

Tip 1 diyabetes mellitus tanılı bir olguda rinoserebral mukormikoz

Rhinocerebral mucormycosis in a case diagnosed with type 1 diabetes mellitus

Ayşe ALICI¹ (ID), Aytekin FIRTINA² (ID), Gülgün YENİŞEHİRLİ¹ (ID), İbrahim ERDİM³ (ID), Elif AKÇAY⁴ (ID)

ÖZET

Mukormikoz, Mucorales takımı küf mantarları tarafından oluşturulan, oldukça hızlı ilerleyen, etkin tedaviye rağmen mortalitesi yüksek olan invaziv bir fungal enfeksiyonudur. Diyabetes mellitus, kanser immunoterapisi, kök hücre transplantasyonu gibi durumlar mukormikoz için risk faktörüdür. Çalışmamızda, hastanemizde takip ettiğimiz bir rinoserebral mukormikoz vakası bildirmeyi amaçlanmıştır. Bilinen tip1 diyabeti olan 20 yaşında kadın hasta, boğaz, boyun, baş ağrısı, halsizlik ve yüzünde uyuşukluk şikâyeti ile hastanemiz kulak burun boğaz polikliniğine başvurmuştur. Hastanın fizik muayenesinde kanlı nazofarengeal akıntı görülmüş ve servise yatırılmıştır. Yatışının birinci gününde diyabetik ketoasidoza giren ve bilinci bozulan hasta yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır. Hastanın manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde paranasal sinüslerde ve her iki mastoid hücrede sıvı sinyalleri ve nazofarenks ve nazofarenkse komşu yumuşak dokularda mukormikoz ya da invaziv *Aspergillus* düşündüren alanlar görülmüştür. Hastanın difüzyon MR'ında akut iskemik lezyonlar izlenmiştir.

ABSTRACT

Mucormycosis is an invasive fungal infection caused by mold fungi of the Mucorales order, which progresses quite rapidly and has a high mortality despite effective treatment. Conditions such as diabetes mellitus, cancer immunotherapy, stem cell transplantation are risk factors for mucormycosis. In this study, we aimed to report a case of rhinocerebral mucormycosis that we followed in our hospital. A 20-year-old female patient with known type 1 diabetes was admitted to the otolaryngology outpatient clinic of our hospital with complaints of sore throat, neck, headache, weakness and numbness on her face. The patient was admitted to the ward due to the presence of bloody nasopharyngeal discharge in the physical examination. The patient, who entered diabetic ketoacidosis on the first day of hospitalization and disorder of consciousness, was admitted to the intensive care unit. In the magnetic resonance (MR) imaging of the patient, fluid signals in the paranasal sinuses and both mastoid cells and areas suggestive of mucormycosis or invasive *Aspergillus* were observed in the nasopharynx and soft tissues adjacent to the nasopharynx. Acute ischemic lesions were observed in the diffusion MRI

¹Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Tokat

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Ankara

³Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank EAH., KBB Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, İstanbul

⁴Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji AD., Tokat



İletişim / Corresponding Author : Ayşe ALICI

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Tokat - Türkiye

E-posta / E-mail : aysealici14@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 16.08.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 24.02.2022

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2023.70845

Alıcı A, Firtına A, Yenişehirlili G, Erdim I, Akçay E. Tip 1 diyabetes mellitus tanılı bir olguda rinoserebral mukormikoz.

Türk Hij Den Biyol Derg, 2023; 80(1): 109 - 116

Nazofarengeal sürüntü örneğinin kültüründe septasız dik açılı dallanan hifal yapılar ve rizoid yapıları görülmüş ve mucareles olduğuna karar verilmiştir. Hastadan alınan nazofarengeal biyopsi materyalinde patolojik olarak da mukormikozu düşündüren hifal yapılar görülmüştür. Hastaya amfoterisin B 250 mg tedavisi başlanılmıştır. Hasta yatışının 35. gününde kardiyopulmoner resüsitasyona cevap vermeyerek vefat etmiştir. Diabetes mellitus gibi immün sistemin baskılandığı hastalarda fırsatçı mantar enfeksiyonlarının görülebileceği ve çok hızlı yayılmasından dolayı enfeksiyonun kontrol altına alınmasının zor olacağı akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus tip 1, mukormikoz, rinoserebral

of the patient. In the culture of the nasopharyngeal swab, hyphal structures without septa and branching at right angles were seen and it was decided that they were mucareles. In the nasopharyngeal biopsy material taken from the patient, hyphal structures and rhizoid structures were seen pathologically suggestive of mucormycosis. The patient was started on amphotericin B 250 mg treatment. The patient died on the 35th day of her hospitalization, not responding to cardiopulmonary resuscitation. It should be kept in mind that such opportunistic fungal infections can be seen in patients with suppressed immune system such as diabetes mellitus, and it will be difficult to control the infection due to its rapid spread.

Key Words: Diabetes mellitus type 1, mucormycosis, rhinocerebral

GİRİŞ

Mukormikoz (zigomikoz olarak da kullanılır), Mucorales takımı küf mantarları tarafından oluşturulan fırsatçı mantar enfeksiyonlarına denir. Mukormikoz etkeni olarak bildirilen patojenler arasında *Rhizopus* spp., *Mucor* spp. ve *Lichtheimia* spp. (eskiden *Absidia*), *Rhizomucor* spp. ve *Cunninghamella* spp. gösterilmektedir (1). En sık karşılaşılan etken *Rhizopusoryzae*'dir (2). Mukormikoz, hızlı ilerleyen, etkin tedaviye rağmen mortalitesi yüksek olan invaziv bir fungal enfeksiyondur (3). Daha eski kaynaklarda mortalite oranları %70-90 olarak verilirken agresif cerrahi debridman ve etkili antifungal tedaviyle birlikte bu oran %40-80 olarak belirtilmektedir (1,4,5). Bu mortalite oranları hastalığın klinik formu ve altta yatan predispozan faktörlere bağlıdır. Yüksek sağ kalım oranları immünkompetan olan ve komorbiditesi olmayan hastalarda raporlanmakta iken santral sinir sistemi tutulumu ile giden ve kök hücre

transplantasyonu yapılan hastalarda prognoz daha kötüleşmekte ve mortalite oranları %80 düzeylerine ulaşmaktadır (1). Diabetes mellitus tanılı hastalarda mortalite oranı %44 olarak bildirilmektedir (6).

Mukormikoz enfeksiyonu risk faktörlerinin önem sıralamasında, tıp bilimindeki ilerlemelerle birlikte değişiklikler olmuştur. 20. yy ortalarında en önemli risk faktörü diyabet iken, son yıllarda kanser immunoterapisi, kök hücre transplantasyonu ve akut lösemiler de öne çıkmaktadır (1,4). Ayrıca immünkompetan kişilerde travmaya bağlı görülen vakalar görülmektedir (7). Ek olarak hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan vakalarda, profilaktik olarak vorikonazol verilmesi de mukormikoz enfeksiyonu açısından risk oluşturmaktadır (8).

Mukormikozun; rinoserebral, pulmoner, gastrointestinal, kutanöz ve dissemine olmak üzere başlıca beş klinik formu bulunmaktadır (1,5,8). Pulmoner, gastrointestinal ve dissemine tutulum yapan formlar derin nötropenik, hematolojik

malignitesi olan veya solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda sık görülürken; kutanöz form genelde immünsüpresyonu olmayan travma ve yanık hastalarında görülmektedir. Tüm bunlarla birlikte rino-orbito-serebral formu daha çok kontrolsüz diyabet ve bu durumun neticesinde ortaya çıkan diyabetik ketoasidoz hastalarında izlenmektedir (1,8,9).

Bu çalışmamızda, hastanemizde takip edilen bir rinocerebral mukormikoz vakası bildirmek amaçlanmıştır.

OLGU

20 yaşında, dört yıldır bilinen tip 1 diyabeti olan kadın hastanın, birinci gün boğaz ağrısı ve baş ağrısı olmuştur. İkinci gün halsizlik olmuş ve tüm günü uyuyarak geçirmiştir. Ardından bir sağlık kurumuna baş ağrısı ve boğaz ağrısı şikayeti ile başvurmuş ve amoksisilin klavulunik asid 2x1gr başlanmıştır. Sağlık kurumuna başvurduktan iki gün sonra boyun ağrısı artmış ve sesi kısalmıştır. Bunun üzerine hastanemiz kulak burun boğaz polikliğine başvuran hasta mevcut şikayetlerine ek olarak yüzünde uyuşukluk olduğunu belirtmiştir. Fizik muayenesinde sağ vokal kord paralizisi ve nazofarenkste kanlı akıntı görülmesi üzerine mukormikoz, invazivaspergillus ön tanısı ile nazofarengeal sürüntü örneği alınmış, örnek mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiş ve hastanın servise yatışı yapılmıştır.

Yatışının birinci günü gecesinde hastanın ağzında kayma, sağ göz kapağında düşüklük gözlenmiştir. Hastanın gözünü kapatamadığı, konuşamadığı ve su içemediği belirlenmiştir. Yapılan nörolojik muayenesinde; sağ pupilin fiks dilate ve sağ gözün donuk olduğu, sağ fasiyalparaliz varlığı, dilin orta hatta donuk olduğu ve hareket etmediği, öğürme refleksinin azaldığı baş kontrolünü sağlayamadığı ve omuzlarını güçlükle kaldırabildiği tespit edilmiştir. Bilinen tip diyabeti olan hastanın yatışının birinci gününde kan glikoz değeri 368mg/dl, HbA1C:13,5 kan gazı incelemesinde kan pH:7,2, PO2:60 MMHG, PCO2:18.4 MMHG, HCO3:7.1 MMOL/L, tam idrar tahlili

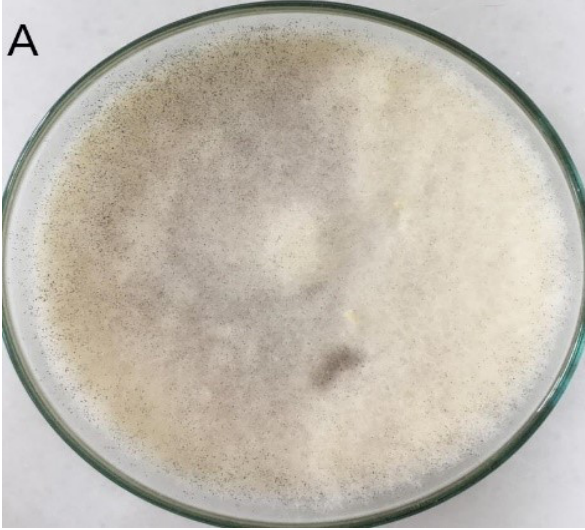
incelemesinde keton pozitif saptanması üzerine hastaya diyabetik ketoasidoz tanısı konularak yoğun bakıma yatırılmıştır. Yatışı esnasında WBC mL de 15.400, CRP:80 mg/L olarak bulunmuştur. Hastaya diyabet ketoasidoz tedavisi için hidrasyon ve insülin infüzyon başlanarak yakın aralıklarla kan şekeri ve kan gazı takibi yapılmıştır. Sekizinci Saatte diyabetik ketoasidozdan çıkan hastaya besleme ile birlikte saatlik kan şekere göre insülin tedavisi düzenlenmiştir. Bilinç durumu bozuk, solunum sıkıntısı olan hasta elektif olarak entübe edilmiştir. Hastanın çekilen manyetik rezonans görüntülemesinde paranasal sinüslerde ve sağ mastoid hücrede daha belirgin olmak üzere her iki mastoid hücrede sıvı sinyalleri venazofarenks ve nazofarenkse komşu yumuşak dokularda mukormikoz yada invaziv *Aspergillus* düşündürülen kontrast tutulumu göstermeyen hipointens alanlar görüldüğü rapor edilmiştir. Hastanın çekilen difüzyon MR'ında sağda postsantralğirusda ve ventrikül gövdesi düzleminde pariyetal lobtafokal difüzyon kısıtlayan akut iskemik lezyonlar izlenmiştir. Hastaya ilk gün vankomisin 500 mg 2x1 ve piperasilin tazobaktam 4,5 g 3x1 tedavisi başlanmıştır.

Hastanın yatışının birinci gününde beyin omurilik sıvısı kültürü, boğaz kültürü, tüberküloz kültürü ve mikobakteri PCR istenmiş ve bunların hepsi negatif olarak sonuçlanmıştır. *Brucella* açısından Rose Bengal ve Wright tüp aglütinasyon testleri negatif olarak bulunmuştur.

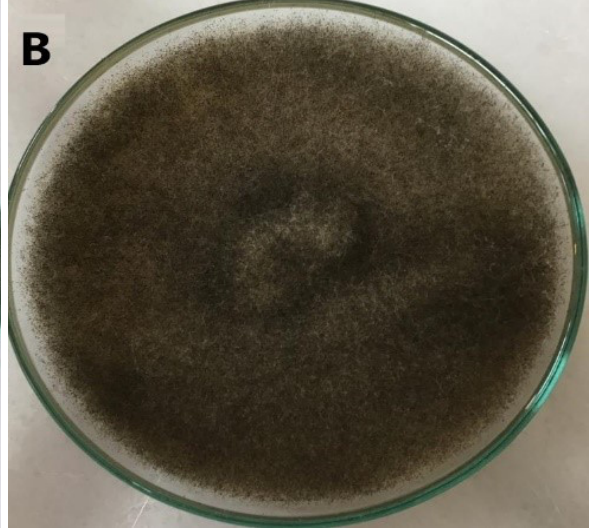
Hastanın alınan nazofaringeal sürüntü örneğinin direkt boyalı mikroskopik incelemesinde; %90'ı polimorfo nükleer lökosit olan her alanda >25'den fazla lökosit varlığı görülmüş ancak hifal yapılar gözlenmemiştir. Nazofaringeal sürüntü örneğinin kültürü için kanlı besiyeri, sikloheksimidisiz ve sikloheksimidli Sabouraud dekstroz agara ekim yapılmıştır. Bir gün sonra hastanın kanlı besiyerinde metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve beyaz renkli pamuk gibi küf kolonileri görülmüştür. Sikloheksimidisiz Sabouraud dekstroz agardada bir gün sonra beyaz renkli küf kolonileri üremiştir (Şekil1a ve b). Kültürden Laktofenol pamuk mavisi ile yapılan

boyamada dik açıyla dallanan, septasız hifal yapılar ve rizoid yapıları görülmüştür (Şekil 2a, b, c). Aynı zamanda lam kültürü yapılmış ve lam kültüründe de septasız hifal yapılar ve rizoid yapıları belirlenmiştir (Şekil 3). Hastanın yatışının üçüncü gününde tekrar

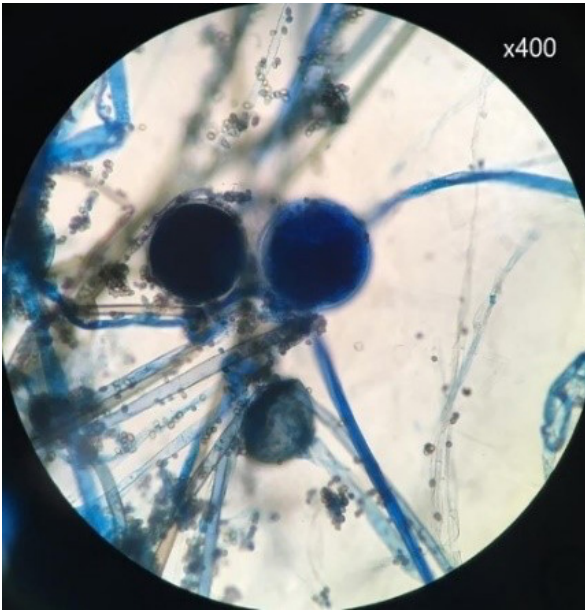
gönderilen nazofaringeal sürüntü örneğinde yine aynı şekilde *Mucorales* üremesi saptanmıştır. Daha sonra etken, Matriks aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) ile *Rhizopus oryzae* (score:2,29) olarak tanımlanmıştır.



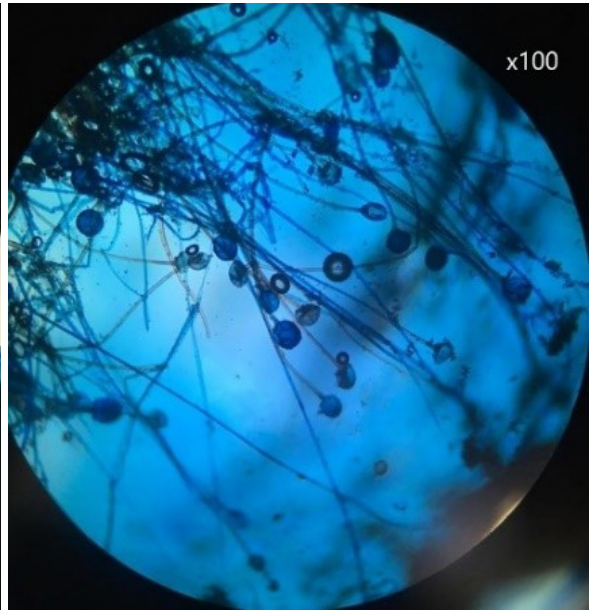
Şekil 1a. Sikloheksimidsiz Saboraud dekstroz besiyeri görüntüsü birinci gün



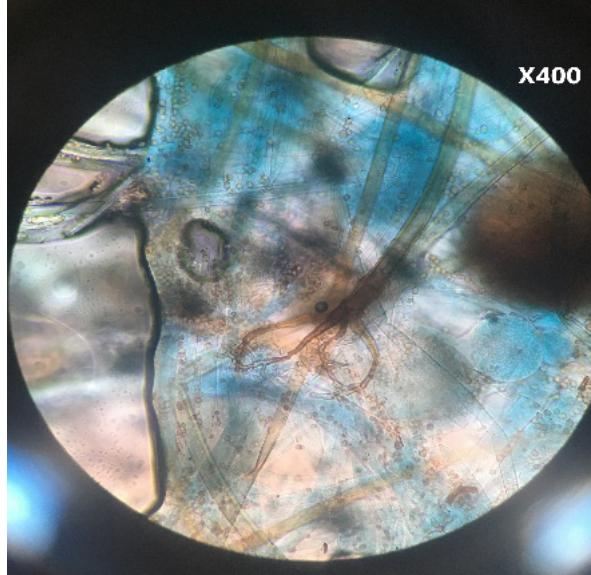
Şekil 1b. Sikloheksimidsiz Saboraud dekstroz besiyeri görüntüsü beşinci gün



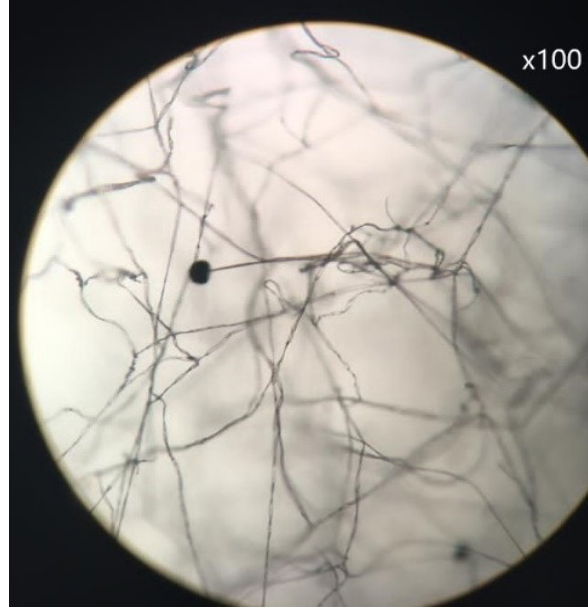
Şekil 2a. Kültürden Laktofenol Pamuk Mavisi ile boyanmış mikroskopik görüntü - 1



Şekil 2b. Kültürden Laktofenol Pamuk Mavisi ile boyanmış mikroskopik görüntü - 2



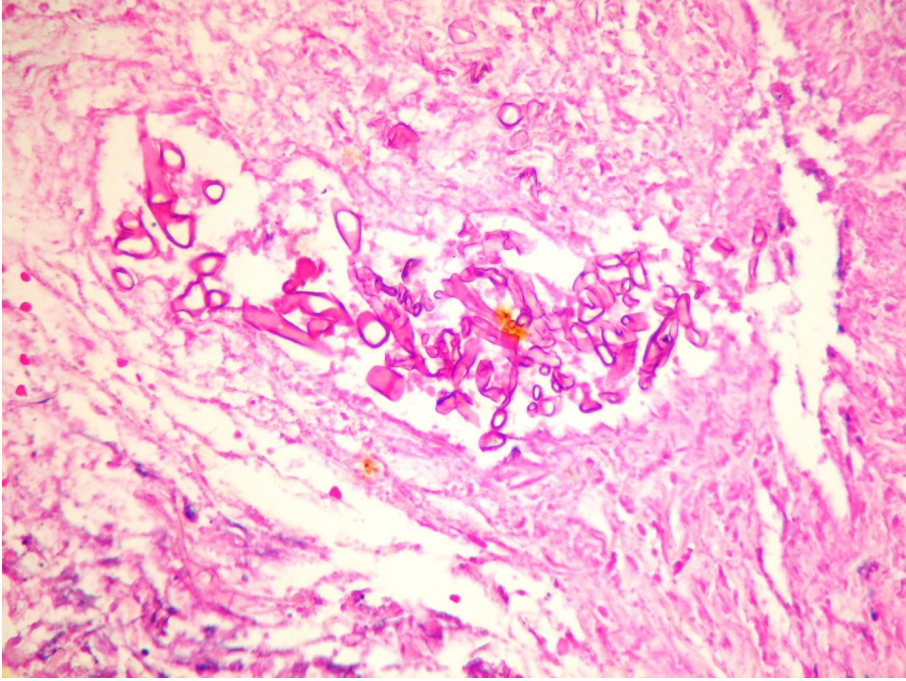
Şekil 2c. Kültürden Laktofenol Pamuk Mavisi ile boyanmış mikroskopik görüntü - 3



Şekil 3. Lam kültürü görüntüsü

Hastaya yatışının yedinci günü ve 20. gününde olmak üzere iki kez kulak burun boğaz kliniği tarafından nazofarenks ve sert damaktaki nekrotik alanlarının debridmanı amacıyla operasyon yapılmış,

operasyon materyalinin patolojik incelemesinde mukormikozisle uyumlu hifal yapılar görülmüştür (Şekil 4).



Şekil 4. Nekrotik materyal içinde düzensiz, kalın, septa içermeyen mukormikozis hifaları (HE X400)

Nazofaringeal örnekte *Mucorales* ve MRSA üremesi üzerine; enfeksiyon hastalıkları tarafından hastanın piperasilin-tazobaktam ve vankomisin tedavisi sonlandırılarak, linezolid 600 mg 2x1 ve lipozomal amfoterisin B 5 mg/kg olacak şekilde 200 mg/gün olarak başlanılmıştır. Hastanın yoğun bakıma yatışının dördüncü gününde trekeal aspirat kültüründe *Acinetobacter baumannii* üremesi üzerine hasta enfeksiyon hastalıklarına konsulte edilmiş ve tedaviye meropenem 1 gr 2x1, fosfomisin 4 gr 4x1 eklenmiş ve amfoterisin B dozu 6 mg/kg olacak şekilde 250 mg/gün 'e çıkarılmıştır. Hastanın yatışının altıncı gününde kan ve idrar kültürlerinde de *Acinetobacter baumannii* üremesi olmuş ve enfeksiyon hastalıklarının önerisiyle tedaviye devam edilmiştir. Hastanın linezolid tedavisi 25 gün sonra sonlandırılmıştır. Tedavisi sürerken, yatışının 35. gününde kardio pulmoner arrest olan ve resüsitasyona yanıt vermeyen hasta vefat etmiştir.

TARTIŞMA

Mukormikozis, *Zygomycetes* sınıfından mantarların neden olduğu bir enfeksiyon hastalığıdır. Mukormikozis, hematolojik ve allojenik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda kandidiyazis ve aspergillozdan sonra en sık görülen üçüncü invaziv mikozdur (10).

Mukormikoz epidemiyolojisi gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde hastalık yaygın değildir ve şu anda çoğunlukla diyabetes mellitus tanılı ve hematolojik maligniteleri olan kemoterapi gören hastalarda görülmektedir. Buna karşın gelişmekte olan ülkelerde, özellikle Hindistan'da, mukormikoz vakaları, sporadik olmasına rağmen, esas olarak kontrolsüz diyabet veya travması olan hastalarda ortaya çıkmaktadır (10).

Mukormikoza yatkınlık yaratan en önemli durumlar, kök hücre transplantasyonu olan veya

olmayan malign hematolojik hastalık, uzun süreli ve şiddetli nötropeni, diyabetik ketoasidozlu veya diyabetik ketoasidozu olmayan kontrolsüz diyabetes mellitus, aşırı demir yüklenmesi, majör travma, uzun süreli kortiko steroid kullanımı, intravenöz ilaç kullanımı, yeni doğanlarda prematürel ve yetersiz beslenmedir (10). Roden ve ark. (6) 929 zygomikozis vakasının inceledikleri çalışmalarında; altta yatan hastalık olarak en sık diyabetes mellitus (%36), ikinci sırada malign hastalıklar (%17) ve solid organ transplantasyonu (%7) olduğunu bildirmişlerdir. Bu olguda da altta yatan kontrolsüz tip 1 diyabet hastalığı bulunmakta ve mukormikozis için risk oluşturmaktaydı.

Klinik görünümüne ve anatomik lokalizasyonuna göre, invaziv mukormikozis serebral, pulmoner, kutanöz, gastrointestinal, dissemine ve endokardit, osteomyelit, peritonit ve böbrek enfeksiyonu gibi nadir formlar olmak üzere altıya ayrılmaktadır (10). En yaygın görülen form rinoserebral tutulumdur. Roden ve ark. (6) da çalışmalarında rinoserebral form %39, pulmoner form %24, kutanöz form %19, gastrointestinal form %7 ve dissemine form %3 olarak tespit etmişlerdir. Ülkemizden Arda ve ark. (8) 12 mukormikozis olgusunu inceledikleri çalışmalarında; hastaların altısında rinoorbital, dördünde rinoserebral, birinde pulmoner ve birinde de hem pulmoner hem rinoserebral tutulum bildirmişlerdir. Rinoserebral tutulum diyabet hastalarında en yaygın görülen formdur. Enfeksiyon, paranazal sinüslerde mantar sporangio sporlarının solunmasından sonra gelişmektedir. Daha sonra hızla bitişik dokulara yayılarak; arkada sfenoid sinüsü, lateralde kavernöz sinüse ve kraniyalde beyni istila etmek için yayılabilmektedir. (10). Bizim olgumuzda da enfeksiyon nazofarenksten hızla paranazal sinüslere ve beyne yayılmış ve hastanın kliniği birkaç gün içinde kötüleşmiştir.

Mukormikoz tanısı mikolojik, histolojik ve görüntüleme laboratuvarlarının birlikteliğine dayanmaktadır. Hastada mukormikozdan şüphelenildiğinde hızlıca ilgili görüntüleme

yöntemleri çalışılmalı, mikolojik kültür ve histolojik inceleme için biyopsi materyalleri toplanmalıdır. Histolojik incelemede, dokuda kurdele benzeri geniş ve düzensiz, kalın duvarlı ve septasız hiflerin görülmesi tanıyı desteklemektedir. Görüntüleme yöntemlerinde özellikle anjio invazyon varlığı mukormikoz enfeksiyonları için karakteristiktir. Mikolojik kültür için 30 °C ve 37 °C olmak üzere iki ayrı sikloheksimid içermeyen standart mikolojik besi yerlerine ekim yapılmalıdır. Histolojik yöntemlerle ispatlanmış olguların %40'ında kültür negatifliği görülebilmektedir. Tek başına kültür sonuçlarıyla tanı kesin olarak konulamaz veya reddedilemez (1,2,5,11). Tüm tanısal yöntemler ve klinik bulgular eşliğinde hasta yönetimi sağlanmalıdır. Bu olguda ise hastadan alınan nazofarengeal sürüntü örneğinin direkt mikroskopik incelemesinde mantar hifleri görülmemiş ancak kültürün mikroskopik incelemesinde rizoid yapıları ile birlikte kalın düzensiz dik açılı dallanan septasız hifler *Mucor* mikozis enfeksiyonunu düşündürmüştür. Hastanın nazofarengeal biyopsi materyallerinin patolojik incelemesinde, mucoral eshiflerinin görülmesi tanıyı desteklemiştir. Daha sonra MALDI-TOF MS ile kesin tanı *Rhizopus oryzae* olarak konulmuştur.

Mukormikoz şüphesi veya tanısı acil tedavi endikasyonudur. Mukormikoz tedavisi, cerrahi debridman, etkin antifungal tedavi ve altta yatan predispozan hastalıkların tedavisine dayanmaktadır (1,5,11). Cerrahi debridman temiz marginli olarak yapılmalıdır. Hastanın takiplerinde tekrarlayan debridmanlar gerekebilir. Medikal tedavide ilk ilaç olarak lipozomal amfoterisin-B önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda; isavuconazol etkinliğinin de amfoterisin-B ile benzer sonuçlar verdiği ve isovuconazolün, renal yetmezliği olan mukormikoz enfeksiyonlarında amfoterisin-B tedavisine alternatif olduğu bildirilmektedir. Tedavi süresi her hasta için değişmekle birlikte üç yıla kadar devam eden vakalar belirtilmektedir. Başlangıç bulguları ve görüntüleme düzeline kadar tedavi devam etmelidir. Isavuconazol ve posakonazol idame tedavisinde kullanılmaktadır

(1). Bu vakada, tedavide lipozomal amfoterisin B kullanılmış ve iki kez cerrahi debridman yapılmış, ancak mucormikozisin hızla ilerlemesi ve ek başka bakterilerin de üremesinden dolayı enfeksiyon kontrol altına alınamamış ve hasta kaybedilmiştir.

Sonuç olarak, kontrolsüz tip 1 diyabeti olan

hastada gelişen mukormikozis vakası bildirilmiştir. Diabetes mellitus gibi immun sistemin baskılandığı hastalarda, bu tip fırsatçı mantar enfeksiyonlarının görülebileceği ve çok hızlı yayılmasından dolayı enfeksiyonun kontrol altına alınmasının çok zor olacağı akılda tutulmalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SC, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*, 2019;19(12):e405-21.
2. Carroll KC, Hobden JA, Miller S, Morse SA, Mietzner TA, Detrick Barbara, et al. *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology*. New York: Mcgraw-Hill Education. 2016.
3. Taşbakan MI, Bilgin A, Soyer NA, Sipahi OR, Kandiloğlu G, Tombuloğlu M, et al. Aplastik anemili bir olguda mukormikoz. *Ege Tıp Derg*, 2007;46(1):57-60.
4. Camara-Lemarroy CR, González-Moreno EI, Rodríguez-Gutiérrez R, Rendón-Ramírez EJ, Ayala-Cortés AS, Fraga-Hernández ML, et al. Clinical features and outcome of mucormycosis. *Interdiscip Perspect Infect Dis*, 2014;2014.
5. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. Ninth edition. Amsterdam: Elsevier Inc. 2021.
6. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*, 2005;41(5):634-53.
7. Adulkar NG, Radhakrishnan S, Vidhya N, Kim U. Invasive sino-orbital fungal infections in immunocompetent patients: a clinico-pathological study. *Eye*, 2019;33(6):988-94.
8. Arda B, Erdem A, Sipahi OR, Taşbakan MI, Pullukçu H, Taşbakan MS, et al. Mukormikoz: 12 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul*, 2011;45(3):504-11.
9. Niyaz L, Yıldırım N, Başmak H. İki olgu nedeniyle orbital mukormikoz. *Türk Klin J Ophthalmol*, 2011;20(2):108-11.
10. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*, 2012;54(Suppl 1):S23-34.
11. Tille PM. *Bailey & Scott's diagnostic microbiology*. Thirteenth edition. St. Louis, Missouri:Elsevier. 2014.