

# COVID-19 Enfeksiyonu Sonrası Gelişen İki Rino-Orbito-Serebral Mukormikoz Olgusu

## Two Case of Rhino-Orbito-Cerebral Mucormicosis Developed After COVID-19 Infection

Yusuf Ziya DEMİROĞLU<sup>1</sup>(ID), İlker ÖDEMİŞ<sup>1</sup>(ID), Ebru ORUÇ<sup>1</sup>(ID), Fulya ÖZER<sup>2</sup>(ID), Burak ULAŞ<sup>3</sup>(ID), Emine Tuba CANPOLAT<sup>4</sup>(ID), Çiğdem YALÇIN<sup>5</sup>(ID), Özlem ÖĞÜÇ ŞANLI<sup>6</sup>(ID)

<sup>1</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana.

<sup>1</sup> Baskent University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Adana, Turkey.

<sup>2</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Adana.

<sup>2</sup> Baskent University Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology, Adana, Turkey.

<sup>3</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana.

<sup>3</sup> Baskent University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Adana, Turkey.

<sup>4</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana.

<sup>4</sup> Baskent University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Adana, Turkey.

<sup>5</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adana.

<sup>5</sup> Baskent University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Adana, Turkey.

<sup>6</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana.

<sup>6</sup> Baskent University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Adana, Turkey.

**Makale Atfı:** Demiroğlu YZ, Ödemiş İ, Oruç E, Özer F, Ulaş B, Canpolat ET ve ark. COVID-19 enfeksiyonu sonrası gelişen iki rino-orbito-serebral mukormikoz olgusu. Mikrobiyol Bul 2021;55(4):673-682.

### ÖZ

Koronavirüs 2019 (COVID-19) enfeksiyonu, aşırı sitokin yanıtına ve hücrel bağışık yanıtta azalmaya neden olmakta ve bunun sonucu olarak mantar ko-enfeksiyonlarına duyarlılığı arttırmaktadır. Mukormikoz nadir görülen, hayatı tehdit eden invaziv bir fungal enfeksiyondur. Bu raporda COVID-19 enfeksiyonu geçirdikten kısa bir süre sonra rino-orbito-serebral mukormikoz gelişen iki olgu sunulmuştur. Olgulardan birincisi sol gözde orbital selülit ile polikliniğimize başvuran 68 yaşında bir kadın olup bilinen astım, romatoid artrit tanısı mevcuttu. Kırk gün önce COVID-19 pnömonisi tanısı almış, uzun süre yoğun bakımda kalmış ve bu dönemde antiviral tedavi ile birlikte pulse steroid (1000 mg metilprednisolon), interlökin-1 (IL-1) inhibitörü (anakinra) ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri uygulanmıştır. İkinci olgumuz ise 20 gün önce COVID-19 pnömonisi nedeniyle yoğun bakımda yatma ve bu dönemde pulse steroid tedavisi alma öyküsü olan, bilinen diyabetes mellitus, hipertansiyon ve retinitis pigmentosa tanıları olan 63 yaşında erkek hastaydı. Polikliniğimize sağ göz kapağında düşüklük, şişlik ve bulantı-kusma ile başvurmuştur. Her iki olgunun paranazal sinüs tomografisi invaziv sinüzit ile uyumlu bulunmuştur. Her iki olguya, başvuruları üzerinden 16 saat geçmeden hızlı fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi uygulanmıştır. Her iki olgunun histopatolojik incelemesinde mukormikoz ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir. İkinci olgunun ameliyat sırasında alınan doku kültüründe *Mucorales* spp. üremiştir. Her iki olguya lipozomal amfoterisin B tedavisi verilmiştir. İlk olgumuz tedavinin 19. gününde ölümlü sonuçlanmış; ikinci olgumuz dokuz haftalık tedavinin ardından şifayla taburcu edilmiştir. COVID-19 enfeksiyonunun hücrel bağışıklığı baskılaması,

**İletişim (Correspondence):** Dr. Yusuf Ziya Demiroğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye. Tel (Phone): +90 (322) 327 2727, E-posta (E-mail): yusufziya2002@hotmail.com

ağır olguların tedavisinde steroid ve interlökin inhibitörlerinin kullanılması sekonder invaziv mantar enfeksiyonlarını arttırabilir. Bu nedenle klinisyenler, COVID-19 pnömonisi geçiren hastalarda olası mantar enfeksiyonlarını daha sık düşünmelidirler.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19; mukormikoz; kortikosteroid; mantar enfeksiyonu.

## ABSTRACT

Coronavirus 2019 (COVID-19) infection causes excessive cytokine response and a decrease in cellular immune response and this increases susceptibility to fungal co-infections. Mucormycosis is a rare, life-threatening invasive fungal infection. In this report, two cases who developed rhino-orbito-cerebral mucormycosis shortly after having COVID-19 infection were presented. The first case was a 68-year old woman who admitted to our clinic with orbital cellulitis in her left eye and had a known diagnosis of asthma and rheumatoid arthritis. She was diagnosed with COVID-19 pneumonia 40 days ago, stayed in the intensive care unit for a long time, and received pulse steroid (1000 mg methylprednisolone), interleukin-1 (IL-1) inhibitor (anakinra) and broad-spectrum antibiotic treatments together with antiviral therapy during this period. The second case was a 63-year-old male patient with known diabetes mellitus, hypertension and retinitis pigmentosa, with a history of hospitalization in the intensive care unit due to COVID-19 pneumonia 20 days ago and received pulse steroid therapy during this period. He admitted to our clinic with the complaints of droopy right eyelid, swelling, nausea and vomiting. In both cases, paranasal sinus tomography findings were consistent with invasive sinusitis. Functional endoscopic sinus surgery was performed immediately in less than 16 hours from the first admission in both cases. Histopathological examination of the both cases revealed results consistent with mucormycosis. *Mucorales* spp. was isolated in sinus tissue culture of the second case taken during the operation. Both of the patients received liposomal amphotericin B. First case died on the 19<sup>th</sup> day of the treatment. Second case was discharged with full recovery after nine weeks of treatment. The suppression of cellular immunity during the COVID-19 infection, and the use of steroids and interleukin inhibitors in the treatment of severe cases may increase secondary invasive fungal infections. Therefore, clinicians should more frequently consider possible fungal infections in patients with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19; mucormycosis; corticosteroid; fungal infection.

## GİRİŞ

Mukormikoz nadir görülen, morbidite ve mortalitesi yüksek, tanısı zor bir hastalıktır. Mukormikoz sıklıkla altta yatan diyabetes mellitus (DM, ketoasidoz olan veya olmayan), kanser (solid organ veya hematolojik), transplant alıcıları (solid organ veya hematopoetik kök hücre), nötropenik hastalar ve kortikosteroid tedavisi alan hastalarda görülür<sup>1</sup>.

2019 yılında yeni bir koronavirüs olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) dünyada pandemiye yol açmış ve 18 Haziran 2021 tarihi itibarıyla 177 108 695 doğrulanmış olgu, 3 840 223 doğrulanmış ölüme neden olmuştur<sup>2</sup>. COVID-19 hastalığının klinik spektrumu oldukça geniştir; bazı olgularda asemptomatik, bazı olgularda hafif üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile seyrederken bazı olgularda pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği gelişmekte ve uzun süre yoğun bakım yatışına neden olmaktadır. COVID-19 hastalığında aşırı enflamatuvar sitokin salınımı olmakta ve hücresel bağışıklık baskılanmaktadır<sup>3,4</sup>. Özellikle ağır olgularda ve bağışıklığı baskılanmış olgularda COVID-19 hastalığının seyri esnasında çeşitli bakteriyel ve mantar ko-enfeksiyonlarının görüldüğü bildirilmiştir<sup>4</sup>.

Halen COVID-19 hastalığının etkin bir tedavisi yoktur; hastalığın klinik aşamalarına uygun olarak antiviral ajanlar, antiinflamatuvar ilaçlar (kortikosteroidler, tosilizumab, anakinra, vb.), düşük molekül ağırlıklı heparinler, immünplazma ve hiperimmünglobulinler gibi ilaçlar kullanılmaktadır<sup>5</sup>.

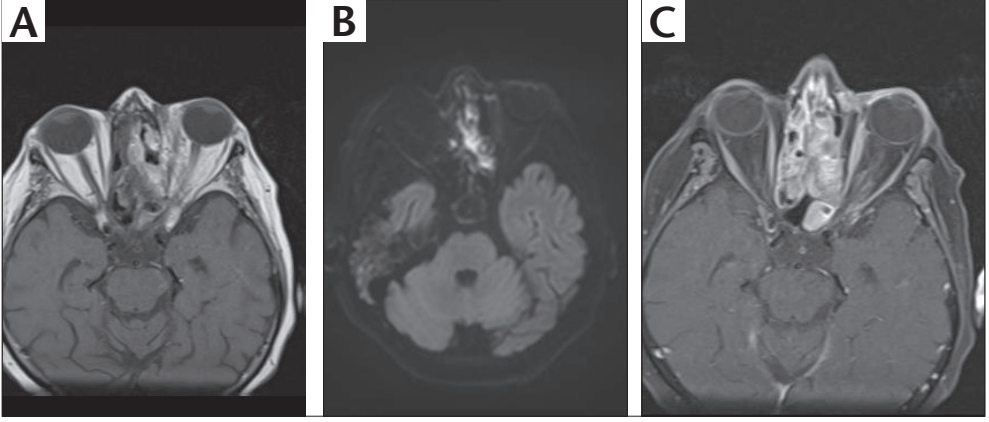
COVID-19 pandemisinin erken dönemlerinde sekonder mantar enfeksiyonun %1'den az olduğu bildirilmesine karşın, pandeminin ilerleyen dönemlerinde uygunsuz antibiyotik ve steroid kullanımı, enfeksiyon kontrol önlemlerinden sapmalar olması nedeniyle özellikle kandidemi ve invaziv aspergilloz olmak üzere invaziv mantar enfeksiyonlarının insidansında artış gözlenmiştir. COVID-19 tanısı ile yatan hastaların yaklaşık %6'sında invaziv mantar enfeksiyonu geliştiği ve COVID-19 ilişkili mukormikoz olgularının da bazı merkezlerde görüldüğü bildirilmektedir. Hindistan'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, COVID-19 tanısı ile yatan hastalarda COVID-19 ilişkili mukormikoz prevalansı %0.27 olarak saptanmış; 2019 yılının aynı dönemine göre mukormikozun 2.1 kat daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir<sup>6</sup>.

Bu raporda COVID-19 nedeniyle uzun süre yoğun bakım ünitesinde yatışı olan, antiinflamatuvar tedavi rejimleri uygulanmış olan iki olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

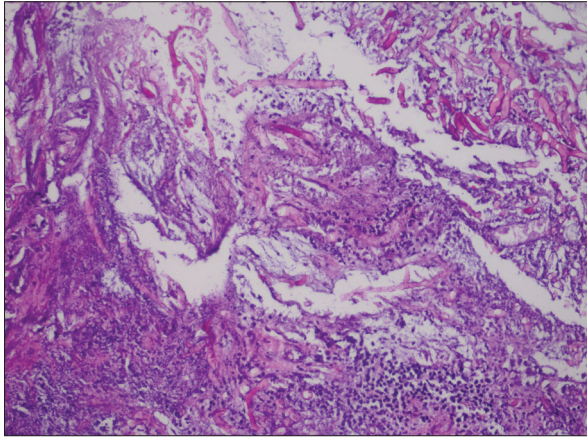
### Olgu 1

Altmış sekiz yaşındaki kadın hasta polikliniğimize 3-4 gündür artan nefes darlığı, son 2-3 günde gelişen sol gözde şişlik, kızanklık ve ağrı şikayetiyle başvurdu. Öz geçmişinde astım, hipertansiyon ve romatoid artrit tanıları mevcuttu. Öyküsünden 40 gün önce nefes darlığı ve öksürük şikayetiyle başka bir hastaneye başvurduğu, nazofarengeal sürüntüden yapılan SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testinin pozitif bulunması ve izlemde toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde yaygın buzlu cam görünümü saptanması üzerine COVID-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye yatırıldığı; favipiravir, pulse steroid (1000 mg metilprednisolon), antibiyotik (meropenem, linezolid) ve anakinra (IL-1 reseptör antagonisti) tedavileri aldığı, 20 gün önce oral steroid ve levofloksasin ile taburcu edilmiş olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde sol göz kapağında ödem, konjonktivada hiperemi mevcuttu. Hasta, göz hastalıkları ve kulak burun boğaz (KBB) bölümü ile konsülte edildi. Göz hastalıkları bölümü tarafından yapılan muayenede sol gözde proptozis ve göz hareketlerinde minimal kısıtlılık mevcuttu. KBB doktoru tarafından yapılan nazal endoskopide sol orta konkada siyah nekrotik görünüm tespit edilmesi üzerine yatışı yapıldı. Yapılan tetkiklerinde lökositoz ( $12200 \times 10^3/\mu\text{l}$ , %88 nötrofil, lenfosit sayısı  $570/\mu\text{l}$ ), C reaktif protein (CRP) yüksekliği (266 mg/l), hiperglisemi (Glukoz= 742 mg/dl, HbA1c %7.9) saptandı; kan gazında ketoasidozu yoktu. Görüntüleme tetkiklerinde invaziv fungal sinüzit düşündürülen bulgular ve periorbital selülit tespit edildi (Resim 1a,1b,1c). Hastaya insülin infüzyonu, piperasilin/tazobaktam 4 x 4.5 g (IV), lipozomal amfoterisin B (L-AmB) 5 mg/kg/gün (IV) başlandı. Başvurusununun 14. saatinde KBB bölümü tarafından fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC)'ne alındı. Operasyonda



**Resim 1.** A,B. Solda etmoid hücreler düzeyinde T1A sekansta ağırlıklı olarak hiperintens, diffüzyon kısıtlayan, orta hattın karşısına ve sol orbita medial kesimine uzanım gösteren yumuşak doku lezyonu dikkati çekmektedir, C. Paranasal sinüslerde mukozal kalınlaşmalar ve yer yer sıvı sinyalleri mevcuttur. Solda medial rektus kası ve optik sinirin proksimal kesimi lezyondan net sınır ile ayırt edilememiştir.

nekrotik dokular temizlendi, histopatolojik ve mikrobiyolojik inceleme için örnek alındı. Histopatolojik incelemesinde mukormikoz ile uyumlu mantar hifleri saptandı (Resim 2). Tedavinin beşinci gününde sol gözde görme kaybı gelişti. Kontrol göz muayenesinde görme keskinlikleri sağ gözde iki metreden parmak sayar sol gözde ışık hissi negatif (P-) olarak izlendi. Sol gözde propitozis arttığı ve göz hareketlerinin her yöne tam kısıtlı olduğu görüldü. Kontrol orbita manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde pansinüzite ek olarak solda etmoid hücreler düzeyinde orta hattın sağına uzanan sol orbita medial kesimine, medial rektus kasına ve optik sinir proksimal kısmına uzanan mukormikoz tutulumunun ilerlediği görüldü. Göz, enfeksiyon hastalıkları ve KBB bölümlerince ortak karar ile orbital ekzenterasyon önerildi. Ancak hasta ve yakınları cerrahi kabul etmediğinden



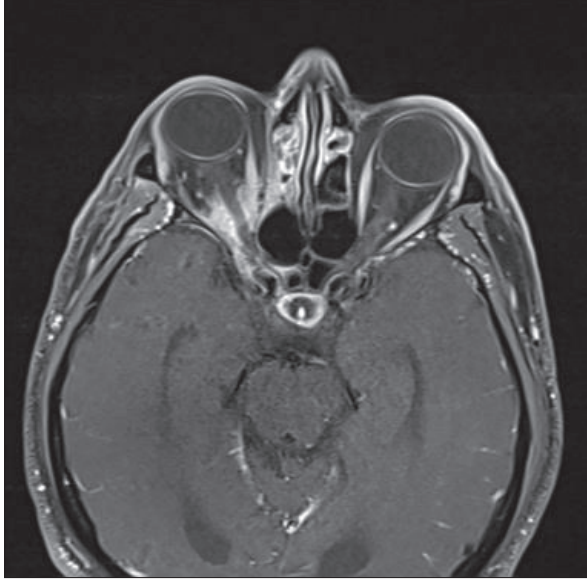
**Resim 2.** Nekrotik sinüs mukoza örneklerinde doksan dereceli dik açılar ile dallanan kalın düzensiz hifalar H.EX100.

L-AmB ve antibiyotik tedavisine devam edildi. Yatışının 19. gününde kardiyopulmoner arrest gelişmesi nedeniyle resüste edilip yoğun bakıma alındı ve mekanik ventilatöre bağlandı. Olası mantar enfeksiyonunun serebral invazyonu düşünülüp beyin MR görüntüleme planlandı ancak tetkik yapılamadan yeniden kardiyak arrest gelişen ve resüsitasyona yanıt alınamayan hasta kaybedildi.

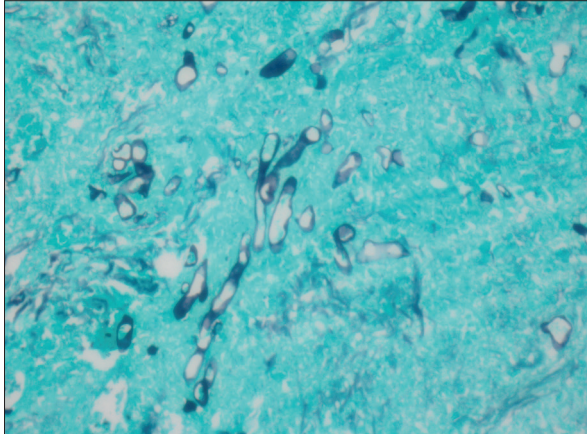
## Olgu 2

Altmış üç yaşında erkek hasta, sağ göz kapağında düşme, bulantı ve kusma şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Öz geçmişinde 15 yıldır tip 2 DM, hipertansiyon ve retinitis pigmentosa tanıları mevcuttu. Ayrıca üç hafta önce nefes darlığı, ateş ve koku kaybı şikayetiyle dış merkez hastane başvurusunda yapılan nazofarengeal sürüntü SARS-CoV-2 PCR testinin pozitif bulunduğu ve toraks BT'de bilateral yaygın buzlu cam görünümü saptanması üzerine COVID-19 pnömonisi tanısı aldığı, pulse steroid (üç gün 1000 mg metilprednisolon) ve moksifloksasin tedavisi verilmiş olduğu, beş günü yoğun bakım üzere 10 gün yatarak izlenmiş olduğu öğrenildi. Fizik muayenede sağ göz kapağında düşüklük, sağ göz hareketlerinde kısıtlılık saptandı. Göz hastalıkları ve KBB ile konsülte edildi. Oftalmolojik değerlendirmede; görme düzeylerinde her iki gözde ışık hissi şüpheli olarak değerlendirildi. Göz içi basınçları sağda 12 mmHg, solda 14 mmHg idi. Ön segment muayenesinde her iki gözde orta derecede senil nükleer sklerozu mevcuttu. Fundus muayenesinde retinitis pigmentosa ile uyumlu bulgular vardı. Sağ göz hareketlerinde belirgin her yöne kısıtlılık izlenirken, sol göz hareketlerinde bir patoloji izlenmedi. Sağ gözde pitozis ve minimal ekzoftalmus izlendi. KBB muayenesi ile yapılan nazal endoskopide burun sağ pasajında nekrotik kurutlar görüldü. Bu bulgularla rino-orbito-serebral mukormikoz (ROSM) şüphesiyle enfeksiyon hastalıkları servisine yatışı yapıldı. Laboratuvar tetkiklerinde lökositoz ( $17380 \times 10^3/\mu\text{l}$ , %90 nötrofil, lenfosit sayısı  $700/\mu\text{l}$ ), CRP yüksekliği (153 mg/L), hiperglisemi (Glukoz= 199mg/dl, HbA1c %8.9) saptandı. Ampirik olarak piperasilin-tazobaktam 4 x 4.5 g (IV), L-AmB 5 mg/kg/gün (IV), levofloksasin 1 x 500 mg (IV) başlandı, kan şekeri regülasyonu için insülin tedavisi verildi. Paranasal sinüs BT, orbita ve beyin MR görüntülerinde invaziv sinüzit düşündürülen bulgular ve sağ orbita apeksine doğru retrobulber yağ dokusunda enflamasyon ile uyumlu retiküler dansite artışı saptandı (Resim 3). Hastaya yatışının 16. saatinde KBB tarafından FESC yapıldı. Operasyonda nekrotik dokular temizlendi, histopatolojik ve mikrobiyolojik inceleme için örnekler alındı. Histopatolojik incelemede mukormikoz ile uyumlu mantar hifleri görüldü (Resim 4).

Operasyonda alınan doku kültürü Sabaroud dextroz agar (SDA)'da 26-35°C sıcaklıkta inkübe edildi. Dört gün sonra kültür plağının makroskobik incelemesinde SDA'da yünüksü şekilde, plağı dolduran siyah-gri renkte küf mantarı üremesi gözlemlendi. Laktofenol pamuk mavisi ile yapılan boyamada, ışık mikroskobunda x20 büyütmede bölmesiz, şerit benzeri dik açılı dallanan, geniş çaplı ve düzensiz hif yapıları görüldü. Hiflerin ucunda içi sporangiospor ile dolu tekli sporangiumlar görüldü ve *Mucorales* spp. olarak tanımlandı (Resim 5A, 5B). Merkezimizde mantar tanımlama için moleküler testler yapılamadı.

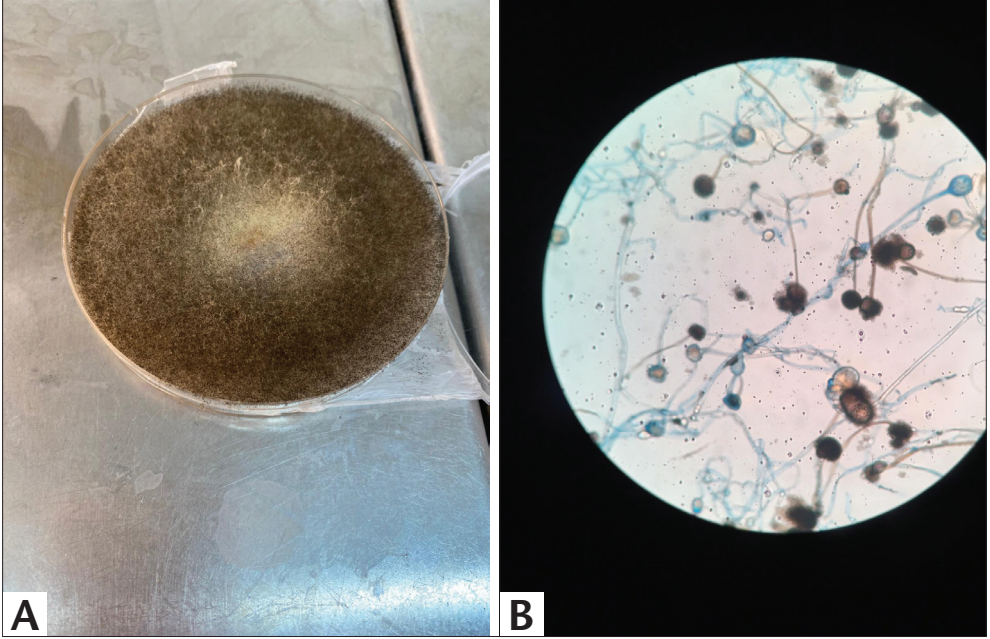


*Resim 3. Beyin MR: Sağda propitozis, retrobulber yağ dokuda kirliliği görünümü ve kontrastlanma. Sağ media rektus kası normalden kalın ve kontrastlanmaktadır. Orbital apekse doğru kontrastlanma, etmoidal sellülerde mukozal kalınlaşmalar ve kontrastlanma.*



*Resim 4. Gomori metanamin -silver boyası ile boyanan mantar hifaları x200.*

dışından tür düzeyinde tanımlama yapılamadı. Tedavisinin 50. günü yeniden ateşinin çıkması üzerine paranasal sinüs BT ve orbita MR tekrarlandı. Görüntüleme bulgularında progresyon olması üzerine tekrar FESC yapılarak nekrotik hale gelen sol burun lateral duvarı lamina paprisea kısmı eksize edildi. Takipte ateşi düşen, laboratuvar bulguları ve kliniği düzelen hastaya L-AmB tedavisi 67 gün verildi. Hasta şifayla taburcu edildi.



**Resim 5.** (A). SDA besiyerinde *Zygomycetes* spp. kolonilerinin görünümü, (B). Laktofenol pamuk mavisi boyası ile 20'lik büyütmede *Zygomycetes* hifalarının görünümü.

## TARTIŞMA

Ağır klinik tabloya sahip COVID-19 hastaları gerek hücresel bağışıklığın baskılanmasıyla gerek kortikosteroid tedavisine maruz kalmaları, yoğun bakımda yatmaları, hipoksi yaşamaları ve çoğu zaman geniş spektrumlu antibiyoterapiye maruz kalmaları nedeniyle invaziv mantar enfeksiyonlarına yatkındırlar.

Mukormikoz, tutulan anatomik bölgeye göre ROSM, pulmoner, kutanöz, gastrointestinal, dissemine ve diğer lokalizasyonlar olmak üzere altı klinik formda gözlenir. En sık görülen klinik tablo ROSM'dir. Bir meta-analizde 851 mukormikoz olgusu değerlendirilmiş hastaların %40'ında altta yatan hastalık olarak DM saptanmıştır. Aynı çalışmada hastaların %33'ünde kortikosteroid kullanımı predispozan faktör olarak tespit edilmiştir<sup>7</sup>. İlk olgumuzda bilinen DM tanısı olmamasına karşın, iki olgumuzda da kan şekeri yüksek bulunmuştur. COVID-19 hastalığında hiperenflamasyonu baskılamak için kortikosteroid tedavisinin kullanılmasının sağ kalımı arttırdığı ve mekanik ventilatör gereksinimini azalttığı RECOVERY çalışmasında gösterilmiştir<sup>8</sup>. Her ne kadar bu çalışmada 6 mg/gün deksametazon önerilmiş olsa da, ülkemizin Sağlık Bakanlığı rehberinde 6 mg/gün deksametazonun yanı sıra metil-prednizolon tedavisi de 0.5-1 mg/kg/gün veya pulse ( $\geq 250$  mg/gün) dozlarda önerilmiştir<sup>9</sup>. İki olgumuzda da ağır COVID-19 pnömonisi nedeniyle pulse steroid tedavisi alma öyküsü vardır.

COVID-19 ile eş zamanlı veya COVID-19 sonrası yeni tanı DM (ketoasidoz olan ve olmayan) olguları bildirilmiştir<sup>10</sup>. COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 virüsü, pankreatik beta hücreleri, adipoz doku, ince bağırsaklar ve böbreklerde de bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörlerine bağlanır. Bu durum belki de glukoz metabolizmasındaki değişiklikleri ve diyabetin aşikar hale gelmesini açıklayabilir<sup>11</sup>.

Hindistan'da yapılan çok merkezli çalışmada 1 Eylül-31 Aralık 2020 tarihleri arasında COVID-19 ilişkili mukormikoz tanısı ile 287 olgu değerlendirilmiş, hem COVID-19 ilişkili olan hem COVID ilişkili olmayan mukormikoz olgularında en sık altta yatan hastalığın kontrolsüz DM olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada yeni tanı DM'nin COVID-19 ilişkili mukormikoz olgularında %20, COVID-19 ilişkili olmayan mukormikoz olgularında %10 görüldüğü bildirilmiştir<sup>6</sup>. Obezite ve DM, doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi hücrelerinde disregüle, disfonksiyone ve yetersiz yanıtı neden olarak bağışıklık sisteminde yetmezliğe neden olur. DM hastalarında bağışıklık sistemindeki yetersizliğin yanı sıra hiperglisemi, ortamdaki serbest demir ve ketoasitler, mantarın gelişimine katkı sağlar. Hiperglisemi durumunda hücrelerin endoplazmik retikulumunda stres başlar ve bunun sonucunda glukoz düzenleyici protein [glucose regulated proteins, (GRP)] 78 hücre yüzeyinde fazla miktarda ekprese olur. Bazı patojenler, en sık görülen mukormikoz etkenlerinden *Rhizopus* da dahil, bu proteine tutunarak hücre içine giriş yaparlar. *Rhizopus* türleri ile yapılan çalışmalarda demir, glukoz ve ketoasidoz varlığında, patojenin yönlendirilmesiyle nazal epitelyum hücrelerinde sitozolik GRP78 ekspresyonunun aşırı arttığı, ama alveolar epiteldeki  $\beta$ 1 integrinin aşırı artımına neden olmadığı gösterilmiştir. Bu durum DM hastalarında ROSM'nin neden daha sık görüldüğünü açıklayabilir<sup>12</sup>. Sunulan iki olgu da COVID-19'a bağlı ağır pnömoni geçirmiş olmalarına karşın pulmoner mukormikoz değil, ROSM gelişmiş olması muhtemel hiperglisemi ile ilişkilidir.

COVID-19 hastalarında steroid kullanılmak zorunda kalınması iki olumsuz etkiye neden olmaktadır: Birincisi, kortikosteroidler kan şekeri yükseltir, kullanılan doza ve süreye bağlı olarak hastaların %60-80'inde insülin direncine neden olur. İkincisi tüm bağışıklık hücrelerini etkiler; makrofaj olgunlaşmasını ve diferansiyasyonu antagonize eder, makrofajlar tarafından üretilen lökotrienler ve proenflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF alfa üretimini azaltır; aktive makrofajların mikrobisidal aktivitesini baskılar. Ayrıca steroidler nötrofillerin kemotaksisi, lizozomal enzim salgılaması ve solunumsal patlamasını da baskılar<sup>13</sup>. COVID-19 ilişkili mukormikoz olgularında kortikosteroid kullanımı geç dönem (sekiz günden sonra gelişen) mukormikoz için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir<sup>6</sup>. Sen ve arkadaşları tarafından yapılan altı olgu bildiriminde<sup>14</sup> COVID-19 ile mukormikoz gelişimi arasındaki süre 3-42 gün olarak saptanmıştır. Olgularımız arasında, birinci olguda PCR tanısından sonra 40 gün (taburculuğunda sonra henüz 20 gün geçmiştir, halen toraks tomografisinde yaygın infiltrasyonları sebat etmekteydi), ikinci olgumuzda ise 21 gün geçmiştir.

COVID-19 hastalığında lenfopeni görülür, hem yardımcı T (Th) lenfosit hem de supresör T (Ts) lenfosit sayısı anlamlı olarak azalır; ağır olgularda Th sayısı daha da düşüktür<sup>15</sup>.



Lenfopeni ve yüksek doz steroid tedavisi hematolojik hastalarda invaziv küf enfeksiyonları için risk faktörü olarak bildirilmiştir<sup>16</sup>. İki olgumuzda da lenfosit sayısı düşüktür.

Mukormikozda yerleşim yerine ve altta yatan hastalığa göre değişmekle birlikte mortalite %40-80'dir. Bu nedenle mortaliteyi azaltmak için multidisipliner yaklaşım, görüntüleme şüphelenildiği anda cerrahi uygulanması, gecikmeden sistemik antifungal tedavinin (ilk seçenek L-AmB) başlanması önerilmektedir<sup>17</sup>. İki olgumuzda da klinik bulguları ile ROSM düşünüldüğünde hızla görüntüleme tetkikleri yapıp, erken FESC uygulanmasına ve L-AmB başlanmasına karşın bir olgumuz ölümle sonuçlanmıştır. Ölümle sonuçlanan olgumuz, diğer olgudan farklı olarak COVID-19 tedavisi sırasında IL-1 inhibitörü kullanmıştır. Romatoid artritli hastalarda IL-1 inhibitörü kullanımında ciddi düzeyde enfeksiyon insidansının arttığı gösterilmiştir<sup>18</sup>. Ancak ROSM gibi mortalitesi yüksek bir hastalıkta anakinra tedavisinin mortaliteye katkıda bulunup bulunmadığını bir olgu üzerinden söylemek mümkün değildir.

Sonuç olarak tedavisi zor, tedaviye karşın mortalitesi yüksek bir hastalık olması nedeniyle ROSM, bu pandemi döneminde özellikle COVID-19 enfeksiyonunu ağır geçiren olgularda akılda tutulmalı ve hızlı davranılmalıdır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi (Basel)* 2019; 5(1): 26.
2. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int> (Accessed date: 20 June 2021).
3. Mavi D, İnkaya Ç. COVID-19: İmmün patogenez. *Flora* 2020; 25(2): 121-31.
4. Song G, Liang G, Liu W. Fungal co-infections associated with global COVID-19 pandemic: A clinical and diagnostic perspective from China. *Mycopathologia* 2020; 185(4): 1-8.
5. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol* 2020; 889: 173644.
6. Patel A, Agarwal R, Rudramurthy SM, Shevkani M, Xess I, Sharma R, et al. Multicenter epidemiologic study of Coronavirus disease-associated mucormycosis, India. *Emerg Infect Dis* 2021; 27(9): 2349-59.
7. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25(1): 26-34.
8. RECOVERY Collaborative Group: Peter Horby, Wei Shen Lim, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 384(8): 693-704.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19, Antisitokin-antiinflamatuvar tedaviler, koagulopati yönetimi rehberi. 7 Kasım 2020. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuvar tedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf>
10. Suwanwongse K, Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA and COVID-19: causality or coincidence?-A report of 3 cases. *J Med Virol* 2021; 93(2): 1150-3.
11. Rubino F, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, Mingrone G, et al. New-onset diabetes in COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383(8): 789-90.

12. Morales-Franco B, Nava-Villalba M, Medina-Guerrero EO, Nuno-Sanchez YA, Davila-Villa P, Anaya-Ambriz EJ, et al. Host-pathogen molecular factors contribute to the pathogenesis of *Rhizopus* spp. in diabetes mellitus. *Curr Trop Med Rep* 2021; 1-12.
13. Rudramurthy SM, Hoenigl M, Meis JF, Cornely OA, Muthu V, Gangneux JP, et al. ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low- and middle-income countries. *Mycoses* 2021; 64(9): 1028-37.
14. Sen M, Lahane S, Lahane TP, Parekh R, Honavar SG. Mucor in a viral land: a tale of two pathogens. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69(2): 244-52.
15. Qin C, Zhou L, Ziwei Hu, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immun response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 762-8.
16. Stazani M, Vianelli N, Cavo M, Kontoyiannis DP, Lewia RE. Development and internal validation of a model for predicting 60-day risk of invasive mould disease in patients with haematological malignancies. *J Infect* 2019; 78(6): 484-90.
17. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, CCA Sharon, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* 2019; 19(12): e405-21.
18. European Medicines Agency (EMA). Summary of product characteristics. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_en.pdf) (Accessed date:15 March 2021).