

Mukormikoz

Emine Sönmez¹, Yasemin Çınar¹, Gönül Arslan²

Giriş

Mukormikoz, *Mucorales* takımındaki mantarların neden olduğu birkaç farklı hastalığa verilen yaygın addır. Bunlar, daha önce fikomikoz ve zigomikoz olarak adlandırılırken günümüzde mukormikoz adı daha yaygın kullanım bulmuştur. Doğada yaygın bulunan bu küf mantarları daha çok diabetes mellitusu olan hastalarda, lösemi olgularında ve diğer bağışıklığı baskılanmış hastalarda enfeksiyona neden olurlar (1,2). Alta yatan patoloji düzeltilmezse bu enfeksiyonlar kronik veya yineleyen enfeksiyonlar biçiminde yüksek bir mortalite gösterirler.

Etyoloji

Mukormikoz etkenleri, çevrede ve dokularda hif şeklinde üreyen küf mantarlarıdır. Sınıflandırmada morfolojik özellikler, karbonhidrat asimilasyonu ve maksimum üreme ısısı göz önünde tutulur. Bu mikroorganizmalar uygun ortamda 2-5 günde ürerler. Üremelerini engellediğinden kültür için sikloheksimid içeren besiyerleri kullanılmamalıdır (1-3).

Rhizopus cinsi, mukormikoz etkenleri içinde en sık saptanan etken olup ikinci olarak *Rhizomucor* cinsi gelir. İki cinsin ayrımı mikroskopik olarak rizoidlerin lokalizasyonuna, apofizlerin olup olmamasına ve kolumellaların morfolojisine göre yapılabilir (1,2). Tablo 1'de mukormikoz etkenlerinin sınıflandırılması gösterilmiştir.

Epidemiyoloji

Mukormikoz etkenleri, her yerde, özellikle çürümüş maddelerde yaygın olarak bulunurlar. Örneğin *Rhizopus* spp. küflenmiş ekmekte bulunur. Hızlı üreme, spor oluşturma, konidyumlarının inhalasyonu ile her zaman kolay karşılaşılabilen mikroorganizmalar olmasına karşın bunlara bağlı enfeksiyonlar nadirdir. Sporları, steril olmayan azeviz araçlar üzerinde yerleşir ve primer kutanöz mukormikozu neden olabilir. Düşük virülanslı mikroorganizmalar olmalarına karşın, durumu ağır bağışıklığı baskılanmış, diabetes mellitusu olan, travma geçirmiş, protein-kalori malnütrisyonu bulunan ya da aşırı demir yüklenmiş hastalarda enfeksiyon yapabilirler (3-5).

Patogenez

Bu mantarlar en sık solunum yolu ile alınır; sporları burun boşluğunda yerleştikten sonra alveollere solunurlar. Primer kutanöz mukormikoz vakalarında, sporları hasar görmüş deriden direkt olarak giren mantar, burada çoğalıp derialtına yayılabilirler. Fare ve tavşan deneylerinde *Rhizopus* inoküle edilerek çalışmalar yapılmış, normal hayvanlar hasta olmazken; diyabetik veya kortikosteroid verilen hayvanlar, ilerleyici akciğer in-

feksiyonuna bağlı olarak ölmüştür (6,7). Bu hayvanlarda, mikroorganizmalar, akciğerlerden kan yoluyla tüm vücuda yayılmaktadır. Mantarın üremeye başlaması, sporların çimlenmesi ile olur. Normal hayvanlarda bronkoalveolar makrofajlar sporları içine alıp tomurcukları inhibe ederken steroid alan veya diyabetik hayvanlarda bu inhibisyonun yapılamadığı gözlenmiştir (8-10). Sağlıklı kişilerin serumları *Rhizopus*'un çoğalmasını inhibe edebilirken diyabetik ketoasidozlu hasta serumları bu inhibisyonu yapamamaktadır. *Mucorales*'e karşı bağışık yanıtta nötrofiller etkin rol alırken antikorlar ve kompleman bu yanıtta rol almaz. Bu nedenle transferrin ve demir molekülleri ile sporlar arasında bir etkileşim olabileceği öne sürülmüştür (11,12). Deferoksamin alan böbrek yetmezlikli hastalarda mukormikoz sıkır. İn vivo ve in vitro çalışmalarda deferoksamin ve serum bulunan ortamlarda *Rhizopus*'un üremesi *Aspergillus*'a göre daha fazla bulunmuştur ve *Candida* üremesi değişmemiştir (13,14). Mukormikozun patogenezi ile ilgili değişik görüşler vardır (8-14).

Klinik Tablolar

Rinoserebral Mukormikoz

En sık diyabetik ketoasidozlu hastalarda ve uzun süre nötropenik kalan veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanan lösemili hastalarda görülür (15,16). Nussbaum ve arkadaşları (17), 14 hastadan oluşan bir seride predispozant faktörleri % 36 lösemi, % 27 diabetes mellitus, % 9 aplastik anemi, % 26 bağışıklığı baskılayan hastalık olarak tespit ederken % 2 vakada neden bulunamamıştır. Klinik olarak hastaların hepsinde yüzde ağrı veya baş ağrısı, % 55'inde ateş, % 45'inde burunda siyah krutlar, değişik derecelerde orbita selülitli bulunmaktadır. Orbita invazyonu ekstraoküler kaslarda fonksiyon kaybına neden olur; ptoz meydana gelir. Hastalığın ilerlemesi ile konjunktivada ödem, retinal arter trombozuna bağlı veya mantar elemanlarının direkt invazyonuna bağlı körlük meydana gelebilir. Oküler invazyon prognozunu kötü olduğunu gösterir (10,17). Yine kötü prognoza işaret eden kranyal sinir tutulumu, 5. ve 7. sinir tutulumuna bağlı ptoz ve pupilla genişlemesi biçiminde kendini gösterebilir. Beyin apsesi gelişebilir. Kavernöz sinüs trombozu ve internal karotid arter trombozu, mantarın damarlarla yayıldığına gösteren ve ölümlü sonuçlanabilen ciddi komplikasyonlardandır (19-21).

Laboratuvar incelemelerinin sonuçları, özgül değildir. Direkt röntgenogram ile sinüslerde mukoza kalınlaşması, hava-sıvı düzeyi; bilgisayarlı tomografi (BT) ile sinüs duvarında kemikte aşınma, orbitaya doğru ilerleyen kemik yıkımı; magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ile kavernöz sinüs trombozu gösterilebilir (20-24). Bu teknikler uygun cerrahi girişime yardımcı olur.

Başarılı tedavilere karşın yeniden yayılım olabilir ya da kronikleşebilir. Akut enfeksiyon geçiren tüm hastalar rezidüel enfeksiyon yönünden izlenmelidir (25-27).

(1) İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

(2) Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Tablo 1. Mukormikoz Etkenlerinin Sınıflandırılması

1. *Zygomycolina*
 - A. *Zygomycetes*
 - a. *Mucorales*
 1. *Mucoraceae*
 - i. *Absidia*
 - (a) *A. corymbifera*
 - (b) *A. ramosa*
 - ii. *Mucor*
 - (a) *M. circinelloides*
 - iii. *Rhizomucor*
 - (a) *R. pusillus*
 - iv. *Rhizopus*
 - (a) *R. oryzae*
 - (b) *R. arrhizus*
 - (c) *R. rhizopodiformis*
 2. *Cunninghamellaceae*
 - i. *Cunninghamella*
 - (a) *C. bertholletiae*
 3. *Mortierellaceae*
 - i. *Mortierella*
 - (a) *M. wolfii*
 4. *Saksenaeaceae*
 - i. *Saksenae*
 - (a) *S. vasiformis*
 5. *Syncephalastraceae*
 - i. *Syncephalastrum*
 6. *Apophysomyceae*
 - i. *Apophysomyces*
 - (a) *A. elegans*
 7. *Thamnidaceae*
 - i. *Cokeromyces*
 - (a) *C. recurvatus*
 - b. *Entomophthorales*
 - i. *Conidiobolus*
 - (a) *C. coronatus*
 - (b) *C. incongruus*
 - ii. *Basidiobolus*
 - (a) *B. haptosporus*

Pulmoner Mukormikoz

Hastaların çoğu lösemiye bağlı nötropenisi olan veya uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik alan ağır durumdaki bağışıklığı baskılanmış hastalardır. Genellikle ateş ve dispne dışında semptom bulunmaz ve süregiden doku nekrozu sonucu hemoptizi ve ölümcül pulmoner hemorajiler gelişir. Bronşiyal obstrüksiyon yapabilir. Göğüs röntgenogramında tek segmenti tutan, tipik olarak aynı akciğerde multipl tutulumlarla ilerleme gösteren kavite veya infiltrasyon bulguları verir. Terminal dönemde her iki akciğere yayılır. Nadiren soliter nodül, predispozan faktör olmaksızın kaviter lezyon, multipl mikotik pulmoner arter anevrizması, bronşiyal obstrüksiyon ve pulmoner arter psödoanevrizması gibi tablolar bildirilmiştir (28-39).

Kutanöz Mukormikoz

Sporadik vakalar şeklinde görülür. 1970 yılında ABD'de elastik bandaja bağlı bir epidemiy yaşanmıştır. Bandaj altında seülülit gelişmiş, direkt deriye inokülasyonla infeksiyon meydana gelmiştir (40-42). Nadiren intramüsküler enjeksiyon ve minör travmalar da bu duruma neden olabilir. Diabetes mellitus, bunlarda olağan bir predispozan faktördür. Kutanöz mukormikoz, epidermis ve dermisi tutar; vasküler invazyona bağlı nekrozlar

gelişir. Eritematöz ve ağırlı lezyonlara da neden olabilir. Etken, kültürde üretilebilir (43-51).

Gastrointestinal Mukormikoz

Primer olarak ileri derecede malnütrisyonu olan hastalarda bulunur; mide, ileum, kolon başta olmak üzere tüm gastrointestinal sistemi tutabilir. Yiyeceklerle vücuda alınır, akut ve hızlı seyirli olup vakaların çoğunun tanısı post mortem konur. Başlangıçta karın ağrısı, distansiyon, bulantı ve kusma vardır; ateş ve hematozezi bulunabilir. Ante mortem intrabdominal apse tanısı konulan vakalarda, cerrahi girişim sırasında elde edilen örneklerde histopatolojik inceleme ile tanı konulabilir (52).

Merkezi Sinir Sistemi Mukormikozu

Nadir bir form olup genel durumu ileri derecede bozuk hastalarda görülür. Burun veya paranasal sinüslere yerleşen mikroorganizmanın, çevredeki kemikleri yıkıma uğratarak buradan merkezi sinir sistemine ulaştığı düşünülmektedir. Bilinç bozukluğu, kafa çiftleri tutulumuna bağlı bulgular, merkezi sinir sisteminde tuttuğu bölgenin karşı tarafında motor bozukluklar bulunur. Nadiren açık kafa travmalarında ve IV ilaç bağımlılarında direkt implantasyon olabilir. Yara yerinden siyah akıntı, dura mater ve beyindeki nekrozun habercisidir (53-60).

Karma Mukormikoz

Kalp, kemik, böbrek, mesane, mediyasten, trakea vb. dokularda yerleşmiş mukormikozun yanı sıra *Rhizomucor*'a bağlı allerjik sintüzit vakası da bildirilmiştir (60).

Tanı

Mucorales'in damarları bürütmesi (invazyon) ve doku nekrozu tanıda önemlidir. Siyah eskar dokusu ve akıntı mukormikoz yönünden araştırmayı gerektirir. Siyah burun akıntısı yalnız kurumuş kan olmayabilir; eşlik eden doku nekrozunun habercisi de olabilir. Tanı biyopsi örneklerinden histopatolojik incelemeyle konur. Hematoksilin eozin, Grocott'un metenamin, periyodik asid Schiff (PAS) boyaları mantar elemanlarının tanınmasını sağlar. Tipik olarak mantarlar, 10-20 µm çapında, bölmesiz, dik açıyla dallanan hifler biçiminde görülür. *Aspergillus*, *Fusarium*, *Pseudoallescheria* türlerinin görünüşleri daha farklıdır; mantar elemanları daha ince, daha düzenli, daha sık dik açılı dallanma gösterir, hifler bölmelidir. Mukormikoz etkenlerini infekte dokudan izole etmek zordur; nadiren kan kültürlerinde üreyebilir. Tutulan dokuda nötrofil infiltrasyonu, inflamatuvar vaskülit, doku nekrozu, tromboz ve hemoraji bulunur. Tanıda kullanılan bir serolojik test bulunmamaktadır (60-62).

Ayırıcı Tanı

Rinoserebral ve pulmoner mukormikoz, *Aspergillus* infeksiyonları ile karışabilir. Doku incelemesi ve kültürle ayırıcı tanı yapılabilir. Mukormikoz, orbita tümörleriyle de karışır; ateşin ve nekroz belirtilerinin olması fungal etyolojiye yönlendirmelidir. Diğer nedenlere bağlı kavernöz sinüs trombozu ve pulmoner emboli ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ayrıca ethyma gangrenosum'dan, çoğu kez *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı olan bu durumun kan kültürlerinin genellikle pozitif olmasıyla ayırt edilir (60-62).

Tedavi

Her fırsatçı infeksiyonda olduğu gibi mukormikozda da alta yatan patolojinin düzeltilmesi gerekir. Alta yatan patoloji ile mukormikozun prognozu koşutluk gösterir. Asidoz ve hiperglisemi tablosu varsa düzeltilmeli; kortikosteroid kullanımı varsa kesilmelidir.

Mukormikozun standard tedavisi amfoterisin B ile yapılır. Yüksek doz ve uzun süre kullanımı gerektiğinden lipozomal formları da yeğlenebilir. Literatürde ketokonazol, itrakonazol, flukonazol ile tedavi edilen olgular bulunmaktadır (62-67). Rifampisin, amfoterisin B ile gösterdiği sinerjistik etki nedeniyle birlikte kullanılabilirse de standard tedavi değildir. Kutanöz mukormikozda, hiperbarik oksijen ve lokal amfoterisin B de kullanılabilir. Nekrotik dokunun cerrahi debridmanı tedavinin başarısını artırır ve mortaliteyi azaltır. Tedavi süresi alınan yanıtta ve alta yatan hastalığın düzelmesine bağlıdır. Genel mortalite % 50'nin üstündedir (68-71).

Tüm hastalarda prognozu erken tanı ve alta yatan sorunun çözümü direkt olarak etkiler. Pulmoner mukormikozda tanı daha geç konulabildiğinden mortalite daha yüksektir (70).

Kaynaklar

1. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992; 524-59
2. Lehrer RI, Howard DH, Sypherd PS. Mucormycosis. *Ann Intern Med* 1980; 93: 93-108
3. Gartenberg G, Bottone EJ, Keusch GT, et al. Hospital acquired mucormycosis (*R. rhizopodiformis*) of skin and subcutaneous tissue. Epidemiology, mycology, and treatment. *N Engl J Med* 1978; 299: 1115-7
4. Mead JH, Lupton GP, Dillavou CL, et al. Cutaneous Rhizopus infection. Occurrence as a postoperative complication associated with an elasticized adhesive dressing. *JAMA* 1979; 242: 272-4
5. Sugar AM. Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 126-9
6. Waldorf AR, Halde C, Vedros NA. Murine model of pulmonary mucormycosis in cortisone-treated mice. *Sabouraudia* 1982; 20: 217-24
7. Waldorf AR, Ruderman N, Diamond RD. Specific susceptibility to mucormycosis in murine diabetes and bronchoalveolar macrophage defense against *Rhizopus*. *J Clin Invest* 1984; 74: 150-60
8. Reinhardt DJ, Licata I, Kaplan W, et al. Experimental cerebral zygomycosis in alloxan-diabetic rabbits: variation in virulence among zygomycetes. *Sabouraudia* 1981; 19: 245-55
9. Schaffner A, Davis CE, Schaffner T, et al. In vitro susceptibility of fungi to killing by neutrophil granulocytes discriminates between primary pathogenicity and opportunism. *J Clin Invest* 1986; 78: 511-24
10. Waldorf AR, Levitz SM, Diamond RD. In vivo bronchoalveolar macrophage defense against *R. oryzae* and *A. fumigatus*. *J Infect Dis* 1984; 150: 752-60
11. Artis WM, Fountain JA, Detcher HK, et al. A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferrin and iron availability. *Diabetes* 1982; 31: 1109-14
12. Artis WM, Patrusky E, Rastinejad F, et al. Fungistatic mechanism of human transferrin for *R. oryzae* and *T. mentagrophytes*: alternative to simple iron deprivation. *Infect Immun* 1983; 41: 1269-78
13. Maloisel F, Dufour P, Waller J, et al. *Cunninghamella bertholletiae*: an uncommon agent of opportunistic fungal infection. Case report and review. *Nouv Rev Fr Hematol* 1991; 33:311-5
14. Boelaert JR, de Locht M, Van Cutsem J, et al. Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. *J Clin Invest* 1993; 91: 1979-86
15. Abramson E, Wilson D, Arky RA. Rhinocerebral phycomycosis in association with ketoacidosis. Report of two cases and a review of clinical and experimental experience with amphotericin B therapy. *Ann Intern Med* 1967; 66: 735-42
16. Abedi E, Sismanis A, Choi K, et al. Twenty-five years' experience treating cerebro-rhino-orbital mucormycosis. *Laryngoscope* 1984; 94: 1060-2
17. Nussbaum ES, Hall WA. Rhinocerebral mucormycosis: changing patterns of disease. *Surg Neurol* 1994; 152-6
18. Sponsler TA, Sassani JW, Johnson LN, Towfighi J. Ocular invasion in mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 1992; 36(5): 345-50
19. Berthier M, Palmieri O, Lylyk P, et al. Rhino-orbital phycomycosis complicated by cerebral abscess. *Neuroradiology* 1982; 22: 221-4
20. Price DL, Wolpow ER, Richardson EP Jr. Intracranial phycomycosis: a clinicopathological and radiological study. *J Neurol Sci* 1971; 14: 359-75
21. Lowe JT Jr, Hudson WR. Rhinocerebral phycomycosis and internal carotid artery thrombosis. *Arch Otolaryngol* 1975; 101: 100-3
22. Lazo A, Wilner HI, Metes JJ. Craniofacial mucormycosis: computed tomographic and angiographic findings in two cases. *Radiology* 1981; 139: 623-6
23. Greenberg MR, Lippman SM, Grinnell VS, et al. Computed tomographic findings in orbital mucor. *West J Med* 1985; 143: 102-3
24. McDevitt GR Jr, Brantley MJ, Cawthon MA. Rhinocerebral mucormycosis: a case report with magnetic resonance imaging findings. *Clin Imaging* 1989; 13(4): 317-20
25. Rex JH, Ginsberg AM, Fries LF, et al. *Cunninghamella bertholletiae* infection associated with deferoxamine therapy. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 1187-94
26. Ferstenfeld JE, Cohen SH, Rose HD, et al. Chronic rhinocerebral phycomycosis in association with diabetes. *Postgrad Med J* 1977; 53: 337-42
27. Soloniuk DS, Moreland DB. Rhinocerebral mucormycosis with extension to the posterior fossa: case report. *Neurosurgery* 1988; 23(5): 641-3
28. Harada M, Manabe T, Yamashita K, et al. Pulmonary mucormycosis with fatal massive hemoptysis. *Acta Pathol Jpn* 1992; 42: 49-55
29. Watts WJ. Bronchopleural fistula followed by massive fatal hemoptysis in a patient with pulmonary mucormycosis. A case report. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1029-30
30. Nolan RL, Carter RR, Griffith JE, Chapman SW. Subacute disseminated mucormycosis in a diabetic male. *Am J Med Sci* 1989; 298(4): 252-5
31. Hansen LA, Prakash UB, Colby TV. Pulmonary complication in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 791-9
32. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, et al. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1044-50
33. Gale AM, Kleitsch WP. Solitary pulmonary nodule due to phycomycosis. *Chest* 1972; 62: 752-5
34. Matsushima T, Soejima R, Nakashima T. Solitary pulmonary nodule caused by phycomycosis in a patient without obvious predisposing factors. *Thorax* 1980; 35: 877-8
35. Record NB Jr, Ginder DR. Pulmonary phycomycosis without obvious predisposing factors. *JAMA* 1976; 235:1256-7
36. Loevner LA, Andrews JC, Francis JR. Multiple mycotic pulmonary artery aneurysms: A complication of invasive mucormycosis. *Am J Radiol* 1992; 158: 761-2
37. Brown RB, Johnson JH, Kessinger JM, et al. Bronchovascular mucormycosis in the diabetic: an urgent surgical problem. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 854-5
38. Coffey MJ, Fantone J III, Stirling MC, et al. Pseudoaneurysm of pulmonary artery in mucormycosis. Radiographic characteristics and management. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1487-90
39. Rothstein RD, Simon GL. Subacute pulmonary mucormycosis. *J Med Vet Mycol* 1986; 24: 391-4
40. Huffnagle KE, Southern PM Jr, Byrd LT, et al. *Apophysomycosis elegans* as an agent of zygomycosis in a patient following trauma. *J Med Vet Mycol* 1992; 30: 83-6

41. Patterson JE, Barden GE, Bia FJ. Hospital-acquired gangrenous mucormycosis. *Yale J Biol Med* 1986; 59:453-9
42. Jain JK, Markowitz A, Khilani PV, et al. Localized mucormycosis following intramuscular corticosteroid. Case report and review of literature. *Am J Med Sci* 1978; 275: 209-16
43. Rothburn MM, Chambers DK, Roberts C, et al. Cutaneous mucormycosis: a rare cause of leg ulceration. *J Infect* 1986; 13: 175-8
44. Tomford JW, Whittlesey D, Ellner JJ, et al. Invasive primary cutaneous phycomycosis in diabetic leg ulcers. *Arch Surg* 1980; 115: 770-1
45. Wickline CL, Cornitius TG, Butler T. Cellulitis caused by *Rhizomucor pusillus* in a diabetic patient receiving continuous insulin infusion pump therapy. *South Med J* 1989; 82: 1432-4
46. Paparello SF, Parry RL, MacGillivray DC, et al. Hospital-acquired wound mucormycosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 350-2
47. Rabin ER, Lunberg GD, Mitchell ET. Mucormycosis in severely burned patients. Report of two cases with extensive destruction of the face and nasal cavity. *N Engl J Med* 1961; 264: 1286-9
48. Tanpaichitr VS, Chairpraset A, Suvatte V, et al. Subcutaneous mucormycosis caused by *Saksenaea vasiformis* in a thalassaemic child: first case report in Thailand. *Mycoses* 1990; 33: 303-9
49. Preveoo RLMA, Starink TM, de Haan P. Primary cutaneous mucormycosis in healthy young girl. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:882-5
50. Costa AR, Port E, Tayah M, et al. Subcutaneous mucormycosis caused by *Mucor hiemalis* Wehmer f. *Luteus* (Liennemann) Schipper 1973. *Mycoses* 1990; 33:241-6
51. Meyer RD, Kaplan MH, Ong M, et al. Cutaneous lesions in disseminated mucormycosis. *JAMA* 1973; 225: 737-8
52. Lyon DT, Schubert TT, Mantia AG, et al. Phycomycosis of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1979; 72: 379-94
53. Torre CJ, Kusne S, Martin M, et al. Rhinocerebral mucormycosis after liver transplantation. *Transplant Sci* 1992; 2: 63-4
54. Gregory JE, Golden A, Haymaker W. Mucormycosis of the central nervous system. A report of three cases. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1993; 73: 405-19
55. Ignelzi RJ, van der Ark GD. Cerebral mucormycosis following open head trauma. Case report. *J Neurosurg* 1975; 42: 592-6
56. Hameroff SB, Eckholdt JW, Lindenberg R. Cerebral phycomycosis in a heroin addict. *Neurology* 1970; 20:261-5
57. Woods KF, Hanna BJ. Brain stem mucormycosis in a narcotic addict with eventual recovery. *Am J Med* 1986; 80: 126-8
58. Bachor R, Baczako K, Kern W. Isolated cerebral mucormycosis in a patient with leukemia. *Mykosen* 1986; 29: 497-501
59. Watson DF, Stern BJ, Levin ML, et al. Isolated cerebral phycomycosis presenting as focal encephalitis. *Arch Neurol* 1985; 42: 922-3
60. Cuadrado LM, Guerrero A, Lopez Garcia Asenjo JA, et al. Cerebral mucormycosis in two cases of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol* 1988; 45: 109-11
61. Gokhale YA, ramnath Patil RD, Prasar S, Kamble P, Balani S, Kelkar PN, Rammurthi K, Menon PS. Rhinocerebral mucormycosis associated with diabetic ketoacidosis. *J Assoc Physicians India* 1991; 39 (12): 970-1
62. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 1994; 39 (1): 3-22
63. Fisher EW, Toma A, Fisher PH, et al. Rhinocerebral mucormycosis: use of liposomal amphotericin B. *J laryngol Otol* 1991; 105: 575-7
64. Ericsson M, Anniko M, Gustafsson H, et al. A case of chronic progressive rhinocerebral mucormycosis treated with liposomal amphotericin B and surgery. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 585-6
65. Chetchotisakd P, Boonma P, Sookpranee M, Pairojkuil C. Rhinocerebral mucormycosis: a case report of eleven cases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991; 22 (2) 268-73
66. Kumar B, Kaur I, Chakrabarti A, Sharma VK. Treatment of deep mycoses with itraconazole. *Mycopathologia* 1991; 115(3) 169-74
67. Barnert J, Behr W, Reich H. An amphotericin B-resistant case of rhinocerebral mucormycosis. *Infection* 1985; 13:134-6
68. Christenson JC, Shalit I, Welch DF, et al. Synergistic action of amphotericin B and rifampin against *Rhizopus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1775-8
69. De la Paz MA, Patrinely JR, Marines HM, Appling WD. Adjunctive hyperbaric oxygen in the treatment of bilateral cerebro-rhino-orbital mucormycosis. *Am J Ophthalmol* 1992 114: 208-11
70. Ferguson BJ, Mitchell TG, Moon R, Camporesi EM, Farmer J. Adjunctive hyperbaric oxygen for treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Rev Infect Dis* 1988 10: 551-9
71. Sönmez E, Aslan T, Köksal N, Baysal T, Aydın A, Saydam L. Diabetik bir hastada rhino-orbito-cerebral zygomycosis. *Mikrobiyol Bült* 1996; 30: 189-95