



# Kronik Granulomatoz Hastalıklı Yedi Hastada Uzun Dönem Vorikonazol Profilaksinin Etkisi ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

The Efficacy of Long-Term Voriconazole Prophylaxis on Seven Patients with Chronic Granulomatous Disease and Review of the Literature

Şeyhan Kutluğ<sup>1</sup>(iD), Şefika İlknur Kökçü Karadağ<sup>2</sup>(iD), S. Gülnar Şensoy<sup>3</sup>(iD), Asuman Birinci<sup>4</sup>(iD), Mustafa Yavuz Köker<sup>5</sup>(iD), Alişan Yıldırım<sup>2</sup>(iD)

<sup>1</sup> Batman Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk İmmunoloji ve Alerji Kliniği, Batman, Türkiye

<sup>2</sup> 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk İmmunoloji ve Alerji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

<sup>3</sup> 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

<sup>4</sup> 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

<sup>5</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İmmunoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

**Makale atfı:** Kutluğ Ş, Kökçü Karadağ Şİ, Şensoy SG, Birinci A, Köker MY, Yıldırım A. Kronik granulomatoz hastalıklı yedi hastada uzun dönem vorikonazol profilaksinin etkisi ve literatürün gözden geçirilmesi. J Pediatr Inf 2021;15(4):205-211.

## Öz

**Giriş:** Kronik granulomatoz hastalık (KGH) doğal bağışıklık sistemini etkileyen primer bağışıklık yetmezlik hastalığıdır. Bu hastalık bakteri ve fungus aracılığıyla hayatı tehdit eden veya tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterizedir. KGH'li hastalarda ölümün en sık nedeni invaziv fungal hastalıklardır (IFH). İtrakonazol, yüksek IFH'ye sahip KGH'li hastalarda profilaksi için kullanılır. Ancak oral itraconazol kullanımına hasta uyumu gastrointestinal yan etki nedeniyle düşüktür. KGH hastalarımızda IFD için uzun süreli vorikonazol profilaksisinin etkinliğini bildirmeyi hedefliyoruz.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu geriye dönük çalışma yedi KGH hastasını içermektedir. Tüm veriler hastane kayıtlarından kaydedildi. KGH tanısı, fonksiyonel ve genetik analiz sonuçlarına göre konuldu. Klinik ve/veya laboratuvar olarak IFD tanısı konulduktan sonra, altı ay veya daha fazla sürede vorikonazol profilaksisi kullanılan hastalar bu çalışmaya dahil edildi. İnvazif fungal hastalıklar, revize edilmiş kılavuz kriterlerine göre kanıtlanmış, olası veya muhtemel olarak sınıflandırılmıştır.

**Bulgular:** Yedi hastanın tamamı erkekti. İki tanesi X'e bağlı resesif KGH alt tipine (X-KGH) diğerleri otozomal resesif KGH alt tipine sahipti. KGH'nin ortanca tanı yaşı 7 (4.5-19) yıl idi. Üç hastada *Aspergillus* spp. kanıtlandı. İlk IFH'nin ortanca tanı yaşı 10 (4.5-19) yıl idi. Hastaların ortanca takip süresi 6 (3-16) yıl idi. Vorikonazol profilaksi sonrasında, altı hasta ikinci

## Abstract

**Objective:** Chronic granulomatous disease (CGD) a primary immunodeficiency disease that affects the innate immune system, and characterized by life-threatening and/or recurrent infections caused by bacteria and fungi. Invasive fungal diseases (IFDs) are the most common causes of death among CGD patients. Itraconazole is usually used for prophylaxis in CGD patients at high risk of IFD. However, patient compliance with oral itraconazole use is low due to gastrointestinal side effects. We aim to report the efficacy of long-term voriconazole prophylaxis for IFD on our CGD patients.

**Material and Methods:** This retrospective study includes seven CGD patients. All data were recorded from their hospital registries. CGD was diagnosed with both functional and genetic analysis. Patients who had used voriconazole prophylaxis for six months or more after clinical and/or laboratory diagnosis of IFD were included in this study. Invasive fungal diseases were classified as proven, probable, or possible according to the revised criteria of the guideline.

**Results:** All seven patients were male. Two had an X-linked recessive subtype of CGD (X-CGD), and the others had autosomal recessive subtypes of CGD. The median age at diagnosis was 7 (4.5-19) years. *Aspergillus* spp was showed in three of patients. The median age at which first IFD oc-

## Yazışma Adresi/Correspondence Address

### Şeyhan Kutluğ

Batman Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk İmmunoloji ve Alerji Kliniği, Batman-Türkiye

E-mail: seyhankutlug@hotmail.com

Geliş Tarihi: 08.10.2020

Kabul Tarihi: 22.11.2020

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 29.12.2021

kez IFH'a maruz kalmadı. Sadece bir hasta (X-KGH), vorikonazol profilaksisine girmesine rağmen çoklu fungal osteomyelit ve tekrarlayan IFD'den muzdaripti. Sadece bir hastada yanakta lupus benzeri bir lezyon gelişti ve vorikonazolün kesilmesinden sonra düzeldi.

**Sonuç:** Uzun süreli vorikonazol profilaksisi, hasta uyumu, etkinlik ve yan etkiler açısından IFH'li KGH hastalarında alternatif seçenek olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik granümatöz hastalık, invaziv fungal hastalık, primer immune yetmezlik hastalığı, profilaksi, vorikonazol

## Giriş

Kronik granümatöz hastalık (KGH), doğal bağışıklık sistemini etkileyen birincil immünyetmezlik hastalıktır. Tekrarlayan bakteriyel ve mantar enfeksiyonlar ve inflamatuvar komplikasyonlar ile karakterizedir (1). Fagosit solunum patlaması ve fagositik lökositlerde (nötrofiller, monositler, eozinofiller ve makrofajlar) mikrobisid reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretilmesinden sorumlu olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın (NADF) defektif işlevinden kaynaklanır (2). Prevalansı 200.000-250.000 bireyde yaklaşık 1'dir (3,4). NADF oksidaz sistemi altı alt üniteli çok bileşenli enzim kompleksidir. Bu alt ünitelerden biri olan gp91<sup>phox</sup> (fagosit oksidaz [phox]), X kromozomunda (Xp21.1) bulunan CYBB ile kodlanır ve X-bağlantılı resesif kronik granümatöz hastalığa (X-KGH) yol açar. Diğer beş alt ünite şu şekildedir: p22<sup>phox</sup>, p47<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup>, p40<sup>phox</sup> ve C17ORF62 (EROS) ve bunlar ardışık olarak CYBA, NCF1, NCF2, NCF4 ve CYBC1 ile kodlanır ve otomozal resesif KGH'ye (OR-KGH) yol açarlar (1,5). Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6FD) ve RAC2 de NADF oksidaz aktivitesini etkiler (1,6).

Katalaz-pozitif bakteriyel ve/veya mantar enfeksiyonları, tanı anında genellikle KGH'nin ilk belirtileridir (7). İnvazif mantar enfeksiyonu hastalıkları (İMH), KGH hastalarında en yaygın mortalite sebebidir (8,9). KGH hastalarında İMH sıklığı ve mortalitesi, antifungal profilaksi kullanımı ile düşürülmüştür (10). Son on senede antifungal tedaviler ve profilaktik terapiler KGH hastalarının sağkalım oranının iyileşmesine katkıda bulunsa da KGH hastalarının invaziv mantar enfeksiyonuna yakalanma olasılığı halen yüksektir (11).

İtrakonazol, vorikonazol ve posakonazol dahil olmak üzere intravenöz ve oral kullanım için yeni triazol antifungaller KGH hastalarında yararlıdır (1,10). İnvazif bir mantar hastalığı saptandıysa veya bu tür bir hastalıktan fazlasıyla şüpheleniliyorsa intravenöz vorikonazol önerilirken KGH hastalarında antifungal profilaksi açısından profilaktik itrakonazol tedavisi önerilmektedir (7,8) Ancak, gastrointestinal yan etkilerimden dolayı hastaların oral itrakonazol tedavisine devamlılıkları düşüktür (13,14). Pedyatrik popülasyonlarda posakonazolun uzun dönem profilaksi dozuna ilişkin öneriler yoktur (15). Pozakonazol halen 12 yaş altındaki çocuklar için onaylanmamıştır (16). Vorikonazol, 2 yaş ve üstündeki çocuklarda kullanılabilir ve oral

curred was 10 (4.5-19) years. The median follow-up period was 6 (3-16) years. After voriconazole prophylaxis, 6 patients did not suffer from IFD second time. Only one patient, who has X-CGD, suffered from multiple fungal osteomyelitis and recurrent IFD despite undergoing voriconazole prophylaxis. Only one patient developed a lupus-like lesion in the cheek, which resolved after discontinuation of voriconazole prophylaxis.

**Conclusion:** Long-term voriconazole prophylaxis may be an alternative option in CGD patients with IFD in terms of patient compliance, efficacy and side effects.

**Keywords:** Chronic granulomatous disease, invasive fungal disease, primary immunodeficiency disease, prophylaxis, voriconazole

kullanımda hasta devamlılığı itrakonazol ile karşılatırıldığında çok daha iyidir (13,14,16). Bu sebeplerden ötürü, KGH hastalarında mantar profilaksisi için biz vorikonazol kullandık. Ancak, literatürde KGH hastalarında antifungal profilaksi olarak vorikonazolun kullanımına ilişkin bildirilmiş herhangi bir çalışma yoktur. Dolayısıyla, biz bu çalışmada klinik ve genetik özelliklerin yanı sıra uzun dönem vorikonazol profilaksi tedavisi almış KGH hastalarımızdaki deneyimimizi sunmak istedik.

## Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, hastaların tıbbi kayıtlarına dayanmaktadır. KGH hastalarımız, Pediatri Anabilim Dalı, Pediatrik İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalında tanı almış ve takip edilmişlerdir. Tüm hastalar ve ailelerinden yazılı onam alınmıştır. Tanılar, dihidrorodamin-1,2,3 (DHR) tahlili ile konuldu (1). Kesin tanı konması için genetik analiz yapıldı ve her hastanın KGH alt türü belirlendi. Aşağıdaki özellikteki hastalar çalışmaya dahil edildi: DHR ölçümü ile KGH tanısı almış olanlar, tanıları genetik olarak doğrulanmış olanlar, invaziv mantar hastalığı olanlar ve en az 6 ay boyunca düzenli olarak vorikonazol profilaksisi almış olanlar. Bazı hastalar, daha önceden bildirilmiş çok merkezli bir çalışmaya dahil edildi (8,17).

İnvazif mantar hastalıkları, Kanser/İnvazif Mantar Enfeksiyonları İşbirliği Grubu Avrupa Örgütünün ve Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Mycoses Çalışma Grubunun gözden geçirilmiş kriterleri doğrultusunda kanıtlanmış, muhtemel veya olası olarak sınıflandırıldı (18). KGH tanısı aldıklarında tüm hastalara ko-trimoksazol profilaksisi başlandı. İMH ortaya çıktığında vorikonazol tedavisi başlandı. İMH tedavisinden sonra vorikonazol profilaksisi idame dozu olarak başlandı. 2016 yılından önce aşağıdaki dozlar kullanılmaktaydı: ilk gün 6 mg/kg q12s olarak yükleme dozu verildi sonrasında her gün idame dozu olarak 4 mg/kg q12s şeklinde devam edildi (19). 2015 yılından sonra 2016 yılında yayımlanan rehber göre vorikonazol dozu kullandık (20). Tüm hastalar ve ailelerinden yazılı onam alındı. Bu geriye dönük çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından 2017/67 protokol sayısıyla onaylandı.

## Bulgular

Merkezimizde takibi yapılan 7 KGH hastasına uzun dönem vorikonazol profilaktik tedavi uygulandı (Tablo 1). Tüm hastalar erkekti ve tanı anında ortalama yaş 7 yıl (4.5-19 yıl) idi. Ortan-

**Tablo 1.** KGH'li hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri (n= 7)

Özellik	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5 <sup>a</sup>	Hasta 6 <sup>a</sup>	Hasta 7
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek
KGH başlangıcında yaş	5 yaş	5 yaş	1 ay	13 yaş	5 yaş	4 yaş	13 yaş
DHR tanısında yaş	5.5 yaş	7 yaş	4.5 yaş	15 yaş	10 yaş	4 yaş	19 yaş
KGH alt türü	X91 (X-KGH)	X91 (X-KGH)	A67 (OR-KGH)	A47 (OR-KGH)	A47 (OR-KGH)	A47 (OR-KGH)	A47 (OR-KGH)
Nükleotid değişim	c.676C>T	c.897G>T	c.279C>G + intron4+1G>C	c.75_76delGT	c.75_76delGT	c.75_76delGT	c.75_76 delGT
İlk İMH'de yaş	5.5 yaş	5.5 yaş	4.5 yaş	17 yaş	10 yaş	14 yaş	19 yaş
İMH etkeni	Saptanamadı	<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus</i>	Saptanamadı	<i>Aspergillus</i>	Saptanamadı	Saptanamadı
Mantar kanıt düzeyi	Olası	Kanıtlanmış, muhtemel, olası	Kanıtlanmış	Olası	Kanıtlanmış	Olası	Olası
Vorikonazol profilaksi süresi	12 ay	48 ay	30 ay	9 ay	18 ay	9 ay	12 ay
Diğer tedaviler	TMP/SMX G-KUF HSCT	TMP/SMX G-KUF HSCT	TMP/SMX G-KUF IFN-γ HSCT	TMP/SMX G-KUF IFN-γ	TMP/SMX G-KUF IFN-γ	TMP/SMX	-
Sonuç	Hayatta	Kaybedildi	Hayatta	Kaybedildi	Hayatta	Hayatta	Hayatta
Şu anki veya ölüm anındaki yaşı	10 yaş	11 yaş	13 yaş	18 yaş	26 yaş	19 yaş	22 yaş
Referans	Yayımlanmış <sup>c</sup>	Yayımlanmış <sup>b</sup>	Yayımlanmış <sup>b</sup>	Yayımlanmış <sup>b</sup>	Yayımlanmış <sup>b</sup>	Yayımlanmış <sup>b</sup>	Yayımlanmamış

KGH: Kronik granülo-matoz hastalık, DHR: Dihidrorodamin-1,2,3; X-CGD, X-bağlantılı resesif kronik granülo-matoz hastalık, OR-KGH: Otozomal resesif-bağlantılı kronik granülo-matoz hastalık, X91: X-linked gp91 phox deficiency, A67: Autosomal recessive-linked p67phox deficiency, A47: Autosomal recessive-linked p47phox deficiency, İMH: İnvazif mantar hastalığı; G-KUF SF, granülosit koloni uyarıcı faktör; TMP/SMX, trimetoprim-sulfamethoxazole; IFN-γ, interferon-gamma; HKHN: Hemopoietik kök hücre nakli.

**a** Hasta 5 ve 6 kardeş. **b** Referans 17. **c** Referans 8.

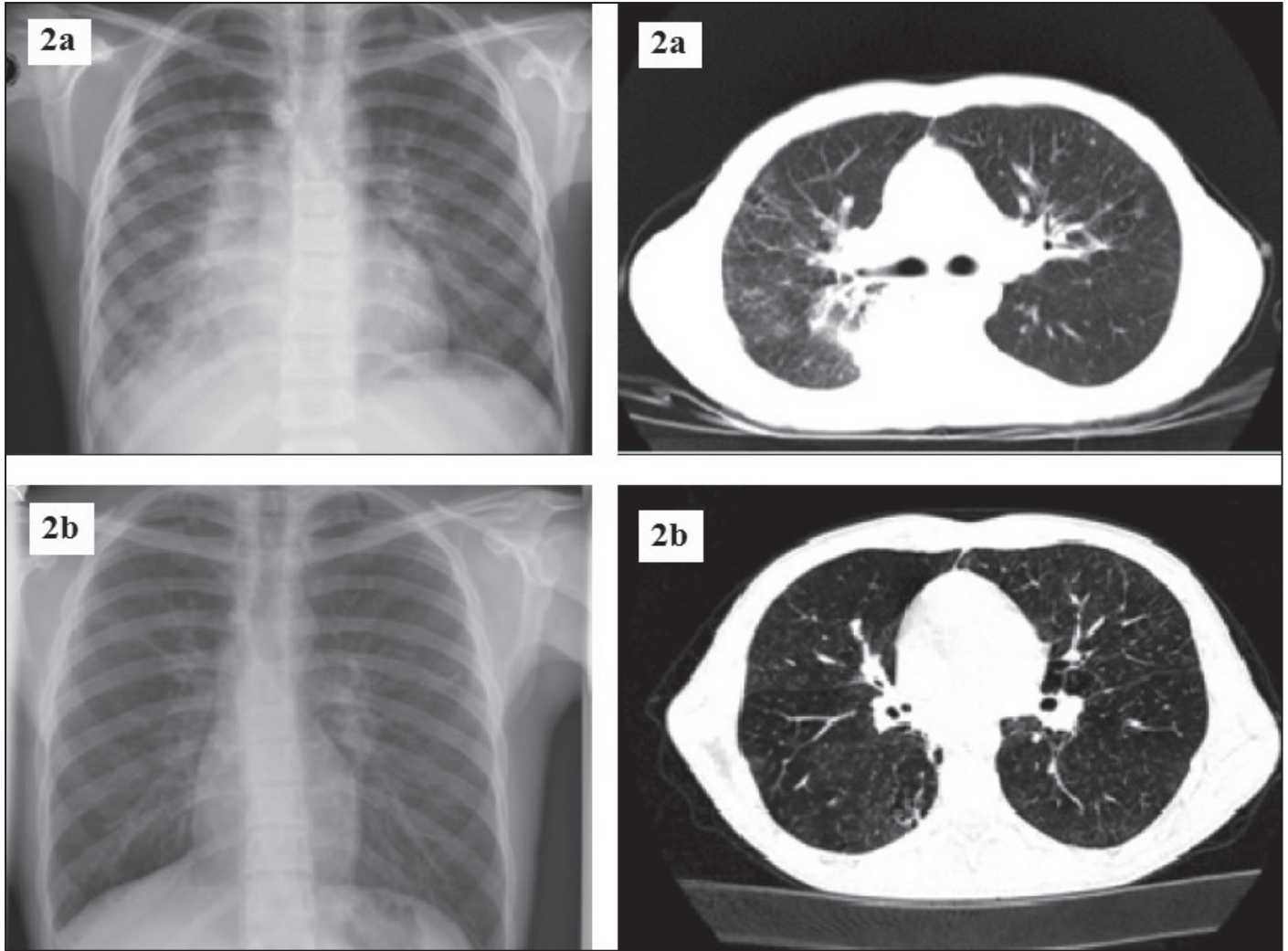
ca takip süresi 6 yıl (3-16 yıl) idi. Dört hastamızın ebeveynleri akraba evliliği yapmıştı. Sadece bir hastada KGH aile öyküsü vardı. Takipte tüm hastalar halen İMH'den muzdarip olmakla birlikte üçünde *Aspergillus* spp. saptandı. Dört hastada etken bulunamadı. Bu hastalar, olası mantar enfeksiyonu tanısı aldı. İMH'nin ilk ortaya çıktığı ortanca yaş 10 yıl (4.5-9 yıl) idi. Yedi hastada 13 İMH vardı. Beşinde İMH kanıtlanmış (%38), ikisinde muhtemel (%15) ve altısında olası (%46) idi. Biri hariç tüm hastalarda İMH sadece akciğerdeydi. Diğer hastada (H2) İMH, lenf nodu, talus, ayak bileği, omurga, subkütan doku ve akciğer dahil olmak üzere çoklu bölgelerdeydi. Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-KUF) beş hastada gerekti ve takip esnasında üç hastaya interferon-gama (IFN-γ) tedavisi uygulandı. Üç hastaya hemopoietik kök hücre nakli (HKHN) yapıldı.

Hasta 1, pnömoni tedavisine yanıt vermediği için 5 buçuk yaşında bize sevk edildi. Torasik bilgisayarlı tomografi kullanılarak akciğerinde olası İMH tespit ettik (Şekil 1). KGH tanısı sonrası İMH tedavi edildi. Altı ay sonra HKHN yapıldı. Hasta 3, bronkoskopik biyopsi ile saptanmış *Aspergillus fumigatus* enfeksiyonuna bağlı pnömoni sebebiyle 4 buçuk yaşında bize sevk edildi. KGH tanısından 30 ay sonra HKHN yapıldı. HKHN yapıldıktan sonra Hasta 1 ve 3 ko-trimoksazol ve vorikonazol profilaksisine devam etti. Hasta 2, *A. fumigatus* enfeksiyonu-



**Şekil 1.** Hasta 1'in akciğerde olası invaziv mantar hastalığını gösteren göğüs bilgisayarlı tomografisi.

na bağlı ayak bileği apsesi ve talar osteomyelit ile başvurdu. Ancak, vorikonazol profilaksisi altında olmasına rağmen takip esnasında akciğerde *Aspergillus* spp. enfeksiyonuna bağlı İMH oluştu. Akciğerde kontrolden çıkmış İMH sebebiyle HKHN yapıldı. Maalesef, solunum ve kardiyak yetmezlik sonucu HKHN



**Şekil 2.** Hasta 7'nin antifungal tedavisinden önce (2a) ve (2b) sonra göğüs röntgeni ve göğüs bilgisayarlı tomografisi.

sonrasında hayatını kaybetti. *A. fumigatus* bulunan hasta 2 ve 3'ün evlerinde kümes hayvanı beslediğini ve sıklıkla kümes hayvanlarına maruz kaldıklarını öğrendik.

Hasta 4, *S. aureus* enfeksiyonuna bağlı çoklu ve tekrarlayan karaciğer apseleri ile başvurdu. Ayrıca akciğerde olası İMH tanısı da aldı. Antifungal profilaksi sonrası İMH'den tekrar muzdarip olmadı fakat *S. aureus* enfeksiyonunun sebep olduğu ampiyem ve pnömonit dolayısıyla kaybedildi. Hasta 5 ve 6 kardeşi. Hasta 5 invaziv pulmoner aspergilloz ile başvurdu. Daha sonra kardeşi de (Hasta 6), İMH kaynaklı olduğu düşünülen ilk pnömoni hastalığı esnasında KGH tanısı aldı. Vorikonazol profilaksisi ile durumları iyidir. Hasta 7 pnömoni tedavisine yanıt vermediği ve tekrarlayan tüberkülozu olduğu için 19 yaşında bize sevk edildi. Dört yaşındayken tüberküloz lenfadenit tedavisi ve 14 yaşındayken akciğer tüberkülozu tedavisi almıştı. Bize sevk edildiğinde ayrıca akciğerde olası İMH tanısı almıştı (Şekil 2a). KGH tanısı sonrası, akciğerdeki İMH vorikonazol ile tedavi edildi. Daha sonra vorikonazol profilaksisine başlandı.

Profilaktik tedavinin altıncı ayında akciğerdeki bulguların çoğunluğunun gerilediği görüldü (Şekil 2b).

Hastalarımızın düzenli klinik ziyaretlerinde vorikonazol kullanımına bağlı yan etkiler sorgulandı. Fizik muayene yapıldı ve laboratuvar bulguları incelendi. Hepatoksisite (yükselmiş transaminaz seviyeleri, serum bilirubin ve alkalın fosfataz), görsel rahatsızlıklar, gastrointestinal sistem yan etkileri, halüsinasyonlar, nöropati, deri döküntüsü, elektrokardiyografi bulguları ve PA göğüs radyografileri değerlendirildi. Altı hastanın hiçbirinde yan etki saptanmadı. Sadece 6. hastada lupus benzeri sendrom gelişti ve vorikonazol profilaksisi sonlandırıldı. Sonrasında döküntü de kayboldu.

### Tartışma

Yedi hastadaki vorikonazol profilaksisi deneyimimizi ve hasta özelliklerini bildirdik. Bu çalışma, az sayıda hastamız olmasına rağmen KGH hastalarında uzun dönem vorikonazol profilaksisi hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Uzun dö-

nem vorikonazol profilaksisi alan yedi hastanın altısında bir daha İMH görülmedi. Buna ek olarak, altı ay veya daha uzun süre vorikonazol profilaksisi alan hastaların hiçbirinde deri, gastrointestinal ve nörolojik yan etkiler görülmedi. Sadece bir hastada, Hasta 6'da, yanakta lupus benzeri lezyonlar gelişti ve tedavi kesilince bu lezyonlar da kayboldu.

Tanı esnasında enfeksiyon hastalıkları KGH'nin sadece ilk belirtisinin sebepleri değil ayrıca KGH hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (7,9). KGH hastalarında en sık morbidite ve mortaliteyi sebep olan patojenler *Aspergillus* spp., *S. aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia* spp. ve *Salmonella* spp'dir (9). *Aspergillus* spp.'ye bağlı İMH, KGH hastalarında en yaygın mortalite sebebidir (8,9). Son yıllarda özellikle *Aspergillus* spp. yüzünden immünkompromize hastalarda mantar enfeksiyonlarında genel bir artış söz konusudur (21). Özellikle son on yılda KGH hastalarında *Aspergillus* spp.'ye bağlı osteomyelit olguları ikiye katlamıştır (21). Buna ek olarak, immunokompromize hastaları etkileyen ve hayati tehlike yaratan fırsatçı bir enfeksiyon olan invaziv aspergilloz İMH'lerin %80'inden fazlasından sorumludur (22). Dolayısıyla, antifungal profilaksi *Aspergillus* spp.'nin sebep olduğu tüm enfeksiyonlara karşı koruyucu olmalıdır. Ancak, biz 13 İMH olgusunun sadece 5'inde (%38) *Aspergillus* spp.'ye rastladık. *A. nidulans* kaynaklı İMH'nin daha zor kontrol altına alındığı ve diğer *Aspergillus* türlerine kıyasla daha yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (21). Hastalarımızda saptanan *Aspergillus* türü *A. fumigatus* idi.

Uzun dönem antifungal profilaktik etkeni olarak itrakonazol kullanımı KGH hastalarında önerilmiştir (1,12,23). Ancak, oral itrakonazolun değişken biyo-ulaşılabilirliği ve kötü tolere edilebilirliği sebebiyle profilaktik etken olarak kullanımı sınırlıdır (13,14,24). Ayrıca, profilaktik itrakonazol kullanımı, KGH hastalarında uzun dönem tedavi gerektiren sinsi enfeksiyon, *A. nidulans*'a bağlı daha yüksek oranda enfeksiyon ve fırsatçı mantarlar (11) ve İMH'li allo-HKHN hastalarını tedavi etmek için kaspofungin ve lipzomal amfoterisin B dahil sistemik antifungal etkenlere olan ihtiyaç ile ilişkilidir (14).

Vorikonazol güçlü ve geniş aktiviteye sahip ikinci jenerasyon bir triazol olup hem oral hem ,intravenöz olarak kullanılmakta ve düşük toksisite profili sunmaktadır (25). İki yaş ve üstü çocuklarda kullanılmaya uygundur. Vorikonazol, primer (16,21) ve sekonder (26) immün yetmezliği olan çocuklarda antifungal profilaksi için güvenilir bir ilaç olarak gösterilmiş ve ayrıca HKHN hastalarında antifungal profilaksi açısından itrakonazolden daha etkili olduğu da ortaya konmuştur (14). Dahası, vorikonazol, immün modülatör etkiye de sahiptir (27). Deneyim ve farmakokinetik temellere dayanarak pediatrik yaş grubundaki hastalarda aspergilloz tedavisinde de kullanılmıştır. Uzun dönem vorikonazol profilaksisine başladıktan sonra altı hastamız İMH'den muzdarip olmadı. Yetişkinlerde vorikonazol, yükleme dozu olarak günde iki kez 6 mg/kg/doz

olacak şekilde ve idame dozu olarak günde iki kez 4 mg/kg/doz veya günde iki kez 200 mg oral doz olacak şekilde kullanılmaktadır (16,20). Tercih edilen pediatrik doz ciddi anlamda daha yüksektir. Vorikonazolün popülasyon farmakokinetik analizleri, çocuklara günde iki kez intravenöz/oral yükleme dozu olarak 9 mg/kg/doz ve idame dozu olarak günde iki kez intravenöz/oral 8 mg/kg/doz ortaya koymuştur (16,20). Ancak genç adolesanlarda (12-14 yaş) vorikonazol farmakokinetiğini tahmin etmede yaştan ziyade vücut ağırlığı daha önemlidir (28). Bu sebeple, genç adolesanlarda vücut ağırlığı <50 kg is eve yetişkinlerde vücut ağırlığı ≥50 kg ise uygulanmalıdır (16,20). Olgu serimizde, uzun dönem vorikonazol profilaksisine rağmen tekrarlayan İMH'den muzdarip bir hastamız vardı ve bunun neden olduğunu belirleyemedik. Hastada X-KGH, düşük rezidü oksidaz kapasitesi, ve iki bölgede *Aspergillus* spp.'ye bağlı osteomyelit vardı. Düşük rezidü oksidaz kapasiteli hastalarda vorikonazol profilaksi dozu yeterli olmayabilir (16,20). Hastaya G-KSF tedavisi uyguladık fakat osteomyelit birden fazla bölgede bulunduğu için cerrahi bir işlem yapmadık (21,29).

Vorikonazolün yaygın yan etkileri arasında gastrointestinal rahatsızlıklar (mide bulantısı, kusma, ishal), hepatotoksisite (yükselmiş transaminaz seviyeleri, serum bilirubin ve alkalın fosfataz), görmeye ilişkin rahatsızlıklar (özellikle fotopsi ile karakterize), halüsinasyonlar, nöropati, merkezi sinir sistemi değişiklikleri (örneğin, hafıza kaybı, konsantrasyonda güçlük), baş ağrısı, deri döküntüsü, alopesia, eritrodermi, fotosensitivite, skuamöz hücreli karsinoma ve uzamış QT-sendromu vardır. Vorikonazol serum konsantrasyonu çeşitlilik gösterir (27). Ciddi olmamasına ve sekelsiz iyileşmesine rağmen vorikonazol ilişkili hafiften orta şiddete kadar değişen görme bozukluğu bildirilmiştir (14). Vorikonazole bağlı hepatotoksisite çok yüksek vorikonazol serum konsantrasyonları ve farklı genotipler ile ilişkilidir (30,31) ve lösemi ve HKHN hastalarında diğer hepatotoksik ilaçlar ile artabilir (14,30). Hastalarımızda görme bozukluğu veya hepatotoksisite saptamadık. *Aspergillus* spp.'ye karşın etkili olan tüm yeni jenerasyon azollerin kandaki konsantrasyon açısından geniş biyerlerarası ve birey içi değişkenliği vardır (32). Bu sebeple, itrakonazol, vorikonazol ve psakonazol için detaylı ilaç takibi önerilmektedir (15,30,32). Maalesef biz hastalarımızda vorikonazol seviyesini ölçemedik. Bunun yerine hastalarımızı vorikonazol toksisitesi belirti ve bulguları açısından düzenli olarak takip ettik. Birkaç yetişkin KGH hastasında uzun dönem vorikonazol tedavisi, skuamöz hücreli karsinom ve melanoma sebep olan ciddi fotosensitivite ile ilişkili bulunmuştur (33). Hastalarımızdan biri yanakta lupus benzeri lezyon geliştirdi ve tedavi kesilince lezyon kayboldu. Yine de deri kanseri risk faktörüne sahip hastalarda vorikonazol 6-9 aydan uzun süreli kullanılacaksa dikkatli olunmalıdır (7).

Posakonazol, yeni bir ikinci jenerasyon triazoldür. Sadece bir çalışma KGH'li çocuklarda posakonazol profilaksisini araş-

tırmıştır ancak önerilen bir pediatrik doz bulunmamaktadır (15). Welzen ve arkadaşları 12 KGH'li hastada profilaksi açısından günde iki kez posakonazol dozunun güvenilir olduğunu ve deri döküntüsü ve gastrointestinal şikayetler olmasına rağmen ciddi olumsuz gelişmelere veya mantar enfeksiyonlarına yol açmadığını bildirmiştir (15). Ancak, hastalarında posakonazol sadece 30 gün kullanılmıştır ve ortalama dip düzeyi 10. güne kıyasla 30. gün daha düşük bulunmuştur. Bu muhtemelen klerens ve daha az gıda alımı ile ilişkilidir: posakonazol, gıda alımına bağlı olarak farklı emilim göstermektedir (15,29). Ayrıca, posakonazolun 12 yaş altındaki çocuklarda güvenli kullanımı henüz onaylanmamıştır (16). KGH hastalarında posakonazolun kullanımı açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Gelecekte yapılacak olan çalışmalar, KGH hastalarında posakonazol ve vorikonazol etkinliğini karşılaştırmalıdır.

Yeni triazol antifungallerin profilaktik kullanımlarının etkinliği genellikle HGL'li hastalarda değil sekonder immünyetmezliği olan hastalarda diğer triazol antifungallerin etkinliği ile karşılaştırılmıştır ve hastalar bazı çalışmalarda 100 gün takip edilmiştir (13,14,25,34). Biz ise uzun dönem profilaksi kullanan KGH'li hastalarımızı en az 6 ay takip ettik. Deneyimlerimize göre uzun dönem vorikonazol profilaksisi, İMH gelişimi ve vorikonazol yan etkileri açısından 7 KGH'li hastamızın beşinde başarılıydı. Ancak, çalışmamızın kısıtlılığı vorikonazolün dip düzeyini ölçememiş oluşumuzdur. Hastalarımızın çoğunda KGH'nin hafif bir formu olan A47-ilişkili mutasyonların oluşu uzun dönem vorikonazol profilaksisini başarılı bir şekilde göstermiş olabilir. Diğer mutasyonlara sahip KGH hastaları ile benzer çalışmalar yürütülmelidir. Gelecekteki çalışmalar daha fazla KGH'li hastayı araştırmalı ve uzun dönem vorikonazol ve posakonazol profilaksisinin etkinliğini karşılaştırmalıdır.

### Teşekkür

Tanısal çalışma TÜBİTAK Proje No: 114S352 ve Erciyes Üniversitesi BAP TSA-2019-8322 tarafından finansal olarak desteklenmiştir.

**Etik Komite Onayı:** Bu geriye dönük çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Komitesi tarafından 2017/67 sayılı protokol ile onaylanmıştır.

**Hasta Onamı:** Hasta onamı alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - AY, ŞK; Tasarım - AY, GŞ, AB; Denetleme - AY; Veri toplanması ve işlenmesi - ŞK, ŞİKK, MYK; Analiz ve yorum - ŞK, AY, GŞ, AB, MYK; Literatür taraması - ŞK, AY; Yazıyı yazan - ŞK, AY; Eleştirel İnceleme - Tüm yazarlar.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### Kaynaklar

1. Roos D. Chronic granulomatous disease. *Br Med Bull* 2016;118(1):50-63. [CrossRef]
2. Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, Feld JJ, Pike KM, Marciano BE, et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2010;363(27):2600-10. [CrossRef]
3. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al. Chronic granulomatous disease report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79(3):155-69. [CrossRef]
4. Van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One* 2009;4(4):e5234. [CrossRef]
5. Arnadottir GA, Norddahl GL, Gudmundsdottir S, Agustsdottir AB, Sigurdsson S, Jensson BO, et al. A homozygous loss-of-function mutation leading to CYBC1 deficiency causes chronic granulomatous disease. *Nat Commun* 2018;9(1):4447. [CrossRef]
6. Roos D, de Boer M. Molecular diagnosis of chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol* 2014;175(2):139-49. [CrossRef]
7. Chiriaco M, Salfa I, Di Matteo G, Rossi P, Finocchi A. Chronic granulomatous disease: Clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(3):242-53. [CrossRef]
8. Köker MY, Camcıoğlu Y, van Leeuwen K, Kılıç SŞ, Barlan I, Yılmaz M, et al. Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5):1156-63. [CrossRef]
9. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, Mann D, Brown T, Osgood S, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2015;60(8):1176-83. [CrossRef]
10. Leiding JW, Holland SM. Chronic Granulomatous Disease In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K (eds). *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington Seattle, 1993-2016. 2012 (Updated 2016 Feb 11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22876374>. [CrossRef]
11. Blumental S, Mouy R, Mahlaoui N, Bounoux ME, Debré M, Beauté J, et al. Invasive mold infections in chronic granulomatous disease: a 25-year retrospective survey. *Clin Infect Dis* 2011;53(12):e159-e169. [CrossRef]
12. Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br J Haematol* 2008;140(3):255-66. [CrossRef]
13. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356(4):348-59. [CrossRef]
14. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel CP, Kantecki M, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol* 2011;155(3):318-27. [CrossRef]
15. Welzen MEB, Bruggemann RJM, Van Den Berg JM, Voogt HW, Gilissen JH, Pajkrt D, et al. A twice daily posaconazole dosing algorithm for children with chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(9):794-7. [CrossRef]
16. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: Diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(9):1096-113. [CrossRef]

17. Kutluğ Ş, Şensoy G, Birinci A, Saraymen B, Köker MY, Yıldırım A. Seven chronic granulomatous disease cases in a single-center experience and a review of the literature. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2018;36(1):35-41. [\[CrossRef\]](#)
18. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandris T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-21. [\[CrossRef\]](#)
19. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46(3):327-60. [\[CrossRef\]](#)
20. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 Update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63(4):e1-e60. [\[CrossRef\]](#)
21. Dotis J, Roilides E. Osteomyelitis due to *Aspergillus* species in chronic granulomatous disease: an update of the literature. *Mycoses* 2011;54(6):e686-e96. [\[CrossRef\]](#)
22. Tsitsikas DA, Morin A, Araf S, Murtagh B, Johnson G, Vinnicombe S, et al. Impact of the revised (2008) EORTC/MSG definitions for invasive fungal disease on the rates of diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2012;50(5):538-42. [\[CrossRef\]](#)
23. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003;348(24):2416-22. [\[CrossRef\]](#)
24. Simon A, Besuden M, Vezmar S, Hasan C, Lampe D, Kreutzberg S, et al. Itraconazole prophylaxis in pediatric cancer patients receiving conventional chemotherapy or autologous stem cell transplants. *Support Care Cancer* 2007;15(2):213-20. [\[CrossRef\]](#)
25. Walsh TJ, Driscoll T, Milligan PA, Wood ND, Schlamm H, Groll AH, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of voriconazole in immunocompromised children. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(10):4116-23. [\[CrossRef\]](#)
26. Zabalza A, Gorosquieta A, Equiza EP, Olavarria E. Voriconazole and its clinical potential in the prophylaxis of systemic fungal infection in patients with hematologic malignancies: a perspective review. *Ther Adv Hematol* 2013;4(3):217-30. [\[CrossRef\]](#)
27. Lat A, Thompson GR 3rd. Update on the optimal use of voriconazole for invasive fungal infections. *Infect Drug Resist* 2011;4(1):43-53. [\[CrossRef\]](#)
28. Friberg LE, Ravva P, Karlsson MO, Liu P. Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(6):3032-42. [\[CrossRef\]](#)
29. Falcone EL, Holland SM. Invasive fungal infection in chronic granulomatous disease: Insights into pathogenesis and management. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25(6):658-69. [\[CrossRef\]](#)
30. Martin JM, Macias-Parra M, Mudry P, Conte U, Yan JL, Liu P, et al. Safety, efficacy, and exposure-response of voriconazole in pediatric patients with invasive aspergillosis, invasive candidiasis or esophageal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(1):e1-e13. [\[CrossRef\]](#)
31. Jin H, Wang T, Falcione BA, Olsen KM, Chen K, Tang H, et al. Through concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(7):1772-85. [\[CrossRef\]](#)
32. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: Established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(1):24-34. [\[CrossRef\]](#)
33. Clancy CJ, Nguyen MH. Long-term voriconazole and skin cancer: is there cause for concern. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13(6):536-43. [\[CrossRef\]](#)
34. Döring M, Eikemeier M, Cabanillas Stanchi KM, Hartmann U, Ebinger M, Schwarze CP, et al. Antifungal prophylaxis with posaconazole vs fluconazole or itraconazole in pediatric patients with neutropenia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34(6):1189-200. [\[CrossRef\]](#)