

SİSTEMİK ETKİLİ ANTİFUNGALLERİN RUTİN DIŞI UYGULAMA YOLLARI

Yeşim TAŞOVA

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ADANA
tasova@mail.cu.edu.tr

ÖZET

Son yirmi yılda sistemik fungal infeksiyonların insidansı artmıştır. Antifungal kemoterapi alanında önemli gelişmeler olmuştur. Bununla beraber rutin dışı kullanım yolları nadiren endike olmuştur. Bu konuda geniş, randomize çalışmalar oldukça azdır.

Anahtar sözcükler: rutin dışı kullanım yolları, sistemik antifungal

SUMMARY

Extraordinary Applying Routes of Systemic Antifungals

The incidence of systemic fungal infections has increased over the last two decades. There has been remarkable progress in the field of antifungal chemotherapy. However, extraordinary applying routes such as intratechal, intraarticular, intranasal rarely is indicated. In this issue comprehensive and randomized studies are very rare.

Keywords: extraordinary usage routes, systemic antifungal

KLİNİK UYGULAMALAR

Kronik rinosinüzit

Kronik rinosinüzit nazal ve paranazal sinüs mukozasının polipoid mukozal kalınlaşmasından nazal polip oluşumlarına kadar değişen inflamatuvar değişiklikler ile karakterize ve 3 aydan uzun süren inflamatuvar bir hastalıktır. Rinosinüzitlerin yaklaşık % 90'ı bu grupta yer alır. En sık kronik hastalık olarak da önemini koruyan kronik rinosinüzitte etkenler tam anlaşılamamıştır. Bu nedenle uzun süren ve sık tekrarlanan antibiyotik tedavileri ile cerrahi girişimlere rağmen rekürren infeksiyonlar kaçınılmazdır^(2,4,6). Hastalık histolojik olarak nazal ve sinüs mukozasında yoğun eozinofilik infiltrasyon ile karakterizedir. Öte yandan yapılan bazı çalışmalarda kronik rinosinüzit olgularında buna ek olarak sinüs ve nazal mukoza histoloji ve kültüründe fungal etkenlere ait kanıtların bulunması, tedavilerinin şekillendirilmesinde antifungalleri de gündeme getirmiştir. Ancak tek başına mantarın bulunması kronik rinosinüzitteki inflamasyonu açıklamaz. Bu hastalarda in-vitro olarak PBMC'lerde belli fungal antijenlere karşı salınan IL-13 ve IL-5'in salınımının artması da fungal etkenlerin varlığına destek veren bir bulgudur. Buna göre nazal ve sinüs mukozasında bulunan fungal etkenler duyarlı kişilerde immün

Sistemik antifungal ajanlar artık modern tıpta tedavinin neredeyse ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Her ne kadar antibakteriyel ilaçlar kadar geniş bir repertuarı olmasa da bugün artık antibakteriyeller gibi hastanelerde bulundurulmaya çalışan ilaçlardır. Yıllar ilerledikçe bu ilaçlar ile olan deneyimlerimiz artmakta ve klinik uygulamalar giderek daha kanıta dayalı olarak yapılabilmektedir. Ancak bu güven hissi doğal olarak bu ilaçları en çok kullandığımız, en çok okuduğumuz endikasyonlarda ve kullanım yollarında olmaktadır. Sistemik antifungallerin rutin dışı uygulama yolları en az bilinen ve hekimi en fazla tedirgin eden yönüdür. Rutin dışı uygulama yolları ile ilgili olan bilgiler genellikle çoğu kez olgu bildirimleri veya az sayıda olgunun derlendiği çalışmalar olduğu için randomize çalışmaların sonuçları kadar uygulama sırasında kendimizi rahat hissetmemiz zordur. Bu yollar ile uygulanan sistemik antifungallerin tipi kısıtlı olduğu gibi ilacın dozu, tedavi süresi, yan etkileri gibi konular bazı hastalıklar dışında çok açık değildir. Bu konuda en fazla bilginin toplandığı sistemik antifungal amfoterisin-B'dir. Özellikle yeni antifungallerin rutin dışı yollar ile kullanımı ile ilgili deneyim yoktur. Amfoterisin-B'nin lokal olarak verildiği durumlar ise nadiren gereklidir. Örneğin intratekal, intraartiküler veya plevra içine verilmesi gibi⁽¹⁾. Bu nedenle bu yazıda ağırlıklı olarak amfoterisin-B'nin rutin dışı yolları tartışılacaktır.

sistemi aktive edebilir ve sitokin üretimini artırabilir. Bu da eozinofilik infiltrasyonun artışına neden olabilir^(2,4). Bu görüşten yola çıkarak Ponikau ve ark.⁽⁶⁻⁸⁾ eğer sinüs ve nazal kavitede fungus yükü azaltılırsa inflamatuvar yanıtın da azalabileceğini düşünerek antifungal tedavinin yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Sistemik antifungal tedavinin yan etkileri nedeni ile de antifungallerin nazal ve sinüs kavitesine direkt uygulanmasının etkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu amaçla prospektif randomize bir çalışmada 51 kronik rinosinüziti olan hastada en az 3 ay intranazal amfoterisin-B günde iki kez 20 ml (100 µg/ml) uygulanarak sonuçlar hastaların semptomları ve bir endoskopik skorlama sistemi ile takip edilmiştir. Olguların % 75'inin semptomları düzelirken endoskopik olarak % 35'i hastalıktan kurtulmuş ve % 39'u da endoskopik skorlama sisteminde bir basamak iyileşme sağlamıştır. Sistemik yan etkinin görülmeyeceği bu çalışmada olguların % 20'sinde burunda yanma hissi dışında başka bir bulgu saptanmamıştır. Oral glikokortikoid kullanımının azalması ise diğer önemli bir kazanım olmuştur. Bu çalışma çift kör bir çalışma olmamakla birlikte ve daha geniş serilere ihtiyaç duyulmasına rağmen lokal amfoterisin-B uygulamasının kullanılabileceğini göstermiştir. Burada tedavi süresinin en az 3 ay olması önerilmiş ve bundan önce tedavinin kesilmesinin rekürrense yol açabileceği vurgulanmıştır⁽⁷⁾.

Bu çalışmayı takiben aynı araştırıcı grubu 30 hastalık plasebo kontrollü randomize çift kör bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada günde iki kez 6 ay boyunca intranazal olarak 20 ml (250 µg/ml) amfoterisin-B ve plasebo ile yıkama yapılmıştır. Amfoterisin-B verilen grupta tomografik incelemede mukozal kalınlaşmada azalma ve endoskopik skorda düzelleme saptanmıştır. Ayrıca intranazal mukusta eozinofil kaynaklı nörotoksin seviyesi azalmıştır⁽⁸⁾.

Randomize plasebo kontrollü bir diğer çalışmada nazal polipli 78 hastaya 200 µl amfoterisin-B sprey şeklinde günde 4 kez 8 hafta boyunca verilince hastaların semptomları ve tomografi bulguları düzelmiştir. Plasebo uygulanan grup ile tedavi verilenler arasında anlamlı bir fark saptanmaması nedeni ile bu çalışmada diğerlerinin aksine amfoterisin-B'nin şiddetli kronik rinosinüzitte etkili olmadığını öne sürmüşlerdir. Ancak bunun diğerlerinden farklı olarak amfoterisin-B'nin verilme şeklinden olabileceği yorumu da yapılmıştır⁽¹¹⁾.

Ayrıca Ponikau ve ark.⁽⁷⁾'nin çalışmasında 10 kadar hastada da intranazal itrakonazol uygulanmış ve bunların % 48'inde semptomlarda belirgin düzelleme gösterilmiştir.

Kulak infeksiyonları

Aspergillus türleri dış kulak yolunda serumeni kolonize edebilir. Özellikle immunsuprese hastalarda infeksiyona yol açabilen bu durum ilerleyerek mastoidit gelişebilir. Immunsuprese hastada sistemik antifungaller ile tedavi kaçınılmazdır. Ancak immunsuprese olmayan ve daha az şiddette gelişen infeksiyonlarda serumenin çıkarılmasının yanı sıra başka topikal ajanların yanında nistatin pomad veya pudrası, % 3 amfoterisin-B'nin topikal

solusyonları uzun süreli olarak uygulanabilir⁽⁸⁾.

Alt solunum yolu infeksiyonları

Aspergillomada optimal tedavi belli değildir. Cerrahi müdahalenin yanında antifungallerin endobronşiyal ve intrakaviter olarak verilmesi önerilebilir⁽¹¹⁾.

En son 2 Mart 2006 tarihinde "US Food and Drug Administration (FDA)" tarafından yüksek riskli hastalarda pulmoner *Aspergillus* infeksiyonlarının önlenmesi için amfoterisin-B inhale edilebilir toz formunun kullanımı onay almıştır. Burada yüksek riskli durumlar olarak immunsupresif tedavi alanlar, yeni başlayan tip 1 diyabeti olanlar tanımlanmıştır. Böylece geniş spektrumlu olan amfoterisin-B bu formülasyonu ile direkt olarak akciğerlere ulaşabilir, etkili olur üstelik sistemik uygulamanın yan etkilerinden de korunur. Bu formülasyonun preklinik olarak immunsuprese tavşanlar *Aspergillus fumigatus* sporları ile infekte edildikten sonra kullanımı ile istatistiksel olarak belirgin bir fark yaratacak şekilde hayatta kalım süresini uzattığı görülmüştür. Ayrıca hayvanlarda insanlarda kullanılan dozun 10 katı daha fazla kullanılmasına rağmen pulmoner toksisite çok az görülmüştür. Sistemik toksisitesi olmayan bu uygulama ile serumda ilaç konsantrasyonu 10 kat daha yüksek dozda kullanılmasına rağmen insan için toksik değerin altında bulunmuştur⁽¹⁰⁾.

Oküler infeksiyonlar

Fungal endoftalmitlerde intravitreal amfoterisin-B uygulaması artık kabul edilmiş standart uygulamadır. Fungal keratitler *Candida*, *Aspergillus* ve *Fusarium* türleri ile, diğer mantarlara göre daha sık gelişir. Bu infeksiyonlarda sistemik tedavi ve farklı topikal uygulamalar birlikte kombine uygulanır. Diğer tedavilerin yanında sistemik antifungallerin topikal uygulaması yapılmaktadır. Bu amaçla topikal amfoterisin-B'nin yanında topikal flusitozin, flukonazol ve itrakonazol ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Burada retinal toksisiteden kaçınmak için doza dikkat edilmesi önerilmektedir⁽⁹⁾.

Gözde gelişen *Aspergillus* infeksiyonlarında sistemik amfoterisin-B ve itrakonazol vitreus ve aköz humora yeterli konsantrasyonlarda geçemez. Bu nedenle intravitreal amfoterisin-B (10 mg) kullanılabilir veya amfoterisin-B ile irrigasyon yapılabilir. Skleral abselerde cerrahi ile birlikte topikal amfoterisin-B uygulanabilir. Bu olgularda sistemik amfoterisinin etkisi bilinmiyor. Korneal *Aspergillus* infeksiyonlarında % 0.5 amfoterisin-B emdirilmiş kollajen yapılar, % 0.15-1 amfoterisin-B içeren göz damlaları, amfoterisin-B içeren korneal banyolar ve topikal % 1 klotrimazol, % 2 ketokonazol uygulamaları önerilmektedir⁽¹¹⁾. Amfoterisin-B ile yapılan korneal banyolarda irritasyon etkileri kaçınılmazdır⁽⁹⁾.

Santral sinir sistemi infeksiyonları

Amfoterisin-B fungal menenjitlerde intratekal tedavide en fazla kullanılan antifungaldır. Özellikle ağır gidişli

menenjitlerin (*Candida* vb) tedavisinde özellikle intravenöz olarak verilen maksimal dozdan sonra beyin omurilik sıvısında hâlâ mantar görülürse verilmesi önerilmektedir. Lomber kese, sisterna magna içine veya lateral ventriküle direkt veya yerleştirilen bir rezervuar ile verilebilir. Yine de bu uygulamalar oldukça nadirdir. Bu yolla verilecek amfoterisin-B'nin steril su ile dilue edilmesi gerekir. Bu sırada herhangi bir bakteriyostatik ajan ile karıştırılmamalıdır. Konsantrasyonu da 0.25 mg/ml'i aşmamalıdır. BOS ile dilue edilmesi de önerilir. Kullanıma bağlı araknoidit, geçici radikülit ve duyu kaybı olabilir. Erişkin hastalarda ayrıca baş ağrısı ve konvülsiyon olabilir⁽³⁾.

Aspergillus menenjit nadirdir. En sık damar içi uyuşturucu bağımlılarında, uzun süreli kortikosteroid kullananlarda, nötropenik hastalarda gelişir. Paranasal sinüslerde gelişen infeksiyonların intraeal tedavi uygulamalarının bir komplikasyonu olarak veya transsfenoidal cerrahi sonrası meninkslere yayılımı ile gelişebilir. Sistemik ve intratekal amfoterisin-B kullanımı tedavide altın standarttır⁽¹⁾.

Eklem infeksiyonu

Kandidiyal artrit genellikle dissemine kandidiyasizin bir komplikasyonu olarak gelişir. Ayrıca cerrahi, travma, intraartiküler steroid enjeksiyonu, eroin kullanımı, romatoid artrit ve AIDS'e eşlik edebilir. Dissemine kandidiyasiz ile ilişkisiz gelişen artritlerde genellikle etken non-albikans kandidalardır. Genelde akut gelişmekle beraber kronik de olabilir. İntraartiküler amfoterisin-B uygulanan çocuklarda (0.5 mg/tek doz) başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Peritonit

Periton diyalizi uygulanan erişkin hastalarda gelişen kandidiyal peritonitlerde diğer organlara yayılıma ait belirti yoksa diyaliz sıvısına 2-4 µg/ml lokal amfoterisin-B konularak yanıt alınabilir⁽¹⁾.

KAYNAKLAR

1. Edwards JE: *Candida* species, "Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6.baskı" kitabında s. 2938-57, Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).
2. Garbutt JM, Goldstein M, Gellman E, Shannon W, Littenberg B: A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis, *Pediatrics* 2001;107(4): 619-25.
3. <http://www.medscape.com/viewarticle/524716>.
4. Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P et al: Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions, *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116(6):S1-20.
5. Marwaha RK, Maheshwari A: Systemic antifungal therapy in pediatric practice, *Indian Pediatrics* 1999;36(10):1011-21.
6. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB et al: The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis, *Mayo Clin Proc* 1999;74(9):877-84.
7. Ponikau JU, Sherris DA, Kita H, Kern E: Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis, *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(6):862-6.
8. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H: Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: A randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial, *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(1):125-31.
9. Rex JH, Stevens DA: Systemic antifungal agents, "Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6. baskı" kitabında s.502-14, Churchill Livingstone, Philadelphia (2005).
10. Stevens DA, Kan VL, Judson MA et al: Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infection Disease Society of America, *Clin Infect Dis* 2000;30(4):696-709.
11. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Podbielski A, Riechelmann H: Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, double-blind clinical trial, *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(6):1122-8.