



COVID-19 Tanısı ile Takipliyken Akut Mukormikoz Gelişen İki Olgu

Two Cases of Acute Mucormycosis When Followed with the Diagnosis of COVID-19

Mustafa Serhat ŞAHİNOĞLU¹(iD), Harun GÜR²(iD), Fatma Özlem KANDEMİR¹(iD), Cengiz ÖZCAN²(iD)

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Makale atfı: Şahinoğlu MS, Gür H, Kandemir FÖ, Özcan C. COVID-19 tanısı ile takipliyken akut mukormikoz gelişen iki olgu. FLORA 2021;26(3):550-5.

ÖZ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), Mart 2020'den beri devam eden bir pandemiye neden olmaktadır. Başta diyabetes mellitus (DM) olmak üzere kronik hastalığı olanların komplikasyonlar ve mortalite açısından yüksek risk altında olduğu gösterilmiştir. Mukormikoz nadir görülmesine karşı invaziv ve fulminan seyirli bir hastalıktır. COVID-19 ve invaziv aspergilloz birlikteliğiyle ilişkili literatürde birçok çalışma olmasına rağmen, COVID-19 ve mukormikozla ilgili az sayıda olgu raporları mevcuttur. Bu yazımızda DM hastası olan ve COVID-19 tanısı konulmuş iki akut rino-orbital-serebral mukormikoz olgusu sunulmuştur. Mukormikozun erken tanı ve tedavisi, morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemlidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; Diyabetes mellitus; Mukormikoz

ABSTRACT

Two Cases of Acute Mucormycosis When Followed with the Diagnosis of COVID-19

Mustafa Serhat ŞAHİNOĞLU¹, Harun GÜR², Fatma Özlem KANDEMİR¹, Cengiz ÖZCAN²

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Mersin University Faculty of Medicine, Mersin, Turkey

² Department of Otolaryngology, Mersin University Faculty of Medicine, Mersin, Turkey

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has caused an on-going pandemic since March 2020. It has been shown with clinical studies that patients with chronic illnesses, notably diabetes mellitus, are under high risk of complications including death. Mucormycosis is invasive and fulminant even though it is rare. Although there are numerous studies existing in the literature about COVID-19 cases with invasive Aspergilloz, there are a couple of studies reported about COVID-19 cases with mucormycosis. In this study, it was aimed to present two cases of COVID-19 with diabetes and acute rhino-orbital-cerebral mucormycosis. Early diagnosis and treatment of mucormycosis is crucial to decrease morbidity and mortality.

Key Words: COVID-19; Diabetes mellitus; Mucormycosis

Geliş Tarihi/Received: 24/02/2021- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 12/05/2021

©Telif Hakkı 2021 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 30.09.2021

GİRİŞ

Şiddetli akut solunum sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. 5 Şubat 2021 tarihi itibarıyla dünyada 105 milyonun üzerinde doğrulanmış vaka saptanmış olup, iki milyonun üzerinde COVID-19 ile ilişkili ölüm gerçekleşmiştir.

Kronik hastalık veya immünsüpresyon varlığı SARS-CoV-2 ile enfekte olma riskini arttırabileceği gibi, enfekte hastalarda da hastalığın seyrini önemli derecede etkileyerek daha yüksek komplikasyon ve mortalite riski oluşturmaktadır. Dünyadaki sıklığı 2019 yılında %9.3 olarak bildirilen diyabetes mellitus (DM) önemli bir kronik hastalıktır ve COVID-19 ile arasındaki ilişki çift yönlüdür. SARS-CoV-2 enfeksiyonu diyabetiklerde daha ağır seyretmekte, glisemik kontrolü bozmakta, diyabet hastalığı ise SARS-CoV-2 kliniğini ağırlaştırır.

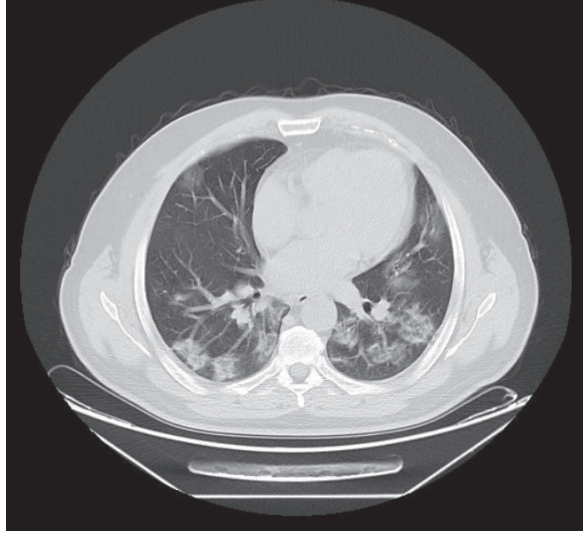
Mukormikoz, nadir görülen ancak invaziv ve fulminan seyirli bir sistemik mantar enfeksiyonudur. Özellikle kontrol altına alınamamış diyabet, hematolojik maligniteler, uzun süreli immünsüpresif tedavi veya kortikosteroid tedavisi başlıca predispozan faktörlerdir.

Bu yazıda COVID-19 tanısı konulmuş, DM'li iki olguda gelişen akut rinoorbital serebral mukormikoz enfeksiyonu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Olgu 1

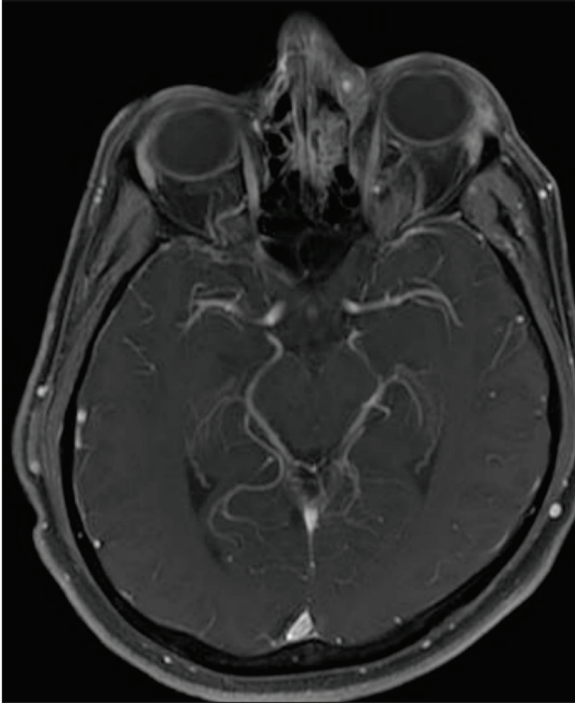
Kırk beş yaşında erkek hasta, ateş yüksekliği şikayetiyle ikinci basamak sağlık kuruluşuna başvurmuş. Nazofarengeal sürüntü örneğinde SARS CoV-2 PCR testinin pozitif saptanması üzerine favipiravir, coraspin ve levofloksasin tedavisi düzenlenerek evde takibi önerilmiş. Tanı konulduktan bş gün sonra hastada nefes darlığı gelişmesi üzerine, dış merkezde yatışı yapılmış. Başvurusunda genel durumu orta, oksijen saturasyonu (SpO₂) %89, nabız 110/dk ve tansiyon: 120/90 mmHg olarak kaydedilmiştir. Başvuru anında kan değerleri; lökosit sayısı 5000/µl, lenfosit 860/µl, CRP 5.5 mg/dl (0-0.8), prokalsitonin 0.13 ng/ml (0-0.5), ferritin 513 ng/ml ve glukoz 181 mg/dl saptanmıştır. Akciğer bilgisayarlı tomografisinde



Resim 1. Akciğer BT: Her iki akciğerde periferik konsolidasyon ve buzlu cam dansitesi.

(BT), her iki akciğerde periferik konsolidasyon ve buzlu cam dansitesi mevcut olup, viral pnömoninin orta şiddette tutulumuyla uyumlu olarak raporlanmıştır (Resim 1).

Hastanın tedavisi piperasilin tazobaktam 3x4.5 g, klaritromisin 2x500 mg, hidroksiklorokin 2x200 mg, enoksaparin sodyum 1x0.6 ml ve metilprednison 1x40 mg olarak düzenlenmiş. Bu tedaviyle hastanın solunum şikayetleri gerilemiş, oda havasında (OH) takip edilmeye başlanmış ve takiplerinde SpO₂ (OH) %93 ve üzerinde olarak izlenmiş. Yatışının 10. gününde sol gözde ağrı, yüzde uyuşma şikayetleri gelişmiştir. Yapılan muayenede her iki gözde blefarit, sol göz kapağında total pitozis, solda laterale bakış paralizisi, süperiora ve inferiora bakışta hafif kısıtlılık tespit edilmiştir. Yüzün sol tarafında uyuşukluk hissi olan hastanın muayenesinde fasyal paralizisi saptanmamıştır. Üçüncü ve altıncı kranial sinir paralizisi mevcuttur. Maksillofasyal, orbital ve serebral BT ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme, "Sol maksiller bölgede cilt, cilt altı yağ planları heterojen görünümde, sol ethmoid sinüste yumuşak doku dansiteleri izlenmektedir. Solda propitozis görünümü mevcuttur. Periorbital ve retroorbital yağlı planlar heterojen görünümündedir." şeklinde raporlanmıştır (Resim 2). Mevcut radyolojik ve klinik durumla periorbital selülit olarak değerlendirilmiş ve üçüncü basamak sağlık kuruluşu olarak tarafımıza sevk edilmiştir. Merkezimize yatışı yapılan hastanın takiplerinde

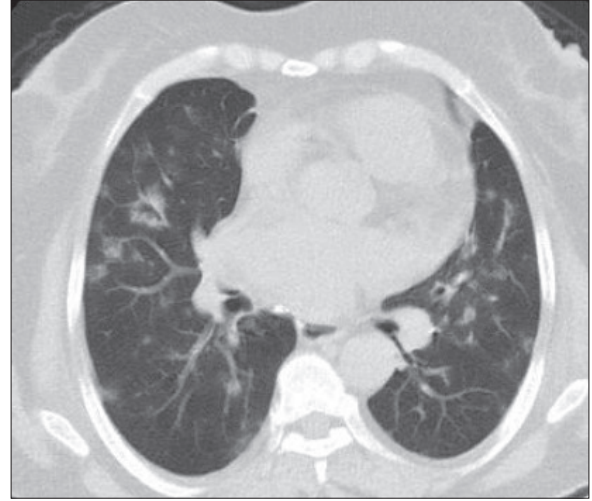


Resim 2. Kontrastlı serebral MR, yağ baskılı T1 ağırlıklı aksiyel kesit: Sol maksiller bölge cilt, cilt altı heterojen görünümde, sol ethmoid sinüste yumuşak doku dansiteleri mevcut, periorbital ve retroorbital yağlı planlarda heterojen görünüm.

kan şekeri yüksek izlendi. HbA1C değeri 10.2 olan hastaya DM tanısı konularak insülin tedavisi başlandı. Mukormikoz ön tanısıyla liposomal amfoterisin B 5 mg/kg/gün olarak başlandı. Orbita dekompresyonu yapılan hastanın doku kültüründeki üreme, *Mucor* spp. olarak raporlandı. Histopatoloji örneğinin periyodik asit schiff reaksiyonu (PAS) ve Grocott's Methenamin Silver (GMS) boyaması sonucunda fungal hifa yapıları izlendi ve patoloji sonucu doku ve damar invazyonu olan mukormikoz olarak raporlandı. Tedaviye ve orbita dekompresyonuna rağmen klinik iyileşme görülmeyen hastaya bir hafta sonra orbita ekzanterasyonu yapıldı. Altı haftası ameliyat sonrası olmak üzere totalde sekiz haftadır liposomal amfoterisin B tedavisi alan hastanın genel durumunda iyileşme ve lezyonlarında gerileme saptandı. Hastanın hastanede tedavisine halen devam edilmektedir.

Olgu 2

Yetmiş iki yaşında kadın hasta, nefes darlığı şikayetiyle ikinci basamak sağlık kuruluşuna başvurmuştur. Öz geçmişinde DM, hipertansiyon (HT), konjestif kalp yetersizliği (KKY) ve koroner

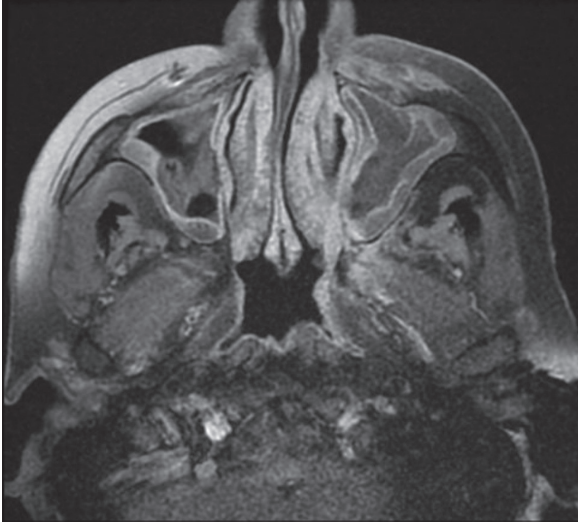


Resim 3. Akciğer BT: Her iki akciğerde, çoğunluğu periferik yerleşimli, yer yer birleşme eğiliminde, yamalı buzlu cam dansiteleri.

arter hastalığı (KAH) mevcutmuş. On yıldır DM tanısı varmış ve iki yıldır oral antidiyabetik ilaç (OAD) kullanmaktadır.

Genel durumu iyi, bilinci açık, ateş yüksekliği olmayan hastanın SpO₂ (OH) %88, nazal kanülden 2 lt O₂ tedavisiyle SpO₂ %98'dir. Basvuru anında kan değerlerinde; lökosit sayısı 13000/μl lenfosit: 2190/μl, CRP 4 mg/l, ferritin 25 ng/ml ve glukoz 101 mg/dl ve HbA1c 6.2 saptanmıştır. Akciğer BT'sinde her iki akciğer üst ve alt loblarda, çoğunluğu periferik yerleşimli, yer yer birleşme eğiliminde, yamalı buzlu cam dansiteleri mevcutmuş ve hafif dereceli COVID-19 pnömonisi ile uyumlu olarak raporlanmıştır (Resim 3).

Hasta COVID-19 pnömonisi ön tanısıyla, başvurduğu dış merkez hastanede yatırılmıştır. Nazofarengeal sürüntü örneği SARS-CoV-2 PCR testi pozitif olarak sonuçlanmıştır. Favipiravir, moksifloksasin 1x400 mg, enoksaparin sodyum 1x0.6 ml ve metilprednisolon 1x40 mg başlanmıştır. Yatışının dördüncü gününde kan şekerlerinin yüksek olması nedeniyle insülin tedavisine geçilmiştir. Favipiravir tedavisi beşinci gün sonunda kesilmiştir. Yatışının yedinci gününde geniz akıntısı, ağız içinde yara, baş ağrısı şikayetleri gelişmiştir. Serebral MR bulguları akut sinüzitle uyumlu olarak raporlanmıştır. Hastaya akut maksiler sinüzit tanısıyla, moksifloksasin tedavisi kesilerek meropenem ve metronidazol tedavisi başlanmıştır. Tedaviye rağmen şikayetleri gerilemeyen ve sol gözde ağrı



Resim 4. Kontrastlı serebral MR, yağ baskılı T1 ağırlıklı aksiyel kesit: Sol orbitaya, sol ekstraoküler kaslara, solda preseptal ve premaksiller alana uzanım gösteren inflamatuvar değişiklikler.

şikayeti gelişen hastanın muayenesinde ptozis, ekzoftalmi, kemozis ve göz hareketlerinde yaygın kısıtlanma tespit edilmiştir. Sol gözde kornea ve ışık refleksi alınamamıştır. Üç hafta sonra tekrarlanan orbita ve serebral MR sonucu “Sol orbitaya, sol ekstraoküler kaslara, solda preseptal ve premaksiller alana uzanım gösteren inflamatuvar değişiklikler izlenmiştir. Ayrıca suprasellar sisterna ve solda pontoserebellar köşe sisternasının da tutulduğu saptanmıştır; solda kavernöz sinüste de yaygın inflamatuvar değişiklikler izlenmiştir.” şeklinde raporlanmıştır (Resim 4). Hasta dış merkezden tarafımıza sevk edilmiştir. Hastanın mevcut durumu pansinüzit ve orbital selülit ile uyumlu ve radyolojik açıdan mukormikoz açısından şüpheliydi. Ayrıca radyolojik görüntüleme sol internal karotis arter içerisinde septik trombus ile uyumlu görünüm mevcuttu. Hastaya linezolid 2x600 mg ve meropenem 3x1 g olarak antibiyoterapi başlandı. Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi ve orbita dekompresyonu yapıldı. Alınan doku ve apse kültüründe üreme olmadı ancak histopatolojik incelemede PAS ve GMs boyama ile fungus spor ve hifaları görüldü. Patoloji örneği doku invazyonu olan ancak damar invazyonu olmayan mukormikoz olarak raporlandı. Hastanın mevcut tedavisine ilave olarak liposomal amfoterisin B 10 mg/kg/gün olarak başlandı. Antifungal tedavinin altıncı haftasında olup hastanın mevcut tedavileri ve takiplerine halen devam edilmektedir.

TARTIŞMA

Mukormikoz, *Zygomycetes* sınıfının *Mucorales* takımında bulunan patojenlerin neden olduğu infeksiyonları tanımlar. Mukormikozun başlıca nedeni olarak en sık bildirilen patojenler *Rhizopus* spp, *Mucor* spp. ve *Lichtheimia* spp. (eski adı *Absidia* ve *Mycocladius*)’dir^[1,2]. Mukormikozun en yaygın klinik görünümü, duyarlı bir konağın paranasal sinüslerine fungus sporlarının inhalasyonuna sekonder gelişen rino-orbital-serebral infeksiyondur^[3].

Tanımlamada ve raporlamadaki çeşitli zorluklar nedeniyle mukormikozun insidansını ve prevalansını belirlemek zordur. Bununla beraber orbital tutulumu mevcut akut invaziv rino-orbital-serebral mukor prevalansının Amerika Birleşik Devletleri’nde milyonda 1.7 olduğu tahmin edilmektedir^[4]. Mukormikozun mortalite oranları, komorbiditelere ve infeksiyon bölgesine bağlı olarak %40 ila 80 arasında değişmektedir^[1,5]. Merkezi sinir sistemiyle birlikte olan yaygın hastalık durumunda, mortalite genellikle %80’in üzerine çıkmaktadır^[1].

DM, malignite, immünosupresif veya kortikosteroid tedavi, organ ve hematopoetik kök hücre transplantasyonları hastalık gelişimi için başlıca predispozan faktörlerdir. Bunlar arasında sıklığı en fazla olan predispozan faktör (%60-80) diyabetir^[6,7].

Kronik hastalıklar ve diğer komorbiditeler, SARS-CoV-2 ile infekte hastalarda da hastalığın seyrini etkileyip komplikasyon ve mortalite riskini arttırmaktadır.

Sekiz çalışmayı ve 46.248 COVID-19 hastasını içeren bir meta-analizde diyabet prevalansı %8 olarak bildirilmiştir ve bu COVID-19 hastalarında en sık gözlenen ikinci komorbiditedir^[8].

Kronik diyabet zemininde oluşan doğal immün cevabın disregülasyonu, endotel disfonksiyonu ve bozulmuş bariyer yapısıyla proinflamatuvar hiperkoagülabite durumu, COVID-19 infeksiyonunun klinik seyrinin ağırlaşmasına neden olabilecek olası mekanizmalardır^[9].

Yapılan bir çalışmada DM’li COVID-19 hastalarının yalnızca daha şiddetli pnömoni riski taşımadığı, aynı zamanda artmış inflamatuvar biyobelirteçlere de sahip olduğu gösterilmiştir^[10].

COVID-19 ile DM arasındaki ilişki çift yönlüdür. SARS CoV-2 infeksiyonu, diyabetiklerde

glisemik kontrolü bozmakta, diyabet ise SARS-CoV-2 kliniğini ağırlaştırmaktadır. Bu nedenle diyabetli bireylerin COVID-19 hastaları arasında ölüm dahil olmak üzere komplikasyonlar açısından yüksek risk altında olduğu belirtilmektedir^[11].

Ayrıca özellikle solunum desteği ihtiyacı olan şiddetli COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde rol oynayan kortikosteroidler, akciğer inflamasyonunu baskılamakla birlikte bağışıklığı ve patojen klirensini de inhibe ederler. Kortikosteroidlerin glisemik kontrolü kötüleştirildiği, psikoz ve avasküler nekroz dahil olmak üzere mortalite ve komplikasyonları arttırdığı bildirilmiştir^[12].

COVID-19 ile fungal enfeksiyon birlikteliğini bildiren makale sayısı azdır. Bunlar da genellikle invaziv pulmoner aspergilloz gelişimiyle ilgili çalışmalardır^[11,13].

Literatürde 2003'teki SARS deneyimine ve birlikte görülen invaziv aspergilloz vakalarına dayanarak, fungal enfeksiyonların eşlik ettiği COVID-19 olasılığına dikkat etmek gerektiği vurgulanmaktadır^[14].

COVID-19'un sekonder fungal enfeksiyonlara zemin hazırlayan spesifik patofizyolojik özellikleri vardır. Bunlar; yaygın pulmoner hastalığa neden olma eğilimi ve buna bağlı alveolo-interstisyel patoloji ile birlikte düşük CD4+ T ve CD8+ T hücresi ile ilişkili immün hasarın doğal bağışıklığı bozmasıdır^[15]. COVID-19'un neden olduğu muhtemel immün düzensizlik nedeniyle hem bakteriyel hem de fungal ikincil enfeksiyonların insidansında artış olabileceği, ayrıca COVID-19'a karşı tedavinin bir parçası olarak yaygın kullanılan steroidlerin/monoklonal antikorların/geniş spektrumlu antibiyotiklerin fungal enfeksiyonların gelişmesine/şiddetlenmesine yol açabileceği bildirilmiştir^[16].

"Mucor" ve "COVID-19" ile ilgili makaleler için literatürü taradığımızda ise az sayıda ve sadece olgu raporları şeklinde yazılara rastlanmaktadır^[16-18].

Mukormikozda enfeksiyon genellikle paranazal sinüslerden kaynaklanır, kemik destrüksiyonu sonrası orbita, göz ve beyne invazyon yapabilir. Tek taraflı yüz ödemi, proptozis, selülit ve nekroza dönüşen palatal veya palpebral fistül görülebilir. Olgularımızın ilkinde göz ağrısı yüzde uyuşma, gözde bakış kısıtlılığı ile proptozis şikayetleri mev-

cutken, ikinci olgumuzda ilk şikayetler ağız içinde yara, baş ağrısı ve hemen sonrasında göz ağrısı, yüzde ödem ve bakış kısıtlılığı şeklinde olmuştur.

Histopatoloji, direkt mikroskopisi ve klinik örneklerden kültür, mukormikoz için başlıca tanısal yöntemlerdir^[19]. Mukormikoz teşhisi zordur fakat erken teşhis ve tedavi prognoz açısından önemlidir. Yapılan bir çalışmada teşhis ve tedavide altı günlük gecikme, 30 günlük mortalitenin %35'ten %66'ya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir^[20]. Tedavide; sistemik antifungal tedaviye ek olarak, mümkün olduğunca erken cerrahi tedavi önerilmektedir. Olgularımızdan ilkinde cerrahi esnasında alınan doku kültüründe, *Mucor* spp. üremesi bildirildi ancak ikinci olgumuzda üreme olmadı. Ancak her iki hastamızın da histopatolojisi mukormikoz ile uyumlu bulundu ve hastanımıza lipozomal amfoterisin B tedavisi başlandı. Ayrıca her iki hastamıza orbita dekompresyonu yapıldı. İlk olgumuzda progresyonun devam etmesi üzerine orbita ekzanterasyonu da yapıldı. Olgularımız halen izlem altında olup ikisinde de antifungal tedaviye devam edilmekle beraber birinci olgumuzun bulgularında iyileşme mevcut olup klinik seyri stabil olarak seyrederken, ikinci olgumuzda santral sinir sistemi tutulumu olması ve gecikmiş tanı nedeniyle klinik ve radyolojik olarak hastalık progresyonu mevcuttur.

SONUÇ

Tek başına COVID-19'un mukormikoz gelişimi üzerine kolaylaştırıcı etkisinin varlığını mevcut literatür bilgileri eşliğinde söyleyebilmek güçtür. Bununla birlikte COVID-19'a bağlı immün hasarın yanı sıra, iyi kontrol edilemeyen DM varlığı, kortikosteroid kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi faktörlerden bir kaçının bir arada bulunması mukormikoz gelişmesine neden olabilir. Bu konuda kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Klinisyenler özellikle şiddetli COVID-19 geçiren ve özgeçmişinde başta DM olmak üzere kronik hastalık bulunan ya da immünsüpresif durumu olan hastalarda sekonder fungal enfeksiyonlar için dikkatli olmalıdırlar. Bu tür enfeksiyonlarda erken tanı ve tedavinin morbidite ve mortaliteyi azaltacağı unutulmamalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: MSS
 Analiz/Yorum: FÖK, HG
 Veri sağlama: MSS, HG, CÖ
 Yazım: ÖK, MSS
 Gözden Geçirme ve Düzeltme: MSS, HG
 Onaylama: FÖK

KAYNAKLAR

1. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41:634-53.
2. Skiada A, Pagano L, Groll A. 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;17:1859-67.
3. Cox G. Mucormycosis. *Up To Date*, July 2020;2020.
4. Zhang J, Kim JD, Beaver HA. Rhino-orbital mucormycosis treated successfully with posaconazole without exenteration. *Neuroophthalmology* 2013;37:198-203.
5. Guinea J, Escribano P, Vena A. Increasing incidence of mucormycosis in a large Spanish hospital from 2007 to 2015: Epidemiology and microbiological characterization of the isolates. *PLoS One* 2017;12:e0179136.
6. Butugan O, Sanchez TG, Gonzalez F, Venosa AR, Miniti A. Rhinocerebral mucormycosis: predisposing factors, diagnosis, therapy, complications and survival. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 1996;117(1):53-5.
7. Coşkun H, Hızalan İ, Erişen L, Basut O, Heper Y, Akalın H. Rinoserebral mukormikozis: uc olgu sunumu. *Türk Otolaringol Arş* 2004;42(1):41-50.
8. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91-5.
9. Türkiye Diyabet Vakfı. COVID-19 Pandemi Diyabet İzlem ve Tedavi Kriterleri Uzlasi Raporu.
10. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19. *J Infect* 2020;80(6):607-13.
11. Yang X, Yu Y, Xu J. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):475e81.
12. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395(10223):473-5.
13. Koehler P, Cornely OA, Bottiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2020 Jun;63(6):528-534.
14. Song G, Liang G, Liu W. Fungal co-infections associated with global COVID-19 pandemic: a clinical and diagnostic perspective from China. *Springer Nature BV* 2020;185:599-606.
15. Gangneux JP, Bougnoux ME, Dannaoui E, Cornet M, Zahar JR. Invasive fungal diseases during COVID-19: we should be prepared. *J Mycol Med* 2020;30:100971.
16. Mehta S, Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. *Cureus* 2020;12(9):e10726.
17. Werthman-Ehrenreich A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. *Am J Emerg Med* 2021;42:264.e5-264.e8.
18. Mekonen ZK. Acute Invasive rhino-orbital mucormycosis in a patient with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2020;20.
19. Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(3):556-69.
20. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:503-9.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Mustafa Serhat ŞAHİNOĞLU
 Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Enfeksiyon Hastalıkları ve
 Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
 Mersin-Türkiye
 E-posta: srhsah@hotmail.com