



Mukormikosis Rino-Orbito-Serebral pada Diabetes Melitus

Aivi Mujono,¹ Elizabeth Feloni Lukito,¹ Meiliyana Wijaya²

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

²Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Mukormikosis rino-orbito-serebral (ROS) adalah penyakit angioinvasif akibat infeksi jamur *Mucorales* yang sering ditemukan pada pasien diabetes melitus (DM). Penyakit ini memiliki gambaran khas jaringan nekrotik kehitaman disebut *eschar*, sehingga disebut juga infeksi “jamur hitam”. Tingkat mortalitas penyakit ini tinggi terutama jika diagnosis dan tata laksana terlambat. Patogenesis mukormikosis ROS pada pasien DM antara lain: interaksi reseptor sel epitel dengan protein jamur, kadar besi bebas dalam darah, dan penurunan imunitas seluler. Diagnosis berdasarkan gambaran klinis dengan faktor risiko, identifikasi jamur, dan pencitraan. Pemeriksaan histopatologis dari jaringan biopsi dapat dikonfirmasi dengan hasil kultur. Tata laksana mukormikosis ROS pada penderita DM meliputi kombinasi debridemen, pemberian antijamur, dan mengatasi kondisi hiperglikemia.

Kata kunci: Diabetes melitus, jamur hitam, rino-orbito-serebral mukormikosis

ABSTRACT

Rhino-orbital-cerebral mucormycosis (ROCM) is an angioinvasive disease caused by *Mucorales* fungal infection; it is common in diabetes mellitus (DM) patients. The disease has a characteristic feature of black necrotic appearance called *eschar*, thus also called as “black fungus” infection. The mortality rate of this disease is high, especially in delayed diagnosis and treatment. The pathogenesis of ROCM in diabetic patients includes the interaction of epithelial cell receptors with fungal proteins, free iron blood levels, and decreased cellular immunity. Diagnosis is based on clinical features, supporting risk factors, fungus identification, and imaging. Histopathological examination on biopsy tissue confirmed by culture can establish the diagnosis. Management includes a combination of surgical debridement, antifungals, and glycemia control. **Aivi Mujono, Elizabeth Feloni Lukito, Meiliyana Wijaya. Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis in Diabetes Melitus**

Keywords: Black fungus, diabetes mellitus, rhino-orbital-cerebral mucormycosis

PENDAHULUAN

Mukormikosis merupakan penyakit infeksi *emerging* akibat jamur kapang subfilum *Mucormycotina*, ordo *Mucorales*. Infeksi jamur ini jarang terjadi, namun kerap ditemukan pada pasien diabetes melitus (DM), keganasan hematologik, dan pasca-prosedur transplantasi organ.¹ Infeksi ini umumnya bersifat akut, angioinvasif, dan terutama mengenai individu dengan gangguan kekebalan tubuh.² Mukormikosis memiliki gambaran klinis beragam meliputi infeksi rino-orbito-serebral (ROS), kulit, paru, atau lainnya terkait spesies jamur penyebab dan rute infeksi. Pada individu terinfeksi umumnya terdapat gambaran jaringan nekrotik kehitaman khas disebut *eschar*, sehingga disebut juga sebagai infeksi “jamur hitam”.³ Kejadian mukormikosis ROS jarang, namun dilaporkan meningkat

pada beberapa tahun terakhir terutama pada penderita DM tidak terkontrol.^{4,5} Mukormikosis ROS memiliki tingkat mortalitas tinggi hingga 62,5%, oleh karena itu diperlukan diagnosis dan tata laksana yang tepat.⁶

1. Etiologi

Mukormikosis merupakan infeksi jamur oportunistik disebabkan kelompok jamur ordo *Mucorales* yang dahulu disebut zigomikosis. Namun, berdasarkan nomenklatur filogenetik molekuler, saat ini disebut mukormikosis.¹ Jamur *Mucorales* memiliki karakteristik hifa senositik (hifa tidak bersepta) dan mayoritas bereproduksi secara aseksual melalui sporangiospora.² Hingga saat ini terdapat 55 genus dan 261 spesies ordo *Mucorales*; 38 spesies di antaranya dapat menginfeksi manusia. Penyebab mukormikosis pada

manusia terbanyak berdasarkan hasil kultur adalah *Rhizopus* sp. dan *Mucor* sp. Sedangkan berdasarkan gambaran klinis dan lokasi infeksi, etiologi tersering penyebab mukormikosis ROS adalah *Rhizopus* sp.⁵

2. Epidemiologi

Angka kejadian mukormikosis meningkat secara global; didominasi oleh India dan Cina.¹ Menurut studi Jeong, dkk.⁵ peningkatan insiden terutama terkait dengan DM tidak terkontrol. Di Indonesia, kasus mukormikosis pertama kali dilaporkan pada tahun 1956 sebagai *Phycomycosis* subkutan.⁷ Kejadian mukormikosis terkait keganasan dilaporkan sebanyak 480 kasus per tahun di Indonesia.⁸ Pada tahun 2018, dilaporkan satu kasus mukormikosis rino-orbito-serebral (ROS) pada penderita DM di Indonesia.⁹ Seiring



TINJAUAN PUSTAKA



dengan peningkatan prevalensi penderita DM di Indonesia dari 4,8% pada tahun 2013 menjadi 6,2% pada tahun 2019 jumlah kasus sebenarnya bisa lebih dari yang dilaporkan.¹⁰

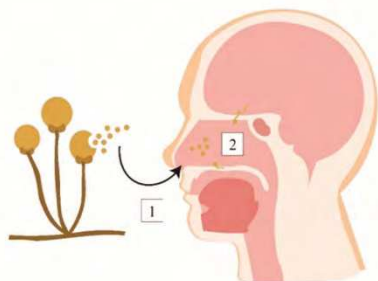
Faktor risiko mukormikosis secara umum dapat dibagi dua yakni: faktor lingkungan dan pejamu. Faktor lingkungan yang dapat meningkatkan risiko penyebaran spora jamur *Mucorales* adalah lingkungan iklim tropis dan temperatur tinggi, sedangkan tumbuhan lapuk yang dapat menjadi sumber karbohidrat mendukung proses pertumbuhannya.^{11,12} Oleh karena itu, negara beriklim tropis pada umumnya memiliki prevalensi mukormikosis yang lebih tinggi.¹¹ Apabila dikaji dari faktor pejamu, pasien dengan kondisi imunokompromi seperti keganasan, penerima transplantasi organ, pengguna kortikosteroid, atau penderita DM memiliki risiko mukormikosis tinggi karena imunitas seluler yang menurun.¹³ Sedangkan pejamu imunokompeten juga dapat berisiko mukormikosis jika terdapat luka kulit ataupun jaringan mukosa yang dapat menjadi jalur masuk jamur *Mucorales*.¹⁴

Pada mukormikosis ROS, faktor risiko utama adalah riwayat penyakit DM, terutama jika tidak terkontrol.¹ Akhir-akhir ini, makin banyak laporan kasus terkait mukormikosis termasuk bentuk ROS pada pasien COVID-19 dengan 80% memiliki komorbid utama DM.¹⁵ Adanya kerusakan endotel, limfopenia, ataupun badai sitokin pada penderita COVID-19 berat meningkatkan risiko infeksi sekunder oleh jamur termasuk *Mucor* sp.^{15,16} Dengan adanya pandemi COVID-19 dan prevalensi DM yang meningkat secara global, saat ini India menjadi negara pelapor kasus mukormikosis ROS terbanyak.^{9,17}

PATOGENESIS

Spora jamur *Mucorales* dapat memasuki tubuh manusia melalui berbagai jalur dan dapat menimbulkan spektrum mukormikosis yang berbeda. Spora jamur yang terinhalasi dapat menyebabkan mukormikosis ROS, jika teringesti menyebabkan mukormikosis gastrointestinal, dan jika penetrasi ke kulit tidak intact menyebabkan mukormikosis kutaneus. Pada kasus mukormikosis ROS, spora yang terinhalasi akan melakukan penetrasi pada lapisan mukosa nasalis yang tidak intact. Jamur kemudian akan menginvasi jaringan mukosa dengan bantuan enzim

lipolitik, glikosidik, protease, dan subtilase yang menghancurkan stroma jaringan pada lapisan mukosa. Selanjutnya, spora akan menginvasi ke jaringan dan pembuluh darah sekitar seperti palatum, sinus nasalis, bahkan otak (Gambar 1).¹⁴

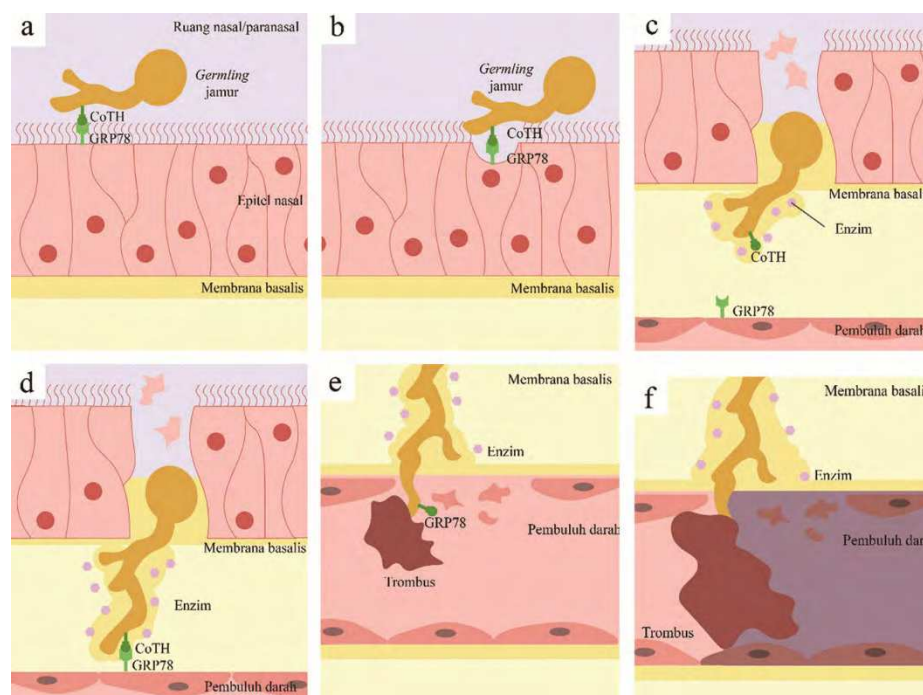


Gambar 1. Proses invasi jaringan oleh jamur *Mucorales*. (1) Spora jamur *Mucorales* terinhalasi dan masuk ke rongga hidung (2) Spora jamur menempel dan menembus jaringan mukosa hidung, kemudian menginvasi jaringan sekitar.¹⁴

Beberapa faktor terlibat dalam patogenesis infeksi jamur *Mucorales* pada penderita DM, yakni: interaksi sel jamur dengan sel epitel dan endotel, kadar zat besi bebas dalam darah,

dan disfungsi sistem imun.¹³ Pada penderita DM, interaksi sel jamur *Mucor* sp. dengan sel epitel meningkat akibat peningkatan ekspresi reseptor GRP78 (*glucose regulator protein*). Kondisi yang menyebabkan peningkatan ini adalah hiperglikemia kronis dan kadar besi bebas yang meningkat. Reseptor GRP78 dapat ditemukan pada sel epitel lapisan mukosa nasal dan paranasalis. Interaksi reseptor GRP78 dengan protein CotH (*coat homologue*) sel *Mucor* sp. akan menyebabkan endositosis *germling* (spora baru bertunas) ke dalam sel epitel.¹⁴ Selain pada sel epitel, reseptor GRP78 juga dapat ditemukan pada sel endotel pembuluh darah.¹³ Peningkatan ekspresi reseptor GRP78 pada sel endotel dapat mempercepat proses angiogenesis sel jamur ke pembuluh darah (Gambar 2).¹⁴

Besi bebas dalam darah, terutama dalam kadar tinggi, berperan penting dalam menunjang pertumbuhan jamur *Mucorales* dalam tubuh manusia. Pada keadaan normal, kadar besi bebas dalam tubuh manusia selalu rendah karena biasanya terikat protein pengikat besi seperti hemoglobin, transferin, dan ferritin.



Gambar 2. Proses angiogenesis oleh jamur *Mucorales*. (a) Protein CotH (*coat homologue*) *germling* jamur berinteraksi dengan reseptor GRP78 (*glucose regulator protein*) di permukaan sel epitel nasal (b) Interaksi CotH dan GRP78 menyebabkan endositosis *germling* jamur oleh sel epitel dan menghancurkan sel epitel tersebut (c) *Germling* jamur yang mencapai membrana basalis mengeluarkan enzim lipolitik, glikosidik, protease, dan subtilase untuk menghancurkan stroma dan melanjutkan proses invasi (d) CotH jamur berinteraksi dengan reseptor GRP78 milik sel endotel pembuluh darah (e) Angiogenesis jamur *Mucorales* menyebabkan pembentukan trombus (f) Hifa yang bertumbuh dan trombus yang membesar menyumbat pembuluh darah dan menyebabkan infark jaringan sekitar.¹⁴



TINJAUAN PUSTAKA



Penderita DM memiliki kadar besi bebas yang tinggi karena protein pengikat besi terglifikasi akibat kondisi hiperglikemia kronis. Selain hiperglikemia, ketoasidosis diabetik (KAD) juga menurunkan kemampuan transferin untuk mengikat besi karena pada pH darah 6.8-7.3, transferin akan terprotonasi sehingga tidak dapat mengikat ion Fe^{3+} dengan baik. Besi bebas dalam darah akan diakuisisi oleh jamur *Mucorales* menggunakan *high affinity system* dan *siderophore rhizoferrin* yang dimiliki sel jamur. *High affinity system* berfungsi memasukkan ion besi ke dalam sel jamur, sedangkan *siderophore rhizoferrin* berfungsi mengambil besi yang masih terikat protein pengikat besi.¹⁴

Faktor lain yang dapat menunjang pertumbuhan jamur *Mucorales* adalah gangguan sistem imun pada penderita DM. Jaringan tubuh penderita DM cenderung memproduksi sitokin pro-inflamatori secara kronis. Sitokin ini kelak akan merekrut makrofag M1 dan menghambat rekrutmen makrofag jenis M2. Padahal, makrofag M2 adalah jenis makrofag yang efektif untuk membunuh sel jamur.¹³

KLINIS

Salah satu spektrum klinis yang paling sering ditemukan pada penderita mukormikosis komorbid DM adalah mukormikosis rino-orbito-serebral (ROS).¹⁸ Infeksi mukosa hidung dan sinus dapat menyebabkan rinosinusitis dengan manifestasi klinis tidak spesifik berupa nyeri sinus, ulkus nasal, epistaksis, dan rinorea. Infeksi yang meluas ke jaringan sekitar dapat menimbulkan kemosis, proptosis, selulitis orbital, pembengkakan wajah, hingga destruksi tulang yang terinfeksi. Mukormikosis dapat menyebabkan komplikasi berupa nekrosis jaringan kehitaman yang disebut *eschar* dan menjadi salah satu ciri khas infeksi ini. Nekrosis terjadi akibat penyumbatan pembuluh darah oleh hifa jamur dan trombotik akibat proses angioinvasi (**Gambar 2**). Pada mukormikosis ROS dapat ditemukan gambaran *eschar* palatal dan nekrosis periorbital. Apabila jamur menginvasi hingga ke jaringan saraf, manifestasi klinis akan sesuai dengan saraf yang terlibat. Invasi pada nervus trigemini dan fasialis dapat menyebabkan kelemahan otot wajah dan kebas daerah wajah. Apabila nervus yang terlibat adalah nervus sekitar mata, akan timbul manifestasi klinis berupa nyeri mata, gangguan penglihatan (diplopia),

dan ptosis. Invasi jamur hingga ke otak dapat menyebabkan perubahan status mental.¹

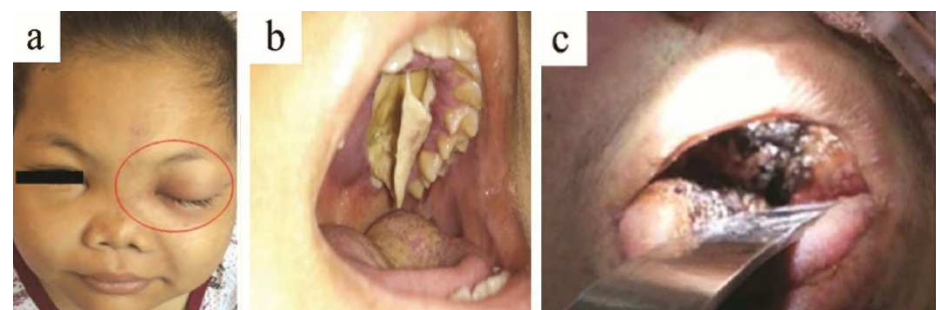
DIAGNOSIS

Diagnosis mukormikosis dapat berdasarkan manifestasi klinis dengan faktor risiko pendukung, identifikasi jamur, dan pencitraan. Mukormikosis ROS biasanya menunjukkan manifestasi berupa nyeri sinus, gangguan saraf kranial, *eschar* palatal, dan manifestasi klinis lain. Pasien juga biasanya memiliki riwayat penyakit DM, penyakit keganasan, transplantasi, dan penggunaan kortikosteroid.¹⁸

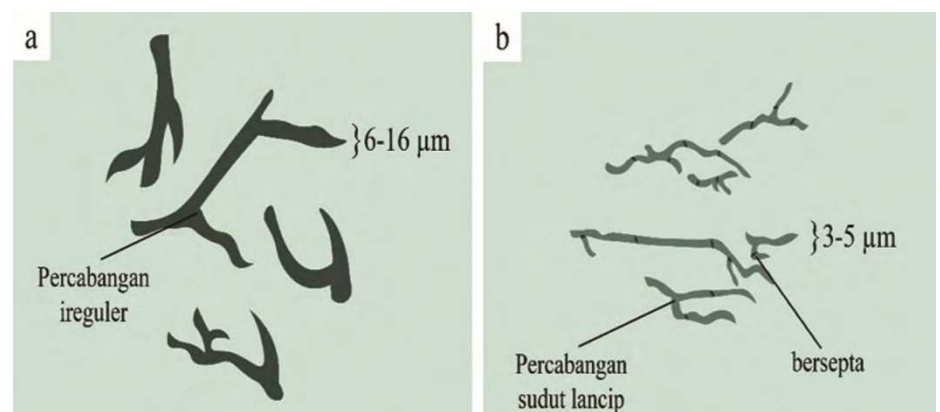
Pemeriksaan laboratorium dapat menegaskan diagnosis. Pemeriksaan mikroskopis dapat berupa identifikasi jamur baik secara langsung, histopatologis, maupun kultur dari jaringan biopsi. Pada pemeriksaan mikroskopis langsung (*direct microscopy*) sederhana dengan pewarnaan KOH, dapat ditemukan gambaran hifa dengan lebar 6-16 μm , berbentuk pita (*ribbon-like*), tanpa septa (hifa senositik) dengan pola percabangan ireguler (**Gambar 4**). Deskripsi morfologi tersebut membedakan gambaran morfologi jamur

Aspergillus yang biasanya memiliki hifa dengan lebar 3-5 μm , bersepta, dan membentuk sudut percabangan lancip. Pemeriksaan mikroskopis langsung dapat juga dimodifikasi dengan membuat sediaan basah KOH ditambah *brightener* seperti *Blankophor* atau *Calcofluor White* untuk dilihat di bawah mikroskop fluoresensi. Untuk diagnosis definitif, dibutuhkan pemeriksaan histopatologis dari jaringan biopsi untuk memastikan bahwa jamur yang diamati bukanlah kontaminan dan benar-benar menginfeksi jaringan. Temuan gambaran histopatologi hifa senositik dengan jaringan granuloma atau neutrofilik di sekitarnya menandakan adanya proses inflamasi. Selain itu, gambaran infark dan angioinvasi juga dapat mewakili proses invasi jamur pada jaringan. Preparat histopatologi dapat diwarnai dengan pewarna hematoksilin eosin (HE), *periodic acid schiff* (PAS), atau *Grocott Gomori methenamine silver* (GMS) untuk memudahkan identifikasi.¹⁸

Kultur jamur *Mucorales* dapat menggunakan *sabouraud dextrose agar* (SDA) atau *potato dextrose agar* (PDA) yang diinkubasi pada 30°C dan 37°C selama 3-7 hari. Bahan kultur jaringan



Gambar 3. Manifestasi klinis mukormikosis rino-orbito-serebral pada penderita DM: (a) Edema serta eritema palpebra okuli sinistra (b) Ulkus palatum (c) Eschar palatum.^{9,15}



Gambar 4. Perbedaan morfologi (a) Jamur *Mucorales* memiliki hifa lebih lebar (6-16 μm), tanpa septa, dan pola percabangan ireguler. (b) Jamur *Aspergillus* memiliki hifa lebih tipis (3-5 μm), bersepta, dan pola percabangan membentuk sudut lancip.



TINJAUAN PUSTAKA



biopsi diusahakan tidak banyak dimanipulasi dan tidak ditambahi formalin. Kultur jamur selain dapat mengidentifikasi hingga *level* genus dan spesies juga bisa dimanfaatkan untuk menguji suseptibilitas terhadap obat antijamur. Meskipun demikian, pemeriksaan kultur memiliki sensitivitas rendah karena hanya 50% sampel positif dari seluruh kasus mukormikosis.¹⁸

Pemeriksaan molekuler dapat mendeteksi keberadaan jamur sekaligus identifikasi *level strain* jamur yang menginfeksi. Spesimen dapat berasal dari hasil kultur ataupun jaringan terinfeksi. Metode yang digunakan biasanya adalah PCR (*polymerase chain reaction*) dengan target *sequence* DNA spesifik untuk deteksi jamur *Mucorales*.¹⁹ Tingkat sensitivitas dan spesifisitas modalitas pemeriksaan ini masih belum dapat disimpulkan.¹⁸ Pemeriksaan molekuler direkomendasikan untuk konfirmasi diagnosis dari pemeriksaan sampel histopatologi dengan gambaran hifa *Mucorales*. Pemeriksaan serologi untuk deteksi antibodi terhadap jamur *Mucorales* sudah cukup banyak dikembangkan, namun belum ada standar karena tingkat keberhasilannya bervariasi.¹⁸

Salah satu pemeriksaan penunjang yang juga sering digunakan untuk membantu diagnosis mukormikosis adalah pencitraan radiologi. *Computerized tomography* (CT) *scan* dapat menunjukkan gambaran sinusitis pada mukormikosis ROS.²⁰ Modalitas *magnetic resonance imaging* (MRI) juga dapat digunakan untuk deteksi invasi jamur ke jaringan otak karena dapat memberikan gambaran jaringan

otak lebih jelas dibandingkan CT *scan*.¹⁸

TATA LAKSANA

Prinsip tata laksana mukormikosis ROS adalah kombinasi tindakan pembedahan debridemen secepat mungkin, pemberian antijamur, serta mengatasi faktor risiko. Debridemen merupakan tata laksana utama pasien dengan kecurigaan infeksi jamur *Mucorales*, bertujuan untuk mengangkat jaringan nekrosis, pemeriksaan jaringan secara mikroskopis, serta mempermudah penetrasi obat antijamur ke jaringan terkena. Obat antijamur pilihan utama adalah *amphotericin B liposomal* dengan dosis 5-10 mg/kgBB/hari.²⁰ Namun, keterbatasan sediaan di Indonesia membuat *amphotericin B deoxycholate* lebih sering digunakan sebagai terapi utama.

Alternatif terapi farmakologis lain adalah obat golongan *triazole*, yaitu *isavuconazole* dan *posaconazole*, baik oral maupun intravena. Kedua antijamur tersebut dijadikan sebagai terapi penyelamatan (*salvage therapy*) apabila pasien mengalami infeksi mukormikosis yang refrakter terhadap *amphotericin B*.²⁰ *Isavuconazole* diberikan dengan dosis 3 x 200 mg/hari pada hari 1-2 dilanjutkan 1 x 200 mg/hari dari hari ketiga hingga seterusnya. *Posaconazole* diberikan dengan dosis 2 x 300 mg/hari pada hari 1-2 dan dilanjutkan 1 x 300 mg/hari dari hari ketiga hingga seterusnya.²⁰ Belum terdapat standar baku durasi pemberian antijamur mukormikosis, dapat diberikan hingga manifestasi klinis dan hasil pemeriksaan radiologi menunjukkan perbaikan.²¹ Pemeriksaan radiologi sebaiknya dilakukan setiap minggu untuk memantau

respons pengobatan.²⁰

Selain tata laksana pembedahan dan farmakologis, terapi tambahan yang tidak kalah penting adalah kontrol gula darah agresif untuk menghindari kondisi hiperglikemia dan ketoasidosis yang dapat mendukung pertumbuhan jamur. Kondisi asidosis sebaiknya diterapi dengan sodium bikarbonat untuk mencegah invasi jamur *Mucorales* lebih luas. Penggunaan kortikosteroid atau imunosupresan lainnya sebaiknya dihentikan agar kekebalan tubuh dapat pulih untuk melawan sel jamur.²¹

PROGNOSIS

Mukormikosis ROS memiliki tingkat mortalitas tertinggi, yaitu 62,5% dibandingkan jenis mukormikosis lain. Pasien yang hanya komorbid DM memiliki tingkat kesembuhan lebih baik daripada pasien imunodefisiensi seperti penderita *human immunodeficiency virus* (HIV) atau penerima obat imunosupresan. Tingkat mortalitas mukormikosis ROS tinggi karena faktor keterlambatan diagnosis dan tata laksana yang mempercepat proses angioinvasi jamur hingga ke otak.⁶

SIMPULAN

Mukormikosis ROS merupakan infeksi jamur oportunistik dengan mortalitas tinggi. Infeksi ini dapat melalui inhalasi spora jamur *Mucorales* dan sering didapatkan pada pasien komorbid DM. Pemahaman klinis, faktor risiko, identifikasi jamur, dan pencitraan penting untuk diagnosis mukormikosis. Penatalaksanaan yang sesuai dapat menekan mortalitas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi*. 2019;5(1):26.
2. Walther G, Wagner L, Kurzai O. Updates on the taxonomy of mucorales with an emphasis on clinically important taxa. *J Fungi*. 2019;5(4):106.
3. Hartnett KP, Jackson BR, Perkins KM, Glowicz J, Kerins JL, Black SR, et al. A guide to investigating suspected outbreaks of mucormycosis in healthcare. *J Fungi*. 2019;5(3):69.
4. Chow V, Khan S, Balogun A, Mitchell D, Mühlischlegel FA. Invasive rhino-orbito-cerebral mucormycosis in a diabetic patient - The need for prompt treatment. *Med Mycol Case Rep*. 2015;8:5-9.
5. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: A systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(1):26-34.
6. Hnitecka S, Nelke K. Mukormykoza nosowo-mózgowa: Obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie - Przegląd piśmiennictwa. *Dent Med Probl*. 2016;53(4):536-41.
7. Tio T, Djojopranoto M, Tjoei Eng N. Subcutaneous phycomycosis. *Arch Dermatol*. 1966;93(5):550-3.
8. Wahyuningsih R, Adawiyah R, Rozaliyani A, Denning DW, Prihartono J, Syam R, et al. Estimation of the serious mycoses burden in Indonesia. *Proc 27th Eur Congr Clin Microbiol Infect Dis*. 2017:1454.
9. Marpaung HG, Baso GDP, Rizka A, Nelwan EJ, Wardani RS, Wahyuningsih R. Mukormikosis rino-orbita-cerebral pada pasien diabetes melitus tipe 1: Sebuah laporan kasus. *J Penyakit Dalam Indones*. 2018;5(1):42.
10. Arifin B, van Asselt ADI, Setiawan D, Atthobari J, Postma MJ, Cao Q. Diabetes distress in Indonesian patients with type 2 diabetes: A comparison between primary and tertiary care. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):773.



TINJAUAN PUSTAKA



11. Celis-Aguilar E, Burgos-Páez A, Villanueva-Ramos N, Solórzano-Barrón J, De La Mora-Fernández A, Manjarrez-Velázquez J, et al. An emergent entity: Indolent mucormycosis of the paranasal sinuses. A multicenter study. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2019;23(1):92–100.
12. Anjum NA. Mucormycosis: Botanical insights into the major causative agents. Preprints [Internet]. 2021. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202106.0218/v1>
13. Morales-Franco B, Nava-Villalba M, Medina-Guerrero EO, Sánchez-Nuño YA, Davila-Villa P, Anaya-Ambriz EJ, et al. Host-pathogen molecular factors contribute to the pathogenesis of *Rhizopus* spp. in diabetes mellitus. *Curr Trop Med Reports*. 2021;8(1):6–17.
14. Challa S. Mucormycosis: Pathogenesis and pathology. *Curr Fungal Infect Rep*. 2019;13(1):11–20.
15. Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. 2020;15(4):102146.
16. John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP. When uncontrolled diabetes mellitus and severe covid-19 converge: The perfect storm for mucormycosis. *J Fungi*. 2021;7(4):298.
17. Narayanan S, Panarkandy G, Subramaniam G, Radhakrishnan C, Thulaseedharan NK, Manikath N, et al. The “black evil” affecting patients with diabetes: A case of rhino orbito cerebral mucormycosis causing Garcin syndrome. *Infect Drug Resist*. 2017;10:103–8.
18. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrikos G. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol*. 2018;56:93–101.
19. Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: An update. *J Fungi*. 2020;6(4):265.
20. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):405–21.
21. Sipsas NV, Gamaletsou MN, Anastasopoulou A, Kontoyiannis DP. Therapy of mucormycosis. *J Fungi*. 2018;4(3):1–17.