

Türkiye'den Bildirilen Zigomikoz Olgularının Havuz Analiz Yöntemi ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Zygomycosis Cases by Pooled Analysis Method Reported from Turkey

Arzu Nazlı ZEKA, Meltem TAŞBAKAN, Hüsnü PULLUKÇU, Oğuz Reşat SİPAHI,
Tansu YAMAZHAN, Bilgin ARDA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.
Ege University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 03.04.2013 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 16.07.2013

ÖZET

Zigomikoz, hızlı ilerleyen ve sıklıkla ölümcül seyreden, *Mucorales* takımında bulunan *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* ve *Absidia* cinsi küf mantarlarının neden olduğu invazif bir fungal enfeksiyondur. Kontrolsüz diyabet, hematolojik maligniteler, uzun süreli kortikosteroid kullanımı veya immünoüpresif tedavi, mukormikoz için predispozan faktörlerdir. Bu çalışmada, Türkiye'den yerli ve yabancı dergilerde son 17 yılda yayınlanmış zigomikoz olgularının yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar, klinik bulgular, tanı yöntemleri, tedavi şekilleri ve mortalite açısından havuz analizi yöntemi ile incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda iki ulusal (<http://uvf.ulakbim.gov.tr>, <http://www.turkmedline.net>) ve iki uluslararası (www.ncbi.nlm.nih.gov, <http://apps.webofknowledge.com>) veri tabanı kullanılmıştır. Yapılan taramada, 1995-2012 yılları arasında yayınlanmış, çalışma kriterlerine uygun ve tam metnine ulaşılan 64 makale (34'ü uluslararası, 30'u ulusal veri tabanlarında) analize dahil edilmiştir. Bu çalışmalardaki, Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Derneği (EORTC)'nin kriterlerine göre kesin invazif fungal enfeksiyon tanısı olan toplam 151 (71'i kadın ve 80'i erkek, yaş ortalaması 45.4 ± 21.4 yıl) zigomikoz olgusu değerlendirilmiştir. Hastaların 91 (%60)'i rinoserebral, 42 (%27.8)'si sinoorbital, 7 (%4.6)'si akciğer, 6 (%3.9)'sı disemine, 3 (%1.9)'ü deri, 2 (%1.3)'si gastrointestinal sistem zigomikozu tanısını almıştır. En sık görülen semptom ve bulgular; gözde ve yüzde şişlik (n= 95, %63), ateş (n= 72; %48), nazal obstrüksiyon (n= 60; %40), baş ağrısı (n= 58; %38) ve oftalmopleji (n= 48; %32) olarak izlenmiştir. En sık saptanan risk faktörlerinin, diyabet (%49) ve hematolojik malignite (%39.7) varlığı olduğu belirlenmiştir. Mikolojik kültür 82 olguda yapılmış ve 51 olgunun klinik örneklerinin kültüründe üreme saptanmıştır. Kültürde üreyen etkenlerin dağılımı; *Mucor* spp. (n= 19, %37.2), *Rhizopus* spp. (n= 13, %25.5), *Zygomycetes* (n= 9, %17.6), *Rhizopus oryzae* (n= 4, %7.8), *Rhizopus* spp. + maya (n= 3, %5.9), *Rhizomucor* spp. (n= 2, %3.9) ve *Rhizosporium* spp. (n= 1, %1.9) şeklindedir. Tanı için, 133 olguda patolojik inceleme ve 126 olguda radyolojik görüntüleme kulla-

İletişim (Correspondence): Dr. Arzu Nazlı Zeka, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, 35040 İzmir, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 232 444 1343, **E-posta (E-mail):** arzunazli@hotmail.com

nılmıştır. Olguların 115'ine cerrahi girişim ile birlikte antifungal tedavi verilmiş; 30 olgu sadece antifungal tedavi, dört olgu sadece cerrahi tedavi almıştır. Antifungal tedavi olarak; 77 olguya klasik amfoterisin B (AMP-B), 60 olguya lipozomal AMP-B, altı olguya lipozomal AMP-B + posakonazol kombinasyonu ve iki olguya da lipid kompleks AMP-B başlanmıştır. Değerlendirilen olgularda mortalite oranı %54.3 (82/151) olarak tespit edilmiştir. Bu analiz sonucunda elde edilen veriler, mukormikozun tanı ve tedavisinde, ilerlemelere rağmen mortalitenin hala oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla riskli hasta gruplarında, erken tanı için mukormikozun akılda tutulması ve tedavide cerrahi girişimle birlikte uygun antifungal tedavinin en kısa zamanda başlanması gereklidir.

Anahtar sözcükler: Zigomikoz; havuz analizi; risk faktörleri; antifungal tedavi; Türkiye.

ABSTRACT

Zygomycosis is a rapidly-progressive invasive fungal disease with high mortality rates. *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* and *Absidia* species classified in *Mucorales* order, are the main causative agents of zygomycosis. Uncontrolled diabetes, hematologic malignancies, long term corticosteroid use and immunosuppressive therapies are the main predisposing factors for mucormycosis. In this study, we aimed to evaluate the mucormycosis cases from Turkey published in national and international databases in the last 17 years by means of age, gender, co-morbidities, signs and symptoms, diagnostic methods, therapeutic modalities, and mortality rate by pooling analysis. In our study, two national (<http://uvf.ulakbim.gov.tr>, <http://www.turkmedline.net>) and two international (www.ncbi.nlm.nih.gov, <http://apps.webofknowledge.com>) databases were used. A total of 64 manuscript (34 from national and 30 from international databases) published between 1995 and 2012, which were eligible for the study criteria and accessible as full text were included in the study. A total of 151 mucormycosis patients (71 female, 80 male; mean age: 45.4 ± 21.4 years) from these studies, with definitive diagnosis of invasive fungal infections according to the criteria of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) have been evaluated. Of 151 patients 91 (60%) were diagnosed as rhinocerebral, 42 (%27.8) were sino-orbital, 7 (4.6%) were pulmonary, 6 (3.9%) were disseminated, 3 (1.9%) were skin, and 2 (1.3%) were gastrointestinal mycormycosis. The most common symptoms and signs were; swelling of eye and face (n= 95, 63%), fever (n= 72, 48%), nasal obstruction (n= 60, 40%), headache (n= 58, 38%) and ophthalmoplegia (n= 48, 32%). The most common co-morbidity was diabetes (49%) followed by hematological malignancies (39.7%). Mycological cultures were performed for 82 patients, and fungal growth were detected in the clinical specimens of 51 cases. The distribution of strains isolated in culture were as follows: *Mucor* spp. (n= 19, 37.2%), *Rhizopus* spp. (n= 13, 25.5%), *Zygomycetes* (n= 9, 17.6%), *Rhizopus oryzae* (n= 4, 7.8%), *Rhizopus* spp. + yeast (n= 3, 5.9%), *Rhizomucor* spp. (n= 2, 3.9%) and *Rhizosporium* spp. (n= 1, 1.9%). In 133 patients, histopathological investigation and in 126 patients radiological examinations were performed for diagnosis. Both surgical debridement and antifungal therapy were employed in 115 patients. Four patients had received only surgical debridement and 30 only antifungal therapies. Classical amphotericin B (AMP-B) therapy for 77 cases, liposomal AMP-B for 60 cases, liposomal AMP-B + posaconazole for six cases and lipid complex AMP-B for two cases have been started as antifungal therapies. Total mortality rate was detected as 54.3% (82/151). In conclusion, despite new diagnostic tools and therapeutic agents, mortality rates in mucormycosis are still very high. For the management, mucormycosis should be considered early in risky patients, and surgical debridement together with effective antifungal therapy should be applied as soon as possible.

Key words: Zygomycosis; pooled analysis; risk factors; antifungal therapies; Turkey.

GİRİŞ

Zigomikoz, hızlı ilerleyen ve sıklıkla ölümcül seyreden, invazif fungal bir enfeksiyondur. Diyabet ve immün yetmezlikli hasta sayısının gün geçtikçe artması, sorun mikroor-

ganizmalarla oluşan enfeksiyon oranlarının da artmasına neden olmuştur. Zigomikozun rino-orbito-serebral, deri, akciğer, gastrointestinal ve disemine olmak üzere başlıca beş klinik formu bulunmaktadır¹. Bu çalışmada, son 17 yılda Türkiye'den yayınlanmış zigomikoz olgularının yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, tutulum yeri, klinik bulgular, tanı yöntemleri, tedavi şekilleri ve mortalite oranlarının havuz analizi yöntemiyle incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Türkiye'de son 17 yılda yerli ve yabancı dergilerde yayınlanmış zigomikoz olguları iki ulusal veri tabanında (<http://uvf.ulakbim.gov.tr>, <http://www.turkmedline.net>) ve iki uluslararası veri tabanında (www.ncbi.nlm.nih.gov, <http://apps.who.int/iris/handle/10665/246450>) araştırıldı. Ulusal veri tabanlarında anahtar kelimeler "mukor", "mukormikoz" ve "zigomikoz" olarak; uluslararası veri tabanları ise "mucor", "mucormycosis" ve "zygomycosis" kelimelerine "Turkey" eklenerek tarandı. İlgili yayınlarda tanı ve tedavi ile ilgili yeterli açıklama yapılmayan yayınlar ile 1995 öncesi yayınlar değerlendirme dışında bırakıldı. Buna göre, 1995-2012 yılları arasında yayınlanan toplam 71 makaleden, çalışma kriterlerine uygun olan ve tam metnine ulaşılan 64 makale (34 uluslararası, 30 ulusal veri tabanlarından) değerlendirilmeye alındı²⁻⁶⁵. Bu makalelerde EORTC (Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu) kriterlerine göre kanıtlanmış invazif fungal enfeksiyon tanılı 151 zigomikoz olgusu çalışmaya dahil edildi.

Zigomikoz olgularında yaş, cinsiyet, klinik bulgular, klinik formlar, altta yatan hastalıklar ve tedavi şekilleri değerlendirildi. Tanı yöntemlerinden mikrobiyolojik tanı (direkt muayene ve mikolojik kültür), patolojik tanı ve radyolojik görüntüleme yöntemleri incelendi; ek olarak cerrahi ve medikal tedavinin mortalite oranlarına etkisi irdelendi.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 151 olgunun 71'i kadın, 80'i erkek olup, yaş ortalaması 45.4 ± 21.4 (yaş aralığı: 0-84) yıldır. Olguların tanınma dağılımları incelendiğinde, 91'inin rino-serebral, 42'sinin sinoorbital, 7'sinin akciğer, 3'ünün deri, 6'sının disemine ve 2'sinin gastrointestinal sistem zigomikozu tanısı aldığı belirlenmiştir. Hastalarda en sık görülen semptom ve bulgular ile altta yatan hastalıklar Tablo I'de verilmiştir.

Tanı yöntemleri incelendiğinde; mikolojik kültür 82 olguda yapılabilmiş ve bunların 51'inde kültürde üreme saptanmıştır. Kültürde üreyen etkenlerin dağılımı Tablo II'de verilmiştir. Tanı için ayrıca olguların 133'ünde patolojik inceleme, 126'sında radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır.

Olguların 115'ine cerrahi girişim ile birlikte antifungal tedavi verilmiş; 30 olguya sadece antifungal tedavi, 4 olguya ise sadece cerrahi girişim uygulanmıştır (Tablo III). Antifungal tedavi olarak; 77 olguya klasik amfoterisin B (AMP-B), 60 olguya lipozomal AMP-B, altı olguya lipozomal AMP-B + posakonazol kombinasyonu ve iki olguya da lipid kompleks AMP-B başlanmıştır. Klasik AMP-B tedavisi başlanan olgulardan 12'sinde yan etkiler (10 olguda böbrek yetmezliği, 2 olguda allerjik reaksiyon), bir olguda ise tedavi yanıtı zayıf nedeniyle lipozomal AMP-B'ye geçilmiştir. Sadece bir hastaya, lipozomal

Tablo I. Zigomikozlu 151 Olguda En Sık Görülen Semptom/Bulgular ve Altta Yatan Hastalıklar*

Semptom ve bulgular	Sayı (%)	Altta yatan hastalıklar	Sayı (%)
Gözde ve yüzde şişlik	95 (63)	Diyabet	74 (49)
		Ketoasidoz	13 (8.6)
Ateş	72 (48)	Hematolojik malignite	60 (39.7)
Nazal obstrüksiyon	60 (40)	Nötropeni	53 (35.1)
Baş ağrısı	58 (38)	Steroid kullanımı	38 (25.1)
Oftalmopleji	48 (32)	Böbrek yetmezliği	16 (10.6)
Pitoz	45 (30)	Aplastik anemi	8 (5.3)
Görme kaybı	39 (26)	Organ nakli	4 (2.6)
Damak nekrozu	38 (25)	Düşük doğum ağırlığı	1 (0.7)
Diğer nörolojik bulgular	37 (25)	Desferoksamin tedavisi	1 (0.7)

*Hastalarda birden fazla semptom ve risk faktörü bulunmaktadır.

Tablo II. Mikolojik Kültürlerde Üretilen Etkenler

Etken	Sayı (%)
<i>Mucor</i> spp.	19 (37.2)
<i>Rhizopus</i> spp.	13 (25.5)
<i>Zygomycetes</i>	9 (17.6)
<i>Rhizopus oryzae</i>	4 (7.8)
<i>Rhizopus</i> spp. + maya	3 (5.9)
<i>Rhizomucor</i> spp.	2 (3.9)
<i>Rhizosporium</i> spp.	1 (1.9)
Toplam	51 (100)

Tablo III. Zigomikozlu Olgularda Tedavi Şekilleri ve Mortalite Oranları

Tedavi şekli	Sayı (%)	Mortalite (%)
Antifungal ve cerrahi tedavi	115 (76.2)	61 (53)
Sadece antifungal tedavi	30 (19.9)	17 (56.7)
Sadece cerrahi tedavi	4 (2.6)	-
Tedavi almayan	2 (1.3)	2 (100)
Toplam	151 (100)	82 (54.3)

AMP-B tedavisi başlandıktan sonra posakonazol ile idame tedavisi verilmiştir. İki olgu ise tedavi almadan kaybedilmiştir. Bir olguya hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmıştır. Tedavi süresi bildirilen yayınlarda, olguların ortalama tedavi süresi 47.8 gündür.

Değerlendirilen olgularda mortalite oranı %54.3 (n= 82) olarak izlenmiştir (Tablo III). Kaybedilen hastaların 29 (%35.4)'unda nötropeni saptanmıştır. Sağ kalan olgularda or-

talama tedavi süresi, mortalite ile sonuçlanana göre daha yüksektir. Sadece cerrahi tedavi alan 4 olgu iyileşmiş, sadece antifungal tedavi alan 30 olgunun 17'si mortalite ile sonuçlanmıştır.

TARTIŞMA

Zigomikoz, tanı ve tedavisi güç olan fungal enfeksiyonlardan biridir. Özellikle hematolojik maligniteli hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında, *Aspergillus* ve *Candida* enfeksiyonlarından sonra üçüncü sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir³. Zigomikoz ile ilgili yapılmış en geniş serili çalışma, Roden ve arkadaşlarının¹ zigomikozlu 929 olguyu derledikleri çalışmadır. Ülkemizden yapılan ulusal ve uluslararası zigomikoz yayınları genellikle tek ya da az sayıda olguları kapsamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda son 17 yılda ülkemizden yayınlanmış ulusal ve uluslararası zigomikoz olgularının havuz analiz yöntemiyle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Farklı serilerde oranlar değişmekle birlikte, en sık rinoserebral form bildirilmekte, onu akciğer, deri, gastrointestinal ve disemine zigomikoz izlemektedir¹. Çalışmamızda da, rinoserebral (%60) ve sinoorbital (%27.8) zigomikoz en sık görülen klinik tablolar olmuştur. Diyabet, özellikle de kontrolsüz diyabet ve ketoasidoz, zigomikoz olguları için en iyi bilinen risk faktörüdür. Bununla birlikte immün süpresyona neden olan hematolojik maligniteler, nötropeni, kortikosteroid kullanımı, böbrek yetmezliği, HIV enfeksiyonu, desferoksamin tedavisi, travma veya yanık gibi nedenlerle deri bütünlüğünün bozulması da diğer risk faktörleri arasında yer alır⁵. Çalışmamızda en sık görülen risk faktörü diyabet (%49) olarak saptanmış olup, olguların %8.6'sında ketoasidoz bulunmaktadır.

Zigomikoz tanısında altın standart kültürde etkenin izole edilmesidir. Ancak alınan örneklerin mikoloji laboratuvarına gönderilmemesi önemli bir problemdir. Bu analiz çalışmasında, olguların yaklaşık yarısında mikolojik değerlendirmenin yapılmadığı dikkati çekmiştir. Bu durum tanının gecikmesine yol açarak mortalitenin daha da artmasına neden olabilir. Zigomikoz düşünülen olgularda mikolojik kültürün önemi, bu hasta grubuna tanı ve tedavi amaçlı cerrahi girişim yapan hekimler tarafından iyi kavranmalıdır. Kültür yapılamayan olgularda tanı, radyolojik ve patolojik olarak konulabilir. Bazı olgularda ise tanı ne yazık ki postmortem konulabilmektedir. Erken tanı ve tedavi hayati önem taşıdığından, tanıda mikolojik, patolojik ve radyolojik yöntemlerin tümü kullanılmalıdır.

Zigomikoz tedavisinin başarısında en önemli faktörler, alitta yatan hastalığın kontrolü ve erken dönemde uygun tedaviye başlanmasıdır. Sistemik antifungal tedavide amfoterisin B (AMP-B) en fazla kullanılan ilaçtır⁶⁶. Yan etki ve kan-beyin bariyerini yeterli düzeyde geçememesi, klasik AMP-B kullanımını kısıtlamaktadır. Azol türevlerinden flukonazol zigomikoza etkisizken, posakonazol oldukça etkilidir. Bu analizde, hastaların çoğuna (%51) klasik AMP-B tedavisi başlandığı görülmüştür. Bu yüksek oranın, ülkemizde lipid formların 1994 tarihinden beri kullanıma girmiş olması ve bütçe uygulama talimatına göre ilk başlanması gereken antifungalın, klasik AMP-B olması zorunluluğundan kaynaklandığı düşünülmüştür. Sağ kalan olguların ortalama tedavi süresi, mortalite ile sonuçlanana göre daha yüksektir. Bu durum sağ kalanların daha uzun süre tedavi alabilmele-

rine bağlanmıştır. Sadece cerrahi tedavi ile kür sağlanan dört olgunun zigomikoz enfeksiyonu ise sinüslerde sınırlıdır ve radikal cerrahi girişim ile tedavi başarısı sağlanmıştır.

Çalışmamızda değerlendirilen olgularda mortalite oranı %54.3 olarak bulunmuştur. Ancak hastaların büyük çoğunluğunda birden fazla risk faktörü birlikte bulunduğu için, altta yatan hastalıkların mortaliteye etkisi değerlendirilememiştir. Mortalite oranı Roden ve arkadaşlarının¹ değerlendirdiği 929 mukormikoz olgusundaki oranlarla benzerdir.

Havuz analiz metodu ile yapılan çalışmalarda dahil etme ve dışlama kriterleri çok önemlidir⁶⁷. Yine bu tip çalışmaların önemli bir kısıtlayıcı özelliği, retrospektif verilere dayanmasıdır. Olguların hepsinde ayrıntılı risk faktörlerinin bildirilmemesi, tanı için kullanılan yöntemlerin homojen olmaması ve tedavi sürelerinin bazı makalelerde belirtilmemiş olması, yayınlarda saptanmış olan eksikliklerdir. Ancak yüksek hasta sayısının değerlendirilmiş olması nedeniyle, bu çalışmanın, ülkemizde zigomikoz konusunda araştırma yapacak olan hekimlere ışık tutacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005; 41(5): 634-53.
2. Arda B, Erdem A, Sipahi OR, et al. Mucormycosis: retrospective evaluation of 12 cases. Mikrobiyol Bul 2011; 45(3): 504-11
3. Gumral R, Yildizoglu U, Saracli MA, Kaptan K, Tosun F, Yildiran ST. A case of rhinoorbital mucormycosis in a leukemic patient with a literature review from Turkey. Mycopathologia 2011; 172(5): 397-405.
4. Erdem D, Aksoy E, Albayrak D, Akan B, Gökçınar D, Göğüş N. Rinoorbitoserebral mukormikozisli bir olgu. Yeni Tıp Derg 2010; 27(4): 250-2.
5. Demiroğlu YZ, Turunc T, Erkan AN ve ark. Posakonazol ile tedavi edilen rinoserebral mukormikoz olgusu. Klimik Derg 2010; 23(3): 130-3.
6. Aras MH, Kara MI, Erkiliç S, Ay S. Mandibular mucormycosis in immunocompromised patients: report of 2 cases and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg 2012; 70(6): 1362-8.
7. Ketenci I, Unlu Y, Kaya H, et al. Rhinocerebral mucormycosis: experience in 14 patients. J Laryngol Otol 2011; 125(8): 1-9.
8. Kasapoglu F, Coskun H, Ozmen OA, Akalin H, Ener B. Acute invasive fungal rhinosinusitis: evaluation of 26 patients treated with endonasal or open surgical procedures. Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 143(5): 614-20.
9. Ataseven H, Yüksel I, Gultuna S, et al. Fatal rhinocerebral mucormycosis under the shade of hepatic encephalopathy. Ann Hepatol 2010; 9(4): 462-4.
10. Erbey F, Kocabaş E, Bayram İ, Soyupak S, Gümürdülü D, Tanyeli A. Pediatric invasive mucormycosis cured with high dose liposomal amphotericin B. Tuberk Toraks 2012; 60(4): 375-9.
11. Turan MN, Tatar E, Yaprak M, et al. A mucormycosis case presented with orbital apex syndrome and hemiplegia in a renal transplant patient. Int Urol Nephrol 2012 Sep 30. [Epub ahead of print]
12. Ozturk MA, Akin MA, Deniz K, et al. Neonatal gastrointestinal mucormycosis in an asphyxiated premature newborn. Turk J Pediatr 2011; 53(6): 705-8.
13. Dalgic B, Bukulmez A, Sari S. Pyogenic liver abscess and peritonitis due to *Rhizopus oryzae* in a child with Papillon-Lefevre syndrome. Eur J Pediatr 2011; 170(6): 803-5.
14. Köse Ş, Gül S, Akkoçlu G, Türken M, İnci R. Rinoserebral mukormikoz: Olgu sunumu. Klimik Derg 2011; 24(3): 191-4.
15. Özkul A, Başak S, Ertuğrul MB, Odabaşı O, Dinçel HÖ, Öztürk B. Garcin sendromuyla kendini gösteren rinoserebral mukormikoz olgusu. Klimik Derg 2011; 24(3): 187-90.

16. Apaydın FE, Orhan B, Bilgi S, Akalin H. Uzun süren febril nötropenili bir olguda akciğer mukormikozu ve posakonazol kullanımı. *Klimik Derg* 2011; 24(1): 57-61.
17. Akagün F, Şekercan Ö, Batmaz T, Bora F, İnci A, Fincancı Ö. Rinoorbital mukormikoz: palatal nekroz. *İstanbul Tıp Derg* 2011; 12(2): 96-100.
18. Taşbakan Mİ, Arda B, Soyer NA ve ark. Aplastik anemili bir olguda mukormikoz. *Ege Tıp Derg* 2007; 46(1): 57-60.
19. Taşbakan MS, Çeviker Y, Sipahi OR ve ark. Pansitopenik bir olguda rinoserebral ve akciğer mukormikozu ve aspergillozu. *ANKEM* 2010; 24(1): 42-5.
20. Tatar EC, Sürenoğlu UA, Işık E, Tütüncü E, Korkmaz H. Rhino-orbital mucormycosis with orbital abscess: a case report. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2011; 21(2): 102-5.
21. 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(2): 203-8.
22. Suslu AE, Ogretmenoğlu O, Suslu N, Yucel OT, Onerci TM. Acute invasive fungal rhinosinusitis: our experience with 19 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266(1): 77-82.
23. Haliloglu NU, Yesilirmak Z, Erden A, Erden I. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: report of two cases and review of the literature. *Dentomaxillofac Radiol* 2008; 37(3): 161-6.
24. 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(1): 98-103.
25. Koklu E, Akcakus M, Torun YA, Tulpar S, Tasdemir A. Primary gangrenous cutaneous mucormycosis of the scalp in a child: a case report. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24(2): 102-4.
26. Koc Z, Koc F, Yerdelen D, Ozdogu H. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis with different cerebral involvements: infarct, hemorrhage, and ophthalmoplegia. *Int J Neurosci* 2007; 117(12): 1677-90.
27. Ergene U, Ozbalci D, Baykal B, Metin CI, Yariktas M. Aplastic anemia, mucormycosis and aspergilliosis in infectious mononucleosis: success is possible. *Transfus Apher Sci* 2007; 37(2): 125-9.
28. Dizbay M, Adisen E, Kustimur S, et al. Fungemia and cutaneous zygomycosis due to *Mucor circinelloides* in an intensive care unit patient: case report and review of literature. *Jpn J Infect Dis* 2009; 62(2): 146-8.
29. Dogan MC, Leblebisatan G, Haytac MC, Antmen B, Surmegozler O. Oral mucormycosis in children with leukemia: report of 2 cases. *Quintessence Int* 2007; 38(6): 515-20.
30. Atilla MH, İleri F, Köybaşıoğlu A, et al. Steroid induced rhinocerebral mucormycosis: report of a case. *Gazi Med J* 2001; 12(1): 29-32
31. Kara IO, Tasova Y, Uguz A, Sahin B. Mucormycosis-associated fungal infections in patients with haematologic malignancies. *Int J Clin Pract* 2009; 63(1): 134-9.
32. Hatipoğlu HG, Gürbüz MO, Yüksel E. Restricted diffusion in the optic nerve and retina demonstrated by MRI in rhino-orbital mucormycosis. *J Neuroophthalmol* 2009; 29(1): 13-5.
33. Kantarcıoğlu AS, Yücel A, Nagao K, et al. *Rhizopus oryzae* strain isolated from resected bone and soft tissue specimens from a sinonasal and palatal mucormycosis case. Report of a case and in vitro experiments of yeastlike cell development. *Med Mycol* 2006; 44(6): 515-21.
34. Sasmaz I, Leblebisatan G, Antmen B, Binokay F, Tunali N, Kilinc Y. Cardiac mucormycosis in a child with severe aplastic anemia: a case report. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23(5): 433-7.
35. Karakurum B, Karatas M, Cagici AC, et al. Mucormycosis presenting with painful ophthalmoplegia. *Acta Neurol Belg* 2005; 105(4): 201-5.
36. Alkan S, Kosar AT, Ozkaya I, Dadas B. Coexistence of laryngeal mucormycosis with retropharyngeal abscess causing acute upper airway obstruction. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 37(3): 73-5.
37. Ketenci I, Unlü Y, Sentürk M, Tuncer E. Indolent mucormycosis of the sphenoid sinus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132(2): 341-2.
38. Tugsel Z, Sezer B, Akalin T. Facial swelling and palatal ulceration in a diabetic patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98(6): 630-6.
39. Dokmetas HS, Canbay E, Yılmaz S, et al. Diabetic ketoacidosis and rhino-orbital mucormycosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 57(2): 139-42.

40. Cagatay AA, Oncu SS, Calangu SS, Yildirmak TT, Ozsut HH, Eraksoy HH. Rhinocerebral mucormycosis treated with 32 gram liposomal amphotericin B and incomplete surgery: a case report. *BMC Infect Dis* 2001; 1: 22.
41. Akoz T, Civelek B, Akan M. Rhinocerebral mucormycosis: report of two cases. *Ann Plast Surg* 1999; 43(3): 309-12.
42. Calli C, Savas R, Parildar M, Pekindil G, Alper H, Yunten N. Isolated pontine infarction due to rhinocerebral mucormycosis. *Neuroradiology* 1999; 41(3): 179-81.
43. Yalçın Tök Ö, Akbaş Kocaoğlu F, Acar U, Demir MN, Ornek F. Rino-orbito-serebral mukormikozis. *Türk Oftalmoloji Derg* 2009; 39(5): 409-14.
44. Erkalı M, Alacacıoğlu I, Payzın B, Ermete M, Arslan SL. Kraniyofasiyal mukormikoz: Bir olgu sunumu. *Fırat Tıp Derg* 2009; 14(3): 210-2.
45. Özçelik TB, Çağıcı CA, Özcan I, Kircelli C. Rhinocerebral mucormycosis in a type II diabetic patient: case report. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2009; 15(1): 59-63.
46. Özcan KM, Karakuş MF, Gürbüz D, Ensari S, Dere H. İnvaziv fungal sinüzit: üç olgu sunumu. *KBB Forum Derg* 2008; 7(1): 31-5.
47. Bulakbaşı N, Pabuşçu Y, Üstünsöz B, Atilla BCS, Alemardoğlu A. Rinoserebral mukormikozis: Olgu Sunumu. *Bilgisayarlı Tomografi Bülten* 1998; 5(1): 59-61.
48. Türkel Y, Terzi M, Yazıcı T, Cengiz N. Santral sinir sistemi tutulumu olan ve bilateral oftalmopleji kliniği ile prezente olan mukormikoz olgusu: olgu sunumu. *Türk Nöroloji Derg* 2009; 15(2): 89-93.
49. Yıldırım M, Yorgancılar E, Topçu İ, Meriç F. Rino-serebral mukormikozis: palatal nekroz. *KBB Forum Derg* 2009; 8(3): 75-8.
50. Yağcı A, Eliyatkin N, Gül E, Postacı H. Paranasal sinüste invaziv mukormikoz olgusu. *Ege Tıp Derg* 1999; 38(1): 57-60.
51. Dağlı M, Akmansu H, Göçer C, Boynueğri S, Eryılmaz A. İmmunolojik olarak normal bir hastada sfenoid sinüs mukormikozisi. *KBB ve BBC Derg* 2001; 9(1): 48-51.
52. Kandemir Ö, Görür K, Şahin E, Özcan C, Apa DD. Diabetik bir hastada rinoserebral mukormikozis gelişiminde desferrioksaminin olası rolü. *ANKEM* 2007; 21(4): 237-41.
53. Bilgin M, Oğuzkaya M, Oymak S, Canöz Ö. Akciğer mukormikozisi: İki vakanın sunumu. *Erciyes Tıp Derg* 2003; 25(4): 200-3.
54. Orguc S, Yuceturk AV, Demir MA, Goktan C. Rhinocerebral mucormycosis: perineural spread via the trigeminal nerve. *Clin Neurosci* 2005; 12(4): 484-6.
55. Turhan O, Inan D, Saba R, Gunseren F, Mamikoğlu L. Rinoserebral mukormikoz: bir olgu sunumu. *ANKEM* 2004; 18(4): 228-30.
56. Çekmen N, Karaca G, Güngör İ, Zengin Ak, Alkan M, Kurtipek Ö. Rino-orbital mukormikozisli hastada anestezi yaklaşım (olgu sunumu). *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2004; 2(1): 21-35.
57. Başak PY, Çetin ES, Yetkin H, Akkaya VB. Oral ülserlerle seyreden bir mukormikozis olgusu. *Türkdem Derg* 2009; 43(2): 70-2.
58. Coşkun H, Hızalan İ, Erişen L, Basut O, Heper Y, Akalın H. Rino-serebral mukormikozis: üç olgu sunumu. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2004; 42(1): 41-50.
59. Saydam L, Erpek G, Kizilay A. Calcified Mucor fungus ball of sphenoid sinus: an unusual presentation of sino-orbital mucormycosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106(10 Pt 1): 875-7.
60. Bilazer M, Taş E, Şahin E ve ark. Rino-orbital mukormikoz: olgu sunumu. *Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Derg* 2005; 3(1): 37-40.
61. Aslan İK, Yazar T, Altın Ü, Kırbas D. Rino-orbitoserebral mukormikoz. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25(5): 745-8.
62. İslam A, Oğuz H, Demirci M, Arslan N, Şafak MA, Felek S. Rino-serebral mukormikozis: fasial ve palatal nekroz olgu sunumu. *KBB ve BBC Derg* 2006; 14(1-2-3): 67-71.
63. Yetkin G, Bayraktar MR, Kılıç S. Ateşle gelen böbrek taşı vakasında mukormikoz enfeksiyonu: vaka sunumu. *İnönü Üni Tıp Fak Derg* 2006; 13(2): 103-4.

64. Oktay MF, Yıldırım M. İki olgu nedeniyle mukormikozis. Dicle Tıp Derg 2007; 34(3): 211-5.
65. Telhan L, Erdem E, Taşdemir M, Sakız D, Arapoğlu M, Palanduz A. Ölümcül seyreden mukormikozis olgusu. Çocuk Enfeksiyon Derg 2007; 1(3): 118-20.
66. Petrikos GL. Lipid formulations of amphotericin B as first-line treatment of zygomycosis. Clin Microbiol Infect 2009; 15(Suppl 5): 87-92.
67. Taşbakan MS, Pullukçu H, Sipahi OR, Taşbakan MI, Ozkoren CS, Yamazhan T. Evaluation of 694 tuberculosis lymphadenitis cases reported from Turkey between 1997-2009 period by pooled analysis method. Mikrobiyol Bul 2010; 44(3): 385-93.