

**İMMÜNOLÖJİK YÖNDEN DEFİKT'Lİ BİR DİABETES MELLİTUS  
VAKASINDA SİNOORBİTAL MUKORMİKOZİS'İN ORAL  
NYSTATİN VE KETOCONAZOLE İLE TEDAVİSİ**

Dr. M. Mahmut BAYIK (\*)  
Doç. Dr. Aras ŞENVAR (\*\*)  
Dr. İsmail EVREN (\*\*\*)

Mucormycosis, Zygomycetes sınıfı mantarlar tarafından bilhassa immünolojik sistemi defektli hastalarda meydana getirilen fırsatçı bir enfeksiyondur. En çok —özellikle ketoasidotik— diabetes mellitus vakaları ile lösemi, lenfomalar başta olmak üzere maligniteler, ağır yanıklar, malnütrisyon, immünosüpressif tedavi görenler, böbrek ve kalp yetmezliği vakaları, organ transplantasyonu yapılmış vakalarda görülür (6). Hastalığın sino-orbito-serebral, pulmoner, gastrointestinal, dissemine ve kutanöz şekilleri vardır.

Hastalığın çok ağır seyretmesi ve tanı konulmamış vakalarda mortalite oranının yüksekliği nedeniyle erken tanı konulması ve çabuk ilaç ve cerrahi tedavi yapılması hayat kurtarıcı olabilmektedir. Hastalığın mortalitesi diabetik hastalarda % 20'yi bulabilmektedir (3). Genel mortalite için % 47'ye varan rakamlar da verilmektedir (5). Mortalite en çok lösemili ve lenfomalı hasta grubunda görülmektedir. Tedavide sadece Amphotericin B ve cerrahi drenajın kullanıldığı bu hastalıkta, oral nystatin ve ketoconazole ile tedavi edilmiş olan Candida tropicalis ile kombine bir Mukormikozis vakamızı, seyrek görülüşü ve değişik bir tedaviye yanıt alınışı nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

*Vaka :*

A.T. 64 yaşında, erkek hasta. Protokol No : 6905/140.  
30.3.1985 tarihinde baş ağrısı, fazla su içme, fazla idrar yakınması ile yatırıldı.

---

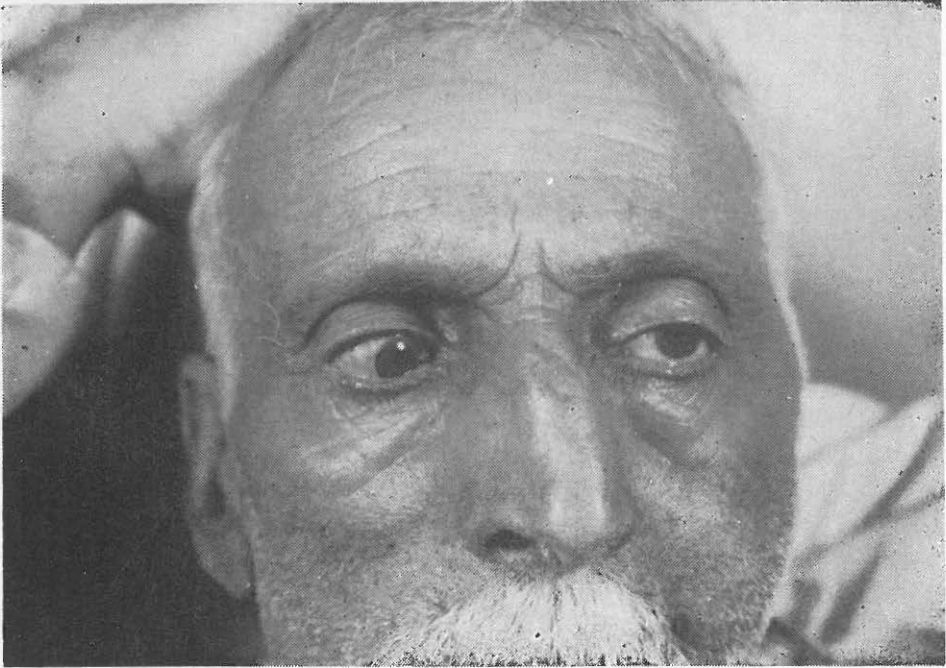
(\*) Şişli Etfal Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği (Şef : Prof. Dr. Suat Efe).

(\*\*) Şişli Etfal Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği Şefi.

(\*\*\*) Şişli Etfal Hastanesi Patoloji Kliniği Başasistanı.

Bir ay önce sallanan sağ üst kanin dişini kendi kendine çektikten sonra fazla su içtiğini, fazla idrar yaptığını, ağzının kurduğunu söyleyen hasta son 10-15 gündür çift görme ve sol gözünün görmesinin azalmasından yakınıyordu.

*Fizik Muayene :* Sol maksiller bölge şiş, hafif kızarık, ağrılı. Solda hafif eksoftalmus ile kemozis. Ptozis dışında total oftalmopleji vardı (Resim : 1). Bu gözde görme 5 metreden parmak sayma düzeyinde idi. Sert damakta 4 adet gri-siyah fistül ağzı vardı (Resim : 2) Bu fistüllerin altındaki doku yumuşaktı. Çekilen kanin dişin yerinde enfeksiyon yoktu. Hastanede yattığı sürece epistaksisi oldu, ancak nazal bir lezyon saptanmadı. Soğuk su irrigasyonları ile burun kanamaları kontrol altına alındı. Radyolojik olarak solda belirgin olmak üzere her iki maksiller sinusda aerasyon azalması vardı, kafa kaidesi, kranium, orbita grafileri normal bulundu. Kemik yapısında destrüksiyon yoktu. Yattığı zaman % 300 mg. olan kan şekeri 28 Ü. NPH insülinle kontrol altına alındı. Hastada ketonüri yoktu. Damaktaki

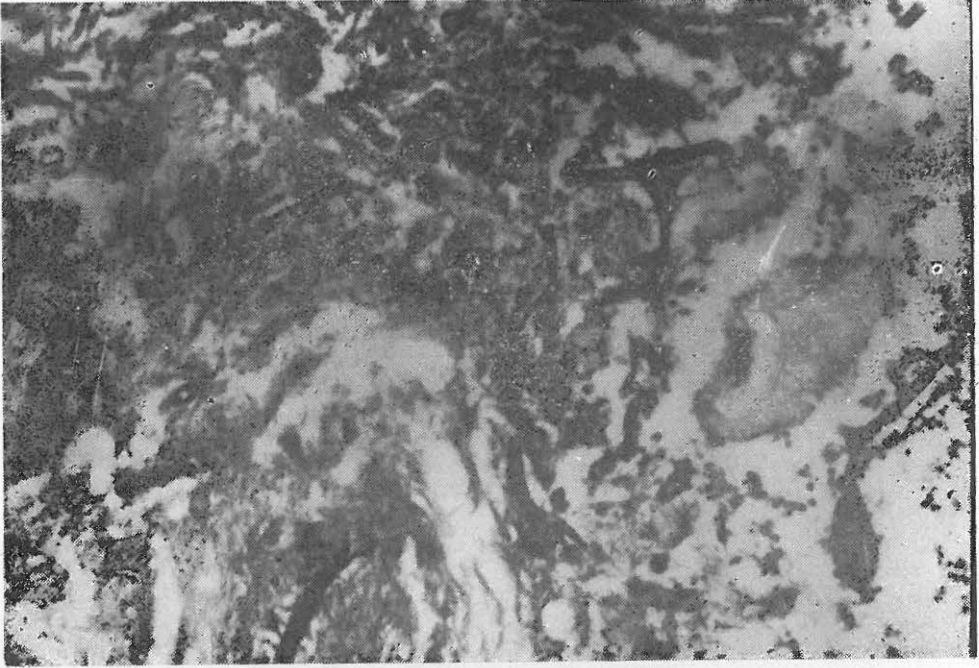


Resim 1 : Sola bakışta abducens paralizisi.



Resim 2 : Sert damakta koyu renkli fistül ağızları.

lezyondan alınan direkt kültürde ve doku örneğinden yapılan kültürde *Candida tropicalis* üredi. Doku biyopsisinde nekrotik doku içinde kalın, septasız ve düzensiz dallanmalar gösteren mantar hifelerine rastlandı (Resim : 3). Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal sınırlarda, Hemoglobin : % 68, Beyaz Küre : 7800/mm<sup>3</sup>, Sedimantasyon 80-100-130 mm idi. Protein elektroforezinde poliklonal tipte hiper gammaglobülinemi saptandı (Gamma globulin : % 29,27-2,1 g.). Hastaya uygulanan humoral immünite testlerinde IgG % 1900 mg. (N : 1000-1700 mg.), IgA % 210 mg. (N : 200-250 mg.), IgM % 226 mg. (N : 100-150 mg.) bulundu. Hücresel immünite ile ilgili testlerinde : Spontan rozet formasyonu % 14 (N : % 50-70), EAC rozet formasyonu % 10 (N : % 18-20), yüzey immünofluoresan ile B lenfositleri IgP % 8 (N : % 10-20 idi. Deri testlerinden ppD (tüberkülin), SK-SD (Streptokinaz-Streptodornaz), PHA (Phytohemaglutinin) ile anerjik cevap alınırken DNCB II (Dinitrochlorobenzen II) (+) bulundu. Oponin cevabı normaldi.



Resim 3 : Sert damak biyopsisinde septasız, kalın ve düzensiz dallanmalar gösteren mantar hifeleri,

Kültürde *Candida tropicalis* üremesi üzerine nystatin\* 1.500.000 U/gün ve ketoconazole\*\* 200 mg/gün ile tedaviye başlandı. Daha sonra doku biyopsisinde Mukormikozis için tipik olan hifelerin tesbiti üzerine Amphotericin B ile tedavisi planlandı. Ancak mevcut tedavi ile göz bulguları gerilediği ve damaktaki yaralarda iyileşme saptandığı için hasta takibe alındı. Tedaviye başlandıktan (10.4.1985) 20 gün sonra oftalmopleji düzelmiş, 60 gün sonra damaktaki fistül ağzları kapanmıştır. Diabeti ilk sıralarda insülin ile, sonraları durumu düzeldiği için oral Glutril 1x1 tabl/gün ile regüle edilebilmiştir.

#### *Tartışma :*

Mukormikozis'e yol açan etkenler meyvalarda, ekmek, hava ve toprakta saprofit olarak bulunurlar (6). Bu mantarlar içinde hastalığa en çok yol açan gruplar *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia* ve nadiren

(\*) Preparatı Micostatin.

(\*\*) Preparatı Nizoral tabl. 200 mg. (Janssen Pharmaceutica).

Cunninghamella'dır (3, 6). Hastalık mantar sporlarının inhalasyonu veya inokülasyonu ile alınır (6). İnsandan insana geçişi yoktur. Ancak immünolojik yönden deprime kişilerde hastalığın meydana geldiği bilinmektedir. İmmünolojik yönden sağlam kişilerde bu enfeksiyonun görülmesi çok nadir bir olaydır. Lösemili ve lenfomalı vakalarda en çok pulmoner formuna rastlanırken ketoasidotik diabetiklerde sino-orbito-serebral şekli daha sık görülür. Son zamanlarda bilhassa adeziv bandajların kullanımından sonra kutanöz şekillerine de fazla rastlanmaktadır (7).

Burada yalnız sino-orbito-serebral şeklinden bahsedilecek olan hastalığın başlıca klinik bulguları : Yüzde şişme, ağrı, burundan kanlı akıntı, damakta siyah renkte fistüller, orbita ile ilgili değişik sinirlerin tutulumunu gösteren ve bazan da total olabilen oftalmopleji ile frontal lob ve kranial sinir tutulumlarına bağlı parezi, pleji, stupor, koma, konvülsionlardır. Mantarın direkt yayılımı ile meydana gelen bu olaylara ek olarak mantar hifelerinin damara direkt invazyonu ile trombotik olaylara ve iskemik lezyonlara da rastlanır. Bu tür yayılım sonucu ani görme kayıpları, kavernöz sinus trombozu, Arteria carotis interna'nın trombozları sık görülür (3, 5, 6).

Mortalitesi yüksek olan bu hastalığın tanısında başvurulan bakteriyolojik yöntemler yol gösterici olmakla beraber, her zaman yeterli olmayabilir (6). Lezyondan alınan doku örneklerinde kalın, septasız, düzensiz dallanmalar gösteren mantar hifelerinin görülmesi tanı için yeterli kabul edilmektedir. Hastalığın tanısında kültür ve doku biyopsisinden başka röntgen çalışmaları yapılması da önemlidir. Paranazal sinus grafilerinde % 40 vakada sinuslarda opasifikasyon, % 10 vakada da kemiklerde erozyon saptanabilir (3). Hastalığın erken tanısı için serolojik testler geliştirilmeye çalışılmakta ise de bu çalışmalar henüz araştırma safhasındadır (6).

Hastalığın oluşmasında hastanın immünolojik sisteminin deprime olmasının çok önemi vardır. Sağlam deney hayvanlarına mantarın inokülasyonundan sonra hifelerin etrafında mononükleer hücre infiltrasyonu olmakta ve bir zaman sonra bu hifeler dejenerasyona uğramaktadır. Ayrıca fagositik faaliyetlerle mantar sporlarının germinasyonu da inhibe edilmektedir. Bu hastalığın meydana geldiği hayvanlarda ve insanlarda ise lezyondan alınan biyopsilerde hifeler etrafında böyle bir infiltrasyona rastlanmamaktadır, keza in vitro spor germinasyonu da inhibe olmamaktadır (8). Bazı serum faktörlerinin mukormikozis'e karşı koruyucu etkisi olduğu da gösterilmiş-

tir. Normal insan serumunun *Rhizopus* sporlarının in vitro üremesini inhibe etmesine karşılık, ketoasidozlu diabet hastalarının serumunun bu inhibisyonu yapamadığı gösterilmiştir (1, 7). Serumdaki bu inhibisyonu, demir bağlayıcı bir glikoprotein olan transferrinin sağladığını destekleyen kanıtlar vardır. Diabetik ketoasidozda fungal büyümeyi inhibe eden aktivitede defekt meydana getiren olayın, transferrinin demir bağlama kapasitesindeki azalma olduğu gösterilmiştir; bu azalma asit ortamlarda daha çok olmaktadır (1).

Mukormikozis daha çok asidotik diabetes mellituslu hastalarda olmakla beraber asidozsuz diabetik hastalarda da nadiren görülebilmektedir. Bizim vakamız da böyle asidozsuz bir diabetes mellitus vakasıdır. Hastaya mantar, çekilen dişin yarısından inoküle olmuş olabilir. Hastada hücrel immünolojik testlerin depresyon göstermesi, mantar sporlarının germinasyonuna engel olan ve hifelerin destrüksiyonuna yol açan immünolojik fonksiyonların bozuk olduğunu ifade etmektedir. Humoral immünitede bir defekt saptanmamış olmakla beraber, bu hastaların serumlarında immünglobulin olmayan (muhtemelen transferrin) bir maddenin mantar üremesini engelleyici etkisi bilindiğine göre, bizim hastamızda da bu tür inhibitör etkili bir madde eksikliğinin bulunduğu düşünülebilir. Ancak hastamızda bu konu üzerinde durulmamıştır.

Kültürde *Candida* cinsi mantarların üremesi üzerine vakamızda hemen nystatin ve ketoconazole tedavisine başlanmıştır. Kültürde üretilmemekle beraber biyopsi örneğinde, doku içinde kalın, septasız ve düzensiz dallanmalar gösteren mantar hifelerinin gösterilmesi ile daha patognomonik olduğu için hastaya mukormikozis tanısı konmuştur. Böylece hastamızda iki fırsatçı mantar enfeksiyonu, yani hem *Candidiasis* hem de Mukormikozis bulunduğu anlaşılmıştır. Derin doku infiltrasyonu yapan *Candida* enfeksiyonları ile özellikle Mukormikozis için verilecek tek ilaç olarak belirtildiği için (6) biz de hastamıza Amphotericin B tedavisine geçmeyi ve sinus grafisinde aerasyonda azalma saptadığımız sol maksiller sinusuna küretaj ameliyatı uygulamayı planladık. Ancak hastanın diabetini kontrol altına almaya ve genel durumunu düzeltmeye yönelik tedavi esnasında almakta olduğu nystatin ve ketoconazole ile göz bulgularının gerilemesi ve ağız içi yaralarında iyileşme görülmesi üzerine hastanın kontrol altında tutularak bir süre izlenmesine karar verilmiştir. Bu tedaviye başlandığının 60. gününde tüm göz bulguları düzelmiş, damaktaki yaralar kapanmış ve diabet regüle olmuştur.

Aslında Histoplasmosis, non-meningial Cryptococcosis, Blastomycosis, non-meningial Coccidioidomycosis için etkin bulunan ve yan etkilerinin azlığı ve bu nedenle uzun süre kullanılmaya elverişli oluşu nedeniyle tercih edilen ketoconazole'un Mucoracea grubu mantarlara etkinliği yönünde bir çalışmaya rastlanmamıştır (2). Bir yandan hastalığın mortalitesinin yüksekliği, diğer yandan tedavinin derhal ve etkin ilaçla yapılması yönündeki gayretler, ketoconazole'un bu hastalıkta denenmesini engellemiş olabilir. Öte yandan ketoconazole'un fungostatik bir ilaç olması ve tedavi kesildikten sonra da sık olarak relaps görülmesi nedeniyle, bu tedaviye uzun zaman devam edilmesi gerekir. Bir yan etki görülmedikçe tedaviye aylarca devam edilmesi öğütleniyor (4). Fungisidal etkili Amphotericin B'nin yüksek toksisitesi nedeniyle tedaviye iyi cevap alındığı sürece ketocanazole tedavisinin değiştirilmesi düşünülmemektedir. Mantar enfeksiyonlarının tedavisinin zorluğu ve hastalığın tabii seyrinin kişiden kişiye farklı olabileceği de bilinen bir husustur. Ancak biz invaziv olan ve mortalitesi yüksek bulunan bu hastalığın, (tedavi edilmeksizin) kendi kendine bu kadar gerileyebileceği kanısında değiliz. Bu nedenle hastalığın iyileşmesi, tedavinin etkinliğine bağlanmıştır. Hastada Mukormikozis ile birlikte Candidiasis kombinasyonu söz konusudur. Nystatin ve ketoconazole'un Candidiasis'i de tedavi ettiği sonucunu çıkarıyoruz.

Hastamızda tedavi sırasında bulantı, kusma, anoreksi, karın ağrısı, hepatit, hipertrigliseridemi, jinekomasti, parestezi, deri döküntüsü, fotofobi, trombositopeni, gingival kanama gibi ketoconazole'a ait yan etkilere rastlanmamıştır.

### Özet

Kombine bir sino-orbital Mukormikozis ve Candidiasis enfeksiyonu vak'asının bulguları bildirilmiştir. Seyrek rastlanan bu mantar enfeksiyonu, diabetik olan hastamızda immünolojik bir defisit zemininde oturmuştur. Klasik Amphotericin B yerine hastamızda kombine nystatin ve ketoconazole tedavisi uygulanmış ve şifa sağlanabilmiştir.

### Summary

The findings of a combined sino-orbital Mucormycosis and Candidiasis infection case is mentioned. This rare mycotic infection is detected on the basis of immunologic defect on our diabetic patient.

Combined Ketoconazole and Nystatin therapy is applied to our patient instead of classical Amphotericin B therapy and cure is achieved.

#### KAYNAKLAR

1. Artis, W.M., Fountain, J.A., Delcher, H.K., Jones, H.E. : A Mechanism of Susceptibility to Mucormycosis in Diabetic Ketoacidosis : Transferrin and Iron Availability. *Diabetes* 1982; 31 : 1109-1114.
2. Dismukes, W.E., Stamm, A.M., Graybill, J.R., Craven, P.C., Stevens, D.A., Stiller, R.L. Sarosi, G.A., Medoff, G., Gregg, C.R., Gallis, H.A., Fields, B.T., Marier, R.L., Kerkering, T.A., Kaplowitz, L.G., Cloud, G., Bowles, C., Shadomy, S. : Treatment of Systemic Mycoses with Ketoconazole : Emphasis on Toxicity and Clinical Response in 52 Patients. *Ann. Int. Med.* 1983; 98 : 13-20.
3. Hawkins, C., Armstrong, D. : Fungal Infections in the Immunocompromised Host. *Clinics in Haematology* 1984; 13 (3) : 599-630.
4. Hoepfich, P.D. : Ketoconazole in Systemic Mycoses. *Ann. Int. Med.* 1983; 98 - 105.
5. Hoşal, N., Kaya, S., Şenvar, A., Gököz, A. : Rinoserebral Mukormikozis. *Patoloji Bülteni* 1977; 4 (4) : 278-284.
6. Lehrer, R.I., Howard, D.A., Sypherd, P.S., Edwards, J.E., Segal, G.P., Winston, D.J. : Mucormycosis. *Ann. Int. Med.* 1980; 93 - 93-108.
7. Marchevsky, A.M., Bottone, E.J., Geller, S.A., Giger, D.K. : The Changing spectrum of Disease, Etiology and Diagnosis of Mucormycosis. *Human Pathology* 1980; 11 (5) : 457-464.
8. Waldorf, A.R., Ruderman, N., Diamond, R.D. : Specific Susceptibility to Mucormycosis in Murine Diabetes and Bronchoalveolar Macrophage Defense Against *Rhizopus*. *J. Clin. Invest.* 1984, 74 : 150-160.