

## İNVAZİV FUNGAL İNFEKSİYONLARIN KLİNİĞİNDE DEĞİŞİKLİKLER VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Murat AKOVA

*Clinical picture in invasive fungal infections and treatment modalities.*

Çeşitli nedenlerle immün sistemi baskılanmış hastalarda giderek artan boyutta sorun oluşturan bir mikroorganizma grubu funguslardır(4,16). Yapılan otopsi çalışmalarında lösemili ve transplant hastalarında fungal infeksiyon sıklığı % 25'e varan oranlarda saptanmıştır(10). Hastalarda uzun süren ciddi nötropenik ataklar ve uzun süreli geniş spektrumlu antibakteriyel antibiyotiklerin kullanımı fungal kolonizasyona ve fungal infeksiyonların gelişimine zemin hazırlar(2,11,13,14,19). En sık etken olan funguslar kandida ve aspergillustur. Sık karşılaşılan klinik tablolar arasında kandidaya bağlı üst gastrointestinal sistem infeksiyonları, fungemi, hepatosplenik (kronik dissemine) kandidiasis, fungal sinüzit, aspergillusla bağlı pnömoni ve dissemine infeksiyon sayılabilir(3,4,7,18).

Bu grup hastalarda gözlenen fungal infeksiyonların yüksek mortalite ile seyretmesi, hastalara tanı koymadaki zorluklar ve tedavide kullanılabilecek ilaç sayısının kısıtlı olması klinikte önemli sorunlara neden olmaktadır. Bu nedenle hastalarda fungal infeksiyona işaret eden bulguların iyi değerlendirilmesi ve özellikle nötropenik hastalarda empirik antibakteriyel tedaviye ateş yanıtının olmaması durumunda empirik amfoterisin B tedavisine başlanması son derecede önemlidir(1,16). Amfoterisin B'nin çok toksik bir ilaç olması kullanımı sırasında ciddi yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu nedenle empirik antifungal tedavi açısından invaziv fungal infeksiyon geliştirme riski yüksek grubun iyi bilinmesi gereklidir(12). Antifungal tedavi başarısını belirleyen faktörler hastaya ve infeksiyon etkeni fungusla bağlı olarak değişiklikler gösterir. Hastaya bağlı faktörler arasında altta yatan malign hastalığın tipi ve evresi, uzamış ve ağır nötropeni, gösterilmiş fungal kolonizasyon, geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi almış olma, uzun süreli steroid kullanımı, daha önceden gösterilmiş fungal infeksiyonun varlığı sayılabilir. İnfeksiyon nedeni fungusun cinsi de uygulanacak tedavinin türü ve başarısını belirlemede önemlidir.

Hastaların tedavi edildiği lokalizasyona ilişkin özellikler de mantarların infeksiyon etkeni olarak ortaya çıkmasında rol oynar. Bunun en tipik örneği inşaat işlerinin devam ettiği hastanelerde yatan nötropenik hastalarda invaziv aspergillus infeksiyonlarına sık rastlanmaktadır.

Aspergillusla bağlı invaziv infeksiyonlarda tek tedavi seçeneği amfoterisin B iken, kandida cinsi mantarların pek çoğu bir imidazol türevi ile de tedavi edilebilmektedir. Bu son grup mantarlarla oluşan kronik dissemine kandidiasis gibi bazı infeksiyonlarda bir triazol türevi olan flukonazol en az amfoterisin B kadar, hatta bazı koşullarda amfoterisin B'den daha da etkin bulunmuştur. Ayrıca günlük 800-1600 mg dozunda flukonazolla daha önceden amfoterisin B'ye yanıt vermeyen dissemine kandidiasisli hastalarda başarılı tedavi az sayıda hastada bildirilmiştir(9).

Yapılan çalışmalarda hasta ve infekte eden fungusla ilişkin bazı risk faktörlerinin belirlenmesi ile tedavi başarısının önceden kestirilmesinin mümkün olabileceği gösterilmiştir. Hacettepe Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada 111 kanserli nötropenik hastadaki 129 orofaringeal ve/veya özofagial kandidiasis atağında flukonazolün tedavi başarısını belirleyen faktörler araştırıldı.

rılmıştır(6). Buna göre *Candida albicans* dışındaki suşlarla infeksiyon, hastanın daha önceden nötropeni ve ateş atağı geçirmiş olması ve infeksiyonun tedavisi süresince hastanın nötropenik olarak kalması kötü prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Bu faktörlerin saptandığı hastaların flukonazol yerine amfoterisin B ile tedavisi daha uygun bir yaklaşım olacaktır. Altta yatan ciddi hastalığı olan hastaların tedavisi sırasında flukonazole dirençli suşların seleksiyona uğrayıp, tedavi başarısızlığına neden olabilecekleri akılda tutulmalıdır(5).

Çeşitli fungusların in-vitro koşullarda antifungal duyarlılığını standardize etme çabaları son yıllarda yoğunluk kazanmıştır. Bu amaçla yakın zamanda NCCLS tarafından tanımlanan ve maya mantarlarının antifungal duyarlılığını belirlemede kullanılan makrodilüsyon yöntemi(15) pek çok çalışmada denenmiştir. Ancak yöntemin kendisi ile ilişkili sorunların yanı sıra, bu metodla elde edilen sonuçlar içinde yüksek minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri ile klinik başarısızlık arasında bir uyum saptanamaması önemli sakıncalar yaratmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda antifungal tedavinin başarısını belirlemede konağa ilişkin faktörlerin in-vitro test sonuçlarından daha önemli olduğu ortaya konulmuştur(7,17). Bu nedenle bu testlerin klinikte rutin olarak kullanımı henüz söz konusu değildir.

Günümüzde immün sistemi baskılanmış hastalardaki fungal infeksiyonların başarılı tedavisi için yüksek duyarlılık ve özgüllüğü olan tanı testlerinin ve halen kullanımda olanlardan daha etkin antifungal ajanların geliştirilmesine gereksinim vardır. Bu koşullar sağlanıncaya kadar hastalarda fungal infeksiyonun gelişmesine ve prognozu üzerine etkili risk faktörlerinin iyi belirlenmesi ve hastaların zaman kaybedilmeksizin uygun antifungallerle tedavisi en akılcı yaklaşım olarak görülmektedir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Akova M: Sistemik fungal infeksiyonların tedavisinde amfoterisin B ve liposomal amfoterisin B kullanımı, *ANKEM Derg* 7:179 (1993).
- 2- Akova M: Kanserli hastalarda infeksiyon hastalıklarının tedavi ilkeleri, *Antibiyotik Bül* 4:10 (1994).
- 3- Akova M (Moderatör): Panel: Kanserli, nötropenik ateşli hastaya yaklaşım, *Hacettepe Tıp Derg* 26:31 (1995).
- 4- Akova M, Akalın H: Nötropenik hastalarda ateş, *Hacettepe Tıp Derg* 21:71 (1988).
- 5- Akova M, Akalın HE, Uzun Ö, Gür D: Emergence of *Candida krusei* infections after therapy of oropharyngeal candidiasis with fluconazole, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10:598 (1991).
- 6- Akova M, Akalın HE, Uzun Ö, Hayran M, Tekuzman G, Kansu E, Aslan S, Telatar H: Efficacy of fluconazole in the treatment of upper gastrointestinal candidiasis in neutropenic patients with cancer: Factors influencing the outcome, *Clin Infect Dis* 18:298 (1994).
- 7- Akova M, Hayran M, Ankan S, Gür D, Ünal S, Akalın HE: Correlation of clinical outcome of *Candida* infections with in vitro antifungal susceptibility testing in patients with severe underlying diseases, *7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Abstract No. 795, Vienna, 26-30 March (1995).
- 8- Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, Ro J, Vartivarian SE, Hopfer R, Hoy J, Rolston K: New spectrum of fungal infections in patients with cancer, *Rev Infect Dis* 11:369 (1989).
- 9- Anaissie E, Kontoyiannas D, Huls C, Prince R, Bosso JA, Bodey GP: Efficacy, safety and pharmacokinetics of high dose fluconazole in patients with fungal infections, *32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Abstract No.626, Anaheim, 11-14 October (1992).
- 10- Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, Mall G, Martino P, Meunier F, Milliken S, Naoe S, Okudaira M, Scevola D, van't Wout J: Fungal infections in cancer patients: An international autopsy survey, *J Clin Microbiol Infect Dis* 11:99 (1992).
- 11- Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwitz S: Risk factors for nosocomial candidemia: A case-control study in adults without leukemia, *Am J Med* 87:614 (1989).

- 12- Fraser IS, Denning DW: Empiric amphotericin B therapy: The need for a reappraisal, *Blood Rev* 7:208 (1993).
- 13- Guiot HFL, Fibbe WE, van't Wout JW: Risk factors for fungal infection in patients with malignant hematologic disorders: Implications for empirical therapy and prophylaxis, *Clin Infect Dis* 18:525 (1994).
- 14- Komshian SV, Uwaydah AK, Sobel JD, Crane LR: Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: Frequency, characteristics, and evaluation of factors influencing outcome, *Rev Infect Dis* 11:379 (1989).
- 15- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing for Yeast*, Proposed standard, Document M27-P, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova (1992).
- 16- Pizzo PA: Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia, *N Engl J Med* 18:1323 (1993).
- 17- Rex JH, Pfaller MA, Barry AL, Nelson PW, Webb CD: Antifungal susceptibility testing of isolates from a randomized, multicenter trial of fluconazole versus amphotericin B as treatment of nonneutropenic patients with candidemia, *Antimicrob Agents Chemother* 39:40 (1995).
- 18- Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, O'Leary T, Pizzo PA: Hepatic candidiasis in cancer patients: The evolving picture of the syndrome, *Ann Intern Med* 108:88 (1988).
- 19- Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP: Risk factors for hospital-acquired candidemia, *Arch Intern Med* 149:2349 (1989).