



Rino-orbital Mukormikozis: Dört Olgunun Klinik Bulgu ve Tedavi Sonuçları

Rhino-orbital Mucormycosis: Clinical Findings and Treatment Outcomes of Four Cases

Şeyda Karadeniz Uğurlu*, Sedat Selim*, Aylin Kopar**, Murat Songu**

*Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Rino-orbital mukormikozis nedeniyle takip edilen hastaların bulgu ve tedavi sonuçlarını sunmak. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'nde Ocak 2010-Aralık 2011 tarihleri arasında izlenen ardışık 4 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, tedavi yaklaşımları ve sonuçları değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen bir kadın, 3 erkek hastanın yaşları 57-75 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların ikisinde kronik böbrek yetmezliği ve diabetes mellitus (DM), diğer ikisinde ise sadece DM mevcuttu. Tüm olgularda başvuru esnasında sinüzit, sert damak ve/veya nazofarinksde koyu renkli krut oluşumları ve proptozis mevcuttu. Üç olguda orbita tutulumu olan tarafta 7. sinir paralizisi izlendi. Nazofarinks, sert damak veya sinüslerden alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesi tipik mükor hiflerini gösterdi. Tüm olgulara sistemik olarak liposomal amfoterisin B başlandı. Olguların ikisinde başvuru sırasında ışık hissi negatif olup, ağır orbita tutulumu mevcuttu. Diğer iki olguda ise görme keskinliği 0,8 düzeyinde olup, orbitaya invazyon sınırlıydı. Işık hissi negatif olan iki olguya ekzenterasyon uygulandı. Diğer iki hastaya amfoterisin B ile hem sistemik tedavi, hem de lokal irigasyon uygulandı; her iki hastada tam iyileşme sağlandı. Ekzenterasyon ve sinüs cerrahisi sonrası sistemik tedaviyi ve takibi reddeden bir hastanın kaybedildiği öğrenildi. Rino-orbital mukormikozis olgularında hızlı tanı ve tedavi hastaların yaşam şansını arttırmak açısından önemlidir. Orbita tutulumu halinde sistemik tedavi, cerrahi debridman ve antifungal ilaçlar ile lokal irigasyon uygulaması ekzenterasyon gibi mutilan bir cerrahiden kaçınılması açısından faydalı olabilir. (Turk J Ophthalmol 2015; 45: 169-174)

Anahtar Kelimeler: Mukormikozis, orbita tutulumu, ekzenterasyon

Summary

In this case report, we present the clinical findings and therapeutic outcomes of four rhino-orbital mucormycosis patients. The four patients (1 female, 3 male; age range, 55-77 years) all had diabetes mellitus and two also had chronic renal failure. All patients exhibited proptosis, sinusitis, and dark-colored lesions on the nasopharynx and/or hard palate; three patients had ipsilateral peripheral facial paralysis. Visual acuity was no light perception in the two patients with severe orbital involvement and 0.8 in two patients with limited orbital involvement. Histopathological examination of the hard palate, nasopharynx or sinus biopsy revealed typical Mucor hyphae. Systemic liposomal amphotericin B was initiated in all patients. The patients with limited ocular involvement received amphotericin B both intravenously and by local irrigation; both patients had complete recovery. The other two patients underwent orbital exenteration; one patient died after declining systemic treatment postoperatively. Rapid diagnosis and treatment are important for the survival of rhino-orbital mucormycosis patients. With orbital involvement, surgical debridement and systemic and local treatment with antifungal agents may help avoid mutilating surgery like exenteration. (Turk J Ophthalmol 2015; 45: 169-174)

Key Words: Mucormycosis, orbital involvement, exenteration

Giriş

Mukormikoz, *mucorace* familyasından filamentöz mantarların sebep olduğu hızlı ilerleyen bir mantar enfeksiyonudur. Diabetik ve immün yetmezliği olan hastalarda sık görülmektedir. Mukormikoz organ tutulumuna göre rinoserebral, pulmoner, kutanöz, gastrointestinal ve disemine olmak üzere sınıflandırılmakla beraber en yaygın görülen şekli rino-serebral (%39) tutulumdur.¹ Bu grup hasta etkilenen dokulara göre rinonazal, rinoorbital ve rinoorbitoserebral olarak alt gruplara ayrılabilir.

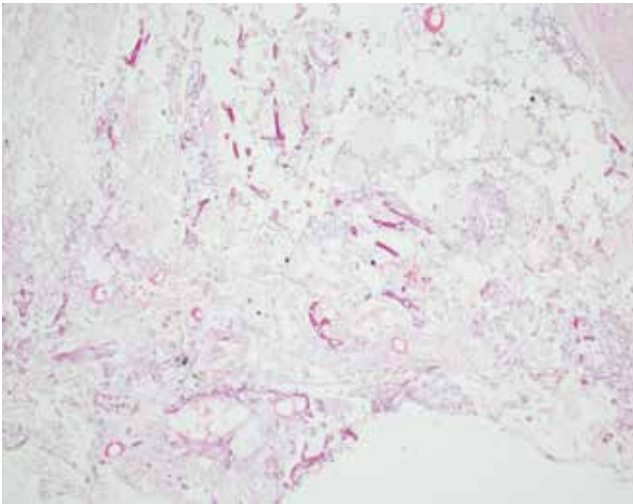
Rinoorbital hastalık mukor sporlarının inhalasyonla burun mukozasına invazyonu ile başlar, paranasal sinüslere yayılım göstererek sinüzit tablosu oluşturur. Orbital tutulum enfeksiyonun paranasal sinüslerden orbita duvarına invazyonu ile görülür. Ağrı, kemozis, görme kaybı, oftalmopleji ve proptozis görülebilir. Oftalmopleji, kasların ve orbita boşluğunun invazyonu ile veya 3,4 ve 6. kranial sinirin etkilenmesi ile olur. Periferik 7. sinir parezisi veya felci, yüzde hipoestezi sık görülen bulgulardır.^{1,2}

Bu çalışmada nazal tutulumu takiben orbital hastalık gelişen dört hastanın bulguları ve tedavi sonuçları sunulmaktadır.

Olgu Sunumları

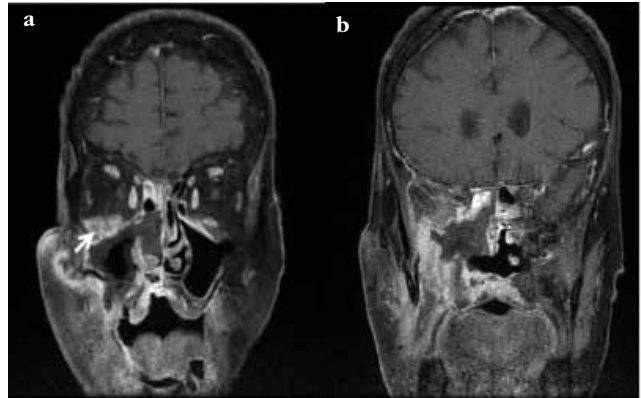
Olgu 1

Yetmiş beş yaşındaki diyabetik bayan hasta sağ yanak ve gözde şişlik şikayeti ile başvurdu. Hastanın muayenesinde sağ sert damakta 2x2 cm çapında krutlu lezyon saptandı. Oftalmik muayenede sağ göz görme keskinliği 8/10, sol göz görme keskinliği 10/10 idi. Sağ gözde proptozis (20/17 mm) ve dışa bakış kısıtlılığı saptandı. Sağ fasiyal paralizisi mevcuttu. Kontrastlı kranial ve orbita manyetik rezonans (MR) incelemede sağ maksiller sinüste premaksiller yumuşak dokulara, infratemporal ve pterigopalatin fossaya, parafaringeal alana uzanan, öncelikle mantar enfeksiyonunu düşündüren

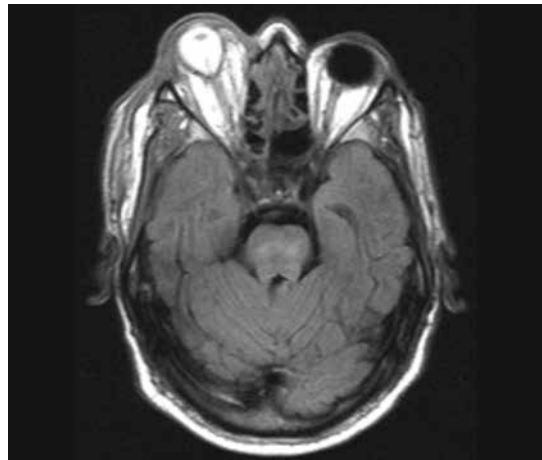


Şekil 1. Olgu 1. Damak biyopsisi. Mukormikozis hiflerinin tipik görünümü olan kalın duvarlı ve kalın çaplı (6-25 mikrometre), düzensiz, paralel olmayan dallanma yapan hifler (Hematoxilen&Eosin boyası)

yaygın enflamatuvar değişiklikler ve çok seviyeli apse görünümü izlendi. Apseiform lezyonun sağ orbitanın lateral duvarının içerisine de uzanım gösterdiği saptandı. Damaktan alınan materyal histopatolojik olarak mukormikozis ile uyumlu bulundu (Şekil 1). Lipozomal amfoterisin B 3 mg/kg/gün olarak başlandı. Ayrıca sağ endoskopik medial maksillektomi ve bölgenin lipozomal amfoterisin B ile irrigasyonu yapıldı. Cerrahi sonrası 3. günde çekilen MR'da orbita inferolateral bölgesine ve inferior fissür aracılığıyla orbital apekse infiltrasyon izlendi; duraya olası infiltrasyon düşünüldü (Şekil 2). İlgili branşların katıldığı konseyde ikinci bir cerrahinin agresif nitelikte olabileceği düşünüldü. Hasta yakınları ikinci bir cerrahi müdahaleyi kabul etmediklerini ifade etti. Bu nedenle medikal tedavinin devamına, dren yolu ile gerek orbita gerek sinüs içinin amfoterisin B ile lokal irrigasyonuna ve hastanın kontrol MR ile izlemine karar verildi. Elde edilen kontrol orbita ve kranial MR görüntülemelerinde lezyonun gerilediği izlendi. Hastanın lipozomal amfoterisin B ile tedavisi 34. günü tamamlandıktan sonra oral posakonazol 2x400 mg/gün geçilerek hasta taburcu edildi. Üç ay sonra yapılan kontrolde proptozisin gerilediği, göz hareketlerinin her yöne serbest olduğu ve diğer oftalmolojik muayenelerin olağan olduğu gözlemlendi.



Şekil 2. (a ve b) Olgu 1. Orbita alt yan bölgesinde infiltrasyon (beyaz ok) ve inferior orbital fissür aracılığıyla apekse ve duraya olası infiltrasyon görünümü



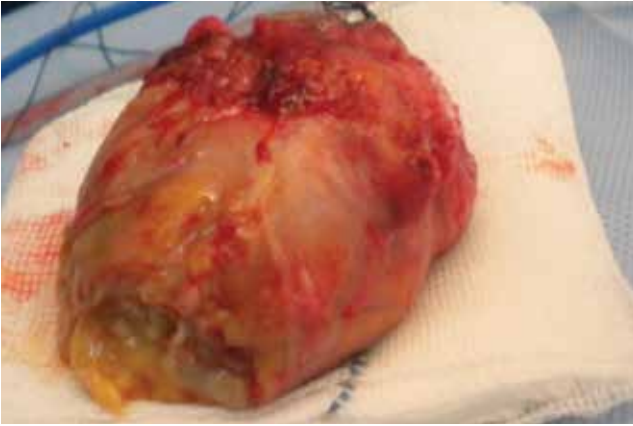
Şekil 3. Olgu 2. Sağ retroorbital dokuda infiltrasyon, ileri derecede proptozis ve glob posteriorunun konik şekil alımı

Olgu 2

Altmış üç yaşında erkek hasta 1 ay önce gelişen sağ gözde ağrı, kızarıklık, şişlik sağ yanakta his kaybı şikayeti ile başvurdu. Sağ fasiyal paralizi, sert damakta ve burun içinde nekrotik krut ve lezyonlar saptanması üzerine hasta mukormikoz ön tanısıyla yatırıldı. Hastanın diabetes mellitus (DM) tanısı mevcut olup, kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize girdiği öğrenildi. Kulak Burun Boğaz kliniği tarafından cerrahi debridman yapıldı ve materyal patolojik incelemeye gönderildi. Hastanın muayenesinde sağ gözde ağır proptozis, kapak ödemi ve her yöne kısıtlı göz hareketleri izlendi. Görme keskinliği sağda ışık hissi negatif, solda 5/10 idi. Biyomikroskopik muayenede sağda yoğun kemozis ve korneada opaklaşma saptandı. Kontrastlı MR raporunda sağ orbitada ekzoftalmus oluşturacak şekilde optik sinir ve retroorbital dokuda infiltratif değişiklikler izlenmekteydi; öne itilen sağ glob kontürleri konik bir şekil almıştı (Şekil 3). Histopatolojik tanısı mukormikozis ile uyumlu gelen hastaya sistemik liposomal amfoterisin B 3 mg/kg/gün başlandı. Hastanın onamı alınarak sağ göze ekzanterasyon yapıldı (Şekil 4a, 4b). Hasta lipozomal amfoterisin tedavisinin 9. gününde tedaviyi kabul etmeyerek kendi isteği ile taburcu oldu. Altı ay sonra hastanın eks olduğu öğrenildi.

Olgu 3

Elli dokuz yaşında erkek hasta 9 gün önce başlayan sol göz kapağında düşüklük, şişlik ve yüzde ağrı şikayetleri ile



Şekil 4a. Olgu 2. Ekzanterasyon materyali



Şekil 4b. Olgu 2. Orbital içerik çıkarıldıktan sonra sokette nekrotik değişim varlığı ve apekte süpürasyonun devamlılık gösterdiği izleniyor

başlıyordu. Hastanın 15 yıldır DM ve hipertansiyon öyküsü olduğu, son bir yıldır kronik böbrek yetmezliği nedeniyle tedavi edildiği öğrenildi. Kulak Burun Boğaz kliniği tarafından yapılan muayenesinde sol nazal pasajda ve sert damakta nekrotik dokular izlendi. Sol fasiyal paralizi mevcuttu. Yapılan paranasal sinüs BT'de sol maksiler, etmoid ve sfenoid sinüslerde destrüksiyon yaratan lobüle, yumuşak doku kitlesi saptandı. Orbita MR da kitlenin solda orbitaya invaze olduğu, sol orbita lateral, mediyal ve alt duvarı erode ettiği izlendi (Şekil 5a, 5b). Oftalmik muayenede sol gözde ışık hissi negatif idi; proptozis ve göz hareketlerinde her yöne kısıtlılık mevcuttu (Şekil 6). Kulak Burun Boğaz kliniği tarafından sinüs cerrahisi ve debridman yapıp biyopsi materyali alındı. Mukormikozis tanısı kesinleşince 3 mg/kg/gün liposomal amfoterisin B başlandı ve sol tarafa ekzanterasyon uygulandı. İzleminde soket iyileşmesi amacıyla soket debridmanı tekrarlandı ve amfoterisin B ile



Şekil 5. (a ve b) Olgu 3. Koronal orbita MR kesitlerinde intrakanal, ekstrakanal yağ dokuda sinyal artımı, rektuslarda ödematöz kalınlaşmalar ve orbital apekse uzanan infiltrasyon izleniyor



Şekil 6. Olgu 3. Hastanın sol gözünde belirgin proptozis ve total oftalmopleji izleniyor

irrigasyon sürdürüldü.

Olgu 4

Elli yedi yaşında erkek hastanın 1 ay önce sol yüzde ağrı ve şişlik nedeniyle sinüzit tedavisi gördüğü, şikayetleri gerilemeyince hastanemize başvurduğu öğrenildi. Özgeçmişinde DM olan hastanın muayenesinde sol gözde periorbital ödem, ptozis ve sol yanak bölgesinde, üst dudağı ve sol labial komissürü tutan hiperemik endüryasyon saptandı. Sert ve yumuşak damağın çoğunu içeren, nekrotik ve siyah görünümde ülserasyon izlendi. Hastanın göz muayenesinde görme keskinliği sağda 10/10, solda 8/10 bulundu. Sağ göz bulguları doğal iken, solda kapaklarda hiperemi ve ödem mevcuttu. Göz hareketleri serbest ve ağrısız idi. Işık reaksiyonları bilateral +/+, Marcus Gunn (-) saptandı. İncelenen paranazal BT ve yüz MR'de optik sinir ve oküler kaslar doğal görünümde olup, orbita alt duvarında şüpheli tutulum alanı izlendi (Şekil 7). Enfeksiyon hastalıkları kliniği önerisi doğrultusunda piperasilin-tazobaktam 3x4,5 gr iv, metronidazol 2x500 mg ve 3 mg/kg/gün Amfoterisin B başlandı. Hastaya sol Caldwell Luc ve endoskopik medial maksilektomi ile birlikte sert damak rezeksiyonu uygulandı. Peroperatif oftalmologlar tarafından değerlendirilen hastada majör orbital invazyon izlenmedi. Patoloji raporu mukormikozis ile uyumlu gelen hastanın sistemik tedavisine devam edildi. Bir hafta sonra tekrar debridman ve bölgenin amfoterisin B ile lavajı yapıldı. İki gün sonraki muayenesinde hastanın sol alt kapak endüryasyonunun klinik olarak gerilediği saptandı (Şekil 8a ve 8b). Postoperatif 1. haftada ise kemozisin tamamen kaybolduğu görüldü. Sistemik liposomal amfoterisin B tedavisi ve lokal maksiller irrigasyona devam edildi. Hasta amfoterisin B tedavisini takiben oral posakonazol (2x400 mg/gün) ile taburcu edildi.

Tartışma

Mukormikozis fulminan seyirli, yüksek mortalite riski taşıyan bir tablodur. En sık predispozan etken DM (%60-80) olup, hematolojik hastalıklar, neoplaziler, kronik böbrek yetmezliği, antineoplastik ajanlar, immünsüpresif tedavi, kortikosteroid kullanımı, protein-kalori malnütrisiyonu, organ ve kemik iliği transplantasyonu, AIDS gibi diğer immünsüpresyon yaratan durumlar da etyolojide yer almaktadır.³ Yohai ve ark.'nın² 145



Şekil 7. Olgu 4. Sol maksillektomi ve sert damak rezeksiyonu yapılan hastanın MR görüntülemesinde orbita alt duvarında şüpheli tutulum alanı (beyaz ok)



Şekil 8. (a ve b) Olgu 4. Hastanın tedavi öncesi (a) ve cerrahi debridman ve amfoterisin B ile irrigasyon sonrasında postop 2. gündeki görünümü (b). Kapak ödemi ve hiperemide belirgin düzelme izleniyor

olguluk serisinde en sık predispozan faktör olarak DM (%60) saptanmıştır. Benzer olarak Ferry ve ark.'nın⁴ serisinde DM %83 ile önde gelen predispozan faktör olarak bulunmuştur. Gumral ve ark.'nın⁵ derlemesinde 2000-2010 yılları arasında Türkçe literatürde yayınlanmış toplam 79 olgunun 32'sinde predispozan faktör olarak DM, diğer 32'sinde ise hematolojik patolojiler saptanmıştır. Mukormikozis enfeksiyonu için bir diğer risk faktörünü de böbrek yetmezliği oluşturmaktadır. Bu tür hastalarda asidoz haricinde kronik desferoksamin kullanımı zigomikozisin gelişimine yardımcı olmaktadır.^{6,7} Bizim olgu serimizdeki tüm hastalarda DM mevcuttu. İki hastada ayrıca kronik böbrek yetmezliği bulunmaktaydı. Bu iki hastada mukormikozisin seyri daha ağır olmuş ve yoğun orbital invazyon nedeniyle ekzanterasyon yapılmıştı.

Orbital tutulum halinde klinik semptom ve bulgular arasında periorbital ödem, ağrı, proptozis, oftalmopleji ve görme azlığı bildirilmektedir. Yohai ve ark.'nın² çalışmasında hastaların %43'ünde periorbital ödem, %11'inde periorbital bölgede ağrı, %64'ünde proptozis, %67'de oftalmopleji ve %65'inde görme azlığı bildirilmiştir. Aynı seride hastaların %22'sinde fasiyal paralizi, %20'sinde ise fasiyal hipoestezi saptanmıştır. Çalışmamıza dahil olan dört hastanın ikisinde ağır görme kaybı, proptozis ve frozen orbita gelişmiş, bir diğer hastada göz hareketlerinde kısıtlılık izlenmiştir. Üç hastada fasiyal sinir tutulumu ve yüzde hipoestezi saptanmıştır.

Mukormikozisin erken tanı ve tedavisi prognoz açısından önemlidir. Altı gün içinde tedaviye başlanan hastalar arasında sağkalım oranı %76-81 iken, 12 günden fazla geciken tedavide

sağkalım oranı %36-42'ye düşmektedir.^{8,9} Çalışmamıza dahil olan dört hastanın semptomlarının başlangıcı ile hastaneye başvurma arasındaki geçen süre en az 9 gün, en fazla 1 ay arasında değişmekteydi. Literatür verileri dikkate alındığında hastaların hastaneye geç başvurdıkları ve bundan dolayı tedavi başlangıcının kısmen aksamış olduğu söylenebilir.

Günümüzde amfoterisin B mukormikozun sistemik tedavisinde altın standart haline gelmiştir. Tedavide amfoterisin B kullanımından önce mukormikozda hayatta kalım oranı sadece %6 iken, amfoterisin B sonrası bu oran dramatik bir artış gösterip %60'lara kadar yükselmiştir.^{10,11,12} Liposomal amfoterisin B kan beyin bariyerinden geçişinin daha iyi olması nedeniyle tedavide birinci seçenek olarak değerlendirilmektedir.^{11,13} Sistemik tedavide kullanılabilen bir başka ilaç posakonazoldur. Avrupada yapılan geniş bir çalışmada flukonazolün etkisiz, itrakonazolün kısmi etkili, posakonazolün ise etkili olduğu saptanmıştır.^{14,15,16,17,18} Hastalarımızda amfoterisin B tedavisi tamamlandıktan sonra oral posakonazol idame antifungal tedavi olarak tercih edildi.

Mukormikozis tedavisinde nekrotik dokuların debridmanı tedavinin çok önemli bir aşamasıdır. Çalışmamıza dahil olan olguların tümüne nekrotik alanların cerrahi debridmanı, gerekli olgularda endoskopik maksillektomi ve sert damak rezeksiyonu uygulanırken, iki olguya da ekzenterasyon cerrahisi yapıldı. Ekzenterasyon uygulanan iki hasta da ağır orbital mukormikoz invazyonu ve total görme kaybı olan hastalar idi. Mukor yükünün azaltılması, serebral tutulumun önlenmesi ve hastalığın fatal progresyonunun engellenmesi için bu hastalarda ekzenterasyon yapılması zorunlu görüldü. Diğer iki hastada orbitaya uzanım olmasına rağmen iyi görsel potansiyel ve tedaviye olumlu yanıt nedeniyle yakın takip, medikal tedavi ve bölgesel amfoterisin B irrigasyonu tercih edildi.

Mukormikozisinin vasküler obstrüksiyon oluşturması nedeniyle ilaçların etkilenen dokulara ulaşmasında zorluk yaşanabilmektedir. Bu nedenle cerrahi ve sistemik tedavinin yanısıra ilgili enfekte alanların lokal olarak amfoterisin B ile irrigasyonu tedavide kullanılmaktadır. Seif ve ark.¹⁹ 7 mukormikoz olgusuna sistemik tedavi ve cerrahinin yanısıra lokal amfoterisin B irrigasyonu uygulamış, 6 hastada fungal progresyonun durduğu veya regrese olduğunu, sadece 1 hastada ekzenterasyon yapıldığını bildirmişlerdir. Kaya ve ark.'nın²⁰ çok merkezli çalışmasında diğer standart tedavi uygulamaları yanında 4 hastaya lokal olarak amfoterisin B ile irrigasyon yapıldığını, ancak bu hastaların tümünün kaybedildiğini bildirmiştir. Songu ve ark.'nın²¹ yayınladığı 3 olguluk seride sistemik tedavi yanısıra debridman ve lokal amfoterisin B irrigasyonu uygulanmış, fungal enfeksiyon yayılımı başarıyla durdurulmuş ve hiçbir hastada ekzenterasyon gerekmemiştir. Konuk ve ark.'nın²² her ikisi de kaybedilen 2 olgusunda lokal irrigasyon yapılmadığı; Özay ve ark.'nın²³ 2 olgusundan birinde ise lokal irrigasyonun kullanıldığı bildirilmektedir. Çalışmamızda dört hastanın üçüne lokal amfoterisin B ile irrigasyon uygulandı. Lokal irrigasyon bir hastada ekzenterasyon sonrası sokete doğrudan uygulanarak soketin iyileşmesinde etkili olurken, diğer iki hastada ise maksiller sinüs yoluyla uygulanmış ve orbita enfeksiyonunun kaybolmasına katkıda bulunmuştur.

Mukormikozis gibi yüksek mortaliteli bir enfeksiyonun orbitayı tutması halinde ekzenterasyon kararının verilmesi gerekebilmektedir. Bu zor kararın verilmesinde hastanın görsel potansiyeli kadar hastalığın diğer dokulara olan uzanım yoğunluğu ve oluşturduğu hayati tehdit de dikkate alınmalıdır. Globun korunması planlandığında sistemik tedavi ve lokal debridmana ek olarak irrigasyon şeklinde lokal antifungal tedavi uygulanabilir. Lokal olarak dokulara antifungal ajanın ulaştırılması faydalı olmakla beraber, hastaların genel durumu, hastalığın seyri ve tedaviye yanıt yakından izlenmeli ve hayati tehdit eder şekilde enfeksiyonun ilerlemesi halinde ekzenterasyondan kaçınılmamalıdır.

Konsept: Şeyda Karadeniz Uğurlu, Sedat Selim, Aylin Kopar, Murat Songu

Dizayn: Şeyda Karadeniz Uğurlu, Sedat Selim, Aylin Kopar, Murat Songu

Veri Toplama veya İşleme: Sedat Selim

Analiz veya Yorumlama: Şeyda Karadeniz Uğurlu

Literatür Arama: Sedat Selim

Yazan: Şeyda Karadeniz Uğurlu, Sedat Selim

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıklarını bildirmişlerdir

Kaynaklar

1. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, Sein M, Sein T, Chiou CC, Chu JH, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis. 2005;41:634-653.
2. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. Surv Ophthalmol. 1994;39:3-22.
3. Ferguson BJ. Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. Otolaryngol Clin North Am. 2000;33:349-365.
4. Ferry AP, Abedi S. Diagnosis and management of rhino-orbitocerebral mucormycosis (Phycomycosis). A report of 16 personally observed cases. Ophthalmology. 1993;90:1096-1104.
5. Gumral R, Yildizoglu U, Saracli MA, Kaptan K, Tosun F, Yildiran ST. A case of rhino-orbital mucormycosis in a leukemic patient with a literature review from Turkey. Mycopathologia. 2011;172:397-405.
6. Turunc T, Demiroglu YZ, Aliskan H, Colakoglu S, Arslan H. Eleven cases of mucormycosis with atypical clinical manifestations in diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract. 2008;82:203-208.
7. Ibrahim AS, Spellberg B, Edwards J Jr. Iron acquisition: a novel perspective on mucormycosis pathogenesis and treatment. Curr Opin Infect Dis. 2008;21:620-625.
8. Hendrickson RG, Olshaker J, Duckett O. Rhinocerebral mucormycosis: a case of a rare, but deadly disease. J Emerg Med. 1999;17:641-645.
9. Pillsbury HC, Fischer ND. Rhinocerebral mucormycosis. Arch Otolaryngol. 1977;103:600-604.
10. Revankar SG, Hasan MS, Smith JW. Cure of disseminated zygomycosis with cerebral involvement using high dose liposomal amphotericin B and surgery. Med Mycol. 2007; 45:183-185.
11. Petrikos GL. Lipid formulations of amphotericin B as first-line treatment of zygomycosis. Clin Microbiol Infect. 2009;15:87-92.

12. Ibrahim AS, Avanessian V, Spellberg B, Edwards JE Jr. Liposomal amphotericin B, and not amphotericin B deoxycholate, improves survival of diabetic mice infected with *Rhizopus oryzae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:3343-3344.
13. Fisher EW, Toma A, Fisher PH, Cheesman AD. Rhinocerebral mucormycosis: use of liposomal amphotericin B. *J Laryngol Otol*. 1991;105:575-577.
14. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, Lass-Flörl C, Bouza E, Klimko N, Gaustad P, Richardson M, Hamal P, Akova M, Meis JF, Rodriguez-Tudela JL, Roilides E, Mitrousia-Ziouva A, Petrlikos G; European Confederation of Medical Mycology Working Group on Zygomycosis. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1859-1867.
15. Dannaoui E, Meletiadis J, Mouton JW, Meis JF, Verweij PE; Eurofung Network. In vitro susceptibilities of zygomycetes to conventional and new antifungals. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:45-52.
16. Cornely OA, Vehreschild JJ, Rüping MJ. Current experience in treating invasive zygomycosis with posaconazole. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:77-81.
17. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, Raad I, Abzug MJ, Anstead G, Herbrecht R, Langston A, Marr KA, Schiller G, Schuster M, Wingard JR, Gonzalez CE, Revankar SG, Corcoran G, Kryscio RJ, Hare R. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50:126-133.
18. Van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis*. 2006;42:61-65.
19. Seiff SR, Choo PH, Carter SR. Role of local amphotericin B therapy for sino-orbital fungal infections. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1999;15:28-31.
20. O Kaya, S Alp-Cavus, Ö Turhan, M Tasbakan, H Pullukcu, B Ertugrul, S Senol, B Cetin, B Özhak-Baysan, S Sayin-Kutlu, D Metin, M Avci, G Mermut, V Avkan-Oguz, N Yapar. on behalf of the West Anatolian Fungal Study Group Evaluation of zygomycosis patients: a retrospective multicentre study. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 27th International Congress of Chemotherapy (ICC), 2011.
21. Songu M, Unlu HH, Gunhan K, Ilker SS, Nese N. Orbital exenteration: A dilemma in mucormycosis presented with orbital apex syndrome. *Am J Rhinol*. 2008;22:98-103.
22. Konuk O, Pehlivanlı Z, Özdek Ş, Gürel G, İleri F, Ünal M. Sino-orbital mantar enfeksiyonlarında tanı ve tedavi yaklaşımları. *MN Oftalmoloji*. 2004;4:351-355.
23. Özyay S, Veyseller B, Önder F. Rino-orbito-serebral mukormikozisli iki olgunun klinik özellikleri. *Türk J Ophthalmol*. 2007;37:299-304.