
Kanser Hastalarında Fungal İnfeksiyonlar: Tanı ve Tedavide Sorunlar, Yeni Yaklaşımlar

Ömrüm UZUN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA

ÖZET

Fungal infeksiyonlar özellikle immünsuprese hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Yoğun bir immünosupresif tedavi, uzun süren nötropeni, hücrel bağışıklığın bozulması, geniş spektrumlu antibiyotik verilmesinden sonra gelişen fungal kolonizasyon ve sitotoksik kemoterapiye bağlı yaygın mukozit, invaziv fungal infeksiyon için bilinen başlıca risk faktörleridir. Bu hastalarda fungal infeksiyonların spektrumu da değişmiştir. Geçmişte sadece *Candida* ve *Aspergillus* türleri infeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkarken günümüzde hemen her mantarla invaziv infeksiyon görülebilmektedir. Bu alanda karşılaşılan sorunların başında tanı güçlüğü gelmektedir. İnvaziv fungal infeksiyonların özgün klinik belirti ve bulguları yoktur, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve mikrobiyolojik incelemeler de her zaman tanı koydurucu olmamaktadır. Öte yandan, eldeki sistemik etkili antifungal ilaçlar oldukça kısıtlı olup ideal antifungal özelliklerinden uzaktır; bütün bu nedenlerle tedaviye alınan yanıt, bakteriyel infeksiyonlardakine göre hala çok düşüktür. Ancak gerek tanı gerekse tedavide günümüzde oldukça önemli gelişmeler sağlanmış ve umut verici sonuçlar alınmıştır.

Anahtar Kelimeler : Fungal İnfeksiyonlar, Kandidiyazis, Aspergillozis, İmmünosupresyon.

SUMMARY

Fungal Infections in Cancer Patients: Problems in Diagnosis and Therapy, and New Approaches

Fungal infections are an important cause of mortality and morbidity in patients, especially those with immunosuppression. An intensive immunosuppressive therapy, prolonged neutropenia, impairment in cellular immunity, fungal colonization after broad-spectrum antibiotics, and extensive mucositis caused by cytotoxic chemotherapy are the major risk factors for invasive fungal infections. The spectrum of fungal infections have also changed in these patients. While *Candida* and *Aspergillus* species have long been the only causative pathogens, currently any fungus may cause invasive disease. Difficulty in diagnosis is an important problem challenging the physicians in this regard. There are no clinical signs and symptoms specific to invasive fungal infections, radiological imaging studies and microbiologic methods do not always establish the diagnosis. On the other hand, the available antifungal agents are limited and far from being ideal; thus the response rates are still lagging behind those of bacterial infections. Nevertheless, several advances have recently been made for diagnosis and therapy, and promising results have been obtained.

Key Words : Fungal Infections, Candidiasis, Aspergillozis, Immunosuppression.

Fungal enfeksiyonların tanı ve tedavisindeki ilerlemeler bakteriyel enfeksiyonlardaki kadar dramatik olmamıştır. İlk sistemik etkili antifungal ilaç olan amfoterisin B'nin kullanıma girmesinden bu yana 35 yıl geçmesine karşın amfoterisin B'nin yeni geliştirilmekte olan lipid formülasyonları dışında günümüzde sadece altı antifungal ilaç klinik uygulamadadır. Yoğun çalışmalar yapılmakla birlikte sistemik fungal enfeksiyonların tanısını koyabilmek çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bunun sonucunda, özellikle nötroopenik kanser hastasında antifungal tedavi genellikle ampirik olarak verilmektedir. Bu alanda bazı ilerlemeler de sağlanmıştır. Artık doktorlar fungal enfeksiyonların daha fazla farkındadır, her geçen gün yeni fungal patojenlerle karşılaşmakta, yeni serolojik testler ve yeni antifungal ilaçlar geliştirilmektedir.

Fungal Enfeksiyonların Önemi

Son 50 yılda, lösemi hastalarında invaziv fungal enfeksiyonların insidansı çeşitli merkezlerde %3'den %30'a yükselmiştir (1,2). Amerika Birleşik Devletleri'nde "Center for Disease Control"un üniversite, devlet ve yerel hastanelerde 10 yılı aşkın bir süredir yürüttüğü nozokomiyal enfeksiyon sürveysinde da bu artış belirgindir; günümüzde kandidemi, bütün primer kan dolaşımı enfeksiyonlarının %5.6'sından sorumludur (3).

Kandidiyazis, kanser hastalarında en sık rastlanan fungal enfeksiyondur. Başlangıçta birçok enfeksiyonun etkeni *Candida albicans* iken 1970'lerde çeşitli merkezlerden *C. troicalis* başlıca fungal patojen olarak bildirilmeye başlanmıştır. Son yıllarda *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* ve *C. glabrata* dahil bir çok *Candida* türleriyle invaziv enfeksiyonların geliştiği bilinmektedir. *C. krusei*'nin flukonazole, nadir rastlanmakla birlikte *C. lusitanae*'nin amfoterisin B'ye dirençli oluşu, sorunun boyutunu etkilemektedir.

Yakın zamanlara dek aspergillozis immünkompromize hastalarda bile seyrek rastlanan bir enfeksiyondur. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center'da

otopsi sonuçları incelendiğinde, 1951-1963 yılları arasında yalnız 30 olgu saptanırken 1964-1976 yıllarında çoğu hematolojik malign hastalığı olan 184 hastada aspergillozis otopsi bulgusu olarak belirlenmiştir (2). Yine, geçmişte sadece lösemik hastalarda gözlemlenen bu enfeksiyonun birlikte bulunduğu altta yatan hastalıkların spektrumu çok genişlemiştir (4). Öte yandan, lösemili hastalarda aspergillozise artık daha erken, ilk remisyon indüksiyon tedavisi sırasında rastlanmaktadır.

Son yıllarda *Fusarium* türleri, *Curvularia* türleri, *Trichosporon* türleri gibi insanlardan ilk izole edildiğinde kontaminasyon ya da zararsız kolonizasyon olarak değerlendirilen oldukça fazla sayıda mantarın immünkompromize konakçıda invaziv enfeksiyona yol açabildiği anlaşılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Kanser Hastalarında Bazı Yeni Fungal Patojenler.

Dermatofitler	<i>Phaeohyphomyces</i>
<i>Malassezia</i>	<i>Alternaria</i>
<i>Trichosporon</i>	<i>Drechslera (Bipolaris)</i>
<i>Pseudoallescheria</i>	<i>Curvularia</i>
<i>Basidiomyces</i>	<i>Exophiala</i>
<i>Hyalohyphomyces</i>	<i>Fonsecaea</i>
<i>Fusarium</i>	<i>Phialophora</i>
<i>Paecilomyces</i>	<i>Wangiella</i>
<i>Penicillium</i>	

Fungal enfeksiyonlar İçin Risk Faktörleri

Çeşitli faktörler, hastaları invaziv fungal enfeksiyonlara daha yatkın kılar (Tablo 2). Fungal enfeksiyon riskini arttıran belki de en önemli faktör nötropenidir. Nötropeninin süresi esas olarak altta yatan hastalığa ve tedavisine bağlıdır. Nötrofil sayısının 100/mL'nin altına indiği ve derin nötropeninin bir haftadan uzun süre devam ettiği hastalarda bu risk

Tablo 2. Fungal Enfeksiyon Riskini Arttıran Faktörler.

- Uzun süren nötropeni	- Mukozit, diyare
- Kortikosteroid tedavisi	- Tüneli santral venöz kateter
- Geniş spektrumlu antibiyotikler	- Total parenteral beslenme
- Malign hastalığın relapsı	- Total vücut irradyasyonu
- Hematolojik malign hastalıklar	- Allojenik kemik iliği transplantasyonu
- Daha önceden invaziv fungal enfeksiyon geçirme	

en yüksektir. Öte yandan, nötrofil sayısının gösterdiği değişiklik, enfeksiyonun sonucunu büyük oranda etkilemektedir; tedavi sırasında nötrofil sayısının yükselmesi, bu sayının düşmesinden ya da düşük kalmasından daha iyi prognoz taşır. İn vitro çalışmalar, *Candida albicans*'ın nötrofiller tarafından fagosite edilerek öldürüldüğünü göstermiştir (5). *Aspergillus* sporlarını makrofajlar ortadan kaldırırken, hif yapılarına karşı nötrofiller koruyucu rol oynamaktadır (6).

Hematojen kandidiyazis patogeneğinde rol oynayan bir başka faktör de orofarinksten başlayarak tüm gastrointestinal kanal mukozasında kemoterapötik ilaçlarla gelişen ülserasyonlardır. Bunlar *Candida* kolonizasyonu ve invazyonuna zemin hazırlamaktadır. Geniş spektrumlu, özellikle gastrointestinal kanalda yüksek konsantrasyonlara ulaşan ve gram-negatif enterik bakterilere etkin antibiyotiklerin kullanılması, *Candida* türlerinin çoğalmasını sağlayarak bu olayın gelişimini kolaylaştırır.

Fungal enfeksiyonlar için diğer risk faktörleri arasında kortikosteroid tedavisi, altta yatan malign hastalığın relapsı, daha önceden geçirilmiş invaziv bir fungal enfeksiyonun varlığı sayılabilir. Guiot ve arkadaşları, 341 hematolojik malignitesi olan hastada bir veya daha fazla vücut bölgesinde yoğun *Candida* kolonizasyonu ve bakteremi için antibiyotik tedavisi uygulamasının hematojen kandidiyazis riskini arttırdığını göstermiştir; aspergillozis ise kemik iliği transplant alıcılarında Graft Versus Host hastalığı olan grupta sık (8/10'a karşılık 2/36, $p < .001$) bulunmuştur (7).

Hematojen Kandidiyazis

Kanserli hastalarda en sık rastlanan fungal enfeksiyon kandidiyazistir. Geçmişte bir çok olgudan *C. albicans* sorumlu iken son yıllarda *albicans* dışı *Candida* türlerinde artış izlenmektedir. Azollerin gerek tedavide gerek profilaktik olarak yaygın kullanımı sonucu *C. krusei* ve *C. glabrata* ile invaziv enfeksiyonlarda artış beklenebilir. Ancak, akut lösemili (8) veya kemik iliği transplant alıcılarında (9,10) flukonazol ile profilaksi çalışmalarında böyle bir eğilim izlenmemiştir.

Candida, lokalize veya sistemik yaygın hastalığa neden olur. Nötropenik kanser hastasında hematojen enfeksiyon akut veya kronik bir tabloda gelişebilir. Akut hematojen veya dissemine kandidiyazis ani başlar ve günler içinde deri lezyonları, fungemi ve bazen septik şok tablosu gelişir. Kronik dissemine kandidiyazis (hepatosplenik kandidiyazis) ise aylar içinde gelişir (2). Esasında bu iki klinik spektrum birbirinden bağımsız değildir; kronik enfeksiyon akut

hematojen kandidiyazisin sonucu olduğu gibi, kronik dissemine kandidiyazisli bir hastada immün durumun daha da bozulmasıyla akut enfeksiyona dönüşebilir.

Akut hematojen kandidiyazis tanısı için, komşu olmayan iki veya daha fazla vücut bölgesinde *Candida* türleriyle enfeksiyon olmalıdır. Kan kültürleri negatif olsa bile, çok sayıda deri lezyonunun saptanması, yaygın enfeksiyon anlamına gelir. Öte yandan, uzun süreli ve derin nötropenisi olan hastanın kan kültüründen bir *Candida* türünün izole edilmesi, başka organ sistemleri ve dokularda enfeksiyon gösterilemeye bile dissemine enfeksiyon olarak ele alınmalıdır.

Akut dissemine enfeksiyon ile kandidemi arasındaki ayrım her zaman kolay değildir. Enfeksiyon belirtisi ve bulguları olan ve en az bir kan kültüründe *Candida* izole edilmiş bir hastada dikkatli bir klinik ve laboratuvar inceleme sonunda organ tutulumu gösterilemiyorsa bu kandidemi olarak kabul edilmelidir. Katetere bağlı kandidemi ise günümüzde hala kesin kriterlerden yoksun bir terimdir. Santral venöz kateteri olan her hastada gelişen kandidemiyi katetere bağlamak doğru değildir. Kandidiyazisin patogeneğinde kateterin rolüyle ilgili yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle, santral venöz kateteri olan bir kanser hastasında kandidemi tedavisinde kateterin çıkarılıp çıkarılmaması halen tartışmalıdır.

Kronik dissemine kandidiyazis giderek artan oranda tanımlanmaktadır. Tipik olarak, hematolojik bir malignitesi olan hastada kemoterapi sonrası gelişir; tanıda iki ipucu, hasta nötropeniden çıktıktan sonra, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateş olmasıdır. Bilgisayarlı tomografi ile karaciğer, dalak, böbrekler ve akciğerlerde çok sayıda abse saptanır, biyopsi veya steril olması gereken dokudan organizmanın izole edilmesiyle kesin tanı konur. Bu enfeksiyon tedavi edilmezse öldürücüdür. Tedavi uzun süreli olup bütün odaklarda enfeksiyon belirtisi ve bulguları tamamen kayboluncaya dek uygulanmalıdır (13).

Aspergillozis

Aspergillus türleri toprak, su, organik materyel ve çürüyen bitkilerde bol miktarda bulunur. Hastanelerde hava, toz ve yüzeylerden izole edilebilir. Enfeksiyon esas olarak hava yoluyla etkenin alınması sonucu meydana gelir. Hastanede ya da yakınında inşaat yapılması ile epidemiler geliştiği bilinmektedir (14,15). Bu nedenlerle hasta odalarında vakumlama gibi toz oluşmasına yol açan aktiviteler engellenmeli, hasta odalarının bulunduğu bölüm inşaat alanının

dan geçirgen olmayan plastik bariyerlerle ayrılmalı, immünyet bozulan hastalar inşaata komşu alanlardan uzaklaştırılmalı; ventilasyon sisteminin temizliği düzenli olarak denetlenmelidir. Bunun dışında yabancı cisimler, bandajlar ve kateterlerle de aspergillozis gelişebilmektedir (16).

Akut invaziv pulmoner aspergillozis, remisyon indüksiyon tedavisi alan lösemili hastalarda en sık rastlanan *Aspergillus* infeksiyonudur. *Aspergillus*, kan damarlarını invaze eder, böylece tromboz ve infarkta neden olur ve nekrotizan bir pnömoni şeklinde seyreder. Klinik tablo miyokard infarktüsünü veya pulmoner emboliyi taklit edebilir (17). İnfeksiyon komşu organ ve dokulara yayılır. Rinoserebral aspergillozise ise daha az rastlanır; infeksiyon sinüslerden başlayarak kıkırdak ve kemik dokuları harap eder, kafa kasesi boyunca ilerler ve beyine ulaşır.

Yakın zamanlarda kanserli hastalarda bir çok fungal patojen ile invaziv infeksiyon meydana geldiği bildirilmiştir (18). Bu etkenlerin çoğu toprakta yaşar ve sporları havaya dağılarak inhalasyonla alınır; bu nedenle sıklıkla sinüsler ve akciğerlerde infeksiyon yapar ve klinik tabloları birbirine benzer. Burada sadece trikoporozis ve fusariozise değinilecektir.

Dissemine Trikoporozis

Trichosporon türleri son 20 yılda lösemili hastalarda önemli patojenler olarak karşımıza çıkmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde *T. beigelii*'ye sık rastlanırken Avrupa'da ilk sırayı *T. capitatum* (*Blaschizomyces capitatus*) almaktadır.

Dissemine infeksiyonun patogenezi ve tedavisi hakkında pek bilgi olmamasına karşın gastrointestinal kanal ve solunum yollarının kolonizasyonu, giriş kapısının bu iki yer olduğunu düşündürmektedir. Klinik tablo dissemine kandidiyazisi taklit eder, akut infeksiyon deri lezyonları, fungemi, pulmoner infiltrasyonlar, renal ve oküler tutulum ve şokla karakterize görüntüleme bulgularıyla kronik dissemine kandidiyazisten ayırt edilemez (19). Histopatolojik olarak artrokonidia, blastokonidia, hif ve psödohifler izlenir; *Cryptococcus neoformans* için lateks aglütinasyon testi pozitif olabilir.

Dissemine trikoporozisin prognozu oldukça kötüdür. *Trichosporon* türleri amfoterisin B'ye nisbeten dirençlidir; flukonazol in vitro etkili görünmektedir, hayvan modelinde de benzer sonuçlar alınmıştır (20).

Dissemine *Fusarium* İnfeksiyonları

Fusarium moniliforme, *F. solani*, *F. oxysporum* ve *F. dimerum* gibi farklı *Fusarium* türleriyle infeksiyonlar bildirilmiştir. Bu organizma özellikle hematolojik malignitesi olanlarda dissemine aspergillozise benzer bir klinik tabloya neden olur; histopatolojik olarak aspergillozisten ayırt edilemez. İnfeksiyonun giriş yeri genellikle sinüsler, akciğerler ve deridir. Aspergillozisten farklı olarak, daha sık dissemine olur, deri lezyonları dah çok sayıdadır ve kan kültürleri %75 oranında pozitifdir (21).

Dissemine *Fusarium* infeksiyonları çoğunlukla fatal seyreder, sonucu belirleyen en önemli faktör konakçının immün durumudur. *Fusarium* türleri genellikle bütün antifungal ilaçlara dirençlidir. Hayvan modellerinde amfoterisin B ve lipid formülasyonlarının yaşam oranı ve süresini etkilemediği, buna karşın triazolollerin (flukonazol, itrakonazol, saperkonazol ve SCH 39304) standardın üzerindeki dozlarda etkili olduğu gözlemlenmiştir (22).

İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Tanısı

Kanserli hastalarda başarılı bir antifungal tedavinin önündeki en önemli engel tanı konulmasındaki güçlülüdür. Bunun temel nedenleri, klinik belirtilerin karakteristik olmayışı, örnek alınmasındaki zorluk ve eldeki tanı yöntemlerinin yetersiz kalmasıdır.

Fungal infeksiyonun yerleştiği vücut bölgesi, etken hakkında ipucu sağlayabilir. Örneğin gözde *Candida* yerleşir, santral sinir sistemi infeksiyonu *Cryptococcus*, *Candida* ve *Aspergillus* ile meydana gelir. Karaciğer tutulumu *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium* ve *Trichosporon* türleriyle gelişen infeksiyonu düşündürür, ancak akciğer infeksiyonu ve deri lezyonları ise pratik olarak hemen her mantarla oluşabilir.

Klinik belirti ve bulgular uygun klinik koşullarda belirli bir fungal infeksiyona işaret etmekle birlikte spesifik değildir. Aynı klinik tablo farklı mantarlarla olabildiği gibi bakteriler ve infeksiyon dışı nedenlerle de gelişebilir. Örneğin akut hematojen kandidiyaziste ilk belirti gram negatif basillere bağlı hızlı gelişen bir sepsis şoktan ayırt edilmeyebilir. Öte yandan kronik dissemine trikoporozis, kronik dissemine kandidiyazis ile aynı belirti ve bulgulara yol açar.

Tanıda direkt mikroskopi çok değerli bir yöntemdir; ama negatif sonuç infeksiyonu ekarte ettirmez. Yöntemin duyarlılığı boyama tekniğine, örneğin büyüklüğüne, kontamine olup olmamasına, artefaktlara ve inceleyen kişinin deneyimine bağlıdır. Ayrıca her zaman mikroskopik özelliklere göre ayırıcı tanı mümkün değildir.

Fungal enfeksiyonun tanısında kültürler elbette altın standart olmaya devam etmektedir. Ama kültür için örnek elde edilmesi her zaman kolay değildir. Altta yatan hastalığa veya sitotoksik kemoterapiye bağlı olan trombositopeni, derin dokulardan biyopsi ile kültür için örnek alınmasını büyük oranda güçleştirmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi altında gelişen ya da bu tedaviye yanıt vermeyen pulmoner infiltrasyonlara; çok az sayıda hastada biyopsi ile kesin tanı konulabilmektedir. Örnek alınsa bile her zaman sonuç elde edilememektedir. Örneğin, hematogen kandidiyazisli hastaların sadece üçte birinde premortem kan kültürleri pozitifdir (23). Öte yandan, steril olmayan vücut bölgelerinden alınan kültürlerde üreme olduğunda kontaminasyon, kolonizasyon ve enfeksiyon ayırımı her zaman kolay değildir. Son zamanlarda kan kültürlerinde verimi arttırmaya ve daha hızlı sonuç almaya yönelik otomatize radyometrik ve radyometrik olmayan sistemler, bifazik besiyerleri ve lizis santrifüjasyon sistemi gibi yöntemler geliştirilmektedir (24).

İnvaziv fungal enfeksiyonların tanısında radyolojik bulgular ipucu sağlayabilir, enfeksiyonun yaygınlığı hakkında fikir verebilir ve ayrıca tanı için örnek alınmasında yardımcı olabilir. Kronik diseminan kandidiyazisde, abdominal ultrasonografi %65, bilgisayarlı tomografi %90 oranında pozitifdir (2,13). İnvaziv pulmoner aspergillozis için kaviteasyon önemli bir bulgudur. Ancak radyolojik yöntemlerin duyarlılığı nötrojenik konakçıda ve enfeksiyonun erken dönemlerinde çok düşüktür ve bulgular mantara özgü değildir. Yakın zamanlarda uygulamaya giren yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi özellikle pulmoner enfeksiyonların daha erken tanısını sağlamakta ve enfeksiyonun yaygınlığı ve niteliği daha iyi belirlenebilmektedir (25).

Histopatolojik inceleme, fungal elemanları ve konakçının inflamatuvar yanıtını gösterdiği için fungal enfeksiyon tanısında büyük önem taşır. Ancak bu yöntemin de sakıncaları vardır. Doku örneği alınması güç olabilir, negatif sonuç hiç bir zaman enfeksiyonu ekarte ettirmez ve histopatolojik olarak mantarların ayırıcı tanısı mümkün değildir. Yeni gelişen immünhistokimyasal yöntemler bu yönden umut verici görünmektedir.

Serolojik tanı, immünsupresif konakçıda güçlükler taşır. Antikor saptanmasına yönelik teknikler, hastanın antikor oluşturamaması veya antikorların geç ortaya çıkması ya da toplumun büyük çoğunluğunda bulunması gibi nedenlerle başarısız kalmaktadır. Fungal yapılara ait antijenlerin belirlenmesi ise

daha yüz güldürücü olmakla birlikte birçok mantar için henüz istenen duyarlılıkta değildir.

Moleküler biyoloji teknikleri hızlı gelişen, duyarlılık ve özgüllüğü yüksek ve hızlı tanı sağlayan gelişmelerdir. Ama kontaminasyon olasılığının yanısıra; kontaminasyon, kolonizasyon ve enfeksiyon ayırımında yardımcı olamamaktadır.

Sonuç olarak, kanser hastasında fungal enfeksiyon tanısı, klinisyen, mikrobiyolog ve patologu içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Tedavi Sorunları

Tanı konulmasındaki güçlükler nedeniyle ampirik antifungal tedavi, ateşi geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen nötrojenik hastalarda standart yaklaşım olmuştur. Bu yaklaşım, iki klinik çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır. Pizzo ve arkadaşları antibakteriyel tedaviden bir hafta sonra ateşi devam eden ve ateş nedeni saptanamayan nötrojenik hastaları üç gruba randomize etmiştir (26):

- 1- Antibakteriyel tedaviye devam etmek,
- 2- Bütün antibiyotikleri kesmek,
- 3- Antibakteriyel tedaviye amfoterisin B eklemek.

Amfoterisin B alan grupta anlamlı şekilde daha az fungal enfeksiyon saptanmıştır. Bir başka çalışmada, antibakteriyel tedavinin dördüncü gününde hala ateşi devam eden nötrojenik hastalar iki gruba ayrılmış, bir grupta aynı tedavi şemasına devam edilmiş, diğer gruba amfoterisin B eklenmiştir. Yanıt oranları %53 ve %69 olarak bulunmuştur ($p=0.09$) (27). Amfoterisin B, antifungal profilaksi almamış, dökümente edilmiş enfeksiyonu olan ve derin nötrojenik (nötrofil sayısı $<100/\text{mL}$) grupta yanıt oranını anlamlı arttırmıştır.

Ampirik amfoterisin B bazı hastalarda kesin olarak endikedir, ancak fungal enfeksiyonu olmayan bir çok hasta gereksiz yere amfoterisin B'nin toksik etkilerine maruz kalmaktadır. Öte yandan, amfoterisin B bütün mantarlara etkili değildir. Klinik uygulamada karşılaşılan başarısızlıklarda ilacın biyodifüzyon ve biyoyararlanımının iyi olmayışı, serum ve dokularda bulunan bazı maddelerin fungisidal etkisini inhibe etmesi rol oynayabilmektedir (28). Ampirik uygulama dışında, dökümente edilmiş invaziv fungal enfeksiyonların tedavisinde amfoterisin B hala altın standart olmakla birlikte bu konuda yeterli prospektif veri yoktur. Bütün bunlara karşın *Aspergillus* enfeksiyonlarında ilk seçenek amfoterisin B olmaya devam etmektedir.

Azol grubu antifungal ilaçların geliştirilmesi ve özellikle flukonazolün kullanım alanına girmesi, kandidiyazis tedavisinde önemli bir ilerleme sağlamıştır. Nötropenik olmayan kandidemik hastalarda flukonazol, amfoterisin B kadar etkin, ancak amfoterisin B'den çok daha az toksik bulunmuştur (29). M.D. Anderson Cancer Center'da yapılan ve nötropenik hastaları da kapsayan eşleşmeli bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (30). Eldeki veriler, *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* gibi flukonazole duyarlı olduğu bilinen türlerle gelişen hematogen kandidiyazis tedavisinde flukonazolün ilk seçenek olabileceğine işaret etmektedir.

Yeni bir azol grubu antifungal ilaç olan itrakonazol, *Aspergillus*'a in vitro ve hayvan modellerinde etkilidir, açık bir çalışmada 42 aspergillozisli hastanın %55'i başarıyla tedavi olmuştur (31). Ancak nötropenik hastalarda tedavideki rolüyle ilgili verilen son derece kısıtlıdır; biyoyararlanımının güvenilir olmayışı ve intravenöz formunun bulunmayışı en önemli sakıncalarından biridir.

Yeni Tedavi Yaklaşımları:

Polienlerin Lipid Formülasyonları

Polien grubu antifungallerin lipid formülasyonlarının geliştirilmesi önemli bir adım olmuştur. Nistatin lipozomal formu, bu ilacın sistemik uygulanmasına olanak sağlamaktadır, ancak kanser hastasında yeterli veri yoktur.

Amfoterisin B'nin üç lipid formülasyonu (lipozomal amfoterisin B - AmBisome®, amfoterisin B lipid kompleksi - ABLC veya Abelcet®, amfoterisin B koloidal dispersiyon - Amphocil® ile klinik araştırmalar halen devam etmektedir. Eldeki veriler, aynı yanıtı elde etmek için amfoterisin B deoksikolat bileşiğinden daha yüksek dozlarda bu bileşiklerin verilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (32). Halen devam eden klinik araştırmalarda bu lipid formülasyonlarının daha az nefrotoksik olduğu belirlenmiş, ama altın standart olan amfoterisin B deoksikolat kompleksi ile karşılaştırmalı çalışma sonuçları henüz yayınlanmamıştır. Yakın zamanlarda tamamlanmış, ABD'de 27 merkezde gerçekleştirilen ve 231 hastada ciddi *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde ABLC ile amfoterisin B deoksikolatın etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada yanıt oranları benzer (ABLC ile tedavi olan hastalarda %65, deoksikolat alanlarda %61), buna karşılık nefrotoksikite ABLC ile anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (33).

Kombinasyon Tedavisi

Antifungal ilaç kombinasyonunun yararı insanlarda sadece kriptokokal menenjitte gösterilmiş; amfoterisin B ile birlikte 5-florositozinin tek başına amfoterisin B'ye göre daha iyi yanıt sağladığı izlenmiştir (34). Ancak amfoterisin B toksisitesi ile gelişen böbrek yetmezliği 5-florositozinin birikimine ve sonuçta bu ilacın kemik iliği supresyonu ve gastrointestinal intolerans gibi yan etkilerinin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

Yakın zamanlarda flukonazol ile 5-florositozin kombinasyonunu değerlendiren çalışmalarda farelerde additif etki görülmüş, insanlarda kriptokokal menenjitte bu kombinasyon ile iyileşmenin tek başına flukonazole göre daha hızlı ve daha yüksek oranda gerçekleştiği izlenmiştir (35). Buna karşın kandidiyazis tedavisinde flukonazol ve 5-florositozin kombinasyonu ile hayvan modellerinde umut verici sonuçlar elde edilmemiştir.

Yine hayvan kandidiyazis modellerinde azol grubu antifungallerle amfoterisin B arasında antagonistik bir etkinin olmadığı, tam tersine daha iyi sonuçlar elde edildiği görülmüştür (36). Ekinokandinler ve nikkomisin Z gibi daha farklı bir mekanizmayla etkili olan yeni antifungal ilaçların geliştirilmesi, kombinasyon tedavisini daha da güncelleştirmiştir.

İmmün Modülasyon

Hangi antifungal ilaç kullanılırsa kullanılsın, invaziv fungal enfeksiyonlarda sonucu belirleyen en önemli faktör, hastanın immün sisteminin durumudur. Bu nedenle, konakçının savunma mekanizmalarının düzeltilmesine yönelik girişimler antifungal tedavinin bir komponenti olarak ele alınmalıdır.

Koloni uyaran faktörlerin fungal enfeksiyonların tedavisindeki rolünü değerlendiren araştırma sayısı oldukça azdır. M.D. Anderson Cancer Center'da invaziv fungal enfeksiyonu olan sekiz hastada amfoterisin B ile birlikte granülosit makrofaj koloni uyaran faktör (GM-CSG) ile yapılan pilot çalışmanın sonuçları umut verici olmakla birlikte yüksek dozlarda, kapiller sızıntı sendromu gibi ciddi yan etkiler gelişmiştir (37). Bir başka klinik araştırmada, kanıtlanmış invaziv aspergillozisli ve makrofaj koloni uyaran faktör (M-CSF) alan, kemik iliği transplant alıcılarında yaşam oranı, almayanlardan daha yüksek (%27'ye karşılık %5) bulunmuştur (38). Ancak kemik iliği transplantasyonundan sonra uzun süreli yaşam oranı invaziv aspergillozis tedavisine yanıtı değerlendirmede uygun bir kriter değildir ve bu çalışma randomize değil, açık olarak yapılmıştır. Granülosit koloni uyaran

faktör (G-CSF) ile oldukça fazla sayıda hayvan deneyleri yapılmış ve genelde yararlı etki gözlemlenmiştir (39).

1970'li yıllarda oldukça revaçta olan, ancak donörlerden yeterli sayıda nötrofil lökosit elde edilememesi, Graft Versus Host hastalığı, saklama sorunları nedeniyle gözden düşen lökosit transfüzyonları, koloni uyaran faktörlerin kullanıma girmesiyle yeniden canlanmıştır. Sağlıklı vericilere G-CSF verilerek nötrofil lökosit sayısının 30000-40000/mL düzeylerine dek artırılması ve elde edilen lökositlerin saklama ortamına gama-interferon ve G-CSF eklenerek canlılık ve fonksiyonlarının daha iyi korunabilmesi artık mümkündür. Ancak lökosit transfüzyonlarının tedavideki rolüne ilişkin veriler henüz yetersizdir (40).

Sonuç olarak, kanser hastalarında fungal enfeksiyonların tanı ve tedavisi günümüzde hala zorluklar taşımaktadır. Amfoterisin B ideal antifungal ilaç olmaktan uzaktır ve görünürde böyle bir ilacın yakın dönemde bulunacağına dair ipucu da yoktur. Erken tanı konulması ve tedaviye erken başlanması, tedavinin başarısı açısından büyük önem taşır. Alınacak klinik yanıt, hastanın immün durumuyla yakından ilişkilidir; bu nedenle antifungal ilaçların yanı sıra, immün sistemi güçlendirmeye yönelik girişimlerin yaşamı tehdit eden invaziv fungal enfeksiyonların tedavisinde sonucu olumlu yönde etkilemesi beklenebilir.

KAYNAKLAR

1. Pfaller MA. Epidemiologic typing methods for mycoses. *Clin Infect Dis* 1992;14(Suppl 1):4-10.
2. Anaissie EJ. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis* 1992;14(Suppl 1):43-53.
3. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. *Am J Med* 1991;91(Suppl 3B):86-9.
4. Bodey GP, Vartivarian S. Aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:413-37.
5. Diamond RD, Clark RA, Haudenchild CC. Damage to *Candida albicans* hyphae and pseudohyphae by the myeloperoxidase system and oxidative products of neutrophil metabolism in vivo. *J Clin Invest* 1980;66:908-17.
6. Schaffner A, Douglas H. Selective protection against conidia by mononuclear and against mycelia by polymorphonuclear phagocytes in resistance to *Aspergillus*. *J Clin Invest* 1982;69:617-31.
7. 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* 1994;18:525-32.
8. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med* 1993;118:495-503.
9. Goodman JL, Winston DJ, Greefield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *New Engl J Med* 1992;326:845-51.
10. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation-a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995;171:1545-52.
11. Eppes SC, Toutman JL, Gutman LT. Outcome of treatment of candidemia in children whose central catheters were removed or retained. *Pediatr Infect Dis* 1989;8:99-104.
12. Dato VM, Dajani AS. Candidemia in children with central venous catheters: role of catheter removal and amphotericin B therapy. *Pediatr Infect Dis* 1990;9:309-14.
13. Bodey GP, Anaissie EJ. Chronic systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:855-7.
14. Arnow PM, Anderson RL, Mainous PD, et al. Pulmonary aspergillosis during hospital renovation. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:49-53.
15. Opal SM, Asp AA, Cannady PB, Morse PL, Burton LJ, Hammer PG II. Efficacy of control measures during a nosocomial outbreak of disseminated aspergillosis as associated with hospital construction. *J Infect Dis* 1986;153:634-7.
16. Allo MD, Miller J, Townsend T, et al. Primary cutaneous aspergillosis associated with Hickman intravenous catheters. *New Engl J Med* 1987;317:1105-8.
17. Meyer RD, Young LS, Armstrong D, Yu B. Aspergillosis complicating neoplastic disease. *Am J Med* 1973;54:6-15.
18. Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, et al. New spectrum of fungal infections in patients with cancer. *Rev Infect Dis* 1989;11:369-78.
19. Bodey GP. What's new in fungal infection in leukemic patients. *Leuk Lymphoma* 1993;11(Suppl 2):127-35.
20. Anaissie EJ, Hachem R, Karyotakis NC, et al. Comparative efficacies of amphotericin B, triazoles, and combination of both as experimental therapy for murine trichosporonosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:3541-4.
21. Anaissie EJ, Kantarjian H, Ro J, et al. The emerging role of fusarium infection in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:77-83.
22. Anaissie EJ, Hachem R, Legrand C, Legenne P, Nelson P, Bodey GP. Lack of activity of amphotericin B in systemic murine fusarial infection. *J Infect Dis* 1992;165:1155-7.
23. Maksymiuk AW, Thongprasert S, Hopfer R, Luna M, Fainstein V, Bodey GP. Systemic candidiasis in cancer patients. *Am J Med* 1984;77(Suppl 4D):20-7.
24. Martino P, Girmenia C. Diagnosis and treatment of invasive fungal infections in cancer patients. *Support Care Cancer* 1993;1:240-4.
25. Wheeler JH, Fishman EK. Computed tomography in the management of chest infections: Current status. *Clin Infect Dis* 1996;23:232-40.
26. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FB. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with

- prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-11.
27. Meunier F. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86:668-72.
 28. Collette N, Auwera V, Lopez AP, Heymans C, Meunier F. Tissue concentrations and bioactivity of amphotericin B in cancer patients treated with amphotericin B deoxycholate. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:362-8.
 29. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *New Engl J Med* 1994;331:1325-30.
 30. Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D, et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med* 1996;101:170-6.
 31. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Stevens DA. Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. *Am J Med* 1989;86:791-800.
 32. Pahls S, Schaffner A. Comparison of the activity of free and liposomal amphotericin B in vitro and in a model of systemic and localized murine candidiasis. *J Infect Dis* 1994;169:1057-61.
 33. Anaissie E, White M, Uzun O, et al. Amphotericin B Lipid Complex (ABLC) versus amphotericin B (AMB) for treatment of hematogenous and invasive candidiasis: a prospective, randomized, multicenter trial. [abstract no LM21]. In: Program and abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA: Washington DC: American Society for Microbiology, 1995.
 34. Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *New Engl J Med* 1979;301:126-31.
 35. Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, et al. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;19:741-5.
 36. Sugar AM, Hitchcock CA, Troke PF, Picard M. Combination therapy of murine invasive candidiasis with fluconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:598-601.
 37. Bodey GP, Anaissie EJ, Gutterman J, Vajdan-Raj S. Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant therapy for fungal infection in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1993;17:705-7.
 38. Nemunaitis J, Shannon-Darcy K, Appelbaum FR, et al. Long-term follow-up of patients with invasive fungal disease who received adjunctive therapy with recombinant macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1993;82:1422-7.
 39. Graybill JR, Bocanegra R, Albert M, Najvar L, Lambros C. Therapy of murine candidiasis with combination granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and fluconazole (F) abstract P4.6 In: Program and abstracts of the 12th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology (Adelaide, South Australia). Adelaide: International Society for Human and Animal Mycology, 1994.
 40. Dignani MC, Anaissie EJ, Hester JP, et al. A phase I/II study of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) elicited white blood cell transfusions (WBCTx) for neutropenia-related fungal infections. [abstract G54]. In: Program and abstract of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando, FL). Washington DC: American Society for Microbiology, 1994.

YAZIŞMA ADRESİ:

Doç. Dr. Ömrüm UZUN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi,
06100 ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 15.09.1996, Kabul Tarihi: 11.10.1996