

İnvaziv Pulmoner Aspergillozis Enfeksiyonu Sırasında Zigomikoz Gelişen Ağır Aplastik Anemili Olguda Lipozomal Amfoterisin B Allerjisi ve Desensitizasyon

Sayın Editör,

Derginizin 2011 yılı 1. sayısında yayınlanan "İnvaziv Pulmoner Aspergillozis Enfeksiyonu Sırasında Zigomikoz Gelişen Ağır Aplastik Anemili Olguda Lipozomal Amfoterisin B Allerjisi ve Desensitizasyon" başlıklı makaleyi (1) ilgiyle okudum. LamB'nin allerji saptanan bir olguda desensitizasyon sonrası kullanılmasını, antifungal seçeneğinin azlığı nedeniyle dikkat çekici bir alternatif olarak değerlendirdim. Çocukluk çağı zigomikozunun medikal tedavisinde Amfoterisin B (AmB) ilk seçenek olarak gözükmektedir. AmB deoksikolat 1-1.5 mg/kg/gün dozunda, nefrotoksisite gözlenmeyen olgularda başarı ile kullanılmaktadır (2). LamB kullanıma girdikten sonra, zigomikoz enfeksiyonlarında kullanılmaya başlanmıştır. Optimal dozu henüz bilinmemekle birlikte 5mg/kg/gün dozundan başlanmakta, yanıt alınamayan olgularda nefrotoksisite riskinin azlığı nedeniyle 10 mg/kg/gün'e kadar dozu artırılmaktadır (3).

Posakonazol ise zigomiçeslere karşı *in vitro* etkinliği gösterilmiş, sadece oral formu olan geniş spektrumlu bir triazol grubu antifungaldir. Posakonazol ABD'de itrokonazol ya da flukonazole yanıtız orofarengeal kandidiyazis tedavisinde, 13 yaş ve üzerinde GVHD gelişen kök hücre nakli alıcılarında ve uzamış nötropeni olan hematolojik maligniteli hastalarda profilaktik olarak kullanılmaktadır. Avrupa ülkelerinde ise 18 yaş ve üzerinde ayrıca standart tedaviye yanıt alınamayan aspergilloz, fusariosis, kromoblastomikoz ve koksidiyomikozda onayı bulunmaktadır (4). Çocukluk çağında posakonazolün farmokinetiği ve klinik etkinliği henüz yeterince bilinmemektedir (5). Yaşları 8 ile 17 arasındaki zigomikozlu 11 çocuk hastanın posakonazol ile kurtarma tedavisinde 5'inde başarılı sonuç bildirilmiştir. Bu çalışmada erişkin ve çocuk posakonazol plazma konsantrasyonu arasında farklılık saptanmamıştır. Zigomikozlu çocuk hastalarda kurtarma tedavisinde %60-70 başarı sağlanmıştır (6,7). Amfoterisin B'nin BOS konsantrasyonu serum konsantrasyonunun ancak %2 ile %4'ü arasında değişmektedir (8). Dolayısıyla AmB serebral zigomikoz tedavisinde iyi bir seçenek olmayabilir. Posakonazol ise BOS geçişi vorikonazol kadar iyi olmasa da bu ilaç ile serebral fungal enfeksiyonların tedavisinde başarılı sonuçlar bildirilmiştir (9). Bu nedenle serebral zigomikozun tedavisinde posakonazol iyi bir alternatif olabilir.

Ay ve arkadaşlarının (1) olgu sunumunda kurtarma tedavisi olarak vorikonazole kaspofungin eklenmesine rağmen

men kombine tedavinin 6. haftasında devam eden ateş yüksekliği antifungal ajanların farmakokinetik ve farmakodinamik etkileri değerlendirilip, ilaç direnci gibi nedenler dışlandığında, mutlaka zigomikoz enfeksiyonları düşünülmelidir. İnvazif zigomikozların incelendiği bir metaanalizde çocuk yaş grubunda mortalite %56 saptanmıştır. Erken tanı alıp, uygun cerrahi ile birlikte, uygun antifungal tedavi başlanan çocuklarda mortalite %36 iken tedavi almayan çocuklarda ise mortalite %88 saptanmıştır. Serebral, gastrointestinal, yaygın ve kutanöz zigomikozda mortalite oranları sırasıyla %100, %100, %88 ve %0 saptanmıştır (3). Doğada sıkça bulunan zigomiçes sporlarının solunum yoluyla alınmasıyla risk faktörü olan hastalarda rino-orbital-serebral ve pulmoner zigomikoz oluşabilir. Özellikle sinüsit varlığı ile birlikte pulmoner tutulum zigomikozu akla getirmeli, rino-orbital-serebral tutulumda mortalitenin çok yüksek olduğundan rino-orbital tutulumlarda mutlaka kraniyal görüntüleme yapılmalıdır.

Zigomikoz tedavisinde AmB'nin etkisiz olduğu ya da kullanılmadığı durumlarda kurtarma tedavisinde alternatif olarak posakonazol verilebilir. Oral alabilen 12 yaş ve üzeri hastalarda 800 mg/gün 2 dozda, yağlı besinlerle birlikte, oral iyi beslenemeyen hastalarda ise oral biyoyararlanımını artırmak için 4 eşit dozda verilebilmektedir. İV posakonazolün faz III çalışmaları devam etmekle birlikte gelecekte posakonazol antifungal tedavide iyi bir seçenek olabilir ancak çocukluk çağında henüz yeterli klinik çalışmalar yapılmamıştır.

Saygılarımla,

Dr. Deniz Çakır

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
16059 Görükle, Bursa
Bursa, Türkiye
Telefon: +90 224 295 04 26
E-posta: denizcakir20@hotmail.com
doi:10.5152/ced.2011.33

Kaynaklar

1. Ay Y, Yılmaz D, Balkan C. İnvaziv Pulmoner Aspergillozis Enfeksiyonu Sırasında Zigomikoz Gelişen Ağır Aplastik Anemili Olguda Lipozomal Amfoterisin B Allerjisi ve Desensitizasyon. J Pediatr Inf 2011; 5: 22-5.
2. Starke JR, Mason EO Jr, Kramer WG, Kaplan SL. Pharmacokinetics of amphotericin B in infants and children. J Infect Dis 1987; 155: 766-74.
3. E. Roilides, T. E. Zaoutis, T. J. Walsh. Invasive zygomycosis in neonates and children. Clin Microbiol Infect 2009; 15 (Suppl. 5): 50-4.
4. Groll AH, Walsh TJ, Antifungal Agents. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th Edition. Philadelphia: Saunders; 2009. p.3287-8.

5. US Food and Drug Administration. Noxafil_ (posaconazole) oral suspension. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=search.label_ApprovalHistory [Erişim Tarihi 10.04.2011].
6. Van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. Clin Infect Dis 2006; 42: 61-5.
7. Greenbury RN, Mullane K, van Burik JA et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 126-33.
8. Luna B, Drew RH, Perfect JR: Agents for treatment of invasive fungal infections. Otolaryngol Clin North Am 2000; 33: 277-99.
9. Pitisuttithum P, Negrone R, Graybill JR, et al: Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 745-55.

DÜZELTME VE ÖZÜR

Çocuk Enfeksiyon Dergisi'nin Nisan 2011 (Supplement-1) sayısında yayınlanan "*Hastanede Kaynaklı Pnömoniler*" başlıklı makalenin giriş bölümünde "*yatışın ilk 48 saati içinde*" ifadesi tarafımdan hatalı yazılmış olup, doğru ifade "*yatıştan 48 saat sonra*" şeklindedir.

Bu yanlışlıktan dolayı dergi yönetiminden ve okuyuculardan özür dilerim.

Doç. Dr. Hasan Tezer
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Ankara