الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم أمراض الأذن والأنف والحنجرة والرأس والعنق وجراحتها

نتائج التدبير الدوائي والجراحي لمرضى التهاب الجيوب الفطري الغازي الحاد في مشفى المواساة الجامعي

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في اختصاص أمراض الأذن والأنف والحنجرة والرأس والعنق وجراحتها

إعداد طالب الدراسات العليا

محمد نور عبد الكريم العبد الله

بإشراف المدرس الدكتور

عبد المجيد محمد يوسفان

2025م

الإهداء

إلى جامعتي العريقة، جامعة دمشق..

إلى كلية الطب البشري التي تعلمنا فيها الكثير..

وإلى المشفى التعليمي الذي لم يبخل علينا بإعطائنا الكثير من العلم والخبرة، مشفى المواساة الجامعي..

إلى قسمي الرائع بأساتذته وأطبائه المشرفين وطلابه وكل العاملين فيه، قسم أمراض الأذن والأنف والحنجرة..

إلى أستاذي العزيز الدكتور عبد المجيد يوسفان الذي أشرف على هذه الأطروحة..

إلى عائلتي الحبيبة، والدي ووالدتي وإخوتي..

وإلى زوجتي الغالية التي صبرت على ظروفي الصعبة..

لكم مني كل الحب والاحترام...

صفحة قرار لجنة الحكم

نوقشت هذه الرسالة بعنوان (نتائج التدبير الدوائي والجراحي لمرضى التهاب الجيوب الفطري الغازي الحاد في مشفى المواساة الجامعي) في جلسة علنية بتاريخ 3/ 2/ 2025 م.

وأجيزت من قبل لجنة التحكيم التالية أسماؤهم:

أ.د. محمد نبيل دندشلي

أ.د. عبير الكفري

م.د. عبدالمجيد يوسفان

فهرس المحتويات

القسم التمهيدي	1
القسم الأول: الدراسة النظرية	10
الفصل الأول: التطور الجنيني للأنف والجيوب جانب الأنف	11
الفصل الثاني: تشريح الأنف والجيوب جانب الأنف	15
▪ لمحة تشريحية عن جوف الأنف	15
▪ لمحة تشريحية عن الجيوب جانب الانف	20
الفصل الثالث: فيزيولوجيا الأنف والجيوب جانب الأنف	23
الفصل الرابع: التهابات الجيوب الأنفية الفطرية غير الغازية	26
▪ Saprophytic Fungal Infection	26
▪ الكرة الفطرية	27
▪ التهاب الجيوب الفطري التحسسي	30
الفصل الخامس: التهابات الجيوب الأنفية الفطرية الغازية	36

▪ التهاب الجيوب الفطري الغازي الحاد	36
▪ التهاب الجيوب الفطري الغازي المزمن	46
▪ التهاب الجيوب الفطري الغازي الحبيبومي المزمن	47
القسم الثاني: الدراسة العملية	48
الفصل الأول: المواد والطرائق	49
▪ تصميم الدراسة	49
▪ مجموعة الدراسة	49
▪ معايير الدخول في الدراسة	49
▪ معايير الاستبعاد من الدراسة	49
▪ مكان الدراسة ومدتها الزمنية	50
▪ المواد والطرائق	50
▪ المتغيرات المدروسة وطريقة قياسها	50
▪ الاعتبارات الأخلاقية	52
▪ استبيان جمع البيانات	53
الفصل الثاني: نتائج البحث	54
الفصل الثالث: المناقشة	73

الفصل الرابع: الخلاصة والتوصيات	82
المراجع	83
الملخص باللغة الإنكليزية Abstract	93

قائمة الجداول

جدول-1: ملخص نتائج مجموعة من الدراسات المرجعية لمرضى AIFRS	5
جدول-2: معايير Bent and Kuhn لتشخيص	31
جدول-3: الموجودات الشعاعية المميزة لمرض AFRS على الطبقي المحوري والمرنان	33
جدول-4: نظام التصنيف المرحلي المقترح لالتهاب الجيوب الفطري الغازي الحاد	53
جدول-5: استبعاد المرضى: الأسباب وعدد الحالات	56
جدول-6: دراسة العلاقة بين معدل البقاء على قيد الحياة ومتغيرات المريض	63
جدول-7: دراسة العلاقة بين معدل البقاء على قيد الحياة ومتغيرات المريض	69
جدول-8: تحليل الانحدار لكوكس وحيد المتغير Cox regression Univariate analysis لدراسة العوامل الإنذارية المؤثرة في البقاء على قيد الحياة	71

جدول-9: تحليل الانحدار لكوكس متعدد المتغيرات Cox regression Multivariate analysis لدراسة العوامل الإنذارية المؤثرة في البقاء على قيد الحياة	73

قائمة الصور

صورة-1: التطور الجنيني للوجه خلال الأسبوع الخامس والسادس والسابع من الحمل	12
صورة-2: تشكل الحنك الثانوي والقرينات الأنفية خلال الأسابيع السابع والثامن والتاسع من الحمل	13
صورة-3: الجدار الوحشي للأنف	16
صورة-4: شكل ترسيمي يوضح المرتكزات الثلاثة للقرين المتوسط	17
صورة-5: صورة ترسيمية توضح الارتكازات الثلاثة للناتئ المحجني	18
صورة-6: صورة ترسيمية توضح المعقد الصماخي والقمع الغربالي والناتئ المحجني	19
صورة-7: صورة ترسيمية توضح طريق نضح الجيب الجبهي	20
صورة-8: صورة ترسيمية توضح تشريح الجيب الفكي	21
صورة-9: صورة ترسيمية توضح تشريح الجيب الوتدي	22
صورة-10: صورة ترسيمية توضح تشريح الخلايا الغربالية	23

صورة-11: صورة ترسيمية توضح نمط التصريف المخاطي للجيب الفكي والجيب الجبهي	25
صورة-12: Saprophytic Fungal Infection	27
صورة-13: صور طبقي محوري لكرة فطرية ضمن الجيب الفكي الأيسر	30
صورة-14: المظهر السريري لمرض AFRS حيث يشاهد الميوسين التحسسي.	32
صورة-15: صور طبقي محوري لحالات AIFRS	39
صورة-16: صور رنين مغناطيسي لحالات AIFRS	40
صورة-17: مجموعة من الصور التنظيرية والنسيجية لمرض AIFRS	41
صورة-18: شكل ترسيمي يوضح الية تأثير Amphotericin B في جدار الخلية الفطرية	44
صورة-19: فحص نسيجي لعينة مرضية باستخدام تلوين الهيماتوكسيلين أيوزين، يظهر وجود غزو للأوعية الدموية بخيوط فطرية، مما يتوافق مع تشخيص AIFRS.	51
صورة-20: منظر سريري لمريض AIFRS يظهر وجود إطراق، وقضأ، مع تورم وتغير في لون الأجفان ومنطقة ما حول الحجاج.	74
صورة-21: منظر مجهري لفطور من فصيلة Mucor في عينة زرع فطري، مع تلوين باستخدام Lactophenol cotton blue stain.	75

قائمة المخططات

مخطط-1: توزع العينة حسب الجنس	55

مخطط-2: يوضح النسب المئوية لمرضى العينة تبعاً للأمراض المرافقة	56
مخطط-3: يوضح النسب المئوية لمرضى العينة تبعاً للتظاهرات السريرية البدئية	57
مخطط-4: يوضح النسب المئوية لمرضى العينة تبعاً لمرحلة الإصابة	57
مخطط-5: يوضح النسب المئوية للمرضى تبعاً لجهة الإصابة الحجاجية	58
مخطط-6: يوضح عدد التداخلات الجراحية التي أجريت تبعاً لمرحلة المرض	59
مخطط-7: يوضح الفطر المسبب للمرض في عينة الدراسة	60
مخطط-8: منحنيات النجاة لكابلان- ماير نسبة إلى العمر	64
مخطط-9: منحنيات النجاة لكابلان- ماير نسبة إلى الإصابة الحجاجية	65
مخطط-10: منحنيات النجاة لكابلان- ماير نسبة إلى مرحلة المرض	65
مخطط-11: منحنيات النجاة لكابلان- ماير نسبة إلى الأمراض المرافقة	66

قائمة بأهم المصطلحات والاختصارات الواردة في الدراسة

باللغة العربية	وما يُقابلها باللغة الإنكليزية
التهاب الجيوب الفطري	Fungal rhinosinusitis (FRS)
التهاب الجيوب الفطري الغازي المزمن	Chronic Invasive Fungal Rhinosinusitis (CIFRS)
التهاب الجيوب الفطري الغازي الحبيبومي	Chronic Granulomatous Invasive Fungal

(CGIFRS) Sinusitis	المزمن
Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis (AIFRS)	التهاب الجيوب الفطري الغازي الحاد
Fungal ball (FB)	الكرة الفطرية
Allergic Fungal Rhinosinusitis (AFRS)	التهاب الجيوب الفطري التحسسي
Functional endoscopic sinus surgery (FESS)	جراحة الجيوب التنظيرية الوظيفية
Liposomal amphotericin B (LAB)	ليبوزومال أمفوتريسين ب
Diabetes mellitus (DM)	الداء السكري
Systemic lupus erythematosus (SLE)	الذئبة الحمامية الجهازية
Hypertension (HTN)	ارتفاع التوتر الشرياني
Chronic kidney disease (CKD)	الداء الكلوي المزمن
Mycoses Study Group Education and Research Consortium (MSG–ERC)	اتحاد مجموعة دراسة الفطريات والتعليم والبحوث
European Confederation of Medical Mycology (ECMM)	الاتحاد الأوروبي لعلم الفطريات الطبية

الملخص

خلفية البحث: يعتبر التهاب الجيوب الفطري الغازي الحاد AIFRS مرضاً قاتلاً، ويترافق مع معدلات مراضة ووفيات عالية. يعد هذا المرض نادراً، إلا أن الموجة الثانية من وباء Covid-19 شهدت زيادة مفاجئة في عدد الحالات. إن التشخيص والتدبير الباكر لهذا الإنتان يعتبر حجر الأساس لتحقيق نتائج إيجابية. يشكل تدبير AIFRS تحدياً للأنظمة الصحية خصوصاً في البلدان النامية، وذلك بسبب محدودية الموارد وارتفاع أسعار الأدوية المضادة للفطور.

أهداف البحث: لم تجر سابقاً أية دراسات علمية لتقييم نتائج تدبير مرض AIFRS في سوريا. إن هدف هذه الدراسة هو تقييم نتائج تدبير هذا المرض في قسم الأذنية في مشفى المواساة الجامعي في سوريا.

المواد والطرائق: تمت متابعة نتائج تدبير حالات AIFRS باستخدام دراسة رقابية تقدمية A prospective observational study خلال الفترة بين كانون الثاني 2021 وتموز 2022. تم جمع البيانات الطبية لكل مريض. تم قياس معدل الوفاة لمدة ثلاثة أشهر. تم استخدام برنامج SPSS v.26 لإجراء التحليل الإحصائي. تم استخدام اختبار Pearson Chi-square من أجل دراسة الارتباط بين معدل الوفاة ومجموعة من المتغيرات المتعلقة بالمرضى. تم رسم منحنيات النجاة Survival curves باستخدام اختبار Kaplan–Meier بهدف مقارنة المنحنيات المختلفة. تم استخدام اختبارات الانحدار Log Rank (Mantel-Cox) و Cox regression من أجل دراسة العوامل الإنذارية للمرض.

النتائج: كان عدد الحالات الكلي 70 حالة، 36 منهم من الذكور (51.4%)، و34 من الإناث (48.6%) . كان متوسط عمر المرضى 52.5 سنة. كان عامل الخطر الأكثر شيوعا لمرض AIFRS هو الداء السكري (84.3%). تراوحت الجرعة المستخدمة من الليبوزومال أمفوتريسين ب (LAB) بين 2-3 ملغ\كغ في اليوم. كان معدل الوفاة خلال ثلاثة أشهر من المتابعة يساوي 35.7%. أظهرت الدراسة وجود ارتباط إحصائي مهم بين معدل البقاء على قيد الحياة وكل من العمر، وإصابة الحجاج، ومرحلة المرض، والإمراضيات المرافقة.

الاستنتاجات: كان معدل الوفاة الكلي مشابهاً للدراسات الأخرى. أظهرت الدراسة الحالية أن معدل الوفاة كان أسوأ من الدراسات المقارنة في حالات مختارة من مرض AIFRS (الأعمار المتقدمة، إصابة الحجاج، المراحل المتقدمة، الأمراض المزمنة المضعفة للمناعة). لذلك، تعتبر الجرعات تحت المثالية من LAB أقل فعالية في مثل هذه الحالات، ولذلك يجب استخدام جرعات أعلى في تدبير هذه الحالات.

الكلمات المفتاحية: التهاب الجيوب الفطري الغازي الحاد، أمفوتريسين ب، الداء السكري، Covid-19، الستيروئيدات القشرية.

القسم التمهيدي

1. المقدمة:

إن التهاب الجيوب الفطري الغازي الحاد (AIFRS) هو عدوى انتهازية تحدث عندما يتم استنشاق الفطور المسببة المنتشرة في كل مكان إلى داخل تجويف الأنف حيث تغزو الغشاء المخاطي للأنف ثم تحت المخاطية ثم الأوعية الدموية والعظام، مما يؤدي إلى نقص تروية الأنسجة وتنخرها (1). وهو واحد من أكثر الأمراض خطورة في تجويف الأنف والجيوب الأنفية، حيث يتميز بخيوط فطرية تغزو تراكيب الأنسجة في غضون 4 أسابيع أو أقل، مما يؤدي إلى ارتفاع معدلات المراضة والوفيات لدى المضيفين الذين يعانون من نقص المناعة (2, 3). إن AIFRS هي عدوى قاتلة ولديها القدرة على التطور والانتشار بسرعة إلى داخل الحجاج والجمجمة (4).

يعتبر هذا المرض نادر الحدوث ، حيث يصيب حوالي 2% من المرضى الذين يعانون من أمراض مضعفة للمناعة (5). إن الفطور المسببة الأكثر شيوعاً هي أنواع الفطر العفني Mucor والرشاشيات Aspergillus، كما تم الإبلاغ عن العديد من الأنواع المسببة الأخرى مثل Candida ، Alternaria، Fusarium، Scedosporium (1, 6).

تم وصف عدة أنواع من داء الفطار العفني Mucormycosis الذي يصيب أجهزة مختلفة من الجسم مثل الجهاز الرئوي والجهاز الهضمي والجلدي، إضافة إلى داء الفطار العفني المنتشر (7). وفقاً لدراسة كبيرة، فإن AIFRS هو النوع الأكثر شيوعاً من داء الفطار العفني (8). في القرن العشرين، كان مرض السكري عامل الخطر الرئيسي لداء AIFRS. في العقدين الماضيين، بدا أن الأورام الخبيثة هي عامل خطر آخر بسبب تدبير هذه الأورام عن طريق العلاج الكيميائي أو العلاج المناعي للسرطان. تمثل عمليات زرع الخلايا الجذعية والأعضاء الصلبة عوامل خطر أخرى (6). تم الإبلاغ عن العديد من عوامل الخطر الأخرى لمرض AIFRS

مثل استخدام الستيروئيدات الجهازية، والاستخدام طويل الأمد للمضادات الحيوية، وانخفاض تعداد الكريات البيض، والحروق الشديدة، والاستخدام طويل الأمد لمثبطات المناعة بعد زرع الأعضاء، والإيدز (1, 6).

في الآونة الأخيرة، اعتبرت عدوى Covid-19 واحدة من أهم عوامل الخطر بعد إصابة عدد كبير من مرضى Covid-19 بداء AIFRS مع ارتفاع معدلات المراضة والوفيات بين المرضى (9, 10). إن نتائج تدبير AIFRS متغايرة حسب الدراسات المختلفة، حيث تتراوح معدلات الوفيات بين 33- 80% (1, 4, 11). يعتبر التشخيص والتدبير المبكر حجر الأساس من أجل تحقيق نتائج جيدة. يعتمد التشخيص على مجموعة من المظاهر السريرية وعلامات التنظير الأنفي والموجودات الشعاعية والفحص النسيجي المرضي (4, 12).

إن الأعراض التي يراجع بها مرضى AIFRS مبهمة وغير نوعية وتشمل تورم الوجه واحتقان وسيلان الأنف والحمى والصداع وآلام الوجه. إن العرضين الأخيرين هما الأكثر شيوعاً (11, 13, 14). يجب أن يتم وضع تشخيص AIFRS في مقدمة التشاخيص التفريقية عند وجود أحد الأعراض والعلامات السريرية المنذرة مثل تورم أو تنميل أو ألم الوجه والتغيرات البصرية والغشاء المخاطي الأسود وجحوظ العين والأعراض العصبية المركزية الناتجة عن امتداد الإصابة إلى داخل القحف، خاصة عند المرضى الذين يعانون من أمراض مضعفة للمناعة (15). يعد التصوير المقطعي المحوسب (CT) والتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) أدوات مفيدة في التشخيص ووضع خطة العلاج والمتابعة. على الرغم من أن الموجودات الشعاعية في التصوير المقطعي المحوسب قد تكون غير نوعية ، إلا أنها يمكن أن تساعد في اكتشاف الإصابة الباكرة في حال وجود سماكة في الغشاء المخاطي للأنف. إن الخيار الأفضل لتحري انتشار المرض إلى داخل الحجاج أو الجمجمة هو التصوير بالرنين المغناطيسي (16-18).

إن الهدف من علاج AIFRS هو وقف تطور المرض. لم يتم بعد الاتفاق على الطريقة المثالية لتدبير AIFRS، لكن الخطوات التالية تمثل حجر الأساس في التدبير : التشخيص المبكر، والبدء الفوري بالعلاج بالأدوية المضادة للفطور، والتنضير الجراحي الواسع، وضبط الحالة المضعفة للمناعة (19, 20).

2. المشكلة البحثية والسؤال البحثي:

لوحظ ارتفاع عدد حالات AIFRS في سوريا خلال جائحة Covid-19 خاصة بعد الموجة الثانية من المرض، حيث ارتفع العدد من حوالي 1-3 حالات سنوياً إلى حوالي 100 حالة خلال عام 2021 . إن العديد من المرضى غير قادرين على تأمين الأدوية المضادة للفطور بسبب ارتفاع أسعارها. لذلك، تم علاج الغالبية العظمى من حالات AIFRS بجرعات تحت مثالية من الليبوزومال أمفوتريسين ب (LAB) من قبل المراكز الطبية في سوريا. تهدف هذه الورقة البحثية إلى دراسة نتائج تدبير AIFRS في مشفى المواساة الجامعي، إضافة إلى تحديد عوامل الخطر والعوامل المؤثرة في إنذار هذه الداء.

3. هدف البحث:

1.3. الهدف الكلي:

تعيين نتائج تدبير حالات AIFRS من ناحية الشفاء الكامل واستقرار الحالة العامة أو حدوث الوفيات.

2.3. الأهداف الفرعية:

1. تعيين عدد الحالات التي راجعت الشعبة الأذنية بتشخيص AIFRS خلال مدة الدراسة.
2. تعيين عوامل الخطر المرتبطة بتطور AIFRS.
3. تعيين طرق العلاج المختلفة المطبقة في الشعبة الأذنية.
4. تحديد العوامل المرتبطة بالإنذار أو زيادة معدل الوفاة.

4. محددات البحث:

1. صعوبة متابعة المرضى بعد التخريج من المشفى لمدة طويلة وهو الأمر الذي كان سيساعد على تحديد نتائج العلاج على المدى الطويل، حيث تمت متابعة المرضى لمدة ثلاثة أشهر فقط بسبب صعوبة مراجعة عدد مهم من المرضى بسبب عوامل مختلفة.

2. غياب التقييم الشعاعي الدقيق لعدد كبير من المرضى وهو مهم جداً لتحديد مرحلة المرض الدقيقة لكل حالة، حيث لم يكن ذلك متاحاً ضمن مشفى المواساة الجامعي بسبب النسخة القديمة لجهاز الطبقي المحوري.

3. حجم العينة الصغير نسبياً مما يجعل نتائج بعض الاختبارات الإحصائية، مثل التحليل الانحداري لكوكس، غير دقيقة.

5. حدود البحث:

المكان: الشعبة الأذنية في مشفى المواساة الجامعي.

الفترة الزمنية: الفترة الممتدة ما بين 2021 إلى 2022.

6. الدراسات المرجعيّة:

1.6. الدراسات المحلية:

لا توجد دراسات محلية مشابهة.

2.6. الدراسات العالمية:

- دراسة El-Kholy et al. عام 2021 بعنوان:

Invasive fungal sinusitis in post COVID-19 patients: a new clinical entity (21).

- دراسة Tadros et al. عام 2022 بعنوان:

Orbital Complications of Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: A New Challenge in the COVID-19 Convalescent Patients (22).

- دراسة Roushdy et al. عام 2021 بعنوان:

A case series of post COVID-19 mucormycosis—a neurological prospective (23).

- دراسة Pakdel et al. عام 2021 بعنوان:

Mucormycosis in patients with COVID-19: a cross-sectional descriptive multicenter study from Iran (24).

- دراسة Eldsouky et al. عام 2022 بعنوان:

Clinical and mycological investigations of post-COVID-19 acute invasive fungal sinusitis (25).

3.6. خلاصة الدراسات المرجعية موضحة بالجدول-1.

(جدول-1): ملخص نتائج مجموعة من الدراسات المرجعية لمرضى AIFRS.

المراجع	تصميم الدراسة	العمر (mean ± SD) (years)	الأمراض المرافقةا عوامل الخطر	التظاهرات السريرية	الفطر المسبب	مضادات الفطور المستخدمة	معدل الوفاة Mortality rate (%)
El-Kholy et al. (2020),	دراسة تقدمية طولانية	52.92 ± 11.30	DM، خباثة، HTN CKD، ربو، قصور	صداع، خدر في الوجه	Mucor, Aspergillus	Amphotericin B, Voriconazole,	36.11

(21)			درق، SLE	Posaconazole			
Tadros et al. (2020–2021), (22)	دراسة تقدمية طولانية	57.17 ± 14.7	DM ، CKD، خباثة،HTN	صداع، ألم وجهي، ألم حول الحجاج، وذمة حول الحجاج	Mucor, Aspergillus, mixed fungal infections	Amphotericin B, Voriconazole, Posaconazole	33.33
Roushdy et al. (2021), (23)	سلسلة حالات	67.75 ± 10.5	DM، CKD ، HTN، خباثة، CAD	تورم في الوجه، تثبت حركات العين، جحوظ، إطراق، اسوداد الحنك الصلب	Mucor	Amphotericin B	25
Pakdel et al. (2021), (24)	دراسة وصفية مقطعية مستعرضة متعددة المراكز	52 ± 12.1	DM، HTN ، خباثة، ربو، تشمع كبدي، قصور درق سل	تورم في الوجه، إطراق، جحوظ، فقدان القدرة البصرية المفاجئ، شلول الأعصاب القحفية، أعراض أذنية	Mucor	Amphotericin B, Posaconazole, Caspofungin, Combined therapy	47
Eldsouky et al. (2020) (25)	دراسة حشدية مقطعية مستعرضة	59.6 ± 11.9	داء رئوي، DM، HTN، خباثة	صداع، ألم وجهي، تثبت حركات العين، فقدان القدرة البصرية	Mucor, Aspergillus	Amphotericin B	13.3

SLE: الذئبة الحمامية الجهازية، HTN: ارتفاع التوتر الشرياني، CKD: الداء الكلوي المزمن.

7. مناهج البحث وأدواته:

- **مجموعة الدراسة:**

المرضى المصابون بالتهاب الجيوب الفطري الغازي الحاد الذين يحققون معايير الدخول الموضوعة.

- **معايير الدخول في الدراسة:**

1. المرضى المصابون بالتهاب الجيوب الفطري الغازي الحاد.
2. مقبولون في الشعبة الأذنية في مشفى المواساة الجامعي.
3. ثبت التشخيص عندهم بالخزعة والتشريح المرضي.

- **معايير الاستبعاد من الدراسة:**

1. المرضى المصابون بأنماط أخرى من داء الفطار العفني (الرئوي، الهضمي، الجلدي، المنتشر).
2. أي مريض لا يحوي ملفه المعلومات اللازمة للدراسة.
3. المرضى الذين لم يكملوا العلاج أو رفضوا المشاركة في الدراسة.

8. طريقة العمل:

شرحت طبيعة البحث للمرضى ومرافقيهم، وتم أخذ موافقتهم على الدخول في الدراسة التي تمت وفق ما يلي:

تم إجراء مراجعة للسجلات الطبية للمرضى الذين تم قبولهم في الشعبة الأذنية لمشفى المواساة الجامعي بتشخيص AIFRS منذ عام 2021م حتى عام 2022م، ثم تم اختيار الحالات المحققة لمعايير الدخول وملء الاستبيان الخاص بالدراسة وفق المعطيات المتوافرة في السجلات الطبية والتي شملت البيانات الديموغرافية للمريض، الأعراض والعلامات التي يشكو منها، الأمراض المرافقة وعوامل الخطر، وجود إصابة في الحجاج، الجهة المصابة، نوع الفطر المسبب بناء على نتائج الزرع الفطري والفحص الفطري المباشر بالمجهر، مرحلة

المرض بناءً على نتائج الفحص السريري باستخدام المنظار الليفي المرن، والموجودات الشعاعية بتصوير الطبقي المحوري و/ أو المرنان.

تمت متابعة نتائج تدبير المرضى باستخدام الأدوية المضادة للفطور إضافة إلى التداخلات الجراحية حتى الوصول إلى مرحلة الشفاء التام مع استقرار الحالة المناعية، أو حدوث الوفاة.

تمت متابعة المرضى لمدة ثلاثة أشهر بعد التخريج لمراقبة حدوث نكس للمرض أو حدوث الوفاة.

9. مكونات البحث: يتكون البحث من قسمين:

القسم الاول: الدراسة النظرية وتضمنت خمسة فصول:

الفصل الأول: التطور الجنيني للأنف والجيوب جانب الأنف.

الفصل الثاني: تشريح الأنف والجيوب جانب الأنف.

الفصل الثالث: فيزيولوجيا الأنف والجيوب جانب الأنف.

الفصل الرابع: التهابات الجيوب الفطرية غير الغازية.

الفصل الخامس: التهابات الجيوب الفطرية الغازية.

القسم الثاني: الدراسة العملية وتضمنت أربعة فصول:

1. المواد والطرائق: خلفية البحث وهدفه، تصميم الدراسة، عينة البحث ومجموعات الدراسة، مواد البحث وطرائقه (مصادر المعلومات – معايير الدخول والاستبعاد – المتغيرات المدروسة وطريقة قياسها)

2. نتائج البحث :عرض ومناقشة وإجابة على الأسئلة البحثية.

3.المناقشة: مناقشة النتائج والمقارنة مع نتائج الأبحاث العالمية.

4. الخلاصة والتوصيات.

القسم الأول

الدراسة النظرية

ويشمل خمسة فصول:

الفصل الأول: التطور الجنيني للأنف والجيوب جانب الأنف.

الفصل الثاني: تشريح الأنف والجيوب جانب الأنف.

الفصل الثالث: فيزيولوجيا الأنف والجيوب جانب الأنف.

الفصل الرابع: التهابات الجيوب الفطرية غير الغازية.

الفصل الخامس: التهابات الجيوب الفطرية الغازية.

الفصل الاول

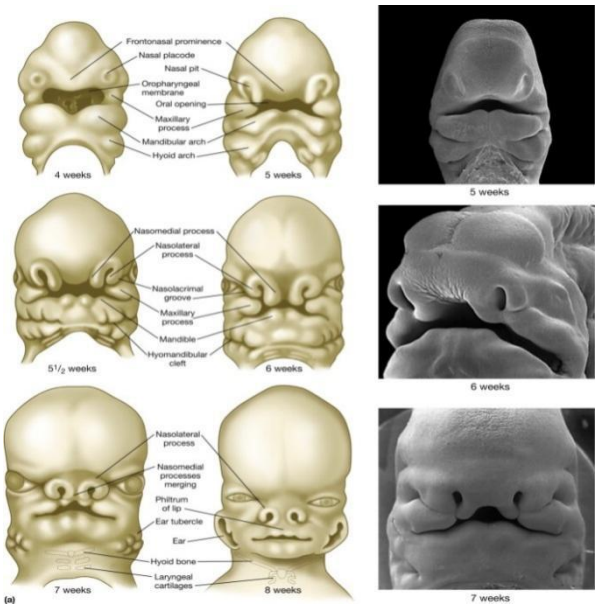
التطور الجنيني للأنف والجيوب جانب الأنف

يرتبط تطور الأنف والجيوب الأنفية ارتباطاً وثيقاً مع تطور الوجه، حيث يتشكل في الأسبوع الرابع للحمل خمسة انتباجات تحيط بالمعي البدئي، وهي نتوء مركزي مفرد يدعى البروز الأنفي الجبهي Frontonasal process، ونتوءان مزدوجان هما بروز الفك السفلي Mandibular process، وبروز الفك العلويMaxillary process، تعطي البروزات المزدوجة مشتقات الأقواس الغلصمية (26).

يظهر في الأسبوع الخامس من الحمل تثخن من الوريقة الخارجية على النتوء الأنفي الجبهي يسمى اللويح الأنفي Nasal placode. ينغلف اللويح الأنفي في الأسبوع السادس من الحمل في كل جهة مشكلاً الحفرة الأنفية التي تتشكل من البروز الأنفي الوحشي والبروز الأنفي الأنسي. يزداد حجم البروز الفكي العلوي في الأسبوع السادس والسابع من التطور الجنيني في كل جانب وينمو باتجاه الأنسي مما يسبب اندفاع كل واحد من البروزين الفكين العلويين باتجاه الآخر. يلتحم البروز الفكي العلوي الأنسي مع البروز الأنفي الوحشي حيث يفصل مكان الالتحام ما بين الحفرة الأنفية والمعي البدئي (26).

يلتحم البروزان الأنفيان الأنسيان مع بعضهما ليشكلا Intermaxillary process، حيث يندفع الجزء المركزي منه للأعلى مشكلاً بروز الأنف. يشكل Intermaxillary process الجزء المركزي من جسر الأنف والقطعة المركزية من الشفة العليا Philtrum.

يزداد عمق الحفرة الأنفية في نهاية الأسبوع السادس للحمل وتنخمص مشكلة جوف مفرد خلف Intermaxillary process وينفصل هذا الجوف عن المعي البدئي في الأسفل عن طريق غشاء رقيق يدعى الغشاء المعوي الأنفي، ويتمزق في نحو الأسبوع السابع مشكلاً المنعر Choana، الذي يصل جوف الأنف البدئي بالمعي البدئي (صورة–1).



صورة–1: التطور الجنيني للوجه خلال الأسبوع الخامس والسادس والسابع من الحمل.

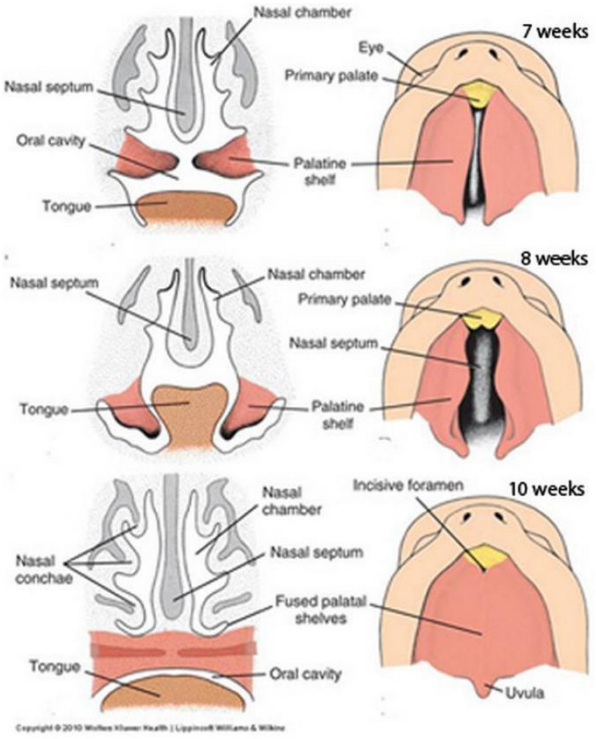
2016 by McGraw–Hill Education Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery

ينمو Intermaxillary process للخلف مشكلا الوتيرة. يتضخم الجدار الوحشي للأنف مشكلاً جناح الأنف، كما ينمو باتجاه الخلف مشكلا الجدار الوحشي للأنف حيث تظهر على الجدار الوحشي للأنف رفوف متعددة تنمو بالاتجاه الأمامي الخلفي مشكلة القرينات الأنفية التي يبلغ عددها ثلاثة ونادراً أربعة. تتوضع الأصمخة إلى الوحشي من القرينات على جدار الأنف الوحشي (27).

يندمج البروز الفكي العلوي مع البروز الأنفي الوحشي بمنطقة وصل تشكل الثلم الأنفي الدمعي Nasolacrimal groove، حيث يبطن هذا الثلم خلال الأسبوع السابع من الحمل ببرانشيم مشكلاً القناة الدمعية الأنفية Nasolacrimal canal، ويستمر تقنيها خلال الحمل، وينتهي بعد الولادة عند انفتاح صمام هانسر.

تتشكل أرض التجويف الأنفي خلال الأسبوعين الثامن والتاسع من الحمل، حيث يشكل الوجه الأنسي من البروز الفكي العلوي امتداداً أنسياً رقيقاً يدعى الرف الحنكي. تنمو الرفوف الحنكية بدايةً باتجاه الأمام على جانبي اللسان الآخذ بالتطور، وفي نهاية الأسبوع التاسع من الحمل تدور للأعلى وتأخذ شكلا أفقياً، ثم تندمج بعضها مع بعض

على الخط الناصف، وتندمج مع الحنك البدئي Primary plate في الأمام مشكلة الحنك الثانوي Secondary plate. يلتحم الحنك الثانوي مع الحدود السفلية للوتيرة الأنفية الآخذة بالتطور. وهكذا ينقسم جوف الأنف لجوفين اثنين (صورة–2) (27).



صورة–2: تشكل الحنك الثانوي والقرينات الأنفية خلال الأسابيع السابع والثامن والتاسع من الحمل.

2010 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. Clinically Oriented Anatomy.

تتطور الجيوب جانب الأنف من انغماد جوف الأنف باتجاه العظام المجاورة له.

تتطور الجيوب الغربالية والجيب الفكي العلوي خلال الأشهر الثالث والخامس من الحياة الجنينية. يكون الجيب الفكي عند حديث الولادة بيضاوي الشكل، ومع نمو عظام الوجه وبزوغ الأسنان يزداد حجم الجيب الفكي ثلاثة أضعاف وفق الاتجاه الأمامي الخلفي، ويزداد بمقدار خمسة أضعاف ارتفاعاً وعرضاً.

يزداد حجم الخلايا الغربالية حتى عمر السنتين، ثم يتسارع نموها تسارعاً أكبر حتى عمر 6–8 سنوات، ولا يكتمل نموها إلا عند البلوغ (26). تنمو الخلايا الغربالية الأكثر أماميةً ضمن العظم الجبهي الذي يصبح مرئياً على

الأشعة في عمر 7 سنوات. بينما تنمو الخلايا الغربالية الأكثر خلفية ضمن العظم الوتدي مشكلة الجيب الوتدي في عمر بين 2–5 سنوات. لا ينمو الجيب الجبهي إلا بعد السنة الثانية من العمر. لا تتطور الجيوب الوتدية حتى عمر 5 سنوات. لا يؤثر نمو الأنف والجيوب جانب الأنف على حجم الجيوب وشكلها فقط، بل يعطي شكلاً مميزاً للوجه ورنيناً خاصاً للصوت عند البالغين (27).

الفصل الثاني

تشريح الأنف والجيوب جانب الأنف

Anatomy of the nose and paranasal sinuses

1. تشريح الأنف:

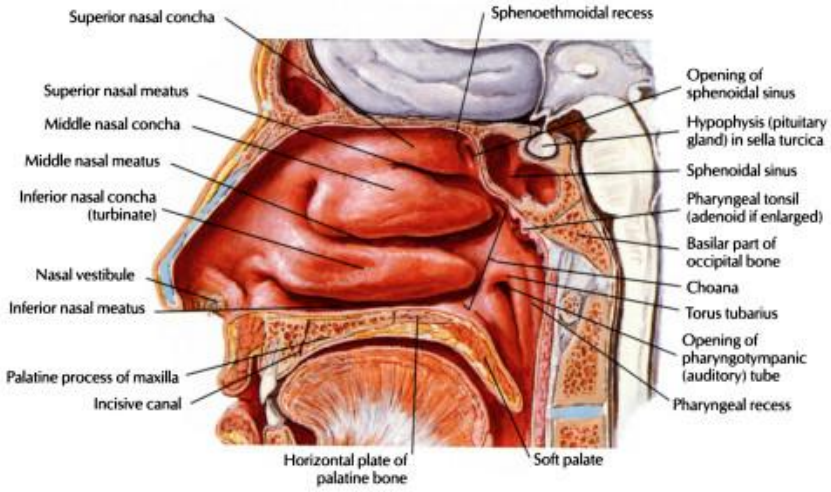
1.1. جوف الأنف:

يقع الدهليز مباشرة إلى الداخل من فوهة الأنف الخارجية، وبعده توجد منطقة تسمى Atrium. توجد ثلاثة رفوف بعد هذه المنطقة تمتد من الأمام باتجاه الخلف هي القرينات الأنفية السفلي والأوسط والعلوي. يوجد في بعض الأحيان قرين رابع يدعى القرين الأعلى (27).

تتوضع النهاية الخلفية للقرين الأوسط بمستوى الحافة العلوية للمنعر، بينما تتوضع فوهة نفير أوستاش على بعد 1سم إلى الخلف من المرتكز الخلفي للقرين السفلي.

توجد خلية Agger nasi إلى الأمام من القرين الأوسط، وهي خلية غربالية أمامية هاجرة.

يوجد إلى الأعلى من القرين العلوي الردب الوتدي الغربالي Sphenoethmoidal recess،الذي ينفتح عليه الجيب الوتدي (صورة–3).



صورة–3: الجدار الوحشي للأنف.

© 2014 Elsevier. Diseases of Ear, Nose and Throat & Head and Neck Surgery, 6thed

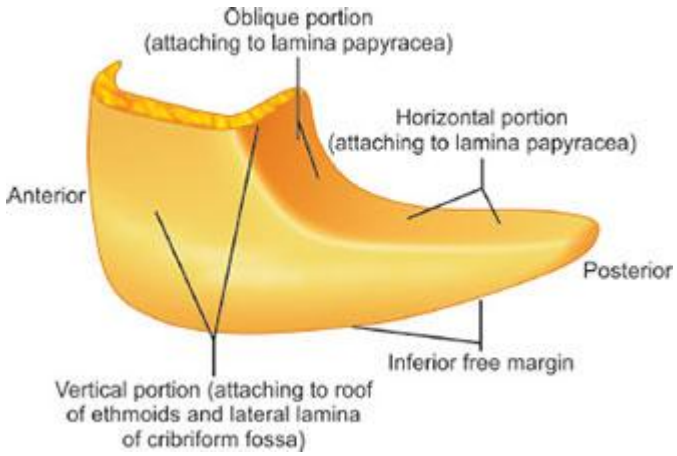
2.1. القرين المتوسط Middle turbinate :

يلعب القرين الأوسط دوراً مهما في توجيه الجراح في جراحة الجيوب التنظيرية FESS، إذ يستخدم كنقطة علام أثناء الجراحة، ويتصف بأن له ثلاثة ارتكازات (صورة–4) (27):

1. يرتكز الثلث الأمامي منه بمستوى سهمي على الصفيحة المثقبة Cribriform plate في المنطقة الفاصلة بين lateral lamella و medial lamella .

2. يرتكز الثلث الأوسط منه بمستوى إكليلي على الصفيحة الورقية Lamina papyrecia، حيث يفصل بين مجموعة الخلايا الغربالية الأمامية والخلفية وتسمى هذه القطعة منه basal lamella .

3. يرتكز الثلث الثالث من القرين الأوسط بمستوى أفقي على الصفيحة الورقية.



صورة-4: شكل ترسيمي يوضح المرتكزات الثلاثة للقرين المتوسط.

2016 by McGraw-Hill Education Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery

3.1. الناتئ المحجني Uncinate process:

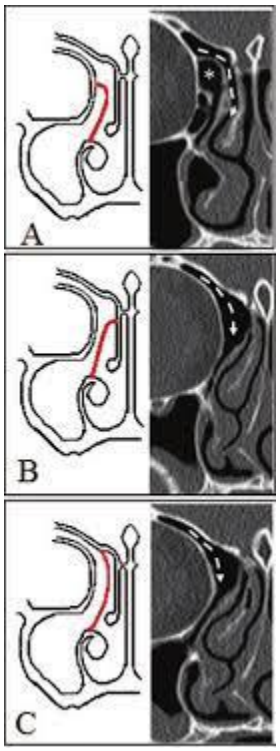
يوجد الناتئ المحجني إلى الأمام والأسفل من القرين الأوسط، وهو عبارة عن انتباج له ارتكاز أفقي وآخر عمودي، ويوجد إلى الخلف منه انتباج واضح على جدار الأنف الوحشي هو الفقاعة الغربالية Bulla Ethmoidalis، وهي عبارة عن خلية غربالية أمامية وتكمن أهميتها في أن موقعها ثابت، عادة تكون مهواة بشكل جيد، لكن في 8% من الحالات تكون قليلة التهوية أو حتى غائبةً تماماً (27).

يوجد حيز ثنائي البعد ما بين الناتئ المحجني والفقاعة الغربالية هو الفرجة الهلالية Hiatus semilunaris، تمثل مدخل للقمع Infundibulum الذي ينفتح فيه الجيب الفكي.

تنفتح الخلايا الغربالية الأمامية والجيب الجبهي ضمن الصماخ الأوسط. في حين تنفتح الخلايا الغربالية الخلفية ضمن الصماخ العلوي.

يبلغ عرض الناتئ المحجني حوالي 3-4 ملم و طوله حوالي 0.5-2 سم، ويتوضع في مستوى سهمي. تشكل حافته الخلفية الحرة الحد الأمامي للفرجة الهلالية.

يرتكز الناتئ المحجني على أحد التراكيب التشريحية الثلاثة التالية، أشيعها الصفيحة الورقية، أو الصفيحة المثقبة من قاعدة القحف الأمامية، أو القرين المتوسط (صورة-5).



صورة-5: صورة ترسيمية توضح الارتكازات الثلاثة للناتئ المحجني.

2016 by McGraw-Hill Education Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery

a- الارتكاز على الصفيحة الورقية ، b- الارتكاز على القرين المتوسط، c- الارتكاز على قاعدة القحف الأمامية

تشكل إزالة الناتئ المحجني أحد أولى الخطوات في جراحة الجيوب التنظيرية، حيث يوازي الجزء الأوسط منه الفقاعة الغربالية، حيث يسمح ذلك بالوصول الى الفقاعة الغربالية إضافة إلى التراكيب الغربالية الأعمق.

يشكل الجزء السفلي من الناتئ المحجني جزءاً من الجدار الأنسي للجيب الفكي، حيث تتوضع فوهة الجيب الفكي إلى الوحشي من هذا الجزء، حيث تسمح إزالة هذا الجزء بتوسيع الفوهة الطبيعية للجيب الفكي (27).

4.1. الفقاعة الغربالية Ethmoidal Bulla :

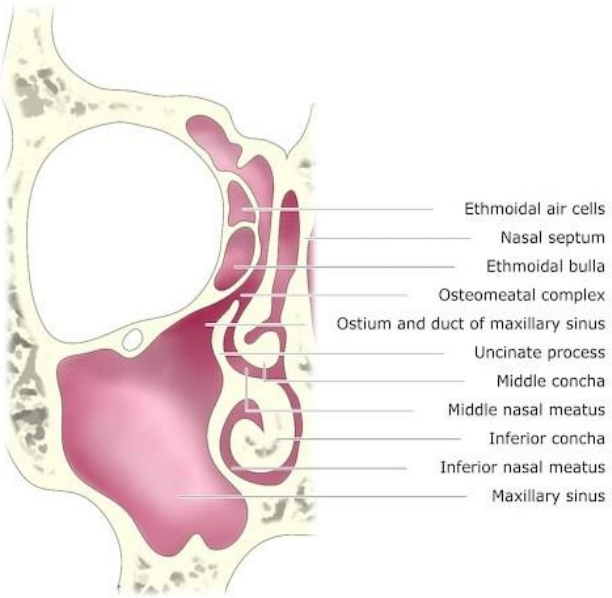
تشكل الفقاعة الغربالية أكبر الخلايا الغربالية الأمامية، وهي عبارة عن خلية غربالية أمامية ثابتة في موقعها، تتوضع ضمن الصماخ المتوسط مباشرة الى الخلف من الناتئ المحجني، وإلى الأمام من الصفيحة القاعدية للقرين المتوسط. تتبارز باتجاه الأنسي بدءاً من الصفيحة الحجاجية ضمن الصماخ المتوسط، وتأخذ شكل فقاعة مجوفة ذات جدار رقيق (28).

5.1. الفرجة الهلالية Hiatus Semilunaris :

هي فتحة بين الحافة الخلفية للناتئ المحجني والجدار الأمامي للفقاعة الغربالية، ولذلك فهي ثنائية البعد، وتتوضع توضعا سهمياً، فإنها ممر يصل بين القمع الغربالي والصماخ المتوسط (28).

6.1. القمع الغربالي Ethmoidal Infundibulum :

القمع الغربالي هو مجرى بشكل القمع تمر عبره المفرزات من الخلايا الغربالية الأمامية والجيب الفكي و الجيب الجبهي أحياناً الى الصماخ المتوسط. يحده من الأنسي المخاطية المغطية للناتئ المحجني، ومن الوحشي الصفيحة الحجاجية، ومن الأمام والأعلى الناتئ الجبهي للعظم الفكي، ومن الأعلى والوحشي العظم الدمعي (28). يتصل القمع الغربالي مع الصماخ المتوسط عبر الفرجة نصف الهلالية (صورة–6).



صورة-6: صورة ترسيمية توضح المعقد الصماخي والقمع الغربالي والناتئ المحجني.

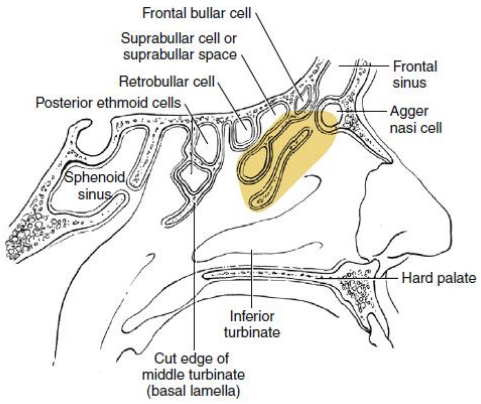
2016 by McGraw-Hill Education Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery

2. تشريح الجيوب جانب الأنف:

1.2. الجيب الجبهي: Frontal Sinus

آخر الجيوب تطوراً ,لا يتهوى حتى عمر 5-6 سنة، ويبلغ حجمه حوالي 4-7 مل بعمر 12-20 سنة من العمر (28).

ينضح الجيب الجبهي مفرزاته عبر الردب الوجهي Frontal Recess الى الجزء الامامي من الصماخ الاوسط (صورة-7).

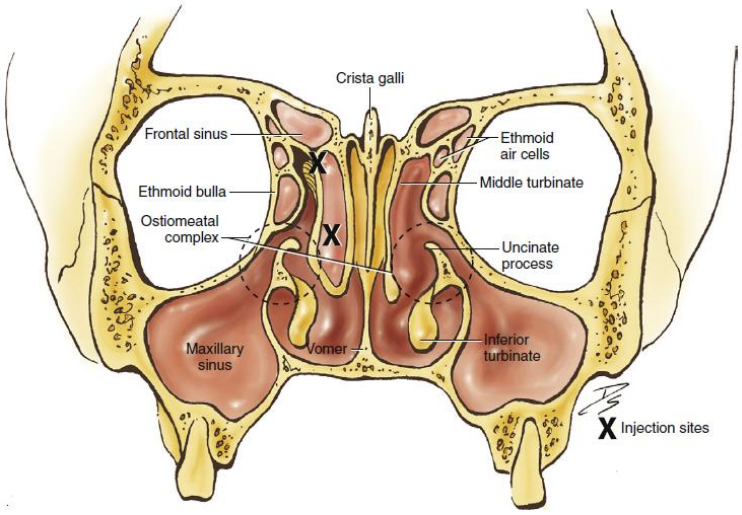


صورة–7: صورة ترسيمية توضح طريق نضح الجيب الجبهي.

2016 by McGraw–Hill Education Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery

2.2. الجيب الفكي: Maxillary Sinus

هو أول الجيوب تطورا أثناء الحياة الجنينية ,ويمر بمرحلتين من النمو ,الأولى بعمر 3 سنوات والثانية بعمر 7–18 سنة، حيث يبلغ حجمه حوالي 15 مل عند البالغين (28). ينضح مفرزاته عبر Ethmoid Infundibulum إلى الصماخ الأوسط (صورة–8).



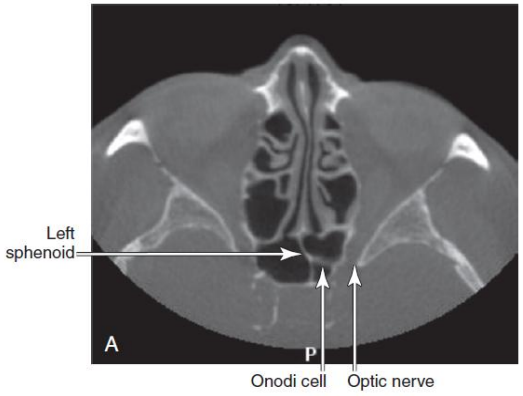
صورة–8: صورة ترسيمية توضح تشريح الجيب الفكي.

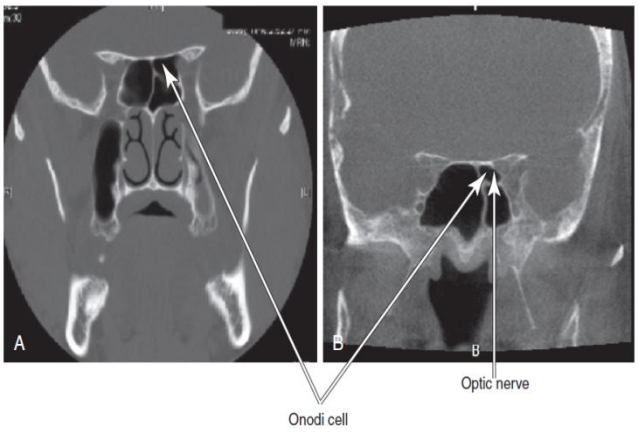
2016 by McGraw–Hill Education Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery

3.2. الجيب الوتدي: Sphenoid Sinus

يبلغ حجمه حوالي 8-0.5 مل بعمر 18-12 سنة, وينضح الى الردب الوتدي الغربالي Sphenoethmoidal Recess (صورة-9).

يجاور هذا الجيب عناصر حيوية مهمة وتشمل :الجسرPons، الغدة النخاميةPituitary Gland ، الشريان السباتي الباطن، العصب البصري Optic Nerve ، الجيب الكهفي Cavernous Sinus ، الاعصاب القحفية V2وVI والمحدر Clivus (27).





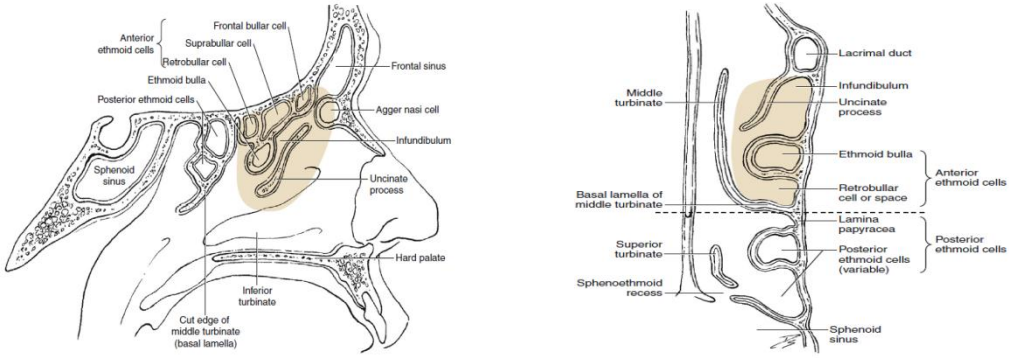
صورة-9: صورة ترسيمية توضح تشريح الجيب الوتدي.

2016 by McGraw-Hill Education Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery

4.2. الجيب الغربالي: Ethmoid Sinus

هو الجيب الأكثر تطورا عند الولادة، حيث يتكون من ثلاث الى أربع خلايا عند الولادة، بينما تصبح حوالي 15–10 خلية عن البالغين، ويبلغ حجمه الكلي حوالي 3–2 مل بعمر 15–12 سنة (صورة–10).

تتضح الخلايا الغربالية الأمامية عبر ال Ethmoid Infundibulum الى الصماخ الأوسط، بينما تتضح الخلايا الغربالية الخلفية الى الصماخ العلوي (27).



صورة–10: صورة ترسيمية توضح تشريح الخلايا الغربالية.

2016 by McGraw-Hill Education Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery

الفصل الثالث

فيزيولوجيا الأنف والجيوب جانب الأنف

Physiology of the nose and paranasal sinuses

1. وظيفة الجيوب جانب الأنف:

تقوم الجيوب الأنفية بوظائف متعددة (29):

1. تساهم الجيوب الأنفية مع تجويف الأنف والبلعوم الأنفي بإعطاء الصوت رنيناً خاصاً، لذلك ينتج عن امتلاء الجيوب بالمفرزات أو القيح أو انسداد الأنف والبلعوم صوتاً أخناً.

2. تخفيف وزن عظام الوجه والقحف.

3. تدفئة الهواء و ترطيبه بزيادة سعة سطح تماس هواء التنفس.

4.أثرها في حماية تراكيب الرأس في الرضوض.

5. زيادة مساحة الغشاء الشمي وتنظيم الضغط داخل الأنف.

2. الأهداب التنفسية:

تنتشر الأهداب التنفسية في الطريق التنفسي كاملاً ماعدا الجزء الأمامي من الأنف وجدار البلعوم الخلفي وأجزاء من الحنجرة والتفرعات الانتهائية للقصبات. يوجد 100 هدب في كل خلية أنفية، وتسمى حركات الأهداب ضربات، حيث تتكون هذه الضربات من حركة سريعة فعالة باتجاه الخلف وحركة أضعف وأبطأ باتجاه الأمام. تحدث هذه الضربات بمعدل 1000 مرة بالدقيقة، ووظيفتها هي تحريك الغطاء المخاطي (30).

3. الغطاء المخاطي:

هو عبارة عن صفيحة لزجة متماسكة سماكتها 12-15 ميكرون. تتألف هذه الصفيحة من طبقتين، مخاطية ومصلية، وتتركب من بروتينات سكرية وأملاح وماء. يتواجد الغطاء المخاطي في الأنف كاملاً ماعدا الدهليز والجيوب والأذن الوسطى ونفير أوستاش والشجرة القصبية. يتحرك الغطاء المخاطي بفعل حركة الأهداب النواسية الى النهاية البلعومية للمري حيث يتم ابتلاعه. إن إبطاء أو تخريب النقل المخاطي الهدبي والتدخل بآلية التنظيف الأنفي يمكن أن يطيل إنتانات الأنف والجيوب.

تتهوى الجيوب الأنفية بواسطة ما يسمى تيارات الأنف، وهي تحدث نتيجة عودة قسم كبير من هواء الزفير عند وصوله إلى المنخرين، الذين يكونان صغيري الحجم نسبة لجوف الأنف في الخلف، واصطدامه بالقرينات المتوسطة ثم دخوله الى الجيوب من فوهاتها (31).

4. نمط التصريف المخاطي للجيوب جانب الأنف (صورة-11) (30):

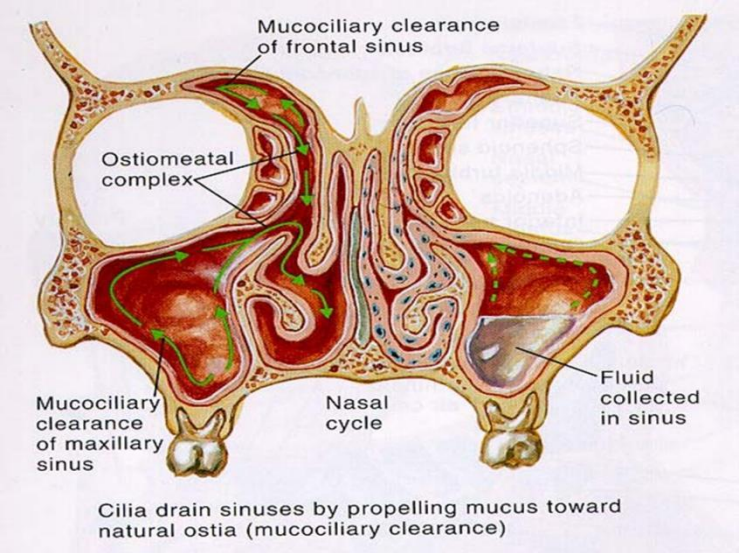
1.4. الجيب الفكي:

تتجه حركة التصريف الهدبي بدءاً من أرض الجيب الفكي وبشكل نجمي لتتجه نحو فوهة الجيب الطبيعية، أما الفوهة الإضافية إن وجدت وأية فوهة أخرى مصطنعة غير الفوهة الطبيعية لن تكون فوهة وظيفية، مثل النافذة المصطنعة في الصماخ السفلي في عملية كالدويل لوك، ويمكن مراقبة هذه الحركة الهدبية بمراقبة حركة صباغ زرقة الميتيلين ضمن الجيب.

2.4. الجيب الجبهي:

هناك اتجاهان لحركة جريان المفرزات من الجيب وإليه. تبدأ المفرزات باتجاه الجيب الجبهي في الجزء الأنسي من فتحة الجيب، حيث يتابع هذا الجريان باتجاه الأعلى ثم الوحشي على طول سقف الجيب الجبهي، ثم تنقل المفرزات مرة اخرى باتجاه فوهة الجيب على طول أرض الجيب وأيضاً على طول الأجزاء السفلية لجدران

الجيب الأمامية والخلفية، ثم تصل الى القمع الغربالي عبر القناة الأنفية الجبهية، حيث تمتزج هذه المفرزات بعد ذلك مع مفرزات الجيب الفكي لتصل الى البلعوم الأنفي وتبتلع.



صورة-11: صورة ترسيمية توضح نمط التصريف المخاطي للجيب الفكي والجيب الجبهي.

2016 by McGraw-Hill Education Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery

الفصل الرابع

التهابات الجيوب الأنفية الفطرية غير الغازية

Non-invasive Fungal Rhinosinusitis

يمكن تصنيف التهابات الجيوب الفطرية إلى مجموعتين رئيسيتين هما الغازية Invasive وغير الغازيةNon-invasive وذلك اعتماداً على وجود أو عدم وجود غزو فطري للأنسجة مثل المخاطية والأوعية الدموية والعظم (32).

1. Saprophytic Fungal Infection:

يوصف هذا الإنتان تقليدياً بأنه استعمار الفطور للمفرزات الأنفية أو القشور المخاطية، حيث يمكن مشاهدتها عبر تنظير الأنف Nasoendoscopy (صورة-12) (34 ,33). ولذلك لا يتم دائماً تضمينه ضمن تصنيف التهابات الجيوب الفطرية FRS. يحدث هذا الإنتان غالباً بعد التداخلات الجراحية التي تسبب سوء وظيفة المخاطية الهدبية مما يسبب تشكل قشور ضمن الأنف أو الجيوب الأنفية، والتي يتم استعمارها من قبل الابواغ الفطرية المستنشقة. لا يوجد أي غزو فطري للأنسجة، ولذلك يبقى هذا الإنتان محدوداً ضمن القشور الأنفية (33).

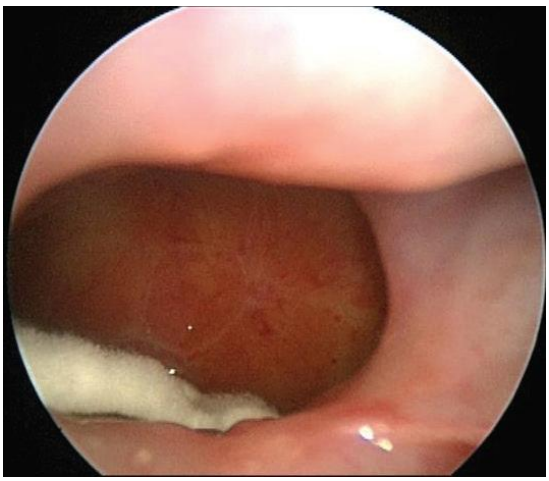
التشخيص:

يكون هذه الإنتان على الأغلب غير عرضي، ويمكن، وبشكل شائع، أن يبقى غير مكتشف. يمكن لهذا الإنتان أن يسبب الشعور برائحة كريهة ضمن الأنف (33).

التدبير:

تكمن الأهمية الرئيسية لهذه الفئة من FRS بأنها يمكن أن تكون نقطة البداية لتطوير الكرة الفطرية Fungal ball (33). ومع ذلك، هناك قلة في المقالات المنشورة في الأدب الطبي حول هذه الفئة من FRS.

في حال كانت الإصابة عرضية، يتم تدبيرها عن طريق جراحة الجيوب التنظيرية الوظيفية (FESS) من خلال إزالة القشور الأنفية، أو بشكل أكثر شيوعًا، بشكل غير جراحي، عن طريق الغسولات الأنفية (33).



صورة-12: صورة تنظيرية للجيب الفكي توضح فطور تنمو على قشور مخاطية وهو ما يعرف باسم Saprophytic Fungal Infection

2018 Scott-Brown's otorhinolaryngology and head and neck surgery, 8th edition; Volume 1, Fungal rhinosinusitis p 1047

2.الكرة الفطرية Fungal Ball:

تتشكل الكرات الفطرية من خلال تجمع كثيف من الخيوط الفطرية ضمن الجيوب جانب الأنف دون أن تسبب أي غزو للمخاطية الأنفية، مما يسبب درجة خفيفة من الاتهاب أو الارتكاس في مخاطية الأنف. كان يطلق عليها في السابق اسم الأورام الرشاشية Aspergillomas، حيث أن الفطر الأشيع المسبب لها هو الرشاشيات Aspergillus species (33). كما يمكن لأنواع أخرى من الفطور أن تسبب تشكل الكرة الفطرية، ومن هنا اقترح تعديل الاسم السابق إلى الكرة الفطرية Fungal ball (35). غالباً ما تكون الإصابة محدودة ضمن أحد الجيوب، ويكون الجيب الفكي هو الأكثر إصابةً بنسبة 94%، بينما تحدث الغالبية العظمى من بقية حالات الكرة

الفطرية في الجيب الوتدي (35). على الرغم من أن الفطر المسبب الأكثر شيوعاً المسبب للكرات الفطرية هو الرشاشيات Aspergillus، إلا أن الزرع الفطري غالبا ما يكون سلبياً. بخلاف التهاب الجيوب الفطري الغازي، تشاهد الكرات الفطرية بشكل أكثر شيوعاً لدى المرضى الأسوياء مناعياً، خصوصاً الإناث من ذوي الاعمار المتوسطة والمتقدمة، وغالباً ما تكون هناك قصة تداخل سني عند المريض خصوصاً الحشوات السنية، حيث أن بعض المواد المستخدمة في هذه الحشوات، مثل أوكسيد الزنك Zinc Oxide، يمكن أن تحرض نمو الفطور، ويمكن أن يحدث هذا بعد سنوات من التداخل السني (35). في الواقع، تم تحديد وجود ارتباط قوي بين تشكل الكرة الفطرية ووجود قصة سابقة للتداخل السني بمعدلات وصلت حتى 89.2% (34). ولذلك، اقترح بعض الباحثين أن تكون صورة الأسنان البانورامية Panoramic dental imaging جزءاً أساسياً في تدبير الإصابة بالكرة الفطرية (33). يمكن للتنوعات التشريحية التي تسبب انسداداً في منطقة المعقد الصماخي Osteomeatal complex أن تلعب دوراً في الآلية الإمراضية، ولكن هذا لا يزال جدلياً في الأدب الطبي (32, 33). من المهم ملاحظة أن الكرة الفطرية يمكن أن تحدث بالترافق مع أنواع أخرى من إصابات الجيوب الفطرية (34). إن الآلية الإمراضية لتشكل الكرة الفطرية غير مفهومة بشكل كامل، لكن، وكما هو الحال في Saprophytic fungal infestation، من المقبول جداً لدى الباحثين أن الفطور المسببة للكرة الفطرية تصل إلى الأنف عبر الاستنشاق. من الممكن أن تلعب أذيات المخاطية الناتجة عن الجراحات السابقة دوراً في تشكل الكرة الفطرية (32).

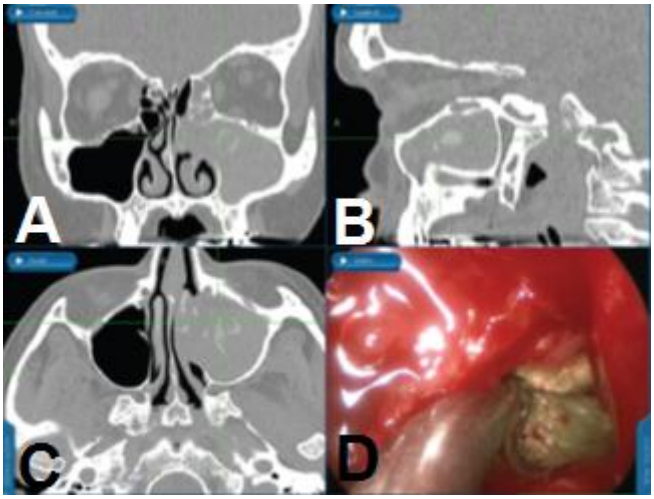
التشخيص:

إن التظاهرات السريرية للكرة الفطرية غير نوعية، كما يمكن أن تكون غير عرضية. لذلك، غالباً ما يتم التعامل مع الكرة الفطرية كنوع من أنواع التهابات الجيوب المزمنة من ناحية الاستقصاءات والتدبير (32). تشمل التظاهرات السريرة التي يمكن أن تظهر في كل من الكرة الفطرية و التهابات الجيوب المزمنة كل من الألم الوجهي أو الألم خلف المقلة في حال إصابة الجيب الوتدي، وسيلان الانف الخلفي، واستكراه الرائحة Cacosmia (33). يظهر الفحص بالمنظار الأنفي مجموعة متنوعة من الموجودات التنظيرية والتي

تتراوح من مخاطية طبيعية بشكل كامل، إلى قشور أنفية أو مفرزات قيحية، أو مخاطية متوذمة مع تشكل بوليبات (34). إن هذه الموجودات التنظيرية تجعل من الصعب سريرياً التمييز بين الكرة الفطرية والتهابات الجيوب المزمنة. غالباً ما يتم إجراء الطبقي المحوري للجيوب الأنفية من أجل التشخيص. تبلغ حساسية ونوعية هذا الاستقصاء في تشخيص الكرة الفطرية 62% و99%، على التوالي (33). يشاهد في الطبقي المحوري مناطق عالية الكثافة أو تكلسات ضمن الافة (32) (صورة-13). كما يساعد الطبقي المحوري في تحديد التنوعات التشريحية لمنطقة الجيوب الأنفية إضافة إلى إظهار المواد السنية أو الأجسام الأجنبية ضمن الجيوب.

التدبير:

يتم التدبير من خلال FESS من خلال إجراء فتح واسع للجيب المصاب مع تجريف كامل للبقايا الفطرية، إضافةً إلى تدبير العوامل التي يمكن أن تكون سبباً لتشكل الكرة الفطرية مثل إغلاق الناسور الأنفي الغاري أو إزالة المواد السنية. إن استخدام مضادات الفطور الجهازية أو الموضعية غير ضروري في التدبير كونها غير غازية لمخاطية الأنف (32).



صورة-13: (A,B,C) صور طبقي محوري لكرة فطرية ضمن الجيب الفكي الأيسر باستخدام نظام Image guidance system تظهر مناطق من Hyper attenuation، (D) صورة تنظيرية للكرة الفطرية.

2018 Scott-Brown's otorhinolaryngology and head and neck surgery, 8th edition; Volume 1, Fungal rhinosinusitis p 1048

3. التهاب الجيوب الفطري التحسسي (AFRS) Allergic Fungal Rhinosinusitis:

1.3. مقدمة:

إن النوع الثالث من التهابات الجيوب الفطرية غير الغازية هوAFRS. يعتقد أن هذا النوع هو الأكثر شيوعاً بين التهابات الجيوب الفطرية (32).يمتلك هذا المرض نفس التظاهرات السريرية لمرض CRS، إلا أنه يمتلك بعض المواصفات الأخرى الأكثر نوعية والتي تم وضعها كمعايير للتشخيص. إن AFRS هو التهاب جيوب فطري غير غازي ينتج عن الارتكاس المناعي والتحسسي لوجود خيوط فطرية خارج مخاطية الجيوب جانب الأنف مما يسبب إطلاق عدد من الوسائط الالتهابية مثل الهيستامين، والتي بدورها تسبب ارتفاعاً في الأيوزينات Eosinophilia (33). إن المرضى النموذجيين المعرضين لخطر الإصابة بمرض AFRS هم عادةً من الشباب أسوياء المناعة الذين تتراوح أعمارهم بين 21 و 33 سنة (34, 35). إن معدل إصابة الذكور أعلى من معدل إصابة الإناث، كما لوحظ أن المستويات الاجتماعية الاقتصادية للمرضى منخفضة في غالبية الحالات (36). كما يعتقد أن المرض أكثر شيوعاً لدى المرضى الذين لديهم أهبة تحسسية.

2.3. معايير التشخيص Diagnostic criteria:

حدد Bent و Kuhn مجموعة من المعايير الكبرى والمعايير الصغرى لتشخيص AFRS والتي هي عبارة عن مجموعة من الموجودات السريرية والشعاعية والنسيجية (37). يعتبر وجود كل المعايير الكبرى ضروريا للتشخيص، بينما يعد وجود واحد أو أكثر من المعايير الصغرى عوامل داعمة للتشخيص (جدول-2) (38, 39).

في الواقع، يطلق على الحالات التي لا تحقق كل المعايير الكبرى للتشخيص ولكن تستجيب لطريقة التدبير نفسها Atypical AFRS.

جدول–2: معايير Bent and Kuhn لتشخيص AFRS.

المعايير الكبرى	المعايير الصغرى
فرط حساسية من النمط الأول **Type I IgE mediated hypersensitivity**	إصابة وحيدة الجانب
بوليبات أنفية	ربو
موجودات شعاعية نوعية على الطبقي المحوري	وجود تآكل أو توسع بالعظم على الطبقي المحوري
وجود الميوسين الأيوزيني دون وجود غزو للأنسجة	زرع فطري إيجابي
لطاخة فطرية إيجابية Positive fungal smear	ارتفاع الخلايا الأيوزينية في الدم Eosinophilia
	وجود بلورات Charcot–Leyden في الميوسين

3.3.المظاهر السريرية Clinical presentation:

لا توجد أعراض أو علامات سريرية واصمة لمرض AFRS. يجب الشك السريري بالمرض عندما يراجع مريض شاب بتشكلات بوليبية في الأنف أحادية أو ثنائية الجانب مع تشكل مخاط لزج وسميك ذو لون أصفر أو اخضر مع علامات شعاعية مميزة Double density sign on CT والذي يستفيد على العلاج بالستيروئيدات الجهازية. غالبا ما تكون الأعراض السريرية غير نوعية ومشابهة لالتهاب الجيوب المزمن (40).

إن العلامة الواصمة لمرض AFRS هو وجود الميوسين وهو مخاط سميك ولزج بشدة ويشبه زبدة الجوز Peanut butter (41, 42). يتميز هذه المخاط باحتوائه على Charcot–Leyden crystals، إضافة إلى الخلايا الالتهابية وخلايا الأيوزينات، والخيوط الفطرية (صورة–14) (43, 44).

صورة-14: المظهر السريري لمرض AFRS حيث يشاهد الميوسين التحسسي.

2018 Scott-Brown's otorhinolaryngology and head and neck surgery, 8th edition; Volume 1, Fungal rhinosinusitis p 1050

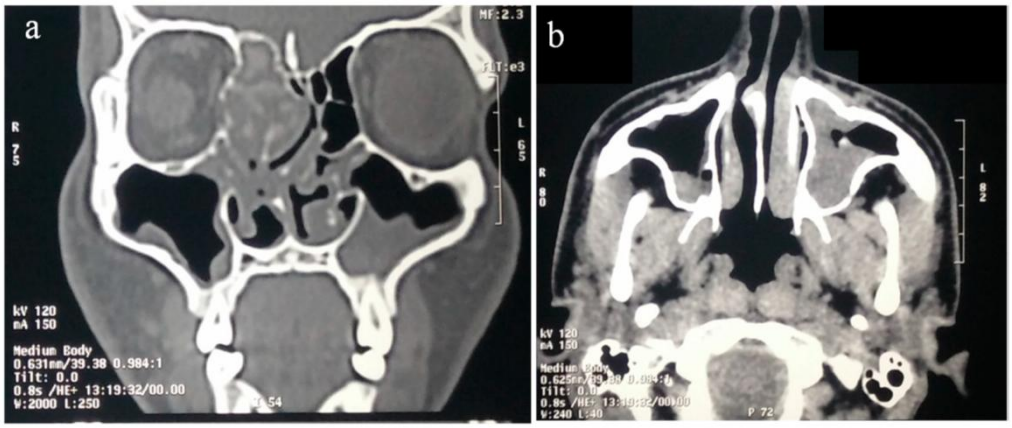
4.3.الاستقصاءات الشعاعية Imaging:

يتميز AFRS بعلامات شعاعية مميزة على الطبقي المحوري للجيوب الأنفية دون حقن أو المرنان مع حقن الغادولينيوم (جدول-3) (45). إن الطبقي المحوري بدون حقن هو الوسيلة الشعاعية الأفضل لتشخيص AFRS. تنتج المناطق البؤرية أو المنتشرة من زيادة الكثافة Hyperintensity المشاهدة على الطبقي المحوري ضمن الميوسين التحسسي عن ترسبات المغنيزيوم والكالسيوم ضمن البقايا الفطرية (46, 47). يمكن الاعتماد على المرنان المعزز بالغادولينيوم في الحالات التي يكون فيها تشخيص AFRS غير مؤكداً أو عندما يكون هناك شك بوجود امتداد إلى داخل الحجاج أو القحف (48,49).

جدول-3: الموجودات الشعاعية المميزة لمرض AFRS على الطبقي المحوري والمرنان (صورة-15):

CT features	MRI features
▪ Heterogenous signal intensities within the paranasal sinuses filled with allergic mucin (double density	▪ **T1 weighted images–central areas of hypo intensity with peripheral enhancement.**

sign) (15–صورة). ▪ Expansion of the paranasal sinuses/nasal cavity ▪ Unilateral or asymmetric disease load ▪ Bony erosion	▪ **T2 weighted images–central areas of hypo intensity or signal void with peripheral enhancement.**



صورة–15: طبقي محوري للجيوب جانب الانف بمقاطع إكليلية (a) وأفقية (b) تظهر كثافة تملأ الجيب الفكي الأيسر والجيب الغربالي الأيمن مع تآكل وتوسع بالعظم في سياق AFRS.

5.3. الزرع الفطري Fungal Culture:

إن الزرع الفطري الإيجابي يدعم تشخيص AFRS لكن لا يؤكد التشخيص، إلا أن سلبية الزرع لا تنفي التشخيص. تتراوح إيجابية الزرع الفطري لدى مرضى AFRS بين 49–100% (50, 51, 52, 53). إن وجود الميوسين هو العلامة الأكثر موثوقية للتشخيص (54).

6.3. التدبير Management:

تعتبر الجراحة المتبوعة بالأدوية المضادة للفطور ضرورية لإبقاء المرض تحت السيطرة.

أولاً: التدبير الجراحي Surgical treatment:

تعتبر الجراحة التنظيرية الخط الأول في تدبير AFRS، يجب أن تكون الجراحة واسعة ودقيقة وتشمل إزالة كل البوليبات الأنفية مع الميوسين بهدف استعادة تهوية وتصريف الأنف والجيوب جانب الأنف (55, 56, 57). إن إزالة الميوسين والبقايا الفطرية يساعد على التخلص من العوامل المحسسة التي تسبب الارتكاس التحسسي عند المضيف. تساعد الجراحة أيضاً على فتح مدخل للمتابعة والتنضير الموضعي بعد الجراحة وتطبيق الأدوية الموضعية.

ثانياً: التدبير الدوائي Medical treatment:

تم اقتراح حجر الأساس في التدبير الدوائي بعد الجراحة من قبل .Gan et al في عام 2014، والذي أوصى بالاستخدام الروتيني للستيروئيدات الموضعية والجهازية. بينما ينصح باستخدام المضادات الفطرية الفموية والعلاجات المناعية Immunotherapy للحالات المعندة من المرض (58, 59, 60).

1. الأدوية الجهازية Systemic Medications:

a . الستيروئيدات القشرية Corticosteroids:

إن جرعة قصيرة من الستيروئيدات الفموية تعتبر مفيدة في المرحلة السابقة للجراحة، حيث أنها تساعد على تقليل النزيف أثناء الجراحة، كما أنها تساعد على تقليل حجم البوليبات (61, 62).

b . الأدوية المضادة للفطور Antifungals:

تعتبر الأدوية المضادة للفطور الفموية مثل Itraconazole مساعدة في تدبير مرضى AFRS خصوصاً في الحالات التي لا يمكن فيها استخدام الستيروئيدات الجهازية لفترات طويلة، حيث تساعد هذه الأدوية على ضبط المرض وتقليل فرص النكس بعد الجراحة (56).

2. الأدوية الموضعية Topical medications:

a . الستيروئيدات الموضعية Topical corticosteroids:

تعتبر الستيروئيدات الموضعية العلاج المعياري لمرضى AFRS (64,65). تكون هذه الأدوية أكثر فعالية في الفترة التالية للجراحة الفعالة التي ينتج عنها فتح الجيوب الأنفية والجوف الأنفي مما يساعد هذه الأدوية على الوصول إلى هذه الأماكن (66,67).

b . مضادات الفطور الموضعية Antifungals:

أظهرت بعض الدراسات نتائج إيجابية لاستخدام مضادات الفطور الموضعية، حيث أنها يمكن ان تساعد على تخفيف المستضدات المحرضة للاستجابة التحسسية لدى المضيف (68, 69).

الفصل الخامس

التهابات الجيوب الفطرية الغازية

يشمل هذا الصنف ثلاثة أنواع:

1. التهاب الجيوب الفطري الغازي الحاد (AIFRS) Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis.

2. التهاب الجيوب الفطري الغازي المزمن Chronic Invasive Fungal Rhinosinusitis (CIFRS).3. التهاب الجيوب الفطري الغازي الحبيبومي المزمن Chronic Granulomatous Invasive . Fungal (CGIFRS) Sinusitis.

1.التهاب الجيوب الفطري الغازي الحاد Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis (AIFRS):

يعتبر AIFRS من الأمراض الهامة بالرغم من ندرته وذلك بسبب معدل الوفيات المرتفع الذي يقدر بين 50% وحتى 80% (32,31). يختلف هذا النمط عن باقي التهابات الجيوب الفطرية غير الغازية بوجود غزو للمخاطية والأنسجة الوعائية والعصبية، حيث يتم استنشاق أبواغ الفطور المسببة والتي بدورها تنمو على المخاطية قبل أن تبدأ بغزو الانسجة الوعائية والعصبية الأعمق وذلك بسبب تعطل آليات المناعة الطبيعية لدى المريض (33). إن هذه العملية تسبب خثاراً في الأوعية الدموية، مما يؤدي إلى نقص في تروية الأنسجة وبالتالي تنخرها. إن تنخر الأنسجة وتموتها يسمح للفطور بالانتشار بسهولة خارج الجيب المصاب إلى الأنسجة المجاورة وبشكل شائع العظم. تم تعريف AIFRS بأنه وجود الخيوط الفطرية ضمن مخاطية الأنف أو الجيوب الأنفية، أو تحت المخاطية، أو الأوعية الدموية، أو العظم خلال مدة شهر أو أقل (35 ,34).

إن أشيع العوامل المسببة للمرض هي فطور Zygomycetes وفطور الرشاشيات Aspergillus. لهذا السبب كان يطلق على هذا المرض بشكل شائع Mucormycoses بسبب شيوع عزل Mucor كعامل مسبب.

عكس الأنماط غير الغازية من التهابات الجيوب الفطرية، يصيب AIFRS غالباً المرضى المضعفين مناعياً. يضم ذلك بشكل رئيسي مجموعتين من المرضى. المجموعة الأولى هي مرضى السكري (تقريباً 50%)، خصوصاً الذين لديهم سكري غير مضبوط والذين غالباً ما يكون لديهم حماض كيتوني سكري Diabetic ketoacidosis. غالباً ما يكون العامل المسبب لدى هذه المجموعة هو فطور Zygomycetes، حيث تميل هذه الفطور إلى النمو في الأوساط الحامضية التي توفرها التراكيز العالية من السكر (35). تضم المجموعة الثانية المرضى المثبطين مناعياً الذين لديهم نقص في العدلات مثل مرضى الإيدز HIV/AIDS، ومرضى الخباثات الدموية، والمرضى الذين يتلقون معالجة بالأدوية الكيميائية (36). غالباً ما يكون العامل المسبب في هذه المجموعة من المرضى هو فطور الرشاشيات Aspergillus. هناك مجموعة أخرى من المرضى المعرضين لخطر الإصابة بالمرض وهي مجموعة المرضى الذين لديهم حمل عال من الحديد أو مرضى القصور الكلوي الذين يتلقون علاجاً بدواء Deferoxamine. إن الآلية الإمراضية في هذه المجموعة من المرضى هي أن بعض الفطور المسببة مثل Rhizopus لها القدرة على الارتباط بمادة Deferoxamine والتي بدورها تزود هذه الفطور بالحديد الذي يساعدها على النمو (37). هناك بعض الأدلة التي تقترح أن إنذار المرضى المصابين بالسكري أفضل من أولئك المصابين بتثبيط مناعي Immunosuppression.

1. التشخيص Diagnosis:

يعتمد تشخيص AIFRS على التظاهرات السريرية، والعلامات التنظيرية، والموجودات الشعاعية، والفحص الفطري، والفحص النسيجي. يعتبر التشخيص المبكر مفتاح التدبير الناجح لأنه يساعد على تدبير المرض بشكل باكر وبالتالي خفض معدلات المراضة والوفيات بين المرضى (38,39). قد يكون وضع التشخيص بشكل باكر صعباً بسبب ندرة هذا المرض والسير السريري غير النوعي له. إضافةً إلى صعوبة التشخيص الباكر، يمكن لهذا المرض أن يتظاهر بشكل سريع ويتطور خلال عدة ساعات فقط (39).

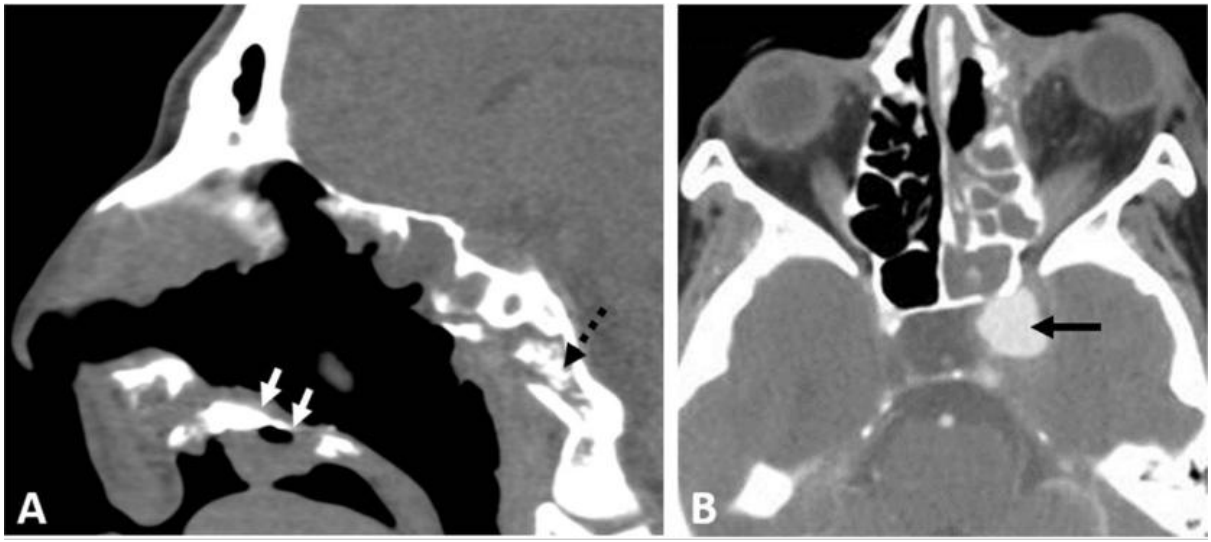
2. الأعراض والعلامات السريرية Clinical signs and symptoms:

تعتمد الموجودات السريرية على مرحلة المرض عند التشخيص. في المراحل الباكرة، يمكن أن تتظاهر الإصابة على شكل مخاطية أنفية شاحبة أو متوذمة فقط. تشمل التظاهرات السريرية البدئية التي يمكن أن يراجع بها المرضى الخدر والتورم الوجهي الذي قد يظهر بشكل مفاجئ، والسيلان الأنفي، والحمى، والاحتقان الأنفي، والجحوظ العيني، والشفع، وفقدان البصر، والإصابات العصبية. بينما تكون أكثر التظاهرات شيوعاً هي الصداع والألم الوجهي، والتي هي اعراض غير نوعية وتختلط كثيراً بتشخيص التهابات الجيوب الفيروسية والجرثومية (38, 39, 40). إن إصابة الأعصاب III و IV و VI يمكن أن تشير إلى إصابة الجيب الكهفي (40). من المهم جداً التفكير بهذا المرض عند المرضى المضعفين مناعياً الذين يعانون من شكايات أنفية مستمرة. لا يمكن نفي هذا المرض بشكل كلي حتى عند المرضى الأسوياء مناعياً (38).

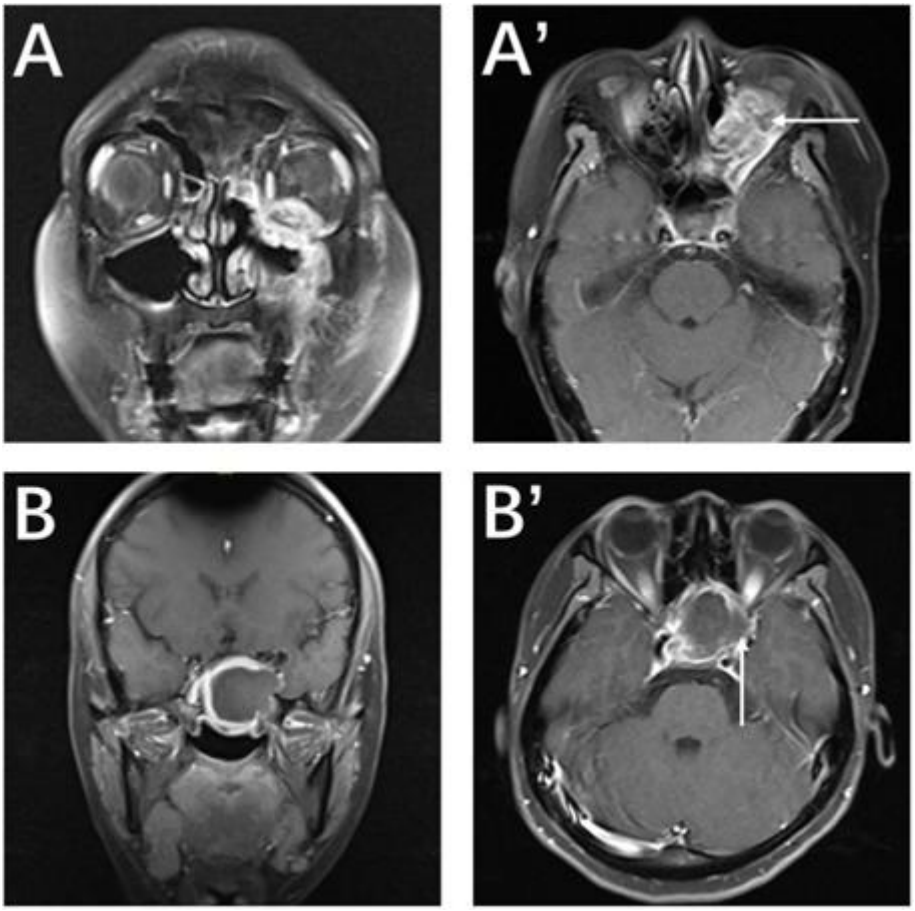
3. التقييم الشعاعي Imaging examinations:

على الرغم من أن التصوير الشعاعي غير كافياً لوضع تشخيص AIFRS، إلا أنه ضرورياً لتقييم المرض. يساعد الطبقي المحوري في تحديد تشريح منطقة الأنف والجيوب جانب الأنف وتقييم امتداد الإصابة ضمنها، إضافةً إلى تحديد وجود امتداد إلى داخل الحجاج أو القحف. أظهرت الدراسات أن تسمك الغشاء المخاطي ضمن الأنف والجيوب جانب الأنف وحيد الجانب هو أكثر الموجودات الشعاعية شيوعاً خلال المراحل الباكرة من المرض، ولكن هذه الموجودات غير نوعية (39). تتضمن الموجودات الشعاعية الأخرى وجود سويات سائلة غازية ضمن الجيوب الأنفية، وارتشاحات ضمن مستويات الشحم حول الجيب الفكي، وإصابة القرين الأوسط (40, 41, 42). تشمل الموجودات الشعاعية ذات النوعية العالية لمرض AIFRS كل من التخرب العظمي، وامتداد الإصابة إلى الحجاج والدماغ والجيب الكهفي والحفرة الجناحية الحنكية، حيث تشاهد مثل هذا الموجودات في المراحل المتقدمة من المرض وتشير إلى سوء الإنذار (40). من الجدير بالذكر أن الإنتان الفطري يمكن أن ينشر إلى المناطق التشريحية المحيطة بالجيوب الأنفية دون أن يسبب تآكل بالجدر العظمية، حيث يميل الإنتان إلى الانتشار عبر القنوات العظمية والأوعية الدموية والأعصاب (41). يعد الطبقي المحوري مفضلاً في تحديد التشريح الجراحي للجيوب جانب الأنف واكتشاف التبدلات العظمية، بينما يتفوق المرنان على

الطبقي المحوري في التفريق بين التجمعات المخاطية والوذمة ولتحديد امتداد الإصابة إلى داخل الحجاج أو القحف (صورة–16) (صورة–17).



صورة–16 : صور طبقي محوري لحالات AIFRS؛ (A) طبقي محوري للجيوب جانب الأنف بدون حقن، مقطع سهمي، يظهر تاكلا على مستوى الحنك الصلب (الأسهم البيضاء) والمحدر (السهم المنقط). (B) طبقي محوري للجيوب جانب الانف مع حقن، مقطع أفقي، يظهر كثافة على مستوى الجيوب الغربالية اليسرى.

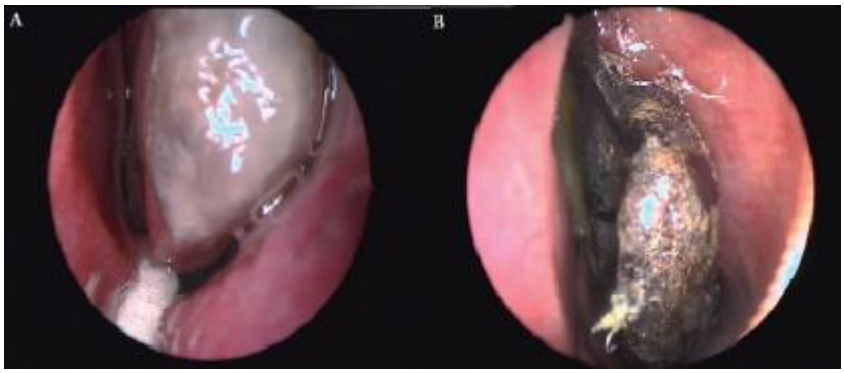


صورة–17: صور رنين مغناطيسي لحالات AIFRS؛ (A) مقطع إكليلي زمن أول مع الحقن يظهر امتداداً إلى داخل الحجاج، مع التهاب هلل أمام الحاجز Preseptal cellulitis ، مع تثخن بمخاطية الجيوب الجبهي والغربالي والفكي بالجهة اليسرى، (A′) مقطع أفقي حيث يشير السهم إلى منطقة غير معززة للحقن ضمن الحجاج الأيسر، إضافة إلى تورم وتعزيز منتشر في العضلة المستقيمة السفلية وغمد العصب البصري، (B) مقطع إكليلي يظهر توسعاً في الجيب الوتدي مع غزو للفص الصدغي الأيسر، (B′) مقطع أفقي يظهر منطقة غير معززة للحقن بالقرب من قناة العصب البصري الأيسر.

اقترحت إحدى الدراسات نموذجا يساعد على تشخيص AIFRS اعتمادا على موجودات الطبقي المحوري للمرضى الذين يشك بإصابتهم بهذا المرض، حيث يعتمد هذا النموذج على 7 متغيرات على الطبقي المحوري (الشحم حول غار الجيب الفكي، تآكل العظم، غزو الحجاج، تقرح الحاجز الأنفي، غزو الحفرة الجناحية الحنكية، غزو القناة الأنفية الدمعية، وغزو الكيس الدمعي). إن وجود متغير واحد من المتغيرات السبعة المذكورة يدل على الإصابة بمرض AIFRS بحساسية 95% ونوعية 86%. بينما يدل وجود متغيرين أو أكثر على الإصابة بالمرض بنوعية 100% (40).

4. تنظير الأنف Nasal endoscopy:

يمكن أن يساعد التنظير الأنفي على إظهار التغيرات المرضية في مخاطية الأنف. تعتبر الوذمة المخاطية من أولى المظاهر التنظيرية المشاهدة، متبوعة بتغيرات اللون والتقرحات التي تستبدل المخاطية الأنفية ذات اللون الوردي. يمكن أن تتنوع مظاهر التغيرات اللونية، فمثلاً يشير اللون الشاحب إلى نقص تروية المخاطية الناتج عن غزو الأوعية الدموية المغذية، بينما تشير المخاطية ذات اللون الأسود إلى تموت المخاطية المصابة في المراحل المتقدمة من المرض (صورة–17) (42,43).



صورة–18: صور تنظيرية لمرض AIFRS؛ تظهر اسوداد وتموت القرين الأوسط.

5. العوامل الممرضة Pathogens:

تعتبر الأنواع الفطرية المسببة لمرض AIFRS عوامل تساعد على التنبؤ بإنذار المرض. إن أشيع الفطور المسببة للمرض هي Aspergillus و Mucor (44). تتضمن الأنواع الأخرى الأقل شيوعاً من الفطور المسببة كل من Candida و Alternaria و Scedosporium و Scopularopsis و Paecilomyces و Fusarium.

من الجدير بالذكر أن الخمج الفطري يمكن أن يكون ناتجاً عن أكثر من نوع من الفطور الممرضة. قامت إحدى الدراسات بدراسة موجودات الطبقي المحوري عند مرضى AIFRS، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة أن المرض الناتج عن الخمج بفطر Aspergillus تميل إلى أن تكون وحيدة الجانب، بينما تميل الإصابة بفطر Mucor إلى

أن تكون ثنائية الجانب (44). تمتلك كل من فطور Aspergillus و Mucor القدرة على غزو الأوعية الدموية، ويلاحظ أن فطور Mucor لها قدرة أكبر على الامتداد إلى داخل الحجاج والقحف (45).

6. التدبير Management:

إن التقدم الذي طرأ على طرق تدبير AIFRS محدود للغاية وذلك بسبب ندرة هذا المرض وقلة الدراسات البحثية من نمط Randomized trials المجراة على حالات المرض (46). إن معظم المعلومات المتعلقة بطرق تدبير AIFRS مستخلصة من دراسات من نمط Case reports. على كل حال، هناك إجماع من قبل الباحثين على أن التشخيص والتدبير الباكر هما أساسيان من أجل تحقيق نتائج علاجية جيدة. تشكل كل من ضبط الحالة المضعفة للمناعة والعلاج الجهازي بالأدوية المضادة للفطور إضافة إلى التنضير الجراحي الأعمدة الرئيسة الثلاث في تدبير AIFRS (47). لذلك، يجب أن يتم التدبير من قبل فريق متعدد التخصصات Multidisciplinary approach. يجب أن يضم هذا الفريق أطباء من تخصصات مثل الغدد والدم والأمراض الإنتانية، إضافة إلى جراحين (مثل أطباء الأذنية، وأطباء العينية، والجراحة العصبية، وجراحة الوجه والفكين) (48).

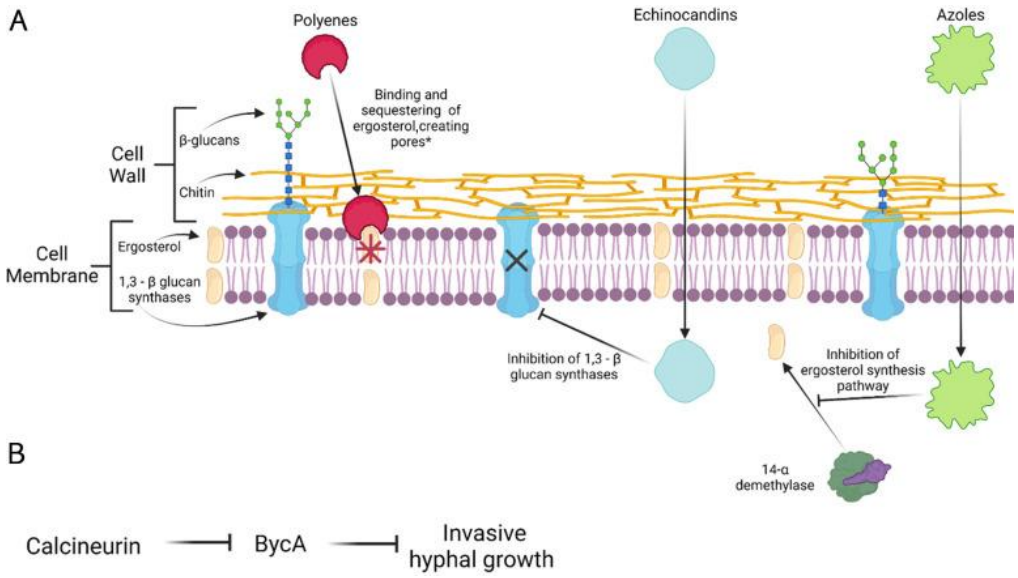
1.6. التدبير الجراحي Surgical management:

يجب البدء بالتنضير الجراحي حالما يتم التشخيص، ويتم ذلك عن طريق الجراحة التنظيرية مع أو دون استخدام المداخل الخارجية تبعاً لامتداد الإصابة. تقترح معظم الدراسات أن التداخل الجراحي الباكر يترافق مع تحسين الإنذار (49). إن الهدف من التنضير الجراحي ليس فقط الحصول على عينة من أجل التشريح المرضي، وإنما أيضاً تخفيف الحمل الفطري من خلال التنضير الجراحي المتكرر، وتحسين نفوذية الأنسجة للأدوية المضادة للفطور الجهازية. يجب أن يكون التنضير الجراحي واسعاً ويجب أن يشمل كل الأنسجة المصابة وصولاً إلى الأنسجة الحية التي يشير إلى حيويتها خروج الدم منها. يمكن أن يشمل التنضير استئصال كميات كبيرة من مخاطية الأنف أو القرينات الأنفية. يمكن الاعتماد على إجراء الخزعة المجمدة أثناء الجراحة

من أجل إرشاد الجراح إلى الأنسجة المصابة وبالتالي ضمان التجريف الواسع لها. إن تحديد حواف التنضير يعتمد بشكل رئيسي على حكمة الجراح، إضافة إلى منظر الأنسجة أثناء الجراحة، والتقييم الشعاعي ما قبل الجراحة، ونتائج الخزعات المجمدة (50). كما يمكن أن يتم تكرار التنضير عدة مرات من أجل ضمان استئصال أي أنسجة متنخرة حديثاً (51). بالنسبة للمرضى الذين لديهم مرحلة متقدمة من المرض مثل إصابة الحجاج أو امتداد الإصابة إلى الجملة العصبية المركزية، يبرز التساؤل حول فائدة الجراحة الواسعة أو فائدة إجراء تفريغ للحجاج، حيث أنه في الوقت الذي يقترح فيه بعض المؤلفين أنه لا توجد فائدة إضافية للجراحة الواسعة في مثل هذه الحالات، إلا أنه من المهم الأخذ بعين الاعتبار أن هؤلاء المرضى أصلا لديهم إنذار سيئ بسبب امتداد الإصابة وسوء الحالة العامة (52).

2.6. التدبير الدوائي Medical management:

يجب البدء الفوري بالأدوية المضادة للفطور الجهازية بمجرد الشك بتشخيص AIFRS، تعتبر مركبات Amphotericin B حجر الأساس في التدبير الدوائي (53). إن amphotericin B هو مضاد فطري واسع الطيف، ينتج بواسطة Streptomyces nodosus. يؤثر هذا المضاد الفطري في الخلايا الفطرية عن طريق ارتباطه بمركب Ergosterol، والذي هو أحد المكونات الأساسية لجدار الخلية الفطرية، مما يعدل نفوذية هذا الجدار مؤدياً إلى خروج المكونات داخل الخلوية إلى الخارج، إضافةً إلى تحطم الجدار الخلوي وبالتالي موت الخلية الفطرية (صورة-18).



صورة-19: شكل ترسيمي يوضح آلية تأثير Amphotericin B في جدار الخلية الفطرية.

2018 Scott-Brown's otorhinolaryngology and head and neck surgery, 8th edition; Volume 1, Fungal rhinosinusitis.

إن Amphotericin B يمكن أن يكون قاتلاً أو مثبطاً للفطور اعتماداً على التراكيز المستخدمة منه (54). من المعروف أن الأشكال التقليدية من الدواء تسبب العديد من التأثيرات الجانبية والتي أهمها السمية الكلوية Nephrotoxicity واضطراب الشوارد Electrolyte disturbances، خصوصاً انخفاض البوتاسيوم Hypokalemia وانخفاض المغنزيوم Hypomagnesemia.

يعتبر Liposomal amphotericin B (LAB) الخط الأول والشكل المفضل من هذا الدواء بسبب تأثيراته الجانبية الأقل، كما أنه أدى إلى تحسن المشعرات العلاجية، ولكنه أعلى تكلفة بكثير من الأشكال التقليدية للدواء مثل Amphotericin B deoxycholate (55, 56).

تعتمد الجرعة المثالية من LAB على امتداد المرض وحالة المريض العامة، حيث يجب أن يستخدم بجرعات عالية (10 ملغ/كغ/ اليوم) في حال امتداد الانتان إلى الدماغ أو عند المرضى الذين خضعوا لزرع أعضاء صلبة (57). ينصح بالاستمرار في استخدام هذه الجرعات العالية عند المرضى الذين يستقر عندهم المرض أو يتحسن ولو بشكل جزئي. أما في حال تطور المرض وعدم الاستجابة على الخط الأول، فينصح بإشراك

Posaconazole أو Isavuconazole مع الخط الأول. من جهة أخرى، ينصح باستخدام جرعات أقل (5ملغ/ كغ/اليوم) في حال تسببت الجرعات العالية بسمية جهازية مثل السمية الكلوية أو اضطراب الشوارد (58).

يمكن التفكير باستخدام الأشكال التقليدية من Amphotericin B مثل Amphotericin B deoxycholate بجرعة 1-1.5 ملغ/ كغ/ اليوم في الحالات التي لا تتوفر فيها الأشكال المثالية من الدواء كما في العديد من البلدان النامية. كما يستخدم Posaconazole كعلاج فموي للصيانة عند المرضى بعد شفائهم من المرض (59).

حقن Amphotericin B عبر الجلد في منطقة خلف المقلة لتدبير الإصابة الحجاجية

:Transcutaneous retrobulbar amphotericin-B injection in orbital disease

يعد الحقن الموضعي لدواء LAB ضمن مخروط الحجاج Intraconal space في حالات الإصابات الحجاجية الباكرة قبل أن تفقد الأنسجة حيويتها خياراً قيماً، حيث يسمح ذلك للدواء بالوصول إلى الأنسجة المصابة بتراكيز عالية وبالتالي تجنب التأثيرات الجانبية للجرعات العالية من للأدوية الجهازية. لقد أظهرت بعض الدراسات أن هذا الإجراء يمكن أن يجنب المريض الحاجة إلى إجراء تفريغ للحجاج (60).

مركبات Triazoles:

تعمل مركبات Triazoles من خلال تثبيط طريق تركيب Ergosterol (صورة-18). يعتبر كل من Isavuconazole و Posaconazole من صنف مركبات Triazoles، حيث تعتبر هذه الأدوية من الأدوية الحديثة نسبياً في تدبير AIFRS، حيث أظهر كل من هذه المركبات فعالية عالية في معالجة فطور Mucorales مقارنة بباقي مركبات **Triazoles** (61). في حين تظهر مركبات Triazoles الأخرى مثل Voriconazole و Itraconazole و Fluconazole فعالية منخفضة ضد فطور Mucorales. أظهرت

الدراسات أن فعالية كل من Posaconazole و Isavuconazole ضد فطور Mucorales تعتمد على نوع الفطور، كما يمكن استخدام كلا النوعين من المركبات بقصد Salvage therapy (62).

المعالجة التشاركية Combination therapy:

إن المعالجة التشاركية بين عدة أصناف من الأدوية تعتبر شائعة في تدبير المرضى المضعفين مناعياً بشدة. تمتلك هذه الطريقة في التدبير بعض الفوائد السريرية مثل الاستفادة من الآثار التآزرية لمجموعة الأدوية المستخدمة، إضافة إلى توسيع طيف التأثير ضد العوامل الممرضة مقارنة بالمعالجة الأحادية Monotherapy (63).

يستخدم Amphotericin B بشكل شائع بالتشارك مع مضادات الفطور الأخرى مثل مركبات Echinocandins مثل Caspofungin و Micafungin. تتضمن الية تأثير مركبات Echinocandins تثبيط تركيب β-(1,3)-D-glucan والذي هو أنزيم أساسي في الحفاظ على جدار الخلية الفطرية (صورة-18). أظهرت إحدى الدراسات من نمط Retrospective دليلاً على وجود تأثير تازري بين مركبات Polyenes مثل Amphotericin B و مركبات Echinocandins، حيث تم إجراء هذه الدراسة على مجموعة من مرضى السكري المصابين بمرض AIFRS، وأظهرت نتائج هذه الدراسة أن المرضى الذين تلقوا معالجة تشاركية كانت نتائج تدبيرهم أفضل من المرضى الذين تلقوا معالجة أحادية بمركبات Polyenes وحدها(64).

2. التهاب الجيوب الفطري الغازي المزمن Chronic Invasive Fungal Rhinosinusitis (CIFRS) :

يشبه هذا المرض كثيراً AIFRS من ناحية الآلية الإمراضية، إلا انه يأخذ مساراً أكثر إزماناً حيث يمتد على عدة أشهر أو سنوات، كما أنه يحدث غالباً عند المرضى أسوياء المناعة (35 ,6). نتيجة السير السريري البطيء لهذا المرض، يمكن أن يتظاهر بشكل خفي على شكل سيلان أنفي مدمى، أو انسداد أنفي وحيد الجانب، أو استكراه الرائحة Cacosmia، أو حتى على شكل كتلة في الجوف الأنفي أو الجيوب الأنفية والتي يمكن أن تسبب جحوظاً في كرة العين. تشمل المناطق الأخرى التي يمكن أن يحدث من خلالها الغزو الفطري الجيب

الفكي مما يسبب تغيراً في الجلد المغطي للمنطقة، أو قاعدة القحف الأمامية مما يسبب أعراضاً عصبية. يمكن لهذه التظاهرات السريرية أن تؤدي إلى تشخيص خاطئ بوجود خباثة (3). كما هو الحال في AIFRS، من الشائع أن تكون العوامل المسببة هي فطور الرشاشيات Aspergillus و فطور Mucor (35).

يلعب الطبقي المحوري المعزز بالحقن دوراً هاماً في التشخيص، حيث تشمل العلامات الشعاعية المميزة تآكل العظم و Hyper attenuation (3). كما ذكر في السابق، يمكن لهذه العلامات أن تؤدي إلى تشخيص خاطئ بوجود خباثة. يمكن أن يعطي المرنان مع الحقن معلومات حول عمق الغزو، أو وجود تعزيز سحائي، أو إصابة الجيب الكهفي (35). يلعب الفحص النسيجي دوراً أساسياً في وضع التشخيص من خلال إظهار وجود غزو فطري للمخاطية و للأنسجة الوعائية العصبية (6).

إن تدبير CIFR يشبه إلى حد كبير تدبير AIFRS من ناحية التنضير الجراحي الواسع واستخدام مضادات الفطور الجهازية. بعكس AIFRS، إن ضبط الحالة المناعية لا يعتبر من العوامل المتعلقة بالتدبير كون هذا المرض يحدث بشكل أشيع لدى المرضى أسوياء المناعة (35).

3. التهاب الجيوب الفطري الغازي الحبيبومي المزمن Chronic Granulomatous Invasive Fungal Rhinosinusitis (CGIFRS):

يوجد هذا المرض بشكل أكثر شيوعاً في شمال أفريقيا والشرق الأوسط وآسيا مقارنة مع العالم الغربي، ويحدث لدى أسوياء ومضعفي المناعة على حدٍ سواء (3).

كما هو الحال في AIFRS وCIFRS، يحدث في هذا المرض غزو فطري للمخاطية والأنسجة بعدها (6). إن العامل الممرض النموذجي للمرض هو الرشاشيات Aspergillus (35). إن ما يميز CGIFRS نسيجياً هو تشكل حبيبومات غير متجبنة Non-caseating granulomas. يمكن لهذا المرض أن يتواجد مع أنماط أخرى من التهابات الجيوب الفطرية.

يتم تدبير CGIFRS، مثل باقي أنماط التهابات الجيوب الفطرية الغازية الأخرى، من خلال التنضير الجراحي الواسع و استخدام مضادات الفطور الجهازية (65).

القسم الثاني

الدراسة العملية

ويشمل أربعة فصول:

الفصل الأول: المواد والطرائق.

الفصل الثاني: النتائج الإحصائية.

الفصل الثالث: المناقشة .

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات.

الفصل الأول

المواد والطرائق

1- تصميم الدراسة:

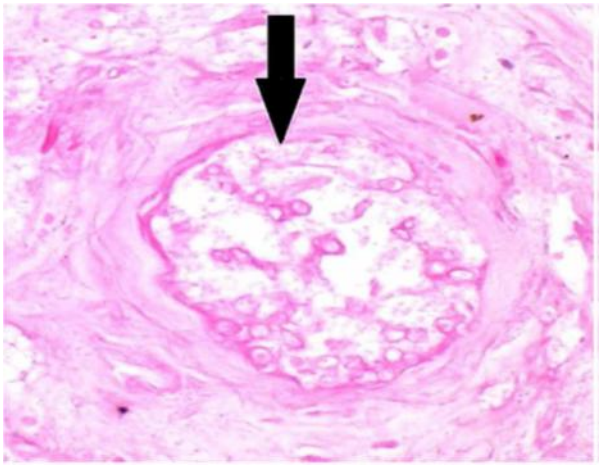
دراسة رقابية تقدمية Prospective observational study.

2- مجموعة الدراسة:

شملت الدراسة المرضى المصابين بالتهاب الجيوب الفطري الغازي الحاد الذين تم قبولهم في الشعبة الأذنية في مشفى المواساة الجامعي.

3- معايير الدخول في الدراسة:

1. المرضى المصابون بالتهاب الجيوب الفطري الغازي الحاد.
2. مقبولون في الشعبة الأذنية في مشفى المواساة الجامعي.
3. ثبت التشخيص عندهم بالخزعة والتشريح المرضي (صورة-19).



صورة–20: فحص نسيجي لعينة مرضية باستخدام تلوين الهيماتوكسيلين أيوزين، يظهر وجود غزو للأوعية الدموية بخيوط فطرية، مما يتوافق مع تشخيص AIFRS.

4- معايير الاستبعاد من الدراسة:

1. المرضى المصابون بأنماط أخرى من داء الفطار العفني (الرئوي، الهضمي، الجلدي، المنتشر).

2. أي مريض لا يحتوي ملفه على المعلومات اللازمة للدراسة.

3. المرضى الذين لم يكملوا العلاج أو رفضوا المشاركة في الدراسة.

5- مكان الدراسة ومدتها الزمنية:

مكان الدراسة: قسم أمراض الأذن والأنف والحنجرة والرأس والعنق وجراحتها في مشفى المواساة الجامعي– كلية الطب البشري– جامعة دمشق.

المدة الزمنية للدراسة: الفترة الممتدة بين كانون الثاني 2021 وتموز 2022.

6- المواد والطرائق:

1- الموارد المتاحة في قسم أمراض الأذن والأنف والحنجرة والرأس والعنق وجراحتها في مشفى المواساة الجامعي والمخصصة لمتابعة هذه الحالات.

2- المنظار الليفي المرن المتواجد في العيادة الأذنية لتقييم المرضى سواء عند مراجعتهم الأولى أو في المتابعة بعد العمل الجراحي.

3- أدوات جراحة الجيوب التنظيرية المتواجدة في عمليات قسم الأذن والأنف والحنجرة والرأس والعنق وجراحتها.

أجريت العمليات الجراحية لكافة المرضى تحت التخدير العام باستخدام البروبوفول مع تقديم غازات التخدير والأوكسجين عبر أنبوب رغامي من قبل جراحين متمرسين من المشرفين الذين يقومون بإجراء هذه العمليات في القسم.

7- المتغيرات المدروسة وطريقة قياسها:

تمت مراجعة التاريخ الطبي والشخصي لكل مريض مع التركيز على جوانب تشمل الخصائص الاجتماعية والديموغرافية (العمر والجنس) ، والسمات السريرية، والأمراض المرافقة (مثل داء السكري ، وأمراض نقص المناعة ، والعدوى السابقة بمرض COVID-19 الذي أكده تفاعل البوليميراز المتسلسل PCR أو التصوير المقطعي المحوسب للصدر CT chest) ، والموجودات الشعاعية ، والموجودات العينية ، والأدوية السابقة التي تم تلقيها (مثل الستيروئيدات الجهازية ، والأدوية المثبطة للمناعة) ، والفاصل الزمني بين ظهور الأعراض و بدء العلاج ، والفحوصات التشريحية المرضية ، والفحص المجهري المباشر و / أو الزرع الفطري، واستراتيجيات التدبير والمتابعة لمدة 3 أشهر. تم إجراء تنظير الأنف (للتقييم البصري لتجويف الأنف باستخدام المنظار الليفي الصلب أو المرن) والتقييم الشعاعي لتجويف الأنف والجيوب الأنفية والحجاج والجهاز العصبي المركزي (CNS) باستخدام التصوير المقطعي المحوسب و / أو التصوير بالرنين المغناطيسي لتحديد مدى انتشار المرض.

تم تصنيف المرضى إلى أربع مراحل وفقاً لامتداد الإصابة (جدول-4).

(جدول-4): نظام التصنيف المرحلي المقترح لالتهاب الجيوب الفطري الغازي الحاد.

المرحلة	امتداد الإصابة
الأولى	إصابة مخاطية جوف الأنف
الثانية	إصابة مخاطية الجيوب جانب الأنف
الثالثة	إصابة الحجاج
الرابعة	إصابة الجملة العصبية المركزية

تحليل البيانات: بالاستعانة بالبرامج الإحصائية المناسبة (Excel) و (SPSS) أدخلت البيانات ورسمت الجداول الإحصائية، وأُجريت الاختبارات الإحصائية المناسبة، حيث تم استخدام اختبار Pearson Chi-square من أجل دراسة الارتباط بين معدل الوفاة ومجموعة من المتغيرات المتعلقة بالمرضى. تم رسم منحنيات النجاة Survival curves باستخدام اختبار Kaplan–Meier بهدف مقارنة المنحنيات المختلفة. تم استخدام اختبارات الانحدار Log Rank (Mantel-Cox) و Cox regression من أجل دراسة العوامل الإنذارية للمرض.

8- الاعتبارات الأخلاقية Ethical considerations:

- لا تشمل الدراسة في أي من إجراءاتها أو تقنياتها أو المواد والبرامج المستخدمة فيها ما يشكل خطراً على المريض.
- إحاطة المرضى المشاركين وذويهم بشرح كامل عن الدراسة.
- أخذ موافقة مستنيرة لمن يوافق من المرضى على الانضمام الى مجموعة الدراسة.

- الالتزام الكامل باحترام خصوصيات المرضى وسرية كل ما يتعلق بالمعلومات الخاصة بهم وفق المعايير الاخلاقية للبحث العلمي المعتمدة في جامعة دمشق والتي تتماشى مع المعايير الأخلاقية العالمية لإعلان هلسنكي.

استبيان جمع المعلومات

استمارة جمع البيانات في البحث العلمي

نتائج التدبير الدوائي والجراحي لمرضى التهاب الجيوب الفطري الغازي الحاد في مشفى المواساة الجامعي

رقم الاستمارة:

اسم المريض: العمر: الجنس:

السكن: المهنة: رقم الهاتف:

الأمراض المرافقة:

السوابق الدوائية:

الإصابة بالكوفيد-١٩: موجود\ غائب

التظاهرات السريرية البدئية:

إصابة الحجاج: موجود\ غائب

موجودات الطبقي المحوري:

موجودات المرنان:

مرحلة المرض: مرحلة ١، مرحلة ٢، مرحلة ٣، مرحلة ٤.

جهة الإصابة: اليمين\ اليسار\ كلا الجهتين

القطر المسبب:

المدة الفاصلة بين ظهور الأعراض السريرية وبدء التدبير:

عدد التداخلات الجراحية:

الأدوية المستخدمة في التدبير:

نتائج المتابعة من لحظة قبول المريض ولمدة ٣ أشهر بعد التخريج: شفاء \ وفاة

الفصل الثاني

النتائج الإحصائية

1. حجم العينة:

بلغ عدد المرضى 82 مريضاً، استبعد 12 منهم لأسباب مختلفة (جدول-5). وبناء على ذلك كان العدد النهائي للمرضى الذين شاركوا في الدراسة هو 70 مريضاً (36 ذكراً – 34 أنثى).

(جدول-5) استبعاد المرضى: الأسباب وعدد الحالات.

سبب الاستبعاد	عدد الحالات
سجلات طبية غير مكتملة	8
علاج غير مكتمل	3
رفض المشاركة	1

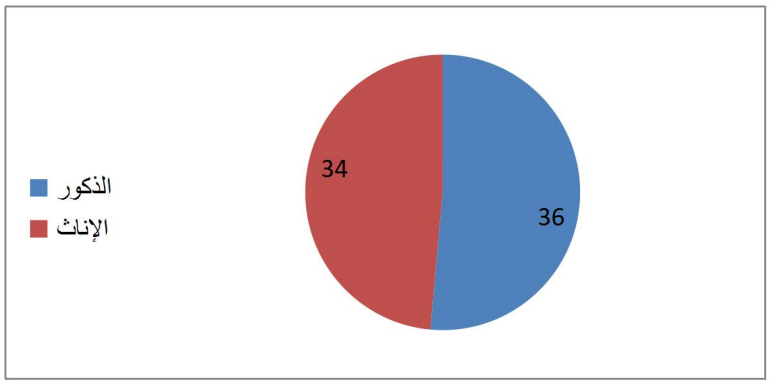
2 – توزع العينة الداخلة في الدراسة حسب المعطيات الديموغرافية (جدول-6):

2-1 توزع العينة حسب العمر:

بلغ متوسط عمر المرضى 52.5 ± 14.2 سنة، وتراوحت أعمارهم من 24 إلى 89 سنة.

2-2 توزع العينة حسب الجنس:

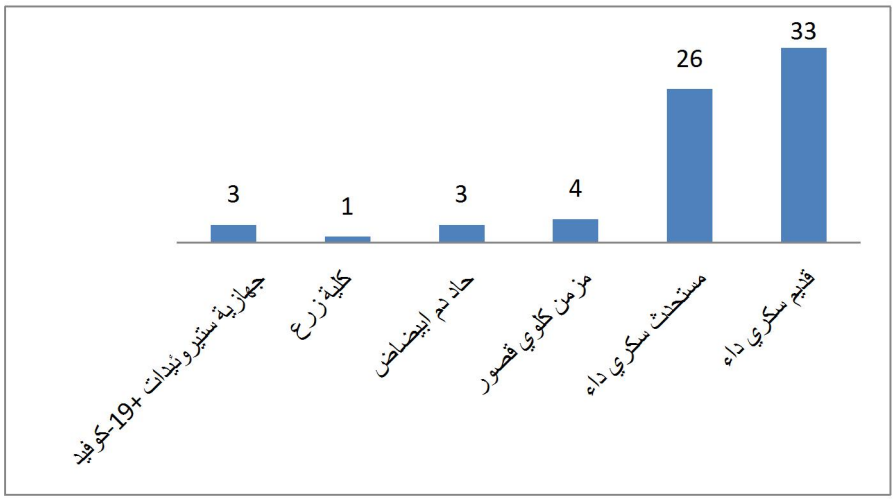
بلغ عدد الذكور 36 مريض بنسبة 51.4% وعدد الإناث 34 مريضة بنسبة 48.6% .



مخطط –1: توزع العينة حسب الجنس

3.2. توزع العينة حسب الأمراض المرافقة:

كان الداء السكري هو عامل الخطر الرئيسي عند 59 مريضاً، حيث وجد لدى 33 من المرضى داء سكري قديم، بينما وجد أن 26 مريضاً قد تطور لديهم داء سكري مستحدث غير مكتشف سابقاً. كان لدى 30 مريضاً من مرضى الداء السكري قصة إيجابية للإصابة بالكوفيد–19 مع استخدام الستيروئيدات الجهازية في تدبيره، حيث كان 13 مريضاً منهم من مرضى الداء السكري القديم و 17 مريضاً منهم من مرضى الداء السكري المستحدث. أظهرت الدراسة الحالية أن القصور الكلوي المزمن كان عامل الخطر الرئيسي للإصابة عند 4 مرضى، بينما وجد ابيضاض الدم الحاد عند 3 من المرضى. وجد في دراستنا أن مريضاً واحداً فقط قد خضع لعملية زرع كلية مع وضعه على أدوية مثبطة للمناعة، بينما كان عامل الخطر الوحيد المكتشف لدى 3 مرضى هو الإصابة بالكوفيد–19 مع استخدام الستيروئيدات الجهازية في سياق تدبير هذا الخمج (مخطط–2).

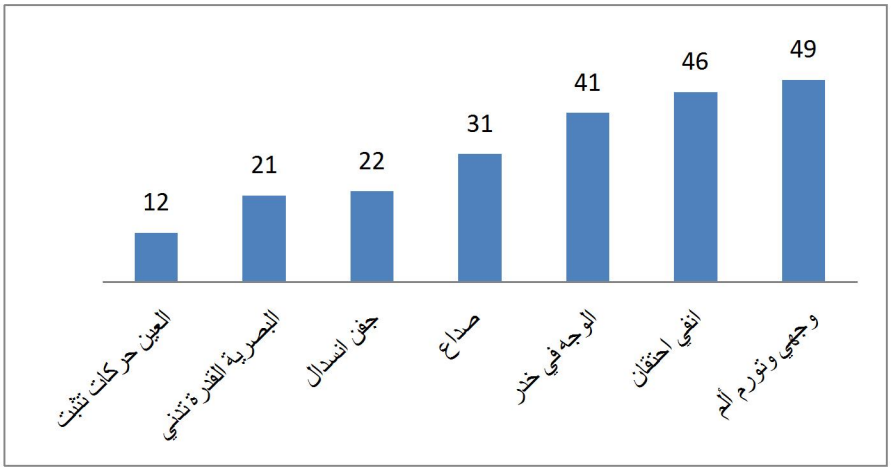


مخطط-2: يوضح عدد مرضى العينة تبعاً للأمراض المرافقة.

4.2. توزع العينة حسب التظاهرات السريرية البدئية:

كان الألم والتورم الوجهي من التظاهرات البدئية للمرض عند 49 من المرضى، بينما كان الاحتقان الأنفي موجوداً لدى 46 مريضاً. راجع 41 من المرضى بشكوى خدر في الوجه، بينما تظاهر الصداع لدى 31 من المرضى. كان التظاهر البدئي للمرض عند 22 مريضاً هو انسدال جفن. بالمقابل، وجد تدني القدرة البصرية عند 21 من مرضى العينة، وكان لدى 12 من المرضى المشاركين في الدراسة تثبت في حركات كرة العين (صورة-20) (مخطط-3).

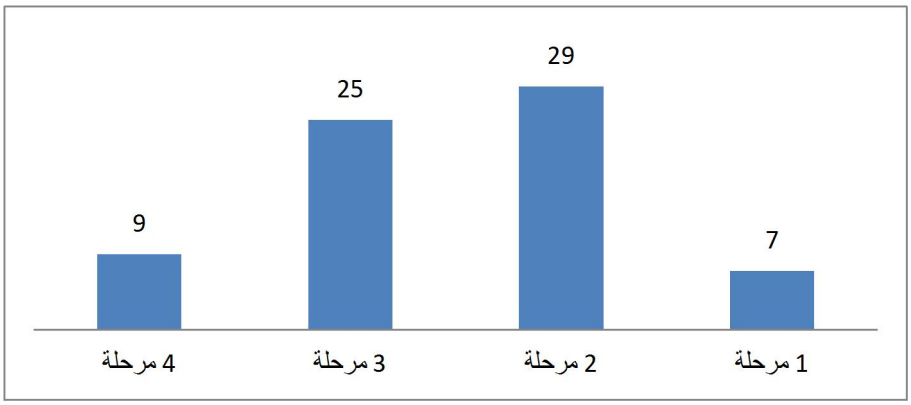
صورة–21: منظر سريري لمريض AIFRS يظهر وجود إطراق، وقضأ، مع توذم وتغير في لون الأجفان ومنطقة ما حول الحجاج.



مخطط–3: يوضح عدد مرضى العينة تبعاً للتظاهرات السريرية البدئية.

5.2. توزع العينة حسب مرحلة المرض:

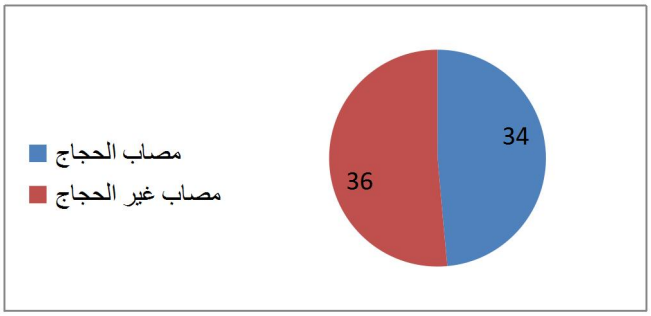
تم إجراء طبقي محوري مع أو دون مرنان لكل المرضى، وبناءً على الموجودات الشعاعية والسريرية تم تحديد مرحلة المرض. كانت الإصابة محدودة ضمن مخاطية الأنف (مرحلة 1) عند 7 مرضى، بينما امتدت الإصابة إلى الجيوب جانب الأنف (مرحلة 2) عند 29 مريضاً. بالمقابل، وجد أن 25 من المرضى لديهم إصابة ضمن الحجاج (مرحلة 3)، و 9 مرضى لديهم امتداد للإصابة إلى داخل القحف (مرحلة 4) (مخطط–4).



مخطط-4: يوضح عدد المرضى تبعاً لمرحلة الإصابة.

6.2. توزع العينة حسب إصابة الحجاج:

كان لدى 34 مريضاً إصابة بالحجاج (مرضى المرحلة 3 مع مرضى المرحلة 4)، وكانت الإصابة في الجهة اليمنى عند 19 من المرضى، بينما كانت الإصابة في الجهة اليسرى عند 13 مريضاً. بالمقابل، وجد أن الإصابة الحجاجية ثنائية الجانب عند 2 من المرضى (مخطط-5).



مخطط-5: يوضح نسبة المرضى تبعاً للإصابة الحجاجية.

7.2. المدة الفاصلة بين بدء الأعراض السريرية وبدء التدبير:

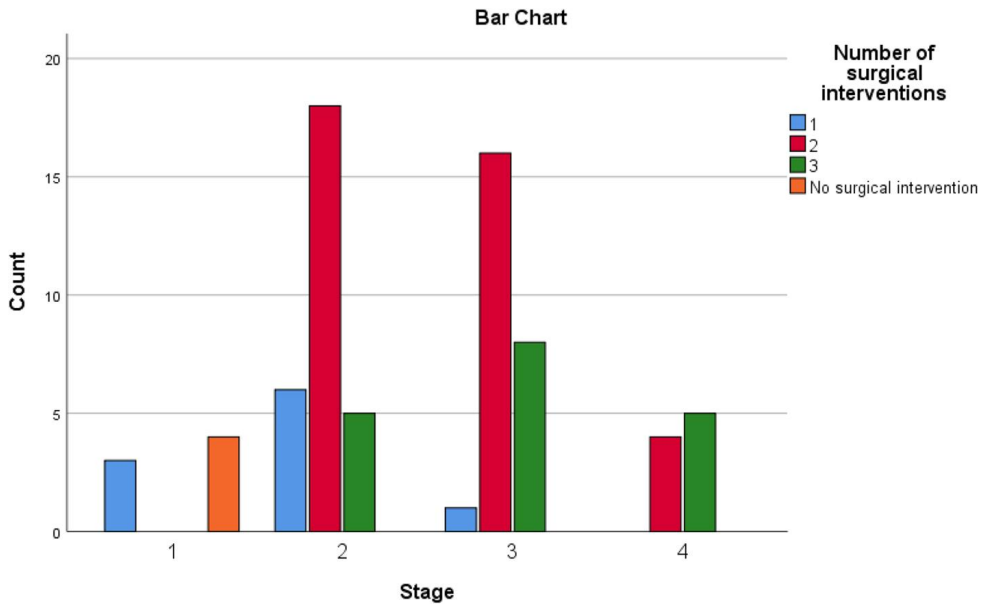
تراوحت المدة الفاصلة بين بدء الأعراض السريرية والبدء بالتدبير بين 4 و21 يوماً (بمتوسط حسابي 9.2 يوماً) بالنسبة للمرضى الذين لم يكن لديهم إصابة حجاجية، بينما تراوحت بين 2 و13 يوماً (بمتوسط حسابي 6.5 يوماً) بالنسبة للمرضى الذين كان لديهم إصابة حجاجية.

8.2. توزع العينة حسب طرق تدبير المرض:

تم استخدام الأدوية المضادة للفطور إضافة إلى التنضير الجراحي في تدبير 66 من مرضى العينة، بينما عولج بقية المرضى الأربعة باستخدام الأدوية المضادة للفطور دون الحاجة لإجراء تنضير جراحي.

تم إجراء التنضير الجراحي للمرضى عن طريق جراحة الجيوب التنظيرية، واحتاج الأطباء إلى استخدام المداخل الجراحية الخارجية إضافة إلى الجراحة التنظيرية لدى 4 من المرضى. تم إجراء تفريغ للحجاج لدى 4 من مرضى العينة.

تراوح عدد التداخلات الجراحية بين 1–3 (بمتوسط حسابي 2.1)، حيث احتاج 10 من المرضى إلى إجراء التنضير الجراحي مرة واحدة فقط، بينما احتاج 38 من المرضى إلى إعادة التنضير الجراحي مرتين، واضطر 18 مريضاً إلى إعادة التنضير الجراحي ثلاثة مرات (مخطط–6).



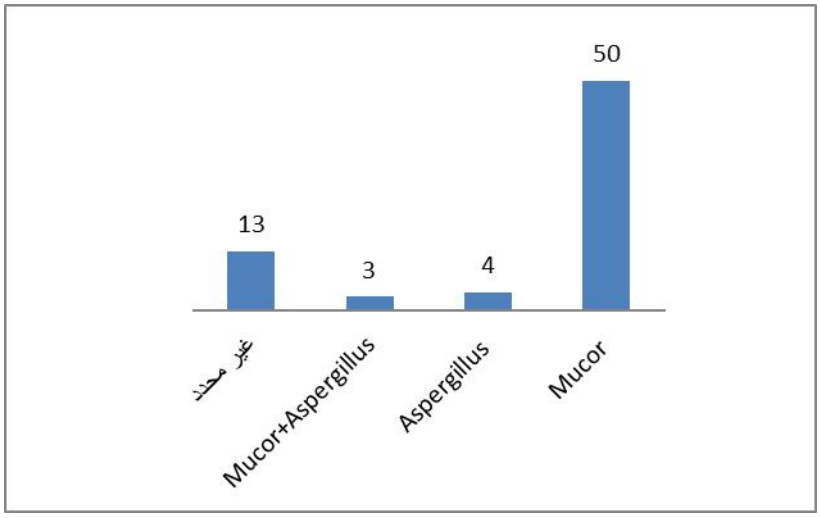
مخطط–6: يوضح عدد التداخلات الجراحية التي أجريت تبعاً لمرحلة المرض.

9.2. توزع العينة حسب نوع الفطر المسبب:

تم إرسال عينات مرضية إلى الفحص المجهري المباشر أو الزرع الفطري لتحديد نوع الفطر المسبب. كان Mucor الفطر المسبب لدى 50 مريضاً (صورة–21). بينما كان Aspergillus الفطر المسبب لدى 4 من

المرضى. بالمقابل، وجد أن الخمج لدى 3 من المرضى ناتجاً عن كلا النوعين من الفطور. لم نتمكن من تحديد نوع الفطر المسبب في 13 مريضاً بسبب عدم وجود بيانات كافية (مخطط-7).

صورة-22: منظر مجهري لفطور من فصيلة Mucor في عينة زرع فطري، مع تلوين باستخدام Lactophenol cotton blue stain.



مخطط-7: يوضح الفطر المسبب للمرض في عينة الدراسة.

10.2. التدبير الدوائي:

تم استخدام LAB بالطريق الوريدي في تدبير جميع مرضى العينة، حيث تراوحت الجرعة اليومية المستخدمة منه 2-3 ملغ/ كغ، أي ما يعادل 150-250 ملغ (بمتوسط حسابي 170.6 ملغ).

تراوحت مدة العلاج بين 4–12 أسبوعاً (بمتوسط حسابي 8.6 أسبوعاً).

تم تخريج جميع المرضى على المضاد الفطري الفموي Posaconazole كجرعة صيانة لمدة شهر.

حدث نكس للمرض عند 10 من المرضى، حيث أعيد قبولهم في المشفى وخضعوا لإعادة التنضير الجراحي والعلاج الدوائي باستخدام LAB.

تمت متابعة المرضى لمدة 3 أشهر بعد الشفاء، حيث كان العدد الكلي للوفيات 25 مريضاً.

جدول–6: المتغيرات المدروسة لمرضى AIFRS الداخلين ضمن عينة الدراسة (n=70).

المتغيرات المدروسة	No. (%)
العمر **(المتوسط الحسابي± الانحراف المعياري، المدى)**	52.5 ± 14.2، 24–89 سنة
الجنس	
ذكر	36 (51.4)
أنثى	34 (48.6)
الأمراض المرافقة/ عوامل الخطر	
داء سكري قديم	33 (47.1)
داء سكري مستحدث	26 (37.1)

قصور كلوي مزمن	4 (5.7)
ابيضاض دم حاد	3 (4.3)
زرع كلية	1 (1.4)
داء Covid-19 + ستيروئيدات جهازية	3 (4.3)
التظاهرات السريرية	
ألم وتورم وجهي	49 (70)
صداع	31 (44.3)
خدر في الوجه	41 (58.6)
احتقان أنفي	46 (65.7)
تدني القدرة البصرية	21 (30)
انسدال جفن	22 (31.4)
تثبت حركات كرة العين	12 (17.1)
المرحلة	
مرحلة 1	7 (10)
مرحلة 2	29 (41.4)
مرحلة 3	25 (35.7)

مرحلة 4	9 (12.9
الحجاج	
إصابة الحجاج	34 (48.6)
عدم إصابة الحجاج	36 (51.4)
جهة الإصابة	
الأيمن	40 (57.1)
الأيسر	28 (40)
كلا الجهتين	2 (2.9)
الفطر المسبب	
Mucor	50 (71.4)
Aspergillus	4 (5.7)
كلا النوعين	3 (4.3)
لا يوجد بيانات	13 (18.6)
النتائج العلاجية	
شفاء	45 (64.3)
وفاة	25 (35.7)

تمت دراسة العلاقات التالية:

- **دراسة العلاقة بين معدل البقاء على قيد الحياة Survival rate ومتغيرات المريض Patient characteristics:**

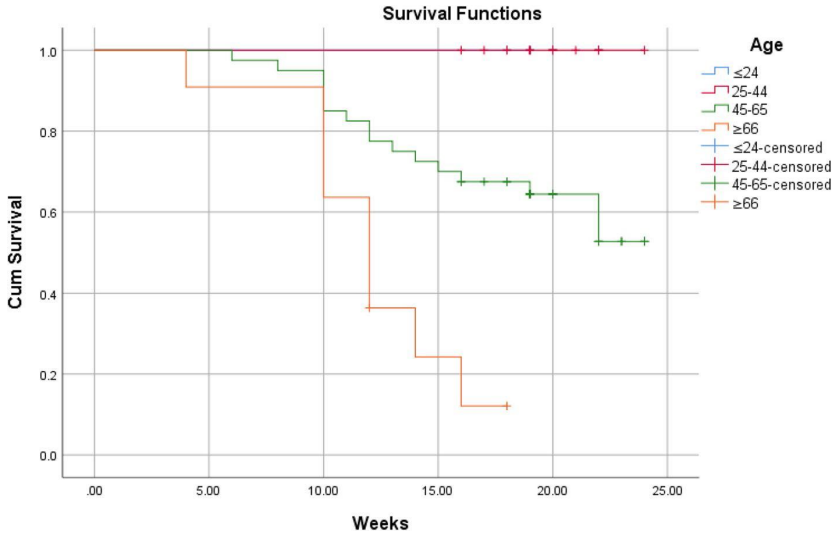
باستخدام التحليل الاحصائي Kaplan–Meier survival analysis والاختبار الإحصائي Log Rank test (Mantel–Cox) حيث كانت النتائج كالتالي:

كان معدل البقاء على قيد الحياة الكلي قصير الأمد The overall short–term survival rate يساوي 64.3 %.

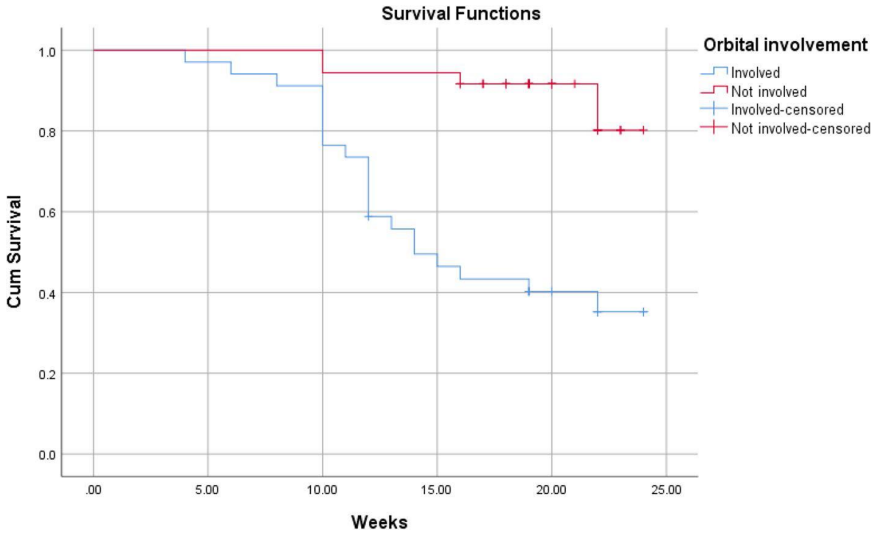
أبدت العلاقة الرابطة بين معدل البقاء على قيد الحياة وجنس المريض قيمة غير مهمة إحصائيا (P = 0.7).

بينما أبدت العلاقة الرابطة بين معدل البقاء على قيد الحياة وكل مما يلي قيمة مهمة إحصائياً:

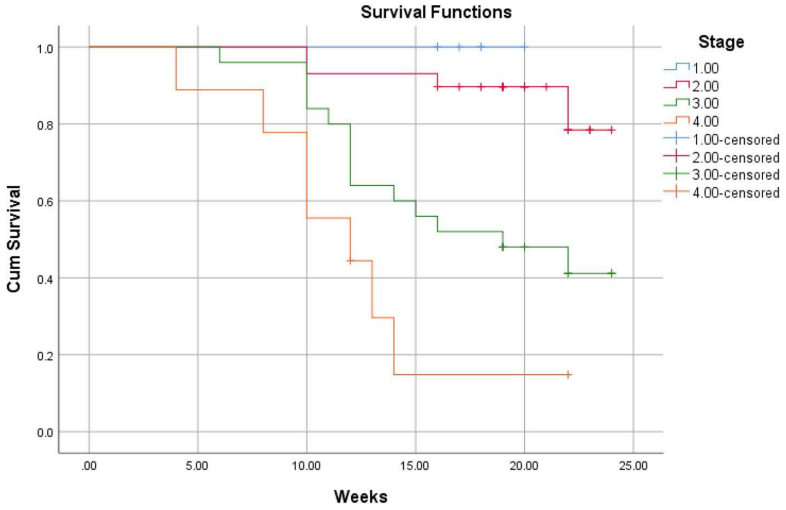
العمر (P = 0.0004)، إصابة الحجاج (P ≤ 0.0001)، مرحلة المرض (P ≤ 0.0001)، المرض المرافق (P = 0.0002) (مخطط 8، مخطط 9، مخطط 10، مخطط 11).



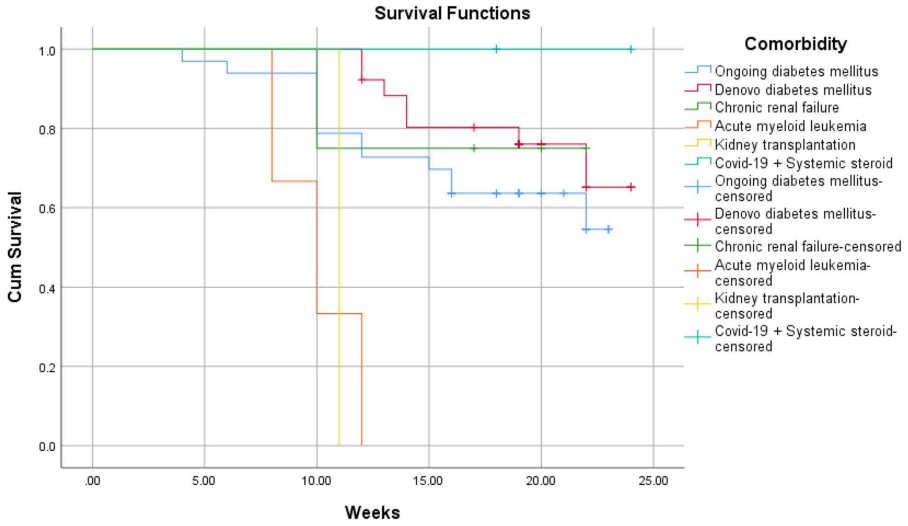
مخطط–8: منحنيات النجاة لكابلان– ماير نسبة إلى العمر



مخطط–9: منحنيات النجاة لكابلان– ماير نسبة إلى الإصابة الحجاجية



مخطط–10: منحنيات النجاة لكابلان– ماير نسبة إلى مرحلة المرض



مخطط-11: منحنيات النجاة لكابلان- ماير نسبة إلى الأمراض المرافقة

- **دراسة العلاقة بين معدل الوفاة Mortality rate ومتغيرات المريض:**

باستخدام التحليل الإحصائي Chi-square univariate analysis ، أظهرت النتائج عدم وجود ارتباط إحصائي مهم بين معدل الوفاة وكل من المتغيرات التالية: الجنس (P = 0.7) ، المرض المرافق (P = 0.07) ، نوع الفطر المسبب (P = 0.2). بينما كانت العلاقة بين معدل الوفاة وعمر المريض مهمة إحصائياً، حيث كان معدل الوفاة أعلى بين المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 65 سنة (81.8%, P-value = 0.0001).

كما وجد ارتباط مهم إحصائياً بين إصابة الحجاج ومعدل الوفاة الذي كان أعلى عند المرضى الذين لديهم إصابة بالحجاج مقارنة بالمرضى الذين ليس لديهم إصابة بالحجاج

(61.8 vs. 11.1%, P-value < 0.0001)

أبدت العلاقة الرابطة بين معدل الوفاة ومرحلة المرض قيمة مهمة إحصائياً (P-value < 0.0001) حيث كان معدل الوفاة أعلى بشكل واضح بين مرضى المرحلتين الثالثة والرابعة (56%, 77.8%, respectively). بينما أظهرت دراسة العلاقة بين معدل الوفاة والمرض المرافق قيمة غير مهمة إحصائياً (P-value = 0.07).

ارتبطت الفترة الفاصلة بين بدء أعراض المرض ومباشرة العلاج بشكل مهم بمعدل الوفاة حيث كانت قيمة P مهمة إحصائياً (P-value < 0.0001).

جدول–7: دراسة العلاقة بين معدل الوفاة ومتغيرات المريض.

المتغير	وفاة	نجاة	Pearson Chi–square value	P–value
العمر				
≤24 (n=1)	**0.00**	**1 (100%)**	**21.059**	**0.0001**
25–44 (n=18)	**0.00**	**18 (100%)**		
45–65 (n=40)	**16 (40%)**	**24 (60%)**		
>65 (n=11)	**9 (81.8%)**	**2 (18.2%)**		
الجنس				
ذكر (n = 36)	**12 (33.3%)**	**24 (66.7%)**	**0.183**	**0.6**
أنثى (n = 34)	**13 (38.2%)**	**21 (61.8%)**		
الحجاج				
إصابة الحجاج (n = 34)	**21 (61.8%)**	**13 (38.2%)**	**19.541**	**0.0001>**
عدم إصابة الحجاج (n = 36)	**4 (11.1%)**	**32 (88.9%)**		
المرحلة				
مرحلة 1 (n = 7)	0.00	7 (100%)	21.375	0.0001>

مرحلة 2 (n = 29)	4 (13.8%)	25 (86.2%)		
مرحلة 3 (n = 25)	14 (56%)	11 (44%)		
مرحلة 4 (n = 9)	7 (77.8%)	2 (22.2%)		
الأمراض المرافقة				
داء السكري القديم (n = 33)	**13 (39.4%)**	**20 (60.6%)**	**10.136**	**0.07**
داء السكري مستحدث (n = 26)	**7 (26.9%)**	**19 (73.1%)**		
القصور الكلوي المزمن (n = 4)	**1 (25%)**	**3 (75%)**		
ابيضاض الدم الحاد (n = 3)	**3 (100%)**	**0.00**		
زرع الكلية (n = 1)	**1 (100%)**	**0.00**		
داء Covid-19 + الستيروئيدات الجهازية (n = 3)	**0.00**	**3 (100%)**		
الفطر المسبب				
Mucor (n = 50)	17 (34%)	33 (66%)	4.462	0.2
Aspergillus (n = 4)	3 (75%)	1 (25%)		
كلا النوعين (n = 3)	0.00	3 (100%)		
لا يوجد بيانات (n = 13)	5 (38.5%)	8 (61.5%)		
توقيت البدء بالعلاج من لحظة ظهور أعراض المرض				
≥7 أيام (n=39)	**23 (59%)**	**16 (41%)**	**20.813**	**>**

14–8 يوماً (n=28)	**2 (7.1%)**	**26 (92.9%)**	**0.0001**
21–15 يوماً (n=3)	**0.00**	**3 (100%)**	

- **تحليل الانحدار لكوكس Cox regression analysis:**

أظهرت دراسة تحليل الانحدار لكوكس أحادي المتغير Univariate Cox regression analysis أن كل من العمر، ومرحلة المرض، وإصابة الحجاج، والمرض المرافق، له تأثير إنذاري مهم على معدل البقاء على قيد الحياة (جدول–8). من جهة أخرى، أظهر تحليل الانحدار لكوكس متعدد المتغيرات Multivariate Cox regression analysis أن كل من العمر، ومرحلة المرض، والمرض المرافق، له تأثير إنذاري مهم على معدل البقاء على قيد الحياة ($p < 0.05$)(جدول–9).

جدول–8: تحليل الانحدار لكوكس وحيد المتغير Univariate Cox regression analysis لدراسة العوامل الإنذارية المؤثرة في البقاء على قيد الحياة.

العمر	**1.135 (1.085–1.187)**	**0.0001>**
المرحلة	**3.425 (2.000–5.866)**	**0.0001>**
عدد التداخلات الجراحية	**1.187 (0.729–1.933)**	**0.490**
الحجاج		
إصابة الحجاج	**Reference**	**0.0002**
عدم إصابة الحجاج	**0.136 (0.047–0.399)**	

الأمراض المرافقة		
داء السكري القديم	Reference	
داء السكري مستحدث	0.583 (0.232–1.464)	
القصور الكلوي المزمن	0.609 (0.080–4.659)	
ابيضاض الدم الحاد	6.809 (1.821–25.461)	0.004
زرع الكلية	6.276 (0.767–51.344)	
داء Covid–19 + الستيروئيدات الجهازية	0.000 (0.000)	
الخمج بالكوفيد–19		
موجود	Reference	0.587
غائب	0.797 (0.352–1.807)	

جدول–9: تحليل الانحدار لكوكس متعدد المتغيرات Multivariate Cox regression analysis لدراسة العوامل الإنذارية المؤثرة في البقاء على قيد الحياة.

المتغير	HR (95% CI	P–value
العمر	1.184 (1.095–1.281)	0.0001>

المرحلة	6.848 (1.326–35.374)	0.022
عدد التداخلات الجراحية	0.322 (0.083–1.248)	0.101
الجنس		
ذكر	Reference	0.154
أنثى	0.453 (0.152–1.345	
الحجاج		
إصابة الحجاج	**Reference**	**0.917**
عدم إصابة الحجاج	**1.123 (0.129–9.763)**	
الأمراض المرافقة		
داء السكري القديم	Reference	0.064
داء السكري مستحدث	0.335 (0.105–1.066)	0.054
القصور الكلوي المزمن	14.146(0.956–209.413)	0.408
ابيضاض الدم الحاد	1.987 (0.391–10.101)	0.002
زرع الكلية	318.095 (8.209–12,326.636)	0.985
داء Covid-19 + الستيروئيدات الجهازية	0.000(0.000)	

الخمج بالكوفيد-19		
موجود	Reference	0.924
غائب	1.062 (0.311–3.622)	

الفصل الثالث

المناقشة

إن الهدف الرئيسي لهذه الدراسة هو تحديد نتائج تدبير AIFRS في مشفى المواساة الجامعي وتحديد العوامل المرتبطة بإنذار هذا المرض.

تمت دراسة 70 حالة خلال الفترة بين كانون الثاني 2021 وتموز 2022. أظهرت الدراسة أن متوسط عمر المرضى كان 52.5 سنة، وهو أقل من متوسط عمر المرضى الذين تمت دراستهم في دراسة مرجعية من نمط Retrospective review والتي أجريت خلال الفترة من 2009 حتى 2019، حيث كان متوسط عمر المرضى 57.3 سنة (4). إن سبب انخفاض متوسط عمر الإصابة في دراستنا قد يكون بسبب زيادة عدد المرضى الشباب المصابين بالمرض خلال وباء Covid-19 والذين كانت إصابتهم بمرض AIFRS قليلة قبل ظهور هذا الوباء.

إن الأعراض والعلامات السريرية التي يراجع بها مرضى AIFRS تكون غير نوعية، حيث لم يتم تحديد علامات أو أعراض سريرية واصمة للمرض. إن أكثر الأعراض والعلامات السريرية شيوعاً هي الوذمة الوجهية، والألم الوجهي، والحمى، والانسداد الأنفي (65,64). في دراستنا، وجد أن الألم والوذمة الوجهية ومن ثم الاحتقان الأنفي هي أكثر الأعراض التي يراجع بها المرضى. إن الشكايات الأنفية المستمرة لدى المرضى المضعفين مناعياً يجب أن تدفع الأطباء لإجراء تنظير لجوف الأنف إضافة إلى طلب مجموعة من الاستقصاءات الشعاعية التي تساعد في وضع تشخيص ومرحلة AIFRS، وبالتالي وضع خطة العلاج المناسبة لكل مريض. في الواقع، لا يوجد حتى الآن إجماع على نظام تصنيف مرحلي خاص بمرض AIFRS. إن وضع نظام تصنيف مرحلي من شأنه مساعدة الممارسين الصحيين على وضع خطة التدبير المناسبة لكل مريض وبالتالي تسريع البدء بالعلاج، والذي يؤدي بدوره إلى تحسين نتائج تدبير وإنذار هذا المرض. قمنا في دراستنا باشتقاق نظام تصنيف مرحلي مبسط بالاعتماد على دراسة مرجعية سابقة (66).

يمكن أن يساعد التقييم الشعاعي بالطبقي المحوري أو المرنان في تشخيص AIFRS ووضع خطة العلاج المناسبة. إن أكثر الموجودات الشعاعية شيوعاً هي تسمك مخاطية جوف الأنف أحادي الجانب (مرحلة 1) (4). لوحظ أن مرحلة الإصابة لأغلب المرضى في دراستنا الحالية كانت أكثر تقدماً حيث وجد أن أكثر الموجودات الشعاعية هي إصابة مخاطية الجيوب جانب الأنف (مرحلة 2) ثم إصابة الحجاج (مرحلة 3)، بالمقابل كان هناك عدد قليل من الحالات التي تمتد فيها الإصابة الى الجملة العصبية المركزية (مرحلة 4) وعدد أقل من الحالات كانت الإصابة فيها محدودة ضمن مخاطية جوف الأنف (مرحلة 1). كانت الإصابة في الغالبية العظمى من المرضى أحادية الجانب، بينما كانت الإصابة ثنائية الجانب في عدد قليل من المرضى (2.9%).

على الرغم من أن الفحص النسيجي للعينات المرضية هو ضروري لتأكيد التشخيص، يعتبر الزرع الفطري والفحص المجهري المباشر للعينات مساعداً في تحديد نوع الفطر المسبب حيث يملك كل نوع صفات عيانية مميزة (67,68). يتميز فطر Mucor بخيوطه الفطرية العريضة والكبيرة غير المحجبة والمتفرعة بزوايا ميمنة، بينما تكون الخيوط الفطرية في Aspergillus محجبة ومتفرعة بزوايا 45 درجة (68-67). تم وضع تشخيص AIFRS لكل المرضى المشاركين في الدراسة الحالية اعتماداً على نتائج التشريح المرضي، بينما تم الاعتماد على الفحص الفطري المجهري المباشر أو الزرع الفطري من أجل تحديد نوع الفطر المسبب.

تتفاوت آراء الباحثين في الأدب الطبي فيما يتعلق بالفطر المسبب لمرض AIFRS. اقترح Craig وزملاؤه أن فطر Mucor هو النوع المسبب الأكثر شيوعا (1)، بينما اقترحت دراسات أخرى أن الفطر المسبب الأكثر شيوعاً هو Aspergillus (70-69-16). خلال جائحة Covid-19، أصبح Mucor هو الفطر المسبب في الغالبية العظمى من حالات AIFRS (2). كانت الغالبية العظمى من حالات AIFRS في الدراسة الحالية ناتجة عن فطر Mucor، بينما عدد قليل من الحالات نتج عن الإصابة بفطر Aspergillus. أظهرت دراستان في الأدب الطبي أن فطر Mucor يمكن أن يكون أكثر عدوانيةً وقدرةً على غزو التراكيب العصبية والحجاجية، مما يؤدي إلى نتائج علاجية سيئة (20,71). بالمقابل أظهرت دراسات أخرى أن نوع الفطر المسبب لا يؤثر في إنذار

المرض (11, 72, 73). بكل الأحوال، لم يكن في دراستنا علاقة مهمة إحصائياً بين نوع الفطر المسبب و نتائج العلاج (P=0.2).

أظهرت العديد من الدراسات الغربية أن خباثات الدم Hematological malignancies هي أكثر عوامل الخطر لمرض AIFRS (74). بالمقابل، أظهرت معظم الدراسات التي أجريت خلال جائحة Covid-19 أن الداء السكري هو عامل الخطر الرئيسي للمرض خصوصاً في البلدان النامية ذات الدخل المنخفض أو المتوسط حيث تصعب السيطرة على هذا الداء (58-75). إن هذه الموجودات تتوافق مع نتائج دراستنا التي وجدت أن الداء السكري، سواءً كان من النمط القديم أو المستحدث، هو المرض المرافق الأكثر شيوعاً بين مرضى AIFRS.

أوصت منظمة الصحة العالمية في عام 2020 باستخدام الستيروئيدات الجهازية لتدبير الحالات الشديدة من مرض Covid-19، بينما لم تلاحظ فائدة هذه الأدوية في تدبير الحالات الخفيفة التي لم تستلزم استخدام الأوكسجين أو التهوية الآلية في التدبير (59). لسوء الحظ، أدى الاستخدام غير المضبوط للستيروئيدات الجهازية في تدبير مرضى Covid-19 الى زيادة مفاجئة في حالات AIFRS خصوصاً في البلدان النامية (60-64). أظهرت الدراسات المختلفة أن عوامل الخطر لحدوث مرض AIFRS لدى مرضى Covid-19 تتضمن ارتفاع سكر الدم، سواء بسبب مرض السكري القديم أو المستحدث الناتج عن استخدام الستيروئيدات الجهازية، ونقص مستويات الأوكسجين Hypoxia، وارتفاع مستويات الحديد، وانخفاض نشاط البلعمة للكريات البيض نتيجة التثبيط المناعي الناتج عن مرض Covid-19 أو المحرض بالستيروئيدات، والاستشفاء طويل الأمد مع أو دون استخدام التهوية الآلية (2). في دراستنا الحالية، كان لدى 33 من الحالات (47.1%) سوابق إصابة بمرض Covid-19 مع استخدام الستيروئيدات الجهازية.

يعتبر التشخيص والتدبير الباكر لحالات AIFRS جوهرياً من أجل الحصول على نتائج جيدة، لكن ولسوء الحظ، فإن العديد من المرضى يراجعون بأعراض سريرية غير نوعية مثل الاحتقان الأنفي والألم الوجهي والترفع الحروري وغيرها، مما يسبب تأخير التشخيص والتدبير (4). أظهرت دراستنا أن أكثر الأعراض التي راجع بها

المرضى هي الألم والتورم الوجهي ثم الاحتقان الأنفي والصداع. يجب أن يكون لدى الأطباء شك سريري عال بمرض AIFRS لدى مرضى Covid-19 الذي يظهرون أي من الأعراض أو العلامات السريرية المميزة للمرض (24).

وجد Chamilos وزملاؤه في دراستهم أن تأخير علاج AIFRS أكثر من 6 أيام يمكن أن يؤدي إلى مضاعفة خطر الوفاة خلال متابعتهم لمدة 12 أسبوعاً (65). قام Yohai وزملاؤه بدراسة 145 حالة من AIFRS لدراسة تأثير تأخير التدبير على معدل النجاة، حيث وجدوا أن تأخير البدء بمضادات الفطور الجهازية أكثر من 6 أيام له تأثير سلبي على نتائج العلاج أكثر من تأخير التنضير الجراحي (66). بالمقابل، أظهرت إحدى الدراسات الحديثة أن المرضى الذين أجريت لهم الجراحة بين 1-30 يوم من وضع التشخيص لم يكن بينهم فروق هامة إحصائياً من ناحية معدل البقاء على قيد الحياة (73). وجدنا في دراستنا، وبشكل مثير للانتباه، أن معدل البقاء على قيد الحياة كان أفضل عند المرضى الذين تأخر البدء بعلاجهم. تتوافق نتائجنا مع نتائج Wandell وزملائه الذين اقترحوا أن السبب في ذلك يرجع إلى ضعف فوعة العوامل الممرضة عند المرضى الذين تأخروا بالمراجعة الطبية بسبب السير السرير البطيء نسبياً عندهم. بالمقابل، يميل مرضى المراحل المتقدمة إلى مراجعة الأطباء بسرعة أكبر من مرضى المراحل المبكرة مما يساعد على البدء بتدبيرهم بشكل أبكر (69).

يجب أن يتم تدبير AIFRS من قبل فريق متعدد الاختصاصات مع التركيز على العلاج الفطري الجهازي والتنضير الجراحي الواسع إضافة إلى ضبط الحالة المسببة لضعف المناعة.

في عام 2019، طورت ECMM بالتعاون مع MSG ERC مجموعة من الدلائل الإرشادية بهدف المساعدة في اتخاذ القرار العلاجي المتعلق بمرض AIFRS. أوصت هذه الدلائل الإرشادية بشدة بالتنضير الجراحي الواسع بأقرب وقت ممكن، إضافةً إلى العلاج الفطري الجهازي (75). يجب أن يكون يشمل التنضير الجراحي كل الأنسجة المتنخرة حتى يحدث النزيف الدموي من الأنسجة السليمة. يمكن إجراء التنضير الجراحي بشكل كامل عن طريق جراحة الجيوب التنظيرية فقط في معظم الحالات، إلا أن المداخل الجراحية المشتركة التنظيرية والخارجية قد تكون ضرورية في بعض الحالات اعتماداً على امتداد الإصابة. في الدراسة الحالية، تم استخدام

الجراحة التنظيرية المشتركة مع المداخل الخارجية لتدبير 4 حالات بسبب امتداد المرض. يجب تكرار التنضير الجراحي عند الضرورة من أجل استئصال كامل الأنسجة المصابة. أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن أكثر من نصف المرضى احتاجوا تداخلين جراحيين، بينما لم يكن التداخل الجراحي ضرورياً في عدد قليل من الحالات. إن الغالبية العظمى من مرضى المرحلتين 2 و3 احتاجوا تداخلين جراحيين، بينما كان عدد التداخلات الجراحية لكل مرضى المرحلة 1 الذين احتاجوا التنضير الجراحي هو تداخل جراحي واحد فقط. يظهر المخطط-6 عدد التداخلات الجراحية التي احتاجها المرضى تبعا لمرحلة المرض.

لم تظهر الدراسات السابقة توصيات واضحة بخصوص متى يجب تفريغ الحجاج عند مرضى AIFRS. قام Turner وزملاؤه بدراسة 80 حالة من المرضى الذين أجري لهم تفريغ حجاج، حيث وجدوا عدم حدوث أي تحسن في معدل البقاء على قيد الحياة (11). حصل Hargrove وزملاؤه على نفس النتائج في المراجعة المنهجية التي أجراها على 224 مريض (67). عند التفكير بإجراء تفريغ للحجاج عند مرضى AIFRS، يجب أخذ مجموعة من العوامل بعين الاعتبار مثل درجة الإصابة الحجاجية والامتداد الى داخل القحف، إضافة الى إنذار المرض العام (1). اختار Vengerovich وزملاؤه إجراء تفريغ للحجاج للحالات التي كان فيها المرض جيد الإنذار والتي كان فيها الجراح واثقاً من قدرته على إجراء تنضير لكامل النسج المصابة، بينما أختار الباحث عدم إجراء تفريغ للحجاج في الحالات المتقدمة ذات الإنذار السيء مع إصابة الحجاج بالطرفين أو امتداد الإصابة إلى داخل القحف (4). أظهرت العديد من الدراسات الأخرى آراء مشابهة (1, 11, 72, 73). تم إجراء تفريغ للحجاج في دراستنا الحالية لعدد قليل من الحالات والتي كان فيها الإنذار جيداً مع إصابة الحجاج بشدة وفقدان القدرة البصرية وتثبت حركات العين.

تم استخدام دواء Amphotericin B deoxycholate لعقود كخط أول لتدبير AIFRS. وعلى الرغم من فعالية هذا الدواء، إلا أن استخدامه يحمل مخاطر سمية خصوصاً في حال تم استخدامه لفترات طويلة أو بجرعات عالية. لذلك، يجب الاحتفاظ بهذا الدواء كخيار بديل في الحالات التي لا تتوفر فيها بقية الأدوية المضادة للفطور (75, 68, 69).

اعتماداً على الدلائل الإرشادية المعتمدة من قبل MSG ERC و ECMM، يعتبر LAB المضاد الفطري الأول في تدبير AIFRS، وأقل جرعة فعالة منصوح بها هي 5ملغ\كغ في اليوم. كما يجب رفع هذه الجرعة الى 10ملغ\كغ في اليوم في الحالات التي تكون فيها الإصابة متقدمة وممتدة الى الحجاج أو الى داخل القحف، أو في الحالات التي يكون فيها المريض خاضعاً لزرع أحد الأعضاء الصلبة (75). تراوحت الجرعات اليومية المستخدمة في الدراسات المختلفة بين 1–10 ملغ\كغ (70, 71). لوحظ أن ارتفاع جرعة LAB يترافق مع تحسن معدل الاستجابة حتى الوصول إلى جرعة 10ملغ\كغ\اليوم، بينما لم يؤد ارتفاع الجرعة أعلى من ذلك إلى أي تحسن في معدل الاستجابة (71). إن الجرعات الأدنى من 5ملغ\كغ\اليوم قد تكون فعالة لكن بدليل أقل قوة.

يعتبر كل من Posaconazole و Isavuconazole الخط العلاجي الثاني في الحالات التي لا تتوافر فيها مركبات Amphotericin B lipid (75).

لم يتم تحديد مدة العلاج الفعالة في الأدب الطبي. بشكل عام، يجب أن يستمر العلاج الوريدي بالأدوية المضادة للفطور حتى اختفاء الأعراض والعلامات السريرية للمرض، مع تحسن ملحوظ بتقييم الصور الشعاعية وضبط الحالة المضعفة للمناعة. ينصح بشدة باستخدام الشكل الفموي من Posaconazole أو Isavuconazole كجرعة صيانة (75).

أظهرت مركبات Azole المضادة للفطور فعالية أكبر من دواء Amphotericin B في تدبير AIFRS المسبب بفطر Aspergillus، مع كون Voriconazole هو الخط الأول من هذه المجموعة المضادة للفطور (1).

حديثا، تم تحديد عنصرين إضافيين من عناصر الجيل الثاني لمركبات Azole كأدوية فعالة في تدبير AIFRS الناتج عن فطور Aspergillus و Mucor وهما Posaconazole و Isavuconazole ، وهما أقل سمية كبدية من Voriconazole وأقل سمية كلوية من Amphotericin (1, 75). تم في دراستنا الحالية استخدام LAB بجرعات تتراوح بين 2–3 ملغ\كغ في اليوم، وهي جرعات أقل من الجرعات المثالية المنصوح بها، وذلك بسبب غلاء سعر هذا الدواء وصعوبة تأمينه من قبل العديد من المرضى. في الواقع، أظهرت نتائج دراستنا أن

هذه الجرعات كانت فعالة في تدبير المرضى الشباب (الأقل من 45 سنة)، والمراحل الباكرة من المرض (مرحلة 1 أو مرحلة 2)، والحالات التي كانت مسببة بإمراضيات حديثة (داء سكري مستحدث، Covid-19 ، العلاج بالستيروئيدات الجهازية لفترة قصيرة)، حيث أن معدل البقاء على قيد الحياة عند هذه المجموعات من المرضى كان مرتفعاً (جدول-7). لا يوجد في الأدب الطبي نتائج واضحة حول فعالية مشاركة Amphotericin B مع مركبات Azole في التدبير، على الرغم من أن بعض الدراسات، وأغلبها من نمط Case report، أظهرت نتائج إيجابية لهذه المشاركة (72, 73). لذلك، لا يمكن أن نوصي باستخدام مشاركة معينة من الأدوية المضادة للفطور بسبب عدم وجود دليل قوي حول فعالية ذلك. على كل حال، يمكن التفكير بمشاركة مضادات الفطور من مركبات Azole مع الأمفوتريسين ب في الحالات التي يكون فيها الأمفوتريسين ب لوحده غير كافياً، خصوصا في حال تم استخدامه بجرعات أقل من الجرعات المثالية المنصوح بها.

إن معدل الوفاة لدى مرضى AIFRS مرتفعاً، ويتراوح بين 40-80%. إن تأثير امتداد المرض على نتائج التدبير هو موضوع جدلي. وجد Monroe وزملاؤه أن امتداد الإصابة إلى داخل الحجاج أو القحف يترافق من نتائج أسوأ (72). أظهرت نتائج أبحاث Cornely وزملاؤه نتائج مشابهة (75). بالمقابل، وجد Wandell وزملاؤه أن امتداد المرض لا يؤثر في إنذار المرض (69). اقترحت نظريتان من أجل تفسير النتائج العلاجية السلبية المترافقة مع إصابة الحجاج. تقترح النظرية الأولى أن الفطر الذي يستطيع الوصول إلى داخل الحجاج، يمكنه الوصول بسهولة إلى داخل القحف عبر الشريان العيني Ophthalmic Artery أو الشق الحجاجي العلوي Superior Orbital Fissure أو قناة العصب البصري Optic Canal (74). اقترحت النظرية الثانية أن الفطر الذي يملك القدرة على الانتشار خارج الجيوب جانب الأنف إلى الأنسجة المحيطة يمكن أن يكون أكثر عدوانية (66). يمكن للعلاج بدواء Amphotericin B أن يخفض معدل الوفاة من 92% إلى 41%. إن العلاج بدواء Amphotericin B المشرك مع التنضير الجراحي يمكن أن يحسن معدل البقاء على قيد الحياة 15-30% بالمقارنة مع العلاج الدوائي فقط (75, 76). كان معدل الوفاة في الدراسة التي أجراها Pandey وزملاؤه 21% (76). بينما كان معدل الوفاة في دراسة Rao وزملائه 16.1% (77). كان معدل الوفاة في

دراستنا الحالية 35.7%، وهو أعلى من معدلات الوفاة المذكورة في الدراسات السابقة. بشكل أكثر تفصيلاً، كان معدل الوفاة بين مرضى المرحلتين 3 و4 (56% و 77.8%، على التوالي) أعلى بشكل واضح من الدراسات المشابهة. حددت العديد من الدراسات عوامل إنذارية سلبية للمرض مثل تأخر التشخيص، والداء السكري، والأعمار المتقدمة، وامتداد الإصابة إلى الحجاج أو إلى داخل القحف، وفطر Mucor (11, 20, 72, 74, 66, 67, 78, 79). إن هذه النتائج تتوافق مع نتائج دراستنا حيث أن معدل البقاء على قيد الحياة كان أعلى لدى المرضى الشباب. حيث أن كل المرضى الذين تقل أعمارهم عن 44 سنة بقوا على قيد الحياة، بينما توفي حوالي نصف المرضى الذين كانت أعمارهم تزيد عن 44 سنة (مخطط-8). لوحظ انخفاض هام في معدل النجاة عند المرضى الذين لديهم إصابة حجاجية (مخطط-9). بشكل مشابه، كان معدل النجاة أقل عند مرضى المرحلتين 3 و4 بالمقارنة مع مرضى المرحلتين 1 و 2 (مخطط-10). فيما يتعلق بالامراض المرافقة، وجدنا في دراستنا أن معدل الوفاة كان الأعلى لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد AML ومرضى الزرع الكلوي، بينما كان إنذار المرض هو الأفضل لدى مرضى السكري المستحدث، ومرضى Covid-19 مع استخدام الستيروئيدات الجهازية (مخطط-11).

الفصل الرابع

الخلاصة والتوصيات

إن مرض AIFRS هو مرض قاتل مع معدل وفيات مرتفع. إن التشخيص الباكر والتدبير الدوائي والجراحي الباكر يمكن أن يساعد في تحسين الإنذار. يجب البدء بالعلاج الوريدي المضاد للفطور بشكل عاجل حتى لو تأخر التداخل الجراحي بسبب الحالة العامة للمريض.

إن استخدام الجرعات المنخفضة من LAB أقل فعاليةً خصوصاً في الحالات ذات الإنذار السيء (الأعمار المتقدمة، إصابة الحجاج، المراحل المتقدمة، الحالات المضعفة للمناعة المزمنة، الأورام الدموية، حالات زرع الأعضاء)، حيث ينصح بشدة باستخدام الجرعات الأعلى في مثل هذه الحالات. إن القيام بمزيد من الأبحاث يعد أمراً ضرورياً من اجل دعم مثل هذه النتائج.

واجهت دراستنا مجموعة من المحددات، إن حجم العينة المشاركة في الدراسة صغيراً، مما يجعل قيمة نتائج تحليل الانحدار لكوكس Cox regression analysis محدودة، وبالتالي يمكن الحصول على نتائج أكثر موثوقية في حال استخدام حجم عينة أكبر. إن متابعة المرضى لمدة ثلاثة أشهر فقط تعتبر قصيرة، وبالتالي يجب متابعة المرضى لفترة أطول مما يزيد القدرة على التنبؤ بمعدل البقيا وعوامل الخطر. لم يتم إجراء الزرع الفطري بشكل روتيني في دراستنا بسبب محدودية الموارد، وهو ما ينصح به بشدة من أجل تحديد نوع الفطر المسبب إضافة إلى معرفة الأدوية المضادة للفطور الأكثر فعالية في التدبير.

المراجع

1. Craig JR. Updates in management of acute invasive fungal rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;27(1):29–36
2. Khullar T, Kumar J, Sindhu D, Garg A, Meher R. CT imaging features in acute invasive fungal rhinosinusitis-recalling the oblivion in the COVID era. Current Problems in Diagnostic Radiology. 2022.
3. Deshazo RD. Syndromes of invasive fungal sinusitis. Med Mycol. 2009;47(Supplement_1):S309–14
4. Vengerovich G, Echanique KA, Park KW, Wells C, Suh JD, Lee JT, et al. Retrospective analysis of patients with acute invasive fungal rhinosinusitis in a single tertiary academic medical center: a 10-year experience. Am J Rhinol Allergy. 2020;34(3):324–30.
5. Valera FC, do Lago T, Tamashiro E, Yassuda CC, Silveira F, Anselmo-Lima WT. Prognosis of acute invasive fungal rhinosinusitis related to underlying disease. Int J Infect Dis. 2011;15(12):e841–4.
6. Thompson GR III, Patterson TF. Fungal disease of the nose and paranasal sinuses. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(2):321–6.
7. Sekaran A, Patil N, Sabhapandit S, Sistla SK, Reddy DN. Rhino-orbitocerebral mucormycosis: an epidemic in a pandemic. IJID Regions. 2022;2:99–106.
8. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin M, Kong D, 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.

9. Ismaiel WF, Abdelazim MH, Eldsoky I, Ibrahim AA, Alsobky ME, Zafan E, et al. The impact of COVID-19 outbreak on the incidence of acute invasive fungal rhinosinusitis. Am J Otolaryngol. 2021;42(6):103080.

10. El-Kholy NA, El-Fattah AMA, Khafagy YW. Invasive fungal sinusitis in post COVID-19 patients: a new clinical entity. Laryngoscope. 2021;131(12):2652–8.

11. 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.

12. Hennessy M, McGinn J, White B, Payne S, Warrick JI, Crist H. Frozen section as a rapid and accurate method for diagnosing acute invasive fungal rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2018;159(3):576–80.

13. Nam SH, Chung YS, Choi YJ, Lee JH, Kim JH. Treatment outcomes in acute invasive fungal rhinosinusitis extending to the extrasinonasal area. Sci Rep. 2020;10(1):1–6.

14. Alkhateb R, Menon PD, Tariq H, Hackman S, Nazarullah A, Mais DD. Accuracy of intraoperative frozen section in detection of acute invasive fungal rhinosinusitis. Arch Pathol Lab Med. 2021;145(6):736–43.

15. Larsen K, von Buchwald C, Ellefsen B, Francis D. Unexpected expansive paranasal sinus mucormycosis. ORL. 2003;65(1):57–60.

16. Middlebrooks E, Frost C, De Jesus R, Massini T, Schmalfuss I, Mancuso A. Acute invasive fungal rhinosinusitis: a comprehensive update of CT findings and design of an effective diagnostic imaging model. Am J Neuroradiol. 2015;36(8):1529–35.

17. Gavito-Higuera J, Mullins CB, Ramos-Duran L, Sandoval H, Akle N، Figueroa R. Sinonasal fungal infections and complications: a pictorial review. J Clin Imaging Sci. 2016;6:23.

18. Groppo ER, El-Sayed IH, Aiken AH, Glastonbury CM. Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;137(10):1005–10.

19. Azhar A, Khan WH, Khan PA, Al-hosaini K, Owais M, Ahmad A. Mucormycosis and COVID-19 pandemic: Clinical and diagnostic approach. J Infect Public Health. 2022;15(4):466–79.

20. Trief D, Gray ST, Jakobiec FA, Durand ML, Fay A, Freitag SK, et al. Invasive fungal disease of the sinus and orbit: a comparison between mucormycosis and Aspergillus. Br J Ophthalmol. 2016;100(2):184–8.

21. El-Kholy NA, El-Fattah AMA, Khafagy YW. Invasive fungal sinusitis in post COVID-19 patients: a new clinical entity. Laryngoscope. 2021;131(12):2652–8.

22. Tadros D, Tomoum MO, Shafik HM. Orbital Complications of Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: A New Challenge in the COVID-19 Convalescent Patients. Clin Ophthalmol. 2022;16:4011–9.

23. Roushdy T, Hamid E. A case series of post COVID-19 mucormycosis-a neurological prospective. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg. 2021;57:1–8.

24. Pakdel F, Ahmadikia K, Salehi M, Tabari A, Jafari R, Mehrparvar G, et al. Mucormycosis in patients with COVID-19: a cross-sectional descriptive multicentre study from Iran. Mycoses. 2021;64(10):1238–52.

25. Eldsouky SM, Shahat AK, Al-Tabbakh ASM, El Rahman SMA, Marei YM, Mohammed LA, et al. Clinical and mycological investigations of post-COVID-19 acute invasive fungal sinusitis. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2022;7(6):17809.

26. Bingham, B., Wang, R., Hawke, M. & Kwok, P. The embryonic development of the lateral nasal wall from 8 to 24 weeks. Laryngoscope101, 992–997 (1991).

27. Neskey, D., Eloy, J. A. & Casiano, R. R. Nasal, septal, and turbinate anatomy and embryology. Otolaryngol. Clin. North Am.42, 193–205 (2009).

28. Kaygusuz, A., Haksever, M., Akduman, D., Aslan, S. & Sayar, Z. Sinonasal anatomical variations: their relationship with chronic rhinosinusitis and effect on the severity of disease—a computerized tomography assisted anatomical and clinical study. Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.66, 260–266 (2014).

29. J. Rutland, P.J. Cole, Non-invasive sampling of nasal cilia for measurement of beat frequency and the study of ultraepithelial cells, Lancet 2 (1980) 564–565.

30. J. Yager, T.M. Chen, M.J. Dulfano, Measurement of frequency of ciliary beats of human respiratory epithelium, Chest 73 (1978) 627–633.

31. A. Green, L.A. Smallman, A.C.M. Logan, A.B. Drake-Lee, The effect of temperature on nasal ciliary beat frequency, Clin. Otolaryngol. 20 (1995) 178–180.

32. deShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. N Eng J Med 1997; 337:254–9.

33. Grosjean P, Weber R. Fungus balls of the paranasal sinuses: a review. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007; 264: 461–70.

34. Ferguson BJ. Definitions of fungal rhinosinusitis. Otolaryngol Clin North Am 2000; 33: 227–35.

35. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: perioperative management, prevention of recurrence, and role of steroids and antifungal agents. Otolaryngol Clin North Am 2000; 33: 419–33.

36. Wise SK, Ghegan MD, Gorham E, et al. Socioeconomic factors in the diagnosis of allergic fungal rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 138: 38–42.

37. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 111: 580–8.

38. Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. Laryngoscope 1998; 108: 1485–96.

39. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies. Laryngoscope 2001; 111: 1006–19.

40. Middlebrooks EH, Frost CJ, De Jesus RO, Massini TC, Schmalfuss IM, Mancuso AA. Acute invasive fungal rhinosinusitis: a comprehensive update of CT findings and design of an effective diagnostic imaging model. American Journal of Neuroradiology. 2015 Aug 1;36(8):1529-35.

41. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev. 2005;18(3):556–69.

42. Payne SJ, Mitzner R, Kunchala S, Roland L, McGinn JD. Acute invasive fungal rhinosinusitis: a 15-year experience with 41 patients. Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;154(4):759–64.

43. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev. 2005;18(3):556–69.

44. Payne SJ, Mitzner R, Kunchala S, Roland L, McGinn JD. Acute invasive fungal rhinosinusitis: a 15 year experience with 41 patients. Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;154(4):759–64.

45. Honavar SG. Code mucor: guidelines for the diagnosis, staging and management of rhino-orbito cerebral mucormycosis in the setting of COVID-19. Indian J Ophthalmol. 2021;69(6):1361.

46. 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.

47. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SC, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. Lancet Infect Dis. 2021;21(6):e149–62.

48. Wandell GM, Miller C, Rathor A, Wai TH, Guyer RA, Schmidt RA, et al., editors. A multi-institutional review of outcomes in biopsy-proven acute invasive fungal sinusitis. International Forum of Allergy & Rhinology. 2018;8(12):1459-68.

49. Burton BN, Jafari A, Asmerom B, Swisher MW, Gabriel RA, DeConde A. Inpatient mortality after endoscopic sinus surgery for invasive fungal rhinosinusitis. Annal Otol Rhinol Laryngol. 2019;128(4):300–8.

50. Ingley AP, Parikh SL, DelGaudio JM. Orbital and cranial nerve presentations and sequelae are hallmarks of invasive fungal sinusitis caused by Mucor in contrast to Aspergillus. Am J Rhinol. 2008;22(2):155–8.

51. Monroe MM, McLean M, Sautter N, Wax MK, Andersen PE, Smith TL, et al. Invasive fungal rhinosinusitis: a 15-year experience with 29 patients. Laryngoscope. 2013;123(7):1583–7.

52. Vaughan C, Bartolo A, Vallabh N, Leong SC. A meta-analysis of survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis—has anything changed in the past 20 years? Clin Otolaryngol. 2018;43(6):1454–64.

53. Kennedy CA, Adams GL, Neglia JR, Giebink GS. Impact of surgical treatment on paranasal fungal infections in bone marrow transplant patients. Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;116(6):610–6.

54. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SC, 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.

55. Walther G, Wagner L, Kurzai O. Updates on the taxonomy of Mucorales with an emphasis on clinically important taxa. J Fungi. 2019;5(4):106.

56. Prakash H, Singh S, Rudramurthy SM, Singh P, Mehta N, Shaw D, et al. An aero mycological analysis of Mucormycetes in indoor and outdoor environments of northern India. Med Mycol. 2020;58(1):118–23.

57. Caetano LA, Faria T, Springer J, Loeffler J, Viegas C. Antifungal-resistant Mucorales in different indoor environments. Mycology. 2019;10(2):75–83.

58. Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: an update. J Fungi. 2020;6(4):265.

59. Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. Paediatrics and Family Medicine. 2020;16(1):9.

60. Tabarsi P, Sharifynia S, PourabdollahToutkaboni M, Abtahian Z, Rahdar M، Mirahmadian AS, et al. Coinfection by Aspergillus and Mucoraceae Species in Two Cases of Acute Rhinosinusitis as a Complication of COVID-19. Case Rep Med. 2022;2022:8114388.

61. Stone N, Gupta N, Schwartz I. Mucormycosis: time to address this deadly fungal infection. Lancet Microbe. 2021;2(8):e343–4 .

62. Shabana RR, Eldesouky MA, Elbedewy HA. Exenterate or Not: A Simple Proposed Management Algorithm for Mucormycosis During the Era of COVID-19 in a Tertiary Eye Care Center in Egypt. Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ). 2022;16:1933.

63. Lv Z, Cheng S, Le J, Huang J, Feng L, Zhang B, et al. Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Microbes Infect. 2020;22(4–5):195–9.

64. Chavda VP, Apostolopoulos V. Mucormycosis–An opportunistic infection in the aged immunocompromised individual: a reason for concern in COVID-19. Maturitas. 2021;154:58–61.

65. 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.

66. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbitalcerebral mucormycosis. Surv Ophthalmol. 1994;39(1):3–22.

67. Hargrove RN, Wesley RE, Klippenstein KA, Fleming JC, Haik BG. Indications for orbital exenteration in mucormycosis. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2006;22(4):286–91.

68. Chakrabarti A, Chatterjee S, Das A, Panda N, Shivaprakash M, Kaur A، et al. Invasive zygomycosis in India: experience in a tertiary care hospital. Postgrad Med J. 2009;85(1009):573–81.

69. Ullmann AJ, Sanz MA, Tramarin A, Barnes RA, Wu W, Gerlach BA, et al. Prospective study of amphotericin B formulations in immunocompromised patients in 4 European countries. Clin Infect Dis. 2006;43(4):e29–38.

70. Nosari A, Oreste P, Montillo M, Carrafiello G, Draisci M, Muti G, et al. Mucormycosis in hematologic malignancies: an emerging fungal infection. Haematologica. 2000;85(10):1068–71.

71. Lanternier F, Poiree S, Elie C, Garcia-Hermoso D, Bakouboula P, Sitbon K, et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. J Antimicrob Chemother. 2015;70(11):3116–23.

72. Warkentien T, Rodriguez C, Lloyd B, Wells J, Weintrob A, Dunne JR, et al. Invasive mold infections following combat-related injuries. Clin Infect Dis. 2012;55(11):1441–9.

73. Rodriguez CJ, Tribble DR, Malone DL, Murray CK, Jessie EM, Khan M, et al. Treatment of suspected invasive fungal infection in war wounds. Mil Med. 2018;183(suppl_2):142–6.

74. Wali U, Balkhair A, Al-Mujaini A. Cerebro-rhino orbital mucormycosis: an update. J Infect Public Health. 2012;5(2):116–26.

75. Patel A, Kaur H, Xess I, Michael J, Savio J, Rudramurthy S, et al. A multicenter observational study on the epidemiology, risk factors, management and outcomes of mucormycosis in India. Clin Microbiol Infect. 2020;26(7):944. e9-e15.

76. Pandey S, Malhotra HS, Garg RK, Sharma K, Rizvi I, Kumar S, et al. Determinants of stroke in patients with rhinocerebral mucormycosis seen during the second wave of COVID-19 pandemic: a prospective cohort study. J Infect Public Health. 2022;15(11):1265-9.

77. Rao KM, Pooja N. Management of Mucormycosis in Post COVID-19 Patients and Its Outcome in a Tertiary Care Center: Our Experience. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2022;74(suppl 2):3344-51.

78. Bhansali A, Bhadada S, Sharma A, Suresh V, Gupta A, Singh P, et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes. Postgrad Med J. 2004;80(949):670–4 .

79. Parikh SL, Venkatraman G, DelGaudio JM. Invasive fungal sinusitis: a 15-year review from a single institution. Am J Rhinol. 2004;18(2):75–81.

Abstract

Background: Acute invasive fungal rhinosinusitis (AIFRS) is a fatal infection associated with high morbidity and mortality. Although it is a rare disease, upsurge of AIFRS was noticed during the second wave of COVID-19 disease. Early diagnosis and management is the cornerstone for good outcomes. However, management of AIFRS is challengeable especially in developing countries due to limited resources and high prices of antifungal agents. No previous studies have been conducted to evaluate the outcomes of management of AIFRS in Syria. The purpose of this study is to report the results of management of AIFRS with low doses of liposomal amphotericin B (LAB) in our tertiary hospital in Syria.

Methods: The outcomes of management of AIFRS cases were followed through a prospective observational study between January 2021 and July 2022. The required medical data were collected for each individual. Three-month mortality rate was studied. SPSS v.26 was used to perform the statistical analysis. Pearson Chi-square test was used to study the associations between different variables and mortality. Survival curves were plotted by the Kaplan–Meier to compare the survival probability. Log Rank (Mantel-Cox) test and Cox regression were conducted to evaluate the factors affecting survival within the follow up period.

Results: Of 70 cases, 36 (51.4%) were males and 34 (48.6%) were females. The mean age of patients was 52.5 years old. The most common underlying risk factor

was diabetes mellitus (84.3%). The used dose of LAB ranged between 2–3 mg/kg per day. The overall 3-month mortality rate was 35.7%. Significant association was found between survival and the following variables: Age, orbital involvement, stage, and comorbidity.

Conclusion: The overall mortality rate was close to other studies. However, survival rate was worse than comparable studies in selected cases of AIFRS (older ages, involved orbits, advanced stages, and chronic immunodeficiency). Therefore, low doses of LAB could be less effective in such cases and high doses are recommended.

Keywords: AIFRS, Amphotericin B, Diabetes mellitus, COVID-19, Glucocorticoid.

Syrian Arab Republic

Damascus university

Faculty of Medicine

ENT – HNS Department

The outcomes of surgical and medical management of Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis at Almouwasat University Hospital – Prospective observational study.

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of master in Otolaryngology–Head and Neck surgery

by

Dr. Muhammad Nour Alabdullah

Supervisor

Dr. Abdulmajeed Alyoussfan

2025 م