şiddetli nötropenisi olan bağışıklığı baskılanmış hastalarda, bağışıklık sistemleri zayıf olduğu için enfeksiyon gelişir. Diabetes mellitus, akut invaziv rinosinüzit için en önemli predispozan faktördür. Bunu immunité bozukluğu yapmaları nedeniyle hematolojik bozukluklar ve transplantasyon izler^{6,7}. Vaezi ve arkadaşları AİFRS hastalarında altta yatan en sık faktörün kontrolsüz diabeti olduğunu göstermiştir⁸. Ancak Roden ve ark.⁷ yaptığı çalışmada tüm zigomikozların erkeklerde daha sık görüldüğünü göstermiş iken bizim çalışmamızda AİFRS görülme oranı kadın ve erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı değildi.

Yapılan bir sistematik derlemeye göre, AİFRS'nin en sık semptomu yüzde şişlik (%64,5) tir. Bunu ateş (%62,9) ve burun tıkanıklığı (%52,2) izler. Hastaların yaklaşık %50'sinde başvuru semptomu olarak oküler semptomlar, %50'den daha azında baş ağrısı ve %20,8'inde palatal nekroz semptomları görülmüştür⁹. Ergun ve ark. yaptığı çalışmada ise en sık semptom yüz ve baş ağrısı (%47), ardından burun akıntısı ve burunda kabuklanma (%26) olarak gözlenmiştir¹⁰. Bizim çalışmamızda ise en sık semptom yüzde şişlik ve ağrı (%58,8) semptomudur. Bunu periorbital ödem (%41,1) ve ateş (%35,2) izler.

AİFRS şüphesi olan hastalardan derin biyopsi alınmalı veya debridman yapılmalıdır. Orta konka en yaygın tutulum bölgesi olduğundan, mukozal tutulumun net olmadığı vakalarda orta konka biyopsisi önerilir. Septum ve sert damak da yaygın tutulum yerlerindedir¹⁰. Biz tüm

hastalarımızda sağlıklı dokuları görene kadar nekrotik dokuları debride ettik. Bu dokuları histopatolojik incelemeye gönderdik.

Turner ve ark. yaptığı çalışmada ileri yaşın diğer faktörlerden bağımsız olarak kötü prognostik faktör olduğunu gösterilmiştir⁹. Bu hastalar ek komorbiditelerinden dolayı agresif enfeksiyonlara ve diğer tıbbi problemlere karşı savunmasız durumdadırlar. Ancak bizim çalışmamızda yaşın prognoz üzerinde olumsuz etkili olduğu görülmemiştir.

Yapılan çalışmalar yaklaşımdan bağımsız olarak cerrahinin, AİFRS'li hastalarda iyi sağkalım için bağımsız bir faktör olduğunu göstermiştir. Endoskopik cerrahi yapılan hastalarda sağkalımın (%63,54), açık cerrahiye (%54,08) göre daha iyi olduğunu göstermiştir⁹. AİFRS gelişen hematolojik maligniteli 46 hastada yapılan bir çalışma, sağkalım için tek bağımsız prognostik faktörün endoskopik sinüs cerrahisi olduğunu göstermiştir¹¹. Biz bu çalışmada tüm hastalarımıza cerrahi tedavi uyguladık. On iki hastada endoskopik cerrahi uygulanırken, 5 hastaya kombine cerrahi uygulandı. Tüm hastalara cerrahi tedavi uygulandığı için prognoza etkisini belirlenememiştir.

AİFRS için antifungal tedavi, 1950'lerin sonlarında amfoterisin B'nin piyasaya sürülmesiyle önemli düzeyde ilerleme göstermiştir. Amfoterisin B, AİFRS tedavisinin temel tedavisi olarak kabul edilse de sadece birkaç çalışma amfoterisin B kullanımının pozitif prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Amfoterisin B tedavisi sistemik uygulanabilmekle birlikte lokal kullanımı da günümüzde mevcuttur. Cerrahi ve sistemik tedavi ile uygulanan lokal amfoterisin B tedavisi sonrası sağkalım oranının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur¹². Hayatta kalma, kullanılan dozlara ve tedavi süresine de bağlıdır. Bizim çalışmamızda tüm hastalara sistemik amfoterisin B tedavisi verildiği için sağkalım üzerine etkisini belirlemek zordur.

Hiperglisemi ve asidoz, doğal insan bağışıklığının önemli bir bileşeni olan fagosit fungal klirensinin oksidatif ve oksidatif olmayan mekanizmalarını bozabilir¹³. Bu koruma olmadan, mantarlar büyük ölçüde çoğalır ve derin dokuları ve büyük kan damarlarını istila eder. Ketoasidoz sırasında azalan serum pH'ı, mukor invazyonunu engelleyen transferrinin demir bağlama kapasitesini bozarak mantar gelişimine izin verir. Wu ve ark. ve Nyunt ve ark. yaptığı çalışmada HbA1c düzeylerinin prognozu etkilemediği gözlenmiştir^{14,15}. Ancak bizim yaptığımız çalışmada hayatını kaybeden olan hastaların HbA1c düzeyleri sağ kalım sağlanan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksekti. Ketoasidoz öyküsü bulunan hastalarda ise prognoz istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kötü değildi.

Başvuru anında ateş varlığı fungemi veya sepsis varlığının bir bulgusu olabilir. Wu ve ark. yapmış olduğu 21 diabetes mellituslu AİFRS hastasında başvuru anında yüksek ateşi olan hastaların prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir¹³. Ancak bizim çalışmamızda yüksek ateşin prognoz üzerinde etkili olmadığı saptanmıştır.

AİFRS'de intrakranial tutulum ve orbital tutulumun kötü prognostik faktörler olduğu bilinmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, ekzenterasyonun sağkalımı iyileştirdiğini göstermemiştir. Turner ve ark. orbital ekzenterasyon uygulanan 80 hastada sağkalımın daha iyi olmadığını göstermiştir⁹. Roxbory ve ark. orbital tutulumu olan 15 AİFRS hastasının sinüs sınırlı olanlarla aynı sağkalıma sahip olduğunu göstermiştir¹⁶. Bizim çalışmamızda 17 hastanın 5'inde orbital tutulum mevcuttu. Bu hastaların 4'üne orbita ekzenterasyonu uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda da orbital tutulumun Roxbory ve ark. benzer şekilde prognozu kötü etkilemediği görülmüştür.

İntrakranial tutulum çoklu vaka serilerinde negatif prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. Akut invazif fungal sinüzitin vasküler tromboz yapması nedeniyle serebral trombüsler ve enfarktler

meydana gelmektedir. İntrakraniyal tutulum varlığında beyin cerrahi konsültasyonu gerekmektedir. Bazı çalışmalar kraniyotomi ile başarı gösterse de^{17,18}, çalışmalar genellikle zayıf sağ kalımı göstermektedir^{9,19}. Hastalığın intrakranial yayılması ve intrakranial debridmanın sınırlı olması nedeniyle bu hastalarda palyatif tedaviler tercih edilmektedir. Kraniyotominin faydalarına karşı riskleri, duruma göre değerlendirilir. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde intrakranial tutulum düşük sağkalımı göstermektedir. Serebral tutulumu olan 5 hastamızın birine kraniyotomi uygulanmıştır ve sağkalıma etkisi olmamıştır.

Literatürdeki bir diğer faktör ise cerrahiye kadar geçen sürenin sağkalıma etkisidir. Birden fazla çalışma AİFRS için acil cerrahiye önermekle beraber bunu çok az kanıt destekler. Yohai ve ark. 145 AİFRS hastasında cerrahi ve amfoterisin B tedavisi gecikmesinin sağkalım üzerine etkisini gözden geçirdi²⁰. Bu çalışmada medikal ve cerrahi tedavinin 6 günden fazla gecikmesi, sağkalımın azalmasıyla ilişkiliydi ve medikal tedavinin gecikmesi daha derin bir etkiye sahipti. Bizim çalışmamızda hastaların tümüne, lezyonların klinik olarak tanınmasıyla birlikte acil cerrahi debridman uygulanmış ve medikal tedavi başlanmıştır. Sağkalıma etkisi değerlendirilememiştir.

Bizim çalışmamızdaki hastalarda izole sinonazal tutulumu olan (orta konka, tek sinüs tutulumu) hastaların sağkalımı, ileri sinonazal tutulumu olan hastalara göre daha iyi bulunmuştur. İleri evre sinonazal tutulumu olan hastalarda revizyon cerrahiye gereksinim duyulmuştur ve revizyon cerrahi yapılan hastalarda prognoz daha kötüdür. Erken tanı, AİFRS'yi başarılı bir şekilde yönetiminde en önemli faktörlerden biridir. Ancak nadir olması ve spesifik olmayan semptomları nedeniyle teşhisi zor olabilir. AİFRS için patognomonik bir semptom olmamakla birlikte en sık semptom yüzde şişlik ve ağrıdır. Klinisyenler immün sistemi baskılanmış hastalarda, yüksek ateş, yüzde şişlik ve ağrı,

sinüzit semptomları varlığında AİFRS için tetikte olmalıdır. Bu hastalara endoskopik muayene ve şüpheli alan görülmesi durumunda biyopsi planlanmalıdır. Hastalara mümkün olduğunca kısa sürede radyolojik görüntüleme planlanmalı ve ameliyat hazırlığı yapılmalıdır. Bu hastaların tanıları, semptomların nonspesifik sinüzit ile benzer olması nedeniyle gecikebilmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak yüksek HbA1c değerinin, serebral tutulumun ve ileri evre sinonazal tutulumun hastalığın sağkalım oranlarını önemli ölçüde etkilediği görülmüştür. Günümüzde diabetes insidansı ile akut invaziv fungal rinosinüzit görülme oranı artmaktadır. Akut invaziv fungal rinosinüzit, cerrahi ve medikal tedaviye rağmen hala yüksek mortaliteye sahip bir hastalıktır. Diabetes mellitusa bağlı immunsupresyon nedeniyle, bu hastalarda gözlenen her türlü sinonazal semptom ve bulgu klinisyenlerde invaziv fungal rinosinüzit için şüphe uyandırmalıdır. Erken tanı ve tedavi bu hastalarda sağkalımı arttırmaktadır. Hastalıklı doku agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Bu çalışmada hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle prognostik faktörlerin değerlendirilmesi, daha geniş serilerde yapılacak çalışmalarla desteklenmelidir.

Yazar Katkıları

Tüm yazarlar makalenin tasarımına, yürütülmesine ve analizine katıldıklarını ve nihai halini onayladıklarını beyan eder.

Çıkar Çatışması

Bu makaleyle bağlantılı olarak herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Etik onay

Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 114-10.09.2021 sayılı ve tarihli etik onam alınmıştır.

Kaynaklar

1. Kohn R, Hepler R. Management of limited rhino-orbital mucormycosis without exenteration. *Ophthalmology*. 1985;92:1440-3. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(85\)33844-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(85)33844-7)
2. Gillespie MB, O'Malley BW. An algorithmic approach to the diagnosis and management of invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised patient *Otolaryngol Clin North Am*. 2000 Apr;33(2):323-34. [https://doi.org/10.1016/s0030-6665\(00\)80008-0](https://doi.org/10.1016/s0030-6665(00)80008-0)
3. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1395-401. <https://doi.org/10.3201/eid1509.090334>
4. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(3-4): 259-65. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x>
5. Saedi B, Sadeghi M, Seilani P. Endoscopic management of rhinocerebral mucormycosis with topical and intravenous amphotericin B. *J Laryngol Otol*. 2011;125(8):807-10. <https://doi.org/10.1017/S0022215111001289>
6. Chakrabarti A, Das A, Sharma A, et al. Ten years' experience in zygomycosis at a tertiary care centre in India. *J Infect*. 2001;42(4):261-6. <https://doi.org/10.1053/jinf.2001.0831>
7. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(5):634-53. <https://doi.org/10.1086/432579>
8. Vaezi A, Moazeni M, Rahimi MT, et al. Mucormycosis in Iran: a systematic review. *Mycoses*. 2016;59(7):402-15. <https://doi.org/10.1111/myc.12474>
9. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, et al. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope*. 2013;123:1112. <https://doi.org/10.1002/lary.23912>
10. Ergun O, Tahir E, Kuscu O, et al. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: Presentation of 19 Cases, Review of the Literature, and a New Classification System. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017;75(4):767-7. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.11.004>
11. Chen CY, Sheng WH, Cheng A, et al. Invasive fungal sinusitis in patients with hematological malignancy: 15 years experience in a single university hospital in Taiwan. *BMC Infect Dis* 2011;11:250. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-250>
12. Vener C, Carrabba M, Fracchiolla NS, et al. Invasive fungal sinusitis: an effective combined treatment in five haematological patients. *Leuk Lymphoma* 2007;48(8):1577-86. <https://doi.org/10.1080/10428190701457923>
13. Chinn RY, Diamond RD. Generation of chemotactic factors by *Rhizopus oryzae* in the presence and absence of serum: relationship to hyphal damage mediated by human neutrophils and effects of hyperglycemia and ketoacidosis. *Infect Immun*. 1982;38(3):1123-9. <https://doi.org/10.1128/iai.38.3.1123-1129.1982>
14. Wu PW, Huang YL, Yang SW, et al. Acute invasive fungal rhinosinusitis in twenty-one diabetic patients. *Clin Otolaryngol*. 2018;43(4):1163-7. <https://doi.org/10.1111/coa.13109>
15. Nyunt TPK, Abdullah B, Khaing MM, et al. Overall survival and prognostic factors in diabetic patients with invasive fungal rhinosinusitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020 Dec 2. <https://doi.org/10.12932/AP-310720-0934>
16. Roxbury CR, Smith DF, Higgins TS, et al. Complete surgical resection and short-term survival in acute invasive fungal rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2017; 31:109-16. <https://doi.org/10.2500/ajra.2017.31.4420>
17. Munir N, Jones NS. Rhinocerebral mucormycosis with orbital and intracranial extension: a case report and review of optimum management. *J Laryngol Otol*. 2007;2:121:192-5. <https://doi.org/10.1017/S0022215106003409>
18. Ma J, Jia R, Li J, et al. Retrospective clinical study of eighty-one cases of intracranial mucormycosis. *J Glob Infect Dis*. 2015;7:143-50. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.170497>
19. Monroe MM, McLean M, Sautter N, et al. Invasive fungal rhinosinusitis: a 15-year experience with 29 patients. *Laryngoscope*. 2013; 123:1583-7. <https://doi.org/10.1002/lary.23978>
20. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, et al. Survival factors in rhino-orbitalcerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol*. 1994; 39:3-22. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(05\)80041-4](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(05)80041-4)