



Geliş(Received) :26/12/2017
Kabul(Accepted) :02/04/2018

Derleme
DOI:10.30708/mantar.371030

Flukonazol

Selim ÖNCEL^{1*},Sema Aşkın KEÇELİ²

*Sorumlu yazar: SelimOncel@doctor.com

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Umuttepe Yerleşkesi, 41380 İzmit / KOCAELİ

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Umuttepe Yerleşkesi, 41380 İzmit / KOCAELİ

Öz: Flukonazol, klinikte sık kullanılan triazolerdendir. Diğer azoller gibi, aromatik halkalar içeren bir bileşiktir. Flukonazol *Candida albicans*, *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. lusitanae* ve *C. tropicalis*'e etkilidir. *C. krusei* flukonazole doğal dirençli olup *C. glabrata*'nın birçok suşu da dirençli veya az duyarlıdır. Flukonazol, etkisini mantar hücre membranının önemli bir parçası olan fungal sterol ergosterolün sentezini engelleyerek gerçekleştirir. Flukonazole direnç gelişmesi nadir bir olaydır; ancak gerçekleştiğinde çoğunlukla tüm azollere çapraz direnç şeklindedir. Flukonazol ile tedavi başarısını öngörmeye flukonazol konsantrasyonu - zaman eğrisinde maksimum ilaç konsantrasyonunun (C_{max}), eğri altında kalan alanın ve minimum inhibitör konsantrasyon üzerindeki serum ilaç konsantrasyonuna ulaşmak için gerekli sürenin (T_{tau}) minimum inhibitör konsantrasyon değerine oranlarının değerlendirilmesi önerilmektedir. Flukonazol, oral yolla veya intravenöz infüzyon şeklinde verilir. Tamamına yakını (≥ 90) mide-bağırsak yolundan emildiği için, flukonazolün oral ve intravenöz farmakokinetiği benzerdir. Flukonazol, beyin-omurilik sıvısı da dahil olmak üzere süte ve bütün vücut sıvılarına geçer. Başlıca endikasyonları blastomikozis, kandidemi ile yaygın kandida enfeksiyonları, yüksek riskli hastalarda kandidiyaz profilaksisi, koksidiyoidomikozis ve kriptokokozistir. Klinik kullanımda anidulafungin, kaspofungin, amfoterisin B ve flusitozinle birlikte kullanılmasının olumlu etkileşimlerle sonuçlanabileceği düşünülmektedir. Hepatik CYP2C9 veya CYP3A4 izoenzimlerin substratı olarak işlev gören ve QT aralığını uzatan diğer ilaçlarla birlikte kullanımı, yakın izlem gerektirir. Gebeliklerinin ilk trimesterinde yüksek dozda flukonazol alan kadınların bebeklerinde konjenital bir anomali sendromuna neden olabileceği de yan etkileri nadirdir.

Anahtar kelimeler: Flukonazol, Kandida, Antifungal ajanlar

Fluconazole

Abstract: Fluconazole is one of the most commonly-used triazoles in clinic. Like other azoles, it is a compound composed of aromatic rings. Fluconazole is effective against *Candida albicans*, *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. lusitanae*, and *C. tropicalis*. *C. krusei* is naturally resistant to fluconazole and many strains of *C. glabrata* are either resistant or less sensitive. Fluconazole exerts its antifungal effects by inhibiting the synthesis of ergosterol, which is an integral part of the fungal cell membrane. Development of resistance is rare, but when occurs, it is in the form of cross-resistance to all azoles. In order to predict the therapeutic effectiveness of fluconazole in an individual case; the ratios of the maximum drug concentration (C_{max}) on fluconazole concentration – time curve, the area under the curve, and the time needed to reach the serum drug concentration above minimum inhibitory concentration (T_{tau}) to the minimum inhibitory concentration should be taken into account. Fluconazole may be administered via oral or intravenous route. Oral and intravenous pharmacokinetics of fluconazole are similar since the drug is absorbed almost completely (≥ 90) from the gastrointestinal system.



Fluconazole penetrates into all body fluids, including cerebrospinal fluid and human milk. Main indications include blastomycosis, candidemia, systemic candida infections, candidiasis prophylaxis in high-risk patients, coccidioidomycosis, and cryptococcosis. In clinical usage, it is thought that fluconazole will interact favorably with anidulafungin, caspofungin, amphotericin B, or flucytosine in either simultaneous or sequential usage. Concomitant administration with other drugs which act as hepatic CYP2C9 or CYP3A4 isoenzyme substrates or prolong the QT interval requires close monitoring. Although fluconazole may cause a congenital anomaly syndrome in infants born to women who have received the drug in high-doses in the first trimestre, its side effects are rare.

Key words: Fluconazole, Candida, Antifungal Agents

Giriş

Azol grubu antifungaller, imidazoller ve triazoller olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Bu ilaçlar, her ne kadar etki düzeneği ve etkinlik spektrumu açısından benzer olsa da, farmakokinetikleri ve terapötik kullanımları açısından birbirinden çok farklıdır. Genellikle cilt enfeksiyonları için kullanılan imidazollerin aksine triazoller, hem dermatolojik hem sistemik enfeksiyonların profilaksisinde ve tedavisinde kullanılır. Sık kullanılan triazoller arasında flukonazol, itrakonazol, posakonazol ve vorikonazolü saymak mümkündür (Kisgen, 2015). Flukonazolün ketokonazol gibi erken dönem azollerinden başlıca farkı, imidazol yerine triazol halkası içermesidir (Owens ve ark., 2010).

Bulgular Ve Tartışma

Tarihçe

Antifungal ilaçların gelişimi, antibakteriyel ve antiparaziter ilaçlarınkinin gerisinde kalmıştır; yine de artık uzak geçmiş olarak baktığımız 1903 yılında bile potasyum iyodür gibi bileşiklerin sporotrikoz tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir.

Antifungal etkinlik gösteren maddelerin keşfedilmesi, 1930'larda grizeofulvinle başladı. Grizeofulvini beş yıl sonra azol bileşikleri (örn. benzimidazol) izledi; ancak bu bileşiklerin (örn. grizeofulvin, klorimidazol) klinik kullanıma girmeleri 1950'lerin ikinci yarısına kadar pek mümkün olmadı.

Benzimidazol, antifungal etkisi gösterilen ilk azol olarak 1944'te mikoloji tarihine geçti. Tıbbi önemi olan ilk azoller klotrimazol ve mikonazoldü; ancak toksisite ve yalnızca parenteral yolla uygulanabilmeleri, kullanımlarını kısıtlıyordu.

Klorimidazol, 1958'de dermatofit enfeksiyonlarında topikal preparat olarak piyasaya sunuldu. Klorimidazol,

özel olarak geliştirilip pazarlanan ilk azol türevidir. Azollerin yüksek tedavi edici potansiyellerini fark edip bu antifungal grubu üzerinde duran ilk şirketler Janssen Pharmaceutica ve Bayer AG oldu. Daha sonra Merck, Sharp & Dohme'nin 1961'de piyasaya sürdüğü geniş spektrumlu antihelmentik tiabendazol, *Aspergillus*'a ve dermatofitlere etkinliğinin gösterilmesine karşın mayalara karşı etkisiz bulundu ve antifungal olarak fazla araştırmaya konu olmadı. Klotrimazol ve mikonazol, 1969'da, kötü biyoyararlanımları ve yüksek ilk geçiş metabolizmaları nedeniyle yalnızca topikal olarak kullanım alanı buldu. Mikonazol, parenteral yolla sistemik enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir kadar düşük toksisitesi olan ilk azoldü. Klotrimazol, deney hayvanlarında ve insanda yeterince etkili ve emniyetli bir kullanım umudu veren ilk oral azoldü; ama karaciğer mikrozomal enzimlerini indüklemesi ve böylece metabolizmasının hızlanması sorunu yüzünden kullanımı sınırlı kaldı. Janssen Pharmaceutica tarafından geliştirilen mebendazolün geniş antihelmentik özelliklerinin yanı sıra antifungal etkinliği de keşfedildi.

1970'ler ve '80'lerde malignite, organ nakli, insan bağışıklık yetmezliği virüsü ("HIV") enfeksiyonu ve yaygın olarak kullanılmaya başlayan antibakteriyel ilaçlarla ilişkili mantar enfeksiyonlarının inanılmaz bir yükseliş göstermesi sonucunda etkili, emniyetli ve çeşitli yollarla uygulanabilen birçok antifungal ilaç geliştirildi.

Ketokonazol, 1977'de, ilk onaylı oral antifungal olma ünvanıyla kullanıma girdi. Oral biyoyararlanımının yüksekliği, etkinlik spektrumunun genişliği ve yan etkilerinin düşüklüğü bakımından diğer azollerden; kullanım kolaylığı ve toksisite azlığı bakımından amfoterisin B'den üstündü. Ketokonazol ve amfoterisin B'nin uzun yıllar sistemik mikozların tedavisinde ilk seçenek olarak yerlerini korumalarına karşın antifungal



dünyasında yan etkiler ve ilaç etkileşimleri birer sorun olmaya devam ediyordu.

1970'lerin sonu – '80'lerin başında Pfizer Ltd flukonazolü, Janssen Pharmaceutica ise itraconazolü geliştirdi. Bu iki antifungal geniş etki spektrumları, düşük toksisiteleri ve yüksek biyoyararlanımları ile tedavide önemli bir yer edindi (Ridgway ve Clark, 2013).

Kimyasal yapı

Flukonazol diğer azoller gibi, en az bir adet beş üyeli halka ile karbon-azot bağlarıyla bağlı ve aromatik özellik gösteren başka halkalar içeren bir bileşiktir. Beş üyeli halkalardan her birinde imidazollerde iki, triazollerde üç azot atomu vardır. İlacın kimyasal formülü $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ şeklindedir (Owens ve ark., 2010). Flukonazolün kimyasal adı "α-(2,4-Diflorofenil)-α-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanol"dür (American Society of Health System Pharmacists, Inc. 2011).

Etki spektrumu

Flukonazol *Candida albicans*, *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. lusitanae* ve *C. tropicalis*'e etkilidir. *C. krusei* flukonazole doğal dirençli olup *C. glabrata*'nın birçok suşu da dirençli veya az duyarlıdır. Daha önce *C. haemulonii* olarak bilinen *C. auris* ise azollere, ekinokandinlere, polienlere veya her üç grup antifungale önemli oranlarda dirençlidir (Centers for Disease Control and Prevention, 2016). Yeni bir glükan sentez inhibitörü olan SCY-078, bu mantarla meydana gelen enfeksiyonların tedavisinde umut vaat etmektedir (Larkin ve ark., 2017).

Flukonazol, kandida dışı mantarlardan *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *C. posadasii*, -bazı suşları dirençli olmak üzere- *Cryptococcus neoformans* ve *Histoplasma capsulatum*'a da etkili olup *Aspergillus*'a, *Malassezia pachydermatis*'e ve *Scopulariopsis* türlerine etkisizdir (American Society of Health System Pharmacists, Inc., 2011).

Etki düzeneği

Antifungaller etki düzeneklerine göre hücre duvarı veya membranına etkililer, hücre içinde etkililer ve diğerleri olarak üç grupta incelenir. Hücre duvarı veya membranına etkili antifungaller ergosterol inhibitörleri ve β-glukan sentaz inhibitörleri olarak ikiye ayrılır. Ergosterol inhibitörleri de kendi içinde azoller, polienler, skalen monooksijenaz inhibitörleri ve diğerleri olarak dörde ayrılır. Azoller imidazoller (klotrimazol, ketokonazol,

mikonazol, tiyokonazol vd.), triazoller (flukonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol vd.) ve tiyazoller (abafungin) olmak üzere başlıca üç gruptur (Owens ve ark., 2010).

Flukonazol, etkisini mantar hücre membranının önemli bir parçası olan fungal sterol ergosterolün sentezini engelleyerek gerçekleştirir. Ergosterol eksikliği membran yapısını bozar, membranı daha geçirgen hale getirir, kitin sentezi ve besin taşınmasında anormalliklere yol açar. Sonuçta mantarın çoğalması ve büyümesi önlenmiş olur (Post, 2017).

Etki düzeneği tam olarak şöyle işlemektedir:

Flukonazolün beş üyeli halkasındaki azot atomuyla mantarın P-450 enzimi lanosterol C-14 metilazının hem kısmı arasında bir kompleks meydana gelir. Bu kompleks, lanosterolün ergosterole dönüşümündeki kritik demetilasyon (lanosterolün karbon 14 konumundaki α-metil grubunun koparılması) basamağının gerçekleşmesine engel olur (American Society of Health System Pharmacists, Inc., 2011; Post, 2017).

Flukonazolün hedefi olan P-450 enzimi, insan ve diğer memelilerde de vardır ve lanosterolden kolesterol yapımı için gereklidir. Flukonazol ve diğer azoller, imidazollere göre insan organizmasına daha az toksiktir ve daha az ilaç etkileşimine neden olur. Bunun nedeni, flukonazolün ve diğer triazollerin mantar sitokrom P-450'sine insaninkinden daha büyük bir kuvvet ve daha yüksek bir özgüllükle bağlanmasıdır. Flukonazol ve diğer triazoller, oral biyoyararlanım ve serum yarılanma ömrü bakımından da imidazollerin çoğuna göre daha avantajlıdır.

Azollerin fungistatik olmaları, etki gösterebilmeleri için sağlam bir konak bağışıklığı gerekliliğine işaret eder (Kisgen, 2015).

Direnç

Azol direnci, günümüzde giderek daha büyük bir sorun haline almaktadır. Özellikle "HIV" pozitif veya kemik iliği nakli geçirmiş hastalarda bu sorun daha belirgindir. En önemli iki direnç düzeneği, C-14 α-demetilaz genindeki daha az azol bağlanmasına yol açan mutasyonlar ve azolü hücre dışına pompalayan eflüks pompasıdır (Kisgen, 2015).

Flukonazole direnç gelişmesi nadir bir olaydır; ancak gerçekleştiğinde çoğunlukla tüm azollere çapraz direnç şeklindedir. Flukonazolün *in vitro* etki düzeyi, diğer azollerde olduğu gibi, *in vivo* etkisiyle paralellik göstermeyebilir. Bunun nedeni flukonazolün ve diğer azollerin *in vitro* ortam pH'sına, besiyerinin içeriğine,



mantarın spor, maya veya miçel döneminde olmasına, inkübasyon süresine, inokulum büyüklüğüne ve kalsiyum ile diğer katyonların kültürdeki derişimine çok duyarlı olmasıdır. Bundan dolayı minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) ve diğer *in vitro* duyarlılık testleri, azollere klinik yanıtın bir göstergesi değildir (American Society of Health System Pharmacists, Inc., 2011).

Direnç sorununda *in vitro* test sonuçlarının klinik yanıt ile ilişkisi

Flukonazol direncinin gelişmesinde risk faktörleri olarak konağın bağışıklık sisteminin baskılanmış olması, biyofilm oluşumu, antifungal profilaksi, tekrarlayan fungal enfeksiyon ve tekrarlayan antifungal tedavi sayılabilir. Flukonazole karşı *C. krusei* ve *C. glabrata* izolatlarında doğal direnç; *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. norvegensis*, *C. inconspicua*, *C. tropicalis*, *H. capsulatum* ve *Aspergillus* izolatlarında ise sekonder direnç görülebilir (Martinez ve ark., 2002; Pfaller ve ark., 2004). Otuz bir ülkeden araştırmacıların katıldığı ve 1 846 suşta yapılan bir sörveyans çalışmasında, flukonazol direnci *C. glabrata*'da %11,6, *C. tropicalis*'te ise %11,9 olarak saptanmıştır (Castanheira ve ark., 2016); ayrıca son dönemde özellikle Hindistan ve Japonya'da yoğun bakım üniteleri ve pediatrik kandidemi hastalarından izole edilen 102 *C. auris* izolatının tümünde yüksek flukonazol MİK değerleri (MİK₅₀ = 64 µg/mL) ve çoklu antifungal direnç gözlenmiştir (Kathuria ve ark., 2015).

Duyarlılığın değişme nedeni, ilacın, aktif transport yardımcı proteinler tarafından hücre dışına atılımının artmasıdır. Diğer olası düzenekler sterol yapısında değişiklik nedeniyle membran geçirgenliğinin azalması ve sonuçta ilacın düşük düzeyde tutulması, hedef enzim 14-dimetilaz sitokrom P-450'de mutasyon ve sonuçta azollere bağlanmada azalma ve ERG geni CYP 51 veya 11 ile hedef enzimin fazla üretimidir (Van den Bossche ve ark., 1994).

Ayrıca AFR1 geninin sadece dirençte değil, etkenin makrofaj içindeki virülansında da rol oynadığı gösterilmiştir (Sanguinetti ve ark., 2006).

Antifungal duyarlılık testlerinin uygulanması direncin önceden saptanmasında, ilacın aktivitesinin ölçümünde ve antifungal tedavi seçiminde önemlidir (Tortorano ve ark., 2014). Bu testler özellikle direncin görülebildiği bir tür izole edildiğinde (örn. *C. glabrata*), beklenmeyen bir klinik yanıtızsızlık olduğunda, tedaviye bağlı sekonder direnç gelişimi riski nedeniyle izlem için ve her merkezde periyodik olarak epidemiyolojik veri elde etmek amacıyla yapılmalıdır (Lortholary ve ark., 2012).

Duyarlılık testi olarak sıvı mikrodilüsyon testi kullanılır ve bu testler Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) veya Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi'nin (EUCAST) dokümanları rehber alınarak yapılır. Bu test sonucunda belirlenen MİK değeri, düşük olduğunda antifungal klinik başarısını tahmin etmekten çok, yüksek olduğunda (direnç) klinik başarısızlığı tahmin etmeye yardımcıdır. Fungal enfeksiyonlarda etken flukonazole dirençli bulunsa bile tedavide başarı sağlanabilir. Kandida enfeksiyonlarında flukonazol MİK değeri >64 µg/mL (direnç) ise enfeksiyonların %42'sinin tedavi edilebildiği ve bu durumun enfeksiyonun yüzeysel veya invaziv olmasına bağlı olmadığı belirtilmiştir (Pfaller ve ark., 2006). Metaanaliz sonuçlarına göre flukonazole dirençli izolatların %48'inde duyarlı izolatların ise %91'inde tedavi başarılı bulunmuştur (Rex ve Pfaller, 2002).

Direncin önceden saptanabilmesi için, izole edilen türe, duyarlılık yöntemine ve inkübasyon süresine özgü klinik direnç sınır değerlerinin dikkate alınması önerilmektedir. Bu değer, epidemiyolojik "cut off" değeri (ECD) olarak bilinmekte ve fenotipik olarak direnç göstermeyen sokak tipi ("wild type") suşlar arasında saptanan en yüksek MİK değeri olarak tanımlanmaktadır. Pfaller ve ark.'nın bir çalışmasında EUCAST ve CLSI yöntemleri arasında %95 uyum saptanmış, her iki yöntemle de ECD'ler *C. albicans* için 0,5-1 µg/mL, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* için 2 µg/mL, *C. glabrata* için 32 µg/mL ve *C. krusei* için 64-128 µg/mL olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda flukonazolün sınır değeri *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* için duyarlı ≤2 µg/mL, doza bağlı duyarlı 4 µg/mL, dirençli ≥8 µg/mL ve *C. glabrata* için doza bağlı duyarlı ≤32 µg/mL, dirençli ≥64 µg/mL olarak belirlenmiştir (Pfaller ve ark., 2010).

Farmakokinetik veya farmakodinamik parametrelerin antifungaller için değerlendirilmesi, bilim adamlarının yeni ilgi alanıdır (Andes ve ark., 2003; Groll ve ark., 2001). Flukonazol ile tedavi başarısını öngörmeye flukonazol konsantrasyonu - zaman eğrisinde maksimum ilaç konsantrasyonunun (C_{max}), eğri altında kalan alanın (EAA) ve MİK üzerindeki serum ilaç konsantrasyonuna ulaşmak için gerekli sürenin (T_{tau}) MİK değerine oranlarının değerlendirilmesi önerilmektedir (Pai ve ark., 2007). Farmakodinamik sınır değerlerinin belirlenmesi, klinik ve laboratuvar işbirliğinin en önemli amacıdır (Groll ve Kolve, 2004). Son yıllarda klinisyenlerin flukonazol kullanımına karar vermesi konusunda farmakodinamik kriterlerin dikkate alınması



giderek yaygınlaşmaktadır (Clancy ve ark., 2005; Rodriguez-Tudela ve ark., 2007).

Bundan başka, flukonazol dozunun MİK değerine oranı, sadece MİK sınır değerini dikkate almaktan daha önemli olabilmektedir. İlacın dozunu artırdıkça görülen etki miktarını belirlemek için, flukonazol >200 mg/gün dozunda tolere edilebildiğinden ve kandidemilerin çoğunun etkeni azollere duyarlı veya doza bağımlı duyarlı suşlar olduğundan, *in vitro* test sonuçları çıkana kadar antifungalin yüksek dozdan kullanımı önerilmektedir. Rodriguez-Tudela ve ark., flukonazol ile tedavi edilen kandidemi ve orofaringeal kandidiazis hastalarındaki flukonazol dozu / MİK oranını klinik yanıt ile karşılaştırmışlardır. Buna göre, flukonazol dozu / MİK >50 olduğunda tedavi başarısında artma, doz/MİK <50 olduğunda ise tam tersi durum saptanmıştır (Rodriguez-Tudela ve ark., 2007). Benzer olarak, Lee ve ark.'nın, kandidemi çalışmasında fraksiyonel doz / MİK >50 olan hastaların %79'unda (11/14) tedavi sağlanmıştır; doz/MİK <50 olduğunda ise hastaların %57'sinde (4/7) tedavi başarısız olmuştur (Lee ve ark., 2016). Başka bir çalışmada, doz/MİK >75 ise tedavi başarısının %90'ın üzerinde olduğu saptanmıştır (Cuesta ve ark., 2010).

Flukonazol yanıtını öngörme belirteci olarak EAA/MİK oranının değerlendirildiği çalışmalarda EAA/MİK>25 ise tedavi hastaların %91-99'unda başarılı, bu oran <25 ise %26-35'inde başarısız olarak bulunmuştur (Pfaller ve ark., 2006; Rex ve ark., 2001). Ortalama MİK değeri 64 kat artış gösteren *C. albicans* izolatları ile yapılan *in vivo* çalışmalarda EAA/MİK oranının yaklaşık olarak 25 bulunması, flukonazolün etkinliği şeklinde yorumlanmıştır (Andes ve ark., 2003; Andes ve ark., 2004). Andes ve van Ogtrop, MİK değerleri 500 katına kadar değişiklik gösteren *C. albicans* enfeksiyonlarında EAA/MİK değeri 25 ise tedavinin başarılı olduğunu kanıtlamışlardır (Andes ve van Ogtrop, 1999).

C. neoformans enfeksiyonlarında, *in vitro* test sonuçları ile klinik başarıyı karşılaştıran çalışma sayısı çok azdır. Bir çalışmada *in vitro* flukonazol direnci, tedavi başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur (Dannaoui ve ark., 2006). Bunun nedeni, belki de CLSI belgelerinde *C. neoformans* için MİK sınır değerlerinin çok net olmamasıdır (Rex ve ark., 2001). Menichetti ve ark.'nin çalışmasında MİK <4 µg/mL ise beyin omurilik sıvısından artık kriptokok izole edilemediği, tersi durumda ise kültürde izole edilebildiği belirtilmiştir (Menichetti ve ark., 1996). Genellikle, *C. neoformans* izolatları flukonazol, vorikonazol ve posakonazole karşı düşük MİK

göstermektedir. Birkaç çalışmada %11'e kadar varan oranlarda flukonazol MİK'i >16 µg/mL bulunmuştur (Yıldiran ve ark., 2002; Bii ve ark., 2006).

Sonuç olarak, primer flukonazol direncinin belirlenmesi için tür tanımlanması önemlidir. Etkenin türü bilinmiyorsa en muhtemel etiyolojiyi ve ampirik tedaviyi belirlemede bölgesel epidemiyoloji ve konak risk faktörlerinin bilinmesi anahtar noktalarlardır. Flukonazole duyarlılığın önceden saptanması, tedavi başarısını etkileyebilir. Duyarlılığın saptanmasında CLSI veya EUCAST gibi standart yöntemler kullanılmalı ve güncel epidemiyolojik direnç sınır değerleri bilinmelidir. Flukonazole dirençli izolatlarla enfekte olan bazı hastalar tedaviye yanıt verebilir. Dirençli olduğu sonradan saptanan bir suşla enfekte ve tedaviye yanıtı bulunan hastalarda tedavi yaklaşımının nasıl olması gerektiği net değildir. Genel olarak, çok yüksek direncin saptandığı durumlarda hastanın bağışıklık durumuna, enfeksiyonun ciddiyetine ve tedavi yanıt hızına göre alternatif tedaviye geçilmesi düşünülebilir.

Uygulama şekli

Flukonazol, oral yolla veya intravenöz (İV) infüzyon şeklinde verilir. Mide-bağırsak yolundan emilimi hızlı ve tama yakındır; bu nedenle oral kullanımın mümkün olmadığı durumlarda İV yol tercih edilir; oral ve İV dozajları aynıdır. Tedavinin ilk günü dozunun iki katı miktarında bir yükleme dozu önerilir. Yiyecekler, emilimi etkilemez (American Society of Health System Pharmacists, Inc., 2011).

Farmakokinetik

Tamamına yakın bir kısmı (%≥90) mide-bağırsak yolundan emildiği için, flukonazolün oral ve İV farmakokinetiği benzerdir. İlaç, maksimum plazma konsantrasyonlarına 1-2 saatte ulaşır. İmidazol türevlerinin bazılarının aksine, emilimi gastrik pH'den etkilenmez; yani yemekle alındığında maksimum plazma konsantrasyonlarında bir değişiklik olmaz. Süspansiyonlarıyla tabletleri biyoeşdeğerdir.

İtrakonazol ve ketokonazol gibi bazı azollerin aksine, flukonazol, beyin-omurilik sıvısı da dahil olmak üzere süte ve bütün vücut sıvılarına geçer. Sütte plazma konsantrasyonlarına ulaşır (Force, 1995). Sıçanlarda plasentaya da geçer; insanlarda bu geçişin olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

İtrakonazol, mikonazol ve ketokonazol gibi bazı azollerin aksine, plazma proteinlerine çok az oranda (%11-12) bağlanır. Başlıca itrah yolu böbreklerdir.



İlacın %60-80'i değişmeden idrarla vücuttan atılır. Hemodiyaliz ve periton diyaliziyle kandan uzaklaştırılması mümkündür.

Yarılanma zamanı yenidoğanlarda ilk dozda 88 saattir, sonraki dozlarda bu süre azalır. Yarılanma zamanı, 9 ay - 13 yaş arasında 19,5-25, 5-15 yaşlarında 15,2-17,6 saattir. Karaciğer işlev bozukluğundan etkilenmez.

Böbrek yetersizliği olanlarda plazma konsantrasyonları daha yüksek, yarılanma ömrü daha uzundur. Çocuklarda bu konunun farmakokinetiği çalışılmamıştır; bu nedenle erişkinler için yapılan önerilere uyulmalıdır: Üretici firma (Pfizer), ilacı bölünmüş dozlarda alan hastalar için yükleme dozundan sonra kreatinin klirensi >50 mL/dakika olanlara günlük dozun %100'ünün, kreatinin klirensi ≤50 mL/dakika olanlara günlük dozun %50'sinin verilmesini önermektedir (American Society of Health System Pharmacists, Inc., 2011). Tek doz tedavi alan hastalarda dozaj modifikasyonu gerekli değildir.

İlacı bölünmüş dozlarda alan diyaliz hastalarına ise her diyaliz döneminden sonra günlük dozun %100'ü verilir. Diyaliz yapılmadığı günlerde dozlar, kreatinin klirensi dikkate alınarak hesaplanır.

Saklama koşulları

Saklama sıcaklığı tabletler, süspansiyonlar ve cam ampuller için <30°C, plastik ambalajlar için 5-25°C olmalıdır. Süspansiyonlar hazırlandıktan sonra 5-30°C'ta tutulmalı, iki hafta sonra atılmalıdır.

Endikasyonlar

1. Blastomikozis: Flukonazol, blastomikoziste İV amfoterisin B ve oral itraconazole ikinci seçenek olarak kullanılabilir (Chapman ve ark., 2008).

2. Kandidemi ve yaygın kandida enfeksiyonları: Nötropenik olmayan hastalardaki kandidemi ve invaziv kandidiyaziste, ağır derecede hasta olmayan ve flukonazole dirençli kandidaların etken olduğundan şüphelenilmeyen hastalarda kullanılabilir. Osteoartiküler enfeksiyonlarda İV ekinokandinlere bir seçenek olarak ilk tercih olabilir (Pappas ve ark., 2016; Kimberlin ve ark., 2015).

3. Yüksek riskli hastalarda kandidiyaz profilaksisi: Kemik iliği, kök hücre ve organ nakli olanlar ve invaziv kandida enfeksiyonu riskinin yüksek olduğu başka hastalarda kullanılabilir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ve Amerikan Pediatri Akademisi tarafından çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda da

kullanılabileceği belirtilmiştir (Pappas ve ark., 2016; Kimberlin ve ark., 2015).

4. Orofarenks kandidiyazisi: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda ilk tercih flukonazoldür (Pappas ve ark., 2016).

5. Özofagus kandidiyazisi: Bu endikasyonda flukonazol ilk tercihtir (Pappas ve ark., 2016).

6. Vulvovajinal kandidiyazisi: Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz şekillerinde flukonazol, endikedir (Workowski ve ark., 2015). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, bu endikasyonla oral flukonazol kullanan gebelerde düşüklerin artmış olarak bildirildiği bir Danimarka çalışmasına dayanarak güvenlik çalışmaları tamamlanana kadar gebelerde oral flukonazolün dikkatle reçete edilmesini tavsiye etmiştir (U. S. Food and Drug Administration, 2016).

7. Koksidiyoidomikozis: *Coccidioides immitis* veya *C. posadasii*'nin neden olduğu koksidiyoidomikozislerin tedavi ve önlenmesinde flukonazol kullanılabilir (Galgiani ve ark., 2005).

8. Kriptokokozis: Flukonazolün kriptokok menenjitinde kullanılması önerilmektedir (Perfect ve ark., 2010).

9. Histoplazmozis: Flukonazol, ancak oral tedavide ve itraconazolden sonra seçenek olabilecek bir ilaçtır (Wheat ve ark., 2007).

10. Sporotrikozis: İntravenöz amfoterisin B'nin kullanılmadığı veya yetersiz kaldığı durumlarda flukonazol, etkisinin düşüklüğü nedeniyle, ancak diğer oral seçenekler uygun değilse kullanılmalıdır. Osteoartiküler, pulmoner ve menenjal sporotrikozda kullanılmamalıdır (Kauffman ve ark., 2007).

11. Dermatofitozlar: Hastada bağışıklık yetersizliği veya komorbidite varsa, hastalık topikal tedaviye yanıt vermediyse, hastalık yaygın veya dermatofit folliküleri mevcutsa oral flukonazol kullanılabilir (American Society of Health System Pharmacists, Inc., 2011).

12. Onikomikozis: Oral flukonazol yerine terbinafin veya itraconazol, etkisi daha garantili bir seçim olabilir (Arca ve ark., 2002).

13. Pitiriazis (tinea) versikolor: Topikal tedaviye yanıt vermeyen, yaygın veya tekrarlayan enfeksiyonlarda flukonazol topikal tedaviye ek olarak veya yalnız başına kullanılabilir (American Society of Health System Pharmacists, Inc., 2011).



Diğer antifungallerle birlikte kullanım

Flukonazolün başka antifungallerle kullanımı üzerine araştırmalar sürmektedir:

Rosato ve arkadaşları, flukonazolün, bazı kandida türlerinde anidulafunginle birlikte kullanıldığında antimikotik etkisinde artma saptamışlardır (Rosato ve ark., 2012). Kaspofungin-flukonazol kombinasyonu, "time-kill" yöntemiyle *C. glabrata* izolatlarına karşı %14 oranında sinerjistik etki göstermiştir (Kiraz ve ark., 2010). Flukonazole flusitozinin, klinik *C. neoformans* izolatlarının %77'sine karşı sinerjistik etkinliği vardır (Schwarz ve ark., 2003). Amfoterisin B ile flukonazolün *C. neoformans* izolatlarının %67'sine karşı aditif etki gösterdiği, aditif etkinin BALB/c farelerle yapılan deneyde in vivo olarak da sürdüğü, sıçanlarda oluşturulan kriptokokkozda amfoterisin B ile flukonazolün aynı anda veya birbirinin ardı sıra kullanılması sırasında ilaçların birbiriyle olumlu etkileşimler gösterdiği saptanmıştır (Barchiesi ve ark., 2000). Amfoterisin B ile yüksek doz flukonazolün birlikte kullanıldığı bir sıçan kriptokokkozu modelinde kombinasyon tedavisinin monoterapiden daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Santos ve ark., 2017).

Kontrendikasyonlar ve birlikte kullanımda özel dikkat gerektiren ilaçlar (American Society of Health System Pharmacists, Inc., 2011)

1. Flukonazol veya preparatın bileşimindeki bir maddeye aşırıduyarlılığı olan hastalarda gerekli önlemler alınmalıdır.

2. Bütün azoller gibi flukonazol de hepatik CYP2C9 veya CYP3A4 izoenzimlerini çeşitli oranlarda inhibe eder. Bu izoenzimlerin substratı olarak işlev gören, diğer bir deyişle bu enzimlerle metabolize olan ilaçları (örn. amfoterisin B, anti-asitler, varfarin, karbamazepin, fenitoin, rifampin, vorikonazol vd.) flukonazolle eşzamanlı olarak kullanan hastalarda bu ilaçların kan düzeyi yükselir

ve toksisite tehlikesi baş gösterir (Kisgen, 2015).

3. Flukonazolün QT aralığını uzatan diğer ilaçlarla birlikte kullanımı da yakın izlem gerektirir.

Yan etkiler

• **Hepatotoksisite:** Ciddi bir karaciğer tepkimesi çok nadirdir. Transaminaz yüksekliği görülebilir; derişimler kendiliğinden veya tedaviden sonra normale döner.

• **Diğer gastrointestinal yan etkiler:** Karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal görülebilir.

• **Dermatolojik yan etkiler:** Döküntü ve kaşıntı, ölümlü sonuçlanan Stevens-Johnson sendromu bildirilmiştir.

• **Fetal/neonatal morbidite:** Flukonazol, ağır mantar enfeksiyonu nedeniyle gebeliklerinin ilk trimesterinin büyük bir kısmında yüksek dozda (400-800 mg/gün) flukonazol alan kadınların bebeklerinde brakisefali, anormal yüz şekli, anormal kalvaryum gelişimi, yarı damak, femur kıvrılması, kaburgalarda düzleşme, uzun kemik yapısı, artrogripozis ve doğumsal kalp hastalıkları ile kendini gösteren bir konjenital sendroma neden olabilir. Bu durum, vulvovajinal kandidiyazis için oral tek doz (150 mg) flukonazol alan gebelerde görülmez.

• **Aşırıduyarlılık tepkimeleri:** Nadirdir. Diğer azollere karşı aşırıduyarlılığı olanlarda çapraz tepkime gelişip gelişmediği konusunda kesin bir bilgi olmamakla birlikte böyle durumlarda dikkatli olunmalıdır.

• **Kardiyovasküler yan etkiler:** QT uzamasına, "torsades de pointes"e neden olabilir.

• **Merkezi sinir sistemine etkileri:** Başdönmesine ve nöbetlere yol açabilir.

Yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranı %1,51-5,76 olarak saptanmıştır (Chang ve ark., 2007).

Kaynaklar

- American Society of Health System Pharmacists, Inc., DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 233400, Fluconazole; [updated 2011 Aug 03, cited 2017 Dec 13]; [about 45 screens]. Available from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=233400&site=dynamed-live&scope=site>.
- Andes D., Marchillo K., Conklin R., et al., *Pharmacodynamics of a new triazole, posaconazole, in a murine model of disseminated candidiasis*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 48(1):137-142 (2004).
- Andes D., Marchillo K., Stamstad T., Conklin R., *In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new triazole, voriconazole, in a murine candidiasis model. Antimicrob Agents Chemother*, 47(10):3165-3169 (2003).
- Andes D., van Ogtrop M., *Characterization and quantitation of the pharmacodynamics of fluconazole in a neutropenic murine disseminated candidiasis infection model*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 43(9):2116-2120 (1999).
- Arca E., Taştan H. B., Akar A., Kurumlu Z., Gür A. R., *An open, randomized, comparative study of oral fluconazole, itraconazole and terbinafine therapy in onychomycosis*, *J. Dermatolog. Treat.*, 13(1):3-9 (2002).



- Barchiesi F., Schimizzi A. M., Caselli F., et al., *Interactions between triazoles and amphotericin B against Cryptococcus neoformans*. Antimicrob. Agents Chemother., 44(9):2435-2441 (2000).
- Bii C. C., Kose J., Taguchi H., et al., *Pneumocystis jirovecii and microbiological findings in children with severe pneumonia in Nairobi, Kenya*. Int. J. Tuberc. Lung Dis., 10(11):1286-1291 (2006).
- Castanheira M., Messer S. A., Rhomberg P. R., Pfaller M. A., *Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates: results of the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2013)*, Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 85(2):200-204 (2016).
- Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Alert to U.S. Healthcare Facilities - June 2016 | Fungal Diseases | CDC. Fungal Diseases. <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-alert.html>. Published 2016. Accessed November 25, 2016.
- Chang C-H., Young-Xu Y., Kurth T., Orav JE., Chan A. K., *The safety of oral antifungal treatments for superficial dermatophytosis and onychomycosis: a meta-analysis*. Am. J. Med., 120(9):791-798 (2007).
- Chapman S. W., Dismukes W. E., Proia L. A., et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America., Clin. Infect. Dis., 46(12):1801-1812 (2008).
- Clancy C. J., Yu V. L., Morris A. J., Snyderman D. R., Nguyen M. H., *Fluconazole MIC and the fluconazole dose/MIC ratio correlate with therapeutic response among patients with candidemia*, Antimicrob. Agents Chemother., 49(8):3171-3177 (2005).
- Cuesta I., Bielza C., Cuenca-Estrella M., Larranaga P., Rodriguez-Tudela J. L. *evaluation by data mining techniques of fluconazole breakpoints established by the clinical and laboratory standards institute (CLSI) and comparison with those of the european committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST)*. Antimicrob. Agents Chemother. 54(4):1541-1546 (2010).
- Dannaoui E., Abdul M., Arpin M., et al., *Results obtained with various antifungal susceptibility testing methods do not predict early clinical outcome in patients with cryptococcosis*. Antimicrob. Agents Chemother., 50(7):2464-2470 (2006).
- Fluconazole. Post T. W., ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on December 13, 2017.).
- Force R. W. *Fluconazole concentrations in breast milk*, Pediatr. Infect. Dis. J., 14(3):235-236 (1995).
- Galgiani J. N., Ampel N. M., Blair J. E., et al., *Coccidioidomycosis*, Clin. Infect. Dis. 41(9):1217-1223 (2005).
- Groll A. H., Kolve H., *Antifungal agents: in vitro susceptibility testing, pharmacodynamics, and prospects for combination therapy*, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 23(4):256-270 (2004).
- Groll A. H., Mickiene D., Petraitis V., et al., *Compartmental pharmacokinetics and tissue distribution of the antifungal echinocandin lipopeptide micafungin (FK463) in rabbits*, Antimicrob. Agents Chemother., 45(12):3322-3327 (2001).
- Kathuria S., Singh P., Sharma C., et al., *Multidrug-Resistant Candida auris Misidentified as Candida haemulonii: Characterization by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry and DNA Sequencing and Its Antifungal Susceptibility Profile Variability by Vitek 2, CL*, J. Clin. Microbiol., 6(53):1823-1830 (2015).
- Kauffman C. A., Bustamante B., Chapman S. W., Pappas P. G., *Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America*, Clin. Infect. Dis., 45(10):1255-1265 (2007).
- Kimberlin D. W., Brady M. T., Jackson M. A., Long S. S., *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases 30th ed.*, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL (2015).
- Kiraz N., Dag I., Yamac M., Kiremitci A., Kasifoglu N., Oz Y. *Synergistic activities of three triazoles with caspofungin against Candida glabrata isolates determined by time-kill, Etest, and disk diffusion methods*, Antimicrob. Agents Chemother, 54(5):2244-2247 (2010).
- Kisgen J., *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology 6th edition*, Wolters Kluwer, Hong Kong (2015).
- Larkin E., Hager C., Chandra J., et al., *The Emerging Pathogen Candida auris: Growth Phenotype, Virulence Factors, Activity of Antifungals, and Effect of SCY-078, a Novel Glucan Synthesis Inhibitor, on Growth Morphology and Biofilm Formation*, Antimicrob. Agents Chemother. 61(5):e02396-16 (2017).
- Lee S. C., Fung C. P., Huang J. S., et al. *Clinical correlates of antifungal macrodilution susceptibility test results for non-aids patients with severe candida infections treated with fluconazole*. Antimicrob. Agents Chemother., 44(10):2715-2718 (2000).
- Lortholary O., Petrikos G., Akova M., et al., *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: patients with HIV infection or AIDS*, Clin. Microbiol. Infect., 18:68-77 (2012).
- Martinez M., López-Ribot J. L., Kirkpatrick W. R., et al., *Replacement of Candida albicans with C. dubliniensis in human immunodeficiency virus-infected patients with oropharyngeal candidiasis treated with fluconazole*. J. Clin. Microbiol., 40(9):3135-3139 (2002).
- Menichetti F., Fiorio M., Tosti A., et al., *High-dose fluconazole therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS*. Clin. Infect. Dis., 22(5):838-840 (1996).
- Owens J.N., Skelley J.W., Kyle J.A., *The Fungus Among Us: An Antifungal Review*, U.S. Pharm., 35(8)44-56(2010).
- Pai M. P., Turpin R. S., Garey K. W., *Association of fluconazole area under the concentration-time curve/MIC and dose/MIC ratios with mortality in nonneutropenic patients with candidemia*, Antimicrob. Agents Chemother, 51(1):35-39 (2007).



- Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D. R., et al., Clinical Practice Guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.*, 62(4):e1-50 (2016).
- Perfect J. R., Dismukes W. E., Dromer F., et al., *Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America*, *Clin. Infect. Dis.*, 50(3):291-322 (2010).
- Pfaller M. A., Andes D., Diekema D. J., Espinel-Ingroff A., Sheehan D., CLSI Subcommittee for Antifungal Susceptibility Testing, *Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and Candida: Time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods*, *Drug Resist. Updat.*, 13(6):180-195 (2010).
- Pfaller M. A., Diekema D. J., International Fungal Surveillance Participant Group, *Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of Candida*, *Clin. Microbiol. Infect.*, 10 Suppl 1:11-23 (2004).
- Pfaller M. A., Diekema D. J., Sheehan D. J., *Interpretive breakpoints for fluconazole and Candida revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing*, *Clin. Microbiol. Rev.*, 19(2):435-447 (2006).
- Rex J. H., Pfaller M. A., *Has Antifungal Susceptibility Testing Come of Age?*, *Clin. Infect. Dis.*, 35(8):982-989 (2002).
- Rex J. H., Pfaller M. A., Walsh T. J., et al. *Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges*, *Clin. Microbiol Rev.*, 14(4):643-58 (2001).
- Ridgway M. D., Clark M. H., *Fluconazole - Pharmacology, Clinical Uses and Health Effects*. Nova Science Publishers, Inc., New York (2013).
- Rodriguez-Tudela J. L., Almirante B., Rodriguez-Pardo D., et al. *Correlation of the MIC and dose/MIC ratio of fluconazole to the therapeutic response of patients with mucosal candidiasis and candidemia*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 51(10):3599-3604 (2007).
- Rosato A., Piarulli M., Schiavone B. I. P., et al. *In vitro synergy testing of anidulafungin with fluconazole, tioconazole, 5-flucytosine and amphotericin B against some Candida spp.*, *Med. Chem.*, 8(4):690-698 (2012).
- Sanguinetti M., Posteraro B., La Sorda M., et al., *Role of AFR1, an ABC transporter-encoding gene, in the in vivo response to fluconazole and virulence of Cryptococcus neoformans*, *Infect. Immun.*, 74(2):1352-1359 (2006).
- Santos J. R. A., Ribeiro N. Q., Bastos R. W., et al., *High-dose fluconazole in combination with amphotericin B is more efficient than monotherapy in murine model of cryptococcosis*, *Sci. Rep.*, 7(1):4661 (2017).
- Schwarz P., Dromer F., Lortholary O., Dannaoui E., *In vitro interaction of flucytosine with conventional and new antifungals against Cryptococcus neoformans clinical isolates*, *Antimicrob Agents Chemother.*, 47(10):3361-3364 (2003).
- Tortorano A. M., Prigitano A., Esposto M. C., et al., *European Confederation of Medical Mycology (ECMM) epidemiological survey on invasive infections due to Fusarium species in Europe*, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 33(9):1623-1630 (2014).
- U. S. Food and Drug Administration, *Fluconazole (Diflucan): Drug Safety Communication - FDA Evaluating Study Examining Use of Oral Fluconazole (Diflucan) in Pregnancy*, Safety Alerts for Human Medical Products, <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm497656.htm>, Published 2016, Accessed December 15, 2017.
- Vanden Bossche H., Warnock D. W., Dupont B., et al., *Mechanisms and clinical impact of antifungal drug resistance*, *J. Med. Vet. Mycol.*, 32 Suppl 1:189-202 (1994).
- Wheat L. J., Freifeld A. G., Kleiman M. B., et al., *Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis.* 45(7):807-825 (2007).
- Workowski K. A., Bolan G. A., Centers for Disease Control and Prevention, *Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015*. *MMWR*, 64(RR-03):1-137 (2015).
- Yildiran S. T., Fothergill A. W., Sutton D. A., Rinaldi M. G., *In vitro susceptibilities of cerebrospinal fluid isolates of Cryptococcus neoformans collected during a ten-year period against fluconazole, voriconazole and posaconazole (SCH56592)*. *Mycoses*, 45(9-10):378-383 (2002).