

مجله دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۲، شماره ۹، صفحات ۷۲۹ تا ۷۳۴ (۱۳۸۳)

پیش آگهی در موکورمایکوزیس رینوسربرال

بیمارستان امام، ۸۱-۱۳۷۴

دکتر سیدموسی صدرحسینی (استادیار)، دکتر جواد سیدحسینی

* بخش گوش و حلق و بینی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: موکورمایکوزیس یک بیماری قارچی مهاجم و شدید است که در اکثریت موارد به شکل رینوسربرال ظاهر می‌یابد. این بیماری بیشتر در افراد دیابتی روی داده و سیر آن می‌تواند بسیار سریع و مرگبار باشد. درمان ترکیبی از داروی ضد قارچی سیستمیک آمفوتریسین و دبریدمان جراحی است.

مواد و روش‌ها: ۲۲ بیمار که طی سال‌های ۸۱-۱۳۷۴ در دو مرکز ارجاعی امام خمینی و امیراعلم با تشخیص موکورمایکوزیس رینوسربرال تحت درمان قرار گرفته بودند در این مطالعه وارد شدند. علایم، بیماری زمینه‌ای، محل درگیری، نوع درمان، و پیش آگهی بررسی گردیدند.

یافته‌ها: بیشتر بیماران مونث و متوسط سنی آنها ۴۸ سال بود. دیابت در اکثریت موارد بیماری زمینه‌ای را تشکیل می‌داد (۸۶/۴٪). درد و تورم صورت، پروپتوز و فلج عضلات خارج چشمی، ضعف و تب در بیش از نیمی از بیماران گزارش شده بود. شایع‌ترین مناطق درگیر به ترتیب سینوس ماگزایلا، اتموئید، دیواره خارجی بینی، و اربیت بود. مرگ و میر کلی بیماران ۴۵/۵٪ بود. پیش آگهی بیماران براساس بیماری زمینه‌ای، یافته‌های بالینی، نوع درمان، و مناطق درگیر به تفکیک بیان شده است.

نتیجه‌گیری و توصیه: بنظر می‌رسد دیابت نوع ۲ و بویژه کنواسیدوز دیابتی، درگیری نسج نرم صورت بویژه فلج حرکتی صورت، نکروز توام بینی و کام، درگیری شدید چشم، درگیری مغزی، عدم دبریدمان جراحی، تخلیه چشم و درگیری چشمگیر حفره پتریگوبالاتن تاثیر بدی بر پیش آگهی این بیماران داشته باشد.

جلدی، مصرف کورتیکواستروئیدها و سایر داروهای مهار کننده ایمنی و ایدز (۴،۳).

عفونیت معمولاً بدنبال استنشاق اسپورهای موکورصورت می‌گیرد. اسپور در وضعیت ضعف ایمنی تکثیر می‌یابد و هایفاهای بدون دیواره و با زاویه ۹۰ درجه را بوجود می‌آورد (۲). هایفاها تمایل شدیدی به عروق خونی، اعصاب، لنفاتیک و بافت‌ها دارند. تهاجم به عروق خونی مشخص‌ترین تظاهر موکورمایکوزیس است که معمولاً منجر به ترومبوز، آنفارکتوس و نکروز بافتی می‌شود (۱). ایجاد آنفارکتوس در بافت، خود

مقدمه

موکورمایکوزیس به گروهی از مایکوزها اطلاق می‌شود که توسط دسته‌ای از قارچ‌های ساپروفیت متعلق به دسته‌ای از موکورال‌ها ایجاد می‌شوند (۲،۱). وضعیت‌های شایع مساعد کننده ابتلا به موکورمایکوزیس عبارتند از: دیابت، کنواسیدوز دیابتی، مصرف دفروکسامین، بدخیمی‌های خونی، سوختگی

میزان مرگ و میر موکورمایکوزیس رینوسربرال ۳۰ تا ۵۰ درصد است. ۷۰ درصد کسانی که از این بیماری نجات می‌یابند دارای عوارض ناشی از تهاجم عفونت یا جراحی انجام شده هستند (۱۲).

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت case series و گذشته‌نگر در میان بیماران موکورمایکوزیس رینوسربرال بستری در دو مرکز امام خمینی و امیراعلم وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران در سال‌های ۱۳۷۴ تا ۱۳۸۱ انجام شده است. در این میان حدود ۳۱ بیمار مشخص شد که از میان آنها ۲۲ بیمار انتخاب گردید. ملاک‌های انتخاب آسیب‌شناسی مثبت، کامل بودن پرونده، و مشخص بودن پی‌آیند بیمار بوده است. بیماران مذکور از نظر متغیرهایی مانند سن، جنس، نوع بیماری زمینه‌ای، مدت ابتلا به بیماری زمینه‌ای، نوع دیابت، سابقه ابتلا به کتواسیدوز دیابتی، زمان تشخیص بیماری، علائم، درمان‌های انجام شده و پی‌آیند مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

یافته‌ها

سن و جنس

از میان ۲۲ بیمار مورد مطالعه ۱۳ مورد مونث (۵۹/۱٪) و ۹ بیمار مذکر (۴۰/۹٪) بودند. متوسط سنی بیماران ۴۸/۲ سال، جوانترین بیمار ۱۶ ساله و مسن‌ترین بیمار ۷۳ ساله بود.

بیماری زمینه‌ای

۱۹ بیمار مبتلا به دیابت (۸۶/۴٪)، دو بیمار مبتلا به لوسمی (۹/۱٪) و دو بیمار نیز داروی ایمونوساپرسیو گرفته بودند. یک بیمار هم دیابت داشت و هم داروی ایمونوساپرسیو گرفته بود. بیشتر بیماران دیابتی از نوع ۲ بودند (۶۳/۶٪). ۸ مورد ابتلا به کتواسیدوز دیابتی وجود داشت (۴۲/۱٪).

یافته‌های بالینی

علائم مختلف بیماران در جدول یک خلاصه شده است.

موجب هیپوکسی و اسیدوز می‌گردد که زمینه را برای ادامه رشد هایفاها مساعدتر می‌سازد (۳).

موکورمایکوزیس به صورت چندین سندرم بالینی تظاهر می‌یابد که در این میان رینوسربرال شایع‌ترین شکل این بیماری است (۷۵٪). بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی نوعاً مبتلا به نوع رینوسربرال می‌شوند (۱،۳). اسپور قارچ پس از ورود در مخاط بینی تکثیر یافته و تولید هایفای مهاجم می‌کند. هایف‌ها سپس به سینوس‌های پارانازال و سقف دهان تهاجم می‌کنند. نحوه دست‌اندازی به اربیت از طریق سینوس‌ها و فضا‌های مجاور بوده و پس از آن قارچ به سیستم اعصاب مرکزی راه می‌یابد.

نشانه‌های شایع شکل رینوسربرال بیماری عبارتند از: علائم عمومی، علائم مربوط به چشم، صورت، بینی و سینوس، کام و دستگاه عصبی. یافته‌های چشمی شامل پروپتوز، تورم و قرمزی اطراف چشم، فلج نسبی یا کامل عضلات خارج چشمی، کاهش حدت بینایی تا کوری، و کموزیس می‌باشند. درد، تورم، قرمزی و بی‌حسی صورت از علائم مهم و ابتدایی این بیماران است. نکروز سیاه رنگ در بینی و کام از یافته‌های تشخیصی این بیماری است. ترومبوز سینوس کاورنو یک عارضه عصبی وخیم است که معمولاً ناشی از انتشار خونی قارچ از طریق ورید افتالمیک می‌باشد. به دنبال درگیری سینوس کاورنو ترومبوز شریان کاروتید داخلی می‌تواند روی داده و منجر به آنفارکتوس مغزی و مرگ شود.

تنها وسیله تشخیصی مطمئن مشاهده هایف‌های مشخص در برش‌های بافتی و رشد قارچ در محیط کشت است.

درمان موفقیت‌آمیز برای موکورمایکوزیس مجموعه‌ای از درمان طبی و جراحی است. اولین و مهمترین نکته در درمان طبی بیماران در صورت امکان بر طرف کردن عامل زمینه‌ای مستعد کننده است. وضعیت زمینه‌ای بیمار فاکتور مهمی در نتیجه‌گیری از درمان موکورمایکوزیس محسوب می‌شود (۵،۴). آموتریسین B تنها داروی سیستمیک قابل اعتماد برای درمان موکورمایکوزیس است (۷،۶). استفاده از اکسیژن پرفشار (۹،۸)، و نیز فاکتور تحریک رشد کلونی جهت تحریک رشد نوتروفیل‌ها (۱۱،۱۰) به عنوان درمان کمکی توصیه شده است.

پیش آگهی

الف- مرگ و میر کلی: در کل از ۲۲ بیمار این مطالعه ۱۰ بیمار فوت نمودند (۴۵/۵٪) که ۸ بیمار در طی دوران بستری و ۲ بیمار نیز بعد از ترخیص با رضایت شخصی فوت نموده بودند. از ۱۳ بیمار مونث مطالعه ۵ بیمار (۳۸/۵٪) و از ۹ بیمار مذکر نیز ۵ بیمار (۵۵/۵٪) فوت نمودند.

ب- براساس بیماری زمینه ای: بیماران فوت شده همه دیابتی بودند. به عبارت دیگر از ۱۹ بیمار دیابتی ۱۰ بیمار فوت نمودند (۵۲/۶٪). ۸ بیمار سابقه ابتلا به DKA داشتند که ۵ بیمار فوت نمودند (۶۲/۵٪). در مقابل از ۱۱ بیماری که کتواسیدوز نداشتند نیز ۵ بیمار فوت نمودند (۴۵/۴٪). از ۵ مورد بیمار IDDM یک بیمار (۲۰٪) و از ۱۴ مورد NIDDM نیز ۹ بیمار فوت نموده بودند (۶۴/۲٪).

ج- براساس یافته‌های بالینی: میزان مرگ و میر بیماران براساس یافته‌های بالینی صورت بدین ترتیب بود: در بیماران دارای فلج حرکتی صورت مرگ و میر ۸۳/۳٪ (۵ بیمار از ۶ نفر)، در گروه دارای بی‌حسی صورت مرگ و میر ۵۷/۱٪ (۴ نفر از ۷ بیمار) و در گروه دارای درد یا تورم صورت هر یک ۵۰٪ بود. دو بیماری که هم فلج حرکتی صورت وهم بی‌حسی صورت داشتند هر دو فوت نمودند. براساس یافته نکرز کام و بینی ۶ بیمار که دارای نکرز توأم بینی و کام بودند همگی فوت نمودند. از ۱۰ بیماری که دارای درجاتی از نکرز در بینی به تنهایی بودند دو بیمار (۲۰٪) فوت نمودند. از ۶ بیماری که فاقد نکرز بینی و کام بودند نیز دو بیمار (۳۳/۳٪) فوت نمودند. از ۲۰ بیمار دارای درگیری چشمی ۱۰ بیمار فوت نمودند (۵۰٪). از دو بیماری که درگیری دو طرفه چشمی سه بیمار (۶۰٪) و از ۱۵ بیمار دارای درگیری یک طرفه چشمی ۷ بیمار (۴۶/۷٪) فوت نمودند. از ۱۱ بیمار دارای درگیری شدید چشمی (fixed frozen eye) ۷ بیمار (۶۳/۶٪) و از ۹ بیمار دارای درگیری خفیف چشم سه بیمار (۳۳/۳٪) فوت نمودند. از ۱۰ بیماری که درگیری مغز داشتند ۵ بیمار (۵۰٪) و از ۱۲ بیماری که این درگیری را نداشتند ۵ بیمار فوت نمودند (۴۱/۶٪).

د- براساس نوع درمان و مناطق درگیر: هر سه بیماری که فقط درمان طبی شده بودند فوت نمودند. از ۱۷ بیماری که

جدول شماره ۱- فراوانی یافته‌های بالینی در جمعیت بیماران

یافته های عمومی	یافته های چشمی (۹۰/۹٪) ۲۰
ضعف (۵۹/۱٪) ۱۳	پروپتوز (۶۳/۶٪) ۱۴
تب (۵۰٪) ۱۱	پاروزی عضلات خارج چشمی (۵۰٪) ۱۱
سر درد (۴۰/۹٪) ۹	کموزیس (۴۵/۴٪) ۱۰
تهوع و استفراغ (۲۲/۷٪) ۵	کاهش بینایی (۴۰/۹٪) ۹
یافته های صورت (۷۲/۷٪) ۱۶	پتوزیس (۳۶/۴٪) ۸
تورم صورت (۷۲/۷٪) ۱۶	ادم پری اریئال (۳۱/۸٪) ۷
درد صورت (۶۳/۷٪) ۱۴	میدر یازفیکس (۲۲/۷٪) ۵
کاهش حس صورت	محدودیت کامل حرکات چشم (۳۱/۸٪) ۷
فلج حرکتی صورت	بی‌حسی قرینه (۴/۵٪) ۱
یافته های بینی و کام	یافته‌های CNS (۴۵/۴٪) ۱۰
نکرز بینی (۷۲/۷٪) ۱۶	ترومبوز سینوس کارونو (۱۸/۲٪) ۲
ریزور (۳۱/۸٪) ۷	آبسه مغز (۱۳/۶٪) ۳
نکرز کام (۲۷/۳٪) ۶	کاهش سطح هوشیاری (۱۳/۶٪) ۳
	فلج اندامها (۹/۱٪) ۲

درمان

۳ بیمار فقط درمان طبی (۱۳/۶٪)، ۲ بیمار فقط جراحی آندوسکپی (۹/۱٪) و ۱۷ بیمار دیگر بصورت توأم درمان طبی و جراحی شده بودند (۷۷/۳٪). درمان طبی آمفوتریسین B وریدی با دوز ۱۰۰-۲۵۰ mg را شامل می‌شد. متوسط تعداد روزهای استفاده از این دارو ۲۵ روز بود.

مناطق درگیر

با توجه به شرح عمل جراحی و معاینه بالینی فراوانی نواحی درگیر در جمعیت بیماران بصورت جدول ۲ می‌باشد.

جدول شماره ۲- فراوانی مناطق درگیر در جمعیت بیماران

سینوس ماگزیلا (۷۲/۷٪) ۱۶	کام	۶ (۲۷/۳٪)
سینوس اتموئید (۶۸/۲٪) ۱۵	فضای اینتراتمپورال	۴ (۱۸/۲٪)
دیواره لترال بینی (۵۹/۱٪) ۱۳	فضای بوکال	۲ (۹/۱٪)
اریت	فضای ماستریک	۱ (۴/۵٪)
سینوس اسفنوئید (۵۰٪) ۱۱	فضای تمپورال	۱ (۴/۵٪)
سپتوم بینی (۴۰/۹٪) ۹	نازوفارنکس	۱ (۴/۵٪)
حفه		
پتریگوپالاتین (۲۷/۳٪) ۶		

بخشی از مرگ و میر به علت وضعیت زمینه‌ای بیماران بستری روی می‌دهد. در این مطالعه ما قادر به تفکیک این دو متغیر نبودیم اما در یک مطالعه اکثریت مرگ و میر بیماران ناشی از بروز وقایعی بجز گسترش داخل مغزی موکور بوده است (۱۷). در این مطالعه ۶۰ درصد بیماران زن و ۴۰ درصد مرد بوده‌اند و مرگ و میر در مردان بیشتر بوده است (۵۵/۵٪) در مقابل (۳۸/۵٪). در مطالعات دیگر ارجحیتی گزارش نشده است (۴). تمام بیماران مطالعه حداقل یک عامل زمینه‌ای مستعد کننده داشتند که این ماهیت فرصت طلب این بیماری را نشان می‌دهد. دیابت در اکثریت بیماران (۸۶/۴٪) عامل زمینه‌ای بوده است که در مطالعات دیگر نیز همین امر مشهود است (۴، ۱۱، ۱۲، ۱۳). ۵۲/۶ درصد بیماران دیابتی فوت نمودند که تفاوت چشمگیری با مطالعه دکتر پترسن بر روی ۲۸ بیمار دارد که مرگ و میر افراد دیابتی را ۱۶/۷٪ و مرگ و میر گروه‌های دیگر را حدود ۶۰ درصد گزارش کرده است. تعداد کم بیماران مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای دیگر در این مطالعه مانع هرگونه نتیجه‌گیری بر روی مرگ و میر این بیماران می‌باشد. از سوی دیگر مرگ و میر در افراد مبتلا به کتواسیدوز دیابتی (۶۲/۵٪) در مقابل ۴۵/۴٪ برای افراد بدون سابقه ابتلا به کتواسیدوز) و در افراد مبتلا به دیابت نوع دو (۶۴/۲٪) در مقابل ۲۰٪ برای مبتلایان به دیابت نوع ۱) بیشتر بوده است. این یافته در مطالعات دیگر بیان نشده است.

درد و تورم صورت در بیشتر مطالعات به عنوان اولین و فراوان‌ترین یافته در بیماران موکورمایکوزیس رینوسربرال ذکر شده است (۷، ۹، ۱۴، ۱۵، ۱۶). در این مطالعه نیز با توجه به جدول یک این امر کاملاً مشهود است. در یک مطالعه درگیری عصب اینفرا ارییتال در فضای پتریگوپالاتن به عنوان توجیه درد ابتدایی بیمار و نیز بی‌حسی صورت در مراحل بعدی درگیری بیان شده است (۱۷). مرگ و میر بیمارانی که دارای فلج بخش میانی صورت بودند چشمگیر بود (۸۳/۳٪) در برابر ۳۱/۲٪ برای بیماران فاقد این یافته). این یافته که به علت انفیلتراسیون وسیع موکور در نسج نرم صورت روی می‌دهد و با درد و تورم چشمگیر صورت همراهی دارد، نشانه‌ای از درگیری وسیع فضای پتریگوپالاتن بوده و اغلب به همراه علائم چشمی دیده می‌شود. اهمیت این یافته در سایر مطالعات بیان نشده است.

درمان توأم طبی و جراحی گرفته بودند، ۷ بیمار فوت نمودند (۴۱/۲٪).

از دو بیماری که فقط درمان جراحی آندوسکپی شده بودند هیچ یک فوت نمودند. اگر این دو بیمار که بیماری پیشرفته‌ای نداشتند را کنار بگذاریم ۱۷ بیمار با شرایط تقریباً یکسان باقی می‌ماند که همه آنها درمان طبی و جراحی دریافت کرده‌اند. از این ۱۷ بیمار در ۷ مورد تخلیه اربیت صورت گرفته که ۵ مورد از آنها فوت نمودند (۷۱/۴٪). در مقابل در ۱۰ بیمار دیگر که تخلیه اربیت صورت نگرفته است فقط دو بیمار فوت نمودند (۲۰٪). باتوجه به شرح عمل بیماران از ۱۹ بیماری که تحت جراحی قرار گرفتند، درگیری حفره پتریگو پالاتن در ۶ بیمار گزارش شده که از این دسته بیماران ۵ بیمار فوت نمودند (۸۳/۳٪). در سایر بیماران مرگ و میر ۱۵/۳٪ بود.

بحث

همانطور که گذشت، موکورمایکوزیس رینوسربرال یک بیماری فارچی مهاجم با مرگ و میر چشمگیر است. در این مطالعه با بررسی متغیرهای مختلف تلاش شد پیش آگهی گروه‌های مختلف استخراج شود تا به شناخت گروه‌های پرخطر کمک شود. بدون شک شناخت افرادی که در معرض خطر بیشتری قراردارند به تیم درمانی کمک می‌کند تا با مراقبت جدیتر و درمان‌های تهاجمی‌تر به طول عمر بیماران خود بیفزایند. به علت تعداد کم بیماران و دخالت فاکتورهای متعدد استخراج همبستگی آماری چشمگیر ممکن نیست، تنها می‌توان نوعی استنباط بالینی به عمل آورد که خود سودمند به نظر می‌رسد.

بعد از گذشت چندین دهه از شناخت و درمان موکورمایکوزیس، این بیماری هنوز مرگ و میر قابل توجهی دارد. مرگ و میر کلی سری ما ۴۵/۵٪ بود که چشمگیر است و در حد وسط بین مرگ و میر گزارش شده توسط مطالعات گوناگون است. (۳۰ تا ۵۰ درصد) (۱۲). بنظر می‌رسد بخشی از مرگ و میر بیماران به علت گسترش اینتراسربرال موکور و

در این مطالعه میزان مرگ و میر در افرادی که تخلیه اریبیت شده‌اند بسیار زیاد بوده است (۷۱/۴٪ در برابر ۲۰٪). در یک مطالعه این میزان کمی بیشتر گزارش شده است (۲۵٪ در مقابل ۲۳٪) (۴). تخلیه اریبیت نشان دهنده وسعت زیاد بیماری و گسترش آن به درون محتویات اریبیت بوده و عموماً جهت جلوگیری از گسترش عفونت به مغز انجام می‌شود. این بیماران عموماً درگیری شدید چشم به صورت کوری و فلج کامل عضلات چشم داشته‌اند. در یک مطالعه تأکید شده که تخلیه اریبیت در صورت علایم ترومبوز شریان رتین یا نکرورز آپکس اریبیت انجام شود (۲۰). در یک مطالعه دیگر توصیه شده تصمیم‌گیری برای تخلیه اریبیت با توجه به میزان شدت علایم، نوع بیماری زمینه‌ای و میزان پاسخ به درمان اولیه صورت گیرد (۴). بنابراین با توجه با یافته‌های این مطالعه برای بیماری که تخلیه اریبیت می‌شود، می‌توان پیش‌آگهی بدتری انتظار داشت.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های این مطالعه در یک جمع‌بندی بنظر می‌رسد ابتلا به دیابت نوع دو، وجود کتواسیدوز دیابتی، درگیری نسج نرم صورت بویژه فلج حرکتی صورت، نکرورز توام بینی و کام، درگیری شدید چشم، درگیری مغز و درمان طبی تنها بدون دبریدمان جراحی، تخلیه چشم و درگیری چشمگیر حفره پتریگوپالاتن با مرگ و میر بیشتری همراه است. در نظر گرفتن این نتایج در روند تشخیص، درمان و پیگیری این بیماران ممکن است سودمند باشد.

تمام بیمارانی که دارای نکرورز توام بینی و کام بودند فوت نمودند. گرچه از تأثیر سایر فاکتورها در پیش‌آگهی این بیماران نمی‌شود چشم‌پوشی کرد ولی بنظرمی‌رسد نکرورز بینی و کام که تظاهراتی از ترومبوز عروق تغذیه‌ای این عناصر می‌باشد در مراحل پیشرفته بیماری روی می‌دهد.

درگیری چشم در این مطالعه بسیار زیاد بوده است (۹۰/۹٪). در مطالعات دیگر درگیری چشم به این وسعت نبوده است (۴). مرگ و میر بیماران دارای درگیری شدید و/ یا درگیری دوطرفه چشم بیشتر بوده است. بنظرمی‌رسد با توجه به مجاورت چشم با سیستم اعصاب مرکزی شدت درگیری آن در سیر بیماری حایز اهمیت باشد (۱۷).

در این مطالعه میزان مرگ و میر در افرادی که درگیری مغز داشته‌اند بیشتر بوده است. در مطالعات دیگر نیز میزان مرگ و میر با وجود درگیری مغز تا ۸۰ درصد ذکر شده است که خیلی بیشتر از مرگ و میر متوسط بیماران است (۱۸).

در این مطالعه هر سه بیماری که درمان طبی تنها شده بودند فوت نمودند. در یک مطالعه میزان مرگ و میر در این دسته از بیماران ۶۰ درصد بوده است (۴). در بیشتر مطالعات انجام شده درمان طبی تنها پیش‌آگهی بیماران را کاهش داده است (۴، ۱۸). این مطلب بدیهی بنظر می‌رسد که درمان بیماران ماکوزیس مایکوزیس رینوسریرال ترکیبی از درمان طبی و جراحی است و درمان طبی تنها اثر کمی در بهبودی بیماران دارد. در مطالعات معدودی بهبودی بیمار با درمان طبی تنها گزارش شده است (۱۹).

منابع

1. Sugar AM. Mucormycosis. *Clinical Infectious Disease* 1992; 14(supple 1): 126-129.
2. Sugar AM. Agent of mucormycosis and related species. *Principles and practice of infectious disease*. Gerald L Mandell, John E Bennet, Raphael Dolin. Churchill livingstone 2000; p.2685-2691.
3. New York Chux SF, Stevens DA: Mucormycosis. *Cecil textbook of medicine*. Goldman Bennet. WB Saunders, New york 2000; pages:1883-1885.
4. Peterson KL, Wang M, Canalis RG, Abemayor E. Rhinocerebral mucormycosis: evolution of the disease and treatment options. *Laryngoscope* 1997; 107: 855-862.
5. Deshpande AH, Munshi MM. Rhinocerebral mucormycosis diagnosis by aspiration cytology. *Diagno cytopathology*.2000; 23: 97-100.
6. Cagatay AA, Oncu SS, Calangu SS. Rhinocerebral mucorcyosis treated with 32 gr li posomal amphotricin B and incomplete surgery: a case report. *BMC infect dis*: 2001; 1: 22.
7. Walsh TJ, Itiemenz JW, sibel NL, perfect JR. Amphotricin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clinical infectious disease*. 1998; 26: 1383-96.
8. Pelton RW, Peterson EA, Patel BC, Davis K. Successful treatment of rhino-orbital mucormycosis without exentration: the use of multiple treatment modalities. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2001; 17: 62-66.
9. De La Paz MA, Patrinely JR, Marines HM, Applying WD. Adjunctive hyperbaric oxy gene in the treatment of bilateral rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Am J Ophthalrnl* 1992; 114: 208-211.
10. Garcia-Diaz MA, Patrinely GR, Marines HM, Applying WD. Adjunctive hyperbaric oxy gene in the treatment of bilateral rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 208-211.
11. Sahin B, Paydas S, Cosar E, Blackcik K, Hazar B. Role of granulocyte colony stimulating factor in the treatment of mucormycosis. *Eur J Clinical Microbiol Infec Dis* 1996;15: 866-869.
12. Warner RE, Bullock JD. Rhino orbito cerebral mucormycosis: a review. *Orbit* 1998; 17: 237-245.
13. Abedi E, Sismanis A, Choi K, Pastore P. 25 years experience treating cerebro-rhino-orbital mucormycosis. *Laryngoscope* 1984; 106-2.
14. Fisher EW, Toma A, Fisher PH, Cheesman AD. Rhinocerebral mucormycosis: use of liposomal amphotricine B. *G Laryngol Otol* 1991; 123: 1181-1188.
15. Onceri M, Gursel B, Hosal S, Gulekon N, Gokoz A. Rhinocerebral mucormycosis with extension to the cavernous sinus. *Rhinology* 1991; 29: 321-324.
16. Raj P, Valla EJ, Bickerton RC. Successful treatment of rhinocerebral mucormycosis with intravenous, interstitial and cerebrospinal fluid administration of amphotricine B: case report. *Neurosurgery* 1998; 42: 644-649.
17. Sadr Hoseini SM, Saedi B. Pterygopalatine fossa: a key area in rhinocerebral mucormycosis extension. *J Faculty Medicine* 2004; 134-135.
18. Maniglia AJ, Mitz DH, Novak S. Cephalic phycomycosis: a report of 8 cases. *Laryngoscope* 1982; 22: 755-760.
19. Strasser MD, Kennedy RJ, Adam RD. Rhinocerebral mucormycosis therapy with am photricine B hipid complex. *Arch Intern Med* 1996; 156: 337-9.
20. Blitzer A, Lawson W, Meyers Biller HF. Patient survival factors in paranasal sin us mucormycosis. *Laryngoscope* 1980; 90: 635-48.