



# Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Görülen İnvaziv Kandida İnfeksiyonları: Literatürden Bir Olgu Eşliğinde

## Invasive Candida Infections After Liver Transplantation: with a Case from the Literature

Yaşar BAYINDIR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye  
Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Inonu University Malatya, Turkey

### ÖZET

Son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda karaciğer transplantasyonu, tek tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Operasyon teknikleri, immünsüpresif etkili ajanlar, profilaktik veya tedavi amaçlı antifungal seçeneklerindeki gelişmelere rağmen, karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda fungal infeksiyonlar hala morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Kandida türleri, solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda görülen invaziv mantar infeksiyonlarının yaklaşık yarısında etkindir. Diğer invaziv mantar infeksiyonlarının aksine, kandida infeksiyonları çoğunlukla transplantasyondan sonra ilk üç ay içinde görülmekte ve çoğunlukla klasik nozokomiyal infeksiyonlar olarak değerlendirilmektedir. Kandida infeksiyonlarının en sık görüldüğü transplantasyon hastaları ise, karaciğer ve ince bağırsak alıcılarıdır. İnvaziv kandida infeksiyonlarının erken tanı ve tedavisi, solid organ transplant alıcılarında yönetimin ana hedefidir. Karaciğer transplant hastalarında, fungusidal etkinliğin yüksek olması, direnç oranlarının düşüklüğü, toksik etkilerinin olmayışı, ilaç etkileşim oranlarının azlığı nedeniyle anidulafungin ve diğer ekinokandinler iyi bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Bu yazıda, literatürden bir olgu eşliğinde karaciğer transplant alıcılarında invaziv kandida infeksiyonları ve yönetimi hakkında güncel bilgileri tartışmak hedeflenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer transplantasyonu, İnvaziv kandida infeksiyonu, Kandidemi, Antifungal tedavi.

Geliş Tarihi: 07/12/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 27/12/2012

### ABSTRACT

Liver transplantation is the unique standard therapeutic intervention in patients with end stage liver failure. Despite improvements in operation techniques, immunosuppressive regimens and prophylactic or therapeutic options, invasive fungal infections in liver transplantation patients continue to be a significant cause of morbidity and mortality. Candida species are the most



common causative agents in liver transplant patients, accounting for half of all invasive fungal infections in this population. In contrast to other invasive fungal infections, Candida infections are mostly seen in the first three months after transplantation, and often viewed as the classic nosocomial infections. The most common Candida infections encountered are liver and small bowel recipients. Early diagnosis and treatment are the main goal of the management of invasive Candida infections in solid organ transplant patients. Anidulafungin or the other echinocandins may be considered as a good option in the liver transplant patients, because of high fungicidal activity and low resistance rates, lack of toxic effects, and too low drug-drug interactions. In this paper, it is aimed to discuss the current information about invasive Candida infections and their management in liver transplant recipients with a case of the literature.

**Key Words:** Liver transplantation, Invasive candidiasis, Candidemia, Antifungal therapy.

Received: 07/12/2012 • Accepted: 27/12/2012

## EPİDEMİYOLOJİ

Son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda tek tedavi şansı karaciğer transplantasyonudur. Cerrahi teknik, yoğun bakım şartları ve immünsüpresyon seçeneklerindeki ilerlemeler, alıcı ve vericinin operasyon öncesi değerlendirilmesi ve profilaksi uygulamalarına rağmen fungal infeksiyonlar, bu hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). Karaciğer transplant alıcıları, invaziv kandida infeksiyonlarının en sık görüldüğü transplant alıcılarını oluşturmaktadır. Fungal infeksiyonların önemli bir kısmı transplantasyon sonrası geç dönemde görülmekte iken, invaziv kandida infeksiyonlarının çoğu ilk üç ayda klasik nozokomiyal infeksiyonlar olarak görülmektedir (2). Karaciğer transplant alıcılarında invaziv kandida infeksiyonları en sık görülen invaziv fungal infeksiyon olmasının yanında, bir çalışmada mortalitenin de karaciğer transplant alıcılarında en yüksek (%45.8) olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada organ hasarı, nötropeni ve kortikosteroid uygulanmasının ölümün tahmin ettiricileri olduğu vurgulanmıştır (3). İnvaziv kandidiyazda mortalite hala yüksek olup, %30-50 arasındadır. Karaciğer transplantasyonu sonrası fungal infeksiyonların insidansı hakkında ilk bildirilen seri 1977 yılında 100 hastalık seride %28, 1990'lı yıllarda ise %17 olarak bildirilmiştir (4,5). Solid organ transplantasyonu (SOT) sonrası invaziv fungal infeksiyonlarla ilgili en detaylı çalışma olan TRANSNET (Transplant-Associated Infection Surveillance Network) verilerine göre, 4468 karaciğer transplantasyonu yapılmış (186'sı karaciğer-böbrek, dördü karaciğer-kalp alıcısı) hastanın da katıldığı beş yıllık izlem süresince invaziv fungal infeksiyon için bir

yıllık kümülatif insidans %4.7 olarak bildirilmiştir. İnvaziv fungal infeksiyon tanısı konmuş 378 hastanın 255 (%68)'inde ise invaziv kandidiyaz tanısı konulmuştur (6). İnsidans ve mortalitenin yüksek olmasından dolayı, karaciğer transplant alıcılarında genel veya hedefe yönelik profilaksi, ampirik ve preemtif tedavi, invaziv fungal infeksiyonların yönetiminde önemli bir yere sahiptir (7). Zira kesin tanı konulduğunda bu hastaların tedavisi için geç kalınmış olabilir.

## ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ

Gastrointestinal sisteme müdahale edildiğinden karaciğer transplantasyonunda antifungal profilaksi uygulamalarıyla kandida infeksiyonlarından korunma hedeflenmektedir. Ancak, SOT hastalarında antifungal profilaksi hakkında tartışmalar devam etmektedir. Profilaksi ile ilgili çalışmalar genellikle tek merkezli ve az sayıda hastayı kapsamaktadır. En uygun antifungal profilaksiye karar vermek için, genel ya da hedefe yönelik profilaksiden hangisinin daha uygun olduğu, hangi antifungalın seçileceği ve profilaksi sürelerinin bilinmesi gerekmektedir (2,8). Gastrointestinal sistemden emilmeyen nistatin, klotrimazol ve amfoterisin B gibi antifungallerle yapılan profilaktik uygulamalar arasında uyumsuzluklar bulunmaktadır (9-12). Antifungal profilakside en çok kullanılan olan flukonazoldür. Flukonazol ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ise, antifungal profilaksinin etkili olduğu gösterilmiştir (13,14). Buna rağmen, flukonazol ile yapılan profilakside, flukonazole dirençli kandida türlerine bağlı infeksiyonlarda artış başlıca endişe nedenidir. Çift-kör randomize kontrollü bir çalışmada, itrakonazolün karaciğer transplant alıcılarında fungal infeksiyon



oranını %24'ten %4'e düşürdüğü bildirilmiştir (15). Bir meta-analiz sonuçlarına göre, karaciğer transplant alıcılarında antifungal profilaksi, yüzeysel ve invaziv maya enfeksiyonlarını ve mortaliteyi azaltmış, ancak toplam mortalite ve ampirik antifungal tedavi gereksinimini azaltmamıştır (16).

Sonuç olarak, karaciğer transplant alıcılarında özellikle risk faktörleri varsa profilaksi uygulanabilir, ancak profilaksi sonuçları sürekli değerlendirilmelidir. Değişik çalışmalarda invaziv kandidiyaz için operasyon öncesi, sırası ve sonrasında çeşitli risk faktörleri de tanımlanmıştır. Altta yatan karaciğer hastalığının ciddiyeti, akut karaciğer yetmezliğinin nedeni, spontan bakteriyel peritonit nedeniyle uzun süre ve tekrarlayan antibiyotik kullanımı, hepatik arter trombozu, transplantasyon öncesi veya sonrasında böbrek yetmezliği varlığı, uzun operasyon süresi, operasyon sırasında aşırı kan kaybı ve kan ürünü uygulanması, hepatikojejunostomi, cerrahi re-eksplorasyon, koledokojejunostomi gibi cerrahi faktörler, transplantasyon öncesi ve sonrasında alıcının uzun süre yoğun bakımda kalması, transplantasyondan sonra damar ve safra yolu komplikasyonları (anastomoz kaçağı veya darlık), rejeksiyon, erken dönem kandida kolonizasyonu ve sitomegalovirüs enfeksiyonu tanımlanmış başlıca risk faktörleridir (17,18). Güncel literatür bilgileri, lokal epidemiyolojik veriler ve hastaların özelliğine göre her merkezin kendi profilaksi protokolünü uygulaması daha akılcı olarak değerlendirilebilir. Amerikan Transplantasyon Cemiyeti (AST) ve Amerikan Transplant Cerrahları Cemiyeti (ASTS)'nin 2009 yılında ortaklaşa yayınladığı Solid Organ Transplant Alıcılarında Kandida Kılavuzunda, invaziv kandidiyaz için belirlenen aşağıdaki risklerden iki veya daha fazlasını taşıyan yüksek riskli karaciğer transplant alıcılarına hedefe yönelik profilaksi önerilmiştir (2). Bu risk faktörleri;

1. Uzun süren veya tekrarlayan operasyon,
2. Retransplantasyon,
3. Böbrek yetmezliği,
4. Aşırı transfüzyon gereksinimi (40 ünite veya daha fazla transfüzyon: trombosit süspansiyonu, eritrosit süspansiyonu, ototransfüzyon),

5. Koledokojejunostomi,

6. Perioperatif dönemde kandida kolonizasyonu.

Aynı kılavuzda, invaziv kandidiyaz için yüksek riskli hastalara sadece flukonazol 400 mg/gün, *Candida albicans* dışı kandida enfeksiyonları ve invaziv aspergilloz için risk varsa anti-*Aspergillus* etkili bir antifungal (amfoterisin B lipid formülasyonlar) önerilmektedir. Profilaksi süresinin en fazla dört hafta veya risk faktörleri kaybolana kadar sürdürülmesi gerektiği vurgulanmıştır (2).

### TANI ve TEDAVİ

Karaciğer transplant alıcılarında invaziv kandidiyaz tedavi prensipleri diğer hastalarla benzerdir. Erken tanı ve tedavi mortalitede en önemli rolü oynamaktadır. Tanıda yaşanan zorluklar özellikle etyolojisi aydınlatılamayan postoperatif erken dönem sepsisli hastalarda ampirik tedaviyi zorunlu kılabilir (2,8,19). Kandida türlerinde mevcut antifungallere genel duyarlılığın bilinmesi başlangıç tedavisine karar vermede yardımcıdır. Kandida türlerinin antifungallere genel duyarlılık paterni Tablo 1'de gösterilmiştir (2,8). Güvenlik, etkinlik, ilaç yan etkileri ve etkileşimlerinin azlığı nedeniyle ekinokandinlerin (anidulafungin, kaspofungin ve mikafungin) karaciğer transplant alıcılarında tercih edilmesi önerilmektedir (2,19).

### LİTERATÜRDEN ÖRNEK OLGU

Londra Karaciğer Araştırmaları Enstitüsünden bir olgu sunumunda 31 yaşında bir erkek hastaya, intihar amaçlı aldığı yüksek doz asetaminofene bağlı olarak akut karaciğer yetmezliği tanısı konulduğu ve karaciğer transplantasyonu yapıldığı bildirilmiştir (20). Hasta karaciğer, böbrek ve akciğer yetmezliğinde olduğundan, 8-12 saat boyunca yüksek volümlü hemofiltrasyon, uygun seviyede PEEP ve sıvı ile multiorgan desteği sayesinde oksijenasyonu düzelmiş ve vazopresör desteği yarıya inecek hale getirilmiştir. Yaklaşık 36 saat sonra hastaya kadaverik karaciğer transplantasyonu uygulanmıştır. Hastada postoperatif erken dönemde anürik böbrek yetmezliği gelişmiş ve düşük doz vazopresör gereksinimi olmuştur. Standart immünyüpresif tedavi olarak takrolimus ve metilprednizolon başlanmıştır. Transplantasyondan yedi



Tablo 1. Kandida türlerinin antifungallere genel duyarlılık paterni\*

Türler	Flukonazol	İtrakonazol	Vorikonazol	Posakonazol	Flusitozin	Amfoterisin B	Ekinokandinler
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S, R**
<i>C. glabrata</i>	S-DD, R	S-DD, R	S-DD, R	S-DD, R	S	S, I	S
<i>C. krusei</i>	R	S-DD, R	S	S	I, R	S, I	S
<i>C. lusitania</i>	S	S	S	S	S	S, R	S

\* 2 ve 8 no'lu kaynaklardan alınmıştır,

\*\* Ekinokandinlere dirençli *C. parapsilosis* izolatları nadirdir.

I: Orta duyarlı, R: Dirençli, S: Duyarlı, S-DD: Doz bağımlı duyarlı.

gün sonra geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve flukonazol profilaksisi altında 40°C'yi aşan ateşi olmuştur. Beyaz küre 16.000/mm<sup>3</sup>'ten 29.000/mm<sup>3</sup>'e ulaşmış ve C-reaktif protein (CRP) yükselmiştir. Bronkoalveoler lavaj sıvısı steril iken, idrar kültürü hasta anürik olduğu için alınmamıştır. Akciğer grafisi ve abdominal ultrasonografide anlamlı bir bulguya rastlanmamıştır. Sepsis bulguları ortaya çıktıktan 24 saat sonra eksploratif laparotomi ve intraoperatif karaciğer biyopsisi yapılmıştır. İntraabdominal koleksiyonlar görülmesi üzerine yıkama yapılmış, nekrotizan pankreatit görülmüştür. Biyopside hafif ve orta derecede rejeksiyon görülmesi üzerine interlökin-2 reseptörü blokajı sağlayan daklizumab eklenmiş. Persistan sepsis, nekrotizan pankreatit ve intraabdominal koleksiyonların varlığı göz önüne alınarak antifungal tedavide değişiklik kararı alınmış. Karaciğer graft fonksiyonlarının bozuk olması ve kalsinörin inhibitörü uygulanması nedeniyle en uygun seçeneğin anidulafungin olacağı düşünülmüştür. İlk doz 200 mg olarak başlanmış ve sonra günlük 100 mg devam edilmiştir. İntraabdominal koleksiyonlardan alınan kültürlerde üç gün sonra *Candida glabrata* ve vankomisine dirençli enterokok (VRE) üremiştir. Daha sonra komplikasyon olarak safra kaçağı, intraabdominal koleksiyon ve kolon perforasyonu gelişmiştir. "Roux-en-Y" hepatikojejunostomi, rekürren laparotomiler ve derin loop ileostomi yapılmıştır. Karın sonunda silastik "mesh" ile kapatılmıştır. Kontrol kültürlerinde üreme olmamasına rağmen, altta yatan saf-

ra kaçağı ve kolon perforasyonu olması nedeniyle anidulafungin tedavisi toplam dört hafta verilmiştir. Beyaz küre ve CRP tedaviye yanıt vermiş ve klinik olarak hasta şoktan çıkmıştır. *C. glabrata* ürememesine rağmen laparotomide alınan kültürlerde VRE üremesi devam etmiş ve ayrıca *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olmuştur. Antibiyograma göre uygun tedaviler verilmiştir. Hasta daha sonra metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ile kolonize olmuş ve MRSA bakteremisi gelişmiştir. Sonraki süreyans kültürlerinde de üreme olmamıştır. Sitemegalovirüs DNA'sı negatif olarak kalmıştır. Hasta, yatışının altıncı ayından sonra taburcu edilebilmiştir.

#### DEĞERLENDİRME ve SONUÇ

İnvaziv kandidiyaz genellikle kolonizasyon sonrası gelişmektedir. Kolonizasyonun yoğunluğu geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kortikosteroid kullanımı, diyabet, uzun süre yoğun bakımda kalış ve üriner kateterizasyonla artmaktadır. Ancak invaziv kandidiyaz gelişimi için mutlak şart değildir. Mikroorganizmanın virülansı ve konak defansının bozulması da patogeneze önemli rol oynamaktadır. Uzun süre kateter kullanımı ve operasyon süresi gibi mukozal ve kütanöz bariyerleri bozan durumlar, nötrofil fonksiyon ve sayı bozukluğuna neden olabilen yüksek doz immünsüpresanların kullanımı defans mekanizmalarını bozan başlıca durumlardır (19). Olguda, yukarıda tanımlanmış risk faktörlerine benzer şekilde, akut



karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, çok lümenli santral venöz kateter gereksinimi, uzamış antibiyotik tedavisi ve 72 saatten uzun süren mekanik ventilasyon süresinin invaziv kandida enfeksiyonunu kolaylaştırmış olabileceği bildirilmiştir (20). Ayrıca, hastaya hepatikojejunostomi yapılmış olması da invaziv kandidiyaz için bir risk faktörüdür. Koledoko-koledok anastomozlara göre hepatikojejunostomi yapılan karaciğer transplant alıcılarında enfeksiyöz komplikasyonlar daha fazla görülmektedir (21).

Bu olguda merkezin rutin protokolü gereği hedefe yönelik profilaksi olarak flukonazol verilmiştir. Azoller, hedefe yönelik veya üniversal profilaksi için en çok uygulanan ajanlar olup, bu amaçla en sık flukonazol kullanılmaktadır (22). Ancak, azol profilaksisi uygulamaları sonrasında organ nakli hastaları da dahil özel grup hastalarda *C. albicans* dışındaki kandida türlerine bağlı enfeksiyonlarda artış görülmesi en büyük endişeyi oluşturmaktadır (23). Nitekim TRANSNET verilerine göre en sık görülen *C. albicans* (%45) iken, ikinci sıklıkta *C. glabrata* (%24), birlikte olguların yaklaşık üçte ikisini oluşturmuştur (6). Bildirilen olguda multifokal kandida kolonizasyonu saptanmamış olmasına rağmen, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve flukonazol profilaksisi altındayken hastanın hemodinamisini bozan yeni bir sepsis tablosunun ortaya çıkması üzerine antifungal tedavide bir değişiklik yapma kararı alınmıştır. Azol maruziyeti de olduğundan ekinokandin uygun görülmüştür. İntraabdominal koleksiyonlardan alınan kültürlerde de zaten *C. glabrata* üremiştir.

İnvaziv kandidiyaz olgularının çoğunda kan dolaşımı ve/veya intraabdominal bir odak söz konusudur. İnvaziv kandidiyaz tanısı almış 266 solid organ transplant hastasını içeren bir çalışmada da, hastaların 141 (%53)'inde kandidemi, 98 (%36.8)'inde intraabdominal enfeksiyon olduğu bildirilmiştir (3). Kandideminin nedeni hasarlı gastrointestinal mukozadan translokasyon olması veya kateter ilişkili olabilir. Olguda intraabdominal infekte karaciğer sıvısı koleksiyonu olan biliomadan bahsedilmektedir. Karaciğer transplantasyonunun zarar verici bir komplikasyonu olan bilioma, mortaliteyi ve retransplantasyon riskini ar-

tırmaktadır. Bu olguların yaklaşık %25'inde etken kandida türleridir ve diğer enfeksiyon etkenlerine göre cerrahisiz düzelme şansı daha düşüktür (19).

İnvaziv kandidiyaz ve kandidemilerin erken tanı ve tedavisi özellikle yoğun bakım hastaları ve immün düşkün hastalarda oldukça önemlidir. Kan kültürlerinin duyarlılığı düşük (%20-60) olup, kan kültürü için alınması önerilen 30 mL'lik miktar, günlük pratikte sıklıkla mümkün olamamaktadır. Yine kan kültür sonucunun en iyi şartlarda 24-48 saat içinde elde edilmesi bile, bu hastalarda mortaliteyi artıran önemli bir süre olarak değerlendirilmektedir. Antikor testlerinden 1,3-beta-D-glukan testinin duyarlılık ve özgüllüğünün de bu hasta grubunda düşük olduğu bilinmektedir (24). Yine de SOT hastalarında kandida enfeksiyonlarının yönetimi hakkındaki kılavuzda bu yöntemin ancak tanıya yardımcı olabileceği bildirilmiştir (8). Piperasilin-tazobaktam gibi antibiyotik alan hastalarda ve cerrahi gazlı bez maruziyeti olan hastalarda yanlış pozitiflikler de görülebilmektedir (25). Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ise çok hızlı bir yöntemdir, duyarlıdır ve yeni bir tanı yöntemi olarak gelecek vadetmektedir. Ancak, maliyeti yüksek ve standardize edilememiştir. Her merkezde uygulanamayabilir ve klinik verileri henüz yeterli görülmemektedir (26). Kandida enfeksiyonlarının yönetiminde tür tayininin yapılması antifungal tedavi planında kritik öneme sahiptir. *C. albicans*'ın tanımlanmasında germ tüp testi ucuz ve kolay bir testtir. Son yıllarda geliştirilen peptid nükleik asit floresan "in situ" hibridizasyon testi (PNA-FISH)'nin de, *C. albicans*'ı diğer kandida türlerinden ayırmada kullanılabilir olduğu vurgulanmaktadır. Germ tüp testine göre daha hızlı olmasına rağmen, oldukça pahalı bir testtir (27). *C. albicans*'ta flukonazol duyarlılığı bilinmesine rağmen, birçok merkezde klinik olarak anlamlı olan kandida izolatları için duyarlılık testi pratik olarak mümkün olmayabilir.

Hızlı tedavi gereksiniminden dolayı ampirik ve preemtif tedavide, izolatın türü ve lokal epidemiyolojiye göre duyarlılık tahmin edilebilmektedir (Tablo 1) (2,8). Zira, kontrollü çalışma verilerine dayalı yeterince kanıt bulunmamasına rağmen,



**Tablo 2. İnvaziv kandidiyazda etkili sistemik antifungallerin uygulama dozları, sık görülen yan etkileri ve ilaç etkileşimleri\***

Antifungal	Önerilen doz	Majör toksisite	İlaç etkileşimi	Yorum
<b>Azoller</b>				
Flukonazol	Yükleme dozu: 800 mg (12 mg/kg) İdame dozu: 400 mg (6 mg/kg)	Hepatotoksisite QT uzaması	Kalsinörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörlerinin seviyesini artırmakta	IV ve oral kullanım Oral biyoyararlanımı IV kullanımının yaklaşık %90'ı Emilim yiyecekler, mide pH'sı ve hastalık şiddetinden etkilenmez İdrarda yüksek konsantrasyon
İtrakonazol	Yükleme dozu: 3 gün 3 x 200 mg/gün İdame dozu: 1 veya 2 x 200 mg/gün	Hepatotoksisite QT uzaması Negatif inotropik etki	Kalsinörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörlerinin seviyesini artırmakta	Kapsül formunda yiyeceklerle Emilim artar Oral süspansiyon formunda aç karnına daha iyi Emilim, fakat daha pahalı
Posakonazol	4 x 200 mg/gün veya 2 x 400 mg/gün	GI intolerans, hepatotoksisite, QT uzaması	Kalsinörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörlerinin seviyesini artırmakta Sirolimus ile kontrendike	<b>Primer kandidiyaz için endikasyonu yok</b> Sadece oral süspansiyon, özellikle yağlı yiyeceklerle Emilim yüksek, kararlılık durumu için süre gerekli
Vorikonazol	Oral yükleme dozu: 2 x 400 mg/gün Oral idame dozu: 2 x 200 mg  IV yükleme dozu: İlk gün 2 x 6 mg/kg/gün IV idame dozu: 2 x 3-4 mg/kg	Hepatotoksisite, QT uzaması, psikoz, vizüel yan etkiler, dermatit	Kalsinörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörlerinin seviyesini artırmakta Sirolimus ile kontrendike	IV ve oral Oral biyoyararlanım > %90, absorpsiyon mide pH'sından etkilenmez, ancak yiyeceklerle azalır
<b>Amfoterisin B</b>				
Amfoterisin B deoksikolat	Sadece IV: 0.5-1 mg/kg/gün	Böbrek, elektrolit ve infüzyon ilişkili toksisite	Kalsinörin inhibitörleriyle artan nefrotoksisite	SOT hastalarında kısıtlı kullanım (nefrotoksisite)
Lipid formülasyonlar	Sadece IV: 3-5 mg/kg/gün	Böbrek, elektrolit ve infüzyon ilişkili toksisite, ancak daha az	Kalsinörin inhibitörleriyle artan nefrotoksisite, ancak daha az	
<b>Ekinokandinler</b>				
Anidulafungin	Yükleme dozu: ilk gün 1 x 200 mg İdame dozu: 1 x 100 mg	Nadiren: Raş, hepatotoksisite	Siklosporin anidulafungin seviyesini artırmakta	IV
Kasporfungin	Yükleme dozu: İlk gün 1 x 70 mg İdame dozu: 1 x 50 mg	Nadiren: Raş, hepatotoksisite	Azalmış takrolimus seviyesi Siklosporin kasporfungin seviyesini artırmakta	IV
Mikafungin	100 mg/gün	Nadiren: Raş, hepatotoksisite	Artmış siklosporin ve sirolimus seviyesi	Ratlarda karaciğer tümörü (Avrupa'da siyah kutu uyarımı)

**Tablo 2. İnvaziv kandidiyazda etkili sistemik antifungallerin uygulama dozları, sık görülen yan etkileri ve ilaç etkileşimleri\* (devamı)**

Antifungal	Önerilen doz	Majör toksisite	İlaç etkileşimi	Yorum
<b>Diğer</b>				
Flusitozin	Tek başına nadiren kullanılmakta Genellikle kandida endokarditi ve menenjitinde amfoterisin B ile kombine kullanılır 4 x 25 mg/kg/gün	Kemik iliği ve karaciğer toksisitesi	Artmış miyelosüpresyon (sirolimus ve mikofenolat mofetil)	<i>Candida krusei</i> 'ye etkisiz. Sadece oral formülasyonu var. Oral biyoyararlanım %80-90, > 90'ı idrardan değişmeden atılır. İlaç seviyesi doz ve böbrek disfonksiyonuyla orantılı.

\* 8, 19 ve 32 nolu kaynaklardan alınmıştır.

Kalsinörin inhibitörleri: örn. takrolimus, siklosporin; mTOR inhibitörleri: örn. sirolimus, everolimus.

IV: İntravenöz, GI: Gastrointestinal, SOT: Solid organ transplantasyonu.

men, erken tedavinin sağkalımı olumlu yönde etkilediği görülmüştür (28).

Örnek olguda Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği [Infectious Diseases Society of America (IDSA)]'nin hazırladığı kılavuza dayanarak bir ekinokandin olan anidulafungin başlanmıştır (8). Bu kılavuzda, hemodinamik olarak stabil olmayan, hastalık ciddiyet düzeyi yüksek ve önceden azol kullanılmış hastalarda kandidemi veya invaziv kandidiyaz tedavisinde ekinokandinler ilk seçenek olarak önerilmektedir. Yine *C. glabrata* veya *C. krusei* infeksiyonundan şüpheleniliyorsa ya da lokal epidemiyolojik veriler destekliyorsa ekinokandinler tercih edilmektedir.

Amfoterisin B deoksikolat ve lipid formülasyonlarının spektrumu aynı olmakla birlikte farmakokinetik özellikleri ve yan etkileri yönüyle farklılıklar bulunmaktadır. Lipid formülasyonların nefrotoksik etkisi daha düşüktür. Kronik karaciğer hastaları ve transplant hastalarında nefrotoksisite korkulan ve sürekli göz önünde tutulan bir durumdur.

Azol grubu antifungallerin kandida türlerine etkinliği birbirlerine benzer olmakla beraber, *C. krusei* ve *C. glabrata*'ya daha az etkilidir (29). Son yıllarda azole dirençli izolatlarda bir artış olduğu da görülmektedir. IDSA kılavuzunda nötropenik olmayan hastalarda kandidemi veya şüphesinde flukonazol 800 mg (12 mg/kg) yükleme dozunu

takiben, 400 mg (6 mg/kg) günlük veya anidulafungin 200 mg yükleme dozunu takiben, günlük 100 mg, kaspofungin 70 mg yükleme dozunu takiben 50 mg, mikafungin 100 mg olarak önerilmektedir. Ekinokandinler özellikle, orta veya ciddi hastalıkta ve daha önceden azol kullanımı varsa önerilmektedir. İntravasküler kateterlerin hepsinin çıkarılması önerilmektedir. Negatif kan kültürü sonucundan sonra, hastalığın belirti ve bulguları düzeldikten sonra 14 gün daha tedavi verilmesi önerilmektedir. Tüm hastalara göz muayenesinin yapılması gerektiği de belirtilmektedir (8).

Ekinokandinler olarak sınıflandırılan kaspofungin, anidulafungin, mikafungin *C. glabrata* ve *C. krusei* dahil kandida türlerine mükemmel etkinliğe sahiptir (30). Randomize kontrollü çalışmalarda tedaviye yanıt ve mortalite açısından daha fazla başarı elde edildiği bildirilmiştir (2,31). Tablo 2'de sistemik antifungallerin doz önerileri, sık görülen yan etkileri ve ilaç etkileşimleri karşılaştırılmıştır (8,19,32).

İlaç etkileşimlerinin diğer antifungallere göre daha az olması da ekinokandinler için bir tercih nedenidir. Azol grubu antifungaller takrolimus, sirolimus ve siklosporin gibi immünsüpresan ilaçların serum seviyelerini artırmakta, toksik etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Yine amfoterisin B ile siklosporin veya takrolimus kullanıldığında nefrotoksik etkide artış görülebilmektedir.



Sirolimus kullananlarda ise, vorikonazol ve posakonazol kullanımı kontrendikedir. Takrolimus alanlarda flukonazol veya vorikonazol kullanıldığında elektrokardiyografide QT mesafesinde uzamada aditif etki ortaya çıkabilmektedir (Tablo 2) (8,19,32).

Karaciğer transplant hastalarında rejeksiyon veya sepsis sırasında karaciğer fonksiyonları bozulmaktadır. Anidulafungin karaciğerde metabolize olmamaktadır. Kanda enzimatik olmayan bir yolla primer olarak böbrek dışı yollarla yavaş bir şekilde elimine olmaktadır (33). Dolayısıyla hem böbrek hem de karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek kalmamaktadır.

Sonuç olarak, SOT hastalarında anidulafungin iyi tolere edilebilen bir antifungaldir. Organ yetmezliği olan hastalarda kullanılabilirliği, ilaç etkileşimlerinin minimal olması ve yüksek etkinlik düzeyi ile gerek ampirik gerekse kültüre dayalı tedavilerde tercih edilebilecek bir antifungaldir.

#### KAYNAKLAR

1. Patel G, Huprikar S. Infectious complications after orthotopic liver transplantation. *Semin Res Crit Care Med* 2012;33:111-24.
2. Pappas PG, Silveira FP; AST Infectious Diseases Community of Practice. Candida in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 4):S173-S9.
3. Neofytos D, Fishman JA, Horn D, Anaissie E, Chang CH, Olyaei A, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010;12:220-9.
4. Schroter GPJ, Hoelscher M, Putnam CW, Porter KA, Starzl TE. Fungus infections after liver transplantation. *Ann Surg* 1977;186:115-22.
5. Fortun J, Martin-Davila P, Moreno S, Barcena R, de Vicente E, Honrubia A, et al. Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: the role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high-risk patients. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:813-9.
6. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 2010;50:1101-11.
7. Salavert M. Prophylaxis, pre-emptive or empirical antifungal therapy: which is best in non-lung transplant recipients? *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(Suppl 2):S149-S53.
8. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
9. Hellinger WC, Yao JD, Alvarez S, Blair JE, Cawley JJ, Paya CV, et al. A randomized, prospective, double-blinded evaluation of selective bowel decontamination in liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:1904-9.
10. Arnow PM, Carandang GC, Zabner R, Irwin ME. Randomized controlled trial of selective bowel decontamination for prevention of infections following liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1996;22:997-1003.
11. Hjortrup A, Rasmussen A, Hansen BA, Hoiby N, Heslet L, Moesgaard E, et al. Early bacterial and fungal infections in liver transplantation after oral selective bowel decontamination. *Transplant Proc* 1997;29:3106-10.
12. Wiesner RH, Hermans PE, Rakela J, Washington JA 2nd, Perkins JD, DiCecco S, et al. Selective bowel decontamination to decrease gram-negative aerobic bacterial and Candida colonization and prevent infection after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1988;45:570-4.
13. Lumberras C, Cuervas-Mons V, Jara P, del Palacio A, Turrión VS, Barrios C, et al. Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of candida infection following liver transplantation. *J Infect Dis* 1996;174:583-8.
14. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:729-37.
15. Sharpe MD, Ghent C, Grant D, Horbay GL, McDougal J, David Colby W. Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. *Transplantation* 2003;76:977-83.
16. Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Grossi P. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2006;12:850-8.
17. Raghuram A, Restrepo A, Safadjou S, Cooley J, Orloff M, Hardy D, et al. Invasive fungal infections following liver transplantation: incidence, risk factors, survival, and impact of fluconazole-resistant Candida parapsilosis (2003-2007). *Liver Transpl* 2012;18:1100-9.
18. Marik PE. Fungal infections in solid organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:297-305.
19. Shoham S, Marr KA. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Future Microbiol* 2012;7:639-55.
20. Auzinger G. Invasive candidiasis following liver transplantation and surgical complications. *Mycoses* 2011;54(Suppl 4):4-7.
21. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, Luzzati R, Jenkins RL, Lewis WD, et al. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994;170:644-52.





22. Singh N, Wagenar MM, Cacciarelli TV, Levitsky J. Antifungal management practices in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:426-31.
23. Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, Baumgarten K, Humar A, Paterson DL, et al. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicentre, case-controlled study. *Transplantation* 2003;75:2023-9.
24. Obayashi T, Negishi K, Suzuki T, Funata N. Reappraisal of the serum (1->3)-beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections—a study based on autopsy cases from 6 years. *Clin Infect Dis* 2008;46:1864-70.
25. Playford EG, Eggimann P, Calandra T. Antifungals in the ICU. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:610-9.
26. McMullan R, Metwally L, Coyle PV, Hedderwick S, McCloskey B, O'Neill HJ, et al. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis* 2008;46:890-6.
27. Wilson DA, Joyce MJ, Hall LS, Reller LB, Roberts GD, Hall GS, et al. Multicenter evaluation of a *Candida albicans* peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization probe for characterization of yeast isolates from blood cultures. *J Clin Microbiol* 2005;43:2909-12.
28. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:613-8.
29. Espinel-Ingroff A, Barchiesi F, Cuenca-Estrella M, Pfaller MA, Rinaldi M, Rodriguez-Tudela JL, et al. International and multicenter comparison of EUCAST and CLSI M27-A2 broth microdilution methods for testing susceptibilities of *Candida* spp. to fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole. *J Clin Microbiol* 2005;43:3884-9.
30. Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs* 2011;71:11-41.
31. Kett DH, Shorr AF, Reboli AC, Reisman AL, Biswas P, Schlamm HT. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis. *Crit Care* 2011;15:R253.
32. Sussman NL, Vierling JM. Overview of immunosuppression in adult liver transplantation. Erişim tarihi: 03 Aralık 2012. Available from: <http://www.uptodate.com>.
33. Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006;43: 215-22.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Yaşar BAYINDIR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Malatya-Türkiye

E-posta: yaşarb44@hotmail.com

