

# Diyabetik Hastalarda Görülen İnvazif İnfeksiyonlar

Şebnem Eren

## Giriş

Bazı infeksiyon hastalıkları ile diyabet arasında sıkı ilişki olduğu tarih boyunca yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Mukormikoz (zigomikoz) ve malign otitis externa daha çok diyabetik hastalarda görülmektedir. Diyabetik olmayanlarda, ancak altta yatan çeşitli hastalıkların ve granülozitopeni varlığında görülebilir ve nadir olarak rastlanır. Bu hastalıkların oluşumunda, diyabet zemin hazırlayıcı bir faktördür (1,2).

## Mukormikoz

Mukormikoz, *Zygomycetes* sınıfına ait mantarlar tarafından oluşturulan, ciddi ve sıklıkla ölümcül seyreden bir infeksiyondur. Rinoserebral mukormikoz en sık görülen klinik formdur. Ayrıca akciğer, cilt gastrointestinal sistemi tutan infeksiyonlar da gelişebilir; sistemik seyirli infeksiyonlar yapabilir (1-5).

Rinoserebral mukormikoz olgularının yaklaşık % 50-75'i diyabetiktir. Ketoasidoz sadece % 50 olguda olmasına rağmen önemli bir predispozan faktör gibi görünmektedir. Diabetes mellitus'ta asidoz sırasında; transferrine demir bağlanması engellenir ve serumda serbest demir salınımı artar. Üremek için demire gereksinime duyan *Rhizopus* türleri bu ortamda konak savunmasından korunarak çoğalır ve hastalık oluşmasına neden olabilir. Deneysel olarak tek başına asidoz veya hiperglisemi hastalık oluşturmada yeterli değildir. Bağışık yanıtta asıl önemli olan nötrofillerdir (1,2).

*Zygomycetes* sınıfından *Mucorales* ve *Entomophthorales* takımındaki cinsler insanda hastalık yapabilirler (Şekil 1). *Cunninghamella*, *Apophysomyces* ve *Saksanaea* cinsleri de nadiren zigomikoz etkeni olabilmektedir. *Zygomycetes*'ler doğada yaygın olarak bulunmaktadırlar. Özellikle toprak, meyve ve çürümüş sebzelerde bulunur. Fungus, çevrede ve dokularda, kalın, septumsuz ve dik açı yapan hifler oluşturarak ürerler (2,5). Mantar sporları en sık solunum yolu ile alınır ve sporlar burun boşluğuna yerleştikten sonra akciğerlere solunurlar.

Rinoserebral mukormikozu olan hastalarda başlangıç bulgusu olarak ateş, baş ağrısı, yüzde ağrı ve şişlik, göz ağrısı, periorbital şişlik ve akıntının eşlik ettiği burun tıkanıklığı olabilir. Kronik bir seyir gösterebildiği gibi sıklıkla 3-10 gün içinde gelişen fulminan bir tablo oluşturur. Başlangıçta yanlışlıkla bakteriyel sinüzit tanısı alır ve antibakteriyel ajanlarla tedavi edilirler, ancak tedaviye yanıt alınmaz. Diabetes mellitus'lu bir hastada, sinüzitten şüphe edilirse ve tedaviye yanıt alınmazsa, yüzde ağrı veya inflamasyon varsa mukormikoz düşünülmelidir (1-3,5).

Nazofarinkste yerleşen mantarların doku invazyonu sonucu kanlı ve koyu kıvamlı burun akıntısı; burun mukozasında ve sert damakta nekrotik alanlar ve üzerinde siyah kurutlar olu-

şur. Nazal veya damak mukozasında siyah eskar yanında koyu renkli akıntının varlığı, klinisyeni mukormikoz tanısına yönlendirmelidir (1-3).

Daha sonra ortaya çıkacak klinik bulgular, fungusun büyüme tarzını yansıtacaktır. Kan damarları invazyonu mukormikozun karakteristik özelliğidir. Damarları invaze eden bu büyüme sonucunda tromboz, infarktüs ve hemoraji olur. Sinirleri tutar, dokular arasından yayılarak doku nekrozu oluşturur (1-3,5).

Fungus burundan sinüslere, orbitaya, meninkslere, frontal veya temporal loba ilerleyebilir. Orbita selülitide değişik derecelerde olabilir. Yüzde ve orbitada inflamasyon, ekstraoküler kaslarda fonksiyon kaybı, proptoz, kemoz, lakrimasyon görülebilir. Orbitanın ve santral sinir sistemi (SSS)'nin invazyonuna bağlı olarak görme kaybı, oftalmopleji ve kraniyal sinir (sıklıkla 5. ve 7. sinirler) felçleri gelişebilir. Orbitanın invazyonu ve kraniyal sinir tutulumu kötü prognoz işaretidir. Kavernoöz sinüs tutulumunda diğer kraniyal sinir felçleri, arteria carotis interna'nın trombozu ile masif felç görülebilir. Doğrudan beyine yayılımda meningoensefalit, beyin apsesi gelişebilir. Hastalık son derece hızlı ilerler. Bu nedenle erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır (1-5). Tanıda, öncelikle hastalığın akla getirilmesi önemlidir.

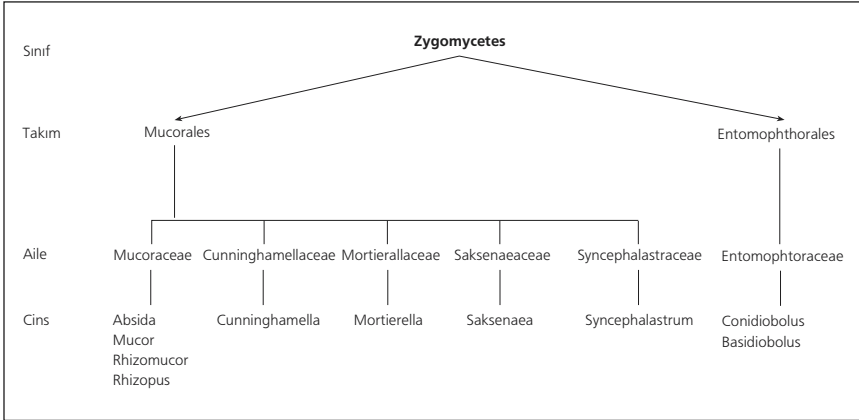
Risk altındaki hastalarda, antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen sinüzit veya orbitofasiyal bulguları varsa, koyu renkli burun akıntısı, burun ve damak mukozasında siyah eskarlar varsa mukormikoz düşünülmeli, biyopsi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi radyolojik tetkiklere yönelinmelidir. Klinik bulgular yanında radyolojik tetkiklerle tanı desteklenebilir.

Akıntı veya eskardan kazınarak alınan materyal, KOH ile yapılan preparatla incelenebilir. Bu preparatta karakteristik, geniş, septumsuz ve dik açıyla dallanan hifler görülebilir. Sürintü veya pü kültürleri rinoserebral mukormikoz tanısında nadiren yardımcı olur. Tutulan dokudan biyopsi almak gereklidir. Histolojik incelemede, nekroz, nötrofil infiltrasyonu ve karakteristik geniş, septumsuz, dik açıyla dallanan hifler görülür (1-3,5).

BT ve MR gibi radyolojik yöntemlerle orbitadaki kitle, göz kaslarındaki kalınlaşma, kemik erozyonu, sinüs tutulumu gibi intrakraniyal yayılım saptanabilir. Bu da debridman yaparken cerraha yardımcı olur (1-5).

Tedavinin üç yönü vardır: [1] Diyabetik ketoasidoz gibi altta yatan hazırlayıcı faktörün hızla kontrol altına alınması; [2] paranazal sinüslerin, orbitanın ve intrakraniyal invazyon bölgelerinin hızla ve geniş kapsamlı cerrahi debridmanı; [3] sistemik antifungal tedavinin başlanması (1-3,5).

Mukormikozda kullanılacak antifungal tedavinin başlıca ilacı amfoterisin B'dir. 1-1.5 mg/kg dozda başlanır; toplam doz 2.5-3 gr'dır. En az 6-8 hafta kullanılır; tedavi süresi 6-12



Şekil 1. Mukormikoz yapan önemli mantarlar.

aya kadar uzatılabilir. Ancak infüzyona bağlı yan etkiler ve renal tübüler toksisite nedeniyle, hastalar uzun süre yüksek doz amfoterisin B tedavisini tolere edememektedirler. Amfoterisin B lipid kompleks (ABLC), lipozomal amfoterisin B ve amfoterisin B koloidal dispersiyon (ABCD) gibi yeni lipid formülasyonları, daha iyi tolere edilebildiği için mukormikoz tedavisinde kullanılabilir. Birçok olgu sunumunda lipid formülasyonlarının yüksek, kümülatif dozlarda kullanıldığı ve iyi yanıt alındığı bildirilmiştir. Ancak nadir görülen bir hastalık olması, kontrollü bir çalışma yapılmasını olanaksız kılmaktadır (1,2,5). Bu infeksiyonun tedavisinde azollerin (flukonazol ve itraconazol) veya flusitozinin yeri yoktur (1,2).

Tedavi edilmezse hastalık öldürücüdür. Erken tanı ve tedaviye rağmen mortalite oranı %50'ye kadar çıkabilir. Erken tanı, agresif cerrahi girişim ve uzun süre yüksek doz amfoterisin B tedavisi bir seride bildirildiğine göre mortalite oranını %16.7'ye inebilmektedir (6). Kurtulanlar rekonstrüktif cerrahi ve uzun süreli psikolojik danışmanlığa gereksinime duyabilir.

Agresif cerrahi debridman, yüksek doz amfoterisin B yanında hiperbarik oksijen tedavisi ile iyi sonuçlar alındığını bildiren yayımlar vardır (7-10) Ancak hiperbarik oksijen yanında granülosit koloni stimüle edici faktör gibi diğer tedavilerin yararı konusunda ileri araştırmalar yapılmalıdır (1).

### Malign Otitis (İnvazif) Externa

Malign veya invazif otitis externa, diyabetlilerde intrakraniyal yayılım yapabilecek bir diğer infeksiyondur. En sık izole edilen mikroorganizma *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Etiyolojisinde nadiren *Aspergillus*, *Klebsiella pneumoniae* veya diğer mikroorganizmalar rol oynayabilir. Hastaların %90'ında kontrol altına alınamayan diyabet vardır. Kan şekerinin regüle edilememesi, ileri yaş, yüzme, işitme cihazının kullanımı, steril olmayan su ile kulak irigasyonu risk faktörleridir (1).

Bu infeksiyonun bulguları arasında, hafiflemeyen kulak ağrısı, kronik eksternal otit, dış kulak yolunda yaygın granülasyon dokusu, kanalda erozyonun klinik veya radyolojik bulgusu, dış kulak yolundan *Pseudomonas* izolasyonudur.

Hastalık karakteristik olarak periauriküler selülitte, dış kulak yolunun kemik ve kıkırdak dokularının birleşme yerinden başlar ve kıkırdak boyunca yayılarak ilerler. Stilomastoid foramen hizasında fasiyal siniri tutar. Diğer tutulum yerleri ise tem-

poromandibuler eklem, mastoid hava hücreleri, kafatası tabanı, sigmoid sinüs, meninksler, servikal vertebralardır. Fasiyal sinir tutulumu olguların %30-40'ında görülür ve prognozu çok kötü değildir. Ancak, 9. ve 12. kraniyal sinir paralizisi bazen sigmoid sinüs trombozu ve SSS infeksiyonu ile komplike olan derin infeksiyonu gösterir ve hastaların %30'unda ölümle sonuçlanır. Rinoserebral mukormikozda olduğu gibi hızlı tanı ve tedavi gereklidir (1).

Yaşlı ve diyabetli bir hastada kulağa ait yakınma varsa hastalık düşünülmeli ve araştırılmalıdır. Fizik muayenede nadiren sistemik infeksiyon bulguları vardır.

Ancak dış kulak yolu, şiş, kızamık ve hassastır. Granülasyon dokusunun varlığı ile basit otitis externa'dan ayrılır. Muayenede kulak zarı görülüyorsa normaldir.

Radyolojik tetkiklerden direkt grafi, kemik destrüksiyonu varlığında değerlidir. MR, yumuşak doku ve kemik tutulumunun yaygınlığını gösterme yeteneğinden dolayı tercih edilmelidir. BT de tanıya yardımcıdır. Her iki tetkik, tanı koydurmasının yanında, geniş debridman yapacak cerraha da yol gösterici olmaktadır. Ayrıca, teknesyum veya galyum sintigrafileri gibi radyonükleer tetkikler, temporal kemik osteomyelitine ait bulguları, MR veya BT'den önce gösterebileceği için yararlı olabilir (1).

Tedavisinde, nekrotik dokular cerrahi olarak debride edilmelidir. Mikroorganizmanın duyarlılık paternini saptamak için derin doku biyopsi kültürü yapılmalı ve anti-*Pseudomonas* antibiyotiklerle ampirik tedavi başlanmalıdır. Tedavide kullanılacak standart antibiyotik şemasında; anti-*Pseudomonas* -laktam ajan (piperasilin, seftazidim, sefepim, aztreonam) ile bir aminoglikozid kombinasyonu vardır. Bu kombinasyonla, 4-6 hafta veya daha uzun süreli tedavi uygulanmalıdır.

Bazı yazarlar, yanıtı göstermek için galyum sintigrafisi ve sedimantasyon değerlerini izlemeyi önermekte, çünkü yetersiz tedavi süresi relaplara neden olmaktadır. Seçilmiş hafif olgularda siprofloksasin tedavisi uygun olabilir.

### Oral ve Özofageal Kandidiyaz

Diabetes mellituslu hastalarda, mantar infeksiyonlarının artmış olduğu bildirilmektedir. Günlük yaşamda diyabetli hastalarda en sık karşılaşılan mantar infeksiyonları mayalara bağlı olanlardır. Uzun süreli ve kontrolsüz diyabetlilerde, ileri yaşta antibiyotik birlikte kolonizasyonda artış olmaktadır; normal popülasyonda %35 olan kolonizasyon, diabetes mellitus'lu hastalarda %75 olarak saptanmıştır. Kolonizasyonda mikroorganizma yüzeysel mukozada tutunmakta ve çoğalmakta ancak epitele penetrasyon veya inflamasyon olmamaktadır. Sistemik ve lokal savunmanın bozulduğu durumlarda daha derin dokulara invazyon gözlenmektedir (11,12).

Oral kandidiyazda dil ve ağız mukozasının diğer bölgelelerinde, beyaz, kesilmiş süt görünümünde lezyonlar görülür. Lezyonlar kazındığında kanayan, ağrılı ve kırmızı bir zemin bırakır. Beyaz lezyonlar *Candida*, deskuame epitel hücreleri,

lökosit, bakteri, keratin ve nekrotik doku ve gıda artıklarından oluşur. Tanı, lezyonun klinik görünümü ve lezyondan yapılan mikroskopik inceleme ile konulur. Kazıntıdan yapılan yayma, Gram boyaması ile veya KOH ile muamele edildikten sonra incelendiğinde hif, psödohif ve maya formları görülmektedir. Basit kültürler tanıyı desteklemez çünkü normal kişilerin ağızda da *Candida* kolaylıkla üremektedir (11,12).

Diğer mantar infeksiyonlarında olduğu gibi özofageal kandidiyazın da diyabetli hastalarda görülme sıklığı artmaktadır. En sık görülen etken *C. albicans*'tır; daha az sıklıkla, özellikle antifungal tedavi alan hastalarda, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. glabrata* gibi non-*albicans* *Candida* türleri görülebilmektedir (12). En sık bulgusu, disfaji, yutarken takılma hissi ve sıcak veya soğuk içeceklerin alınımından sonra oluşan substernal ağrıdır, bulantı ve kusma da olabilir. Bu hastalık geniş spektrumlu antibiyotik alan diyabetik hastalarda daha sık oluşur. Ağızda lezyon olmayabilir. Tanı için endoskopi tercih edilmektedir. Endoskopik incelemede özofagus hiperemik görülür; üzerinde sarı-beyaz sıkıca tutunmuş mukozal plaklar vardır. Plaklar kaldırıldığında, altından düzensiz, kolay kanayan yüzeyler çıkar. Lezyonlar sıklıkla özofagusun 1/3 distal bölümüne yerleşir. Kesin tanı endoskopi ile alınan biyopsi ve fırçalama yöntemi ile alınan materyalin incelenmesi ile konulmaktadır. Alınan materyal, PAS, gümüş veya Gram boyaması ile boyanabilir. Lezyon veya ülser kenarından alınan biyopsilerden histopatolojik inceleme, HSV ve CMV için viral kültür yapılabilir. Preparatlarda görülen maya ve psödohifler *Candida* infeksiyonu için tanısaldır. Kontrastlı radyolojik tetkikler özofajitli hastalarda nadir uygulanır ve tanısal değeri sınırlıdır (11,12).

Yaygın hale gelen psödomembranlar, lümen içine protüzyona ve parsiyel özofagus obstrüksiyonuna neden olabilirler. Özofageal kandidiyaza bağlı özofagus perforasyonu çok nadirdir. Bazı hastalar, yaygın özofageal hastalığı olmasına rağmen asemptomatik olabilir. Bu muhtemelen hastalığa bağlı özofagus denervasyonu sonucu gelişmektedir. Diğer komplikasyonları arasında kanama ve yayılma sayılabilir (12).

Mukoza kandidiyazının tedavisinde nistatin primer ajandır; hafif ve orta dereceli infeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. Klotrimazol ve mikonazol de etkindir ve kullanılabilir. Dirençli olgularda amfoterisin B kullanılabilir (11).

#### Kaynaklar

1. Calvet HM, Yoshikawa TT. Infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15(2):407-21
2. Kullberg BJ, van der Meer JWM. Approach to the patient who has zygomycosis. *In: Armstrong D, Cohen J, eds. Infectious Diseases*. London: Mosby, 1999: 4-9.14-9.15
3. Sugar AM. Agents of mucormycosis and related species. *In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2685-95
4. Johnston CLW. Infection and diabetes mellitus. *In: Pickup J, Williams G, eds. Textbook of Diabetes*. Oxford: Blackwell Science, 1997: 70.1-70.14
5. Serody JS, Kelley M, Cohen MS. Infection in the immunocompromised host. *In: Brillman JC, Quenzer RW, eds. Infectious Disease in Emergency Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998: 317-37
6. Peterson KL, Wang M, Canalis RF, et al. Rhinocerebral mucormycosis: evolution of the disease and treatment options. *Laryngoscope* 1997; 107: 855
7. Price JC, Stevens DL. Hyperbaric oxygen in the treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Laryngoscope* 1980; 90(5; Pt 1) 737-47
8. Kays-Wyllie M. Hyperbaric oxygen therapy for rhinocerebral fungal infection. *J Neurosci Nurs* 1995; 27(3): 174-81
9. Couch L, Thailen F, Mader JT. Rhinocerebral mucormycosis with cerebral extension successfully treated with adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114(7): 791-4
10. 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(2): 208-11
11. Edwards JE. *Candida* species. *In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2656-74
12. Graman PS. Esophagitis. *In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1094-8