TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNTRANAZAL MUKORMİKOZİS ENFEKSİYONU İLE GELEN HASTALARDA PREOPERATİF BULGULARIN İNTRAOPERATİF BULGULAR İLE KORELASYONU VE POSTOPERATİF SURVEYE ETKİSİ

Dr. Ahmed Majid Naji AGHA OGHALİ

KBB ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Cem MEÇO

ANKARA
2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNTRANAZAL MUKORMİKOZİS ENFEKSİYONU İLE GELEN HASTALARDA PREOPERATİF BULGULARIN İNTRAOPERATİF BULGULAR İLE KORELASYONU VE POSTOPERATİF SURVEYE ETKİSİ

Dr. Ahmed Majid Naji AGHA OGHALİ

KBB ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Cem MEÇO

ANKARA
2020

KABUL VE ONAY SAYFASI

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Ahmed Majid Naji Agha Oghali	28/06/2020
Anabilim/Bilim Dalı	: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Cem Meço	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: İntranazal Mukormikozis Enfeksiyonu İle Gelen Hastalarda Preoperatif Bulguların İntraoperatif Bulgular İle Korelasyonu ve Postoperatif Surveye Etkisi			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar deerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Gürsel Dursun
Jüri Başkanı
A.Ü.T.F KBB Anabilim Dalı

Prof.Dr.Cem Meço
Jüri Üyesi
A.Ü.T.F KBB Anabilim Dalı

Prof.Dr.Orhan YILMAZ
Jüri Üyesi
Karabük Üniversitesi
KBB Anabilim Dalı

Etik Kurul Uygunluk Onayı

Tarih: 12/09/2019, Karar No: 13 - 107 - 19

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'nda beş yıllık uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemi sağlayan ve eğitimim boyunca desteklerini eksik etmeyen, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum, başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Cem Meço' ya; kliniğimizin çok değerli hocaları Prof. Dr. Babür Küçük, Prof. Dr. Gürsel Dursun, Prof. Dr. İrfan Yorulmaz, Prof. Dr. Yücel Anadolu, Prof. Dr. Kürşat Gökcan, Prof. Dr. Ozan Özgürsoy ve Doç.Dr.Süha Beton'a; birlikte çalıştığım değerli uzmanlarımız Op.Dr. Çiler Büyükatalay, Op. Dr. Hazan Başak, Op. Dr. Emre Ocak ve Op.Dr. Selçuk Mülazimoğlu'na saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Bu süreçte, kendilerini tanımaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlar; bölümümüzün tüm hemşirelerine ve personellerine teşekkür ediyorum.

Bugünlere gelmemde en fazla pay sahibi ve hiçbir zaman desteklerini eksik etmeyen aileme teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY ..... **i**

TEŞEKKÜR ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

KISALTMALAR ..... **v**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **viii**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1. SİNONAZAL BÖLGENİN EMBRİYOLOJİSİ 4

2.2. SİNONAZAL BÖLGENİN ANATOMİSİ 7

2.2.1.Nazal Kavite 7

2.2.2.Etmoid Sinüsler ve Lateral Nazal Duvar 8

2.2.3. Maksiller Sinüs 15

2.2.4. Frontal Sinüs 15

2.2.5. Sfenoid Sinüs 18

2.2.6. Kafa Tabanı Anatomisi 20

2.3. BURUN VE SİNÜSLERİN HİSTOLOJİSİ 27

2.4. BURUN VE SİNÜSLERİN FİZYOLOJİSİ 28

2.5. FUNGAL SİNÜZİT TARİHÇE 32

2.6. SİNONAZAL FUNGAL ENFEKSİYONU 33

2.6.1.Patofizyoloji 34

2.6.2.Sınıflandırma 35

2.6.3. Bulaşma 36

2.6.4. Semptom ve bulgular 36

2.6.5. Histopatoloji 37

2.6.6 . Görüntüleme 38
2.6.7 . Tedavi 39
2.6.8 . Prognoz 39
2.7. CERRAHİ TEDAVİ 40
2.7.1. Endoskopik Endonazal Cerrahi 40
2.8. BİLGİSAYAR DESTEKLİ NAİGASYON SİSTEMİ 45
2.8.1. KBB' de CAS Kullanımı İçim Güncel Teknoloji 46
2.8.2. Elektromanyetik Sistem 47
2.8.3. Optik Sistem 48
3. MATERYAL VE METOD 50
4.BULGULAR 53
5. TARTIŞMA 65
6. SONUÇ 75
7. ÖZET 77
8. SUMMARY 79
9. KAYNAKLAR 81

KISALTMALAR

AIFRS : Akut invasiv fungal rinosinozit
KIFRS : Kronik invasiv fungal rinosinozit
SFG : Saprofitik mantar büyümesi
AML : Akut miyeloid lösemi
KML : Kronik miyeloid lösemi
ALL : Akut lenfositik lösemi
MM : Multipl miyelom
DM : Diabetes milletus
KBB : Kulak burun boğaz
ESC : Endoskopik sinüs cerrahisi
OMK : Osteomeatal kompleks
NO : Nitrik oksit
IKA : İnternal karotid arter
BOS : Beyin omirlik sıvısı
CAS : Bilgisayar destekli cerrahi
BT : Bilgisayarlı tomografi
MR : Manyetik rezonans görüntüleme

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Nazal kavitenin embriyolojik gelişimi 4

Şekil 2: Yüz, burun ve paranazal sinüslerin embriyolojik gelişimi 6

Şekil 3: Lateral nazal duvar görünümü 9

Şekil 4: KEROS sınıflandırması 10

Şekil 5: Hiatus semilunaris ve etmoid infundibulum 12

Şekil 6: Etmoid arter 14

Şekil 7: Nazal kavitenin endoskopik anatomisi 14

Şekil 8: Frontal ve maksiller sinüslerin gelişimi 16

Şekil 9: KUHN frontoetmoidal hücre sınıflandırması 17

Şekil 10: Sfenoid sinüsün havalanma oranına göre varyasyonları 19

Şekil 11: Sfenoid sinüs etrafı önemli yapılar 20

Şekil 12: Kafa tabanında yerleşen nörovasküler yollar 21

Şekil 13: Kafa tabanın superiordan görünümü 22

Şekil 14: Kafa tabanının inferiordan görünümü 23

Şekil 15: Pterigopalatin ve infratemporal fossa 26

Şekil 16: Nazal mukoza histolojisi 28

Şekil 17: Olfaktör epitelyumun elektron mikroskobik görünümü 29

Şekil 18: Paranazal sinüs sekresyonlarının normal drenaj yolları 31

Şekil 19: Nazal silkus 32

Şekil 20: Doku invazyonuna göre fungal rinosinüzit klasifikasyonu 36

Şekil 21: Mukormikozis histolojisi 37

Şekil 22: Kliniğimizde kullanılan hibrid navigasyon sistemi 45

Şekil 23: Son dönemde kullanılan navigasyon sistemi uyumlu ekipmanlar 46

Şekil 24: Elektromanyetik navigasyon sisteminde kullanılan ekipmanlar 47
Şekil 25: Optik navigasyon sisteminde kullanılan ekipmanlar 48
Şekil 26: Preoperatif alt konka ve lateral nazal duvar mukormikozis 50
Şekil 27: Yayğın mukormikozis vakası 68
Şekil 28: Yayğın yüzeyel mukormikozis vakası ve BT ile ilişkisi 70
Şekil 29: Erken evre mukormikozis vakası 72
Şekil 30: Opere orta konka mukormikozis sonrası nüks 74
Şekil 31: AIFRS tedavi algoritmamiz 76

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: KUHN frontoetmoidal hücre sınıflaması 17

Tablo 2: Modifiye KUHN fronto-etmoidal hücre sınıflaması 18

Tablo 3: Endoskopik kafa tabanı cerrahisi öğrenim basamakları 42

Tablo 4: Endoskopik transnazal cerrahi yaklaşımlar 44

Tablo 5: Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımları 53

Tablo 6: Mukormikozis nedeni ile opere olan hastaların patoloji sonucu 53

Tablo 7: Yattığı kliniğe göre hasta dağılımlar 54

Tablo 8: Altta yatan hastalığa göre hasta dağılımlar 54

Tablo 9: Ateş haricinde hasta şikayeti 55

Tablo 10: Şikayet ile mukormikozis ilişkisi 56

Tablo 11: Yüzde hipostezi ile mukormikozis ilişkisi 57

Tablo 12: Başvuruda nötrofil ve lökosit değerleri 58

Tablo 13: Maksillofasial BT'de fungal enfeksiyon şüphesi 58

Tablo 14: Endoskopik muayenede mukormikozis şüpheli lezyon lokalızasyonu 59

Tablo 15: Lezyon yeri ile mukormikozis şüphesi 60

Tablo 16: Hastaların ilk başvurudan itibaren operasyona alınma süreleri 61

Tablo 17: Hastaların opere edilme sürecinin gecikmesinin nedenleri 61

Tablo 18: Yapılan primer operasyonlar 62

Tablo 19: Operasyon gecikmesi ile nüks ilişkisi 63

Tablo 20: Mukormikozis olan hastalarda exitus nedeni 63

1. GİRİŞ

Akut invaziv fungal rinosinüzit (AIFRS), nadir ve potansiyel olarak ölümcül bir enfeksiyondur. Günümüzde modern tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen mortalitesi %50'ye ulaşan bir hastalıktır (1). Bu hastalığa sebep olan mantarlar doğada çok yaygın olarak bulunurlar ancak immün sistemi baskılanmış hastalarda ve kontrolsüz diabetes mellitus (DM)'u olan hastalarda patojenik olabilirler (2).

Günümüzde AIFRS sıklığı artmış durumdadır. Bunun nedeni ise immün yetmezliği olan hastaların aldıkları tedaviler ile daha uzun yaşam süreleri olması, uzun süreli kortikosteroid kullanımı, ağır kemoterapi tedavi protokolleri ve bağışık sistemini baskılayıcı ilaçların kullanımıdır (3). Roden ve ark. yaptıkları bir çalışmada immun yetmezliği olan hastaların oranında 1980'lerde ve 1990'larda bir artış olduğunu göstermişlerdir (4).

Gelişen teknoloji ile sinonazal invaziv fungal enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde endoskoplar devreye girmiş, endoskopik sinüs cerrahisi sayesinde artan tecrübe ile cerrahlar bu konuda da mümkün oldukça minimal invaziv yaklaşımlara yönelmişlerdir. Zaman ilerledikçe endoskopik endonazal cerrahi müdaheleler sinonazal AIFRS cerrahisinde önemli bir cerrahi rol oynamaya başlamıştır. Endoskopik yöntemlerin ilerlemesi açık cerrahinin yerini önemli ölçüde azaltmıştır. Endoskop ile operasyon alanının çok iyi görüntülenmesi sayesinde diseksiyon yapılırken patolojik olmayan dokuların kontrol edilebilip korunması endoskopik cerrahilere önem kazandırmıştır. Endoskopik cerrahiler kendi doğası gereği açık cerrahinin getirdiği komplikasyonları azaltmakta, cerrahi süresini kısaltmakta ve kozmetik olarak daha iyi sonuçlar vermektedir.

Başlangıçta, bu hastalığa sebep olan mantarlar damarları invaze eder ve arterlerin elastik tabakasında çoğalırlar. Mantar hifaları daha sonra kan damarlarının endotelini tutar ve tromboz, enfarktüs ve doku nekrozuna yol açarlar (5). Fungal rinosinüzitin AIFRS haricinde diğer formları olabilir. Bunlar, kronik invaziv fungal rinosinüzit (KIFRS), alerjik fungal rinosinüzit, mantar topu (miçetoma) ve saprofitik mantar büyümesi (SFG) olarak adlandırılır.

AIFRS cerrahisinin temel prensipleri erken müdahele yapılması, lezyonun köken aldığı alanın ve bu lezyonun sınırlarını iyi bir şekilde ortaya konması, tüm bunları yaparken lezyonun komşuluğunda yer alan önemli vasküler, nöral ve orbital dokular korunurken

enfeksiyonun total olarak çıkarılması, bu operasyonu yaparken mümkün olduğunca az kanamaya sebep verilmesi ve kanama oluştuğu taktirde bunun kontrol altına alınabilmesi ile rezeksiyonunun sonucu olarak oluşabilecek olan dural defektlerin su geçirmez bir şekilde kapatılabilmesinin sağlanmasıdır.

İmmünsüprese olan hastalarda invaziv enfeksiyona vücut yanıtı azaldığından semptomlar spesifik değildir ve bu neden ile tanı geçikebilmektedir. Bazen bu enfeksiyonlar saatler içerisinde çok ciddi sonuçlar doğuracak boyutlara kadar ilerleyebilirler. Bu neden ile immün sistemi baskılanmış hastalarda ateş ve / veya yüz ağrısı, serokanlı burun akıntısı veya burun tıkanıklığı gibi sinonazal semptomların varlığında her zaman yüksek bir şüphe sürdürülmelidir. AIFRS şüphesi olduğunda, bu hastalara acil bir şekilde endoskoik muayene yapılmalı ve iskemik veya nekrotik doku olduğu durumda derhal biyopsi alınmalıdır (2).

Literatüre bakıldığında özellikle son yıllarda AIFRS hastalığını anlamak ve en uygun şekilde tedavisini sağlamak için endonazal cerrahi konusunda dünyanın önde gelen kliniklerinde pekçok çalışmalar yapmakta ve endonazal endoskopik cerrahi konusunda yönergeler yayınlanmaktadır.

Teknolojik gelişmeler hergün hızla artmaktadır. Buna paralel olarak bu ileri teknolojiler tıp alanında da fayda sağlamaktadır. Günümüzde kulak-burun-boğaz (KBB) uygulamalarında da bu yeni geliştirilen ve ileri teknoloji kullanan cihazların kullanımı yaygınlaşmaktadır. Son yıllarda endoskopik sinüs cerrahiside (ESC) kullanılan bilgisayar destekli navigasyon sistemleri intranazal, paranazal sinüs ve kafa tabanı cerrahilerinde ciddi ilerleme sağlamış olup, komplikasyonlu sinüzit ve tümör cerrahileri gibi sıkıntı doğurabilecek durumların tedavisinde bile ESC artık rutin olarak kullanılır hale gelmiştir (6). Bu teknolojik gelişmeler bir bütün olarak endonazal problemlerde daha önce sadece açık cerrahilerle yaklaşılan patolojilerin ESC vasıtası ile minimal invaziv olarak tedavi edilebilmelerine yol açmaktadırlar. Her ne kadar ESC'de de diplopi, kribriform plate zedelenmesine bağlı rinore, internal karotid arter yaralanması ve görme kaybı gibi majör komplikasyonlar olabilse de bu komplikasyonları azaltmak ve anatomik oryantasyon ile lokalizasyonu arttırmak amacıyla navigasyon sistemlerinin kullanımı son yıllarda özellikle ileri cerrahi uygulamalarda yaygınlaşmıştır (7).

Türkiye'nin ileri endoskopik sinonazal cerrahilerde önde gelen merkezlerinden biri olan kliniğimizin özellikle son zamanlarda artış gösteren AIFRS tedavi deneyimi verilerini

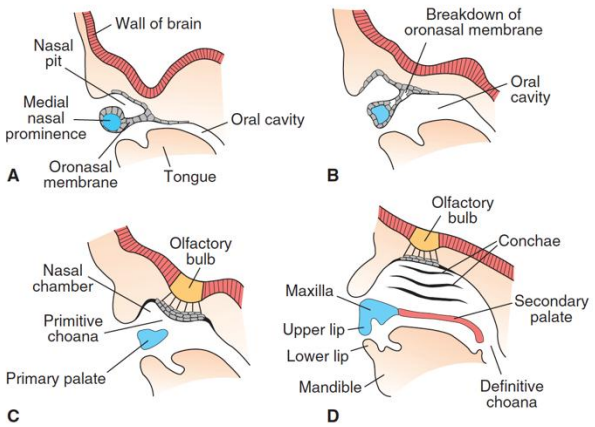
retrospektif olarak değerlendirdik. Bu çalışmada birincil amacımız tedavi ettiğimiz AIFRS tanılı hastalarda gelişen enfeksiyonun altta yatan hastalık ile olan ilişkinin, başvuruya sebep olan semptomlarının, radiolojik bulguların, literatürlerde olan tedavi yöntemleri ile hastalığın seyri ve cerrahi sonuçlarımız ile birlikte değerlendirilmesi ve durum saptaması yapılmasıdır. İkincil olarak ise, bu esasında çok nadir görülen ölümcül enfeksiyon üzerine olan klinik verilerimizin dünya literatürü ile kıyaslanması ve bu alanda yapılacak yeni çalışmalar için literatüre veri bazında katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Sinonazal invaziv fungal enfeksiyonu olan hastalarda sinonazal bölgeye cerrahi yaklaşımların anlaşılabilmesi ve hastalığı yok ederken olası komplikasyonları azaltmak için bu bölgenin embriolojik gelişimini, kompleks anatomisini, fizyolojisini ve mukormikozis enfeksiyon seyirini iyi bilmek önem taşımaktadır.

2.1. SİNONAZAL BÖLGENİN EMBRİYOLOJİSİ

Nazal kavite ve paranazal sinüslerin anatomisi karmaşık yapısından dolayı vücudun en az tarif edilen anatomik bölgelerindendir. Bu karmaşık yapısını da açıklayan embriyolojik gelişim süreci birbirini izleyen iki bölüm şeklinde incelenebilir. İlk olarak embriyo başı iki ayrı nazal kaviteden oluşan bir yapıya dönüşür. Ardından da lateral duvar konkal katlantıları ve sinüslerin gelişeceği boşlukları oluşturmak için invajinasyon gösterir. Dördüncü ve sekizinci gebelik haftaları arasında embriyoda frontonazal ve maksiller çıkıntıların birleşmesi ile iki farklı nazal kavite oluşur. Frontobazal çıkıntılar gelişmekte olan ön beyin üzerinden olfaktör plak gelişimini sağlar. Medial ve lateral nazal kabarıntılar olfaktör plağın her iki tarafından ilerleyerek nazal deliklerin oluşumunu sağlar. Nazal plak da invajinasyon göstererek önce nazal çukur ve nazal keseyi oluşturur. Medial nazal kabartıların birleşmesi ile üst maksilla ve üst dudakta filtrum oluşur. Frontobazal çıkıntının orta hatta posteriora ve mezodermin maksiller çıkıntılarının orta hatta doğru gelişmesiyle septum meydana gelir (8).



Şekil 1: Nazal kavitenin embriyolojik gelişimi

Sadler T.W. Langman's Medical Embryology 12th Edition, Lippincot Williams & Wilkins. Baltimore ABD, 2012; 282

Lateral nazal duvar:

Killian 1895' te alt konkayı maksiller çıkıntıdan köken alan bir yapı olarak tanımlamış ve bu yapıya maksillotürbinal çıkıntı adını vermiştir. Altıncı gebelik haftasında mezenkimden lateral nazal duvarlar oluşur. Bu çıkıntıyı tarif ettikten sonra bu çalışmalarını devam ettirmiş bu çıkıntının daha süperiorunda yerleşen ikinci bir yapıyı etmotürbinal çıkıntı olarak tanımlamış. Etmotürbinal çıkıntının orta ve üst konkalar ile agger nasi oluşumunda rol aldığını göstermiştir. Yıllar sonra Stammberger maksillotürbinal çıkıntının alt konkanın orijini olduğunu desteklemiş; etmotürbinal yapı ise 5'e ayrılmıştır. Buna göre: "orta konka ikinci; superior konka üçüncü, suprem konka dördüncü ve beşinci etmotürbinal; agger nasi ise ilk dört etmotürbinalden oluşur" hipotezini ortaya çıkarmıştır. Birinci ve ikinci etmotürbinal yapılar birinci primer çizgi ile birbirlerinden ayrılır ki bu kısım sonrasında orta meatus, infundibulum, hiatus semilunaris ve frontal resesin bir parçasını meydana getirir. Embriyolojik çalışmalarda konkal yapıların 15-16. gebelik haftalarında net olarak izlenebildikleri gösterilmiştir (9,10).

Maksiller Sinüs:

Embryolojik olarak onuncu haftada maksiller sinüs gelişimi orta meatusun laterale doğru keseleşmesi başlar. Aynı zamanda uncinat proses, etmoid bulla ve hiatus semilunaris oluşur. 18. Haftaya kadar belirgin tam havalanmış maksiller sinüs net olarak izlenmez. Gebelik süresinde ikinci ve üçüncü trimesterda maksiller sinüs genişlemeye devam eder. Üçüncü trimester sonunda sinüs yaklaşık 10 mm uzunluğunda, 4 mm genişliğinde ve 3 mm yüksekliğindedir. Doğum sonrası maksiller sinüs büyümeye devam eder ve yaklaşık dört yaşında infraorbital sinir ve alt konka yapışma noktasına doğru genişler. 12 yaşında lateral zigomatik resese medialde nazolakrimal kanal ve nazal kavite tabanına kadar boyutları ulaşır. Shah'a göre maksiller sinüs 1- 8 yaşları arasında en hızlı büyüme dönemini geçirir (8).

Etmoid sinüs:

Diğer sinüslere göre fetusta ilk saptanan pnömatize sinüslerdir. Genel olarak 12 gestasyon haftasında gelişime başlar. 16.hafta civarında etmoid hücreler izlenebilir. Etmoid sinüslerin ossifikasyonu ve lamina papyracea gelişimi ise 24. haftada gerçekleşmektedir.

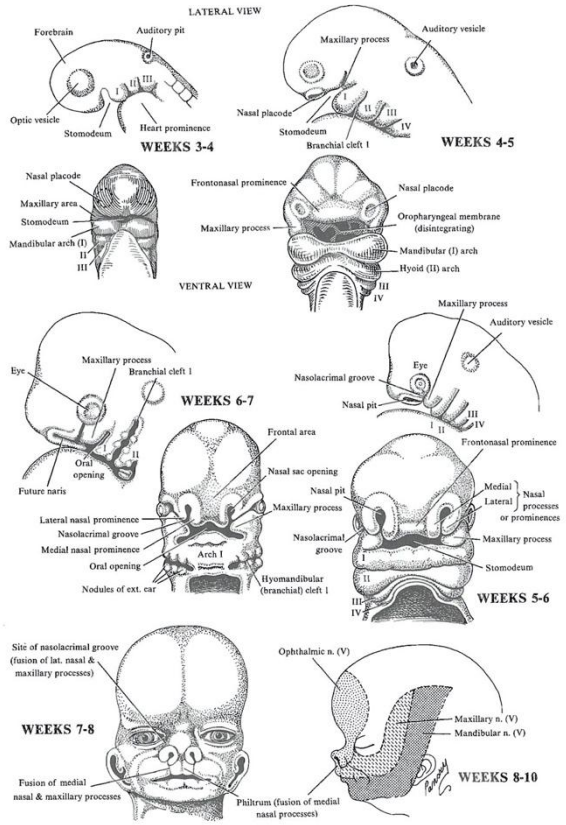
Etmoid sinüsler yaşamın ilk yılında hızlı bir büyüme gösterirler ve 12 yaşında erişkin çağdaki boyutlarına erişirler (8).

Frontal Sinüs:

Frontal sinüs doğumda izlenmez. Gelişmesi en son başlayan ve en son tamamlayan sinüslerdir. Embriyolojik olarak frontal sinüs kökeni konusunda birkaç farklı teoriler vardır. Schafer, Kasper ve Stammberger tarafından desteklenen ve kabul edilen teoriye göre; frontal sinüs anterior etmoid hücreler tarafından oluşturulmaktadır. Gelişimleri erken erişkin dönemine kadar devam etmektedir (8).

Sfenoid Sinüs:

Gelişimi yaklaşık 4. Ayda başlar. Nazal mukozanın kartilaj nazal kapsül içine göçüyle oluşur. Bu esnada oluşan sinüs aslında sfenoid kemik ile temas halinde değildir. Hayatın ilk yılından sonra sinüs sfenoid kemik ile temas ederek gelişimine devam eder. Erişkin boyutlarına yaklaşık 12 yaşında ulaşır. Wolf, sinüsin boyutları aynı kalsa bile bu yaştan sonra şeklinde değişiklikler olacağını savunmakta iken bazı yazarlar ise sfenoid sinüsün gelişimini ve tam şeklini 3. dekatta aldığı görüşündedir (8).



Şekil 2: Yüz, burun ve paranazal sinüslerin embriyolojik gelişimi

Pansky B. Review of Medical Embryology. Chapter 2 The Branchial apparatus The Face, Pharynx, and Related Branchial Derivatives USA: Macmillan, 1982:54

2.2. SİNONAZAL BÖLGENİN ANATOMİSİ

Bu bölümde nazal kavite, paranazal sinüsler, lateral nazal duvar ve kafa kaidesi cerrahi anatomileri hakkında bilgi verilecektir.

2.2.1. Nazal Kavite

Nazal kavite önde nostriller ile başlar ve posterior-inferiorda ise koana ile nazofarenksle ilişkilidir. Nazal kavite intranazal ve paranazal sinüs cerrahisinde önemli bir anatomik yol göstericidir. Burun lateral, posterior ve superior duvarları sinüslerin açıldığı boşlukları içerir. Endonazal cerrahi başlarken öncelikle koana rahatlıkla görünebilir olacak şekilde nazal açıklık sağlanmalıdır.

Konkalar burun lateral nazal duvarda yerleşim gösteren diğer önemi yapılardır. Superior ve suprem konkalar etmotürbinal çıkıntıdan köken alırken alt konka embriyolojik olarak bu konkalarda farklı bir şekilde maksilloturbinal çıkıntıdan kaynak alır. Önde maksilla, arkada palatin kemiğe yapışır.

Orta konka ikinci etmotürbinal çıkıntı kaynaklıdır. Üç bölümden oluşur. İlk bölüm vertikal olarak kafa tabanında cribriform plate ile lateral lamella arasına yapışır. İkinci bölüm 1/3 orta bölümü oluşturur ve lamina papyraceaya oblik olarak yapışır. Son bölüm ise, palatin kemik perpendiküler plate'inde sonlanmaktadır. Orta konkadan kaynaklanan çeşitli patolojiler mevcuttur (11,12). Bu patolojilerin arasında en sık rastlanalar ise hipertrofik orta konka; konkanın genişlemesi, büyümesi sonucunda mukozal temas ile beraber orta meatusta obstrüksiyona yola açarak sinüs enfeksiyonu gelişimine yol açar. "Konka Bülloza" ise orta konka içinde hava bulunmasıdır. Konka büllozanın 3 tipi mevcuttur; tip I lamellar, tip 2 büllöz, tip 3 ekstensif. Konka bülloza eğer semptomatik değilse tek başına cerrahi gerektiren bir durum olmamakla beraber orta meatusta obstrüksiyona ve sinüs enfeksiyonlarına yol açması durumunda cerrahi tedavisi önerilir. Lateralize orta konkada; konka normal pozisyona göre daha lateral yerleşimlidir ve yine aynı şekilde orta meatusta obstrüksiyona yol açabilir (13). Paradoks orta konka ise, orta konka konveksitesinin medial yerine laterale doğru olmasıdır. Paradoks orta konka her zaman semptom vermez; sinüs drenajında bozukluk oluşturabilir. Nazal kavitede lateral duvar konkalar yardımıyla 4 meatusa ayrılır.

İnferior meatus; Nazolakrimal kanal distal açıkığını ve bunu kaplayan mukozal valv sistemini (Hassner valvi) içeren inferior konka laterali ile maksiller sinüs mediali arasında yer alan bölgedir.

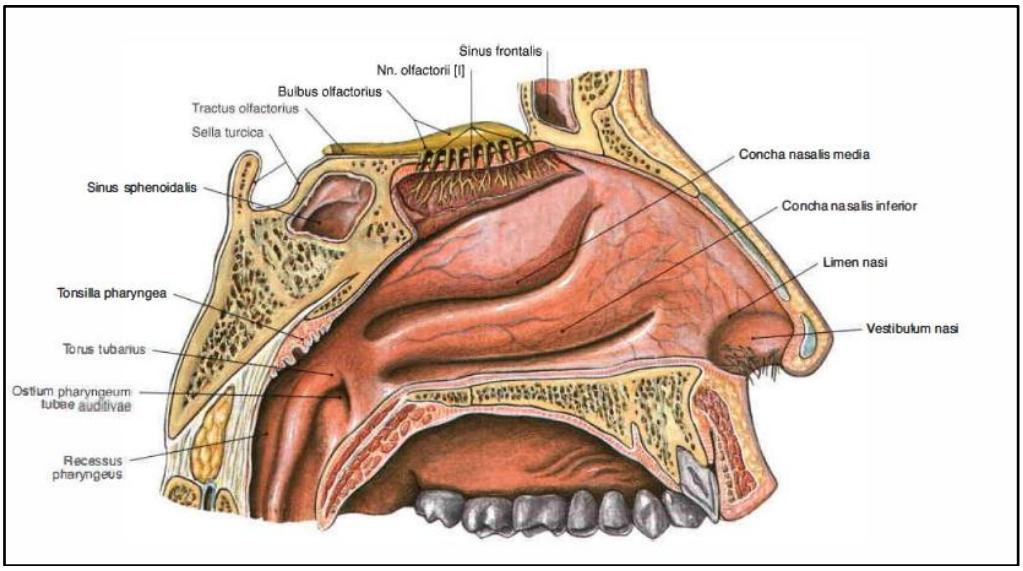
Orta Meatus; Aynı zamanda osteomeatal kompleks olarak adlandırılan orta konka lateralini tanımlar. Orta meatus anteriordan posteriora aggner nasi hücresi, uncinate proses, hiatus semilunaris, etmoid bulla, sinus lateralis ve posterior fontaneli içermektedir. Anterior etmoid, maksiller ve frontal sinüslerin drenajı buraya olmaktadır.

Superior meatus; Superior ve orta konka arasında lateralde yer alan alandır. Posterior etmoid hücreler buraya drene olurlar**.**

Supreme meatus; Superior turbinat üzerindeki alan olup, en gerideki posterior etmoid hücrelerin drenaj alanıdır. Nazal kavite lateral duvar yerleşimli yapılar hakkında daha detaylı bilgi ilerleyen paragraflarda mevcuttur.

2.2.2. Etmoid Sinüsler ve Lateral Nazal Duvar

Etmoid sinüsler doğumda sıvı ile dolu boşluk şeklinde olup yaklaşık 8-12 yaşlarında erişkin boyutlara ulaşırlar. Burnun merkezindeki oluşumlardır. Ortalama volumleri 14-15 ml' dir. Erişkinlerde etmoid sinüsler geniş tabanı posteriorda olan bir piramid şeklindedir. İnternal karotid arterin terminal dallarından olan oftalmik arterden köken alan anterior ve posterior etmoid arterler, etmoid çatı üzerinde lateralden mediale uzanırlar. Etmoid hücrelerin sınırlarını lateralde orbita medial duvarı, posterioru sfenoid sinüs, superioru ise ön kafa tabanı oluşturmaktadır (14). Etmoid sinüslerin lateral duvarında yer alan lamina papyrace kağıt inceliğinde olup orbita medial duvarını oluşturur. Etmoid kemiğin orta hatta yer alan vertikal parçası üstte crista galli altta ise etmoid kemiğin perpendiküler laminası tarafından oluşturulur. Ayrıca crista galli orta hatta yer alarak ve falks cerebri'ye yapışarak iki frontal lobu birbirinden ayırır (15).

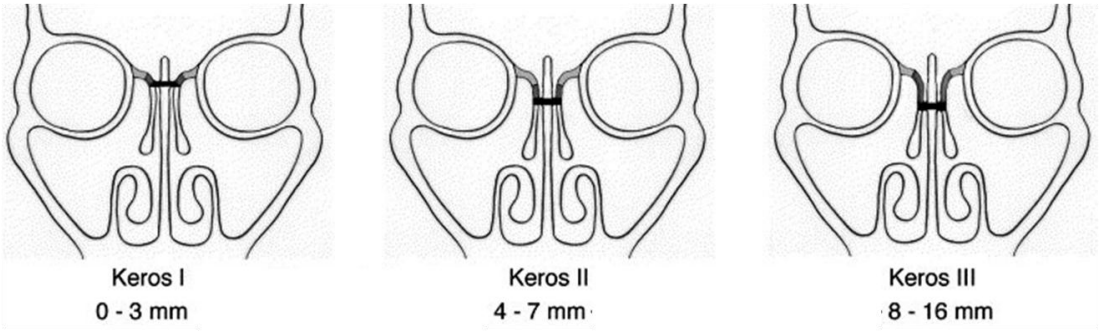


Şelik 3: Lateral nazal duvar görünümü

(R. Putz and R. Pabst. Sobotta Atlas of Human Anatomy.14th edition, vol 1)

Ön kafa tabanı etmoid hücrelerden medialde ince olan; lateralde ise daha kalın olan etmoid kemik horizontal parçası ile ayrılır. Etmoid çatı kafa tabanının en ince noktası olan cribriform plate ile lateral lamellasında eklem yapar (15). Cribriformtabakanın etmoid çatı ile ilişkisine bağlı olarak lateral lamellanın uzunluğu değişmektedir.

Keros (1965) etmoid çatı ile cribriform plate'innilişkisini değerlendirerek 3 tip olfaktör fossa tanımlamıştır. Keros yaptığı sınıflandırmaya göre tip 1' de cribriform plate etmoid çatının 1-3 mm aşağısında yerleşmiştir. Bu durumda lamella ya çok kısadır ya da hiç yoktur. Keros tip 2: aralık 4-7 mm kadardır. Keros tip 3' te ise mesafe 8 mm' den fazla olarak tanımlanmıştır. Keros sınıflandırlmasının önemi ise düşük seviyede cribriform plate'e sahip olan hastalar endoskopik sinüs cerrahisi esnasında beyin omurilik sıvısı kaçağı gelişmesi için yüksek risk teşkil etmektedir (11,15,16). Ayrıca pekçok vakada her 2 tarafta cribriform platesimetrik izlenmesine rağmen asimetrik yerleşim de mümkündür. Klinik pratikte bu sınıflamanın kullanılması kafa tabanında defekt oluşturacak cerrahi risklerin preoperatif değerlendirilebilmesi açısından önem teşkil etmektedir.



Şekil 4: KEROS klassifikasyonu

Olfaktör fossa koronal kesitlerinde koyu gri işaretli alanlarcribriform plate lateral lamellasının uzunluğunu ve buna bağlu KEROS sınıflamasını göstermekte

Alcalá-Galiano A, Arribas-García IJ, Martín-Pérez MA, Romance A, Montalvo-Moreno JJ, Juncos JMM. Pediatric Facial Fractures: Children Are Not Just Small Adults1. Radiographics. 2008;28(2):441-61

Bu kompleks olan anatominin daha rahat açıklanabilmesi açısından etmoid sinüsler birbirine paralel beş adet kemik lamella ile tanımlanmaya çalışılmıştır. Bunlar fetal hayatta lateral nazal duvardan kaynaklı etmoid turbinal çıkıntıdan köken alırlar. Lamellalar anteriordan posteriora uncinat proses, etmoid bulla, ground ya da bazal lamella, superior konka bazal lamellası ve suprem konka bazal lamellasıdır. Bu yapılar etmoid hücre havalanması sırasında ortaya çıkarlar. Bu esnada havalanma orta konkanın yapışma yerinin anteriorunda ortaya çıkar ise; buna da "agger nasi hücresi" adı verilir. Agger nasi hücresi pnömatizasyonunun unsinat proses yerleşimine ve frontal reses açıklığına direk etkisi mevcuttur. Bu nedenle agger nasi hücresinin cerrahi sırasında tanınması frontal resese ulaşımda önem teşkil etmektedir.

Birinci lamella; en önde yer alan lamella unsinat prosestir. Endonazal sinüs cerrahisinde önemli landmarklardan biridir. Etmoid labirentin parçası olmasına rağmen sıklıkla maksiller sinüs ile beraber anılır. Bunun nedeni maksiller sinüs ostiumlarına olan yakın komşuluğudur. Anterosuperiordan posteroinferiora L şeklinde yerleşmiştir. Unsinat prosesin superior parçası sıklıkla lamina papriseaya tutunur. Ancak orta konka, agger nasi hücresi posteromediali ya da kafa tabanıyla da birleşebileceği gösterilmiştir (15). Anteroinferior sınırında yapışık olduğu bir alan yoktur. Posteroinferiorda ise alt konkanın etmoid prosessine yapışır. Aslında nazal lateral duvarda, unsinat prosesle alt konka arasında sadece mukoperiost ile kaplı membranöz bölgeler vardır. Bu bölgeler "fontanel" olarak adlandırılır. Bu membranöz yapının maksiller sinüs doğal ostiumu önünde kalan kısmına

anterior, arkasında kalan kısmına ise posterior fontanel denir (17). Maksiller sinüs doğal ostiumu genellikle arka fontanelin ön kısmına açılır. Aksesuar ostiumlar ise çoğu kez arka fontanelde gözükmektedirler. Pek çok endonazal endoskopik cerrahide ilk aşama uncinat prosesin eksizyonudur.

İkinci lamella; ilk olarak Zuckerkandl tarafından tanımlanmıştır. Etmoid bulla en sabit ve en büyük anterior etmoid hücreyi oluşturur. Ön etmoidal hücrelerin yaptığı şişkinlik "etmoidal bulla" olarak adlandırılır. İnce duvarlı yuvarlak şekilli bir hücredir. Lateralde lamina papricea, posteriorda bazal lamellaya tutunur. Medialde orta meatusta izlenir. Superiorda etmoid tavana ulaşabilir ve frontal sinüs arka duvarını oluşturabilir. Anatomik varyasyonları mevcuttur (14,15). Aşırı pnömotize etmoid bulla varlığı etmoid infundibulumu daraltarak mukosilier aktiviteyi ve ventilasyonu bozabilir.

Üçüncü lamella; en önemli lamella olarak tanımlanmıştır. Bazal lamella anterior ve posterior etmoid hücreleri ayıran çizgiyi işaret eder ancak bunun dışında bu lamella etmoidal hücrelerin orta ve supeior meatusa drenaj paternlerini belirleyen septasyonları oluşturması açısından da önemlidir. Endoskopik cerrahide anterior etmoidektominin posterior sınırını oluşturur. Posterior etmoidal hücreler ise bazal lamella ve sfenoid sinüs arasındadır. Posterior etmoid hücreler sayıca daha az ve daha büyük hücrelerdir. Posterior etmoid hücreler aşırı gelişmeleri sonucu sfenoid sinüs lateraline ve sinüsün arkasına kadar uzanabilirler. Bu arka etmoid hücreler "Onodi hücresi" olarak adlandırılmaktadır. Onodi hücresinin lateralinde optik sinir ve internal karotid arter kabarıntısına rastlanılabilir. Bu bölge optik sinirin en çok hasar göreceği yerdir (15). Bazal lamellanın diğer bir önemli fonksiyonu da orta konkayı aksiyal planda lateral nazal duvara birleştirir ve konkanın stabilitesini sağlar.

Dördüncü lamella; superior konkanın bazal lamellasıdır.

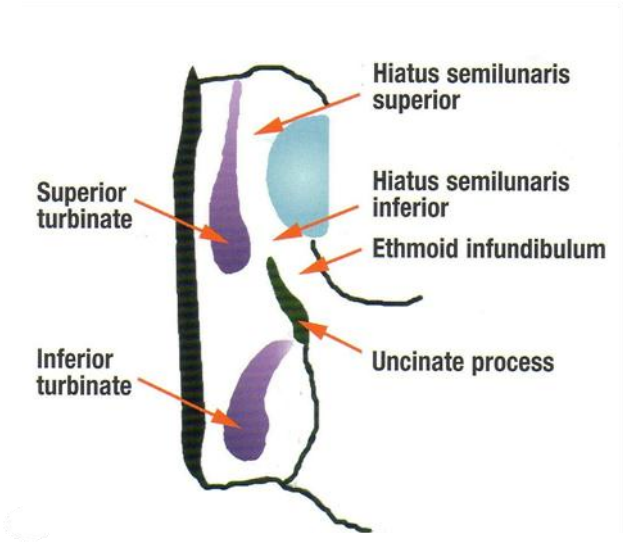
Beşinci lamella; suprem konkanın bazal lamellası olarak tanımlanmıştır.

Etmoid lamellalar birbirini izleyen 4 adet reses ile ayrılır. Bunlar frontal reses, infindibulum, sinüs lateralis, sfenoetmoidal reses olarak adlandırılır.

Frontal reses; bu alanın anatomisi agger nazi hücresinin ve eğer varsa supraorbital hücrenin havalanma derecesine göre değişmektedir (16). Frontal sinüs frontal resese drene

olur. Frontal sinüs, frontal reses hücrelerinden büyümeye başlar. Frontal sinüs ostiumu frontal resesin anterosuperior bölümünde yer alır. Frontal resesin medial sınırı orta konka ve onun önündeki yapışma yeridir. Arka sınır üstte kafa tabanı tarafından oluşturulurken, ön sınır ise agger nazi tarafından oluşturulur. Unsinat prosesin pozisyonuna bağlı olarak frontal reses doğrudan orta meatusa yani unsinat prosesin medialiyle orta konka arasından açılır. Bazen ise direkt olarak etmoid infundibuluma açılabilir.

Etmoid infundibulum; uncinat proses lateralinde bir boşluktur. Uncinat prosesin posterior kenarı ile etmoid bullanın anterior yüzü arasındaki yarık hiatus semilunaris olarak adlandırılır. Bu hiatustan öne ve yukarıya doğru gidilmesi etmoidal infundibuluma geçiş gibidir. Maksiller sinüs ostiumu etmoid infindibulum içinde yer alır. Bazal lamella anteriorundaki etmoid hücreler, maksiller ve frontal sinüslerin hepsi direk infindibuluma ya da yakınına drene olur. Medialde orta konka, lateralde lamina papricea, posterior ve superiorda bazal lamella tarafından sınırlandırılan bölgeye "Osteomeatal Kompleks (OMK)" adı verilir (18). Etmoid hücreler yaş ile gelişmelerine karşın; infindibulum, hiatus semilunaris, bulla etmoidalis gibi yapılar doğumda gelişkin halde olduklarından OMK yapısında sonraki dönemlerde değişiklik olmaz. OMK' in ön ve alt kısmı açıktır. Maksiller sinüs ostiumunun en sık bulunma yeri etmoid infundibulumun 1/3 posteroinferiorudur (11,14,15).



Şekil 5: Hiatus semilunaris ve etmoid infundibulum

Kamel R.Endoscopic anatomy of the lateral nasal walli ostiomeatal complex and anterior skull base: Astep by step guide.Tutlingen,endopress,2002 .

Yorulmaz İ,Küçük B, Elhan A, Tekdemir İ. Surgical anatomy for endoscopic sphenoetmoidectomy. Tutlingen, Endopress, 2010:9

Retrobullar reses; eğer etmoid bullanın posterior duvarı bazal lamella ile birleşmiyorsa "retrobullar reses (sinus lateralis)" ortaya çıkar. Retrobullar reses diğer anterior etmoidal hücrelerden farklı olarak hava hücresi olmayan bir yarıktır. İlk olarak Grunwald tarafından tanımlanmıştır. Üstte etmoid çatı, lateralde lamina papyracea, inferiorda etmoid bulla tabanı, arkada ise orta konkanın bazal lamellası ile sınırlıdır.

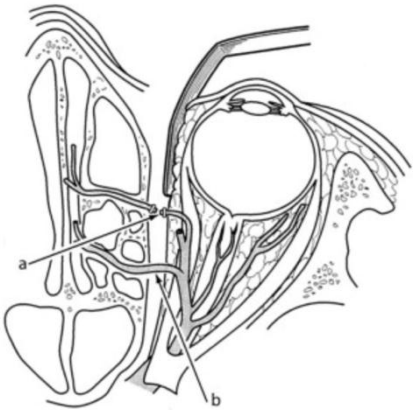
Sfenoetmoidal reses ise; OMK dışında yer alan posterior etmoid ve sfenoid sinüslerin drene olduğu, superior meatusun posteriorunda yer alan kısımdır. Bu bölgede yerleşen hücreler sfenoetmoidal hücreler ya da onodi hücreleri olarak adlandırılır. Etmoid sinüsler ile optik sinir arasındaki ilişkiyi araştıran Adolf Onodi tarafından tanımlanmıştır. Posterior etmoid hücrelerin posterior veya laterale doğru sfenoid sinüse genişlemesiyle oluşur ve posterior clinoid prosese kadar uzanabilir. Optik sinir ve internal karotid arter bu hücrelerin içerisinde yer alabilir. Cerrahi esnasında önemli damar sinir yapıların zedelenmesini önlemek için preoperatif olarak hasta görüntülemelerinin Onodi hücresi varlığı açısından değerlendirilmesi gereklidir.

Supraorbital etmoid hücre (Suprabullar hücre); bu yapı frontal reses bölgesinde bir varyasyondur. Frontal kemiğin orbital parçasının ve anterior etmoid hücrelerin pnömatizasyonu sonucu oluşur. Frontal sinüs drenajını önleyebilirler. Endoskopik cerrahi esnasında sıklıkla frontal sinüs ile karıştırılırlar. Bu hücrelerin 3. ve 4. frontal yarıktan köken aldığını ve orbitanın üstüne ve lateraline ilerleyerek frontal kemiğin orbita duvarı içine doğru havalanma gösterdiğini savunan görüşler mevcuttur.

Anterior etmoid arter, internal karotid arterin dalı olan oftalmik arterden orbita içinde ayrılır ve anterior etmoid foramenden geçerek etmoid hücrelere doğru uzanır. Bu seyri sırasında %40 oranında parsiyel veya tümüyle açıkta olabilen bir kemik içinde seyreder. Genellikle lateralden mediale doğru anteriorda seyreder ve lateral lamellayı delerek olfaktör sulkusa girer. Daha öncede bahsedildiği gibi anterior etmoid arterin ön kraniyal fossaya girdiği lateral lamella kafa tabanının en ince kısmıdır.

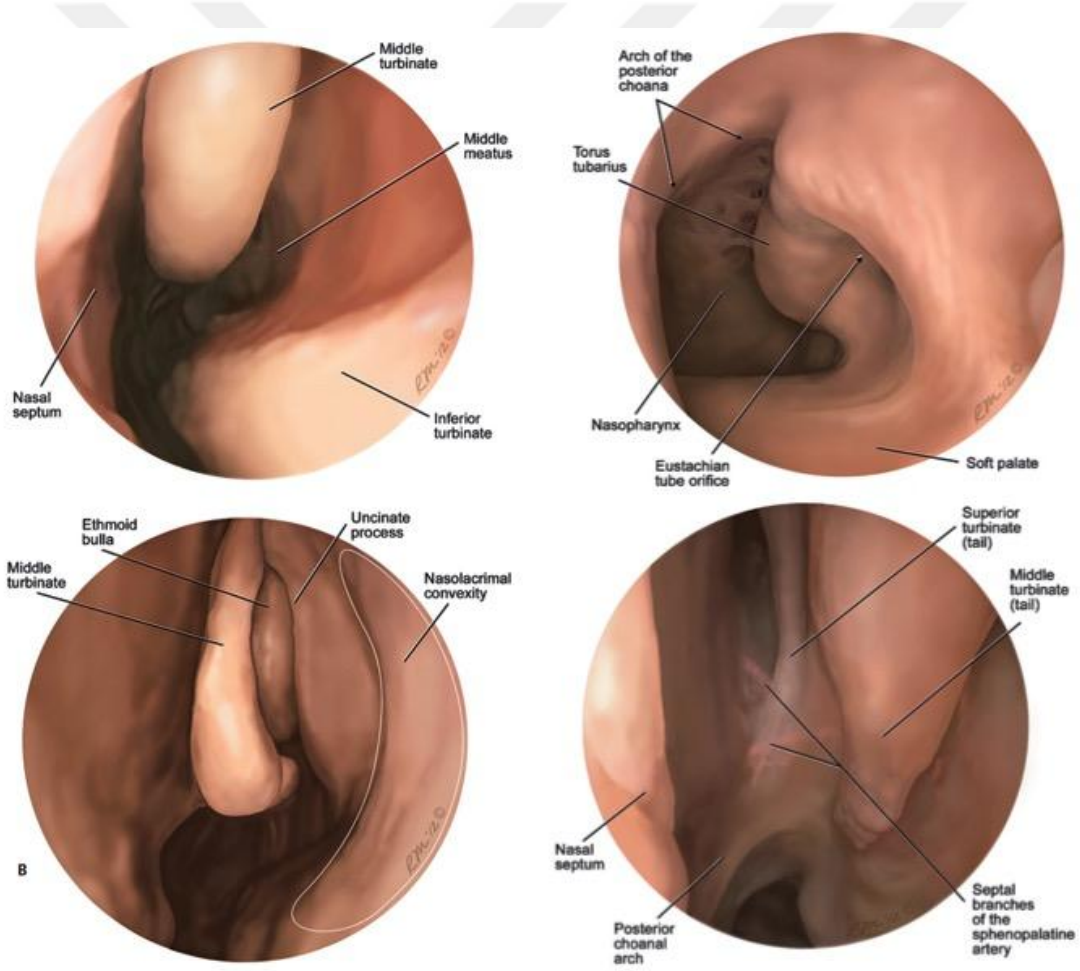
Posterior etmoid arter, oftalmik arterin diğer branşıdır, orbita medial kısımde ayrılır ve posterior etmoid foramenden etmoid hücrelere uzanır, posterior etmoid hücreler, nasal septum ve planum sfenoidale üzerindeki durayı besler (19).

Middle etmoid arter, herzaman izlenmez, Kadavra çalışmalarına göre burun boşluklarının %31,8-33'ünde mevcut (19).



Şekil 6: A, anterior etmoid arter. **B,** posterior etmoid arter.

(From Viehweg TL, Roberson JB, Hudson JW: Epistaxis: diagnosis and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 64:511-518, 2006.)



Şekil 7: Nazal kavitenin endoskopik anatomisi

Casiano R.R., Endoskopic Sinonasal Dissection Guide, Thieme, New York, ABD, 2012: 20-47

2.2.3. Maksiller Sinüs

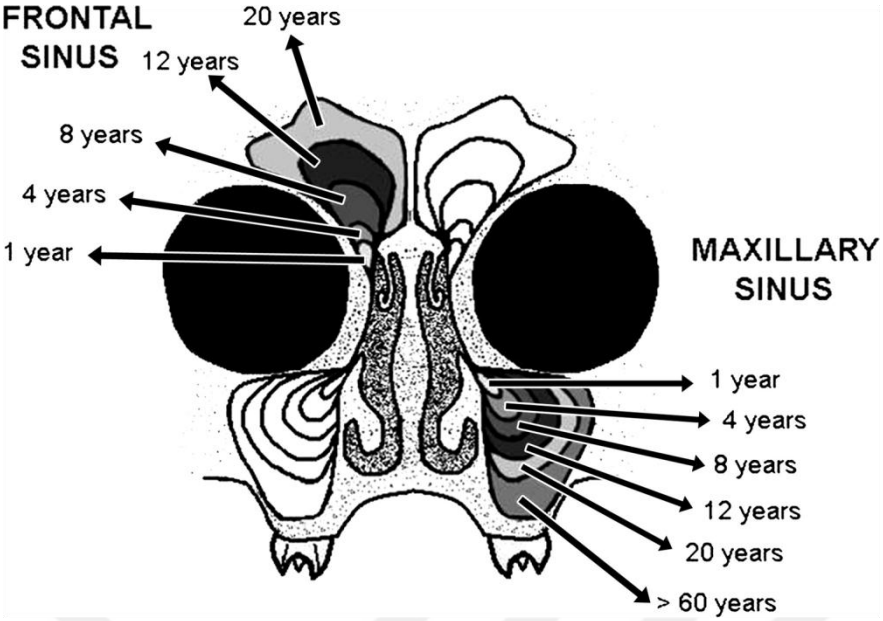
Doğumda içi sıvı ile dolu olan, maksiller kemik içinde yer alan en büyük paranazal sinüstür. Bifazik gelişim gösterir. İlk aşama 3. yaşta, ikinci aşama ise kalıcı dişlerin çıkışı ile 7-18 yaşları arasında izlenir. Genellikle maksiller sinüsün tabanı nazal kavite tabanının 4-5 mm kadar altına iner. Ancak aynı seviyede ve hatta daha yukarıda da olabilir (20,21).

Anterior duvarını maksillanın fasiyal yüzeyi, posterior duvarını pterigopalatin ve infratemporal fossa, medial duvarını nazal kavite lateral duvarı, tabanını alveolar proses, tavanını ise orbita tabanı oluşturur. Maksiller sinüs ostiumu infundibulumun posterior parçasına drene olur. Ayrıca kişilerin %15-40 kadarında aksesuar ostium olabilir (22). Aksesuar ostiumlar sıklıkla posterior fontanel bölgesinde izlenmekle beraber anterior fontanelde de olabileceği gösterilmiştir. Aksesuar ostium varlığı sinüs drenaj paternini bozarak sinüs enfeksiyonlarına yol açabilmektedir.

Anterior etmoid hücresinin laterale doğru havalanarak maksiller sinüs ve orbita tabanı arasında yerleşmesi sonucu oluşan hücreye "haller hücresi (infraorbital etmoid hücre)" adı verilir (23). Bu hücrenin varlığı havalanma derecesine bağlı olarak nadiren de olsa sinüs drenajında bozukluklara neden olmaktadır.

2.2.4. Frontal Sinüs

Frontal sinüsler embriyolojik ve anatomik olarak anterior etmoid hücrelerler ile ilişkilidirler. Yaygın görüş frontal sinüslerin ön etmoid hücrelerin yukarı pnömatizasyon ile frontal kemiğin iki tabulasının arasına yayılması ile oluştuğu yönündedir. Stammberger, frontal sinüslerin frontal resesten kaynaklandığını; bunun da embriyolojik olarak birinci etmotürbinal çıkıntı (agger nasi ve unsinat proses) ile ikinci etmotürbinal çıkıntı (bulla etmoidalis) arasındaki oluğun yukarı uzanımı sonucu oluştuğunu savunmaktadır. Frontal sinüsün genişliği, sinüsün havalanma oranına göre değişmektedir. Havalanması 2. yıl gibi başlar. Yaklaşık 20 yaşında erişkin boyuna ulaşırlar. %5 oranında hiç gelişmemiş olabilir. Asimetrik gelişim ise sık rastlanan bir özelliktir.



Şekil 8: Frontal ve maksiller sinüslerin gelişimi

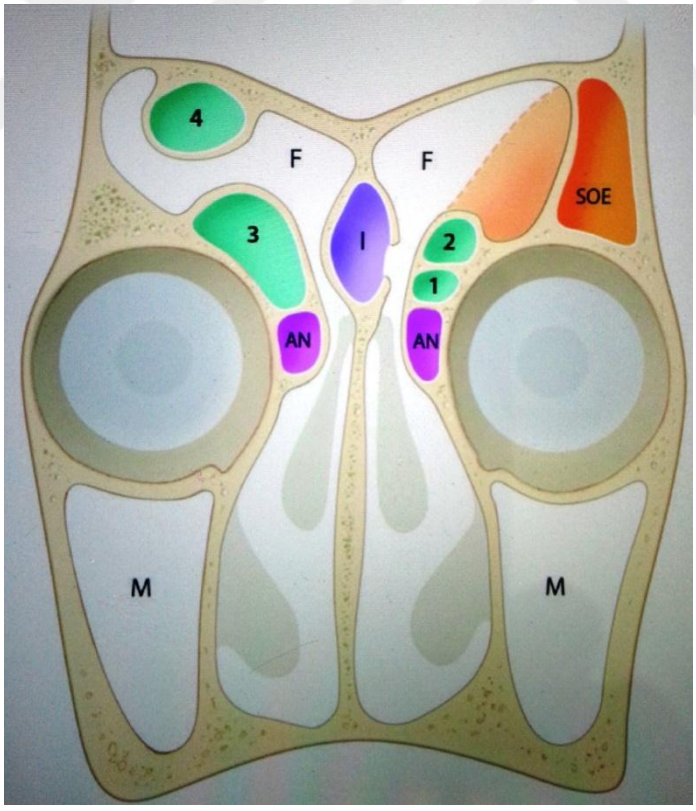
Alcalá-Galiano A, Arribas-García IJ, Martín-Pérez MA, Romance A, Montalvo-Moreno JJ, Juncos JMM. Pediatric Facial Fractures: Children Are Not Just Small Adults1. Radiographics. 2008;28(2):441-6

Genellikle intersinüzoidal bir septum yardımıyla iki parçaya ayrılır. Ancak birden fazla septa ile daha çok bölüme de ayrılabillir. Her birinin drenajı ayrıdır. Frontal sinüs ön tabulası frontal sinüsü ön kafa çukurundan ayıran arka tabulaya göre daha kalındır. Sinüsün tabanı aynı zamanda orbital çatıyı oluşturmaktadır. Drenajı ise bu tabanın posteromedialinde yer alır. Frontal ostiumun superior parçası frontal sinüs içerisine genişlerken inferior parçası da frontal resese uzanır. Bu drenaj yolunun en dar parçası frontal resesdir. Bu görünüm bir kum saatini andırmaktadır. Drenaj yolunun seyrini etraf etmoid hücrelerin ve unsinat prosesin pozisyonu belirler (24,25). Havalanması fazla olan agger nazi hücreleri ya da etmoid bulla, frontal resesi daraltabilir. Unsinat prosesin süperior parçasının tutunma yeri de ostium drenajını etkilemektedir. Frontal sinüs hastaların %88'inde unsinat prosesin medialinde orta meatusa açılırken, %12'sinde unsinat prosesin lateralinde yer alır (26). Frontal sinüs ostiumu anteroinferiorda agger nasi, posteriorda bulla etmoidalis ve suprabullar reses, lateralde lamina papyracea, anteriorda ise orta konka ile sınırlandırılır.

Anterior etmoid hücrelerin frontal infundibuluma uzanımı olduğu gibi frontal resesin kendisinden kaynaklanan frontal infundibular hücreler de mevcuttur. Bent ve Kuhn bunları 4 tipte sınıflandırmıştır.

Tablo 1: KUHN frontoetmoidal hücre sınıflaması

KUHN FRONTOETMOİDAL HÜCRE SINIFLAMASI :	
Tip 1	Agger Nasi üzerinde tek hava hücresi mevcut
Tip 2	Agger Nasi üzerinde grup halinde küçük hava hücreleri mevcut ancak hücreler orbita tavan seviyesinin altında yerleşimli
Tip 3	Agger Nasi'den frontal sinüs içine uzanan tek bir frontal hücre
Tip 4	Frontal sinüs içerisinde Agger Nasi'den bağımsız tek bir hücre



Şekil 9: KUHN frontoetmoidal hücre sınıflaması

Tablo 2: Modifiye KUHN fronto-etmoidal hücre sınıflaması

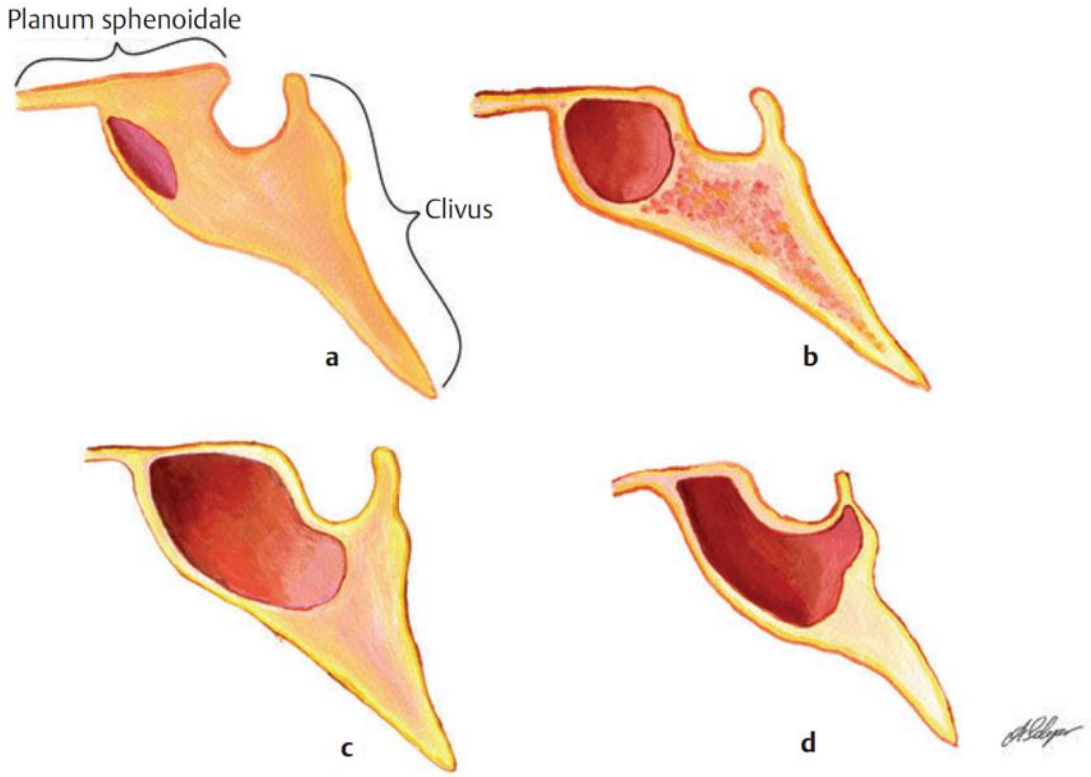
MODİFİYE KUHN FRONTOETMOİDAL HÜCRE SINIFLAMASI:	
Agger Nasi Hücresi	
Supraorbital etmoid hücreler	
Frontoetmoidal hücreler	**Tip 1:** Agger Nasi üzerinde tek frontal reses hücresi
	Tip2: Agner Nasi üzerinde frontal reses hücre grubu
	Tip3: Frontal sinüs içine uzanan tek geniş hücre
	Tip4: Frontal sinüs içi yerleşimli hücre.
Frontal bulla hücreleri	
Suprabullar hücreler	
İntersinus septal hücre	

2.2.5. Sfenoid Sinüs

Sfenoid sinüs gelişimi fetal hayatın 3 ve 4. aylarında başlar ancak pnömatizasyonu doğum sonrası 3. yaşta oluşur. Yedi yaşında sella turcica seviyesine kadar ulaşır tam şeklini ise 20 yaş civarında tamamlar. Önemli nörovasküler yapılara komşudur. İnternal karotis arter, sfenoid sinüs lateralinden ilerlerken lateral duvarda kabarıntı oluşturur. Kişilerin yaklaşık %25' inde ise internal karotid arteri sfenoid sinüsten ayıran kemik dokuda açıklık vardır. Yine optik sinir de sfenoid sinüs içinde kabarıntı oluşturmaktadır ve kişilerin yaklaşık %6'sında optik siniri sfenoid sinüsten ayıran kemik dokuda açıklık mevcuttur. Özellikle cerrahi sırasında hayati önem taşıyan bu yapıların görülebilmesi sinüsün havalanma derecesine bağlıdır. Havalanma derecesine göre sfenoid sinüs 3 tipe ayrılır: sellar tip, presellar tip ve konkal tip (15,16). Sellar tip; en sık izlenen tiptir. Pnömatizasyon clivusa kadar uzanır. Bu tipte beyin sapı ile sinüs arasındaki kemik oldukça incedir. Presellar tip; pnömatizasyon sella ön kısmına kadar uzanır buranın ötesine geçmez. Konkal tip ise; havalanan kısım çok az ve sella tursika önünde olup aralannda kalın kemik mevcuttur. Sellanın sinüs içinde hiçbir kabarıklığı yoktur.

Sfenoid sinüsün en kalın duvarı posteriorda klival duvardır. Sfenoetmoidal resese drene olur. Sfenoid sinüs ostiumunu gösteren en iyi reper noktasının superior konkanın

posteroinferior ucu olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Cerrahi sırasında pratiklik sağlaması açısından sfenoid sinüs doğal ostiumunun koananın yaklaşık 10-12 mm üzerinde, kolumellanın yaklaşık 7 cm derininde olduğu varsayılabilir. Sfenoid septum, orta hattan bir tarafa ilerler ve sfenoid sinüsü iki asimetrik boşluk olacak şekilde böler. Bu asimetriden ötürü sfenoid septa lateral duvarda internal karotid arter üzeri kemik dokuda sonlanabilir. Eğer dikkat edilmez ise bu durum septanın kaldırılması esnasında internal karotid arterin rüptürüne neden olabilir.

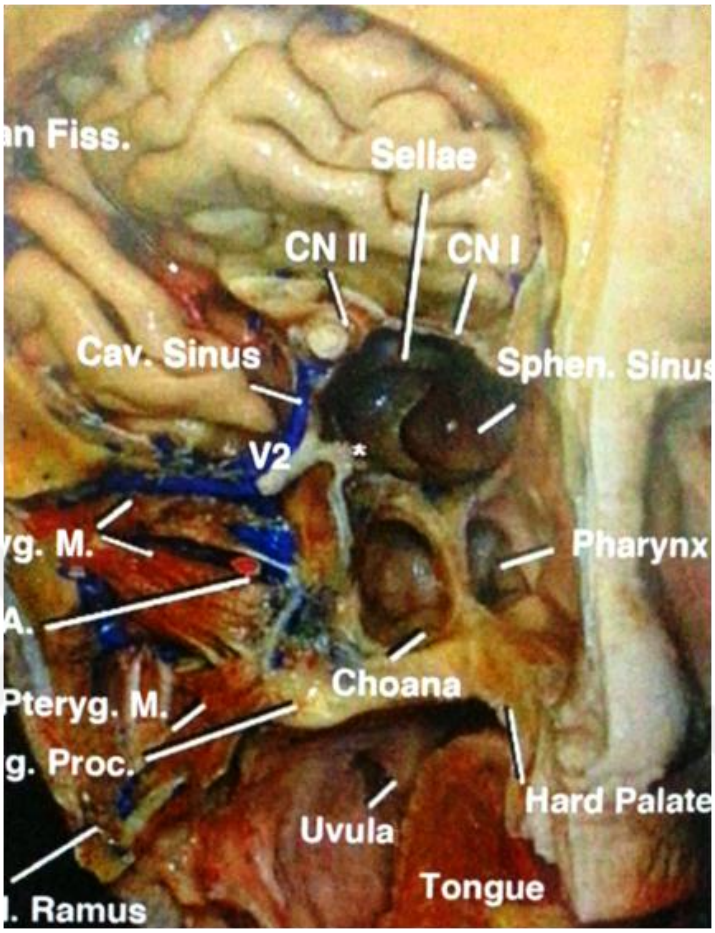


Şekil 10: Sfenoid sinüsün havalanma oranına göre varyasyonları

(a. Konkal tip, b. Presellar tip c. Sellar tip d. Postsellar tip) Georgalas C., Fokkens W. Rhinology and Skullbase Surgery . Stuttgart, Thieme 2013;1:19

Sfenoid sinüs komşulukları önemlidir. Sinüs yan duvarlarında ön üstte optik foramen ve fissura orbitalis superior yer alır. Optik foramen optik sinir ve oftalmik arteri içerir. Fissura orbitalis içerisinden ise; medialde inferior oftalmik ven, 3. kraniyal sinir üst dalı, nazosilier sinir, 3. kraniyel sinir alt dalı ve 6. kraniyel sinir geçmektedir. Daha lateralde ise lakrimal, frontal ve trochlear sinirler orbitaya girmektedirler. Yan duvar ön kısımlarının lnferolateralinde ise, maksiller ve vidian sinir kanalları yer almaktadır. Yan duvar arka üst kısım kavernöz sinüslerle komşudur. Kavernöz sinüs internal karotid arter, 3, 4 ve 6. kraniyal

sinir ile 5. kraniyal sinirin oftalmik ve maksiller dalları yer almaktadır. Üst duvar ön tarafta ön kafa çukuru arka arka tarafta sella tursika ile komşudur. Alt duvarda nazofarenks önduvarda nazal septum arka duvarda ise klivus ile komşuluğu vardı.



Şekil 11: Sfenoid sinüs etrafı önemli yapılar

Stamm AC, Pignatari SS, Timperley D, Balieiro FO, Santos FP. 14 Sphenoid Sinus in Skull Base Surgery. Transnasal Endoscopic Skull Base and Brain Surgery: Tips and Pearls. 2011.

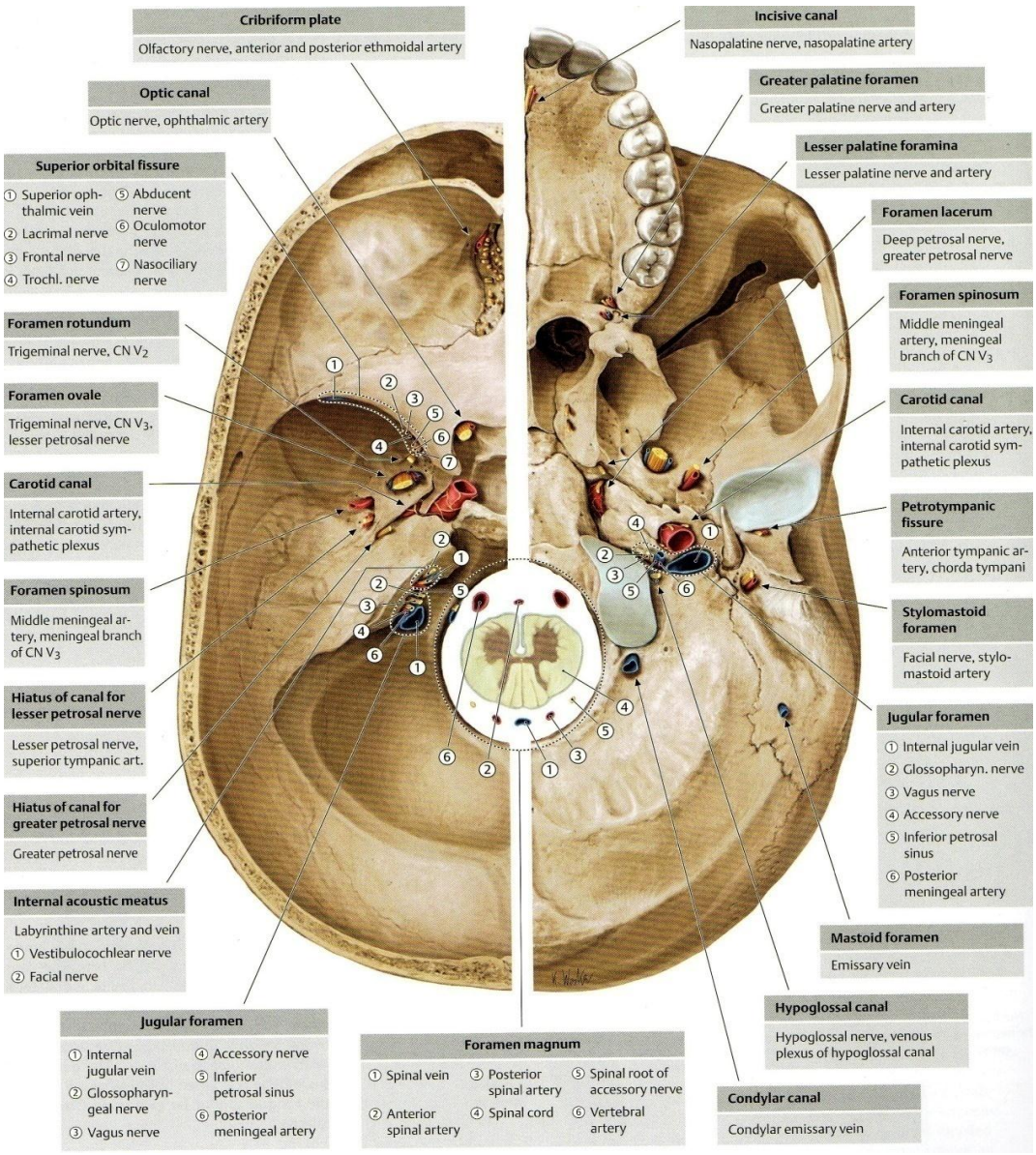
2.2.6. Kafa tabanı anatomisi

Kafa tabanı anatomik olarak nörocranium'u fasial viscerocranium'dan ayıran saha olarak tarif edilmektedir. Bu bölge önemli vasküler ve nöral oluşumlarin giriş ve çıkışına izin vermekte neuro-viscerocranium' un korunması ve stabilizasyonunu sağlamaktadır.

Kafa tabanı anatomik olarak ön, orta ve arka olmak üzere 3 grupta değerlendirilir. Kafa tabanının arka yüzü beyinle komşuluk gösteren bir endokraniyal yüzü ile nazal kavite, sinüsler, göz, pterygopalatin-infratemporal fossa, parafarengeal ve infrapetrozal alanlarla

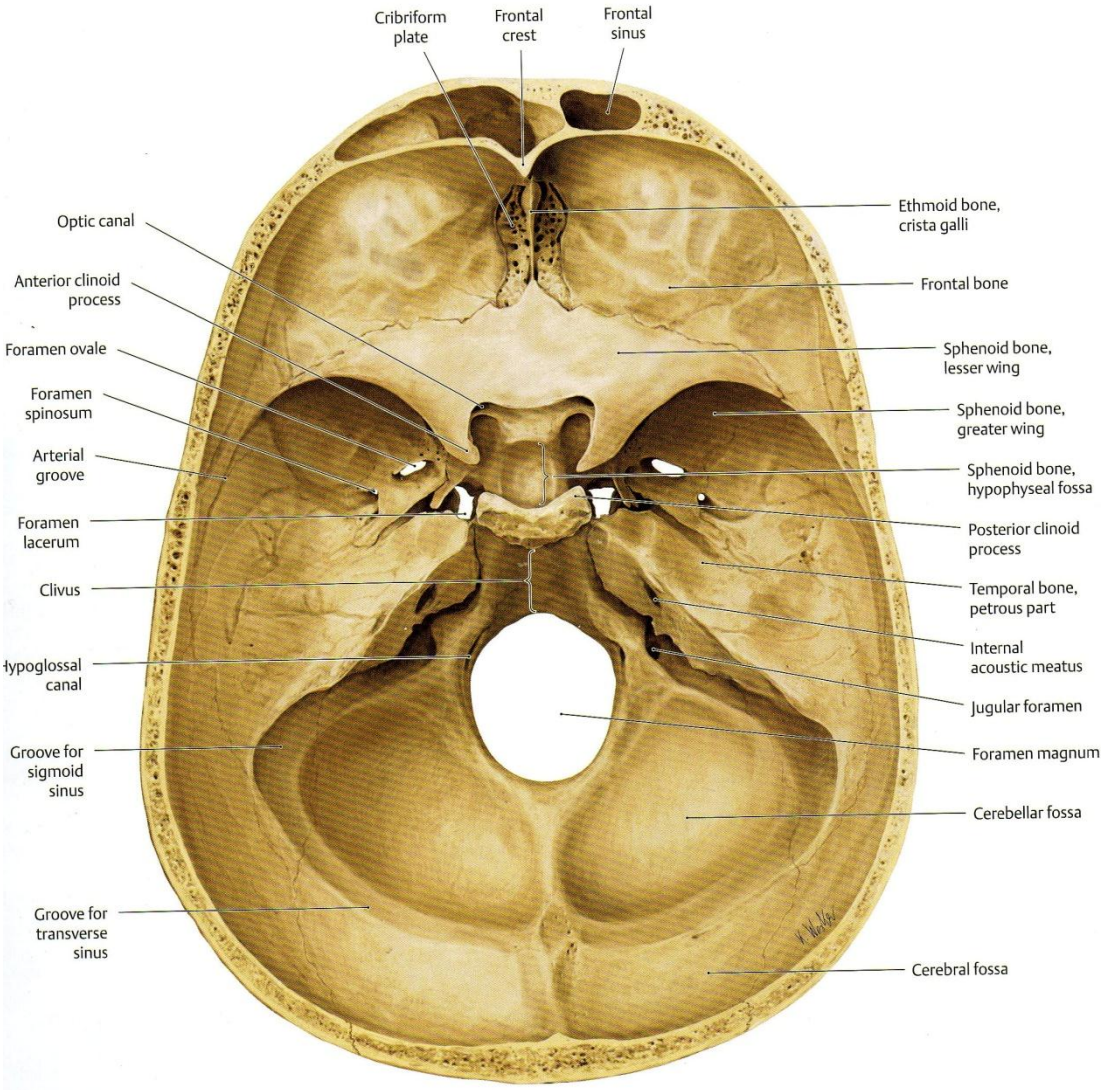
komşuluk gösteren ekzokraniyal yüzü mevcuttur. Endo ve ekzokraniyal yüzler birbirlerine içlerinden damar ve sinirlerin geçtiği kanallar, foraminalar ve fissürlerle bağlanmaktadır (27).

Endokraniyal yüzeyde ön ve orta kafa tabanı arasındaki sınırı sfenoid ridge belirler, orta ve arka kafa tabanı ise petröz ridge ile ayrılmaktadır. Ekzokraniyal yüzden bakıldığında ise; ön ve orta kafa tabanı arasındaki sınır pterigomaksiller fissür, pterigopalatin fossa üst kısmından ve maksilla alveolar proses alt kısmından geçen transvers bir çizgidir. Orta ve arka kafa tabanı arasındaki sınır ise vomerosfenoid bileşke, foramen lacerum, karotid kanal, juguler foramen, styloid process ve mastoid tipten geçen transvers bir çizgi belirler (27).



Şekil 12: Kafa tabanında yerleşen nörovasküler yollar

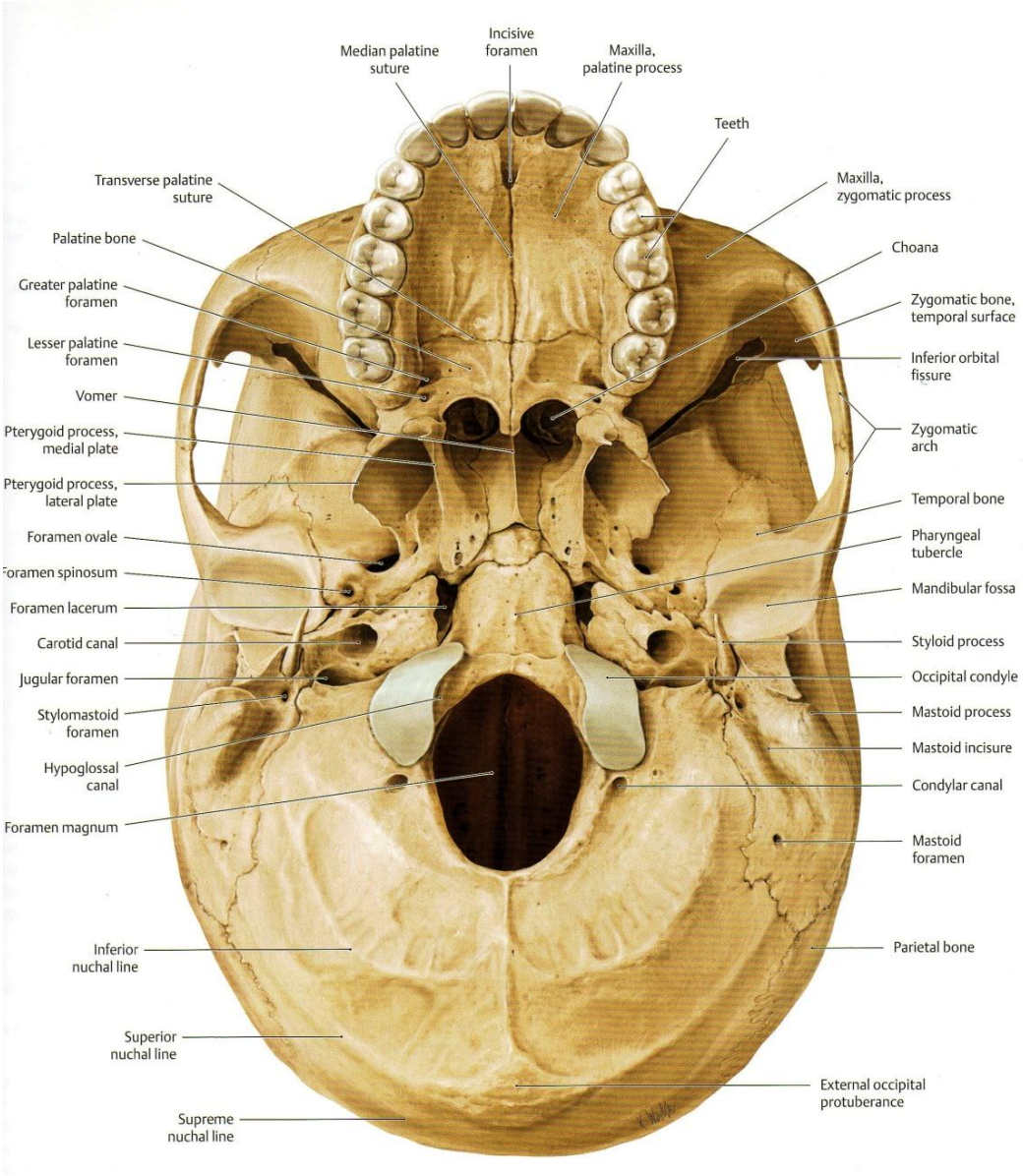
Shuenke M, Schule E, Schumacher U, Rude J. Ed. Ross EM, Lamperti ED, Taub E. Head and Neuroanatomy Atlas of Anatomy.1st edition Stuttgart, Thieme,2010;4:90



Şekil 13: Kafa tabanın superiordan görünümü

Shuenke M, Schule E, Schumacher U, Rude J. Ed. Ross EM, Lamperti ED, Taub E. Head and Neuroanatomy Atlas of Anatomy.1st edition Stuttgart, Thirme,2010;1:13

Ön kafa tabanı; endokraniyal yüzden bakıldığında etmoid, sfenoid, frontal kemik tarafından oluşturulur. Medial kısmını nazal kavite, sfenoid sinüs, anterior kısmını crista galli ve etmoid kemik cribriform plate'i posterior kısmını ise planum sfenoidale oluşturur. Lateral bölgede orbita ve optik sinir yer almaktadır. Ön kafa tabanında orta hatta yer alanforamen çekum emisser venlerin geçişi için yol sağlar, yine kribriform tabakada yer alan delikler de olfaktör liflerin geçişini sağlamaktadır. Lateralde yer alan optik kanal içinden optik sinir ile oftalmik arter geçmektedir. Orbitanın ana arteriyal beslenmesini oftalmik arter sağlamaktadır. Venöz damarları ise superior ve inferior oftalmik venlerdir ve süperior orbital fissürden geçerler (27,28).



Şekil 14: Kafa tabanının inferiordan görünümü

Shuenke M, Schule E, Schumacher U, Rude J. Ed. Ross EM, Lamperti ED, Taub E. Head and Neuroanatomy Atlas of Anatomy.1st edition Stuttgart, Thirme,2010;1:11

Ekzokraniyal yüzden bakıldığında medial kısım etmoid ve sfenoid kemik, lateral kısım ise orbita ve maksilla ile ilişkilidir. Ön kafa tabanında yerleşen ana foraminalar anterior ve posterior etmoid foramenlerdir. Bunlar orbital duvar superomedialde yerleşirler; anterior ve posterior etmoid arterler ile venlerin geçişine yardımcı olurlar. Supraorbital ve supratrochlear çentik ve foraminalar ise aynı isimli damar ve sinirlerin geçişini sağlar. Supraorbital fissürbüyük ve küçük sfenoid kanatların arasında optik kanal lateralinde yer alır**.** İnferior orbital fissür ise büyük sfenoid kanat önünde maksilla ve palatin kemik arkasında yer alır ve

içerisi fibröz ve muskuler doku ile doludur. Okulomotor foramen annuler tendon içinde lateral rectus kasının alt ve üst yapışma noktaları arasında yer alır (29).

Okulomotor sinir; superior orbital fissür ve oculomotor kanala girmeden dallar verir. Üst dal superior rectus kasına ve levator kasına, alt dal ise medial ve inferior rectus kası ile inferior oblik kasa ulaşır. Ardından oculumotor sinir parasempatik ganglionu olan ve optik sinir lateralinde yerleşen cilier gangliona ulaşır. Oftalmik sinirler annuler tendona ulaşmadan lakrimal, frontal, nasociliar sinir dallarına ayrılır. Lakrimal ve frontal dallar annular tendon dış kısmından, nazociliar sinir ise annuler tendondan geçer ve sempatik pupillomotor ile korneal duysal reflekslere katılır.

Trochlear sinir; annuler tendonun yukarısından ve dışından geçmektedir. Lakrimal glandlar parasempatik ve sempatik innervasyonlarını, büyük ve derin petrosal sinirlerden almaktadır. Derin petrozal sinirler vidian siniri oluşturmak üzere birleşir ve vidian sinir olarak pterigopalatin gangliona ulaşır. Buradan lakrimal glanda ilerleyip ayrılarak innervasyonunu sağlar (27).

Orta Kafa Tabanı; endokraniyal yüze orta kafa tabanı sfenoid ve temporal kemikler tarafından oluşturuşur. Medial ve lateral parçası mevcuttur. Medialinde sfenoid kemik korpusu, tuberculum sella, hipofiz, orta ve arka klinoid proses, karotis arter ile dorsum sella yer alır. Lateral alanda büyük ve küçük sfenoid kanatlar ile aralarında yer alan superior orbital fissür vardır. Sfenoid kemik küçük kanadı sfenoid korpus ve anterior kök ile bağlantı yapar. Posterior kök (optik strut) ise optik kanalın tabanını oluşturur ve optik kanalı superior orbital fissüden ayırmaktadır. Superior orbital fissür içinden okulomotor sinir (3. kraniyal sinir), trochlear sinir (4. kraniyal sinir), oftalmik sinir, abdusens siniri (6. kraniyal sinir) ile rekürren menengial arter, superior ve inferior oftalmik venler geçmektedir. 5. kraniyal sinirin (trigeminal sinir) ikinci dalı olan maksiller sinir foramen rotundum, üçüncü dalı olan mandibuler sinir ise sfenoid sinüs büyük kanadında yer alan foramen ovaleden geçmektedir (27,29).

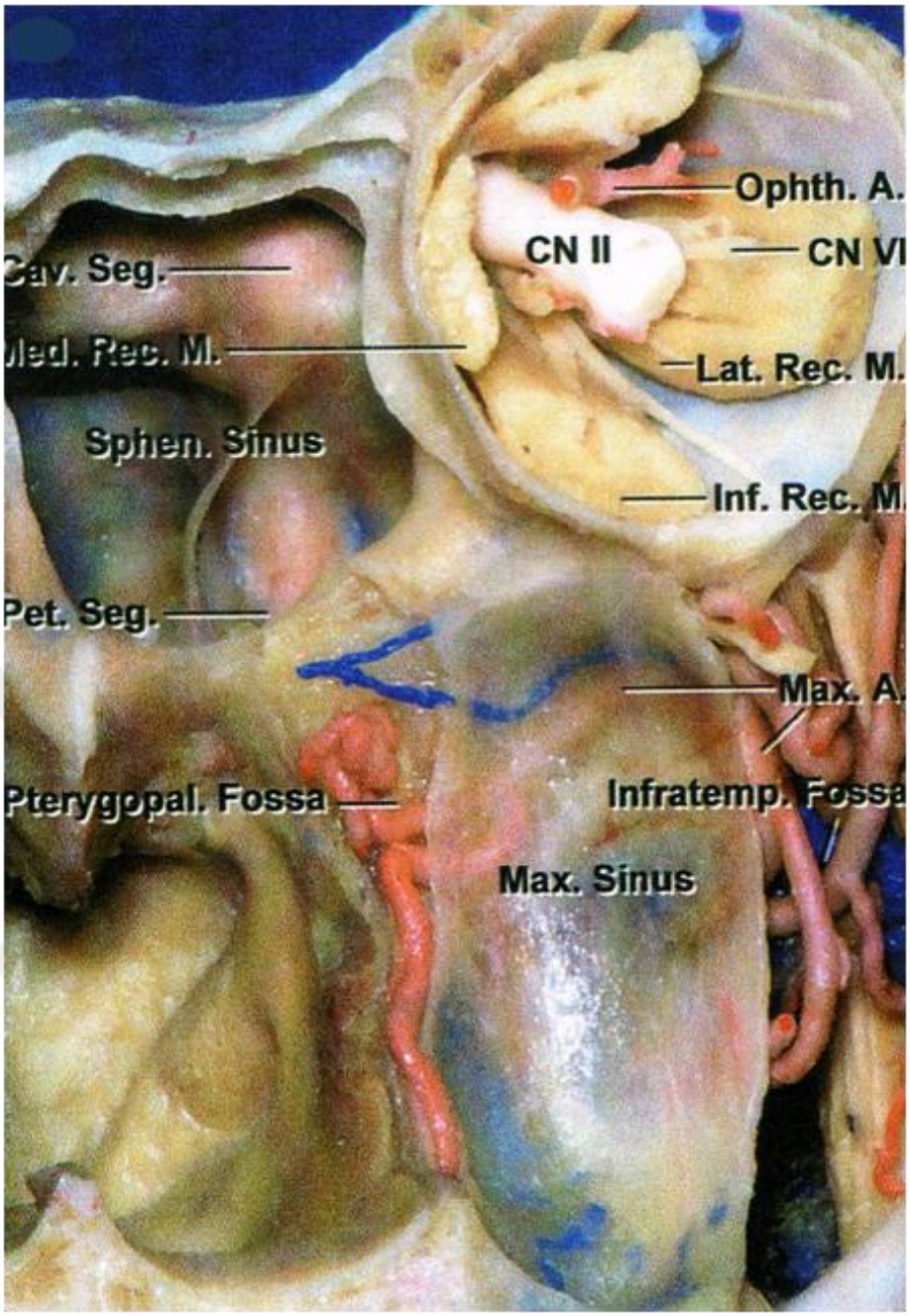
Kavernöz sinüs iki dura yaprağı arasında yer alan bir boşluktur. Dış yaprak beyin ile komşudur, periostal yaprak ise orta kafa çukuru kemik yüzeyini kaplar. İç yaprak kavernöz sinüs içinde 2'ye ayrılır. Bir parça lateral duvarı iç yaprağını yapar ve burada yerleşen sinirlerin (3, 4, 6. kraniyal sinirler) üzerini kaplar. Medial yaprak ise sfenoid korpus ile

komşudur ve kavernöz sinüs medial duvarı oluşumuna katılır. İnternal karotid arter kavernöz sinüs içinden geçer (30). Meningohipofizyal dal ve onun tentoriyal, inferior hipofizyal, dorsal meningeal ve inferolateral dalları internal karotid arter kavernöz segmentinden köken alır. Kavernöz sinüste yer alan abdusens siniri (6. kraniyel sinir) proksimal kısmı petrosfenoid ligamentin altında yer alan dorello kanalından geçer ve internal karotid sinir sempatik dallarını da alarak orbitaya girer (27).

Ekzokraniyal alandan bakıldığında ise; santral ve lateral parça olmak üzere tekrar ikiye ayrılır. Santral parça sfenoid kemik, oksipital kemik klival parçası, sfenoid sinüs ve nazofarenksten oluşur. Lateral parça ise; büyük sfenoid kanat, temporal kemik petröz, timpanik ve skuamöz parçaları, styloid proses, zigomatik, palatin ve maksiller kemikten meydana gelir. Alt kısımda komşulukta yerleşen boşluklar infratemporal fossa, parafarengeal boşluk, infratemporal boşluk ve pterigopalatin fossadır.

Pterigopalatin fossa önde maksiller sinüs, arkada pterigoid çıkıntı, medialde palatin kemik ve üstte sfenoid kemik ile sınırlı alana verilen addır. Bu fossa lateralde pterygomaksiller fissür yoluyla infratemporal fossaya açılır. Maksiller sinirin geçtiği foramen rotundum ve vidian sinirin geçtiği pterygoid kanal bu fossaya açılmaktadır. Pterigopalatin fossa içinde maksiller sinir dalları, vidian sinir, pterigopalatin ganglion, maksillar arter dalları yer almaktadır (27).

İnfratemporal fossa; medialde medial pterigoid kas ve pterigoid çıkıntı, lateralde mandibula, anteriorda maksiller sinüs posterior duvarı, superiorda sfenoid kemik ile sınırlıdır. İçinde mandibuler sinir dalları, maksillar arter, pterigoid kas ve venöz pleksus yer alır (27). Foramen ovale bu alanda yer almaktadır.



Şekil 15: Pterigopalatin ve infratemporal fossa

Rhoton Jr AL. The anterior and middle cranial base. Neurosurgery. 2002;51(4): S1-273.

Parafarengeal boşluk; medialde farenks duvarı, lateralde medial pterigoid kas ve parotis fasyası, posteriorda ise styloid fasya tarafından oluşturulur. Aslından yağ dokusu dolu olan bir boşluktur; ancak fasial arter ve farengeal arterlerin assendan dalları ve glossofarengeal sinir (9. kraniyal sinir) dallarını içerir.

İnfrapetrozal boşluk ise; parafarengeal boşluğun poststiloid kısmıdır. Juguler foramen dışında: assenden farengeal arter dalları, glossofarengeal sinir, vagus siniri ve karotis kanal açıklığını içerir (27).

Arka kafa tabanı; sfenoid, temporal ve oksipital kemik tarafından oluşturulur. Oksipital kemik ana yapıdır; bazal, kondilar skuamöz parçaları vardır. Bazal parçası sfenoid kemik ile birleşir ve klivusu oluşturur. Lateralde ise bu parça temporal kemik ile birleşir. Skuamöz parça fossanın posterior sınırını oluşturur. Kondilar parça ise skuamöz ve bazal parça arasında köprü işlemi görür.

Endokraniayal yüzden bakıldığında medial ve lateral parçalara ayrılabilir. Medial parça oksipital kemik bazal parçası ile sfenoid kemik birleşmesinden meydana gelir. Lateral parça ise mastoid, temporal kemik petröz parçası ile oksipital kemik kondilar ve bazal parçasından oluşur. Bu alanda internal akustik kanal, subarcuate fossa, vestibuler aquaduct yer alır ve sigmoid sinüsten ince bir kemik ile ayrılır.

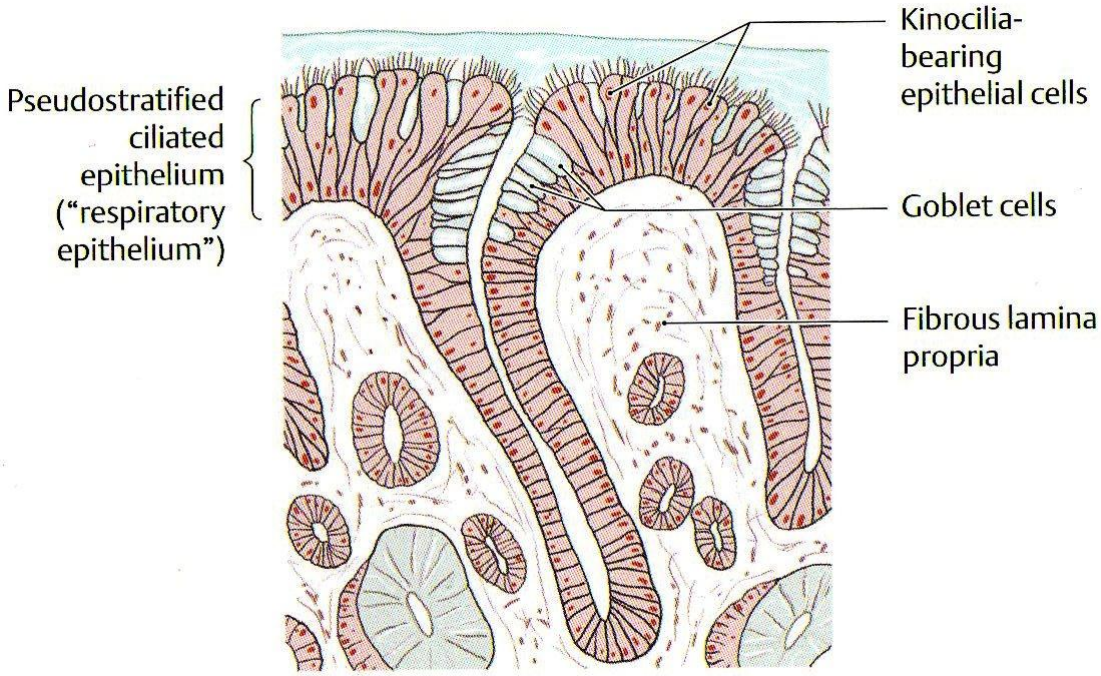
Arka fossa sınırları: anteriorda clivus, temporal kemik ve oksipital kemik kondilar parçasından oluşur. Endonazal endoskopik olarak bu alana sfenoid sinüs, nazofarenks ve komşu alanlardan ulaşılabilir.

2.3. BURUN VE SİNÜSLERİN HİSTOLOJİSİ

Burun boşluğu ve paranazal sinüslerin histolojisi benzer olmasına rağmen aralarında belirgin farklılıklar vardır. Nazal kavite; vestibül, atrium, olfaktör bölge ve respiratör bölge olmak üzere dört bölgede değerlendirilir. Burun ve sinüsler üzeri mukus ile kaplı mukoza ile örtülüdür. Mukozası psödostratiye kolumnar epitel ile döşelidir. Bu mukozal tabaka koruyucu bir engeldir. Ayrıca havanın ısıtılmasında da rol oynar.

Vestibül kısmı; nazal kavite girişidir. Yağ ve ter bezleri içeren keratinize yassı epitelle döşelidir. Atrium vestibül ile orta konka başlangıcı arasındaki bölümdür; transizyonel epitel içerir. Olfaktör bölge ise, süperior konkanın üst bölümü ile septum tavanına yerleşen 1 cm^2 lik alanı kapsamaktadır (31). Bu bölge siliasız psödostratifiye kolumnar epiteli, bipolar olfaktör sinir hücreleri ve destek hücrelerini içerir. Lamina propria üzerine yerleşmiştir ve submukozası bulunmaz. Olfaktör bölge ile atrium arası alana da respiratuvar bölge adı verilir.

Silialı kübik hücreler, siliasız kübik hücreler, goblet hücreleri ve bazal hücreleri içeren psödostratifiye silialı kolumnar epitel ile döşelidir (32).



Şekil 16: Nazal mukoza histolojisi

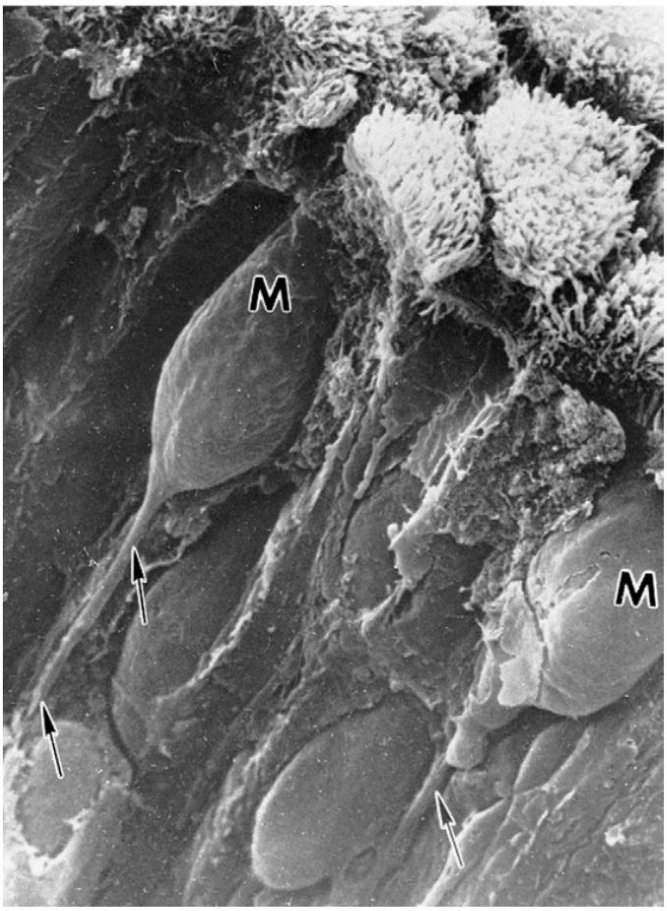
Shuenke M, Schule E, Schumacher U, Rude J. Ed. Ross EM, Lamperti ED, Taub E. Head and Neuroanatomy Atlas of Anatomy.1st edition Stuttgart, Thirme,2010;7:118

Sinüs mukozası nazal mukozadan daha incedir. Bazal membran oldukça incedir. Lamina propria neredeyse yoktur ve mukoza periostiuma sıkıca tutunur. Bu şekildede mukoperiostiumu oluşturur.

2.4. BURUN VE SİNÜSLERİN FİZYOLOJİSİ

Burun solunum sisteminin başlangıcı ve koku duyusunun perifer organıdır. Burun boşluğu iki tip mukoza içerir: solunum mukozası ve olfaktör mukoza. Burnun işlevlerini yerine getirebilmesi için bu iki mukozanın varlığı ve sağlıklı olması şarttır. Mukozada yer alan siliaların ileri geri hareketine mitokondrik hareket adı verilmektedir. Bu hareket üst solumun yollarında graviter etki ile koanalara, alt solunum yollarında ise graviteye terstir. Amaç burun kıllarının tutamadığı partikülleri yakalayarak bunları nazofarenkse yönlendirmektir.

Burun mukozası nemli, ısı 16-30 ^{o}C arasında, ph 7 ise aktiftir. Özellikle konkalar kapiller damarlardan zengindir ve otonom sistem tarafından kontrolü sağlanır. Çevre şartlarına bağlı olarak parasempatik sistem aktive olduğunda konkalarda kan akımında artma ve buna bağlı şişme ortaya çıkar; nazal obstrüksiyon gelişir, sekresyon artar. Sempatik sistem aktivasyonunda ise; konkal damarlarda vazokonstrüksiyon sonrası konka boyutlarında küçülme izlenir (33). Anlaşıldığı gibi buruna gelen hava aktif bir denetimden geçerek alt solunum yollarına iletilir. Tabi tüm bunlar olurken az bir miktar havada olfaktör alana ulaşarak koku duyusunu sağlar.



Şekil 17: Olfaktör epitelyumun elektron mikroskopik görünümü

Akson benzeri uzantılar (Oklar), Bazalde destek hücrelerine uzanan mikrovillar hücreler (M); EE, Costanzo RM. Morphology of the human olfactory epithelium. J Comp Neurol.1990;297:1.1990.

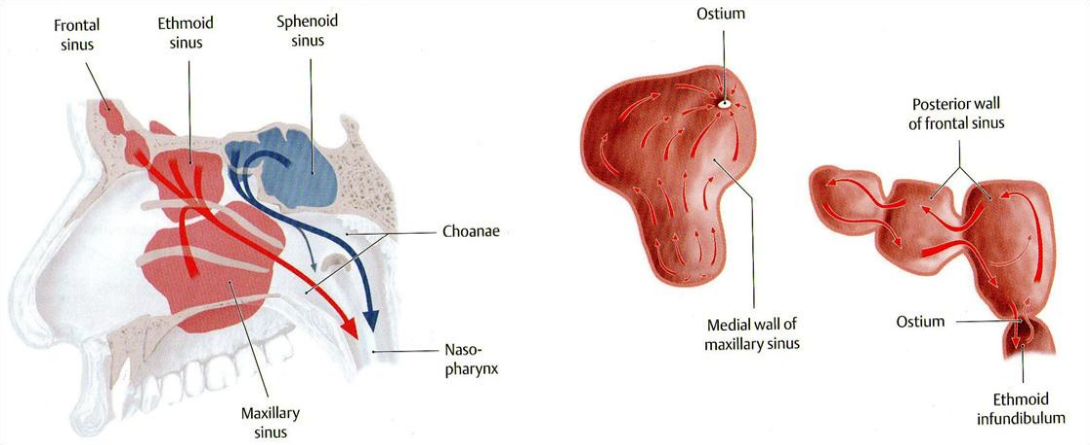
Paranazal sinüslerin fonksiyonları ise tam olarak ortaya konulmamış olmakla birlikte havayolu sağlamak, solunum havasının akciğerlere uygun basınçta ve hacimde ulaşmasını sağlamak, içeri giren havanın ısıtılması nemlendirilmesi, kafatası ağırlığıın azaltılması, travma sırasında önemli yapıların korunması, ses rezonansı, yüz gelişimi gibi önemli görevleri olduğu bilinmektedir

Goblet hücreleri ile submukozal bezler sekretuvar mukozal örtüyü (jel tabakası) oluşturur ve partiküllerin tutulmasına yardımcı olur. Yine repiratuvar epitel üzerindeki silialar partiküllerin ve bakterilerin taşınması için yaklaşık 3-25 mm/dakika hızla hareket ederler ve böylece sinüslerin temizliği sağlanır. Respiratuar silialar; mukus, hapsolmuş inhale partikül ve bakterilerin transportunda etkindir. Silialar, senkronize (transvers) ile metakronize (longitudinal) olmak üzere iki fazda aktif olarak hareket eden oluşumlardır ve hareketleri birbirini izleyen uyumlu dalgalar halinde yayılır. Silialar yalnızca sıvı ortam içerisinde canlılık gösterirler. Bu nedenle solunum yolundaki yüzeyel sıvı tabakası çok önem taşır ve mukosilier transport sisteminin vazgeçilmez bir parçasıdır. Mukus, aslında iki tabakadan oluşan heterojenbir sıvıdır. Dışta hava ile temas eden ve epitel içindeki goblet hücrelerinden salgılandığı kabul edilen jel tabakası yer alır. Jel tabakası koyu, yapışkan ve hareket eden bir tabakadır. Bu tabakanın altında submukozal bezler tarafından salgılanan ince, akıcı ve su kıvamındaki sol tabakası yer alır (34). Sol tabakası pek çok immunglobulin ve bağışıklık elemanı içermekte lokal antimikrobiyal savunmada önem taşımaktadır.

Yine sol tabakası maksiller sinüsten nitrik oksit (NO) salınımı ile silier vuruş hızını artırır ve bakteriostatik etki oluşur. Mukosilier klirens daima sinüsün doğal ostiumuna doğrudur. Cerrahi olarak yan yol açılsa ya da aksesuar ostium olsa dahi bu kural geçerlidir. Maksiller sinüste klirens sinüs tabanından başlamakta anterior, medial, posterior duvarlar boyunca doğal ostiuma doğru devam etmektedir.

Frontal sinüsteki mukus transportu ise biraz farklılık gösterir. Aktif olarak içeriye mukus transportu olan tek sinüstür. Frontal sinüste mukus interfrontal septum boyunca yukarı, frontal tavan boyunca laterale, oradan da frontal sinüs tabanı boyunca mediale transporte olur ve frontal sinüsü ostiumun lateral yüzü boyunca terk eder. Ancak bir siklusta tüm sinüsün drenajı tamamlanmaz (34,35). Frontal sinüsten kaynaklanan sekresyonlar, maksiller sinüsten drene olan sekresyonlar ile birleşir ve nazofarinkse taşınırlar. Frontal reses aynı zamanda lateral sinüs, agger nazi, konka bülloza ve öndeki etmoid hücrelerin sekresyonlarını da

toplamaktadır. Normal mukosilier klirens için sinüs ağızları açık olmalıdır. Mukozal temas olması durumunda mukosilier klirens durmaktadır ve bu durum enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır.

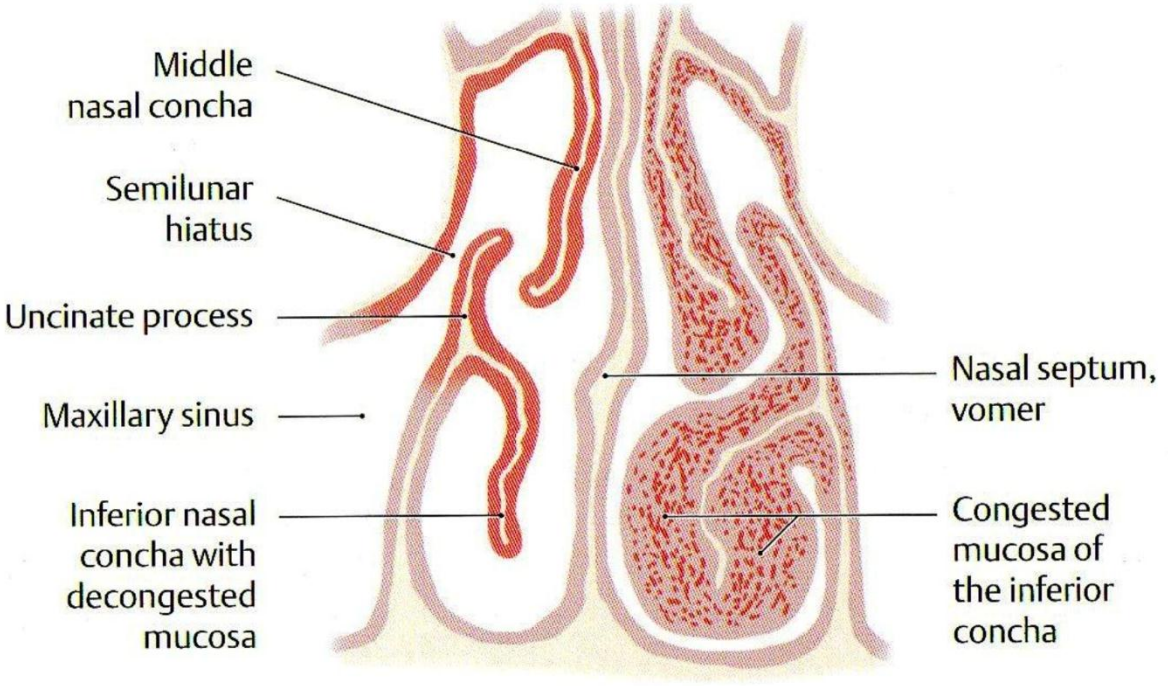


Şekil 18: Paranazal sinüs sekresyonlarının normal drenaj yolları

Shuenke M, Schule E, Schumacher U, Rude J. Ed. Ross EM, Lamperti ED, Taub E. Head and Neuroanatomy Atlas of Anatomy.1st edition Stuttgart, Thirme,2010;7:118

Tüm bu sekresyonların nazal kaviteden taşınımı ise maksiller ve etmoid sinüs sekresyonlarında prosesus unsinatus boyunca alt konka üst yüzüne gelir. Buradan tuba östaki orifisinin ön ve altından aşağı doğru geçer. Ardından yerçekimi ve yutkunma mekanizmaları yardımıyla orofarenkse dökülür. Arka etmoid hücreler ve sfenoid sinüsten gelen sekresyonların taşındığı yol ise farklıdır. Bu iki sinüsten gelen sekresyonlar sfenoetmoid reseste birleşir ve daha sonra tuba östaki orifisinin arka üst duvarı üzerinden transport edilerek nazofarinkse drene olur.

Konkaların ritmik konjesyon-dekonjesyon dönemleri nazal siklus olarak adlandırılır. Nazal kavitede bir tarafta konjesyon mevcut iken diğer yanda dekonjesyon meydana gelir. İki nazal kavite arasındaki bu dönüşümler 2-6 saatte bir yinelenmektedir (35).



Şekil 19: Nazal siklus

Shuenke M, Schule E, Schumacher U, Rude J. Ed. Ross EM, Lamperti ED, Taub E. Head and Neuroanatomy Atlas of Anatomy.1st edition Stuttgart, Thirme,2010;1:13

2.5 FUNGAL SİNÜZİT TARİHÇESİ:

İnvaziv fungal sinüzit, histopatolojide mukoza, submukoza, kemik veya kan damarları içinde fungal hiflerının bulunması ile tanımlanır. Fungal sinüzit ilk olarak 1791'de bildirilmiştir (36). Sinüzitin bir nedeni olarak aspergillus enfeksiyonu ilk kez 1893'te tanımlanmıştır (37). Serebral mukormikozden ise 1885 yılında Fransız tıp literatüründe (38) ve yine 1943'te İngiliz tıp literatüründe ilk kez bahsedilmiş (39). Rinoserebral mukormikoz tanımlaması ancak 1957'de yapılmıştır. (40). Rinoserebral form tipik olarak ağrısız, nekrotik nazal septal ülserler (eschar), sinüzit ve hızlı kafa içi mantar yayılması ile sık olarak ölüme yol açmaktadır. İnvasiv ve non invasiv mantar enfeksiyonu ayırımı ilk defa 1965'te yapılmıştır (41). Mucorales saprofitik mantar grubu arasında Rhizopus, Rhizomukor, Absidia,

Mukor, Cunninghamella, Mortirella, Saksengea ve Apophysomyces hastalarda sinüs malzemesinden izole edilmiştir.

1967'de Sudan'da proptoza neden olan kronik granülomatöz sinüzitli bir sendrom tanımlanarak primer paranazal aspergillus granülomu olarak adlandırıldı (42).

Talbot ve ark. 1980'de yaptıkları bir çalışma ağrısız burun ülseri, sinüzit ve hızla ölümcül bir klinik seyir olan 4 hasta yayınladı bu hastaların ikisi lösemi, biri aplastik anemi ile takipliydi (43). Histopatolojik muayenede kanama, tromboz, mantar ile vasküler invazyon, mukoza, submukoza ve kemikte nekroz saptanmıştı. Yazarlar bu sendromu rinoserebral mukormikozise benzetmişlerdi ancak fulminant aspergilloz olarak adlandırdılar. Daha önceki literatürlerde mukormikozisi diabetik ketoasidozise ile bağladıkları için, bahsettiğimiz vakalarda bu neden ile mukormikozis düşünülmediğini açıklamışlardı (39). Aynı makalede, yazarlar invaziv fungal sinüzit için de bir sınıflandırma sundular:

(1) Fulminan Aspergilloz

(2) Rinoserebral Mukormikoz

(3) Aspergilloma.

Washburn ve ark. ise 1988'de yaptıkları bir çalışmada invaziv fungal sinüziti akut ve kronik olarak ikiye ayırdılar. Akut invaziv enfeksiyonu tanımlayan kriterlerden bahsetmemiş ancak fulminant aspergillozu referans olarak göstermişlerdi. Kronik invaziv hastalık olarak sınıflandırılan hastalar arasında ise paranazal aspergillus granülomu ve alerjik fungal sinüzitli olan hastalar vardı (2,44).

2.6 SİNONAZAL İNVASİV FUNGAL ENFEKSİYON

Bilinen 400.000'den fazla mantar türünden yaklaşık 400'ü insan patojenleridir, bunların sadece 50'si sistemik veya merkezi sinir sistemi enfeksiyonuna neden olur. Mantar sporları havada baskın aeroalerjenlerdir. Atmosferik mantar spor sayıları genellikle polen sayılarından 1000 kat veya daha fazladır. Kronik sinüzitli bir hastada histopatolojik olarak mantar taraması bir tanı kriteri olarak kullanılacaksa mantar hifleri sinüs mukusunda veya mukoza üzerinde bulunma olasılığını dışlamak önemlidir. Birçok insan mantarlar tarafından kolonize edilmesine rağmen, sağlam bir bağışıklık sistemi muhtemel bir enfeksiyonu önler. Her ne kadar çeşitli mantarların sinüs enfeksiyonuna neden olduğu görülse de Aspergillus,

Bipolaris ve Rhizopus fungal sinüzitine neden olan daha yaygın olarak izlenen organizmalardır. Mukormikoz, eskiden zigomikoz olarak'ta adlandırılan saprofitik bir küf mantarlarının neden olduğu nispeten nadir, fırsatçı bir enfeksiyondur. Mukormikozun özellikle Rhizopus ve Lichtheimia (Absidia) türleri buna sebep olurlar. Mucorales türleri ise Phylum Glomerulomycota ve Subphylum Mucoromycotina olarak sınıflandırılmıştır. Bu küfler toprakta ve organik maddelerde olmak üzere her yerde bulunurlar. Geniş, aseptat hifalar ve bir sporangium içinde çok sayıda aseksüel spora sahip olmaları ile karakterizedirler (45). Gillespie ve ark. yaptıkları retrospektif bir çalışmada etkene göre invasiv fungal sinüziti iki gruba ayrılmıştır. İlk grupta diyabetli hastalar, özellikle diyabetik ketoasidozlu hastalar yer alırken bu gruptaki invaziv mantar enfeksiyonlarının %80'inden mukormikozis grubuna ait mantarların sorumlu olduğu saptanmıştır. Diğer grup, fulminan invaziv sinüzit veya nötropenik sinüziti olan şiddetli nötropeni ile immün yetmezliği olan hastalardır. Bu grupta hematolojik malignitesi olan hastalar ile sistemik kemoterapi, steroid tedavisi, kemik iliği nakli veya organ nakli için immünsüpresif tedavi alan ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu olan hastalar yer almaktadır. Bu gruptaki enfeksiyonların %80'inden Aspergillus türleri sorumlu tutulmuştur (46).

2.6.1 Patofizyoloji:

Mukormikoz pulmoner, kutanöz, gastrointestinal, osteoartiküler, sinüs, sino-orbital, rinoserebral ve yaygın form hastalığı olarak kendini gösterebilir. Mantarların keton redüktaz sistemi çevreye adaptasyona yardımcı olur ve polimorfonükler lökositlerin fagositik fonksiyonunu bozar (2). Sıcak, kuru ve tozlu havanın enflamasyon ve mukozite neden olarak mantar büyümesine ve doku hasarına yol açtığına inanılmaktadır. Bunu, konağın mantar antijenlerine karşı ani ve gecikmiş bir aşırı duyarlılık reaksiyonu izler ve bu da mantar sinüzitine yol açar. Dikkate alınması gereken bir diğer olasılık da rinosinüzitte kullanılan antibiyotikler ve lokal steroidlerin paranazal sinüs florasını, lokal mukozal bağışıklığı ve sinüs mukozasının pH'ını değiştirerek inhale mantar sporlarının özellikle diyabet ve immün yetmezliği olan bireylerde patojen hale gelmesini sağlayan bir ortam sağlamasıdır (47).

Mantarlar önce damarlara invase olur ve arterlerin elastik tabakasında çoğalır. Mantar hifaları daha sonra kan damarlarının endotelini aşındırır ve tromboz, enfarktüs ve doku nekrozuna yol açar. Nazal kavite ve paranazal sinüslerden direkt uzanım ile orbita, meninks

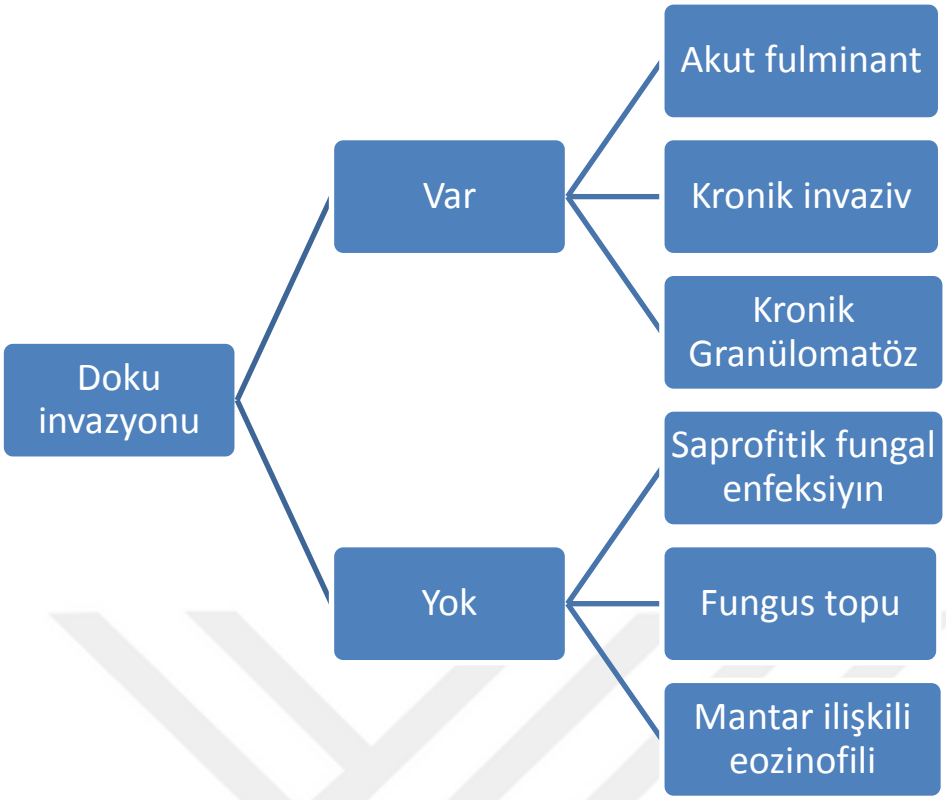
ve beyne yayılabilirler (5). Birkaç mantar organizmasının AIFRS'e neden olduğu rapor edilmiştir; ancak bunlar arasında Aspergillus ve Mucor en sık rastlanan cinslerdir (48).

Bu organizmalar toprakta, meyvelerde, burun, boğaz boşluklarında ayrıca sağlıklı bireylerin dışkısında saprofitik olarak bulunabilir; ancak immün sistemi baskılanmış ve/veya kontrolsüz diabetes mellitusu olan hastalarda patojenik hale gelebilirler. Diyabetik hastalarda yüksek glikoz seviyeleri doku invazyonunu kolaylaştırır (2).

Ağır nötropeni, kontrolsüz diabetes mellitus, malnutrisyon ve kemoterapiler hastaları AIFRS için yatkın hale getirir. Günümüzde immün yetmezliği olan hastaların daha uzun yaşam süresi olması ve ağır kemoterapi protokollerinden dolayı bu enfeksiyonların oranları artmıştır (3).

2.6.2 Sınıflandırma:

Fungal rinosinüzitin sınıflandırılmasına ilişkin tartışmalar hala devam etmekle birlikte, deShazo ve arkadaşlarının yaptığı ve yaygın kabul gören sınıflandırmaya göre fungal rinosinüzitler histopatolojik bulgulara dayanarak; invaziv ve non-invaziv olarak ayrılmaktadır. İnvaziv fungal rinosinüzit ise üç gruba ayrılır: granülomatöz invaziv, kronik invaziv ve akut invaziv fungal rinosinüzit. Granülomatöz invaziv rinosinüzit, immünokompetan hastalarda görülür ve Asya kıtasında bu hastalığın coğrafi baskınlığı mevcuttur. Kronik invaziv fungal rinosinüzit genellikle hafif formda immün yetmezliği olan hastalarda, özellikle diyabetik bireylerde görülür; orbital ve nörolojik semptomlar, özellikle orbital apeks sendromu ile ilişkisi önem teşkil etmekle beraber; bu hastalarda nazal semptomlar nadiren izlenir. AIFRS immün yetmezliği olan hastalarda, özellikle hücresel immün yetmezlik varlığında ortaya çıkar. İnvaziv olmayan fungal rinosinüzit mukozanın hifaalar tarafından penetrasyonunu göstermezken, invaziv fungal rinosinüzitde hifalar mukozayı penetre eder (2). AIFRS ile granülomatöz ve KIFRS gibi diğer invaziv fungal rinosinüzit formları arasındaki farklılıklarile ilgili yeterli veri literatürde mevcut değildir. Ancak invaziv fungal rinosinüzitin isimlendirilmesini ve sınıflandırılmasını standartlaştırmaya yönelik son zamanlarda çeşitli girişimler mevcuttur (2,49).



Şekil 20: Doku invazyonuna göre fungal rinosinüzit klasifikasyonu. (50)

2.6.3 Bulaşma:

Mantar sporlarının solunması en yaygın bulaşma yoludur, ancak sporların yutulması, travma ile yaralı cilde kirlenmiş toprakla doğrudan bulaş veya intravenöz yolla (uyuşturucu madde kullanımı vb.) bulaşma da tanımlanmıştır (51).

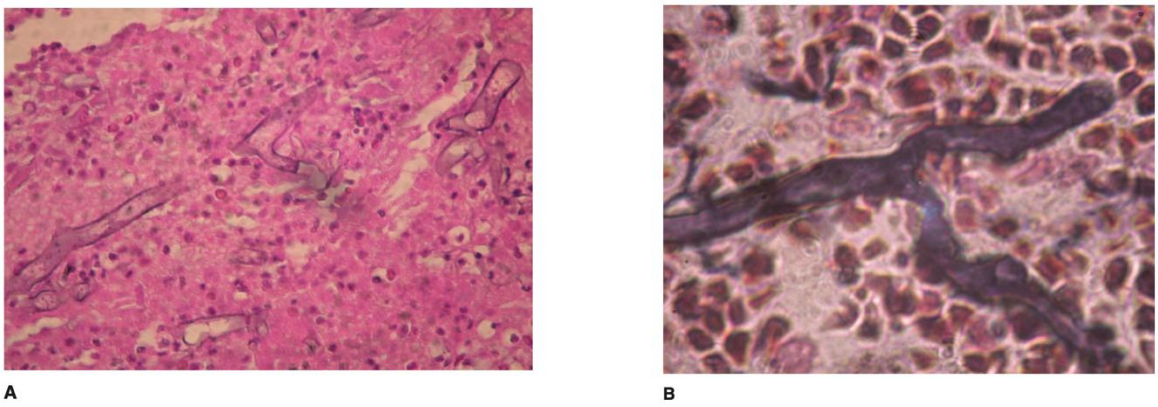
2.6.4 Semptom ve Bulgular:

Erken belirtiler genellikle spesifik değildir ateş, yüz ağrısı, serohemorajik burun akıntısı ve burun tıkanıklığı izlenebilir. İmmün yetmezliği olan hastalarda bu semptomların olması, özellikle semptomların tek taraflı olması durumunda anlamlıdır ve nazal endoskopik muayene ile tüm mukozaların incelenmesini gerektirir. Daha ciddi semptomlar ise özellikle diplopi ve görme kaybı gibi göz tutulumuna işaret ederken, kraniyal nöropatiler, baş ağrısı ve santral semptomlar intrakranial uzanımı temsil edebilir. Fizik muayene ve nazal endoskopi bulguları erken evrede ödem, soluk mukoza ve/veya kabuklanmadan geniş doku nekrozuna kadar değişebilir. Bazen doğrudan

mantar hifleri görünebilir. Kesin tanı, mukoza, submukoza, kan damarları veya kemiklerde hifaların histopatolojik olarak gösterilmesi ile konur (2).

2.6.5 Histopatoloji:

İnvaziv fungal enfeksiyon histopatolojik tanısının üç önemli bileşeni vardır: (a) mantar elementlerinin gösterilmesi, (b) doku invazivliğini tanımlamak ve (c) enflamatuar reaksiyon tipinin tanımlanması. Dokudaki mantarın mikroskopla bakılması kültürden çok daha güvenilirdir, ancak burun akıntısı veya balgam gibi materyaller de nadir de olsa yeterli mantar materyali içerirler ancak kesin bir tanı için genellikle biyopsi gereklidir. Biyopsi materyalinin potasyum hidroksit içinde doğrudan incelenmesi, karakteristik geniş, aseptat, dallı ve bazen de bozulmuş hifaları ortaya çıkarabilir. Bununla birlikte, periyodik asit-Schiff (PAS) boyası ve Gomori'nin (Grocott-Gomori'nin) gümüş metenamin (GMS) preparasyonu gibi özel boyama teknikleri ile fungal element tanımlama kolaylaşır. Yaygın olarak kullanılan GMS'nin diğer boyama yöntemleri arasında en hassas olan olduğu bildirilmiştir. Hem PAS boyası hem de GMS mantarlar için spesifik değildir. Sadece polisakkarit bakımından zengin mantar duvarlarını kolayca tanımlanabilir hale getirirler. Kollajen bantları ve damar duvarları dahil olmak üzere dokularda başka birçok yapı da izlenebildiğinden deneyimsiz olanlar için bunlar mantar elementleri gibi görünebilir. Mantarlar, pozitif veya negatif boyalanmaları ile değil, yapısal özellikleriyle tanımlanır. Mantarlar, 37°C'de Sabouraud dekstroz agar üzerinde kolayca ürer, ancak güçlü destekleyici klinik kanıt bulunmadığı takdirde izolasyon çok önemli değildir. Standart bir serolojik testi yoktur (50).



Şekil 21: Mukormikozis. A: Rhizopus oryzae'nin geniş şerit gibi seyrek septat hifeleri (10-15 μm genişliğinde). H&E 400 ×. B: Gomori metenamin gümüşü ile boyanmış benzer histopatolojik örnek. 1000 x.
(Jawets, melnick & Adelberg's medical microbiyology, 28'th edition)

2.6.6 Görüntüleme:

İnvaziv fungal rinosinüzit tanısı histopatolojik yöntemlere dayanmakla birlikte, özellikle invaziv fungal rinosinüziti düşündüren spesifik klinik belirti ve semptomların yokluğunda veya komplikasyon şüphesi olan hastalarda görüntüleme önemlidir. Kronik varyanttan farklı olarak, akut invaziv fungal rinosinüzitin kontrastsız Bilgisayar Tomografi (BT) görüntülemesinde normalde sinonazal hiperdansite görülmez. Radyologik görüntülemelerden olan BT en çok kemik değişiklikleri göstermekte faydalıdır; böylece invaziv fungal rinosinüzit tanısına ve özellikle ileri hastalığın değerlendirilmesine yardımcı olur. BT rutin uygulamalarda paranazal sinüsleri değerlendirmek için kullanılan birincil görüntüleme yöntemidir ve bu nedenle invaziv fungal sinüziti olduğundan şüphelenilen hastalarda klinisyenler tarafından talep edilen ilk görüntüleme yöntemi olma eğilimindedir. Bazı klinisyenler sinüzit komplikasyonu düşünülen hastaların ilk değerlendirmesi için manyetik rezonans (MR) görüntülemesi tercih edebilir. MR görüntülemesi özellikle ileri vakalarda değerlendirmede daha faydalıdır. Dura, beyin parankimi ve kavernöz sinüs tutulumunu göstermede yararlıdır. BT'nin avantajları kısa çekim süresi ile hızlı sonuçlanması, bu nedenle daha iyi hasta uyumu, kemik erozyonlarının / yıkımının daha iyi tasvir edilmesi ve cihaza ulaşımın kolaylığıdır. BT'nin dezavantajları ise yumuşak doku çözünürlüğünün düşük olması, özellikle intrakraniyal yapıların ve yumuşak doku tutulumunun değerlendirilmesinde yetersiz kalması ile hastanın maruz kalacağı radyasyon miktarıdır. MR'in avantajı ise çok iyi yumuşak doku çözünürlüğü olması, bu nedenle intrakraniyal, vasküler ve yumuşak doku tutulumu daha iyi gösterebilmesi ve radyasyon maruziyetine sebep olmamasıdır. Perfüzyon / difüzyon gibi gelişmiş görüntülemeler MR ile kombine edilebilir., ancak şu an için hala araştırma aşamasındadır. MR'in dezavantajları ise görüntülemenin uzun sürmesi (hastaların uyum sağlamasını zorlaştırma), maliyetinin yüksek olması ve her yerde bulunmadığından ulaşımının güç olmasıdır (50,52).

BT görüntülemesinde, erken aşamada akut invaziv fungal sinüzit, burun boşluğunda veya sinüslerde minimal mukozal kalınlaşma veya yumuşak doku oluşumları ile kendini gösterebilir. Radyolojik tanı bu aşamada zor olabilir, çünkü sinüs içi yumuşak doku veya mukozal kalınlaşma çok açık olmayabilir ve buna ek olarak kemik erozyonu çok ince olduğundan fark edilemeyebilir. Ayrıca fungal enfeksiyon sinus dışına uzandığı durumlarda dahil kemik erozyonu görülmeyebilir. Kemik erozyonu ise hastalığın net bir belirtisi olup genellikle hastalığın ileri evrelerinde izlenir. Özellikle görüntülemede peri-antral yağ

tutulumu araştırılmalıdır böyle bir uzanmanın varlığı akut invaziv mantar sinüziti riski altındaki tüm hastalarda tanıda değerli olabilir. Diğer bulgular ise sinüsün opaklaşması, mukozal kalınlaşma, kemik devamlılığının bozulması ve sinüsün dışında yağ birikimi olarak gösterilmiştir. Ancak genellikle erken evrede hastalarda BT'de belirgin bir bulgu izlenmez.

Hastalığın intrakraniyal ve intraorbital uzanmasını değerlendirmek için MR BT'den daha yararlı bir tetkiktir. MR'de orbital yağda birikim varlığı ve ekstraoküler kasların T2 hiperintensitesi intraorbital tutuluma işaret edebilir. İntrakraniyal yayılımı gösteren diğer bir bulgu ise dural tutulumdur. İntrakraniyal invazyonun diğer bulguları arasında serebrit, granülomlar ve serebral apse oluşumu bulunur. Bir mantar granülomu genellikle hem T1 hem de T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens sinyal gösterir ve kontrastlı görüntülerde minimum kontrast madde tutulumu olur (52).

2.6.7 Tedavi:

Enfeksiyonun başarılı bir şekilde ortadan kaldırılması için, hızlı ve agresif ilaç tedavisi, cerrahi müdahale, nötropeni ve yüksek kan şekeri gibi altta yatan nedenlerin tedavisi ana tedavi basamaklarıdır. Amfoterisin B, lipit formülasyonu sayesinde daha az nefrotoksisite ile yüksek bir dozun verilmesine izin verdiğinden tercih edilen ilaç olmaya devam etmektedir. Posaconazole ve isavuconazole gibi yeni geniş spektrumlu azoller, amfoterisin B'ye alternatif olarak gerekli durumlarda kullanılabilir. Genellikle mukor tedavisi için geniş cerrahi debridman gereklidir, bazen tekrarlayan ve/veya genişletilmiş rezeksiyonlar gerekebilir. Bu da sıklıkla önemli morbiditeye yol açar. Morbiditeyi azaltmak için erken tanı çok büyük önem taşır. Agresif cerrahi debridman pozitif prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Ancak tedavide nötropeni ve yüksek kan şekeri gibi altta yatan hastalığı düzeltmek önemlidir (53,54,55).

2.6.8 Prognoz:

Akut veya fulminan invaziv fungal rinosinüzit, günümüzde olan tedavi yöntemlerine rağmen mortalitesi %50'ye ulaşan nadir, tedavi edilmez ise ölümcül bir enfeksiyondur (1). Bazı faktörler daha düşük bir sağ kalım oranı ile ilişkilidir bunların arasında: gecikmiş tanı ve tedavi, hemiparezi veya hemipleji, bilateral sinüs tutulumu olması, lösemi, böbrek hastalığı ve deferoksamin tedavisi sayılabilir (56).

2.7. CERRAHİ TEDAVİ

2.7.1. Endoskopik Endonazal Cerrahi

Nazal endoskopların tarihçesi 1901'de Hirschmann'ın nazal kavite muayenesinde modifiye sistoskopları kullanmasına kadar dayanır. Reichert 1902'de ilk endoskopik cerrahiyi oroantral açıklıktan 7mm endoskop sokarak gerçekleştirmiş maksiller sinüse müdahale etmiştir. 1925'te ise endoskopik nazal kavite muayesinin endoskoplar ile yapılabileceği yönünde adımlar atılmış, Maltz 'sinoskopi' kavramını ortaya atmıştır. 1960'da rod optik endoskopik sistemlerin Harold Hopkins tarafından geliştirilmesiyle yeni bir döneme girilmiştir. Ardından bu cerrahinin gelişmesinde büyük emeği olan Messeklinger tarafından yapılan mukosilier kliens üzerine çalışmalar sonrası klinik endoskopi-diagnostik kitabı yayınlanmış ve ardısıra endoskopik nazal girişimler kendisi ve öğrencisi Stammberger tarafından uygulamıştır. Draf, Wigand ve diğerleri de bu gelişmeleri takip etmiş ve endoskopik girişimlere başlamıştır. Birleşik devletlerden Kennedy bu başarılı isimlerin yanına Avusturya'nın Graz kentine yaptığı ziyaretler sonrası endoskopik yöntemlerle ilgili çalışmalarını ülkesinde devam ettirmiş ve fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESS) kavramını ilk olarak ortaya atmıştır. İlerleyen dönemlerde Stammberger endoskopik cerrahiyi özellikle Avrupa ve dünyanın diğer kıtalarında yaymış ve ilk endoskopik FESS kursunu Amerika'da John Hopkins Üniversitesi'nde ve sonrasında Graz'da kendi Üniversitesinde düzenlemiştir.

Günümüzde ise endoskopik sinonazal cerrahi, tedaviye dirençli kronik sinüzit vakalarında standart tedavi yöntemidir. Zaman içinde tecrübelerin artışı ile otorinolaringologlar ve ardından da beyin-sinir cerrahları kafa tabanı girişimleri, intrakranial ve hatta spinal patolojilerde bu yöntemi kullanmaya başlamışlardır. Sonucunda teknolojinin de ilerlemesinin etkisiyle endonazal endoskopik teknikler anterior kafa tabanı girişimlerinde, parasellar, paraklival alanlara dahi müdahaleye olanak sağlamıştır.

Günümüzde endonazal endoskopi frontal sinüs girişimlerinden, epistaksis kontrolüne, orbita dekompresyonundan, optik sinir dekompresyonuna, intranazal kitle çıkarılması, intranazal fungal sinüzit tedavisi, BOS kaçağı tamirinden hipofiz cerrahisine kadar kendine pek çok sahada kullanım alanı bulmuştur. Bu uygulamalar ileri endoskopk sinüs cerrahisi uygulamaları olarak tanımlanmıştır. Sinonazal endoskopik tümör cerrahisi de artan tecrübe ile gelişimine başlamış zamanla bu konuda pek çok çalışma yapılmış, tecrübeler ortaya

konmuştur. Endonazal cerrahi tecrübenin ve ekip çalışmasının bu cerrahinin uygulanmasında olmazsa olmaz olduğu vurgulanmıştır. Endoskopik yaklaşımın öğrenme basamakları olduğu ve gerekli eğitimi almadan bu yöntemin uygulanmasının ölümcül sonuçlar doğurabileceği kaçınılmaz bir gerçektir. Bu basamaklar çeşitli makalelerde tanımlanmış ve avrupa durum raporunda da vurgulanmıştır.

Tablo 3: Endoskopik kafa tabanı cerrahisi öğrenim basamakları (57).

ENDONAZAL KAFA TABANI CERRAHİSİ ÖĞRENİM BASAMAKLARI	
Seviye	İşlemler
Seviye I	Endoskopik sinonazal cerrahi Endoskopik sfenoetmoidektomi Sfenopalatin arter ligasyonu Endoskopik frontal sinüzotomi
Seviye 2	İleri sinüs cerrahisi Serebrospinal sıvı kaçakları Sfenoid sinüs lateral resesi Sella/Hipofiz (intrasellar)
Seviye 3 (Ekstradural)	Medial orbita dekompresyonu Optik sinir dekompresyonu Sella/Hipofiz (ekstrasellar) Petröz apeks (medial yayılım) Transklival yaklaşımlar(ekstradural) Transodontoid yaklaşımlar(ekstradural)
Seviye 4	Kortikal cuff varlığında Transplanar yaklaşım Transkribriform yaklaşım Preinfundibular lezyon Kortikal cuff olsun ya da olmasın (Direk vasküler temas) Transplanar yaklaşım Transkribriform yaklaşım İnfundibular lezyon Retroinfundibular lezyon Transklival yaklaşımlar Foramen magnum yaklaşımı İnternal karotid arter disseksiyonu
Seviye 5	Orta koronal plan (paramedian) Suprapetröz karotid yaklaşımı İnfrapetröz karotid yaklaşımı Transpterigoid yaklaşımlar İnfratemporal yaklaşımlar Posterior koronal plan Vasküler cerrahi (Arteriyovenöz malformasyon,anevizmalar)

Snyderman CH, Carrau RL, Kassam AB, Zanation A, Prevedello D, Gardner P, et al. Endoscopic skull base surgery: principles of endonasal oncological surgery. Journal of surgical oncology. 2008;97(8):658-64.

Endoskopik cerrahi, topoğrafik ve radyolojik anatomi bilgisi ile enstrümanlara hakimiyet ve tecrübe isteyen bir yaklaşımdır. Tümör cerrahisi ve kafa tabanı cerrahisi ise aslında tüm ileri endoskopik cerrahilerinin de bir adım ötesinde düşünülmelidir. Zira bu cerrahi sırasında endoskopik kanama kontrolü, optik sinir dekompresyonu, BOS tamirleri gibi diğer yöntemleri tek olarak veya birarada kullanmak gerekli olabilmektedir.

Tümör cerrahisinde olduğu gibi invaziv mantar enfeksiyonlarının cerrahi tedavisinde hedef sağlam sınırlarda, en iyi görüş altında çevre dokulara zarar vermeden hastalıktan

etkilenen bölgeyi çıkarabilmektedir (58,59). Başlangıçtada bahsedildiği gibi cerrahinin temel prensipleri lezyonun köken aldığı alanın ve bunun sınırlarının mümkün olduğunca ortaya konması, komşu ve hayati vasküler, nöral ve orbital dokular korunurken tümörün total olarak çıkarılması ile diseksiyonu sırasında mümkün olduğunca az kanamaya sebep verilmesi ve kanama oluştuğu taktirde bunun kontrol altına alınabilmesi ile rezeksiyonunun sonucu olarak oluşabilecek olan dural defektlerin su geçirmez bir şekilde kapatılabilmesidir. Endoskopik yaklaşımlarda nihai amaç eksternal yaklaşımlara eş veya daha iyi sonuçlarla ve en az aynı oranda hatta daha az komplikasyonla hastalıklı dokuyu eksize etmektir.

Tahmin edilebileceği gibi cerrahi küçük boyutlu sınırlı alan yayılımlı vakalarda daha kolay olmaktadır. Ancak bilindiği gibi sinonazal invaziv mantar enfeksiyonu nonspesifik semptomları olması nedeniyle erken dönemlerde tanı almayabilir ve bazı hastalar da geniş bir lezyon ile karşıkarşıya kalabiliriz. Bazen lezyonun nazal kavitede yer alan kısmının parçalı çıkarımı ile görüş alanının arttırılması ve alanının tanınması cerrahinin ana aşamalarıdır. Önem teşkil eden temel amaç burada invaziv mantar lezyonunun tamamının eksizyonunun sağlanmasıdır. Sinonazal mukormikozis'in kafa tabanına yayılımı rastlanabilir bir durumdur. Ancak bu endonazal endoskopik eksizyon için kontrendikasyon teşkil etmemektedir. Dünyada endoskopik cerrahi yaklaşımlar konusunda önde gelen merkezler zaman içinde multidisipliner ekipler oluşturmuş ve kafa tabanına hatta intrakraniyel alana yapılacak gişimleri sınıflamış ve teknikleri tanımlamışlardır.

Tablo 4: Endoskopik transnazal cerrahi yaklaşımlar (57).

KAFA TABANI ENDONAZAL YAKLAŞIMLARIN SINIFLANDIRILMASI
SAGİTAL PLAN
Transfrontal Transcribriform Transtüberküler/Transplanar Transellar Transklival Superior kısım Transsellar(intradural) Subsellar (ekstradural) Orta kısım Panklival Transodontoid ve foramen magnum/kraniyovertebral yaklaşım
KORONAL PLAN
Ön Koronal Plan Supraorbital Transorbital Orta Koronal Plan Medial petröz apeks Petroklival yaklaşımlar İnferior kavernöz sinüs Süperior kavernöz sinüs İnfratemporal yaklaşım Arka Koronal Plan İnfrapetröz Transkondiler Transhipoglossal Parafarengeal Boşluk Medial (Juguler foramen) Lateral

Snyderman CH, Carrau RL, Kassam AB, Zanation A, Prevedello D, Gardner P, et al. Endoscopic skull base surgery: principles of endonasal oncological surgery. Journal of surgical oncology. 2008;97(8):658-64.

2.8. BİLGİSAYAR DESTEKLİ NAVİGASYON SİSTEMİ

Son otuz yılda ESC (endoskopik sinüs cerrahisi), en sık uygulanan KBB cerrahisi prosedürlerinden biri haline gelmiştir. ESC ameliyatında kullanılan rijit endoskoplar, bir monitöre büyütülmüş görüntünün projeksiyonunu sağlayarak, cerrahın mükemmel görüntüye sahip olmasını sağlarken, minimal invaziv cerrahiye olanak sağlamaktadır. Böylece cerrahların giderek hastalığa yönelik, fonksiyonel operasyonlar gerçekleştirmesine ve mukoza sıyırma ve obliteratif uygulamalarından uzaklaşmasına olanak sağlamıştır. Rijit endoskoplarla sinüs cerrahisinde yaşanan bu belirgin ilerlemeyle birlikte; paranazal sinüslerin karmaşık anatomisi nedeniyle ESC ameliyatı muhtemel komplikasyonları nedeniyle halen tartışma konusu olmaya devam etmiştir (60).

Paranazal sinüslerin orbita ve intrakraniyal yapılara yakınlığı göz önüne alındığında olası komplikasyonları: nazolakrimal kanal yaralanması, orbital hematom, körlük, ekstraoküler kas hasarı ve diplopi, beyinomurilik sıvısı (BOS) kaçağı, menenjit, karotis arter yaralanması, intrakranial yaralanma ve ölüm şeklinde sayılabilir (61,62). Bu komplikasyonların insidansının %1'den az olduğu rapor edilmekle birlikte, önemli potansiyel morbiditeleri cerrahların bu komplikasyonları azaltma arayışı içinde olmasına neden olmuştur (62).



Şekil 22: Kliniğimizde kullanılan hibrid (optik/elektromanyetik) navigasyon sistemi

Görüntü kılavuzluğunda cerrahi olarak da bilinen bilgisayar destekli cerrahi (CAS), cerrahın güvenini arttırmak, daha fazla cerrahi diseksiyona izin vermek ve komplikasyonları azaltmak için giderek artan oranda kullanılan teknolojilerden biridir. Bu teknoloji, cerrahi alanda aletlerin gerçek zamanlı lokalizasyonunu sağlamak için preoperatif görüntüleme yöntemini kullanır. Preoperatif görüntüler, multiplanar rekonstrüksiyonlara izin veren özel görüntüleme protokolleri ile elde edilen tipik bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları veya manyetik resonans görüntüleme (MR) görüntüleridir. Bu görüntüleme protokolleri, görüntü rehberliği izleme sistemlerini çalıştıran yazılımla uyumlu olacak şekilde tasarlanmıştır.

2.8.1. KBB' de CAS kullanımı için güncel tekneloji:

Bir CAS sistemi için beş temel bileşen vardır. Bunlar: bir bilgisayar çalışma modülü, yazılım, görüntü ekranı için bir monitör, bir izleme sistemi ve izlenecek bir araç probudur (63). Bilgisayar çalışma modülü ameliyathanede kullanım kolaylığı için hareketli olmalıdır. Monitör görüntüleri aksiyal, koronal ve sagittal düzlemlerde görüntüler. Ekran monitörünün dördüncü çeyreği endoskopik görüntüyü içerir. Günümüzde endoskopik aletler cerrahi navigasyon sistemleri tarafından takip edilebilir durumdadır. Bunlar arasında düz ve kavisli aspiratörler, forsepsler, debriderlar ve turlar bulunur. Bazı sistemlerde, farklı enstrümanlara yerleştirilebilen tracking ekleri de bulunur.



Şekil 23: Son dönemde kullanılan navigasyon sistemi uyumlu ekipmanlar

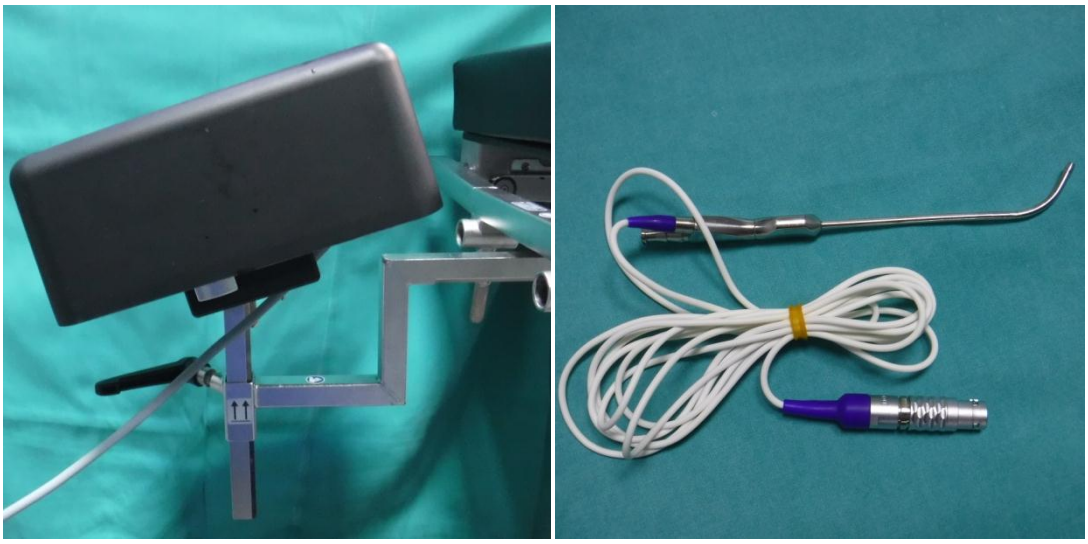
Hastanın yüzüne ya da kafatasına ait referans anatomik işaretlerle, hastanın preoperatif görüntüsünde radyolojik olarak belirlenen işaretler uzayda eşleştirerek; radyolojik görüntü, cerrahın endoskopik enstrümantasyonuyla gezinebildiği anatomik bir harita haline gelir.

Mevcut kullanımda elektromanyetik, optik, elektromekanik ve sonar teknik kullanan 4 adet navigasyon sistemi mevcuttur. Bizim kliniğimizde de mevcut olan elektromanyetik ve optik sistem yaygın olarak kullanılmakta olup elektromekanik ve sonar teknikle çalışan sistemler günümüzde tercih edilmemektedir.

2.8.2. Elektromanyetik sistem:

Bu sistemde, hastanın preoperatif BT taraması ve ameliyat sırasında hastaya sabitlenen başlık ile eksternal referans işaretleri kullanır. Cerrahi alanın yakınında bir verici ve cerrahi alet içinde bir alıcı vardır. Elektromanyetik alandaki değişikliklere dayanarak, cerrahi enstrümanın ucunun konumu başlık referanslarına göre hesaplanabilir.

Elektromanyetik sistem Kulak Burun Boğaz ameliyatlarınd'da da yaygın olarak kullanılan bir cerrahi navigasyon tekniğidir. Bu teknolojinin savunucuları, otoregistirasyonu başlıca avantajlardan biri olarak görmektedir (64). Yerleştirilen referans işaretleri ile eksternal başlık sayesinde, hastanın daha önceden sisteme yüklenmiş preoperatif BT veya MR tarama referansları ile senkronize edebilir ve hastanın haritalanması yapılmış olur. Elektromanyetik sistem başlığı, ameliyat sırasında kafa hareketlerinden de etkilenmez (64). Üretici firmaların başlığın tek kullanımlık olduğunu söylemelerine rağmen araştırmacılar başlığın birden fazla kullanımının doğruluk kaybına neden olmadığını göstermiştir (64,65).



Şekil 24: Elektromanyetik navigasyon sisteminde kullanılan ekipmanlar

Ancak elektromanyetik izleme sistemlerinin bazı dezavantajları vardır. Elektromanyetik alandaki bozukluklar, sonuçları olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenle, büyük metal nesneler elektromanyetik alandan uzak tutulmalıdır (64). Sistem,

metalik nesnelerin neden olduğu hatayı algılayınca bunu ekranda bir mesaj ile bildirir. Ayrıca iz sürme için kullanılan aspiratörler yumuşaktır. Güç uygulanması bu araçları bozabilir ve doğru cerrahi lokalizasyona engel olabilir (66). Başlık kullanımıyla ilgili olarak yüzün orta kısmında duyusal ve motor nöropatiler bildirilmiştir (67). Elektromanyetik izleme sistemleri, kalp pili ve koklear implantlı hastalarda kullanım için nispeten kontrendikedir.

2.8.3. Optik sistem:

İntranazal invaziv fungal rinosinüzit, intranazal kitle, paranazal sinüslerin ve kafa tabanı cerrahisinin kullanımına yönelik mevcut sistemlerin çoğu optik teknolojiyi kullanır. Optik sistemler, hastanın yalnızca ameliyat sırasında kafasına bir referans aparatı takmasını gerektirir. Çoğu sistem için, preoperatif görüntüleme sırasında herhangi bir başlığa gerek yoktur. Ancak Vector Vision sistemi, bir başlıkla preoperatif görüntüleme gerektiren bir alternatif otoregistration seçeneğine sahiptir.

Optik sistemler, referans aparatından 2 metre uzakta duran bir kamera ile kızılötesi ışık izlemeyi temel alır (64). Optik sensörler, referans aparatında ve cerrahi aletler üzerinde bulunurlar (63). Cihazlar aktif olarak takip edilebilmekte olup, burada referans aparatı ve cihazlar üzerindeki ışık yayan diyotlar (LED'ler) kamera tarafından algılanan kızılötesi ışık yayarlar. Alternatif olarak, pasif izleme ile kamera referans aparatı ve cerrahi aletler üzerindeki reflektörlerle yansıyan kızılötesi ışığı algılar.



Şekil 25: Optik navigasyon sisteminde kullanılan ekipmanlar

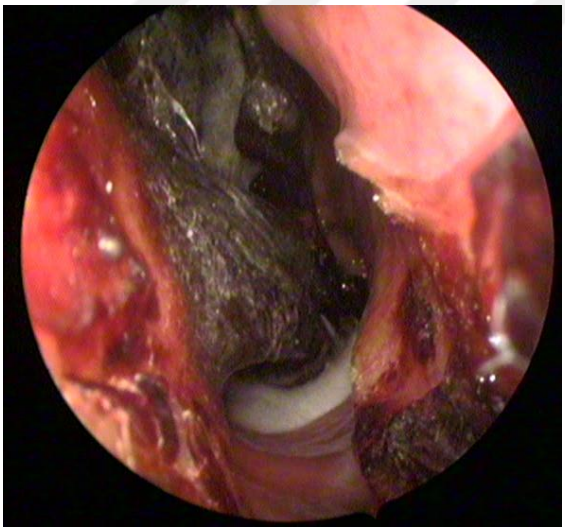
Optik sistemlerinin başlıca avantajlarından biri, preoperatif görüntüleme sırasında başlık ihtiyacının olmamasıdır. Bu, hastaya bir başlık satın alma masrafını ve başlık ile ilgili oluşabilecek problemleri ortadan kaldırır. Optik sistemlerin ana dezavantajı ise, kameradan hastaya ve enstrümanlara doğrudan bir görüş hattı gerekliliğidir (64). Navigasyon sisteminin düzgün çalışması için ekipman ve ameliyathane personeli bu görüş hattından uzak tutulmalıdır. Ek olarak, kamera hastadan ortalama 2 metre uzakta olmalıdır. Küçük ameliyat odalarında bu mesafeyi elde etmek zor olabilir.

3. MATERYAL VE METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda 2016-2019 yılları arasında mukormikozis ön tanısı ile takip ve opere hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Verilerinin tümüne ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

KBB poliklinik ve kliniğine invasiv fungal enfeksiyon ön tanısı ile başvuran veya danışılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların anamnezleri, rutin KBB muayeneleri ile nazal endoskopi kayıtları ve radyolojik görüntülemeleri incelendi.

Endonazal endoskopik yolla opere edilen hastaların demografik verileri, altta yatan hastalıkları, şikayetleri ile muayene ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek kayıt altına alındı. Görüntülemelerde lezyonun lokalızasyonu, boyutu, uzandığı yerler, kafa tabanı ve hayati yapılar ile ilişkisine bakıldı.



Şekil 26: Preoperatif alt konka ve lateral nazal duvar mukormikozis.

Bu hastaların operasyon görüntüleri ve operasyon raporları değerlendirilerek lezyonun yeri, yapılan operasyonun boyutu (mukormikozis intraorbital, kafa tabanı, internal karotid arter ve optik sinir uzanımı) ve intraoperatif gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

Mukormikozis ön tanısı ile opere edilen hastaların cerrahi girişimleri aşağıdaki gruplara göre kategorize edildi.

- ESC
- Septektomi
- Orta konka rezeksiyonu
- Alt konka rezeksiyonu
- Maksillektomi
- İntraorbital lezyon eksizyonu
- Nazal kavite lezyon eksizyonu
- Kafa tabanı tutulumu ve kemik turlanması

İntraoperatif dönemde hastalara, cerrahi kanama ile ilişkili olarak nazal kaviteye anterior merocel tampon ya da posterior tampon yerleştirildi. Nazal kaviteye yerleştirilmiş olan tamponlar intraoperatif dönemde BOS fistülü olmadığı durumda operasyondan 2 gün sonra, BOS fistülü olduğu durumda ise operasyondan 5 gün sonra çıkarıldı. Hastaların nazal tamponlar çekildikten sonra 1 hafta boyunca günlük nazal endoskopik muayene ile değerlendirildi. Takipte eğer herhangi bir patoloji saptanmaz ise ilk iki hafta boyunca 2 günde bir, sonraki dönemde haftada bir olacak şekilde takipleri yapıldı.

Hastaların kontrol endoskopik muayenesinde nazal kavitedeki sekresyonları ve kurutları aspire edilerek nazal kavite şüpheli lezyon açısından değerlendirildi. Şüpheli lezyon saptandığı takdirde revizyon cerrahi uygulandı. Hastaların takiplerinde postoperatif dönemde yeni lezyon oluşumu, komplikasyon durumu, revizyon cerrahi ihtiyacı, takip süreleri ve mukormikozisin sağkalıma etkisi değerlendirildi.

Çalışmamız, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 12/09/2019 tarih 13 - 107 - 19 numaralı kararı ile onay alınmıştır.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (minimum – maksimum), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği T testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney testi ile araştırıldı. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırıldı.

Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testi ile normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi ve $p<0.05$ olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada; mukormikozis bulgularını değerlendirmek amacıyla 2016-2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Kulak Burun Boğaz bölümü tarafından 54 hastaya mukormikozis eksizyonu cerrahisi yapılmış olup çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil olan hastaların 35'i (%64,8) erkek, 19'ı (%35,2) kadındı. Tüm bu hastaların yaşları 6 ile 89 arasında değişmekte olup; ortalama yaş 49 ± 18,71'di. Hastalar en az 2 gün en fazla 18 ay süre ile takip edilmiş olup; ortalama takip süresi 3,6 aydı.

Tablo 5: Hastaların cinsiyete göre dağılımları

Cinsiyet	**Hasta Sayısı**	**(%)**
Kadın	19	35,2
Erkek	35	64,8
Toplam	54	100

Mukormikozis ön tanısı ile opere edilen 54 hasta 30'unun (%55,6) patolojisi mukormikozis olarak gelmiş olup ancak 24'unde (%44,4) herhangi bir invaziv fungal enfeksiyon saptanmamış.

Tablo 6: Mukormikozis nedeni ile opere olan hastaların patoloji sonucu

Patoloji	**Sayı**	**(%)**
Mukormikozis	30	55,6
Mukormikozis olmayan	24	44,4
Toplam	54	100

Hastaların büyük çoğunluğunu dış kliniklerden danışılan hastalar oluşturmaktaydı. Sadece 2 (%3,7) hasta KBB kliniğinde yatan hasta idi, 52 (%96,29) hasta dış klinikten danışıldı, bunların arasında; Hematolojiden 49 (%90,7), Göz hastalıkları 2 (%3,7) ve Onkolojiden 1(%1,9) hasta danışıldı.

Tablo 7: Yattığı kliniğe göre hasta dağılımları

	Hasta Sayısı	**(%)**
Hematoloji	49	90,7
KBB	2	3,7
Göz hastalıkları	2	3,7
Onkoloji	1	1,9
Toplam	54	100

Hastaların altta yatan hastalık durumu değerlendirildiğinde, büyük çoğunluğunu hematolojik malignitelerin oluşturduğu saptandı. 24 (%44,4) hasta Akut Miyelositik Lösemi (AML), 6 (%11,1) Kronik Miyelositik Lösemi (KML), 6 (%11,1) Multiple Miyeloma (MM), 6 (%11,1) Lenfoma, 5 (%9,3) Akut Lenfositik Lösemi (ALL), 5 (%9,3) Diabetes Mellitus (DM), 1 (%1,9) Timoma ve 1(%1,9) Amiloidoz saptandı.

Tablo 8: Altta yatan hastalığa göre hasta dağılımları

Altta Yatan		**Hasta Sayısı**	**(%)**
Hematolojik	AML	24	44,4
	KML	6	11,1
	MM	6	11,1
	Lenfoma	6	11,1
	ALL	5	9,3
Hematolojik Olmayan	DM	5	9,3
	Timoma	1	1,9
	Amiloidoz	1	1,9
	Toplam	54	100

Polikliniğimize yönlendirilmiş olan nötropenik hastaların en fazla konsültasyon edilme nedeni sebebi bilinmeyen ateş ve nazal semptom birlikteliği olduğu görüldü. Ateş şikayeti, 44 (%81,5) hastada görüldü, 10 (%18,5) hastada görülmedi. Nazal semptomlar değerlendirildiğinde ise; burun tıkanıklığı 24 (%44,4) hastada, yüzde ağrı 13 (%24,1), yüzde şişlik 9 (%16,7), yara/ülser 5 (%9,3) ve diplopi/görme kaybı ise 3 (%5,6) hastada izlendi.

Tablo 9: Ateş dışında hastaların başvuru şikayeti

Şikayet	**Sayı**	**%**
Burun tıkanıklığı	24	44,4
Yüzde ağrı	13	24,1
Yüzde şişlik	9	16,7
Yara/ ülser	5	9,3
Diplopi/ görme kaybı	3	5,6
Total	54	100

Ateşi olan nötropenik hastalarda yüzde ağrı şikayeti, mukormikozis şüphesi için oldukça önemlidir. Yaptığımız çalışmada şüpheli hastalarda yüzde ağrısı olanların %84,6'sında mukormikozis saptanmış ve bu değer istatistikal olarak anlamlı bulundu ($P < 0,05$).

Tablo 10: Şikayet ile mukormikozis ilişkisi

			Grup		Total
			Mukor	Mukor olmayan	
Şikayet	Yüzde agri	Sayı	11a	2b	13
		% Şikayet içinde	84,6%	15,4%	100,0%
		% Mukor içinde	36,7%	8,3%	24,1%
	Burun tikanikligi	Sayı	10a	14a	24
		% Şikayet içinde	41,7%	58,3%	100,0%
		% Mukor içinde	33,3%	58,3%	44,4%
	Şişlik	Sayı	3a	6a	9
		% Şikayet içinde	33,3%	66,7%	100,0%
		% Mukor içinde	10,0%	25,0%	16,7%
	Ülser, yara	Sayı	3a	2a	5
		% Şikayet içinde	60,0%	40,0%	100,0%
		% Mukor içinde	10,0%	8,3%	9,3%
	Görme kaybi	Sayı	3a	0a	3
		% Şikayet içinde	100,0%	0,0%	100,0%
		% Mukor içinde	10,0%	0,0%	5,6%
Total		Sayı	30	24	54
		% Şikayet içinde	55,6%	44,4%	100,0%
		% Mukor içinde	100,0%	100,0%	100,0%

Aynı şekilde yüzde hipoestezi şikayeti olan 10 hastanın hepsinin patoloji sonucu mukormikozis ile uyumlu izlendi. Hipostezi olmayan 20 hastanın da patolojisi mukormikozis ile uyumlu olarak saptandı. Bu değer statistikal olarak anlamlı bulundu ($P < 0,05$).

Tablo 11: Yüzde hipostezi ile mukormikozis ilişkisi

			Grup		Total
			mukor	mukor olmayan	
Yüzde hipostezi	Var	Sayı	10_a	0_b	10
		% Yüzde hipostezi içinde	100,0%	0,0%	100,0%
		% Grup içinde	33,3%	0,0%	18,5%
	Yok	Sayı	20_a	24_b	44
		% Yüzde hipostezi içinde	45,5%	54,5%	100,0%
		% Grup içinde	66,7%	100,0%	81,5%
Total		Sayı	30	24	54
		% Yüzde hipostezi içinde	55,6%	44,4%	100,0%
		% Grup içinde	100,0%	100,0%	100,0%

Nötrofil düzeyleri incelendiğinde özellikle altta yatan hematolojik hastalıkları olan hastaların nötrofil sayısının çok düşük olduğu saptandı. Hastaların başvuru sırasında, minimum nötrofil değeri 0 ve maximum değeri 21,35 x10^9/L ile ortanca değerin ise 1,51 x10^9/L olduğu saptandı. Hastaların başvuru sırasında lökosit değerleri incelendiğinde, minimum değeri 0,03 x10^9/L ve maximum değeri 59 x10^9/L ile ortanca değeri ise 1,11 x10^9/L olarak saptandı.

Tablo 12: Başvuru sırasında hastaların nötrofil ve lökosit düzeyleri

Değer	**Başvuruda Nötrofil**	**Başvuruda Lökosit**
Ortalama	3,9739	5,4781
Std. deviasyon	5,31092	11,82680
Orta	1,5150	1,1100
Minimum	0,00	0,03
Maximum	21,35	59,00

Tüm hastalara preoperatif dönemde maksillofasial BT incelemesi yapıldı ve BT incelemelerinde sadece 8 (%14,8) hastada invaziv fungal enfeksiyonu şüphesi lehine bulgular saptandı.

Tablo 13: Maksillofasiyal bilgisayar tomografide fungal enfeksiyon şüphesi

BT	**Hasta Sayısı**	**(%)**
Fungal enfeksiyon şüphesi var	8	14,8
Fungal enfeksiyon şüphesi yok	46	85,2
Toplam	54	100

Mukormikozis tanısında endoskopik muayenin tanı sırasında önemli bir role sahip olduğu izlendi. Yatak başında yapılan endoskopik muayeneler haricinde diğer tüm endoksopik görüntüler takip ve kontrollerde karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla kayıt altına alındı. Yapılan endoskopik muayenede, 7 (%13) ’sinde lezyon orta konkada, 7 (%13) ’sinde septum, 4 (%7,4) ‘ünde alt konkada, 7 (%13) ’sinde nazal taban, lateral nazal duvar ve maxilla medial duvarda şüpheli lezyonlar saptandı. 29 (%53,7) hastada ise endoskopik muayenede belirgin nekrotik lezyon izlenmedi.

Tablo 14: Endoskopik muayenede mukormikozis açısından şüpheli lezyonun lokalizasyonu

Lokalizasyon	**Hasta Sayısı**	**(%)**
Orta Konka	7	13
Septum	7	13
Alt konka	4	7,4
Nazal kavite	7	13
Belirgin yok	29	53,7
Toplam	54	100

Tablo 15: Lezyon yeri ile mukormikozis ilişkisi

			Grup	
			Mukor	Mukor olmayan
Nekrozis, ülser, hif lokalızasyon	Septum	Sayı	7_a	0_b
		% Lokalızasyon içinde	100,0%	0,0%
		% Mukor içinde	23,3%	0,0%
	Orta konka	Sayı	7_a	0_b
		% Lokalızasyon içinde	100,0%	0,0%
		% Mukor içinde	23,3%	0,0%
	Alt konka	Sayı	4_a	0_a
		% Lokalızasyon içinde	100,0%	0,0%
		% Mukor içinde	13,3%	0,0%
	Nazal kavite	Sayı	5_a	2_a
		% Lokalızasyon içinde	71,4%	28,6%
		% Mukor içinde	16,7%	8,3%
	Belirgin yok	Sayı	7_a	22_b
		% Lokalızasyon içinde	24,1%	75,9%
		% Mukor içinde	23,3%	91,7%
Total		Sayı	30	30
		% Lokalızasyon içinde	55,6%	55,6%
		% Mukor içinde	100,0%	100,0%

Yapılan muayene ve BT incelemesinde şüpheli lezyon ve rinosinüzit saptanması ve / veya nötropenik hastalarda sebebi bilinmeyen ateş semptomuna nazal semptomarın da eklenmesi durumunda bu hastalara kontrendikasyon olmadığı takdirde acil operasyon planlandı. Hastada genel durum bozukluğu olması veya ön tanıda ilk yapılan muayenede aşikar şüpheli lezyon saptanmadığı takdirde hastanın opere edilme sürecinde gecikmeler yaşandığı görüldü. 39 hasta (% 72,2) başvuru sonrası ilk 24 saati içinde, 7 hasta(%13) başvuru sonrası 24-48 saat içinde, 8 (%14,8) hasta ise başvuru sonrası 48 saatten daha uzun bir sürede opere edildiği saptandı. 24 saatten uzun sürede opere edilmiş olan hastalarda operasyonun gecikme nedenleri incelendiğinde; 12 hasta (%22,2) 'da ciddi düzeyde trombositopeni olması ve 3 (%5,6) hastada ise yapılan ilk muayenede aşikar şüpheli lezyon veya mukor düşündüren bulgu saptanmaması olduğu görüldü.

Tablo 16: Hastaların ilk başvurudan itibaren operasyona alınma süreleri

Gecikme Süresi	**Hasta Sayısı**	**(%)**
Yok	39	72,2
24-48 saat	7	13
>48 saat	8	14,8
Total	54	100

Tablo 17: Hastaların opere edilme sürecinin gecikmesinin nedenleri

Gecikme Nedeni	**Hasta Sayısı**	**(%)**
Gecikme yok	39	72,2
Trombositopeni	12	22,2
Tanı gecikmesi	3	5,6
Total	54	100

Hastalara, yapılan endoskopik muayenede ve BT incelemesinde şüpheli lezyon saptanması üzerine operasyon uygulandı. Opere edilen hastalara; 9 (%16,66) 'unda orta konka rezeksiyonu, 8 (%14,81) hastada septektomi, 6 (%11,11) hastada alt konka rezeksiyonu ve 3 (%5,55) hastada ise medial maksillektomi yapıldığı saptandı. Hastaların 27 (%50) 'sinde

nazal kavite içinde primer lezyon izlenmemesi üzerine sadece ESC yapıldı. Muayenede primer lezyon görülmeyen şüpheli hastaların sadece 5 (%18,51)'inde mukormikozis saptandı.

Tablo 18: Yapılan primer operasyonlar

Operasyon	**Hasta Sayısı**	**(%)**
ESC	27	50
Orta konka rezeksiyonu	9	16,66
Septektomi	8	14,81
Alt konka rezeksiyonu	6	11,11
Medial maksillektomi	3	5,55
Toplam	54	100

Tüm hastalara medikal tedavi olarak amfoterisin B tedavisi uygulandı. Opere edilen hastaların 12 (%22,2)'sinin takip muayenelerinde mukormikozis nüksü saptandı. 11 (%20,37) hastaya iki defa operasyon yapıldı. Bunların 9'u tekrar ESC, 2'sı ise inferior maksillektomi yapıldı. 1 (%1,9) hastaya'da bilateral inferior maksillektomi yapılamk üzere 3 defa operasyon uygulandı.

Mukormikosiz hastalarının fizik muayenede şüpheli lezyon olduğu zaman acil müdahele önemlidir. Operasyon süresi çeşitli nedenlerden dolayı gecikebilir. Çalışmamızda operasyonda gecikme süresi hastanın yaşamı ile ters orantılıdır. İlk 24 saat içinde operasyon yapılan hastaların %10,3'ünde nüks saptanırken; 48 saat içinde operasyon olanlarda %28,6 ve 48 saatten fazla geç operasyon edilen hastalar arasında %75'inde nüks saptanmış. Nükslerin %50'si 48 saatten geç operasyonu yapılan hastaların arasında olduğu görüldü. Operasyon süresinde gecikmenin nüks üzerine etkisi istatistik olarak anlamlı bulundu ($P < 0,005$).

Tablo 19: Operasyon gecikme ile nüks ilişkisi

			Nuks		Total
			Yok	Var	
Operasyon gecikme süresi	Yok	Sayı	35_a	4_b	39
		% Süre içinde	89,7%	10,3%	100,0%
		% Nüks içinde	83,3%	33,3%	72,2%
	24-48 saat	Sayı	5_a	2_a	7
		% Süre içinde	71,4%	28,6%	100,0%
		% Nüks içinde	11,9%	16,7%	13,0%
	> 48 saat	Sayı	2_a	6_b	8
		% Süre içinde	25,0%	75,0%	100,0%
		% Nüks içinde	4,8%	50,0%	14,8%
Total		Sayı	42	12	54
		% Süre içinde	77,8%	22,2%	100,0%
		% Nüks içinde	100,0%	100,0%	100,0%

Mukormikozis olan hastaların takiplerinde %40 hastada exitus oldu. Bunların arasında 4 (%13,33)'ü mukormikosiz nedeni ile, diğer 8 (%26,33) hasta da ise primer altta yatan hastalığına sekonder exitus olduğu saptandı.

Tablo 20: Mukormikozis olan hastalarda exitus nedeni

Operasyon	**Hasta Sayısı**	**(%)**
Pirmer hastalık	8	26,66
Mukormikozis	4	13,33
Total exitus	12	40

Kafa tabanı tutulumu, geniş lezyonları ve nüksu olan hastalarının operasyonunda, komplikasyon riskini azaltmak ve revizyon cerrahilerde değişen anatomide patolojik lezyonun tamamını eksize edebilmek için intraoperatif navigasyon sistemi kullanıldı. Opere edilen hastaların biri hariç tümünde görülen makroskopik lezyon tamamen eksize edildi. Opere edilen hastların arasında 1 hastada ise, operasyon esnasında görülen mukormikozisin kafa tabanını invaze ettiği ve intrakranial uzanımı olduğu izlendi. Bu hastada lezyonun tamamı eksize edilemedi ve 2 gün reanimasyon kliniğinde takip edildikten sonra gelişen ensefalit nedeni ile exitus olduğu saptandı. Opere ettiğimiz diğer intranazal mukormikozis hastalarında nazal kavite dışında majör komplikayon gelişmedi. 2 hastada preseptal sellülit ve 1 hastada postoperatif 2. günde yüzde sellülit geliştiği görüldü. Bu hastaları enfeksiyon hastalıkları kliniği ile birlikte takip edildi ve uygun antibiyotik tedavisi ile bulguların gerilediği izlendi.

5. TARTIŞMA

Mukormikozis bağışıklık sistemi baskılanmış konakçıları etkileyen potansiyel olarak ölümcül bir fırsatçı enfeksiyondur. Tedavi edilmeyen hastalarda prognoz kötü seyretmekte olup, mortalite oranında %80'e kadar artış görülmektedir (68).

Günümüzde gelişen yeni ve ağır kemoterapi protokollerini kapsayan ileri destek ve tedavilerden dolayı, immün yetmezliği olan nötropenik hastaların yaşam süresinde uzama görülmüştür. Nötropenik hastalar, fırsatçı enfeksiyonlara daha fazla yatkındırlar. Fırsatçı enfeksiyonlar arasında yer alan ve olduğu takdirde daha ağır seyreden enfeksiyonlardan biri de intranazal AIFRS'dir (3).

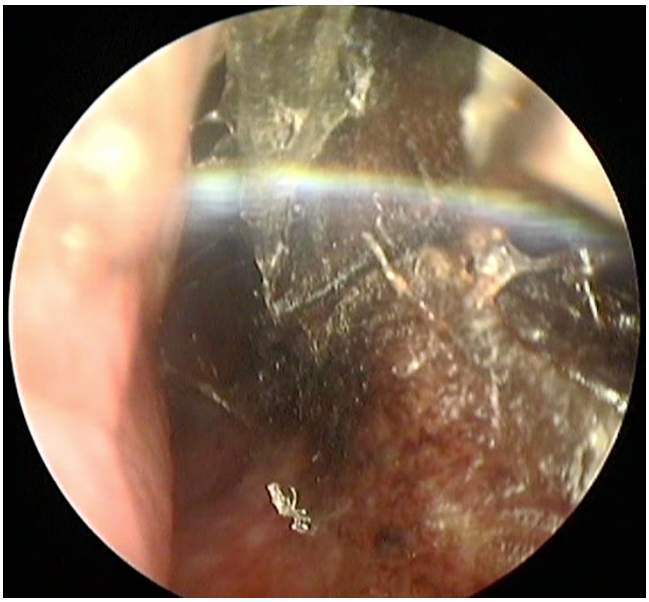
Son yıllarda paranazal sinüs cerrahisinde büyük ilerlemelerin kaydedilmesi sayesinde intranazal patolojilerin tedavisinde endoskopik sinüs cerrahisi artık rutin olarak kullanılmaktadır (6). Son on yılda giderek daha fazla kullanıma giren ve son birkaç yıldır hastanemizdeki gibi iyi donanımlı hastanelerde yaygın kullanılmaya başlanan navigasyon sistemi destekli endoskopik sinüs cerrahisinin başarısı; klinik sonuçları, operasyon süresi, revizyon cerrahisi ve komplikasyon oranlarına oldukça önemli katkıda bulunmuştur (69,70).

Literatürde hastalığın erkek populasyonda daha fazla görülmesi ile çalışmamızdaki hasta grubunda erkek sayısının fazlalığı benzer oranlarda izlendi. Bu çalışmada erkek hastalar mukormikozis enfeksiyonuna daha yatkın olduğu belirtilmesine rağmen mukormikozisin erkek hastalarda daha fazla görülme nedeni bilinmemektedir (4). Çalışmamızda yer alan hastaların yaş ortalaması 45 idi. Altta yatan hastalıkların başında %90 oranında hematolojik maligniteler yer almaktadır ve %44 oranında en çok görülen hematolojik hastalık ise AML idi. Çoğu hematolojik hastalıki nötropeni ile seyrettiği için fırsatçı fungal enfeksiyona yatkınlık oluşturmaktadır. Bazı çalışmalarda, özellikle ketoasidozla seyreden diabetes mellitus'ta bozulmuş nötrofil fonksiyonu, mikrovasküler yetmezlik ve diğer metabolik anormallikler nedeni ile fırsatçı fungal enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmaktadır. Kennedy ve ark. yaptığı çalışmada, immün yetmezliği olan hastalarda AIFRS insidansı %2 görülmüş olup, en fazla yatkınlık olan grubun hematolojik hastalığı olan hastalar olduğu saptanmıştır. Aplastik anemi ya da kemoterapi yan etkisi olarak görülen nötropeninin vakaların %62'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir (71). İmmün yetmezliği olan hastalarda, fungal enfeksiyon anjiyoinvazyona neden olup, nazal mukozada tromboz ve iskemisine yol açar. Sonuç olarak dokuda enfarktüs ve kemikte destrüksiyon yapar.

Günümüzde AIFRS hastalığının seyrini her ne kadar detaylı olarak literatürlerde bilsek de bu hastalık çok nadir görülmekte olup; dünyada görülen hasta sayısı az olduğundan ve bu konuda çok kapsamlı çalışmalar olmadığından dolayı hastalığın prognozu ve tedavi yöntemleri ile ilgili bilgiler sınırlı kalmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık tahmini mukormikoz insidansı 1.7 vaka / milyondur. Mukormikozis, invaziv aspergilloz veya kandidiyaz'a göre sırasıyla yaklaşık 10 kat ve 50 kat daha az sıklıkta görülen, nispeten daha nadir bir enfeksiyondur (72). Mortalite oranı çok yüksek olup, literatürlerde sağ kalım oranı %20-80 arasında bildirilmektedir. Çeşitli çalışmalarda yapılan endoskopik cerrahi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Turner ve ark. bu konuda yaptıkları en büyük meta-analizlerden birinde, 1995-2012 yıllarını kapsayan 52 çalışmada toplam 807 hasta değerlendirdiler. Çalışmada genel olarak sağ kalım oranı %49,7 idi. Böbrek ve karaciğer yetmezliği, hematolojik malignite, ileri yaş, orbita tutulumu ve intrakranial uzanımı olan hastalar en kötü prognoza sahip hasta grubunu oluşturmakta idi. Sağ kalım nötropeni olan hastalarda %28,6 olup, cerrahi ve liposomal amfotersin B kullanımı ile prognozda iyileşme olduğu gösterilmiştir (73). Jiang ve Hsu, sadece endoskopik cerrahi uyguladıkları dokuz hastada yaptıkları bir çalışmada, sağ kalım oranı %88 olarak değerlendirdiler (74). Eliashar ve ark. Yaptıkları çalışmada ise, immün yetmezliği olan 14 hastada invaziv aspergillozis için endoskopik cerrahi tedavi uyguladığını ve bu hastaların sekizinin hayatta kaldığını bildirdiler (75). Yaptığımız çalışmada dünya genelinde 3 yıl içinde tek enstitüte görülen vaka sayısı açısından en yüksek seriler arasında olup, genel olarak hayatını kaybeden mukormikozis tanılı hasta sayısı 12 (%40) idi. Bunların arasında 4 (%13,33)'ü mukormikosiz nedeni ile exitus oldu ve diğer 8 (%26,66) hasta ise primer altta yatan hastalığına sekonder exitus görüldü.

Roxbery ve ark. yaptıkları bir çalışmada ciddi nötropenisi olan hastalarda sağkalım ve iyileşmenin üzerine paradoksal bir eğilim olduğunu ortaya koymuştur. İleri immun yetmezliği olan hastalarda daha yüksek şüphe indeksi ve daha erken tanı koymak önemli olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmada ciddi nötropeninin erken tanıyı kolaylaştırılabildiği üzerinde durulmuştur. Ciddi nötropenili 23 hastanın 22'sinde (%95,7) sadece intranazal veya paranazal sinüslerde sınırlı AIFRS saptanırken; nötrofil sayısı >500 / mm3 olan 17 hastanın 13'ünde orbita, kafa tabanı ya da intrakraniyal uzanım saptanmıştır. Erken tanı alan hastalar cerrahi olarak lezyonun tamamını çıkarmak mümkün olabildiği için bu hastaların ağır nötropenisi olmasına rağmen erken tanı aldıklarından daha uzun bir sağkalım süresine sahip olabileceği düşünülmektedir. Aynı çalışmada cerrahi tedavinin sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Ancak sadece debridman ve enfeksiyonun yükünü azaltmanın, sağkalım üzerine belirgin etkisinin

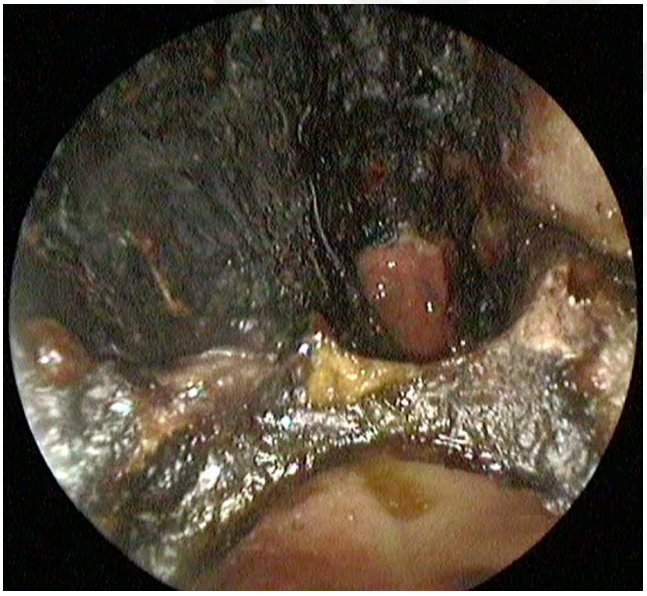
olmadığı ve lezyonun tamamını çıkarmak gerektiği bildirilmiştir (76). Ancak Sun ve ark. yaptıkları farklı bir çalışmada cerrahi debridman; fungal enfeksiyon yükünü azaltmak, kültür için numune sağlamak ve etkilenen zayıf vaskülarize dokuyu çıkararak antifungal ilacın penetrasyonuna izin vermek de dahil olmak üzere birçok amaca hizmet ettiğini ve prognozu pozitif yönde etkilediğini göstermişlerdir (77). Bizim çalışmamızda ise geç tanı alan ve geç cerrahi müdahele edilen hastalarda enfeksiyon nüks oranının arttığı saptandı. Bu hastaların tedavisinde günler değil bazen saatler bile hastanın sağkalımını etkileyebilmektedir. Yaptığımız çalışmada tüm hastalar arasında enfeksiyonun nüksünün %50'sini 48 saatten fazla bir süre içinde tanı konup operasyonu yapılan hasta grubunda olduğu görüldü. Aynı şekilde 48 saatten sonra operasyon yapılan hastaların %75'inde enfeksiyon nüksü görüldü, bunun nedeni geç operasyonu yapılan hastaların lezyonun sadece nazal kavitede değil, çevre dokulara invazyonundan dolayı hastalığın makroskobik olarak eksize edilse dahi mikroskobik olarak tam eksizyonun yapılamayacağı kanaatindeyiz.



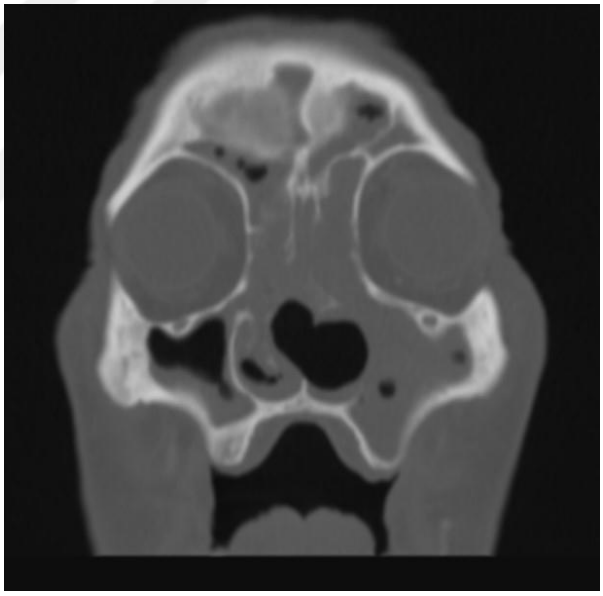
(A)



(B)



(C)



(D)

Şekil 27: 60 yaşında hasta şikayetinin 5. gününde tarafımıza başvurdu. Total septektomi, yumuşak ve sert damağın parsiyel rezeksiyonu sonrası kafa tabanı invazyonu saptandı.

A: Septum ve nazal tabanı tutan mukormikozis. B: Operasyon öncesi BT. C: total septektomi, ESC ve damak rezeksiyonu sonrası nüks ve kafa tabanı tutulumu. D: operasyon sonrası BT.

Bazı çalışmalarda, immün yetmezliği olan hastaların altta yatan durumu düzelttikten sonra daha uzun süreli sağkalım sağlanabileceğinin mümkün olduğun bildirildi (78). Çalışmamızda yer alan hastaların çoğunluğunu hematolojik hasta grubu oluşturmakta olup, altta yatan hastalığın tedavisine devam edilmesine rağmen sağ kalım üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Kursun ve ark. yaptığı çalışmada, hastalarda görülen en sık belirti ve bulguların, ateş (%79), periorbital selülit (%75) ve periorbital ödem (%70) olarak bildirmiştir (79). Ketenci ve ark. tarafından bildirilen 14 vakada en sık görülen semptomlar ise ateş, yüz ödemi, yüz ağrısı ve burun tıkanıklığı olarak belirtmişlerdir (80). Çalışmamızda da hastaların belirti ve bulguları incelendiğinde, literatürdekilere benzer şekilde olduğu görüldü. Hastalarda, ateş (%81,5) burun tıkanıklığı (%44,4), burun ve yüz bölgesinde ağrı (%24,1) ve yüzde ödem (%16,7) şikayeti olduğu saptandı.

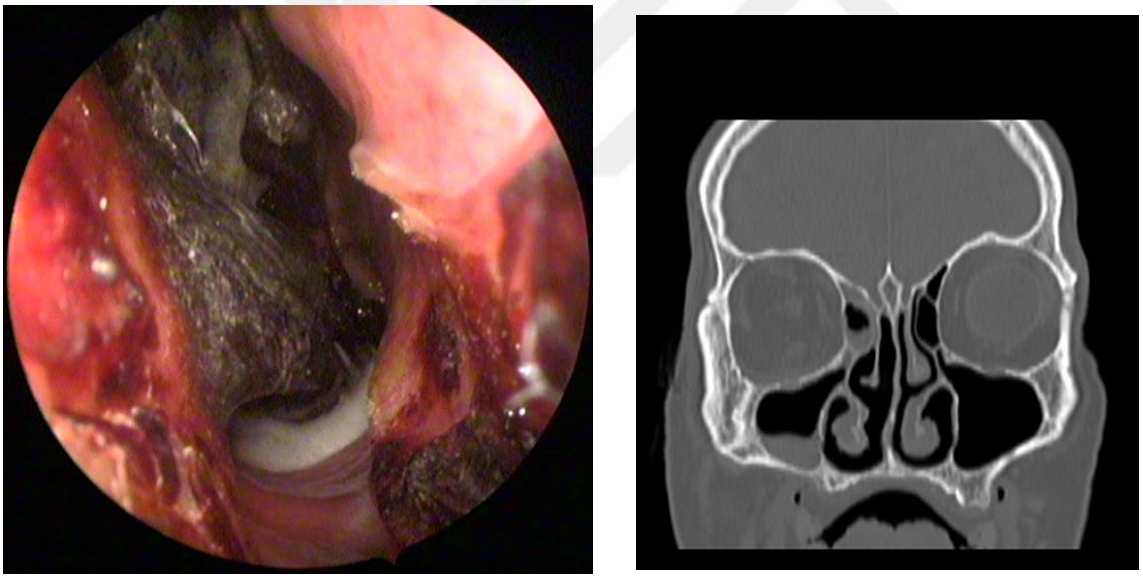
Çalışmamızda nötropenik ateşi olan hastalarda yüzde ağrı şikayetinin önemli bir belirti olduğu görüldü. Belirtilen bulgular ile yüzde ağrısı olan hastaların %84,6'sında mukormikozis saptandı. Aynı şekilde yüzde hipostezi olan 10 hastanın hepsinde de mukormikozis saptandı ancak mukormikozisi olan 20 hastada ise hipostezi olmadığı görüldü. Orbita tutulumu olan nötropenik ateşi olan 7 hastanın 6'sında mukormikozis saptandı. Bu hastalarda, akut sinüzit bulgularına eşlik eden yüzde hipostezi ve orbita tutulumu gibi nadir görülen şikayetler, hastalık açısından uyarıcı olmalıdır.

Tüm hastalarda preoperatif lezyonun yeri, boyutu, hastalığın invazyon yapabileceği çevre dokular mutlaka değerlendirmelidir. Bu değerlendirmede fizik muayene, nazal endoskopi ve maksillofasiyal BT incelemenin önemli yeri mevcuttur.

Çalışmamızda yer alan 5 hastanın diabetes mellitusu mevcuttu ve bu hastaların nötropenisi yoktu. Diğer hastaların hepsinin nötropenisi mevcuttu. Tüm hastaların nötrofil orta değeri 1,51 x10^9/L ve lökosit orta değeri ise 1,11 x10^9/L olarak değerlendirildi.

Görüntülemenin AIFRS tanısındaki yeri tartışma konusudur. Maksillofasiyal BT taramalarının AIFRS'in erken evrelerindeki duyarlılığı sınırlıdır. BT, en sık mukozal kalınlaşma, sıvı veya sinüs opaklaşmasını göstermekte olup; normal sınırlar içinde de değerlendirilebilir. Normal sınırlarda olan BT, mukormikozis olmadığını tamamen ekarte etmez. BT'de opaklaşma non spesifik bir bulgudur ve o bölgede enflamasyonun olduğunu

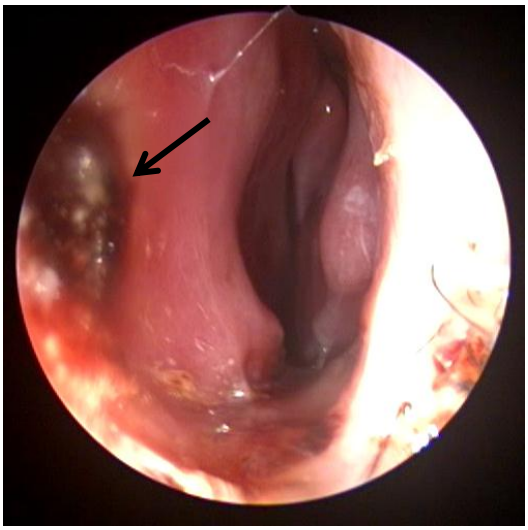
belirler. BT'de AIFRS düşündüren bulgular ise genellikle tek taraflı hastalık, şiddetli mukozal ödem, yağ planı infiltrasyonu, orbita invazyonu ve kemik erizyonudur. Kemik erozyonu gibi bulgular genellikle geç görülür ve bu aşamada hastalık çoğu zaman lezyonun cerrahi olarak tamamen eksizyonun ötesine uzanım göstermiş olur (81). Kliniğimizde mukormikozis şüphesi olan tüm hastalar, mümkün olduğunda pre-operatif ince kesitli maksillofasiyal BT incelemesi ile değerlendirilmektedir. BT mukormikozis tanısında kesin bilgi vermese de hastalığın yaygınlığı, sinüslerin durumu, anatomik bilgiler elde etmek, orbital invazyon ve ileri vakalarda, kafa tabanı tutulumu ya da intrakraniyal uzanımı oluduğu düşünülen hastalarda ince kesitli BT'nin navigasyon sisteminde kullanılması gibi durumlardan yararlanılmaktadır. Çalışmamızda, 7 hastanın BT'sinde invasiv fungal enfeksiyon düşündüren bulgular saptandı. Bu hastaların diğer mukormikozis düşündüren bulguları da olması üzerine cerrahi operasyon planı yapılmış olup ve opereasyonu yapılan 7 hastanın 6'sında operasyon sonrası histopataolojik incelemesi mukormikozis ile uyumlu; diğer 1 hasta'da ise kronik sinüzit ile uymlu bulgular olarak değerlendirildi.



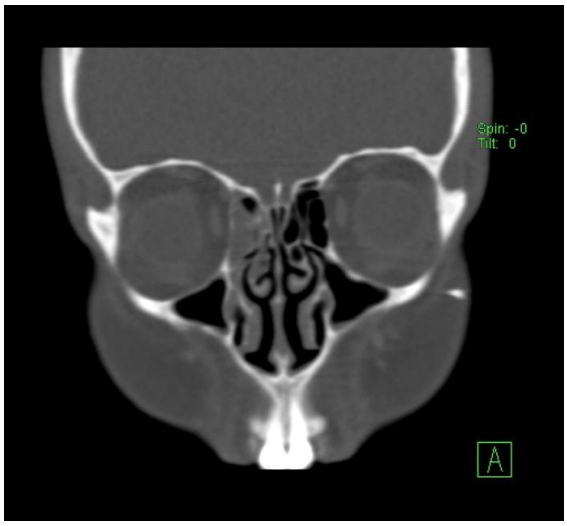
Şekil 28: Yaygın mukormikozisi olan hastanın endoskopik muayene görüntüsü ve BT incelemesi (Endoskopik muayenede yaygın yüzeyel alt konka ve maksilla medial duvar tutulumu olan hastanın BT incelemesinde aşikar şüpheli lezyon görülmediği değerlendrildi).

Bu hastalarda klinik tanı zordur. Semptomların spesifik olmaması ve hastaların immün yetmezliğinin bulunması tanıyı daha da zorlaştırmaktadır. Şüpheli hastalarda en önemli tanı yöntemi nazal endoskopidir. Nasal endoskopi gerekirse yatak başı, poliklinikte ya da özellikle pediatrik hastalarda sedasyon altında yapılabilir. AIFRS en önemli bulgularından mukozal

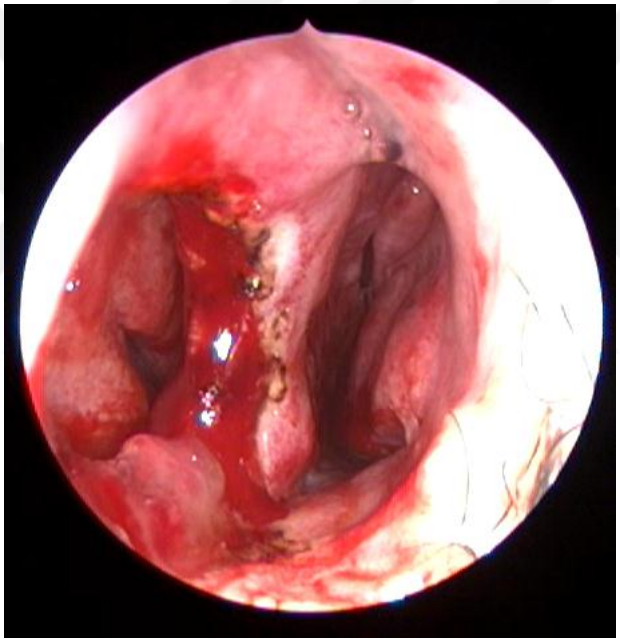
değişikliklerin saptanmasın da önemli rolü vardır. AIFRS nazal kavitede farklı lokalizasyonlarda yer alabilir ve o nedenle lezyonun yerini tespit etmek ve gerekirse biyopsi almak gereklidir. Mukoza da renk değişikliği, nekrozis, ülser, kanamanın azalması ve hissizlik bu değişikliklerin %75'ını oluşturmaktadır (54). Çalışmamızda, literatürler ile uyumlu olarak en sık 7 (%13) hasta'da orta konka tutulumu izlendi. Aynı zamanda 7 (%13) hastada septum tutulumu da izlendi. Operasyon öncesi eğer tanı yüksek olası değilse biyopsi oldukça önemlidir. Bu tür invasiv ve mortal seyreden enfeksiyonda hızlı tanı koyup müdahele yapmak olası komplikasyon riskini, cerrahi boyutunu ve sonuç olarak mortaliteyi azaltmak için oldukça önemlidir (68). Etmoid sinüs, mukormikozis için kritik bir bölgedir. Sinüs mukozasından lamina paprycea yolu ile orbita, extraokuler kaslara, göz ve optik sinire uzanım görülebilir. Etmoidal ve orbital damarların yolu ile kavernöz sinüse ordan da intrakraniyal uzanım görülebilir. Kavernöz sinüsün tutulumu ile III, IV, VI, V1 ve V2 veya daha fazla kranial sinir tutulumu olabilir. Bu nedenle, görme kaybı, oftalmopleji, diplopi ve bakış kısıtlılığı, kavernöz sinüs tutulumunun erken belirtileridir. Bazen bu tutulumlar görüntülemede belirgin tutulum olmadan ortaya çıkar ve bu nedenle hastalığın erken tanısının konulmasında dikkatli fizik muayene önemli yer tutar. Bazen de etmoid sinüsten enfeksiyon öne doğru uzanabilir ve kemik ve cilt altı tutulumu olup skar oluşturur. Maksiller sinüs tutulumu farklı klinik seyirle gözlenebilir. Maksiller sinüs içinde olan mukormikozis aşağı doğru uzanıp sert damakta siyah nekrotik skar ya da mediale uzanıp nazal kavite tutulumu yapabilir (82).



(A)



(B)

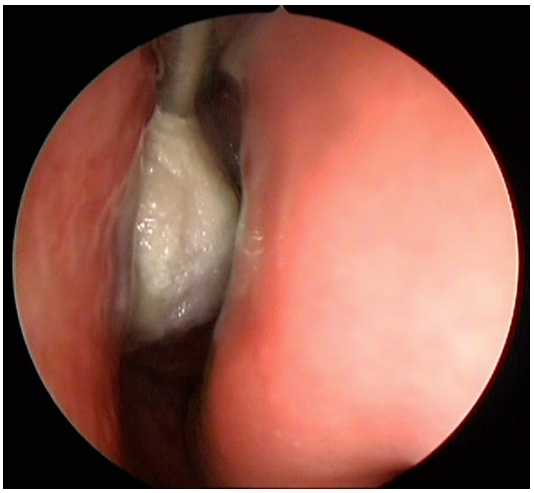


(C)

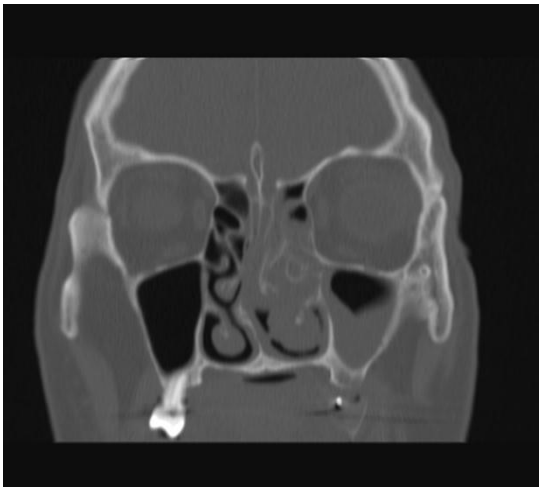
Şekil 29: Erken Evre Mukormikozis. A: Septum Mukormikozis (ok ile işaretli). B: BT (lezyon yok). C: Septektomi sonrası

Muayenede patoloji saptanmayan yüksek riskli hastaları, mutlaka ileri tetkik ve yüksek şüphe ile değerlendirmek gerekir. Çalışmamızda hastaların %53,3'ünde belirgin bir nekrotik lezyon endoskopik muayene esnasında görülmedi ancak; operasyon sonrası bu hastaların %23,3'ünde mukormikozis saptandı.

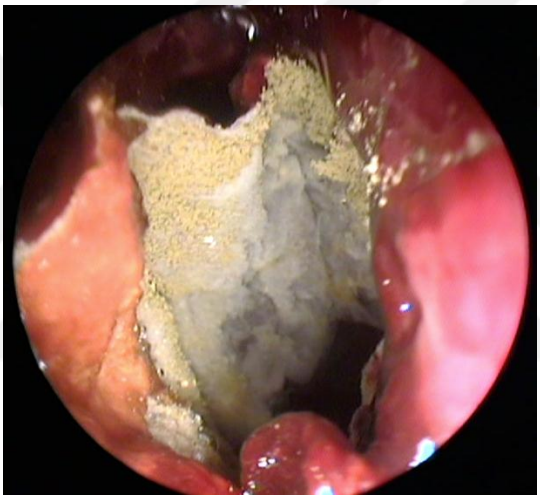
Erken tanı ve multidisipliner yaklaşım tedavide önem arz eder. Uygun antifungal tedavinin amfoterisin B ile en hızlı şekilde başlanması, altta yatan predispozan koşulların mümkünse düzeltilmesi ve dokunun cerrahi debride edilmesi gerekliliktir. Prognoz, immün yetmezliğin şiddeti, lezyonun yeri, tedavinin yapılmasına kadar geçen süre, verilen tedavi yöntemi ve hastanın genel durumuna bağlıdır. Diğer antifungaller içinde triazoller arasında flukonazol, vortikozol ve itrakonazolün mukormikozise karşı in vitro çok az aktivitesi vardır veya hiç aktivitesi yoktur. Posakonazolün ise in vitro çalışmalarda mukormikozis üzerine güçlü bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi Amfotersin B ye cevap ya da tolerans göstermeyen hastalarda kullanılabilir ancak primer tedavi olarak verilmemelidir (83,84). Bir çalışmada, ileri vakalarda antifungal tedavi yanına demir şelatörü verildiğinde demir yoksunluğundan mukormikozis yaygınlaşmasını engellediği gösterilmiştir (85). Caldwell J yaptığı çalışmada hiperbarik oksijen tedavisi adjuvan tedavi olarak mukormikozisde kullanılabileceğini bildirmiştir. %100 Oksijen tedavisinin fungisidal etkiye sahip olduğu gösterildi. Hiperbarik oksijen tedavisinin antifungal etkisi, muhtemelen oksijen bazlı serbest radikallerin üretimi ile ilgilidir. Ayrıca yüksek oksijen, doku hipoksisini ve asidozu azaltır ve nötrofil fonksiyonunu ve fibroblastik kollajen üretimini arttırır (86).



(A)



(B)



(C)

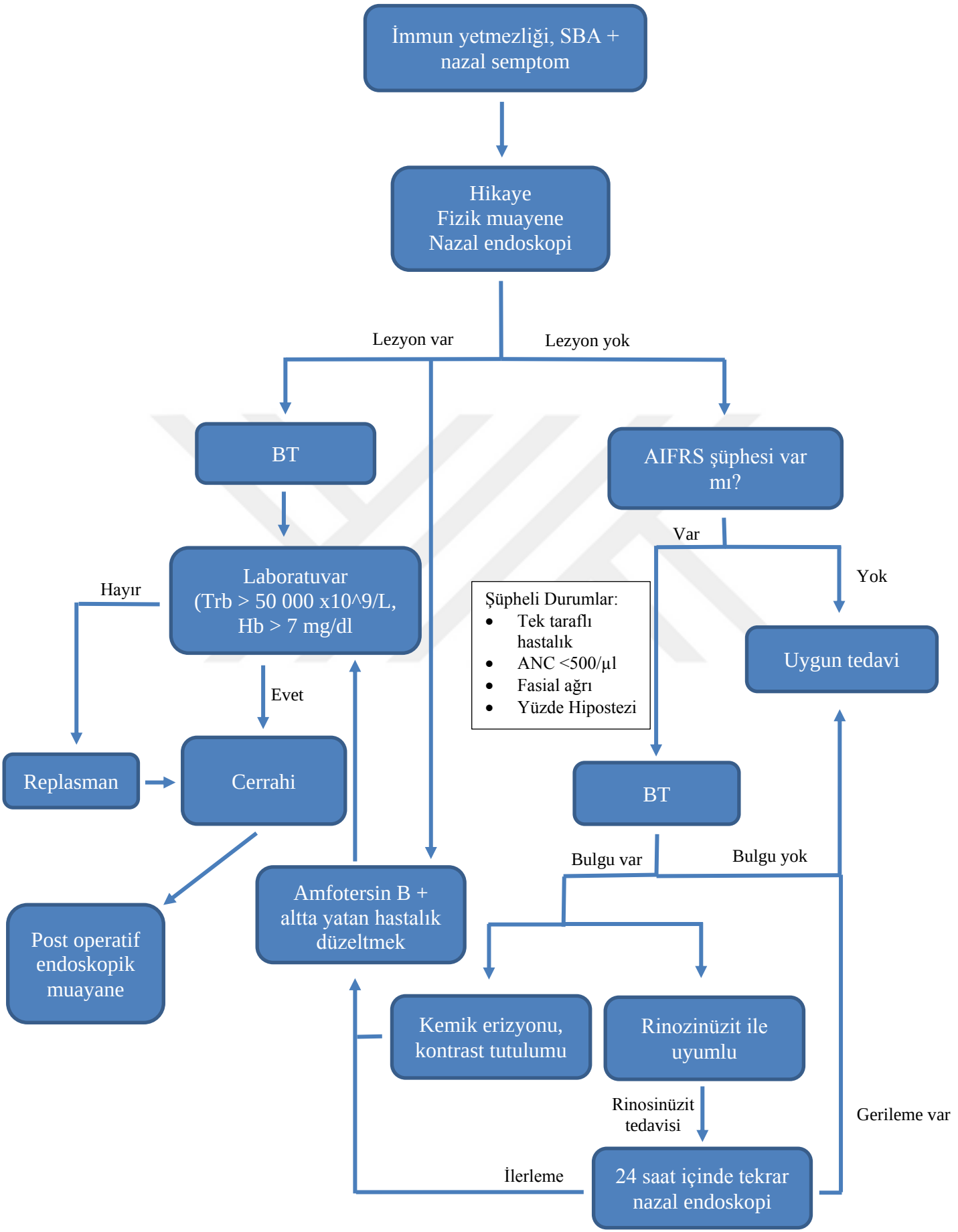
Şekil 30: A: Orta konka tutan mukormikozis (muayenede nekrotik doku izlenmedi, soluk mukoza görüldü). B: Preoperatif BT. C: Operasyon sonrası nüks.

Mukormikozis anjioinvazyon ve nekrozise neden olduğu için antifungal tedavi tek başına infiltirasyon sağlamadığı için o bölgeye etkisi yetersiz kalır. Cerrahi tedavi ile mümkün olduğu kadar lezyonun tamamını çıkarılması gerekmektedir. Kliniğimizde mukormikozis şüphesi olan tüm hastalara Amfotersin B ile medikal tedavi ve mümkünse altta yatan hastalık düzeltilmeye çalışılmaktadır. Hasta aynı zamanda acil cerrahi operasyon için hazırlanmaktadır. Preoperatif lezyonun yeri, boyutu ve uzandığı hayati yapıları fizik muayane, endoskopik muayene ve radiyolojik görüntüleme ile değerlendirmek önemli yer tutar.

6. SONUÇ

AIFRS, zamanında teşhis ve tedavisi gereken hızla ölümcül seyredebilen bir hastalıktır. Toplam sağkalım oranları hemen hemen aynı kalsa da tedavinin temel dayanağı büyük ölçüde değişmemiştir. Bilgisayar destekli navigasyon sistemleri kullanılarak endoskopik endonazal ileri cerrahiler, son yıllarda tedaviyi daha mümkün bir hale getirmiştir. Opere ettiğimiz toplam 54 hastadan oluşan retrospektif araştırma, literatür eşliğinde incelendiğinde; nazal endoskopik muayenelerin, bu hastaların tanısında en önemli tanı aracı olduğunu göstermektedir. Yüksek şüphe olduğunda gerekli tetkikler yapılmalı ve hastanın altta yatan hastalığına bağlı genel durumu da göz önünde bulundurularak acil cerrahi debridman açısından değerlendirilmelidir. Geç tanı ve gecikmiş cerrahilerde hastalığın nüksü daha sık izlenmekte ve/veya nekrotik ve hastalıklı kısımların tümünün cerrahi eksizyonu mümkün olamayabilmektedir. Hematolojik malignitesi olan ateş, şiddetli nötropeni, nazal mukozal tutulum ve özellikle orta konka nekrozu olan hastalarda AIFRS mutlaka akılda tutulmalıdır. Mukormikozis yönetiminde erken tanı kilit noktayı oluşturmaktadır bu nedenle mukormukozis tanı ve tedavisinde gecikmeyi önleyebilmek amacıyla bir algoritma geliştirilmesi hayati önem arzeder ve çalışmamız eksiklerine rağmen bu konuda öncü olmayı amaçlamaktadır.

Sonuç olarak; erken tanı alan vakalarda uygulanan endonazal endoskopik yaklaşım mukormikozis enfeksiyonunun tedavisinde etkin bir yöntem olarak gözükmektedir. Minimal invazif bu yaklaşım sayesinde kozmetik sonuçlar, fonksiyon korunması, hastanede yatış süresinin azaltılması, cerrahi başarı, zaten yüksek olan morbidite ve mortalitenin azaltılması mümkündür. Son yıllarda; endonazal endoskopik mukormikozis cerrahisinin, bilgisayar destekli navigasyon sistemi ile birlikte yapılması özellikle geç tanı alan ilerlemiş ve çevre dokuya (kafatabanı, orbita, vb.) invazyon izlenen olgularda cerrahın güvenini artırmasının yanında, anatomik oryantasyonu artırarak komplikasyonları azaltabilir ve bu sayede hastalığın total olarak rezeksiyonuna katkı sağlayabilir.



Şekil 31: AIFRS tedavi algoritmamiz. SBA: sebebi bilinmeyen ateş. Trb: trombosit. Hb: hemoglobin

7. ÖZET

Giriş:

Mukormikozis, immun yetmezliği olan hastalarda nadir ancak ölümcül seyir eden bir fungal enfeksiyondur. Nadir görüldüğünden literatürde uygun tedavi hakkında sınırlı bilgiler mevcuttur. Çalışmamızın amacı, AIFRS'te görülen klinik bulguları tanımlamak ve yüksek riskli bu hasta gurubuna yaklaşımımızı sunmak.

Materyal Metot:

Ankara üniversitesi tıp fakültesi KBB kliniğinde 2016 – 2019 yılları arasında mukormikozis nedeni ile endonazal endoskopik operasyonu yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Tüm verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Verilerindeki ve takiplerindeki tüm verilerine ulaşılan; mukormikozis ön tanısı ile endonazal endoskopik operasyonu yapılan toplam 54 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların epikrizleri, nazal endoskopileri, operasyon öncesi yapılan radyolojik tetkikleri, operasyon sırasında alınan video kayıtları ve hasta takip formları incelendi. Elde edilen verilerinin analizi için SPPP 15.0 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular:

Mukormikozis ön tanısı ile opere edilen hastaların 35' i (%64,8) erkek, 19' ı (%35,2) kadındı. Yaş ortalaması 49 ± 18,71'di. Bu hastaların ortalama takip süresi 3,6 aydı. Mukormikozis ön tanısı ile opere edilen 54 hastanın 30'unun (%55,6) patolojisi mukormikozis olarak geldi ancak 24'unde (%44,4) herhangi bir invasiv fungal enfeksiyon saptanmadı. Hastaların çoğu (%90,7) altta yatan hematolojik hastalığı olup en sık AML (%44,4) rastlandı. Hastaların %81,5'ında ateş bulundu. En sık başuru nedenleri ise %44,4 ile burun tıkanıklığı ve %24,1 ile yüzde ağrı oluşturdu. Endoskopik muayenede literatürlerde gösterildiği gibi en sık orta konka %13 ve septum %13 ile lezyon saptandı. Hastaların %53,7'sında muayene de her hangi bir lezyon görülmedi. Hastaların %72,2'ı başvurudan ilk 24 saat içinde opere edilmiş. Hastaların %13 ise başvurunun 24-48 saat içinde opere edilmiş. Hastaların %14,8 48 saatten fazla bir sürede operasyonu yapılmış. Nükslerin %50'sı 48 saatten geç operasyonu yapılan hastaların arasında ortaya çıktı. Mukormikozis tanılı hastaların takiperinde 12 (%40) hasta exitus oldu. Bunların arasında 4 (%13,33)'u mukormikosiz nedeni ile exitus oldu diğer 8 (%26,33) hasta ise primer altta yatan hastalığına sekonder vefat etti.

Sonuç:

Erken tanı endonazal endoskopik mukormikozis enfeksiyonun ortadan kaldırmak mümkündür, böylece kozmetik sonuçlar, fonksiyon korunması, hospitalizasyonun azaltılması,

cerrahi başarı, zaten yüksek olan morbidite ve mortalitenin azaltılması yönünden etkin bir tedavi yöntemidir. Daha geniş vaka serileri ve daha uzun takip süreleri ile yeni çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanıyoruz.

Anahtar Sözcükler: Akut invasiv fungal rinosinüzit, Mukormikozis, Endoskopik sinüs cerrahi.

8. SUMMARY

Objective:

Mucormycosis is a rare but rapidly fatal fungal infection almost always seen in patients with immune deficiency. There is limited information about appropriate treatment in the literature. The aim of our study is to define the clinical findings seen in AIFRS and to present our approach to this high-risk patient group.

Materials and methods:

The data of patients who underwent endonasal endoscopic surgery due to mucormycosis between 2016 and 2019 at the Ankara university faculty of medicine ENT clinic were analyzed retrospectively. Patients whose all data were not available were excluded from the study. A total of 54 patients who underwent endonasal endoscopic surgery with a pre-diagnosis of mucormycosis were included in the study. Epicrises, nasal endoscopies, radiological examinations performed before the operation, video recordings taken during the operation and patient follow-up forms were analyzed retrospectively. SPPP 15.0 program was used to analyze the data obtained and $p < 0.05$ was accepted as the statistical significance limit.

Results:

35 (64.8%) of the patients operated on with a pre-diagnosis of mucormycosis were male and 19 (35.2%) were female. The average age was 49 ± 18.71. The mean follow-up period of these patients was 3.6 months. Pathology of 30 (55.6%) of the total 54 patients came as mucormycosis, but no invasive fungal infection was detected in 24 (44.4%) patient. Most of the patients (90.7%) were from hematology clinic and the most common underlying disease was AML (44.4%). Fever was found in 81.5% of the patients. The most common causes of consultation were nasal obstruction with 44.4% and facial pain with 24.1%. In the endoscopic examination, as shown in the literature, the most common lesion was found in the middle turbinate with 13% and in the septum with 13%. In 53.7% of the patients, no lesions were observed during the examination. 72.2% of the patients were operated within the first 24 hours from presentation. 13% of the patients were operated within 24-48 hours from presentation. 14.8% of the patients were operated after 48 hours. 50% of recurrences occurred among patients who underwent surgery later than 48 hours. In the follow-up of patients with mucormycosis, 12 (40%) patients passed. Among these, 4 (13.33%) died due to mucormycosis and 8 (26.33%) patients died secondary to the primary underlying disease.

Conclusion:

İf mucormycosis diagnosed early it is possible to eliminate the infection by endonasal endoscopic surgery, thus will be advantage in cosmetic results, function preservation, hospitalization time reduction, surgical success, reduction of already high morbidity and mortality. We believe that there is a need for new studies with larger case series and longer follow-up periods.

Key Words: Acute invasive fungal rhinosinusitis, Mucormycosis, Endoscopic sinus surgery

9. KAYNAKLAR

1. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the transplant-associated in- fection surveillance network (transnet) database. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:1091–1100.
2. deShazo RD, O'Brien M, Chapin K, et al. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitus. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:1181–8.
3. Peterson KL, Wang M, Canalis RF, et al. Rhinocerebral mucormycosis: evolution of the disease and treatment options. *Laryngoscope.* 1997; 107:855–862.
4. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomy- cosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis. 2005;41(5):634-53.
5. FraterJL, HallGS, ProcopGW. Histologic features of zygomycosis: emphasis on perineural invasion and fungal morphology. *Arch Pathol Lab Med.* 2001; 125:375–378.
6. Bumm K, Wurm J, Bohr C, Zenk J, Iro H. New endoscopic instruments for paranasal sinus surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;133(3):444-9.
7. Chu ST. Endoscopic sinus surgery under navigation system--analysis report of 79 cases. J Chin Med Assoc 2006;69(11):529-33.
8. David W Kennedey, Peter H Hwang: Rhinolgy Diseases of the Nose, Sinuses and Skull Base, Thieme Newyork, Stuttgart 2012.
9. Killian G. Zur Anatomie der Nase menschlicher Embryonen. Arch Laryngol 1895;3:17-47.
10. Stammberger H. Functional Endoskopik Sinus Surgery: The Messerklinger Technique. Philadelphia, PA:BC Decker; 1991.
11. Joe JK, Ho SY, Yanagisawa E. Documentation of variations in sinonasal anatomy by intraoperative nasal endoscopy. The Laryngoscope. 2000;110(2):229-35.
12. Aksungur EH, Bıçakçı K, İnal M, Akgül E, Binokay F, Aydoğan B, et al. CT demonstration of accessory nasal turbinates: secondary middle turbinate and bifid inferior turbinate. European journal of radiology. 1999;31(3):174-6.
13. Lin Y-L, Lin Y-S, Su W-F, Wang DC-H. A secondary middle turbinate co-existing with an accessory middle turbinate: an unusual combination of two anatomic variations. Acta oto-laryngologica. 2006;126(4):429-31.
14. Loury MC. Nasal and sinus anatomy. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 1994;2:4-9.
15. Lang J. Clinical anatomy of the nose, nasal cavity and paranasal sinuses: Thieme; 1989.

16. Bayram M, Sirikci A, Bayazıt YA. Important anatomic variations of the sinonasal anatomy in light of endoscopic surgery: a pictorial review. European Radiology. 2001;11(10):1991-7.
17. Walsh W, Kern RC. Sinonasal anatomy, function, and evaluation. Head & Neck Surgery—Otolaryngology. 2006:307-18.
18. Isobe M, Murakami G, Kataura A. Variations of the uncinate process of the lateral nasal wall with clinical implications. Clinical Anatomy. 1998;11(5):295-303.
19. Perrini P, Cardia A, Fraser K, et al. A microsurgical study of the anatomy and course of the ophthalmic artery and its possibly dangerous anastomoses. J Neurosurg 2007; 106(1): 142–150.
20. Chanavaz M. Maxillary sinus: anatomy, physiology, surgery, and bone grafting related to implantology--eleven years of surgical experience (1979-1990). The Journal of oral implantology. 1989;16(3):199-209.
21. Kwak H, Park H, Yoon H, Kang M, Koh K, Kim H. Topographic anatomy of the inferior wall of the maxillary sinus in Koreans. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2004;33(4):382-8.
22. Myerson MC. The natural orifice of the maxillary sinus: I. Anatomic studies. Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery. 1932;15(1):80.
23. Stackpole SA, Edelstein DR. The anatomic relevance of the Haller cell in sinusitis. American journal of rhinology. 1997;11(3):219-23.
24. Jimenez-Chobillon A, Jankowski R. Chirurgie du sinus frontal (tumeurs et traumatismes exclus). EMC-Oto-rhino-laryngologie. 2005;2(4):490-509.
25. McLaughlin Jr RB, Rehl RM, Lanza DC. Clinically relevant frontal sinus anatomy and physiology. Otolaryngologic clinics of North America. 2001;34(1):1-22.
26. Lee D, Brody R, Har-El G. Frontal sinus outflow anatomy. American journal of rhinology. 1997;11(4):283-5.
27. Rhoton Jr AL. The anterior and middle cranial base. Neurosurgery. 2002;51(4):S1-273.
28. Seeger W. Endoscopic and microsurgical anatomy of the upper basal cisterns: Springer; 2008.
29. ME. W. Endoscopic Surgery of The Paranasal Sinuses and Anterior Skuli Base. Stuttgart Georg Thieme Verlay 1990.

30. Yasuda A, Campero A, Martins C, Rhoton Jr AL, de Oliveira E, Ribas GC. Microsurgical anatomy and approaches to the cavernous sinus. Neurosurgery. 2008;62(6):SHC1240-SHC63.

31. B.Karcı. Endoskopik sinüs Cerrahisi. 1 ed. İzmir: Özen Ofset; 1999.

32. Mafee MF. Preoperative imaging anatomy of nasal-ethmoid complex for functional endoscopic sinus surgery. Radiologic clinics of North America. 1993;31(1):1.

33. Kennedy D W. ZSJ. Endoscopic Sinüs Surgery. 3th ed. ed1991. 1861 -72 p.

34. DW Kennedy WB, JS Zinreich. Diseases of the Sinuses Diagnosis and Management. 1 st ed. Ontorio: Decker; 2001.

35. Dishoeck Hv. Inspiratory nasal resistance. Acta oto-laryngologica. 1942;30(5):431-9.

36. Plaignaud M. Observation sur fungus de sinus maxillaire. J Chir. 1791; 1:111\x=req-\ 116.

37. Mackenzie JJ. Preliminary report on aspergillosis mycosis of the antrum maxillare. Johns Hopkins Med. 1893;4:9-10.

38. Platauf A. Mycosis mucorina. Virchow Arch. 1885;102:543-564.

39. Gregory JE, Golden A, Haymaker W. Mucormycosis of the central nervous system. Bull Johns Hopkins Hosp. 1943;73:405-415.

40. Baker RD. Mucormycosis: a new disease? JAMA. 1957;163:805-808.

41. Hora JF. Primary aspergillosis of the paranasal sinuses and associated areas. Laryngoscope. 1965;75:768-773.

42. Sandison AT, Gentles JC, Davidson CM, Branko M. Aspergilloma of paranasal sinuses and orbit in Northern Sudanese. Lancet. 1966;1:746-747.

43. Talbot GH, Huang A, Provencher M. Invasive aspergillus rhinosinusitis in patients with acute leukemia. Rev Infect Dis. 1991;13:219-232.

44. Washburn RG, Kennedy DW, Begley MG, Henderson DK, Bennett JE. Chronic fungal sinusitis apparently normal hosts. Medicine. 1988;67:231-247.

45. Riedel S, Morse SA, Mietzner T, Miller S, Jawets, melnick & Adelberg's medical microbiyology, 28'th edition, McGraw Hill, 2019

46. Gillespie MB, O'Malley BW Jr, Francis HW. An approach to fulminant invasive fungal rhinosinus- itis in the immunocompromised host. Arch Oto- laryngol Head Neck Surg 1998;124(5):520 –526.

47. Chakrabarti A, Sharma SC, Chander J. Epidemiology and pathogenesis of paranasal sinus mycoses. Otolaryngol Head Neck Surg. 1992;107:745–50.

48. Monroe MM, McLean M, Sautter N, et al. Invasive fungal rhinosinusitis: a 15-year experience with 29 patients. Laryngoscope. 2013;123:1583-1587.

49. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. Laryngoscope 2009;119:1809–1818.

50. Mankekar, Gauri, ed. 2014. Invasive Fungal Rhinosinusitis. Springer India. https://doi.org/10.1007/978-81-322-1530-1

51. G. Petrikkos, A. Skiada, O. Lortholary, E. Roilides, T. J. Walsh, and D. P. Kontoyiannis, "Epidemiology and clinical manifes- tations of mucormycosis," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 54, supplement 1, pp. S23–S34, 2012.

52. Silverman CS, Mancuso AA. Periantral soft tissue infi ltration and its relevance to the early detection of invasive fungal sinusitis: CT and MR fi ndings. AJNR Am J Neuroradiol. 1998;19:321–5.

53. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C (2007) Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. Radio- graphics 27(5):1283–1296.

54. Gillespie MB, O'Malley BW, Francis HW (1998) An approach to fulminant invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompro- mised host. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 124(5):520–526.

55. Cox, Gary M. Mucormycosis (zygomycosis). UpToDate. [Online] Wolters Kluwer, 06 22, 2016. [Cited: 07 11, 2016.] http://www.uptodate.com/contents/mucormycosis-zygomycosis.

56. Yohai, Robert A, et al. Survival Factors in Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis. Surv Ophthalmol.1994; 1(39): 3-22.

57. Snyderman CH, Carrau RL, Kassam AB, Zanation A, Prevedello D, Gardner P, et al. Endoscopic skull base surgery: principles of endonasal oncological surgery. Journal of surgical oncology. 2008;97(8):658-64.

58. Baradaranfar MH, Dabirmoghaddam P. Endoscopic endonasal surgery for resection of benign sinonasal tumors: experience with 105 patients. Arch Iran Med. 2006;9(3):244-9.

59. Mirza S, Bradley P, Acharya A, Stacey M, Jones N. Sinonasal inverted papillomas: recurrence, and synchronous and metachronous malignancy. The Journal of Laryngology & Otology. 2007;121(09):857-64.

60. Lynn-Macrae AG, Lynn-Macrae RA, Emani J, Kern RC, Conley DB. Medicolegal analysis of injury during endoscopic sinus surgery. Laryngoscope 114(8), 1492–1495 (2004).

61. Hudgins PA. Complications of endoscopic sinus surgery: the role of the radiologist in prevention. Radiol. Clin. N. Am. 31(1), 21–32 (1993).

62. Kennedy DW, Shaman P, Han W, Selman H, Deems DA, Lanza DC. Complications of ethmoidectomy: a survey of fellows of the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. Otolaryngol. Head Neck Surg. 111(5), 589–599 (1994).
63. Kingdom TT, Orlandi RR. Image-guided surgery of the sinuses: current technology and applications. Otolaryngol. Clin. N. Am. 37(2), 381–400 (2004).
64. Javer AR, Kuhn FA. Stereotactic computer assisted navigational sinus surgery: historical perspective and review of available systems. J. Otolaryngol. 30(1), 60–64 (2001).
65. Javer AR, Kuhn FA, Smith D. Stereotactic computer-assisted navigational sinus surgery: accuracy of an electromagnetic tracking system with the tissue debrider and when utilizing different headsets for the same patient. Am. J. Rhinol. 14(6), 361–365 (2000).
66. Koele W, Stammberger H, Lackner A, Reittner P. Image guided surgery of the paranasal sinuses and skull base: 5 years experience with the InstaTrak system. Rhinology 40(1), 1–9 (2002).
67. Hwang PH, Maccabee M, Lindgren JA. Headset-related sensory and motor neuropathies in image-guided sinus surgery. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 128(5), 589–591 (2002).
68. Saedi B, Sadeghi M, Seilani P. Endoscopic management of rhinocerebral mucormycosis with topical and intravenous amphotericin B. J Laryngol Otol. 2011;125:807-810.
69. Casino RR, Numa WA Jr. Efficacy of computed tomographic image-guided endoscopic sinus surgery in residency training programs. Laryngoscope 2000;110:1277-82.
70. Fried MP, Kleefield J, Taylor R. New armless image-guidance system for endoscopic sinus surgery. Otolaryngol Head Neck Surg1998;119(5):528-32.
71. Kennedy CA, Adams GL, Neglia JP, Giebink GS. Impact of surgical treatment on paranasal fungal infections in bone marrow transplant patients. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;116:610–6.
72. Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, et al. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay Area, 1992–1993: Results of population- based laboratory active surveillance. Clin Infect Dis. 1998;27:1138–47.
73. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, and Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: A systematic review and qualita- tive synthesis of published evidence. Laryngoscope 123:1112–1118,2013.
74. Jiang RS, Hsu CY. Endoscopic sinus surgery for rhinocerebral mucormycosis. Am J Rhinol 1999;13:105–9.

75. Eliashar R, Resnick IB, Goldfarb A, et al. Endoscopic surgery for sinonasal invasive Aspergillosis in bone marrow transplantation patients. Laryngoscope 2007;117:78 – 81.
76. Roxbury, C., Smith, D., Higgins, T., Lee, S., Gallia, G., Ishii, M., Lane, A. and Reh, D., 2017. Complete Surgical Resection and Short-Term Survival in Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 31(2), pp.109-116.).
77. Sun H-Y, Forrest G, Gupta KL, et al. Rhino-orbital-cerebral zygomycosis in solid organ transplant recipients. Transplantation. 2010;90:85-92.
78. Reuter S, Kern W, Zenz C, and Kern P. Prognostic factors for invasive aspergillosis in patients with haematological malignancies. Scand J Infect Dis 41:483–490, 2009.) (allien S, Fournier S, Porcher R, et al. Therapeutic outcome and prognostic factors of invasive aspergillosis in an infectious disease department: A review of 34 cases. Infection 36:533–538, 2008.
79. Kursun E, Turunc T, Demiroglu YZ, Alıs¸kan HE, Arslan AH (2015) Evaluation of 28 cases of mucormycosis. Mycoses 58(2):82–87.
80. Ketenci I, Unlu¨ Y, Kaya H, Somdas¸ MA, Kontas¸ O, Oztu¨rk M, Vural A (2011) Rhinocerebral mucormycosis: experience in 14 patients. J Laryngol Otol. 125(8):16.
81. Franquet T., Gimenez A. and Hidalgo A. Imaging of opportunistic fungal infections in immunocompromised patient. Eur J Radiol 51: 130–138, 2004.
82. Varghese A, Thomas S. Orbital apex syndrome secondary to mucormycosis after a tooth extraction in an immunocompetent patient. Ear Nose Throat J. 2010;89:E24–6.
83. Dannaoui E, Meletiadis J, Mouton JW, et al. In vitro susceptibilities of zygomycetes to conventional and new antifungals. J Antimicrob Chemother. 2003;51:45–52.
84. Van Burik JAH, Hare RS, Solomon HF, et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in mucormycosis: a retrospective summary of 91 cases. Clin Infect Dis. 2006;42:E61–5.
85. Reed C, Ibrahim A, Edwards Jr JE, et al. Deferasirox, an iron- chelating agent, as salvage therapy for rhinocerebral mucormy- cosis. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:3968–9.
86. Caldwell J. Effects of high partial pressures of oxygen on fungi. Nature. 1963;197:772–4.