

O-18

İNVAZİV FUNGAL İNFEKSİYONLAR: PROFİLAKSİ VE TEDAVİ

Ömrüm Uzun

Tıp uygulamasındaki ilerlemelere karşın, invaziv fungal infeksiyonlar kanser hastalarında mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli etkenler olmaya devam etmektedir. En sık olarak *Candida* ve *Aspergillus* türleriyle gelişen infeksiyonlara rastlamakla birlikte, geçmişte zararsız kabul edilen bir çok mantarın invaziv infeksiyona neden olabileceği gözlemlenmiştir. Erken tanı, başarılı tedavinin temel belirleyicilerinden biridir, ancak bu çoğunlukla mümkün olmamaktadır. Eldeki sistemik etkili antifungal ilaçlar oldukça kısıtlı sayıdadır ve alınan yanıt oranları pek yüzdürücü değildir.

Hematojen kandidiyazis tedavisinde amfoterisin B deoksikolat 40 yıldır kullanılmakla birlikte etkinliği ile ilgili veriler yetersizdir. Flukonazol ve amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarının amfoterisin B deoksikolat kadar etkin ama daha az toksik olduğu randomize çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak nötropenik hastalarda iyi planlanmış ve yeterli hasta sayısı içeren klinik araştırmalara gereksinim vardır. Aspergillozide ise amfoterisin B'nin lipid formülasyonları ve itrakonazol, açık ve randomize olmayan çalışmalarda etkin bulunmuştur.

Amfoterisin B'nin lipid formülasyonları, deoksikolat bileşiği ile karşılaştırılınca çok pahalı tedavilerdir. Bu nedenle kullanım indikasyonlarının iyi belirlenmesi gerekir. Eldeki veriler bu ilaçların amfoterisin B deoksikolat kadar etkin ama daha az nefrotoksik olduğunu göstermektedir.

Antifungal tedavi alanında kaydedilen ilerlemeler gelecekte çözüm bekleyen sorunlara yaklaşımda umut vericidir. Hastanın immun rekonstitüsyonu ve bunun fungal infeksiyonun tedavisindeki etkisi, araştırılması gereken sorunlardır. Antifungal ilaçların kombinasyonu aspergillozis ve diğer invaziv fungal infeksiyonlarda bir başka tedavi yaklaşımı olarak karşımıza çıkmaktadır. Amfoterisin B ve flusitozin genellikle additif veya sinerjistik etkilidir; buna karşılık amfoterisin B ile itrakonazol kombinasyonunun *Aspergillus* türlerine karşı antagonistik olduğu saptanmıştır. Sonuçların yorumlanmasında karşılaşılan en önemli sorun in vitro duyarlılık testlerinde standardizasyon yokluğu ve sonuçların in vivo modellerle korelasyon göstermeyişi, hayvan modellerinde ise amfoterisin B genellikle çok etkili olduğu için kombinasyonun yararının gösterilemeyişi ve insana tam uyarlanamayışıdır.

Antifungal profilaksi konusunda literatür çok zengin olmakla birlikte bu konuda yaygın kabul edilmiş bir strateji henüz yoktur. Böyle bir stratejinin belirlenmesi, fungal infeksiyon için en yüksek riski taşıyan hasta popülasyonunun tanımlanmasını, profilaksinin bu hastalardaki etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendiren yeterli hasta sayısına sahip, çok merkezli, iyi planlanmış klinik çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir.

Flukonazol, akut lösemili ve kemik iliği transplant alıcılarında mukozal ve hematojen *Candida* infeksiyonlarının önlenmesinde etkilidir. Ancak uzun süreli kullanımda direnç gelişme olasılığı ve maliyet göz önünde bulundurulmalıdır. Flukonazol profilaksisi, yüksek risk taşıyan hasta popülasyonunda yapılmalıdır. Bu grupta nötropenin uzun sürmesi (>3 hafta) veya derin (<100/mm³) olması beklenen hastalar ve ağır mukozit gelişenler yer almaktadır. Kolonizasyon durumu ile hematojen kandidiyazis gelişme riski arasındaki ilişki, bu gruptaki hastalarda sürveyans kültürleriyle izlemi ve birden fazla yerde yoğun kolonize olan alt grupta ilacın uygulanmasının (“pre-emptive therapy”) profilaksiden belki de daha akılcı olacağını düşündürmektedir.

Günümüzde HEPA (high-efficacy particulate air) filtrelerinin kullanımı, aspergillozise karşı kanıtlanmış tek etkili stratejidir, ancak bu yaklaşımın maliyeti çok yüksektir. Bir çok kemik iliği transplantasyon merkezi, allojeneik transplantasyonu artık rutin hastane odalarında gerçekleştirmektedir. İnşaat alanlarından hasta odalarına hava akımının önlenmesi, derin nötropenik hastaların odasında bitki bulundurulmaması gibi basit önlemler her merkezde uygulanabilecek ve yarar sağlayabilecek yaklaşımlardır.

Antifungal profilakside bir diğer strateji, konakçının immün yanıtının artırılmasıdır. Bu amaçla koloni-stimüle edici faktörlerle nötropeni süresinin kısaltılması bir çok merkezde yaygın bir şekilde uygulanmakla birlikte bu pratiğin fungal infeksiyon riskini azaltıp azaltmadığı henüz kesin olarak gösterilmemiştir. Öte yandan, yüksek risk gruplarında nötrofil lökosit transfüzyonları ise henüz denenme aşamasındadır.