

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bir Prematürede Sistemik Kandidiyazın Lipozomal Amfoterisin B ile Tedavisi

Ferhan Karademir¹, İsmail Göçmen¹, İlker Akpınar¹, Faruk Sülün¹, Arif Fidan²,
Ömer Kocabeyoğlu², Ziya Mete¹

Özet: Yenidoğanlarda görülebilen sistemik fungal infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek, amfoterisin B'nin tek başına veya 5-fluorositozin ile kombine bir şekilde kullanılmasıdır. Ancak her iki ilacın da ciddi yan etkileri vardır. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatmakta olan çok düşük doğum ağırlıklı (1000 gr) bir prematürede gelişen sistemik kandidiyazı tedavi etmek amacıyla lipozomal amfoterisin B kullandık.

Anahtar Sözcükler: Prematürite, kandidiyaz, lipozomal amfoterisin B.

Summary: Liposomal amphotericin B treatment of systemic candidiasis in a very low birth-weight premature infant. The treatment of choice for systemic fungal infections in neonates is amphotericin B alone or combined with 5-fluorocytosine. However, both drugs have significant adverse effects. Therefore, we preferred liposomal amphotericin B to treat the systemic candidiasis in a very low birth-weight premature infant (1000 g) admitted to the neonatal intensive care unit.

Key Words: Prematurity, candidiasis, liposomal amphotericin B.

Giriş

Geliştirilen yenidoğan yoğun bakım üniteleri çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) prematürelere yaşam şansını artırmaktadır. Fakat bu çocukların hospitalizasyon sürelerinin uzun olması nedeni ile bazı invazif girişimler (örneğin, endotrakeal intübasyon, uzun süreli antibiyotik kullanımı, uzun süreli hiperalbuminasyon mayileri alımı) hastane infeksiyonları riskini artırır (1,2). Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere sistemik kandidiyaz, yüksek mortalite (% 54) ve morbidite (% 25) ile birlikte olan ciddi bir infeksiyondur (1).

Amfoterisin B'nin tek başına veya 5-fluorositozin ile kombine kullanımı diseminan fungal infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek olarak bildirilmektedir. Ancak, klasik amfoterisin B'nin kullanımını ağır yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Ateş, titreme, bronkopatik reaksiyonlar, nefrotoksisite ve hepatik nekroz sık olarak bildirilen yan etkilerdir (3,4). İmmün sistemi bozuk olan hastalarda yapılan çalışmalar amfoterisin B'nin lipozomal inkapsülasyonunun toksisiteyi azaltırken etkinliğini koruduğunu göstermiştir (5-8).

Bu yazıda çok düşük doğum ağırlıklı bir prematürede sistemik kandidiyaz tedavisinde lipozomal amfoterisin B kullanımını bildiriyoruz.

Olgu

Daha önceki iki gebeliğinden iki sağlıklı çocuğu olan 32 yaşındaki anneden 24 haftalık gebelik sonucunda 1000 gr ağırlığında ve 4/6/8 APGAR skorları ile doğan erkek bebek, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Profilaktik amaçla bir doz sürfaktan uygulandı. Sık apne ve bradikardi atakları olması nedeniyle bir ay süreyle CPAP modunda ventilatör desteği verildi. Hastaya 33 gün süreyle total parenteral nütrisyon uygulandı. İlk günden itibaren profilaktik sefotaksim + ampisilin tedavisi gördü. Bu antibiyotik kombinasyonuna 14 gün devam edildi; 21. gün kan kültüründe *Candida albicans* üremesi üzerine lipozomal amfoterisin B tedavisine başlandı. Başlangıç dozu olarak 0.5 mg/kg ile başlandı ve 10 gün içinde 3 mg/kg dozuna ulaşıldı. Tedaviye 31 gün devam edildi. Tedavi sırasında olası yan etkileri tespit etmek üzere haftada üç

kez böbrek fonksiyonları, karaciğer enzim seviyeleri ve serum K⁺ konsantrasyonu ölçüldü. Hiçbirinde bir anormallik saptanmadı. Lipozomal amfoterisin B tedavisi sırasında takip edilen beş kan kültüründen ilk ikisinde *C.albicans* üredi, sonraki üçünde ise üreme olmadı. Hastanın yapılan diğer kültürlerinde (boğaz, göbcek, konjunktiva, idrar) patojen bir bakteri veya mantar üremedi. Hastada oral monilyaz veya *Candida*'ya bağlı "diaper" dermatiti yoktu. Renal ultrasonografi ve fundus muayenesi normal olarak değerlendirildi. Bebek 30. günde nazogastrik sonda ile, 52. günde ise biberonla beslenmeye başlandı. Klinik ve mikrobiyolojik tam iyileşme sağlanarak hasta 90. günde taburcu edildi.

Yöntemler

Hastanın kan kültüründe üreyen maya biçimindeki mantar, jerm tüp ve klamidiaspor oluşturması nedeniyle *C.albicans* olarak değerlendirildi. Bu suş üzerine amfoterisin B ve flukonazolün minimal inhibisyon konsantrasyonu U plağında test edildi. Bu amaçla Sabouraud dekstrozu buyyonunda amfoterisin B için 0.0162-16 µg/ml; flukonazol için 0.125-128 µg/ml'lik sulandırılmalar hazırlandı. Hastadan üretilen *C.albicans* suşunun 0.5 McFarland standardına göre elde edilen bulanıklığı 100 kez sulandırıldıktan sonra 5'er µl olarak kuyucuklara inoküle edildi. Son kuyucuk, suş kontrolü olarak kullanıldı ve antibiyotik konmadı. 35°C'de 24 ve 48, saatlerde üreme varlığı yönünden gözle ve plaklara ekim yapılarak da kontrol edildi.

Amfoterisin B'nin etkinliği sulandırıldıktan sonra buzdolabında 48 saat olarak bildirilmiştir (9). Bebek dozu olarak 1 mg/kg/gün gibi çok az bir kısmı kullanılan bu oldukça pahalı ilacın, etkinliğini buzdolabında daha uzun bir süre koruyup koruyamayacağını test etmek amacıyla, minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) 10 gün boyunca kontrol edildi.

Sonuçlar

İlk gün yapılan çalışmada suşun flukonazole dirençli (128 µg/ml) ve amfoterisin B'ye duyarlı (0.016 µg/ml) olduğu gözlemlendi.

Yedi gün boyunca buzdolabında saklanan amfoterisin B'nin izole edilen suş üzerine etkinliğini koruduğu gözlemlendi (Tablo 1). 8., 9. ve 10. günlerde MİK değerleri sırasıyla 0.0625, 0.5 ve 2 µg/ml olarak bulundu. In vitro 0.03 ile 1.0 µg/ml arasındaki amfoterisin B konsantrasyonları *Candida* spp. ve çeşitli mantar türlerine yüksek etkinlik göstermektedir. 8. ve 9. günlerdeki MİK değerleri

(1) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi, İstanbul

(2) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul

Tablo 1. Buzdolabında Saklanan Amfoterisin B'nin Etkinliği

Günler	MİK (µg/ml)
1-5	0.015
6-7	0.0312
8	0.0625
9	0.5
10	2

de duyarlılık sınırları içinde kalmasına karşın aktivite azalması nedeniyle açılan flakon yedi gün süreyle kullanılmıştır.

Sonuçlar

Geçen 30 yıl süresince çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda diseminan fungal infeksiyonlarda belirgin bir artış gözlenmektedir (3,4). Johnson ve arkadaşları (1), < 1500 gr doğum ağırlıklı prematüre infantlarda % 3-4'lük bir insidans bildirmişlerdir.

Çeşitli faktörler sistemik kandidiyaza meyil oluşturur. İleri derece prematüre bebeğin savunma mekanizmaları ve normal anatomik bariyerleri, fungal invazyonu lokalize etmek veya kendisini bu invazyondan korumak için yeterli olmayabilir. Gastrointestinal mukozanın asfiksi, nekrotizan enterokolit veya cerrahi girişimler tarafından hasara uğraması, mikroorganizmanın sistemik invazyonuna yol açabilir. Ayrıca, yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki çeşitli uygulamalar sistemik hastalık riskini artırır. Tüm faktörler he-saba katıldığında, sistemik kandidiyazın 1500 gr doğum ağırlıklı prematüre infantlarda yaygın bir infeksiyon olabileceği anlaşılabilir (1). İntravasküler kateterlerin funguslar için vücuda bir giriş yeri sağladıkları bildirilmektedir. Bununla birlikte çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerin çoğunun büyümesi ve gelişmesi yetersizdir. Bunun da immün durum üzerinde negatif bir etkisi olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (10).

Sistemik fungal infeksiyonların kültürlerle doğrulanması gerekliliği bir sorun oluşturmaktadır. Laboratuvarında, funguslar bakterilerden daha yavaş ürer (11). Bu da semptomların başlaması ve tedavinin başlatılması arasında belirgin bir gecikmeye neden olur. pozitif kültürlerin zaman zaman elde edilmesi pozitif bir kültürün bir kontaminasyon olarak kabul edilmesine eğilim yaratır ve bu da gecikmeye katkıda bulunur. Ayrıca, bir pozitif kültür elde etmek zor olabilir. Yenidoğan sistemik kandidiyazın sonuçları ciddi olduğu için, pozitif kültürleri istem ve kandidiyazın klinik bulgularını gösteren tüm bebeklerin sistemik antifungal terapi ile tedavi edilmeleri önerilmektedir (12).

Amfoterisin B'nin lipozomal formu, antifungal ajanın 55-100 nm çapındaki ünilemeler lipozomlar içine sokulmasıyla oluşturulmuş bir preparattır. Liyofilize şekli hem oda hem de buzdolabı ısısında 12 ay stabildir. İnjesiyon için steril su ile karıştırılmasından sonra buzdolabında 48 saat stabildir (9). Dolayısıyla sulandırım sonrası maksimum uygulanabilecek doz iki dozdur. Oysa etkili kalma süresi yöntemimiz ile yedi güne çıkarılmıştır. Böylece maliyeti çok yüksek olan bu ilaç ile üç kat daha ucuz bir tedavi sağlanmış olmaktadır. Preparat infüzyondan önce % 5 dekstroz içinde dilüe edilir. Tavsiye edilen infüzyon süresi 30-60 dakika'dır. 2-4 mg/kg'ın İV verilisinden sonra eliminasyon yarı ömrü 6.76-8.57 saattir (9).

Önceki çalışmalar amfoterisin B'nin lipozomal inkapsülasyonunun toksisiteyi azalttığı ve lösemisi ve transplantları olan hastalar arasındaki başarı oranını artırdığını göstermektedir (5,6,8). Lopez-Berestein ve arkadaşları (6), sistemik fungal infeksiyonlu 12 kanser hastasında lipozomal amfoterisin B'nin kullanımını bildirmişlerdir; tüm hastalara önce klasik amfoterisin B verilmiş ve tedavi sırasında infeksiyonun ilerlediği gözlenmiştir. Lipozomal amfoterisin B'ye (0.8-1 mg/kg/gün) geçildikten sonra üç hastada tam bir iyileşme olmuş, beş hasta kısmen iyileşmiştir. Dört hastada ise iyi-

leşme görülmemiştir. Lipozomal amfoterisin B tedavisi ile ilişkili hematolojik ve kan kimyası anormallikleri gözlenmediği rapor edilmiştir (6). Bizim olgumuzda da hematolojik ve kan biyokimyasında bir anormallik gözlenmemiştir.

Klasik amfoterisin B ile tedavi edilmekte iken kabul edilmeyecek derecede renal toksisite gözlenen hastalara klasik amfoterisin B yerine 5 mg/kg/gün'e kadar bir dozda lipozomal amfoterisin B başlanmasıyla renal fonksiyonda belirgin bir düzelme oluştuğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (5,7,8). Önceki çalışmalar 99m Tc ile işaretlenmiş lipozomların başlıca retikuloendotelial hücrelerden zengin organlara (karaciğer, dalak, akciğer) daha az oranda ise böbreklere ve diğer organlara dağıldığını göstermiştir (13). Lipozomal amfoterisin B'nin makrofajlarca alınıp diseminan fungal infeksiyonda tutulan organlara taşınmasının, toksisitenin azalması etkinliğinin artmasında bir rolü olsa gerektir (13,14). Sonuç olarak literatürdeki vakalar ve bizim vakamız lipozomal amfoterisin B'nin çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen sistemik fungal infeksiyonlarda klasik amfoterisin B'ye göre daha güvenle, daha etkin ve daha ekonomik bir şekilde kullanılabilceğini göstermektedir. Açılan bir flakonun iki gün yerine yedi güne kadar kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, lipozomal amfoterisin B'yi klasik tedavi ile karşılaştıran kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Johnson DE, Thompson TR, Green TP, Ferrieri P. Systemic candidiasis in very low-birth-weight infants (<1500 grams). *Pediatrics* 1984; 73:138-43
2. Weese-Mayer DE, Wheeler Fondriest D, Brouillette RT, Shulman ST. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:190-6
3. Baley JM, Meyers C, Kliegman RM, Jacobs MR, Blumer JL. Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr* 1990;116:791-7.
4. Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: therapeutic toxicity. *Pediatrics* 1984;73:153-7
5. Katz NM, Pierce PF, Anzeck RA, et al. Liposomal amphotericin B for treatment of pulmonary aspergillosis in a heart transplant patient. *J Heart Transplant* 1990;9:14-7
6. Lopez-Berestein G, Fainstein V, Hopfer R, et al. Liposomal amphotericin B for treatment of systemic fungal infections in patients with cancer: a preliminary study. *J Infect Dis* 1985;151:704-10.
7. Schürmann D, Matos Marques B, Grünwald T, Pohle H, Hahn H, Ruf B. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B in treating AIDS-associated disseminated cryptococcosis. *J Infect Dis* 1991; 164: 620-2
8. Meunier F, Prentice H, Ringden O. Liposomal amphotericin B (AmBisome): safety data from a phase II/III clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28(Suppl B):83-91
9. Lackner H, Schwinger X, Urban C, et al. Liposomal amphotericin-B (AmBisome) for treatment of disseminated fungal infections in two infants of very low-birth-weight. *Pediatrics* 1992; 89:1259-61
10. Chandra RK, Scrimshaw NS. Immunocompetence in nutritional assessment. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:2694-7
11. Chesney PJ, Justman RA, Bogdanowicz WM. Candida meningitis in newborn infants: a review and report of combined amphotericin B-flucytosine therapy. *Johns Hopkins Med J* 1978; 142: 155-60.
12. Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984; 73: 144-52
13. Lopez-Berestein G, Kass L, Roseblum M, et al. Clinical pharmacology of 99mTc-labeled liposomes in patients with cancer. *Cancer Res* 1984; 44:375-8
14. Proffitt R, Satorius A, Chiang S, Sullivan L, Adler-Moore J. Pharmacology and toxicology of a liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in rodents. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28(Suppl B): 49-61.