

Rino-Serebral Mukormikozis: Üç Olgu Sunumu

H. Coşkun, Y. Heper, İ. Hızalan, L. Erişen, O. Basut, H. Akalın

Rhino-cerebral mucormycosis: report of three cases

Mucormycosis, which occurs especially in patients with immune insufficiency or diabetes mellitus and caused by fungi of the "Mucorales" class, is an invasive fungal infection resulting in high mortality and morbidity. While disseminated or pulmonary forms are more common in patients with immune insufficiency, rhino-orbito-cerebral form is more common in patients with diabetes mellitus. Wide surgical debridement of all infected tissues, administration of amphotericin B and control of underlying diabetes mellitus or immune insufficiency are the three main components of treatment of the disease. In this article, three cases of mucormycosis, which were treated in our hospital in 1999, 2000 and 2001 respectively, are presented and diagnostic and therapeutic steps of the disease are reviewed under the light of the related literature.

Key Words: Fungal infection, rhino-cerebral mucormycosis, cavernous sinus thrombosis, maxillectomy, amphotericin B.

Özet

Mukormikozis genellikle immün yetersizliği olan ya da diyabetik hastalarda ortaya çıkan, "Mucorales" sınıfı mantarların yol açtığı, yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden invazif bir fungal enfeksiyondür. İmmün yetersizliği olan hastalarda genellikle diseminasyon veya pulmoner formları görülürken, diyabetik hastalarda genellikle rino-orbito-serebral form görülür. Hastalığın tedavisinin 3 temel bileşeni vardır; tüm enfekte dokuların geniş cerrahi debridmanı, amfoterisin B uygulaması ve eşlik eden diyabet mellitus veya immün yetersizliğin kontrolü. Bu yazıda 1999, 2000 ve 2001 yıllarında hastanemizde tedavi edilen 3 rino-orbito-serebral mukormikozis olgusu sunulmuş ve ilgili literatür ışığında hastalığın tanı ve tedavisinde yapılması gerekenler gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Fungal enfeksiyon, rino-serebral mukormikozis, kavernoöz sinüs trombozu, maksillektomi, amfoterisin B.

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2004; 42(1): 41-50

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2004; 42(1): 41-50

Giriş

Mukormikozis, hızlı ilerleyen ve uygun tedavi edilmezse hemen daima hastanın ölümü ile sonuçlanan invazif bir fungal enfeksiyondür. Hastalık genellikle diyabet mellitus ya da immün yetersizliği olan hastalarda ortaya çıkar. Etiolojik ajan "Mucorales" sınıfı mantarlardan Mucor, Rhizopus veya Absidia'dır. İmmün yetersizliği olan hastalarda genellikle diseminasyon veya pulmoner formları görülürken, diyabetik hastalarda genellikle rino-orbito-serebral form görülür. Hastalığın tedavisi için öncelikle altta yatan hastalık kontrol altına alınmalı, hastanın kan

Dr. Hakan Coşkun, Dr. İbrahim Hızalan, Dr. Levent Erişen, Dr. Oğuz Basut
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Bursa

Dr. Yasemin Heper, Dr. Halis Akalın
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

şekeri regülasyonu sağlanmalı veya immün yeterlilik düzeltilmeye çalışılmalıdır. Daha sonra hasta bekletilmeden ameliyata alınarak tüm enfekte dokular debride edilmeli, bu işlem sırasında radikal davranılmalıdır. Hastaya aynı zamanda medikal tedavi de başlanmalı ve uzun süreli amfoterisin B uygulanmalıdır. Bu yazıda kliniğimizde tedavi edilen 3 rino-orbito-serebral mukormikozis olgusundan edinilen deneyim sunulmuş ve ilgili literatür ışığında hastalığın tanı ve tedavisinde yapılması gerekenler gözden geçirilmiştir.

Olgular

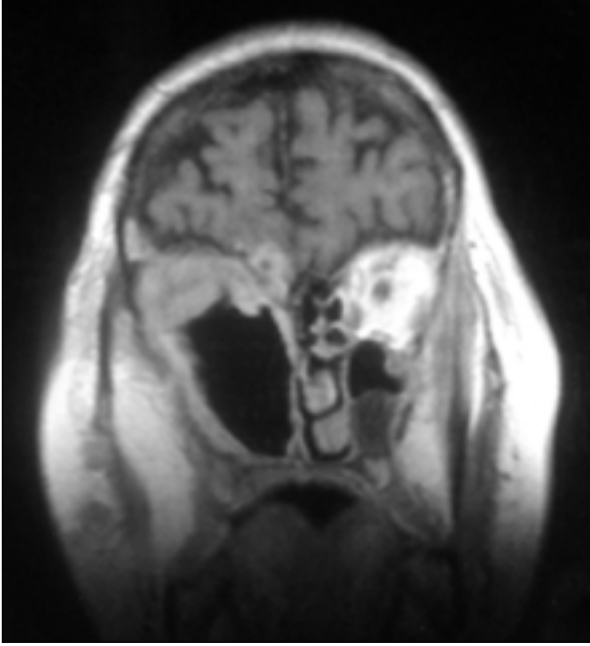
Olgu 1

KÇ, 67 yaşında bayan hasta. 10 gündür devam eden sağ göz çevresinde ve yanakta şişlik, sağda görme kaybı, yüzünün sağ tarafında çekilme yakınmalarıyla başvuran hastanın fizik muayenesinde sağ periferik fasiyal paralizi, sağda periorbital ödem, yanak yumuşak dokularında endurasyon, sağda total oftalmopleji ve tam görme kaybı, sağ nazal kavitede nekrotik kurutlar saptandı (Resim 1). Çekilen kranial + paranasal sinüs BT ve MR'larında sağ frontal, etmoidal ve sfenoidal sinüslerde mukozal kalınlaşma, orbita içinde preseptal ve retrobulber alanlarda ödem ve sağ kavernoöz sinüste enflamasyona bağlı dansite değişiklikleri saptandı. Beyin parankiminde patolojik bulgu saptanmadı. Diabetes mellitus nedeniyle oral antidiyabetik ilaçlar kullanmakta olduğu öğrenilen hastanın yapılan değerlendirmesinde diyabetik ketoasidoz tablosunda olduğu anlaşıldı. Burun içinden alınan nekrotik doku örneklerinin histopatolojik incelemesinin sonucu "Mukormikozis" olarak rapor edildi. Bu tanı üzerine hasta 25.08.1999 tarihinde yatırılarak kan şekeri regülasyonu için insülin ve antifungal tedavi olarak lipozomal amfoterisin B 150 mg/gün dozundan başlandı ve doz 02.09.1999'da 250 mg/gün'e yükseltildi. Hasta tedavinin başlangıcından 12 gün sonra, 06.09.1999 tarihinde ameliyata alınarak sağ orbital ekzenterasyon + medial maksillektomi + komplet sfenoetmoidektomi yoluyla geniş debridman yapıldı. Debridman sırasında hastalığın orbital apeks, pterigopalatin fossa ve infraorbital sinir boyunca

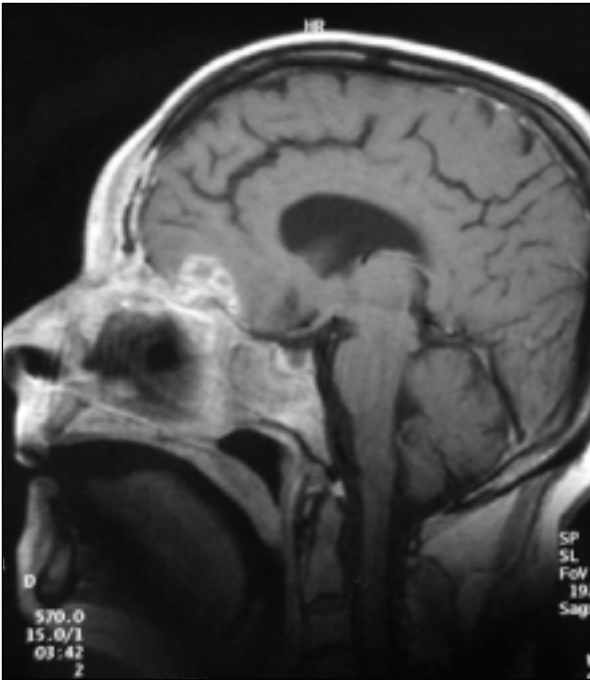


Resim 1. Birinci olgunun başvuru anında çekilmiş fotoğrafı. Sağda periorbital ödem, ptozis, sağ yanakta endurasyon ve sağ periferik fasiyal paralizi mevcuttur.

ilerleyerek yanak boşluğu yumuşak dokularına kadar yayıldığı görüldü ve bu bölgeler de temiz sınırlara ulaşana kadar debride edildi. Post-operatif 10. günde çekilen kontrol MR'ında sağ a. karotis interna'da karotid sifondan boyuna kadar uzanan tromboz saptandı. Bu aşamada ek cerrahi girişim planlanmayan hastaya medikal tedavi verilmeye devam edildi. 05.10.1999'da çekilen MR' da sağ frontalde apse ile uyumlu lezyon ve kafa tabanında invazyon saptanarak (Resim 2 ve 3) hastaya geniş debridman önerildi ve amfoterisin B dozu 350 mg/kg'a yükseltildi. Majör cerrahi müdahaleyi kabul etmeyen hastaya 26.11.1999'da intraventriküler kateter (Resim 4) ve Ommaya rezervuarı yerleştirilerek intravenöz uygulamaya ek olarak intratekal klasik amfoterisin B verilmeye başlandı. Tedavinin hiçbir döneminde renal fonksiyonlarda bozulma gözlenmedi. Ancak

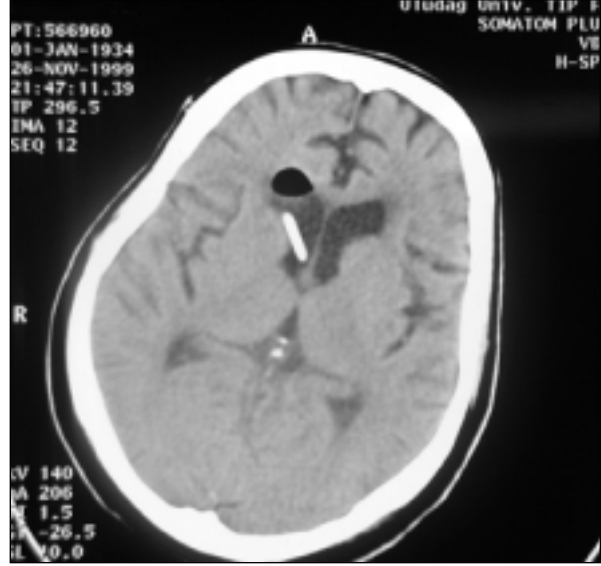


Resim 2. Birinci olguya ait post-operatif manyetik rezonans görüntüleme kesiti. Radikal cerrahiye rağmen ilerleyen hastalık sonucu kafatabanı invazyonu ve frontal lobda mukor apsesi görülmektedir.



Resim 3. Birinci olguya ait kafatabanı invazyonu ve frontal lobda mukor apsesini gösteren post-operatif manyetik rezonans görüntüleme kesiti.

toplam 36700 mg'a ulaşan toplam lipozomal amfoterisin B ve intratekal toplam 9.5 mg klasik amfoterisin B dozuna rağmen kafa tabanındaki mukor invazyonu ilerleyen hasta post-operatif 6. ayda ilerleyen hastalık nedeniyle kaybedildi.



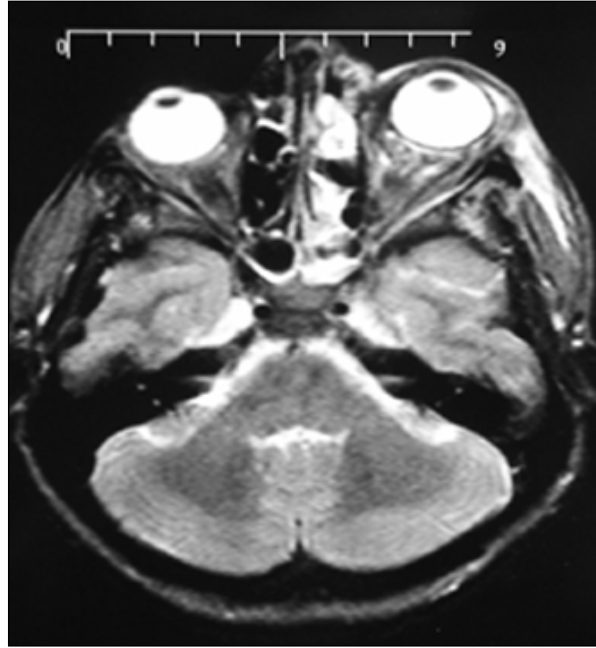
Resim 4. İkinci majör ameliyatı kabul etmeyen hastaya intratekal amfoterisin B uygulanması amacıyla yerleştirilen intraventriküler kateter.

Olgu 2

KO, 44 yaşında bayan hasta. 5 gün önce başlayan şiddetli baş ağrısı, yüzünün sol tarafında ve sol göz çevresinde şişlik, yüzünün sol tarafında uyuşukluk, yüzünün sol tarafında çekilme ve solda görme kaybı nedeniyle 15.07.2000 tarihinde acil polikliniğe başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde sol periferik fasiyal paralizi, solda periorbital ödem, yanak yumuşak dokularında endurasyon, solda total oftalmopleji ve tam görme kaybı, nazal endoskopide sol orta konkada hiperemi ve konjesyon saptandı. Hastanın o güne kadar bilinen diabeti olmamasına rağmen diabetik ketoasidoz tablosunda olduğu anlaşıldı. Çekilen kranial + paranasal sinüs BT ve MR'larında bilateral maksiller, sol etmoidal ve sfenoidal sinüslerde mukozal kalınlaşma (Resim 5), orbita içinde preseptal ve retrobulber alanlarda ödem ve sol kavernöz sinüste enflamas-



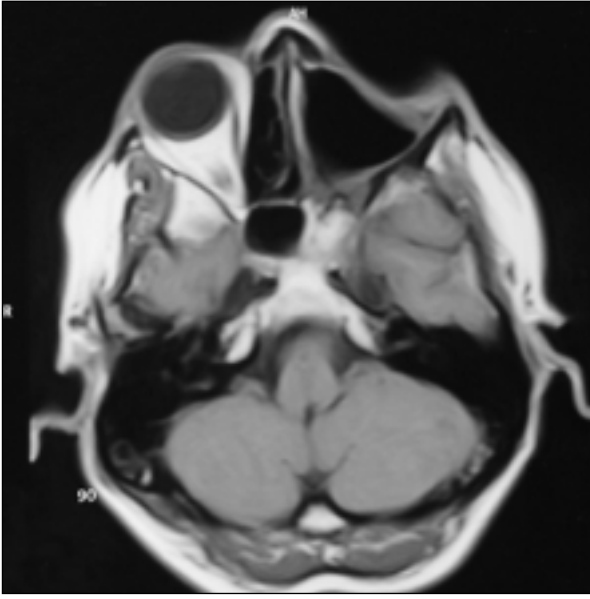
Resim 5. İkinci olgunun başvuru anında çekilmiş bilgisayarlı tomografi kesiti. Her iki maksiller sinüs ile sol etmoidal ve sfenoidal sinüslerde mukozal patoloji, solda orbita içeriğinde dansite artışı mevcut.



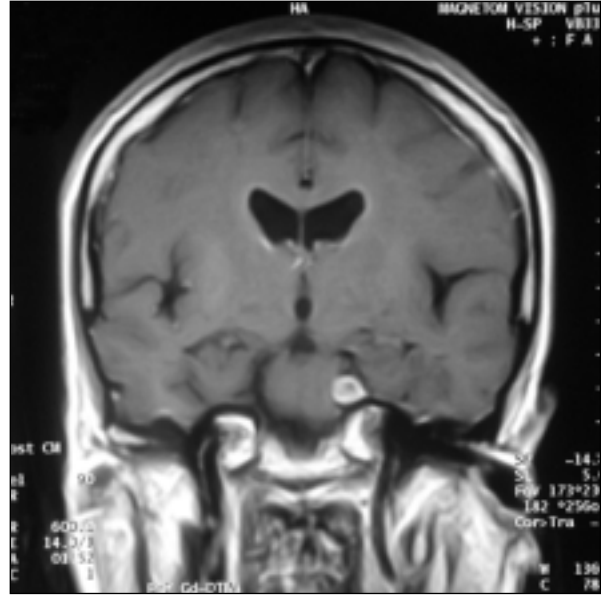
Resim 6. İkinci olguda orbita içinde preseptal ve retrobulber alanlarda ödem ve sol kavernöz sinüste enflamasyona bağlı dansite değişikliklerini gösteren manyetik rezonans kesiti.

Yona bağlı dansite değişiklikleri saptandı (Resim 6), beyin parankiminde patolojik bulgu saptanmadı. "Sinüzit komplikasyonu sol orbital sellülit + kavernöz sinüs trombozu" olarak kabul edilen hasta yatırıldı, kan şekeri regülasyonu için insülin ve geniş spektrumlu parenteral antibiyoterapi (Seftriakson 4 gr/gün + Ornidazol 1000 mg/gün) başlandı. Hasta aynı gün acilen ameliyata alınarak eksternal sfenoetmoidektomi yapıldı. Post-operatif dönemde peri-orbital sellülit tablosunda kısmi düzelme saptanan hastanın görmesinde düzelme olmadı. Ameliyatta sinüslerden alınan doku örneklerinin patolojik incelemesinin sonucu "non-spesifik sinüzitis" olarak rapor edildi. Hastanın post-operatif 13. günde yapılan endoskopik kontrolünde etmoidektomi kavitesinde mantar hifleri saptanarak direkt bakı ve kültür için örnek alındı. Direkt bakıda mukor'u destekleyen mantar hif ve sporları saptandı ve kültürde "Zygomycetes" üredi. Bunun üzerine klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik bulguların ışığında, patolojik olarak ispatlanamamasına rağmen hasta

Rinoserebral mukormikozis olarak kabul edildi, 50 mg/gün dozundan klasik amfoterisin B tedavisi başlandı ve hasta 17.08.2000 tarihinde tekrar ameliyata alınarak sol orbital ekzenterasyon + sol medial maksillektomi yapıldı (Resim 7). Debridman sırasında hastalığın orbita içinde sınırlı kaldığı ancak infraorbital sinir boyunca ilerleyerek yanak yumuşak dokularına yayıldığı görüldü ve bu bölgeler temiz sınırlara ulaşana kadar debride edildi. Bu ameliyat materyalinin patolojik incelemesi ile "mukormikozis" tanısı doğrulandı. 20.08.2000'de hasta kaşıntılı döküntü ve ateş ortaya çıktı. Döküntülerin devam etmesi üzerine 22.08.2000'de amfoterisin B kesildi. 04.09.2000'de lipozomal amfoterisin B, 50 mg/kg dozunda başlandı. 11.09.2000'de üre, kreatinin, bilirubin ve karaciğer enzimlerinde yükselme gözlemlendi. Ameliyat sonrası 2 ay süreyle daha amfoterisin B tedavisine devam edilerek toplam doz 4000 mg'a ulaştıktan sonra hasta taburcu edildi. Daha sonra tedavisine Yalova Devlet Hastanesi'nde, poliklinik şartlarında haftada 2 kez 100 mg



Resim 7. İkinci olguda uygulanan cerrahi sonrası maksillektomi + orbital ekzentasyon kavitesinin manyetik rezonans kesiti.



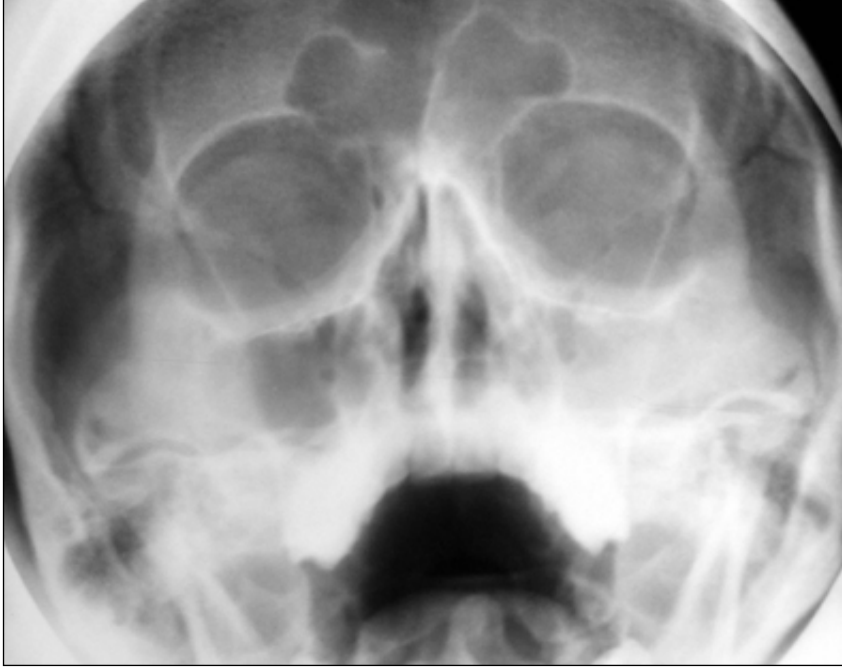
Resim 8. İkinci olgunun tedavisinin tamamlanmasından beş ay sonra çekilen kontrol manyetik rezonans görüntülemesinde saptanan rekürren mukor odağı.

lipozomal amfoterisin B verilerek devam edildi ve toplam 4900 mg amfoterisin B dozuna ulaşıldı. Taburcu edildikten 5 ay sonra çekilen kontrol MR'ında solda pons ve kavernöz sinüs lokalizasyonunda kontrast tutan küçük bir odak (Resim 8) saptanarak hastaya 1.5 ay içinde 3500 mg daha amfoterisin B verildi ve odakta küçülme saptandı. Bu dozla birlikte hastanın almış olduğu toplam amfoterisin B dozu 8400 mg'a ulaştı. Hasta halen post-operatif 17. ayında sorunsuz olarak takip edilmektedir.

Olgu 3

GA, 18 yaşında bayan hasta. Terminal dönem kronik böbrek yetersizliği tanısıyla 4 ay önce renal transplantasyon yapılan ancak akut rejeksiyon nedeniyle immünoşüpresif tedavi başlanan hastada 1 haftadır devam eden sol göz çevresinde şişme, ağrı ve görme kaybı nedeniyle kliniğimizden konsültasyon istendi. Hastanın fizik muayenesinde sol periorbital ödem, solda total oftalmopleji ve tam görme kaybı, sol periferik fasial paralizi, sol nazal kavitede yoğun nekrotik kurutlar ve sol yanak yumuşak dokularında endurasyon saptandı. Burun içinden alınan sürüntü kültüründe "mukor" üredi. Çe-

kilen Water's grafisi ve kranial + paranasal sinüs BT ve MR'larında sol frontal, maksiller, etmoidal ve bilateral sfenoid sinüslerde havalanma kaybı ve mukozal kalınlaşma, orbital kemik duvarlarda incelme ve orbita alt duvarında sınırlı destrüksiyon saptandı, kavernöz sinüslerde veya intrakranial invazyon saptanmadı (Resim 9 ve 10). Bu bulgularla rino-orbital mukormikozis olarak değerlendirilen hastaya 250 mg/gün lipozomal amfoterisin B başlandı. İlk değerlendirmeden üç gün sonra, 04.08.2001 tarihinde, mukormikozis tanısını frozen kesitlerle doğrulamak ve debridman amacıyla ameliyata alınan hastaya total sfenoetmoidektomi + medial maksillektomi yapıldı. Debridman sırasında hastalığın orbita yağ dokusuna ve infraorbital sinir boyunca ilerleyerek yanak yumuşak dokularına yayıldığı görüldü. Orbita tutulumunu patolojik olarak da doğrulamak amacıyla periorbital yağ dokusundan frozen çalışıldı ancak frozen ile mukor tanısı doğrulanamadığından ameliyat bu aşamada sonlandırıldı. Ameliyattan 4 gün sonra alınan kalıcı patoloji raporunda "sinüslerde ve periorbital yağ dokusunda mukor enfeksiyonu" bildirildi. Ancak bu dönemde



Resim 9. Üçüncü olgunun başvuru anında çekilmiş paranasal sinüs grafisi (Water's). Sol maksiler ve frontal sinüslerde aerasyon kaybı izlenmektedir. Bu grafide kemik destrüksiyonu saptanmamıştır.



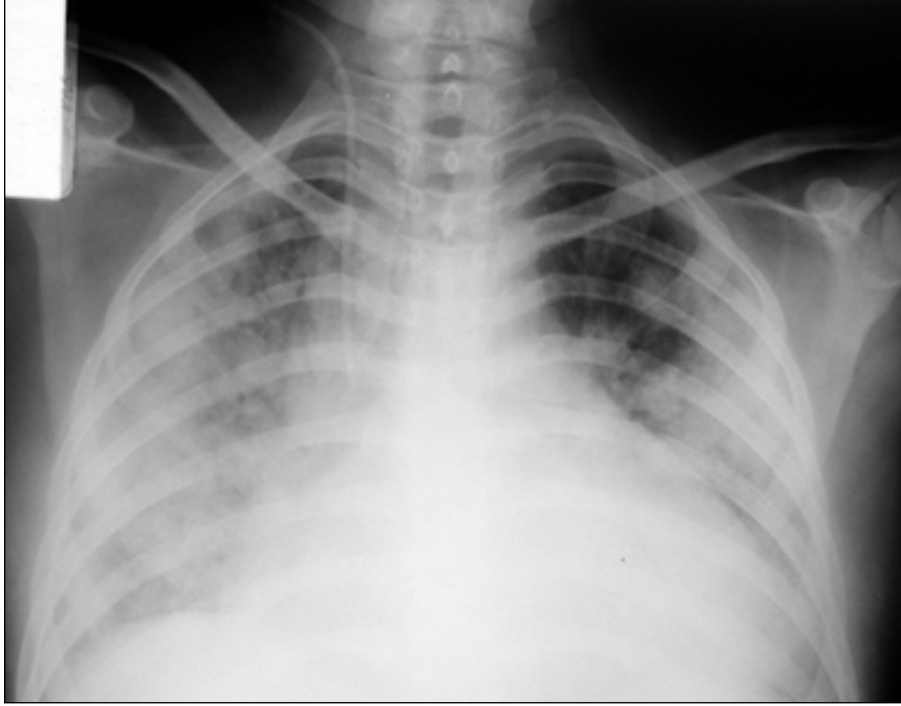
Resim 10. Üçüncü olguda sol etmoid ve sfenoid sinüsler ile orbita tutulumunu gösteren manyetik rezonans kesiti.

hastanın genel durumunda kötüleşme, ciddi pansitopeni ve bilateral bronkopnömoni (Resim 11) nedeniyle ikinci bir ameliyat uygulanamadı ve hasta post-operatif 7. günde kardiyopulmoner arrest nedeniyle kaybedildi.

Tartışma

Mukormikozis nadir görülen bir invaziv mantar enfeksiyonudur. Literatürde bildirilen birkaç olgu¹ dışında sağlıklı kişilerde görülmeyen bu hastalık, genellikle diabetik, immün yetersizliği olan veya kronik renal yetmezlik nedeniyle diyalize giren ve desferoksamin kullanan hastalarda ortaya çıkar.²

Mukormikozisin diabetik hastalarda daha sık görülmesinin iki nedeni vardır; ilk olarak diabetik hastalarda transferrin'in demir bağlama kapasitesi azalmakta ve mantarlar serumdaki demiri daha kolay kullanarak daha çabuk üremektedir. İkinci olarak asidotik şartlarda mukor üremesi hızlanmaktadır. Mantar çoğaldıkça daha fazla vasküler invazyon yaparak iskemi ve dolayısıyla asidozu daha da arttırmakta, bu da kendi çoğalmasını hızlandırarak bir kısır döngü oluşmasına neden olmaktadır.³ Normal insan serumu mukor üremesini inhibe edici etkiye sahiptir, ancak diabetik ketoasidozdaki hastaların serumunun mukor üremesini hızlandırdığı saptanmıştır.³



Resim 11. Üçüncü olguda radikal cerrahinin uygulanmasını engelleyen ve hastanın kaybedilmesine neden olan bilateral bronkopnömoniyi gösteren PA akciğer grafisi.

Diyalize giren ve desferoksamin kullanan hastaların serumunda da mantarların kullanabileceği bol demir vardır ve bu nedenle bu hastalarda mukormikozis gelişme riski yüksektir.³

Mukormikozisin ortaya çıktığı diğer bir hasta grubu immün yetersizliği olan hastalardır. Bu hastalardaki nötropeni veya beyaz küre fonksiyonlarındaki yetersizlik nedeniyle saprofit olarak normalde bulunabilen bu mantarlar⁴ invazif hastalığa neden olabilmektedir.

Bizim ilk iki hastamız diabetik ketoasidoz tablosunda müracaat etmiştir. İlk hastamızın anamnezinden oral antidiyabetik kullandığı ancak düzenli kan şekeri takibi yaptırmadığı öğrenilmiştir. Muhtemelen kan şekeri regülasyonu iyi olmayan hasta fark etmeden diabetik ketoasidoza girmiş ve o sırada mukormikozis gelişmiştir. İkinci hastanın önceden bilinen diyabeti olmasa da diabetik ketoasidoz ve mukormikozis gelişmiş olması, hastalığın oluşması için uzun süreli diyabet varlığının gerekli olmadığını düşündürmektedir.

Üçüncü hastamız kronik böbrek yetersizliği nedeniyle uzun süre hemodiyaliz tedavisi görmüş, bu dönemde desferoksamin kullanmış, 4 ay önce böbrek transplantasyonu uygulanmış ancak akut rejeksiyon nedeniyle yoğun immünosüpresif tedavi başlanmıştı. Dolayısıyla bu hastamızda hem desferoksamin kullanımının, hem de immün süpresyonun mukormikozis gelişimine katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

Mukormikozis tanısı için klinik bulgular, radyolojik yöntemler, mikrobiyolojik yöntemler ve alınan doku örneklerinin histopatolojik incelemesi birlikte değerlendirilir. Diabetik veya immün yetmezliği olan hastalarda ateş ve genel durum bozukluğuyla birlikte periorbital şişlik, yüz bölgesinde ağrı, burun tıkanıklığı veya nazal mukoza ve yanakta anestezi ortaya çıktığında mukormikozis ihtimali akla getirilmeli ve mutlaka ekarte edilmeye çalışılmalıdır.³

Her 3 hastada da başvuru anında orbital sellülit tablosu ve eşlik eden kranial sinir paralizileri mevcuttu. Bu tablo mukormikozis için tipik olsa da,

mukormikozisin izole kranial sinir paralizileri şeklinde klinik bulgu verebileceği de bildirilmiştir.⁵ Bu nedenle atipik kliniği olan hastalarda da mukormikozis ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

Radyolojik inceleme için sıklıkla direkt sinüs grafileri, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR)'dan yararlanır. Bulgular sıklıkla bakteriyel sinüzitten ayırt edilememekle birlikte, bazı olgularda kemik duvarlarda erozyon veya sinüslerin etrafındaki yumuşak dokularda (yanak, orbita, vs) invazyon saptanabilir.³

Mukormikoziste en önemli tanı aracı histopatolojik incelemedir ve hastalığın kesin tanısı için hastalıklı bölgelerden alınan doku örneklerinde organizmanın gösterilmesi gereklidir.⁶

Tanıyı desteklemek amacıyla biyopsi sırasında alınan doku örneklerinin mikrobiyolojik inceleme için de gönderilmesi, bu örneklerde direkt bakı ile mukor aranması ve aynı materyalin kültürünün de yapılması gereklidir.

İlk olgumuzda biyopsi spesimeninde mukor saptanarak kesin tanı konmuştur. İkinci olguda sinüslerden alınan doku örneklerinde histopatolojik olarak mukor gösterilememesine rağmen mikrobiyolojik, radyolojik ve klinik bulgularla hasta rinosebrebral mukormikozis olarak kabul edilmiş, medikal tedavi başlanmış ve orbital ekzenterasyon spesimeninde mukor gösterilmiştir. Üçüncü olgumuzda sinüslerin cerrahi debridmanı sırasında yapılan frozen kesitlerde tanı konamamış, klinik ve radyolojik olarak orbita tutulumu olmasına rağmen ameliyat bu aşamada sonlandırılmak zorunda kalmıştır. Dört gün sonra elde edilen kalıcı patoloji raporunda tanı doğrulanmış, ama ne yazık ki hasta ikinci ameliyata girebilecek kadar yaşatılamamıştır.

Bu son iki olgudan edinilen tecrübe ilk biyopsi örneklerinin ve özellikle frozen kesitlerin mukor tanısı için yeterli olmayabileceğini göstermektedir. Klinik ve radyolojik bulgular mukormikozisi gösteriyorsa, ilk biyopsi örneğinde saptanamasa bile mukormikozis tanısından uzaklaşmamalı, tanı mikrobiyolojik yöntemlerle desteklenmeye çalışılmalı ve tekrarlayan biyopsilerle tanı konmaya çalışılmalıdır.

Hastalığın tedavisinin temel unsurları altta yatan hastalığın kontrol altına alınması, agresif cerrahi debridman ve parenteral amfoterisin B uygulanmasıdır.

Diabetik ketoasidozdaki hastaların kan şekeri kontrol altına alındığında ve asidoz düzeltildiğinde mukorun üremesi için en önemli faktörler ortadan kaldırılmış olmaktadır. İlk iki hastamızın müracaatında yapılan tetkiklerinde diabetik ketoasidoz tablosunda oldukları anlaşılacak hemen tedavileri başlanmıştır. Bu sayede ilk olgumuz ileri cerrahi tedaviyi kabul etmemesine rağmen müracaatından sonra toplam 6 ay yaşatılabilmiş, ikinci olgumuz ise şifaya kavuşturulmuştur.

Oysa immün yetersizliğin tedavisi diyabet kadar kolay olmadığından bu hastalarda gelişen mukormikozisin tedavisi diabetik hastalarinki kadar başarılı değildir.⁷ Bu nedenlerle, üçüncü hastamıza hemen amfoterisin B başlanmasına ve birkaç gün içinde cerrahi girişim uygulanmasına rağmen hastalık hızla ilerlemiş ve hasta kısa sürede kaybedilmiştir. Otopsi yapılmadığı için kesin olmamakla birlikte, post-operatif dönemde ortaya çıkan ve hastanın kaybedilmesine neden olan pnömoninin de mukor pnömonisi olabileceği düşünülmüştür.

Mukormikoziste uygulanacak cerrahi tedavide hastalıklı dokuların tamamının temizlenmesi gereklidir. Bu amaçla gerekirse orbital ekzenterasyon ve/veya intrakranial girişimler uygulanır.

Uygun bir cerrahi girişim için hastalığın yayılım yollarının ve nerelere yayıldığına iyi bilinmesi gereklidir. Hastalığın histopatolojik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada olguların tamamında damar invazyonu ve %90'ında perinöral invazyon saptanmıştır.⁸ Bu bulgular hastalığın yayılımının damarlar ve sinirler boyunca olduğunu göstermektedir. Her 3 hastamızda da başvuru anında multipl kranial sinir tutulumları saptanmıştır. Ayrıca her 3 hastanın da ameliyatları sırasında infraorbital sinir boyunca yanak boşluğuna uzanan invazyon saptanmış ve bu bölgedeki yumuşak dokular da rezeksiyona dahil edilmiştir. Bu bulgular hastalığın perinöral invazyon yaptığı yönünde anlamlı bulgular olarak değerlendirilmiştir.

Mukormikozisin temel karakterinin anjiyoinvazyon olmasına karşın nadir de olsa kafatabanı invazyonu yaptığı bildirilmiştir.⁹ Mukora bağlı kafatabanı invazyonu ancak endovasküler, cerrahi ve medikal tedavilerin kombinasyonu ile başarılı olarak tedavi edilebilmektedir.¹⁰ İlk hastada saptanan kafatabanı invazyonu için hastaya geniş cerrahi eksizyon önerilmiş ancak hasta majör cerrahi bir müdahaleyi kabul etmediğinden tedaviye intraventriküler ve intravenöz amfoterisin B ile devam edilmiş ancak ilerleyen hastalık nedeniyle hasta 6. ayda kaybedilmiştir.

Klasik amfoterisin B mukormikozis tedavisinde 1-1.5 mg/kg/gün dozlarında uygulanmaktadır. Amfoterisin B nefrotoksik bir ilaç olduğundan renal fonksiyonların yakın takibi ve renal fonksiyonlarda bozulma saptandığında tedaviye ara verilmesi gereklidir. Bu yan etkinin önlenmesi amacıyla geliştirilen ve daha az nefrotoksititeye sahip lipit formülleri ile 3-5 mg/kg/gün dozlarına çıkılabilmektedir. Amfoterisin B başlangıçta her gün verilirken, klinik cevap alındıktan sonra gūnaşırı veya haftada iki gün vermeye geçilebilmektedir. Tedavinin optimum süresi ve total amfoterisin B dozu tam olarak belirlenmemiştir. Tedavinin devam süresinin klinik cevaba göre ayarlanması önerilmektedir ve klinik cevap en az 6-10 haftada başlamaktadır.¹¹ Klasik amfoterisin B için tedavinin total dozu 2-3 g olarak önerilirken, düşük toksisite nedeniyle lipit formüllerde 25 g'a kadar ulaşıldığını bildiren yayınlar vardır.¹²

Amfoterisin B'nin klasik parenteral uygulamasının yanında intrakaviter kateter yerleştirilerek verilmesinin (bizim ilk olgumuzda uygulandığı gibi) serebral lezyonların tedavisinde faydalı olduğunu belirten yayınlar vardır.^{11,13}

Hiperbarik oksijen tedavisi, granülosit koloni stimulan faktör kullanımı gibi diğer tedavi yöntemleri ile ilgili yayınlardaki olgu sayılarının azlığı nedeniyle bu tedavilerin etkinliği konusunda ek araştırmalar gerekmektedir.⁶

Sonuç

1. Rino-orbito-serebral mukormikozis'li üç olgu sunulmuştur.

2. İlk iki hastada diabetes mellitus, üçüncü hastada kronik böbrek yetersizliği, desferoksamin kullanımı ve immünoşüpresif tedavinin mukormikozise zemin hazırladığı düşünülmüştür.
3. Her üç hastada da başvuru anında multipl kranial sinir tutulumları olması ve per-operatif infraorbital sinir tutulumu saptanması, perinöral invazyonun mukormikozis için önemli bir yayılım yolu olduğunu düşündürmektedir.
4. Mukormikozis seyri sırasında kafatabanı invazyonu da gelişebileceği ve bu durumda ancak çok agresif tedavi ile hastanın yaşatılabileceği unutulmamalıdır.
5. Hastalığın doğru ve erken tanısı için klinisyen, mikrobiyolog, radyolog ve patolog arasındaki diyalogun önemli olduğu, histolojik olarak hastalığın saptanamadığı durumlarda da mukormikozis olabileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. **Del Valle Zapico A, Rubio Suarez A, Mellado Encinas P, Morales Angulo C, Cabrera Pozuelo E.** Mucormycosis of the sphenoid sinus in an otherwise healthy patient. Case report and literature review. *J Laryngol Otol* 1996; 110: 471-3.
2. **Rangel-Guerra RA, Martínez HR, Saenz C, Bosques-Padilla F, Estrada-Bellmann I.** Rhinocerebral and systemic mucormycosis. Clinical experience with 36 cases. *J Neurol Sci* 1996; 143: 19-30.
3. **Johnson JT, Ferguson BJ.** Infection - paranasal sinuses. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 3rd ed. Vol. 3. St. Louis: Mosby-Year Book Inc.; 1998. p. 1107-18.
4. **Succar MB, Nichols RD, Burch KH.** Rhinocerebral mucormycosis. *Arch Otolaryngol* 1979; 105: 212-4.
5. **Bahna MS, Ward PH, Konrad HR.** Nasopharyngeal mucormycotic osteitis: a new syndrome characterized by initial presentation of multiple cranial nerve palsies. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980; 88: 146-53.
6. **Sugar AM.** Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Vol. 2. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2685-95.
7. **Blitzer A, Lawson W, Meyers BR, Biller HF.** Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. *Laryngoscope* 1980; 90: 635-48.
8. **Frater JL, Hall GS, Procop GW.** Histologic features of zygomycosis: emphasis on perineural invasion and fungal morphology. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 375-8.
9. **Chan LL, Singh S, Jones D, Diaz EM Jr, Ginsberg LE.** Imaging of mucormycosis skull base osteomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 828-31.
10. **Alleyne CH Jr, Vishteh AG, Spetzler RF, Detwiler PW.** Long-term survival of a patient with invasive cranial base rhinocerebral

mucormycosis treated with combined endovascular, surgical, and medical therapies: case report. *Neurosurgery* 1999; 45: 1461-3.

11. Tümbay E, İnci R. Antifungal ilaçlar. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. *İnfeksiyon hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti; 1996. p. 195-203.

12. Strasser MD, Kennedy RJ, Adam RD. Rhinocerebral mucormycosis. Therapy with amphotericin B lipid complex. *Arch Intern Med* 1996; 156: 337-9.

13. Nussbaum ES, Hall AW. Rhinocerebral mucormycosis: changing patterns of disease. *Surg Neurol* 1994; 41: 152-56.

İletişim Adresi: Dr. Hakan Coşkun
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı
Görükle 16029 BURSA
Tel: (0224) 442 83 03
Faks: (0224) 442 84 91
e-posta: kbb@uludag.edu.tr