

ANTİFUNGALLERİN SİSTEMİK MANTAR İNFEKSİYONLARINDA KULLANIMI VE DUYARLILIK DENEYLERİ: GENEL YÖNLENDİRME *

Ayhan YÜCEL, A. Serda KANTARCIOĞLU

Background.- This paper outlines major distinctive features of conventional antifungal agents and their common practice, and also reviews various reports related to systemic antifungal prophylaxis and therapy administrations. Furthermore, general therapeutic approaches in some special situations such as certain types of candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, pregnancy, and nosocomial mycoses are summarized. The significance of susceptibility tests in antifungal therapy is discussed.

Yücel A., Kantarcioğlu A.S. Antifungal usage in systemic mycotic infections and susceptibility tests: A general guide. Cerrahpaşa J Med 2002; 33: 261-280.

Son yıllarda çeşitli sebeplere ve tedavilere bağlı olarak bağışıklığı bozulmuş veya baskılanmış hasta sayısındaki artışa paralel olarak endojen ve eksojen kaynaklı derin mikozlarda da çok ciddi bir artış olduğu bilinmektedir¹. Buna karşılık tedavide kullanılacak antimikotiklerin sayısı aynı hızla artmamaktadır. Söz gelimi bakterilerle meydana gelen infeksiyonlarla karşılaştırılacak olursa, bakteriyozlarda ökaryonlu bir konak, prokaryonlu bir parazit ile infekte olduğundan bu fark tedavide bakterilere etkili birçok antibiyotığın kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır. Oysa mikozlarda ökaryonlu bir canlı (mantar), yine ökaryonlu bir konağa saldırdığından tedavi edici maddelerin üretimi, biyokimya ve fizyoloji farklılıklarına bağlı olarak sınırlı kalmaktadır².

Herşeyden önce mikozların tedavisinin zaman alan, sabır isteyen, etkenin, hastalığın ve hastanın iyi tanınmasını, çevre etmenlerinin ve altta yatan sebeplerin araştırılmasını ve deneyimi gerektiren bir konu olduğunun bilinmesi gerekir. Özellikle çeşitli sebeplerle vücut direnci kırılmış hastalarda yaşamı tehdit eden mikozların tedavisi, kullanılan ilaçların toksik etkileri, doz kısıtlamaları dolayısıyla beraberinde sorunlar da getirebilmektedir.

Yüksek risk grubu (YRG) hastalarda profilaksi uygulanması mantıklı görünse de mikoz

oluşturabilen mantar yelpazesinin genişliği karşısında her türlü profilaktik amaç için uygun tek bir madde bulunmamaktadır.

Bu yazıda bütün mikoz ilaçlarının değil fakat günümüzde sistemik mikozlar için klinik kullanımda olan bir kısım polyen ve azol antifungal maddelerin etki alanları, kullanım şekilleri, farmakokinetik özellikleri, dozları, yan etkileri özetle bildirilip profilaksi ve tedavide yararlanılabilecek özet bilgiler verilmeye çalışılmıştır. Gerek intrinsek dirençli ve gerek tedavi sırasında edinilmiş direnç gösteren kökenlerle sıklıkla karşılamakta olduğundan antifungal duyarlılık deneylerinin tedavideki yerine değinilmiştir.

Klinik kullanımda olan sistemik antifungaller

Klinik kullanımda olan başlıca antifungal-lerle ilgili özet bilgiler aşağıda verilmiştir.^{2, 2a,b,c,d,e}

Amfoterisin B

In vitro etkinlik: *Aspergillus* ve *Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, diğer dimorfik primer patojen mantarlar ve *Sporothrix schenckii*, zigomisetler, dematiaceous mantarlar ile *Fusarium* türleri.

* **Anahtar Kelimeler:** Sistemik antifungaller, kandidiyaz, aspergilloz, gebelerde antifungal tedavi, yüksek risk grubu hastalarda antifungal profilaksi; **Key words:** Systemic antifungals, candidiasis, aspergillosis, antifungal therapy in pregnancy, prophylaxis in high risk patients' group; **Alındığı Tarih:** 17 Nisan 2002; Prof. Dr. Ayhan Yücel, Uzm. Dr. A. Serda Kantarcioğlu: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; **Yazışma Adresi (Address):** Prof. Dr. Ayhan Yücel: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

In vivo kullanım: Blastomikoz, koksidioidomikoz, kriptomikoz, histoplazmoz, parakoksi-doidomikoz, mukormikoz, hiyalohifomikoz, feohifomikozun belirli şekilleri. *Scedosporium* ve *Trichosporon* infeksiyonlarında da etkili olabilir; nötropenik hastalardaki kandidiyaz ve aspergillozda etkisi azdır.

Ticari şekilleri: Oral süspansiyon (100 mg/ml), pastil (10 mg), injeksiyon için toz (flakonda 50 mg).

Farmakokinetik özellikleri: Deri ve mukozadan, gastrointestinal sistemden en az emilim, plazma lipo-proteinlerine yüksek derecede bağlanım, ciddi kavitelere giriş, plasenta engelinin geçiş, plazma yarı ömrü 24 saat (terminal yarı ömrü birkaç hafta), böbrekten çıkışı çok yavaş, BOS'daki düzeyi eşzamanlı kan düzeyinin <%5.

Doz: Erişkinler ve çocuklar için tüm dozlar uygundur. Endikasyona ve hastalığın ciddiyetine göre değişmek üzere günde 0.5-1.0 mg/kg, 10-14 gün. Dissemine infeksiyonlarda günde 1.5 mg/kg'a kadar.

Kontrendikasyonları: AMB'ye bilinen duyarlılık.

Dikkat edilecek noktalar: Böbrek fonksiyonu ve serum potasyum yoğunluğu yakından izlenmeli, bol sıvı ve sodyum alımı sağlanmalı, idrarla kaybı karşılamak için potasyum verilmesi gerekebilir, böbrek fonksiyonları bozulursa özellikle serum kreatinin düzeyi %50'yi aşarsa doz azaltılmalı, kan sayımı haftalık aralarla izlenmelidir.

Yan etkileri: Döküntü, ateş ve bulantı, anafilaksi, eklem ve kas ağrıları. Böbrek fonksiyonu bozukluğu geciktirilmeli. Uzun süreli kürlerde kemik iliği depresyonuna işaret eden ilerleyici normokromik anemi beklenebilir.

İlaç geçimsizlikleri: Diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalı, kortikosteroidler AMB'ye bağlı hipokalemiyi kötüleştirebilir, flusitozinin etkinliği ilacın böbrek yetmezliğindeki ikincil klirensini azaltır, azollerle antagonizma olasıdır.

Lipozomal amfoterisin B (AmBisome)

In vitro etkinlik: *Aspergillus* ve *Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, diğer dimorfik primer patojen

mantarlar ve *Sporothrix schenckii*, zigomisetler, dematiaceous mantarlar ile *Fusarium* türleri.

In vivo kullanım: Konvansiyonel AMB (kAMB)'ye yanıt vermeyen ciddi mantar infeksiyonları, kAMB'ye yan etki gelişmiş hastalar, böbrek zayıflığı sebebiyle kAMB'nin kontrendike olduğu hastalar.

Ticari şekilleri: İnjesiyon için toz (flakonda 50 mg), (son yoğunluğu ≈4 mg/ml olacak şekilde 12 ml steril suda çözülür, son yoğunluğu 0.2-2.0 mg/ml AMB olacak şekilde 1-19 kısım %5 dekstroz ile seyreltilir, kullanılmadan önce filtre edilir, dekstroz ile seyreltilmeden önce 2-8°C'de 24 saat saklanabilir).

Farmakokinetik özellikleri: Serum düzeyleri, 3 mg/kg dozdan sonra 10-35 mg/l, 5 mg/kg dozdan sonra 25-60 mg/l olarak ölçülmüş, 5 mg/kg dozdan 24 saat sonra serum düzeyi 5-10 mg/l olarak belirlenmiştir. En yüksek ilaç düzeyi karaciğer ve dalakta bulunmuş, böbreklerde düşük düzeyde olmuştur.

Doz: Başlangıç dozu 1 mg/kg, 3 mg/kg'a veya daha fazlasına yükseltir, 20 mg/kg'a kadar dozlar kullanılmıştır. 30-60 dakikadan sonra infüzyon, tipik kümülatif doz 3-4 haftadan sonra 1-3 g olup 30 g'lık kümülatif dozun olasılıkla anlamlı toksisitesi yoktur.

Kontrendikasyonları: AMB'ye bilinen aşırı duyarlılık.

Dikkat edilecek noktalar: Nefrotoksosite en az düzeyde olmasına rağmen böbrek fonksiyonu ve elektrolitler izlenmelidir.

Yan etkileri: Ateş, döküntü, (nadir) anafilaksi, böbrek bozukluğu sadece diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte tedavi edilen hastalarda

İlaç geçimsizlikleri: kAMB ile aynı, aminoglikozid antibiyotikler, siklosporin ve belirli bazı anti-neoplastik maddelerin nefrotoksik etkisini artırır, kortikosteroidin potasyum kaybını artırır, sonuçta digitalis glikozidlerinin toksisitesindeki hipokalemiyi artırır.

Amfoterisin B kolloidal dispersiyon (Amphocil, Amphotec)

In vitro etkinlik: *Aspergillus* ve *Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma*

capsulatum, diğer dimorfik primer patojen mantarlar ve *Sporothrix schenckii*, zigomisetler, dematiaceous mantarlar ile *Fusarium* türleri.

In vivo kullanım: kAMB'ye yanıt vermeyen ciddi mantar infeksiyonları, kAMB'ye yan etki gelişmiş hastalar, böbrek hastalığı sebebiyle kAMB'nin kontrendike olduğu hastalar.

Ticari şekilleri: İnjesiyon için toz (flakonda 50 mg ve 100 mg), (5 mg/ml olacak şekilde 10 veya 20 ml steril suda çözülür, son yoğunluğu 0.625 mg/ml AMB olacak şekilde 8 katı %5 dekstroz ile seyreltilir, kullanılmadan önce filtre edilir, dekstroz ile seyreltilmeden önce 2-8°C'de 24 saat ve dekstroz katıldıktan sonra 2-8°C'de 24 saat saklanabilir).

Farmakokinetik özellikleri: Serum düzeyleri, 1 mg/kg dozdan sonra 2 mg/l olarak ölçülmüş, dokuda hızlı dağılım, en yüksek ilaç düzeyleri karaciğer ve dalakta görülmüş, böbrek dokusundaki düzeyi kAMB'ye kıyasla çok düşük kalmıştır.

Doz: Başlangıç dozu 1 mg/kg, 3-4 mg/kg'a veya daha fazlasına yükseltir, 1-2 mg/kg/saat hızında infüzyon, eğer akut reaksiyon bekleniyorsa veya infüzyon hacmi tolere edilemiyorsa infüzyon hızı uzatılabilir, 6 mg/kg'a kadar dozlar kullanılmıştır. 30 g'lık medyan kümülatif doz kullanılabilir, medyan tedavi süresi 16 gün, erişkinler ve çocukların günlük dozları (mg/kg) aynıdır.

Kontrendikasyonları: AMB'ye veya diğer Amphocil bileşimlerine bilinen aşırı duyarlılık.

Dikkat edilecek noktalar: Böbrek diyalizi hastalarında Amphocil, her diyaliz döneminin sonunda kullanılmalıdır, potasyum ve magnezyum düzenli olarak gözlenmeli, özellikle nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanılıyorsa böbrek fonksiyonu izlenmelidir.

Yan etkileri. Ateş ve döküntü, hipotansiyon, taşikardi, bronkospazm, dispne, hipoksi ve hiperventilasyon dahil anafilaksi reaksiyonları bildirilmiştir. Akut reaksiyonlar infüzyon oranını düşürerek ve antihistaminiklerle adrenal kortikosteroidler vererek başarıyla tedavi edilebilir. Ciddi anafilaktoid etkide Amphocil'e de-

vam etmemek gerekir. Hastaların çoğunda hipoksi; böbrek bozukluğu sadece diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte tedavi edilen hastalarda görülmektedir.

İlaç geçimsizlikleri: Nefrotoksik aminoglikozid antibiyotiklerin, cisplatin ve pentamidinin etkisini artırır. Kortikosteroidler, kortikotropin (ACTH) ile de geçimsizliği vardır. Amphocil'in flusitozinle birlikte kullanımı çalşılmamıştır.

Amfoterisin B lipidli bileşigi (Abelcet)

In vitro etkinlik: *Aspergillus* ve *Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, diğer dimorfik primer patojen mantarlar ve *Sporothrix schenckii*, zigomisetler, dematiaceous mantarlar ile *Fusarium* türleri.

In vivo kullanım: Doğrulanmış sistemik kabdidiyazın primer tedavisi, kAMB'ye yanıt vermeyen ciddi mantar infeksiyonları, kAMB'ye yan etki gelişen hastalar, böbrek hastalığı sebebiyle kAMB'nin kontrendike olduğu hastalar.

Ticari şekilleri: Steril süspansiyon için toz (flakonda 100 mg), son infüzyon hacmi yaklaşık 500 ml (çocuklarda 250 ml) olacak şekilde %5 dekstrozla seyreltilir, son infüzyon yoğunluğu 1 mg/ml civarında Abelcet olmalıdır. Seyreltilmiş süspansiyon infüzyondan 24 saat önce 2-8°C'de 24 saat saklanabilir.

Farmakokinetik özellikleri: Serum düzeyi, dokuda hızlı dağılıma bağlı olarak kAMB'den düşüktür, en yüksek serum düzeyi 5 mg/kg dozdan sonra 1-2 mg/l olarak ölçülmüş, insan dokusunda dağılımı ayrıntılı çalışılmamıştır.

Doz: 5 mg/kg infüzyon 2 saatten fazla periyotlarla en az 2 hafta süreyle, kümülatif doz 73 g'a kadar anlamlı toksisite olmaksızın verilebilir.

Kontrendikasyonları: kAMB'ye veya herhangi bir bileşigine aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir.

Dikkat edilecek noktalar: Anafilaksi olguları bildirilmiştir. Ciddi solunum sıkıntısı olduğunda infüzyon derhal kesilmelidir.

Yan etkileri: İnfüzyon başladıktan 1-2 saat sonra geçici ateş ve döküntü, serum kreatinin düzeyinde artış, azotemi, ve hipokalemi, nadiren hipertansiyon, bronş spazmı, aritmi ve şok

İlaç geçimsizlikleri: Bugüne kadar görülmedi fakat nefrotoksik ilaçlarla birlikte verildiğinde potansiyel mevcut, zidovudine ile birlikte verildiğinde miyelotoksisite ve nefrotoksisite

Flukonazol

In vitro etkinlik: *Candida* türleri (*C.glabrata* karşısında azalmış etki ve *C.krusei* karşısında etkisiz), *Cryptococcus neoformans*,

Histoplasma capsulatum, diğer dimorfik primer patojen mantarlar ve *Sporothrix schenckii*, dermatofit türleri ile *Aspergillus* türleri karşısında etkisiz

In vivo kullanım: Deri ve mukoza kandidiyazı, HIV pozitif hastalarda recalcitrant orofaringeal kandidiyaz, nötropenik olan ve olmayan hastalarda derin kandidiyaz şekilleri, AIDS'lilerde akut kriptokok meningiti, AIDS'lilerde kriptokokoz nüksünü önlemek için sürdürülen tedavi, kandidiyaza karşı profilaksi. Aspergilloza karşı etkisiz.

Ticari şekilleri: Kapsül (50 mg, 150 mg, 200 mg), oral süspansiyon için toz (50 mg, 100 mg, 200 mg 5 ve 35 ml'lik paketlerde), İV infüzyon (%0.9 sodyum klorür içinde 2 mg/ml)

Farmakokinetik özellikleri: Ağızdan verildikten sonra hızlı ve hemen hemen tam emilim, ağızdan ve parenteral verilmede eşdeğer serum yoğunlukları, doz düzeyinin arttığı oranda kandaki yoğunluğunda artış, ağızdan tek doz 50 mg verildikten 2 saat sonra 1 mg/ml serum yoğunluğu, tekrarlanan dozlardan sonra serum düzeyi 2-3 mg/l artar (yaklaşık 14 gün sonra sabit duruma ulaşılır), yiyeceklerle verilmesi emilimi etkilemez, BOS ve idrara geçer, hem ağızdan hem parenteral verilmede hızlı ve yaygın dağılım, düşük protein bağlama, böbrekten atılım, serum yarı ömrü 20-30 saat, bu süre böbrek yetmezliğinde uzar, hemodiyalizle giderilir.

Doz: Orofaringeal kandidiyazda 50-100 mg/gün, 1-2 hafta; özofagus ve mukokutanöz

kandidiyazda 100-200 mg/gün, 2-4 hafta; alt üriner sistem kandidiyazında 50-100 mg/gün, 14-30 gün; kriptokokkozda 200-400 mg/gün, 6-8 hafta; sistemik kandidiyazda 200-400 mg/gün, 6-8 hafta; böbrek hastalarında kullanım ilaç değişmeden başlıca idrarda atılır, böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalar tek doz yerine bölünmüş dozlar alabilir, endikasyona göre normal doz ilk gün verilmeli, izleyen günlerde aşağıdaki bilgi kullanılmalıdır: Kreatinin klerensi >50 ml/min için önerilen %100 doz, kreatinin klerensi 11-50 ml/min için önerilen %50 doz, düzenli diyaliz alan hastalar için her seferde bir doz verilmelidir. Çocuklarda; mukoza kandidiyazında 3 mg/kg/gün, sistemik kandidiyaz ve kriptokokkozda 6-12 mg/kg/gün, profilaksi için 3-12 mg/kg/gün, AIDS'lilerdeki kriptokokkozda 100-200 mg/gün, kandidiyaz profilaksisinde 50-400 mg/gün, yüksek risk grubundaki hastalarda beklenen nötropeniden önce birkaç gün 400 mg kullanılmalı ve nötrofil sayısı $1 \times 10^9/l$ olduktan sonra bir hafta devam edilmelidir.

Kontrendikasyonları: Azol türevlerine aşırı duyarlılık, terfenadine ve cisapride ile birlikte kullanım.

Dikkat edilecek noktalar: Tedavi uzadığında karaciğer fonksiyonları izlenmeli, çocuk doğurma çağındaki kadınlarda ilaç tedavisinden önce ve sonrasında birkaç hafta etkili kontraseptif önlemler alınmalı.

Yan etkileri: Genellikle iyi tolere edilir. En sık karşılaşılan yan etki bulantı olup, tedaviyi kesmek nadiren gerekebilir, kusma, karında gerginlik, rahatsızlık bildirilmiştir. Hastaların küçük bir yüzdesinde karaciğer enzimlerinde yükselme olmuş, erken aşamalarda hemen geri dönmüştür. Karaciğerde toksisiteye işaret eden belirtiler olduğunda tedaviye devam edilmemelidir. AIDS'lilerde veya kanserlilerde sebebi belirlenememiş ölümcül exfoliative deri döküntüleri (nadir). Büllü lezyonlar veya multi-form eritem gelişirse ilaca devam edilmemelidir.

İlaç geçimsizlikleri: Cyclosporine, phenytoin, sulfonilyurea, teophylline ve warfarine'in karaciğer metabolizması baskılanır. Rifampisin FKZ klirensini artırır. Terfenadine ile birlikte

verilmeden kaçınılmalı, ciddi, bazen ölümcül kalp ritm bozukluklarına sebep olabilir. FKZ, chlorpropamide, glibenclamide, glipizide ve tolbutamide'in serum yarı ömrünü uzatır. FKZ ile birlikte antikoagülan ve keza cisapride verilen hastalarda protrombin zamanı izlenmelidir. FKZ, plazma zidovudine, rifabutin ve keza tacrolimus'un yoğunluğunu artırır.

Itrakonazol

In vitro etkinlik: *Aspergillus* türleri, *Candida* türeri, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, diğer dimorfik primer patojen mantarlar ve *Sporothrix schenckii*, dermatofit türleri, *Malassezia* türleri, subkutan infeksiyon etkenleri.

In vivo kullanım: Dermatofitoz, pityriasis versicolor, deri ve mukoza kandidiyazı dahil çeşitli yüzeysel infeksiyonlar, kromoblastomikoz, sporotrikoz ve belirli feohifomikoz şekilleri dahil çeşitli subkutan infeksiyonlar, blastomikoz, histoplazmoz, invaziv aspergillozda AMB'ye yararlı alternatif, *Aspergillus* ve *Candida*'lara karşı profilaksi, AIDS'lilerde histoplazmoz ve kriptokokkoz relapsının önlenmesi, parakoksidioidomikoz.

Ticari şekilleri: Kapsül (100 mg), oral solüsyon (10 mg/ml), klinik deneyler için İV formül.

Farmakokinetik özellikleri: Kapsül şeklindeki kullanımda emilimde değişkenlik, gastrointestinal yoldan emilim tam olmaz (%55), kapsül yiyeceklerle birlikte verildiğinde emilim artar, bir 100 mg kapsül verildikten 2-4 saat sonra serum yoğunluğunda 0.1-0.2 mg/l pik yapar. Tekrarlanan dozlardan sonra yüksek yoğunluklar elde edilebilir. Mide asidi arttığında kapsülün serum yoğunluğu düşer. Sıvı formül kullanıldığında azaltılmış mide asidinin etkisi yoktur. Yiyeceklerle verildiğinde sıvı formülün emilimi artar. 5 mg/kg oral solüsyon 1-2 hafta sonra 1.0-1.5 mg/l kan yoğunluğu ile sonuçlanır, emilim uygundur. Protein bağlama %99, BOS yoğunluğu en az düzeyde olup, akciğer, karaciğer ve kemikteki yoğunluğu serumdakinden 2-3 kat daha yüksektir.

Doz: Bağışıklığı bozulmuş olmayan hastalardaki orofaringeal kandidiyazda 2 hafta için

10 mg/gün, nötropenik hastalarda ve AIDS'lilerdeki orofaringeal kandidiyazda 200-4000 mg/gün, oral solüsyon orofaringeal kandidiyazda 1-2 hafta için 200-400 mg/gün, derin mantar infeksiyonlarında 200-400 mg/gün, yaşamı tehdit eden infeksiyonlar için yükleme dozu 2x300 mg/gün, AIDS'lilerdeki histoplazmoz ve kriptokokkozun takibinde 200 mg/gün, nötropenik hastalarda profilaksi için beklenen nötropeniden veya kemoterapi başlamadan 5-7 gün önce 400 mg/gün.

Kontrendikasyonları: Azol türevlerine bilinen aşırı duyarlılık, ciddi karaciğer hasarı, yaşamı tehdit eden infeksiyonlar dışında gebelik.

Dikkat edilecek noktalar: Böbrek hastalarında kreatinin klerensine göre doz azaltılmalı, uzun süreli tedavide karaciğer fonksiyonları izlenmeli, çocuk doğurma çağındaki kadınlarda ilaç tedavisinden önce ve sonrasında birkaç hafta etkili kontraseptif önlemler alınmalı.

Yan etkileri: İyi tolere edilir fakat bulantı, kusma, karında rahatsızlık ve epigastrik ağrı, kabızlık, baş ağrısı (nadir), baş dönmesi, pruritus, allerjik döküntüye sebep olabilir. Yüksek dozda (400 mg/kg/gün) uzun süreli tedavi sırasında hipokalemi olasıdır, karaciğer hastalığı olan kişilerde kullanımından kaçınılmalı, yüksek dozlarında hipertansiyon olasıdır.

İlaç geçimsizlikleri: Antiasitlerle, H₂ antagonistleri ile, omeprazole veya lansoprazole (kapsül şekli) ile birlikte verildiğinde azalmış emilim, phenitoin ve rifampisin ile verildiğinde düşük kan düzeyleri, İTZ oral solüsyon ve vincristine, keza rifabutin, terfenadine, cisapride, antikonvulsanlar, cyclosporine, tacrolimus birlikte verildiğinde ikinci ilaçta potansiyel toksik etki olabilir.

Özel durumlarda antifungal tedavi

I. Bazı vücut bölgelerinin *Candida*'larla tutulumlarında antifungal tedavi

Kronik dissemine kandidiyaz (Hepatosplenik kandidiyaz)

Damar içi AMB (0.6-0.7 mg/kg/gün) veya oral FKZ (6 mg/kg/gün) gibi seçenekler bulunmaktaysa da önemli olan klinik belirti ve bulgular ile radyolojik görüntülerin çözümlenerek enfeksiyona ve odak(lar)a karar verilmesidir.

Bu sendromun akut olarak yaşamı tehdit edici olmamakla birlikte uzun süreli tedaviyi gerektirdiği öne sürülmektedir.³ Bir iki haftalık AMB tedavisinin ardından FKZ'e geçilmesini önerenler de bulunmaktadır.⁴

Yenidoğanlarda dissemine kutanöz kandidiyaz (Kongenital kandidiyaz)

Amniyotik sıvının kontaminasyonu ile ilişkili olduğu düşünülen bu sendrom normal doğum ağırlığına sahip sağlıklı bebeklerde yüzeysel kandidiyazla sınırlı kalıp topikal tedavi ile çözülebilirken düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekler gibi akut dissemine kandidiyaz gelişme riski taşıyan yeni doğanlarda sistemik antifungal tedavinin uygun olabileceği öne sürülmektedir. Genelde uygulanan doz 0.5-1 mg/kg/gün ve total doz 10-25 mg/kg'dır.³ Bu hasta grubunda AMB'nin iyi tolere edilebildiğini bildiren yayınlar varsa da FKZ ile ilgili çalışma daha azdır.^{5,6}

Üriner kandidiyaz

Üriner sistemde alet girişimi, antibiyotik kullanımı ve ileri yaş mantar enfeksiyonu için olağan risk faktörleri arasında sayılmaktadır ve en sıklıkla etken *Candida*'lardır. Ancak ayrılan kökenlerin çoğu zararsız kolonizasyonla ilgilidir. Foley kateterinin değiştirilmesi ile kandidürlerin (<%20) uzaklaştırıldığı bildirilmiştir.⁷ Ancak bazı hasta gruplarında kandidürin ardından akut hematojen yayılım ile dissemine kandidiyaz gelişebilmektedir⁸ veya bazen kandidüri dissemine kandidiyazın biricik belirtisi olabilmektedir. Dolayısıyla, idrar toplayan sistemin parankimindeki enfeksiyon belirtisi ve bulgularını gidermek amacıyla ve dissemine kandidiyaz gelişme riski altındaki seçilmiş hastalarda uygulanması önerilmektedir. FKZ (200 mg/gün, 7-14 gün süreyle) oral veya İV veya AMB (0.3-1.0 mg/kg/gün, 1-7 gün süreyle) İV kullanılması seçenekleri bulunmaktadır.³

Kandida pnömonileri

Malignteli hastalarda primer kandida pnömonileri yüksek mortalite ile ilişkilendirilmektedir⁹, ancak özel tedavi şekilleri ile ilgili veri bulunmamaktadır³. Yalnızca mikrobiyoloji ve rilerine dayanarak doğru tanımlanamayacağı, trakea ve bronşlardaki zararsız kandida kolonizasyonunun veya solunum yolu çıkartıl-

rındaki kontaminasyonun gerçek kandida pnömonisinden ayırd edilebilmesi için tanının histopatolojik yolla doğrulanmasının uygun olacağı öne sürülmektedir.¹⁰ Genelde AMB kullanılmaktadır.³

Ağız, boğaz ve özofagus kandidiyazı

Kanserliler ve HIV enfeksiyonlular başta olmak üzere bağışıklığı baskılanmış veya bozulmuş hasta gruplarında olağandır. Etkenler arasında *C.albicans* ve *C.dublinskiensis* başta gelmekte^{11,12}, dirençli kökenlerle sık karşılaşmaktadır.¹³⁻¹⁵ Bu tedavide solunum yolunun engellenmesini önlemek önemlidir. AMB (0.7-1.0 mg/kg/gün) ile ilgili veriler olumlu olup FKZ de duyarlı kökenlerde yararlı olabilmektedir.³ ITZ de etkili bulunmakta, FKZ ile tedavide refrakter enfeksiyonlu hastaların %80'inde yanıt alındığı bildirilmektedir.^{16,17} Nötropenik hastalarda FKZ (50-400 mg/gün)'ün mukozada kolonizasyonu ve pamukçuğu önlediği ancak intrensek dirençli *C.krusei* ile kolonizasyon ve enfeksiyon gelişmesi ile ilişkili görüldüğü bildirilmektedir.^{18,19}

Candida'lara bağlı diğer doku ve organ tutulumları

Osteomyelit, artrit başlangıç aşamalarında cerrahi debridman en iyi yaklaşım olarak bildirilmekte, AMB (0.5-1 mg/kg/gün dozunda 6-10 hafta süre ile) tedavisinin başarılı olduğu²⁰ bildirimlerin yanısıra FKZ (6 mg/kg/gün, 6-12 ay süre ile) öneren çalışmalar^{21,22} da bulunmaktadır.

Safrakesesi, pankreas, periton enfeksiyonlarında rekürrent enfeksiyonların önlenmesi önemli olup AMB veya FKZ damar içi tedavisi önerilmektedir.³

Meningitlerde lipozomal AMB'nin başarıyla uygulandığı yenidoğan olguları²³ bulunmaktadır; AMB (0.7-1 mg/kg/gün)'nin BOS'a geçişi artırmak için flusitozin (25 mg/kg) ile birlikte kullanımı ve BOS ile ilgili tüm bulgular normale dönünceye kadar devam edilmesi önerilmektedir.³

II. Aspergillozda antifungal tedavi

Başlıca üç klinik şekilden biri olan alerjik bronkopulmoner aspergilloz dışarıda tutulacak olursa, diğer ikisi olan aspergilloma ve invaziv

aspergillozda tanımlanma ve tedavi yaklaşımları oldukça farklıdır.²⁴⁻²⁶

Aspergilloma'da antifungal tedavi

Aspergilloma için optimal tedavi stratejisi bilinmemektedir.²⁷ Aspergillomada yaşamı tehdit eden hemoptizilere bağlı morbidite çok yüksek^{28,29} olduğundan tedavisinde seçilecek yöntemin ve tedaviye yanıtın mantar topunun yaygınlığı ve hastanın klinik durumu ile bağlantılı olduğu vurgulanmaktadır.^{30,31} Cerrahi girişim uygulanamayacak olanlarda hastanın kontrol altında tutularak ilaçla tedavisinin uygun olabileceği; olasılık dahilinde cerrahi rezeksiyon ve antifungal tedavinin birlikte uygulanabileceği^{31,32} öne sürülmektedir. Aspergillomanın antifungallerle tedavisinde ise çeşitli yaklaşımlar kullanılmış; ketoconazol ile sistemik antifungal tedavinin etkili olmadığı buna karşın İTZ 200 mg/gün tedavisinin semptomatik olarak yararlı olduğu olgular bildirilmiş^{25,33}, bu ilacın mantar topunda ve akciğerdeki kavitede de biriktiği³⁴ saptanmış, biriken İTZ'ün mantarı inaktive ettiği bildirilmiş³⁵ ve oral ilaç kullanabilen hastalarda ilk seçenek olabileceği²⁴ önerilmiştir. Japonya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada³⁴ 49 aspergillomalı hastada İTZ tedavisine yanıt oranı %63.4 olarak belirlenmiş, İTZ'ün aspergillomanın boyutlarını küçülttüğü ve emniyetle kullanılabilirdiği gözlemlenmiştir. Akciğerdeki kaviteye tekrarlar nistatin veya amfoterisin B verilmesi de bir kısım olgularda yarar sağlamış^{24,36}, ancak kavite hava yollarıyla ilişkili olduğundan ilacın havaya karışarak kısmen kayba uğradığı, uygulamanın tekrarlarının zahmetli olduğu ve çoklu veya bilateral aspergillomada etkili olmadığı belirtilmiştir.³³ Konservatif tedavide güncel yaklaşımın lipozomal veya aerosol halindeki ampB veya İTZ kullanılması yönünde olduğu görülmektedir.^{24,37}

İnvaziv aspergillozda antifungal tedavi

İnvaziv aspergillozda erken tanımlanma ve tedavi güçtür. Standart tedavi dozları belirlenmemiştir. *In vitro* ve *in vivo* dirençle sık karşılaşmaktadır.²⁶ AMB deoksikolatın tolere edilebilen en yüksek dozda (1-1.5 mg/kg/doz) uygulanması, böbrek bozuklukları olanlarda lipidlil formüllerinin yeğlenmesi, emiliminin sağlan-

ması koşuluyla ağızdan İTZ (400 mg/gün) tedavisi verilmesi ilk sıradaki önerilerdir.^{24,33} İTZ ile tedaviye yanıt oranları farklı bildirimlerde %39-80 arasında değişmektedir.³⁸ İnvaziv aspergillozda AMB deoksikolatın 0.5-0.6 mg/kg/gün dozlarının yeterli olmadığı; bazı çalışmalarda 1.25-1.5 mg/kg/gün dozunun denendiği ancak böbrek hasarlarının görüldüğü, yüksek dozlar için lipidlil formüllerin yeğlenebileceği ancak henüz yeterli veri birikimi bulunmadığı da bildirilmektedir.³⁹ Konağın bağışıklığının iyileştirilmesi, nötropeninin çözülmesi ön koşul olarak kabul edilmektedir.^{38,39}

III. Kriptokokkozda antifungal tedavi

Cryptococcus neoformans genelde AMB, 5-FC ve KTZ'e duyarlı, FKZ ve İTZ'e doza bağımlı duyarlı bulunmaktadır. Kökenlerin antifungallere duyarlılıkları farklı olup antifungal duyarlılık deneylerinin yapılması yararlı görülmektedir.⁴⁰⁻⁴⁴ AMB için en uygun doz 0.5-1 mg/kg/gün ve süre yaklaşık 10 hafta olarak belirtilmektedir. Yalnız başına AMB (0.4 mg/kg/gün) 10 hafta ve flusitozinle birlikte (150 mg/kg/gün) 6 hafta kullanımının karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada kombinasyon tedavisi daha etkili bulunmuştur.⁴⁵ Bir başka çalışmada⁴⁶ da yalnız başına AMB (0.7 mg/kg/gün) ve flusitozinle (100 mg/kg/gün) birlikte kullanımı karşılaştırılmış ve mortalite oranları 2 haftada sırasıyla %5 ve %6 bulunmuştur. Tutulum yerine ve konağın durumuna bağlı olarak tedavide AMB yalnız başına veya flusitozinle birlikte kullanıldığında etkililikleri sırasıyla %34 ve %40, nüks oranı %2-18 olarak bildirilmektedir. Meningit olgularında FKZ (400 mg/gün, iki seferde) ve İTZ (400 mg/kg/gün) tedavisi alan hastalarda benzer klinik yanıt (sırasıyla %68 ve %70) gözlemlenmiştir.⁴² FKZ yalnız başına veya 5-FC ile birlikte AMB kullanımıyla karşılaştırıldığında benzer etkililik (sırasıyla %34 ve %40) gösterdiği gözlemlenmiştir. FKZ kullanıldığında nüks oranı %3-37, İTZ kullanıldığında %24 olarak belirlenmiş çalışmalar bulunmaktadır.⁴⁶ Bir çalışmada başlangıç tedavisinden sonraki tedavinin devam ettirilmesi aşamasında flukonazol (200 mg/kg/gün) AMB (1 mg/kg/haftada) karşılaştırılmış, nüks oranları sırasıyla %2 ve %18 olarak saptanmıştır.⁴⁷ BOS, BAL örneklerinde, kan serumu ve idrar-

da *C.neoformans* antijenini arayan lateks partikül aglütinasyon deneyiyle tedavi boyunca belirli aralıklarla antijen titresi saptanması ile tedavi sonucu izlenebilmekte ve antijen düzeyindeki değişikliklerin hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir.^{32,44} Bu mantarın iki varyetesine ait kökenler arasında *in vitro* belirgin duyarlılık farkı olmasa da *Cryptococcus neoformans* var. *gatti* ile infekte hastalarda ve *C. neoformans* var. *neoformans* ile infekte olanlardan daha uzun süreli tedavi gerektiği de bildirilmektedir.⁴⁸

IV. Bazı özel hasta gruplarında antifungal tedavi

Gebelerde antifungal tedavi

Gebe kadınlar mantar enfeksiyonlarına gebe olmayanlardan daha duyarlıdır. Söz gelimi *Candida* vaginiti gebe olmayanlarda olağansa da gebelerde daha sık ve ekseri tedaviye refrakterdir ve hastada relaps daha olasıdır. Gebelerde antifungal tedavi söz konusu olduğunda annenin yararı ile fetusun riski düşünülmelidir. Derinin mantar enfeksiyonlarının topikal tedavisinde imidazollerin (klotrimazol, ekonazol, mikonazol, oksikonazol, ketokonazol ve sulkonazol) emniyetli olduğu; vaginal tedavi için nistatinin en az düzeyde emildiği ve etkili olduğu düşünülmektedir. Gebeliğin ileri aşamalarında imidazoller de vajinal tedavi için olasılıkla emniyetli olsalar da, sistemik emilim deriden uygulandığından daha yüksektir. Gebelerde kullanımı en çok denenmiş sistemik antifungal AMB'dir ve teratogenik etkisi bildirilmemiştir. FKZ'ün doza bağımlı teratojenik etkisine kanıt yoktur, ancak düşük dozlarda (150 mg/gün) emniyetli olduğu görülmektedir. Ketokonazol (KTZ), flusitozin (5FC) ve griseofulvinin hayvanlarda teratojenik ve/veya embriyotoksik olduğu gösterilmiştir. Iodidler kon-

jenital guatr'a sebep olduğundan hamilelikte kullanılmamalıdır. Tablo 1'de vajinal antifungallerle ilgili bilgi özetlenmiştir.⁴⁹

Rosa ve ark.⁵⁰ nistatinin vaginal kullanıldığı ilk trimesterde 842 hastada konjenital malformasyon riskini artırmadığını göstermişlerdir. Mc Nellis ve ark.⁵¹ 53 ilk trimester ve 191 son trimester ile yaptıkları çalışmada nistatinin beklenen fetal veya yenidoğan ölümünü artırmadığını gösterdiler. Vaginitte imidazollerle nistatinin karşılaştırıldığı çalışmalarda imidazoller üniform olarak daha yüksek tedavi ve daha düşük relaps oranına sahip bulunmuştur.⁵²⁻⁵⁶ Olguları gözden geçiren Weisberg⁵⁷ 471 hastanın gebeliği sırasında mikonazolün (MKZ) anne veya fetüse yan etkisi olmadığı sonucuna varmıştır.

Gebelikte sistemik antifungal kullanıma gelenek olarak toksik tedavi şekli gözüyle bakılmakta yaşamı tehdit eden mantar enfeksiyonları ile sınırlı tutulmaktadır. Bu sebeple çok az veri bulunmakta, vajinal antifungallerin aksine geniş ölçekli çalışmalar yapılmamakta, veriler sadece tek tek olgu bildirimleri ile sınırlı kalmaktadır.⁴⁹

Gebelerde en çok denenmiş ilaç AMB'dir. Gebe kadındaki farmakokinetikleri çalışılmamıştır. Amniyon sıvısında ilaç düşük düzeylerde bulunmuştur.^{58,59} Plasentaya geçtiği ve fetusun dolaşımına girdiği henüz gösterilmemiştir. Gebelikte AMB kullanılmış olan 26 olgu gözden geçirilmiş⁴⁹, bunların altısında ilk, altısında ikinci ve 14'ünde üçüncü trimester'de ilaç kullanılmıştır. Onbir hasta gebeliği sırasında en az 900 mg, bunlardan altısı en az 1500 mg almıştır. Annede en sık karşılaşılan yan etki azotemi olup anemi, hipokalemi, akut nefrotoksisite, ateş, baş ağrısı, bulantı ve kusma da bildiril-

Tablo I. Topikal vaginal antifungal maddeler⁴⁹ (*Ürün monograflarındaki bilgidir.)

İlaç	Risk kategorisi*	Sistemik emilim	Hayvanlarda embriyotoksiklik	İnsan denemeleri
Nistatin	A	Gözardı edilebilir	Veri yok	Tüm trimesterlerde emniyetli
Mikonazol	C	%1.4	Evet	Kendiliğinden emilimin artma riski olası
Klotrimazol	B	%3-%10	Evet	İkinci ve üçüncü trimesterlerde emniyetli
Terkonazol	C	%5-%16	Evet	İkinci ve üçüncü trimesterlerde emniyetli

Tablo II. AMB'nin kriptokokkozlu gebelerde kullanıldığı olgularla ilgili veriler⁴⁷

Hastalık (Kaynak no)	Tedavinin başlandığı trimester	Gebelik sırasındaki toplam doz veya dozaj	Yanıt (Doğum ağırlığı)	Annede toksik etki(ler)	Fetusda olası toksik etki(ler)
Kriptokokkoz ⁵⁶	2	12 d İV, 1 doz intrtekal	Sezaryan, bebek sağlıklı (2.073 g)	Anemi	Solunum sıkıntısı (ventilasyon)
Kriptokokkoz ⁵⁷	2	1 kiloya İV	Annede, fetus ölü		
Kriptokokkoz ⁵⁸	1	2.507 mg	Spontan doğum (2.891 g)	Anemi, hipokalemi	Yok
Kriptokokkoz ⁵⁹	2				Yok
Kriptokokkoz ⁶⁰	3	En az 1500 mg	Spontan vaginaya alınma (2.727 g)	Anemi, bulantı, kusma	Yok
Kriptokokkoz ⁶¹	3	En az 650 mg İV, 12 mg intratekal	Spontan vaginaya alınma (2.869 g)	Azotemi, ateş, baş ağrısı, bulantı	Geçici makulopapuler döküntü
Kriptokokkoz ⁶²	<200 mg	Sonlandırılmış			
Kriptokok meningiti ⁷¹	3	3 kilo başına 50 mg doz	Hızlanmış doğum (2.900 g)		

miştir. Olası fetusla ilgili toksisite belirtileri ise, her olguda biri olmak üzere, azotemi, anemi, makropapüler raş ve mekanik solunumu gerektirecek derecede solunum sıkıntısıdır. Tablo 2'de AMB'nin kriptokokkozlu gebelerde kullanıldığı olgularla ilgili bilgiler özetlenmiştir.

AMB'nin lipidli kompleksinin hayvan deneylerinde, insan dozunun 0.64 katına kadar dozlarda fetusta bozucu etkisi olmadığı gösterilmiştir.⁶⁰

Gebelerde sistemik antifungallerden azollerin kullanımı, imidazollerden İV mikonazol ve ağızdan KTZ ile triazolardan İV ve oral FKZ ve ağızdan İTZ ile ilgilidir. MKZ'nin gebelerde kullanımına ilişkin veri yoktur. Hayvan deneylerinde yüksek dozlarda teratojen olmadığı fakat embriyotoksik olduğu gösterilmiştir.⁴⁹ İV MKZ hasta tarafından zayıf tolere edilir ve yan etkileri siktir.⁶¹ Üreticisi bu ilacı C risk kategorisinde bildirmiştir.⁴⁹ Gebelerde sistemik KTZ kullanımı sorunludur. Bu ilaç yüksek dozlarda (80 mg/kg) hayvanlarda teratojen ve embriyotoksiktir. Plasentaya geçer.⁴⁹

FKZ'nin yüksek dozlarda ratlarda teratojen ve embriyotoksik olduğu, C risk kategorisinde değerlendirildiği üreticisi tarafından bildirilmiştir.⁴⁹ Annesi gebelikte FKZ kullanmış dört çocukta konjenital anomaliler bildirilmiştir.⁶²⁻⁶⁴

Tiboni'nin hayvan çalışmaları⁶⁵, FKZ'nin teratojenik etkisinin doza bağımlı olduğunu ortaya koymaktadır. FKZ'nin vajinal kandidiyaz tedavisindeki emniyetliliği de gebeliği sırasında tek veya çoğul doz (150 mg) kullanan 289 kadında değerlendirilmiş, olağandışı fetus anomalisi saptanmamıştır.⁶⁶ Mastroiacovo ve ark.'nın⁶⁷ ilk trimesterden sonra FKZ kullananlarda yaptığı prospektif değerlendirmede bu ilacı kullanan (≤ 150 mg/gün) 226 kadın ile teratojenik maddelerle karşılaşmayan 452 kadın karşılaştırılmış, kötü taşıyıcılık prevalansında, konjenital anomalilerde ve düşük doğum ağırlığında fark bulunmamıştır.

İTZ ile ilgili daha az bilgi bulunmaktadır. Laboratuvar hayvanlarında embriyotoksik ve teratojenik bulunmuştur. Gözlemlenen başlıca teratojenik etkiler iskelet özürleri, ansefaloseller ve makroglossia'dır. Üretici İTZ'ü C risk kategorisinde bildirmekte, tedaviyi takiben 2 ay etkili kontrasepsiyon önermektedir.⁴⁹

Flusitozin; ratlarda kilogram başına miligram bazında insan dozundan daha düşük dozlarda teratojenik bulunmuştur.⁶⁸ İlaç insanda plasentaya geçer, amniyotik sıvıda ve kord kanında bulunursa da fetusda yan etki bildirilmemiştir.⁶⁹

Terbinafinin hayvan çalışmalarında fetusa zararlı olduğuna delil bulunmamıştır ancak in-

sanda gebelerde kullanıldığına dair bildirim yoktur. Üretici ilacı B risk kategorisinde bildirmiştir.

Gebelerde topikal ve sistemik ilaçların kullanımına ilişkin deneyimler hayvan deneyleri yol gösterici olsa da sınırlıdır.

Nozokomiyal mikozlarda antifungal tedavi ve profilaksi

Hastane kaynaklı mikozlara aday olduğu düşünülen başta kemik iliği ve karaciğer gibi solid organ transplant hastaları olmak üzere uzun süreli nötropeni bulunan hastalar yüksek risk grubu kapsamında değerlendirilmektedir.⁶⁹ Risk grubu hastalarda profilaksi ve tedavi son zamanlarda birbiriyle ilişkilendirilerek değerlendirilmektedir.⁷⁰ Tedavi ile başlıca kandidiyaz (mukokutanöz veya derine yerleşimli) ve aspergilloz olmak üzere diğer mikozlara yönelik yapılmaktadır.^{3,27}

Yoğun bakım (YB) hastalarında tedavi ve profilaksi

Nötropenik atağı olmayan kritik durumdaki hastalarda antifungal profilaksinin hedefi genellikle *Candida* türleridir. Bu hastalarda kandidiyaz için risk faktörleri çok defa antimikrobik maddelerin kullanımı, santral damar içi kateter uygulaması, akut pankreatit cerrahisi veya splenektomi ve böbrek bozuklukları veya hemodiyalizdir. Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) hastalarında invaziv kandidiyaz yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur ve enfeksiyonun tanımlanması güç olduğundan tedavide geç kalınmakta hatta tedavi uygulanmayabilmektedir. *Candida* profilaksisinin yararlı olduğunu gösteren az sayıda çalışma bulunmaktaysa da bunlar seçilmiş hasta grupları ile sınırlıdır.⁷¹ Bir çalışmada pozitif balgam örneklerinin %20'si, BAL ve endotrakeal aspirat (ETA)'ların %8'i otopside kandida pnömonisi ile ilişkilendirilmiştir.⁷¹ Maliyet, direnç ve toksisite göz önüne alındığında YB'deki hangi hastaların profilaksiden yararlanabileceği konusunda henüz tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Barsak perforasyonu, damar içi kateteri, böbrek yetmezliği olan veya karaciğer transplantasyonu yapılacak hastalarda, bazı yanıklarda antifungal profilaksi önerilmektedir.⁷²

Kandidiyazda tanım genellikle güç olduğundan sorun yaşanmaktadır ve nötropenik olmayan hastalarda ancak klinik olarak da kanıtlanmış kandidiyazda morbidite ve mortaliteyi düşürebilmek amacıyla empirik FKZ tedavisinin yararlı olabileceği düşünülmektedir.³ Bir pozitif kan kültürü veya mantarın steril vücut bölgelerine ait örneklerden ayrılması doğrudan tedaviyi gerektirirken bir kısım örneklerden üretilen izolatların anlamlılığı belirsizdir. Birden çok vücut bölgesinde kolonizasyon, damar içi kateter bulunması, hiperalimentasyon, cerrahi girişim, uzun süre YBÜ'de yatmanın İC riskini artırdığı kabul edilmektedir.^{73, 74}

YBÜ hastalarında *Candida*'ya karşı tedavi; olasılıkla *Candida* spp.'nin sebep olduğu endoftalmikli veya korioretinitli hastalarda, İC için risk faktörlerine sahip özellikle iki veya daha çok anatomik bölgede kolonize olmuş semptomatik hastalarda veya yüksek risk altındaki asemptomatik cerrahi hastalarında (yeni abdominal cerrahi veya rekurrent gastrointestinal perforasyon geçirmiş hastalarda) önerilmektedir. Herhangi bir vücut bölgesinden *Candida* ayrılması risk ifade eder. Kökenin belirttiği önem, ayrıldığı bölgeye, pozitif kültür sayısına, kolonizasyonun yoğunluğuna ve ayrılan türe bağlıdır. Kan kültürlerinden, normalde steril olan vücut sıvılarından, yanık hastalardaki abselerden veya yaralardan *Candida* ayrıldığında antifungal tedavi başlanılmalıdır. Kolonizasyon indeksi >0.5 olduğunda veya ayrılan köken *C.tropicalis* olarak tanımlanırsa kolonizasyon indeksi >0.4 olduğunda da tedavi düşünülmelidir.⁷⁵

Solid organ transplantlarında tedavi ve profilaksi

Hedef başlıca *Candida* ve *Aspergillus*'lardır. Organ nakli yapılmış hastalarda derin mikozların insidensi ile ilgili veriler Tablo 3'de sunulmuştur. Bu hastalarda kriptokokkoz (%0-6), zigomikoz (%0-3), feoid hifomisetlerle oluşan mikozlar (<%1) ve endemik dimorfik mantarlarla oluşan mikozlar (%0-4) ile de karşılaşılmaktadır.⁷⁶

Tablo III. Organ transplantı hastalarda derin mikozların insidensi ve *Aspergillus* ve *Candida*'lara bağlı enfeksiyonların oranı⁷⁶

Transplant tipi	Derin mikoz insidensi (%)	Derin mikozlardaki pay (%)	
		<i>Aspergillus</i>	<i>Candida</i>
Böbrek	1.4 – 14	0 – 10	90 – 95
Kalp	5-21	77 – 91	8 – 23
Karaciğer	7 – 42	9 – 34	35 – 91
Akciğer ve kalp + akciğer	15 – 35	25 – 50	43 – 72
Barsak	40 - 59	0 – 3.6	80 – 100
Pankreas	18 - 38	0 - 3	97 - 100

Organ transplantlarında profilaksi ile ilgili etkinlik, toksik olmamak, maliyet açısından birbiriyle çelişen veriler bulunmaktadır.⁷⁶ Bir çalışmada FKZ profilaksisi almış ve almamış hastalarda derin kandidiyaz sıklığının benzer olduğu bildirilmiştir.⁷⁷ Karaciğer transplantasyonunun ardından FKZ ile oral nistatin profilaksisi uygulanmasının karşılaştırıldığı bir çalışmada, FKZ alanlarda *Candida* kolonizasyonu ile yüzeysel kandidiyaz insidensinin daha düşük olduğu belirlenmişse de iki grup arasında invaziv kandidiyaz sıklığında farklılık olmadığı gözlemlenmiştir.⁷⁸ Potansiyel direnç ortaya çıkabileceği düşüncesiyle seçici davranılması; profilaksinin ancak yüksek risk grubu hastalarda ve transplantasyondan dört hafta kadar sonra verilmesi de önerilmektedir.⁷⁶ İnvaziv aspergilloz (İA) profilaksisi için düşük doz lipozomal AMB'nin etkili olduğunu öne süren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak henüz her yerde geçerli standartlaştırılmış öneriler bulunmamaktadır.

Kemikliği transplantasyon (KİT) hastalarında tedavi ve profilaksi

Hematolojik malignitelilerde mantar enfeksiyonu yaşamı tehdit eden bir risk oluşturur ve bu risk konak savunması ile bağlantılıdır.⁷⁹ KİT öncesinde ve sonrasında bağıışıklığı tam olanlar dışında risk çok yüksektir. Erken aşamada (KİT'ten sonra 0-21inci günlerde) nötropeni karakteristiktir. İlaç ve ışın tedavileri ve damar içi kateter kullanımı mantarların normal anatomik engelleri aşmasını sağlar ve enfeksiyon dönem itibarıyla ekseri nozokomiyaldir. Etken mantarlar ekseri *Candida* türleridir. Orta aşamada (21-100üncü günlerde) nötropeni devam ettiğinden başta invaziv aspergilloz olmak

üzere mantar enfeksiyonu olasılığı vardır.⁷⁹ Bazı merkezlerde KİT hastalarının %10'unda primer aspergillus pnömonisi geliştiği ve mortalitenin %90'lara vardığı bildirilmektedir.⁸⁰ Geç aşamada (>100 gün) ateşli enfeksiyonlar görülebilmektedir.⁷⁹ Bu hastalardaki derin mantar enfeksiyonlarının tanımı dört noktaya dayandırılmaktadır. (i) solunum yolu çıkartılarının doğrudan mikroskopta incelenmesi; (ii) mantarın kültürde ayrılması; (iii) antijen saptanması; (iv) invazyonun histopatolojik olarak gösterilmesi.^{81,82} Balgam örneklerinde *Aspergillus*'un şüpheye götürülebileceği ancak BAL ve bronş biyopsisinin daha güvenilir bulunduğu, olguların %60'ında doğruluk payı olduğu vurgulanmaktadır. Bu hasta grubunda seroloji deneyleri erken tanım için başarılı bulunmakta ancak rutin kullanımı önerilmemektedir. *Candida*'ların dolaşımdaki protein ve karbonhidrat antijenlerinin belirlenmesinin değeri hakkında ise çelişkili veriler bulunmaktadır.⁷⁹

Aspergilloz profilaksisi için İV veya aerosol halinde AMB, lipozomal AMB ve İTZ seçenekleri denenmekte, yan etkiler ve başarı oranları ile ilgili veri biriktirilmeye çalışılmaktadır.^{79,83} Ancak alveol epitellerinde ulaşılan AMB düzeyi bilinmemektedir.⁷⁹ Ağızdan İTZ (2x200 mg/gün) kullanan ve kullanmayan hastalarla yapılan çalışmalarda her iki grupta da benzer sonuç elde edilmiştir.^{84,85} Ağızdan İTZ (200 mg/gün) ile intranazal AMB (10 mg/gün) yaklaşımı da bu hasta grubunda aspergilloz profilaksisi amacıyla denenmektedir.⁸⁶ AMB birçok olguda yeğlenmemiş olsa da kullanımı toksisite ve damar içi uygulama zorunluluğu ile; FKZ etki spektrumunun darlığı, İTZ emilim gücünün sebebiyle ile sınırlıdır.⁸⁷

Kanser hastalarında tedavi ve profilaksi

Malignteli hastalardaki İMİ ortaya çıkabilen enfeksiyonlar arasında başlıca sorun haline gelmiştir. *Candida* spp ve *Aspergillus* spp bu hastalarda en sık karşılaşılan on patojenin başında gelmektedir. Henüz bu enfeksiyonları erken aşamada belirleyebilecek uygun yöntemler yoktur ve en önemli önlemler en uygun hijyen koşullarının uygulanması ve bilinen enfeksiyon kaynaklarının yok edilmesidir.⁸⁸

Güvenilir randomize çalışmalar olmadığından antifungal ilaçların İMİ'ni önlemedeki rolünü irdelemek de güçtür. Mevcut ilaçlarla ilgili tedavi rejimleri ekseri sınırlıdır. Prospektif çalışmalarda, kemik iliği transplant hastalarında flukonazol (FKZ) kandidiyazı önlemede etkilidir fakat *Aspergillus* spp ve diğer küflerle oluşan enfeksiyonlarda profilaksi sunmamıştır. Amfoterisin B (AMB) sprey ve aerosollerinin kullanımı yararlı görülmüşse de çalışmaya alınan hasta sayısı belirli bir sonuç çıkarılmaya olanak vermeyecek derecede azdır. İtrakonazol (İTZ) ümit vermektedir fakat sadece oral kullanılabilen ve uygun güvenilir emilimi garanti edilememektedir.⁸⁹

Candida ve *Aspergillus* türleri başta olmak üzere profilaksinin olası hedef spektrumu oldukça geniş, mortalite ve morbidite oranı yüksektir. Stratejiler antifungallere direnç, toksisite, ilaç etkileşimleri ve maliyet ile sınırlanmaktadır. Veri birikimi henüz çok sınırlıdır. Erken aşamalarda uygun hijyen koşullarının sağlanması ve bilinen bulaşma kaynaklarından uzak durmak gibi önlemler alınması önemli görülmektedir. *Candida* ve *Aspergillus*'lar için profilaksi önerilmemekte; diğer olası fırsatçı mikoz etkenlerinin hepsine karşı profilaksi sağlayabilecek tek bir antifungal madde bulunmamaktadır.⁸⁹

Empirik antifungal tedavi son onbeş yıldır hematoloji ve onkoloji birimlerinde standart uygulama haline gelmiş ve artarak devam etmektedir. İntravenöz (İV) AMB ilk yeğlenen ilaç olmuştur. Yararına ilişkin deliller sınırlı olsa bile ancak önceden antifungal profilaksi almamış hastalarda fayda sağladığı açıkça gösterilmiştir. İMİ'lerinin tanımında gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte hastaların bir ço-

ğunun nötropeni atakları sırasında tanımlanamamış mantar enfeksiyonlarından öldükleri ortaya konmuştur. Yeni veri birikimleri ışığında, nötropenik hastanın altta yatan bağışıklık durumu da değerlendirilerek empirik tedavi standartlarının gözden geçirilmesi önerilmiştir.^{90,91}

Ender rastlanan fırsatçı hifomisetlerde antifungallere duyarlılık türe ve hatta kökene göre değiştiğinden bu enfeksiyonlarda duyarlılık deneylerinin tedaviye yol gösterici olabileceğine dikkat çekilmektedir.⁹²

Febril nötropenik atak hastalarında profilaksi

Damarıçi kateterler, fazla antibiyotik kullanımı, cerrahi girişim ve yanıklar, böbrek bozuklukları ve diyaliz, mekanik ventilasyon kandidiyaz için başlıca risk faktörleri olarak sayılmaktadır.⁷² Bu grupta profilaksinin başlıca hedefi aspergilloz, kandidiyaz ve kriptokokozdur. Ancak kriterleri iyi belirlenmiş çalışma sayısı azdır ve başlıca hematolojik malignteliler ve AIDS'lilerle ilgilidir. En iyi doz ve süre belirlenmemiştir. Antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateşli hastalarda uygulanmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir.^{3,93} Yüzeysel ve sistemik kandidiyazı önlemek için FKZ etkili olmakta fakat ardından duyarlılığı azalmış veya dirençli kökenlerle oluşan enfeksiyonlarla karşılaşıldığı da bildirilmektedir.¹⁸ Ketokonazol (KTZ) de günlük 200-600 mg dozlarda kullanıldığında lokal ve sistemik kandidiyaz insidensini azaltabilmektedir.¹⁸ Sebebi bilinmeyen ateşli ve antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen kanserli hastalarda anormal akciğer radyografisi bulguları ile desteklenen ve kültürde *Aspergillus* üretilen veya önceki aspergilloz hikayesi bulunularda empirik antifungal tedaviye FKZ ile %75 ve AMB ile %66 yanıt alındığı bildirilmiş bir çalışma bulunmaktadır.⁹⁴ Bir başka çalışmada FKZ ve AMB ile yaklaşık %70 oranında yanıt alınmış ancak ilaç yan etkilerinin sırasıyla %13 ve %81 olduğu belirlenmiştir.⁹⁵ Ancak aspergilloz profilaksisi henüz bilinmemektedir. Kemik iliği transplantlarında nötropeni sırasında AMB'nin yararlı olduğunu veya bunun aksini öne süren az sayıda çalışma ve veri birikimi bulunmaktadır.^{18,70,96}

***In vitro* antifungal duyarlılık deneylerinin tedavideki yeri**

Klinik kullanımda olan antifungal maddelerin önemli bir kısım özelliklerinin ve genel tedavi şemalarının aktarıldığı bu yazıda; konak-mantar-antifungal ilaç üçgenine de dikkat çekmek gerekmektedir. Antifungal tedaviye klinik yanıtın başarısız kalması (i) mikrobiyolojik direnç yani mantarların ya intrinsik veya tedavi sırasında gelişen direncinin sonucu veya (ii) klinik direncin sonucu olabilir.

Mayalarda azollere direnç gelişmesinin giderek artmakta olduğu, *C.krusei* ve *C.glabrata* gibi bazı türlerin azollere, *C.lusitaniae* gibi türlerin AMB'ye de intrinsik dirençli oldukları; duyarlı kabul edilen türlerle oluşan enfeksiyonlarda önceden uygulanan profilaksiye bağlı olarak veya tedavi sırasında gerçekleşen seleksiyon ve mutasyonlarla direnç gelişebildiği; bir kısım mantar türlerinin ve hatta türler içerisindeki fertlerin antifungal maddeler karşısındaki davranışlarının farklı olabildiği; küflerde duyarlılığın türlere hatta kökenlere özgül görüldüğü ve bu sebeple antifungal duyarlılık deneylerinin tedavide yol gösterici olabileceği kabul edilmektedir.⁹⁷⁻¹⁰⁰ Kandidiyaz tedavisi günümüzde artık duyarlılık deneyleri yapılarak yürütülmektedir.¹

Tedavi seçeneklerini belirlemeye yol gösterebilecek standartlaştırılmış, *in vitro* verileri klinikle uyumlu antifungal duyarlılık deneyleri geliştirilmesi üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Amerika'daki National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)'ın *Candida* türleri ve *C.neoformans*'ın *in vitro* duyarlılığını ölçmeye yönelik referans M27-A kabul edilmiş standart belgesindeki makrodilüsyon yönteminin laboratuvar içi ve laboratuvarlar arası tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği yüksek bulunmuştur.^{101,102} Standart yöntemin rutin laboratuvarlarda kolay uygulanır hale getirilebilmesi için mikrodilüsyon tekniği de tarif edilmiş; ancak bu yöntemle görsel okumanın zorluğu karşısında spektrofotometrik okuma veya bazı oksidasyon-redüksiyon indikatörlerinin ortama eklenmesi ile elde edilen renk değişiminin gözlemlenmesine dayanan kolorimetrik mikrodilüsyon yöntemlerinin de makrodilü-

lüsyon yöntemiyle uyumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir.¹⁰³ Güvenilir ve tekrarlanabilir duyarlılık yöntemleri geliştirildikten sonra direnç sınırlarının belirlenmesi; duyarlılığı azalmış ve dirençli kökenlerin ortaya çıkarılması sağlanmış (104-107); NCCLS referans yöntemleri uygulanarak elde edilen MIC değerleri ile klinik yanıtlar arasındaki korelasyonun genellikle sağlandığı görüşüne varılmıştır.^{104,109}

Konidyum üreten hifomisetlerin antifungalere duyarlılığını ölçmek için yöntemler üzerinde çalışılmış¹¹⁰ ve NCCLS tarafından önerilen referans M38-P belgesi¹¹¹ geliştirilmiş; laboratuvarlar arası uyumlu sonuçlar elde edilmiş¹¹²; hayvan enfeksiyonu modellerinde tedaviye alınan yanıtla *in vitro* sonuçların uyumu irdelenmiştir.¹¹³⁻¹¹⁵

Duyarlılık deneylerinin klinikle uyumluluğunu bildiren veriler de artmaktadır. Özellikle sistemik enfeksiyonlarda, *C.albicans* dışı *Candida*'larla ve diğer fırsatçı mantarlarla karşılaştığında duyarlılık deneylerinin tedavide yol gösterici olabileceği^{3,97,102,102a,102b}, özellikle *in vitro* direncin doğru belirlenebilmesinin önem taşıdığı vurgulanmaktadır.^{116,117} Küflerle ilgili referans yöntem¹¹¹ uygulanarak yapılmış çalışmalarda da *in vitro* duyarlılık ile tedavideki başarı veya direnç ile klinik yanıtızsızlık arasındaki uyumu gösteren verilerin birikmekte olduğu bildirilmekte; *Cryptococcus neoformans* ve *Histoplasma capsulatum*'un flukonazol karşısındaki duyarlılığına ilişkin verilerin de kategorizasyona olanak verebileceği öne sürülmektedir.^{109,111,118}

Mantarların antifungallere duyarlılığını ölçmek üzere hazırlanmış ticari deney sistemleri de piyasada bulunmaktadır ve özellikle eğitimli personel ve donanım sıkıntısı olan yerlerde ve özel laboratuvarlarda kullanılmaktadır. Ancak ticari *in vitro* duyarlılık deneyleri güvenilir olmayıp mutlaka standart makrodilüsyon veya mikrodilüsyon yöntemleri ile doğrulanarak çalışılması gerekmektedir.⁹⁷ Bunların kolay uygulanabilir olmalarına karşın standardize olmalarını, maliyetlerinin yüksekliği ve yanısıra bir kısım hazır deney kitlerinin antifungal spektrumunun darlığı, klinik kullanımda olan sistemik antifungallerin tümünü içermemele-

ri¹¹⁹; duyarlılık kategorilerinin kendine özgü olması¹¹⁹; dirençli kökenleri belirleyebilme kapasitelerinin zayıflığı^{120,121}; performanslarının deneye alınan tür ve kökenlere göre değişiklik gösterebilmesi¹²² gibi sorunlar belirtilmiştir.

Ticarete bulunan bir kantitatif difüzyon yöntemi olan E test'in henüz tam olarak standardizasyonu sağlanmamış olsa da NCCLS referans yöntemi ile yüksek uyumluluk gösteren sonuçlar verdiği bildirilmektedir.^{116,123,124,124a,124b}

Bu yazının yazarlarının derin mikoz şüpheli hastaların materyallerinden ayrılan maya ve küf kökenleri ile dört yıldan bu yana yaptıkları çalışmalarda^{117,118,124-126} deneyimleri de makrodilüsyon yönteminde inokulum miktarının ayarlanmasının daha gerçekçi ve deneyin görsel olarak okunmasının daha kesin ve objektif olduğu, yöntemin araştırma ve rutin amaçlı olarak uygulanabildiği, laboratuvar içi güvenilirliğinin ve tekrarlanabilirliğinin yüksek olduğu yönündedir. Hem mayalar hem de küfler için duyarlılık deneylerinde kullanılan besiyerinin içeriği ve pH'sı, inokulum hazırlanma biçimi, homojenliği ve miktarı, deneyin okuma zamanı ve kriterleri sonuçları doğrudan etkileyen önemli hususlardır. Küflerde konidyumlarla, konidya ve hif parçaları karışımı ile, yalnız hif parçaları ve çimlenmiş konidyumlarla hazırlanan inokulum süspansiyonları farklı sonuçlar verebilmektedir¹⁰¹. Diğer yandan derin mikroza sebep olabilen mantarlarda polimorfizm ve dimorfizm olağan ve sıktır. Bu mantarlar özellikle dimorfizm açısından farklı özellikler gösteren gruplarda toplanmaktadır¹²⁷ ve bu grupların herbirinde parazit ve saprofit faz morfolojileri farklıdır. Dolayısıyla küfler için duyarlılık yöntemlerinin standartlaştırılması daha zordur. Kanımızca uygulayıcının hifomisetlere yakınlığı, bilgi birikimi ve duyarlılık debeylerindeki deneyimi de önem taşır görünmektedir.

Ancak, MIC'lerin ilaç etkinliğini tahmin etmeyi sağlasa da bütünü yalınızca bir kısmını oluşturduğu, başka faktörlerin (ilaç farmakokinetiklerinin, konağa ait faktörlerin, enfeksiyon yerinin mantarın patojenliğinin) de katkılarının olduğu¹²⁸⁻¹³²; dolayısıyla *in vitro* duyarlılığın

tedavideki başarıyı göstermeyeceği, ancak *in vitro* direncin ekseri tedavinin başarısız kalacağına işaret ettiği bildirilmektedir.¹⁰⁴

ÖZET

Bu yazıda klinik kullanımda olan antifungal sistematik mantar enfeksiyonlarının profilaksi ve tedavisindeki kullanımı hakkında bildirilen çeşitli uygulamalar ve bunların olabildiğince ortak noktaları gözden geçirilmiş ve özet bilgiler verilmeye çalışılmıştır. Ayrıca bu ilaçların bazı vücut bölgelerinin *Candida*'larla tutulumunda; aperiillozda, kriptomokokozda; gebelerde ve nozokomiyal mikozlarda kullanımı gibi özel durumlardaki tedavi yönelimlerinin dikkate değer noktaları belirtilmiş ve antifungal duyarlılık deneylerinin tedavideki yeri üzerinde durulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Rex JH, Walsh TH, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000; 30: 662-678.
2. Yücel A. Mikozların tedavisi: Antifungal ilaçlar. Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A. (ed). Günümüzde Antimikrobik Tedavi'de. İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği Yayın no: 12. İstanbul, 1998: 117-142
- 2a. Bennett JL. Antifungal agents. Mandell, Douglas, Bennett (eds). In: Principles and practise of infectious disease. 4th ed. NewYork, Churchill Livingstone, 1995: 401-410.
- 2b. Patel R. Antifungal agents. Part I. Amphotericin B preparations and flucytosine. Mayo Clin Proc 1998; 73: 1205-1225.
- 2c. Sheehan DJ, Hitchcock A, Sibley CM. Current and emerging azole antifungal agents. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 40-79.
- 2d. Ryder NS. Activity of terbinafine against serious fungal pathogens. Mycoses 1999 ; 42 (Suppl 2): 115-119.
- 2e. Richardson MD, Kokki M. Therapeutic Guidelines in Systemic Fungal Infections. London: Current Medical Literature Ltd, 1998.
3. Rex JH, TJ Walsh, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000; 30: 662-678.

4. Edwards JR, Bodey GP, Bowden RA, Büchner T, de Pauw BE, Filler SG, Ghannoum MG, Glauser M, Herbrecht R, Kauffman CA, Kohno S, Martino P, Meunier F, Mori T, Pfaller MA, Rex JH, Togers TR, Rubin RH, Solomkin J, Viscoli C, Walsh TJ, White M. International Conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *CID* 1997; 25: 43-59.
5. Van der Anker JN, van Popele NM, Sauer PJ. Antifungal agents in neonatal systemic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1391-1397.
6. Brammer KW, Coates PE. Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 325-329.
7. Sobel JD, Kaufman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, Lee J, Thomas C, Panzer H, Dismukes WE. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 19-24.
8. Wise GJ, Silver DA. Fungal infections of the genitourinary system. *J Urol* 1993; 149: 1377-1388.
9. Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, Dekmezian R, Bodey GP. Primary *Candida* pneumonia: experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 137-142.
10. El-Ebiary M, Torres A, Fabrega N, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Rami del Bano D, Hernandez J, Jimenez de Anta MT. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 583-590.
11. Schorling SR, Kontiga HC, Frosch M, Muhlschgel FA. The role of *Candida dubliniensis* in oral candidiasis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Crit Rev Microbiol* 2000; 26: 59-68.
12. Meiller TF, Jabra-Rizk MA, Baqui AA, Kelley LI, Meeks VI, Merz VG, Far VA. Oral *Candida dubliniensis* as a clinically important species in HIV-seropositive patients in the United States. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1999; 88: 573-580.
13. Quale J. Failure of all antifungal therapy for infection due to *Candida albicans*: a new AIDS-related problem? *Clin Infect Dis* 1998; 26: 183-184.
14. Quindos G, Carillo-Munoz AJ, Arevalo MP, Salgado J, Alonso-Vargas P, Rodrigo JM, Ruesga MT, Valverde A, Peman J, Canton E, Martin-Mazo E, Ponton J. *In vitro* susceptibility of *Candida dubliniensis* to current and new antifungal agents. *Chemother* 2000; 46: 395-401.
15. Kantarcioğlu AS, Yücel A. The presence of fluconazole-resistant *Candida dubliniensis* strains among *C. albicans* isolates from immunocompromised or otherwise debilitated HIV-negative Turkish patients. *Rev Iberoam Mycol* 2002; 19: 47-51.
16. Wilcox CM, Darouiche RO, Laine L, Moskovitz BL, Mallegol I, Wu J. A randomized, double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole tablets in the treatments of esophageal candidiasis. *J Infect Dis* 1997; 176: 227-232.
17. Eichel M, Just-Nubling G, Helm EB, Stille W. Itraconazole suspension in the treatment of HIV-infected patients with fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis and esophagitis. *Mycoses* 1996; 39 (Suppl 1): 102-106.
18. Kibler CC, Prentice HG. A reappraisal of current approaches to the management of fungal infections in neutropenic patients. *Curr Opin Infect Dis* 1998; 11: 397-400.
19. Richardson MD, Kokki MH. Diagnosis and prevention of fungal infection in the immunocompromised patient. *Blood Rev* 1998; 12: 241-254.
20. Ferra C, Doebbeling BN, Hollis RJ, Pfaller MA, Lee CK, Gingrich RD. *Candida tropicalis* vertebral osteomyelitis: a late sequela of fungemia. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 697-703.
21. Sugar AM, Saunders C, Diamond RD. Successful treatment of *Candida* osteomyelitis with fluconazole: a noncomparative study of two patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1990; 13: 517-520.
22. Hennequin C, Bouree P, Hiesse C, Dupont B, Charpentier B. Spondylodiskitis due to *Candida albicans*: report of two patients who were successfully treated with fluconazole and review of literature. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 176-178.
23. Scarcella A, Pasquariello MB, Giugliano B, Vendemiia M, De Lucia A. Liposomal amphotericin B treatment for neonatal fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 146-148.
24. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696-709.
25. Kantarcioğlu A S, Yücel A, Keskinel İ, Erk M. Bir akciğer aspergillozu olgusunun mikoloji yönünden izlenmesi. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK), 258, Adana, 2001.
26. Kantarcioğlu A S, Yücel A. *Aspergillus* cinsi mantarlar ve invaziv aspergilloz: Mikoloji, patogenez, laboratuvar tanımı, antifungallere direnç ve duyarlılık deneyleri. *Cerr. Tıp Derg.* (Yayına kabul edilmiştir).
27. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*, Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696-709.
28. Al-Kattan K, Ashour M, Hajjar W, Salah El Din M, Fouda M, Al Bakry M. Surgery for pulmonary

- aspergilloma in post-tuberculous vs. immuno-compromised patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 728-733.
29. Massard G, Roeslin N, Wihlm JM, Dumont P, Witz JP, Morand G. Surgical treatment of pulmonary and bronchial aspergilloma. *Ann Chir* 1993; 47: 147-151.
 30. Kawamura S, Maesaki S, Tomono K, Tashiro T, Kohno S. Clinical evaluation of 61 patients with pulmonary aspergilloma. *Intern Med* 2000; 39: 209-212.
 31. Mariotta S, Giuffreda E, Tramontano F, Treggiari S, Ricci A, Schmid G. Therapeutic approach in pulmonary mycetoma. Analysis of 27 patients. *Panminerva Med* 2001; 43: 161-165.
 32. Richardson MD, Warnock DW. *Fungal Infection. Diagnosis and Management*. 2nd ed. London: Blackwell Science; 1997: 113-130.
 33. Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (Suppl 2): 25-31.
 34. Tsubura E. Multicenter clinical trial of itraconazole in the treatment of pulmonary aspergilloma. Pulmonary Aspergilloma Study Group. *Kekkaku* 1997; 72: 537-564.
 35. Niwa H, Yamakawa I, Kondo K, Kiriya M, Kondo S, Kani H, Masaoka A. A high concentration of itraconazole in an aspergilloma. *Nshon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996; 34: 67-70.
 36. Munk PL, Veller AD, Rankin RN, Muller NL, Ahmad D. Intracavitary aspergilloma: transthoracic percutaneous injection of amphotericin gelatin solution. *Radiology* 1993; 188: 821-823.
 37. Daly P, Kavanagh K. Pulmonary aspergillosis: clinical presentation, diagnosis and therapy. *Br J Biomed* 2001; 58: 197-205.
 38. Kreisel W. Therapy of invasive aspergilloosis with itraconazole: our own experience and review of the literature. *Mycoses* 1994; 42-51.
 39. Bodey GP. Fungal infections in immunocompromised patients. II. Aspergillosis and Cryptococcosis. *Infect Dis Rev* 1999; 1: 87-92.
 40. Hoban DJ, Zhanel GG, Karlowski JA. *In vitro* susceptibilities of *Candida* and *Cryptococcus neoformans* isolates from blood cultures of neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1463-1464.
 41. Brandt ME, Pfaller MA, Hajjeh RA, Hamill RJ, Pappas PG, Reingold A, Rimland D, Warnock DW. Trends in antifungal drug susceptibility of *Cryptococcus neoformans* isolates in the United States: 1992 to 1994 and 1996 to 1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3065-3069.
 42. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, Johnson PC, Tuazon CU, Kerkering T, Moskovitz BL, Powderly WG, Dismukes WE. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Group and AI Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 15-21.
 43. Kantarcioğlu AS, Yücel A. Deri lezyonlardan ayrılan bir *Cryptococcus neoformans* kökeni: laboratuvar tanımı, deney farelerinde enfeksiyon oluşturulması ve NCCLS M27-A makrodilüsyon yöntemi ile yedi antifungale duyarlılığının belirlenmesi. *Cerr Tıp Derg* 2001; 4: 207-213.
 44. Kantarcioğlu AS, Mark, Viviani M, Yücel A. A *Cryptococcus neoformans* (serotype A) strain isolated in Turkey from disseminated infection in an otherwise healthy male patient. 8th Congress of the European Confederation of Medical Mycology (Budapest, 25-27 August 2002)'ye sunulmuştur.
 45. Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, Leonard J, Fields BT, Brandshaw M, Haywood H, McGee ZA, Cale TR, Cobbs CG, Warner JF, Aling DW. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979; 301: 126-131.
 46. Minamoto GY, Rosenberg AS. Fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Med Clinics North Am* 1997; 81: 381-409.
 47. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD, Dismukes WE. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 710-718.
 48. Sorrell TC. *Cryptococcus neoformans* variety *gattii*. *Med Mycol* 2001; 39: 155-168.
 49. Coleman TK, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Antifungal therapy during pregnancy. *Cin Infect Dis* 1998; 27: 1151-1160.
 50. Rosa FW, Baum C, Shaw M. Pregnancy outcomes after first trimester vaginitis drug therapy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 751-755.
 51. McNellis D, McLeod M, Lawson J, Pasquale SA. Treatment of vulvovaginal candidiasis in pregnancy: a comparative study. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 674-678.
 52. Svendsen E, Lie S, Gunderson TH, Lynsgtad-Vit I, Skuland J. Comparative evaluation of miconazole, clotrimazole and nystatin in the treatment of candidal vulvo-vaginitis. *Curr Ther Res* 1978; 23: 666-672.
 53. Tan CG, Good CS, Milne LJ, Loudon JD. A comparative trial of six days therapy with clotrimazole and nystatin in pregnant patients with vaginal candidiasis. *Postgrad aMed J* 1974; 50 (Suppl 1): 102-105.
 54. Davis JE, Frudenfeld JH, Goddard JL. Comparative evaluation of monistat and mycostatin in the treatment of

- vulvo-vaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 403-406.
55. Eliot BW, Howat RC, Mack AE. A comparison between the effects of nystatin, clotrimazole and miconazole on vaginal candidiasis. *Br J Obstet Gynecol* 1979; 86: 572-577.
56. Higton BK. A trial of clotrimazole and nistatin in vaginal candidiasis. *Postgrad Med J.* 1974 50 (Suppl 1): 95-98.
57. Weisberg M. Treatment of vaginal candidiasis in pregnant women. *Clin Ther* 1986; 8: 563-567.
58. Hager H, Welt SI, Cardasis JP, Alvarez S. Disseminated blastomycosis in pregnant woman successfully treated with amphotericin B. *J Reprod Med* 1988; 33: 485-488.
59. McCoy MJ, Ellenberg JF, Killam AP. Coccidioidomycosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 28: 401-405.
60. Abelcet package insert. Princeton NJ The Liposome Company, 1996.
61. Drouhet E, Dupont B. Evaluation of antifungal agents: past, present and future. *Rev Infect Dis* 1987; 9 (Suppl 1): S4-14.
62. Lee BE, Feinberg M, Abraham JJ, Murthy ARK. Congenital malformations in an infant born to a woman treated with fluconazole. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 1062-1064.
63. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersen hf, Bartley JA. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 336-340.
64. Aleck KA, Bartley DL. Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. *Am J Med Genet* 1997; 72: 253-256.
65. Tiboni GM. Second branchial arch anomalies induced by fluconazole, a bis-triazole antifungal agent, in cultured mouse embryos. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1993; 79: 381-384.
66. Inman W, Pearce GF, Wilson L. Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis: a prescription-event monitoring study, with special reference to outcome of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46:115-118.
67. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD. Prospective assesment of pregnancy after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1645-1650.
68. Ancobon package insert. Nutley, NJ: Roche Laboratories 1994.
69. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Hastane kaynaklı (Nozokomiyal) mantar infeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Cerr Tıp Derg* 2001; 4: 259-269.
70. Schuler US, Haag C. Prophylaxis of fungal infections. *Mycoses* 1997; 40 (Suppl 2): 41-44.
71. Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1191- 1200.
72. Sobel JD, Rex JH. Invazive candidiasis: turning risk into a practical prevention policy? *Cin Infect Dis* 2001; 33: 187-190.
73. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors for mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 414-421.
74. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220: 751-758.
75. Munoz P, Burillo A, Bouza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15: 83-90.
76. Singh N. Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking clarity amidst controversery. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 545-553.
77. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 729-737.
78. Lumbreras C, Cuervas-Mons V, Jara P, del Palacio A, Turrion VS, Barri, Moreno E, Noriega AR, Paya CV. Randomized trial of fluconazole versus nystatin for prophylaxis of candida infection after liver transplantation. *J Infect Dis* 1996; 174: 583-588.
79. Richardson MD. Antifungal therapy in "Bone marrow failure". *Brit J Haematol* 1998; 100: 619-628.
80. Granea A, Carreras E, Rozman C, Salgado C, Sierra J, Algara M, Rovira Valls A. Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation; 15 years experience in a single institution. *Bone Marrow Transplantation* 1993; 11: 453-458.
81. Yuen K-I, Woo PCY, Ip MSM et al. Stage-specific manifestations of mold infections in bone marrow transplant recipients: risk factors and clinical significance of positive concentrated smears. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 37-42.
82. LaRocco MT, Burgert SJ. Infection in the bone marrow transplant recipient and role of the microbiology laboratory in clinical transplantation. *CLin Microbiol Rev* 1997; 10: 277-297.
83. Richardson MD, Kokki MH. Diagnosis and prevention of fungal infection in the immunocompromized patient. *Blood Reviews* 1998; 12: 241-254.
84. Beyer J, Schwartz S et al. Strategies in prevention of invazive pulmonary aspergillosis in immunosuppressed or neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 911-917.

85. Bohme A, Just-Nubling G, Bergmann L, Shah PM, Stille W, Hoelzer D. Itraconazole for prophylaxis of systemic mycoses in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 953-961.
86. Todeschini G, Murari C, Bonesi R, Pizzolo G, Amaddi G, Ambrosetti A, Piacentini I, Martini N, Montresor P. Oral itraconazole plus nasal amphotericin B for prophylaxis of invasive aspergillosis in patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 614-618.
87. Aşçıoğlu S, De Pauw BE, Meis JFMG. Prophylaxis and treatment of fungal infections associated with haematological malignancies. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15: 159-168.
88. Graybill JR. Prevention of systemic mycoses in patients who are not neutropenic: should we do it? Can we do it? *Braz J Infect* 2000; 4: 108-112.
89. De Pauw BE. Practical modalities for prevention of fungal infections in cancer patients. *Eur J Clin Infect Dis* 1997; 16: 32-41.
90. Kibbler CC. Empirical antifungal therapy in febrile neutropenic patients: current status. *Curr Top Med Mycol* 1997; 8: 5-14.
91. Andriole VT. Current and future therapy of invasive fungal infections. *Curr Clin Top Infect Dis* 1998; 18: 19-36.
92. Kantarcıoğlu, A. S., G. Hatemi, A. Yücel, G.S. de Hoog, R.A. Samson ve N. M. Mendel. "Case report: *Paecilomyces variotii* Bain infection of the central nervous system in a patient with cancer", *Mycoses* (Yayın kabul edilmiştir).
93. Chandrasekar PH. Empirical antifungal therapy for persistent fever in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 32: correspondance.
94. Viscoli C, Castagnola E, van Lint MT, Moroni C, Garaventa A, Rossi M, Fanci R, Menichetti F, Caselli D, Giacchino M, Congiu M. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic and randomized clinical trial. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 814-820.
95. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000; 108: 282-289.
96. Donnelly JP. Febrile neutropenia: antifungal prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 127-130.
97. Pfaller MA, Rex JH, Rinaldi MG. Antifungal susceptibility testing: Technical advances and potential clinical applications. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 776-784.
98. National Committee for Laboratory Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing for Yeasts. Approved Standard; Document M27-A National Committee for Laboratory Standards. Villanova, 1997.
99. Perea S, Patterson TF. The role of antifungal susceptibility testing in the management of patients with invasive mycoses. *Rev Iberoam Mycol* 1999; 16: 180-186.
100. Ghannoum MA, Rex JH, Galgiani JN. Susceptibility testing of fungi: current status of correlation of *in vitro* data with clinical outcome. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 489-495.
101. Espinel-Ingroff A, Barchiesi F, Hazen CK, Martinez-Suarez V, Scalise G. Standardization of antifungal susceptibility testing and clinical relevance. *Medical Mycology* 1998; 36 (Suppl.1): 68-78.
102. Espinel-Ingroff A. Clinical utility of *in vitro* antifungal susceptibility testing. *Rev Esp Quimioter* 2000; 13: 161-166.
- 102a. Ermertcan Ş, İnci R, Hilmioğlu S, Tümbay E. *Candida* kökenlerinin flukonazole *in vitro* duyarlılıklarının saptanmasında makrodilüsyon ve kolorimetrik mikrodilüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması. *İnfeksiyon Derg* 1998; 4: 525-529.
- 102b. Molbay D, Ener B, Gülen D, Korten V, Özek E, Bozok-Johanson C. Çeşitli *Candida* kökenlerinin amfoterisin B ve flukonazole karşı *in vitro* duyarlılıklarının makrodilüsyon ve mikrodilüsyon yöntemleri ile karşılaştırmalı olarak incelenmesi. *İnfeksiyon Derg* 1997; 2: 149-152.
103. Jahn B, Martin E, Stueben A, Bhakdi S. Susceptibility testing of *Candida albicans* and *Aspergillus* species by a simple microtiter menadione-augmented 3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide assay. *J Clin Microbiol* 1995; 661-667.
104. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, Bartlett MS, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, Lancaster M, Odds FC, Rinaldi MG, Walsh TJ, Barry A. Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of *in vitro-in vivo* correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida* infections. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 235-247.
105. Rex JH, Pfaller MA, Barry AL, Nelson PW, Webb CD. Antifungal susceptibility testing of isolates from a randomized, multicenter trial of fluconazole versus amphotericin B as treatment of nonneutropenic patients with candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 40-44.
106. Rex CH, Cooper C Jr, Merz WG, Galgiani JN, Anaissie EJ. Detection of amphotericin B-resistant *Candida*

- isolates in a broth-based system. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 906-909.
107. Lozano-Chiu M, Nelson PW, Lancaster M, Pfaller MA, Rex JH. Lot to lot variability of Antibiotic Medium 3 used for testing susceptibility of *Candida* isolates to Amphotericin B. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 270-272.
108. Espinel-Ingroff A. Clinical relevance of antifungal resistance. *Infectious Dis Clin North America* 1997; 11: 929-944.
109. Espinel-Ingroff A, Barchiesi F, Hazen KC, Martinez-Suarez JV, Scalise G. Standardization of antifungal susceptibility testing and clinical relevance. *Med Mycol* 1998; 36 (Suppl 1): 68-78.
110. Espinel-Ingroff A, Dawson K, Pfaller H Anaissie, Breslin B, Dixon D, Fothergill A, Paetznick V, Rinaldi M. Comparative and collaborative evaluation of standardization antifungal susceptibility testing for filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 314-319.
111. National Committee for Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Conidium-Forming Filamentous Fungi; Proposed Standard. Document M38-P. National Committee for Laboratory Standards. Wayne, 1998.
112. Espinel-Ingroff A, Bartlett M, Bowden R, Chin XY, Cooper C Jr, Fothergill A, McGinnis MR, Menezes P, Messer SA, Nelson PW, Odds FC, Pasarell L, Peter J, Pfaller MA, Rex JH, Rinaldi MG, Shankard GS, Walsh TJ, Weitzman I. Multicenter evaluation of proposed standardized procedure for antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 35: 139-143.
113. Odds FC, Gerven FV, Espinel-Ingroff A, Bartlett MS, Ghannoum MA, Lancaster MV, Pfaller MA, Rex JH, Rinaldi MG, Walsh TJ. Evaluation of possible correlations between antifungal susceptibilities of filamentous fungi *in vitro* and antifungal treatment outcomes in animal infection models. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 282-288.
114. Denning DW, Radford SA, Oakley KL, Hall L, Johnson EM, Warnock DW. Correlation between *in-vitro* susceptibility testing to itraconazole and *in-vivo* outcome of *Aspergillus fumigatus* infection. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 401-414.
115. Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1966; 23: 608-615.
116. Warnock DW, Johnson EM, Rogers TR. Multi-centre evaluation of the E test method for antifungal drug susceptibility testing of *Candida* spp and *Cryptococcus neoformans*. BSAC Working Party on Antifungal Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 321-331.
117. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Derin Mikoz Laboratuvarında 01 Nisan 1999- 27 Mart 2001 arasında ayrılan maya ve küflerin tür dağılımları ve antifungal duyarlılık paterni. *Cerr Tıp Derg* 2002; 1: 7-19.
118. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. Comparative susceptibilities of yeast and mycelial forms of *Histoplasma capsulatum* and *Sporothrix schenckii* strains isolated from nature to 6 antifungal agents. Abstracts of 3rd European Congress of chemotherapy - ECC-3 (Madrid, Spain, May 7-10 2000). *Spanish Journal of Chemotherapy* 2000; (Suppl 2): 31.
119. Kantarcıoğlu AS. Comparison of the ATB Fungal method with the NCCLS broth macrodilution method (M27-A) for determining susceptibility of *Candida* clinical isolates. *J Chemother* 2001; 4: 446-449.
120. Withuhn F, Toubas D, Béguinot I, Aubert D, Rouger C, Remy G, Pinon JM. Evaluation of the Fungitest Kit by using strains from human immunodeficiency virus-infected patients: study of azole drug susceptibility. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 864-866.
121. Swinnie D, Raes-Wuytack C, Van Looveren K, Desmet P. Comparative evaluation of Fungitest-, Neo-Sensitabs- and M27-T- NCCLS broth microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing of *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *Mycoses* 1999; 42: 231-237.
122. Espinel-Ingroff A, Pfaller M, Messer SA, Knapp CC, Killian SS, Norris HA, Ghannoum MA. Multicenter comparison of the Sensititre YeastOne Colorimetric Antifungal Panel with the National Committee for Clinical Laboratory Standards M27-A reference method for testing clinical isolates of common and emerging *Candida* spp, *Cryptococcus* spp, and other yeasts and yeast-like organisms. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 591-595.
123. Espinel-Ingroff A, Pfaller M, Erwin ME, Jones RN. Interlaboratory evaluation of E test method for testing antifungal susceptibilities of pathogenic yeasts to five antifungal agents by using Casitone agar and solidified RPMI 1640 medium with 2% glucose. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 848-852.
124. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichosporon* ve *Malassezia* spp kökenlerinin antifungallere duyarlılıklarının belirlenmesinde mikrodilüsyon ve E test yöntemlerinin referans makrodilüsyon yöntemi ile karşılaştırılması. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2002; 1:.
- 124a. Arıkan S, Gür D, Akova M. Comparison of E test, microdilution and colorimetric dilution with reference broth macrodilution method for antifungal susceptibility testing of clinically significant *Candida* species isolated from immunocompromised patients. *Mycoses* 1997; 40: 291-296.
- 124b. Birinci A, Saniç A, Durupınar B, Günaydın M, Hökelek M. Vajinal sürüntü örneklerinden izole edilen kandida türlerinin makrodilüsyon ve E test yöntemleri ile

- antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Ankem Derg* 1999; 13: 144.
125. Kantarcıoğlu AS. Sistemik mikozlarla, genel hasta gruplarından ve doğadan ayırıp tanımladığımız mantarların antifungallere duyarlılıklarının karşılaştırılması. Doktora Tezi. Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul 2001, 462 s.
126. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Bir kısım dematiaceous küf mantarlarının amfoterisin B, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, mikonazol ve 5-florositozin'e *in vitro* duyarlılıklarının araştırılması. *İnfeksiyon Derg*, 2001; 2: 215-220.
127. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Mantarlarda dimorfizm. *İnfeksiyon Derg*, 2000; 4: 569-578.
128. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. Management of deep *Candida* infection in surgical and intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 1994; 20: 522-528.
129. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Therapy of deep fungal infection in haematological malignancy. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 779-788.
130. Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, Buchnet T, de Pauw BE, Filler G, Ghannoum MA, Glauser M, Herbrecht R, Kauffman CA, Kohno S, Mart P, Meunier F, Mori T, Pfaller MA, Rex JH, Tubin RH, Solon J, Viscoli C, Walsh TJ, White M. International conference for the development of a concensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 43-59.
131. De Pauw B E. Practical Modalities for prevention of fungal infections in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 32-41.
132. Lortholary O, Dupont M. Antifungal prophylaxis during neutropenia and immunodeficiency. *Cin Microbiol Rev* 1997; 10: 477-504