

# PEDİATRİK HASTALARDA ANTİFUNGAL TEDAVİ STRATEJİLERİ

Ayper SOMER

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İSTANBUL  
ayper.somer@gmail.com

## ÖZET

*İnvazif mantar infeksiyonları özellikle immün süprese hastalarda önemli oranda mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. İnvazif mantar infeksiyonlarında klasik olarak amfoterisin B tedavisi kullanılmaktadır. Yakın zamanda geniş etki spektrumuna sahip yeni antifungal ajanlar kullanıma girmiştir. Bu yazıda antifungal ajanların özellikleri ve mantarları eradike etme etkinlikleri özetlenmektedir.*

**Anahtar sözcükler:** amfoterisin B, çocuk, invazif mantar infeksiyonu, kaspofungin, vorikonazol

## SUMMARY

### Antifungal Therapy Strategies in Pediatric Patients

*High morbidity and mortality persist for systemic fungal infections due to pathogenic yeast and molds. Historically, treatment of invasive fungal infections has consisted of amphotericin B. However, new therapeutic agents have recently been introduced. The focus of this review is on the efficacy of antifungal drugs separately and in combination with respect to the extent of killing the pathogen.*

**Keywords:** amphotericin B, caspofungin, child, invasive fungal infections, voriconazole

İnvazif mantar infeksiyonları immün sistemi baskılanmış hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olup sıklığı giderek artmaktadır<sup>(17,33,34,39,47)</sup>. Bu infeksiyonların erken ve doğru tanısı antifungal tedavinin zamanında başlanması ve gereksiz antifungal tedaviden kaçınılması açısından önemlidir. Pediatrik yaş grubunda da özellikle prematüre bebekler, yoğun bakım ünitesi hastaları, altta yatan maligniteler nedeniyle immün kompromize olan çocuklar ve kemik iliği veya solid organ nakli yapılan hastalar bu açıdan en riskli grubu oluşturmaktadır<sup>(6,15,36)</sup>. Bu yazıda pediatri pratiğinde en sık kullanılan antifungal ajanlardan ve bazı invazif mantar infeksiyonlarındaki tedavi stratejilerinden bahsedilecektir.

Erişkinlerde olduğu gibi çocuk hastalarda da invazif mantar infeksiyonlarının tedavisinde uzun yıllar altın standart ilaç olan ve 1958 yılında kullanıma giren amfoterisin B (AmB) ve daha sonraları keşfedilen 5-fluorositozin (5-FC) kullanılmıştır. 1980'lerin sonuna doğru tedaviye itra-

konazol ve flukonazol eklenmiştir. Daha sonraki yıllarda geliştirilen eski antifungal ajanların yeni formülasyonları (siklodekstrin-itrakonazol, lipozomal nistatin ve PEG amfoterisin B) ve tamamen yeni grup ilaçlar ile tedavi yaklaşımları da değişmiştir<sup>(16,23,35,39)</sup>. Antifungal ajanların etkinliğini belirleyen birçok etmen vardır: fungal virulans, ilaçların farmakokinetiği, infeksiyon alanına ulaşabilme yetenekleri, intrinsek veya edinsel fungal direnç ve konağın immün durumu arasındaki interaksiyonlar gibi. Antifungal ilaç seçiminde en önemli aşama ise fungisidal veya fungostatik ajanların belirlenmesidir. Örneğin nötropenik olgular da seçilecek antifungal ajanın fungisidal olması hastanın yaşaması açısından çok önemlidir<sup>(35)</sup>.

Fungal infeksiyonlarının tedavisinde başlıca 4 grup ilaç kullanılmaktadır:

1. Poliyen grubu antifungal ilaçlar (AmB)
2. Azol deriveleri (imidazoller ve triazololler)
3. Nükleik asit sentez inhibitörleri (5-fluorositozin)
4. Hücre duvarına etkili ajanlar (ekinokandinler)

## Pratikte sıkça kullanılan bazı antifungal ilaçların başlıca özellikleri:

### Poliyen grubu antifungal ajanlar (AmB):

Poliyen grubu ilaçlardan en eskisi olan AmB deoksikolat invazif mantar infeksiyonlarının tedavisinde onaylanmış standart ilaçtır ve geliştirilen yeni antifungal ajanların etkinlikleri ve güvenilirlikleri bu ilaçla karşılaştırılarak belirlenmektedir<sup>(46)</sup>. Lipofilik olan bu ajan fungal membranda yer alan en önemli sterol olan ergosterole bağlanır ve bu bağlanma sonrası membran permeabilitesi artar. Önemli katyonların kaybı sonucu hücre ölümüne neden olur. Ayrıca hücre metabolizmasını bozan oksidan aktivite gösterir<sup>(2,5)</sup>. Amfoterisin B hastaya verildikten sonra taşıyıcısından ayrılır ve % 90 oranında lipoproteinlere bağlanır ve özellikle retikuloendotelial sistem organları tarafından alınır. İdrara ve safraya çok yavaş salınımı olur ve yarılanma ömrü 15 güne kadar uzayabilir. Serum düzeyleri infüzyondan 1 saat sonra pik yapar ve üç günlük dozdan sonra serum düzeyleri kararlı hale gelir. İnvazif mantar infeksiyonlarında önerilen tedavi dozu 1-1.5 mg/kg/gündür<sup>(2)</sup>. AmB'nin etki spektrumu *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* türleri, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* ve *Paracoccidioides brasiliensis* gibi geniş bir etken yelpazesini kapsamaktadır<sup>(5)</sup>. Bu ajan fungal ergosterolün yanı sıra normal hücre membranlarında bulunan kolesterol ile de etkileşime girdiğinden akut ve kronik toksisite sıkıtır. Olguların % 80'inde infüzyona bağlı toksisite veya nefrotoksisite gelişmektedir. İlaç kesildikten sonra böbrek fonksiyonları normale dönmektedir<sup>(11,35)</sup>.

Konvansiyonel AmB'ye bağlı toksisiteyi azaltmak amacı ile ilacın lipid bazlı 3 farklı formülasyonu geliştirilmiştir: lipozomal AmB, AmB lipid kompleks ve AmB koloidal dispersiyon<sup>(49)</sup>. Çocuklarda bu ilaçlarla deneyim giderek artmaktadır. Lipid formülasyonlu bu ajanlar konvansiyonel amfoterisin B'ye oranla daha az nefrotoksiktir, infüzyona bağlı reaksiyonlar daha nadirdir ve daha yüksek dozlara ulaşabilmektedir. AmB lipid kompleks: 5 mg/kg/gün, AmB koloidal dispersiyon: 3-5 mg/kg/gün, liposomal AmB: 1-5 mg/kg/gün dozlarında

kullanılmaktadır. Her 3 preparat da konvansiyonel AmB ile eşdeğer etkinliğe sahip olup başta invazif aspergilloz olmak üzere invazif mantar infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir<sup>(35)</sup>. Buna ek olarak lipozomal AmB'nin febril nötropeni olgularında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen ateşin düşmediği durumlarda ampirik antifungal olarak kullanımı da onaylanmış ve rehberlere girmiştir<sup>(19)</sup>.

**Azol deriveleri (imidazoller ve triazol-ler):** Mantar hücre zarının yapı taşı olan ergosterol sentezini inhibe ederler. İlk kuşak triazol preparatlarından **flukonazol** sentetik yapı bir bis-triazol bileşiğidir. Etkisini sitokrom P-450 sistemine bağlı bir enzim olan lanosterol-14-alfa demetilaz enzimini etkileyerek gösterir<sup>(23,45)</sup>. Ergosterol sentezi bozulunca biriken metilize steroller, membrana bağlı hücre fonksiyonlarını bozarak hücrenin ölümüne yol açarlar. Flukonazolün geniş bir etki spektrumu vardır ve AmB'ye benzer. En önemli farklılık ise *Aspergillus* grubu mantarlara etkili olmamasıdır. Fazla kullanımları direnç oluşumuna yol açabilir. *Candida* türleri arasında *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis* ve *C.glabrata* kazanılmış direnç, *C.krusei* ise primer direnç gösterir. Yan etkileri sınırlıdır. Hafif transaminaz yüksekliği ve gastrointestinal bulgular bildirilmiştir<sup>(35,45)</sup>.

**İtrakonazol** sentetik bir dioksolan triazol bileşiğidir. Diğer azoller gibi lanosterol-14-alfa demetilaz enzimi üzerinden etki eder<sup>(7)</sup>. *Aspergillus* türleri, *B.dermatitis*, *Candida* türleri, *C.immitis*, *C.neoformans*, *H.capsulatum* ve benzeri mantarlara karşı etkilidir. Ancak biyoyararlanımı düzensiz olduğundan invazif mantar infeksiyonlarının tedavisinde kullanım sınırlıdır. Oral veya IV itrakonazol AmB tedavisine yanıtız veya bu tedaviyi alamayan pulmoner veya ekstrapulmoner aspergilloz olgularında kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Bu tedavinin etkinliği kontrolsüz klinik çalışmalarda gösterilmiş olsa da immün kompromize olgularda uzun tedavi sürelerine rağmen relapslar bildirilmektedir<sup>(4,31,35)</sup>.

**Vorikonazol** 2. kuşak yeni azol preparatlarından olup etki spektrumu en geniş olan azol grubu antifungaldir<sup>(9)</sup>. *Candida* suşlarına karşı fungostatik, *Aspergillus*'a karşı ise fungisidal

etkinlik gösterir<sup>(30)</sup>. Antifungal sitokrom P-450 sistemini inhibe ederek ergosterol biyosentezini durdurur<sup>(13)</sup>. Oral kullanımında emilimi iyidir ve plazmada en yüksek seviyeye 2 saatte ulaşır. Plazma proteinlerine % 65 oranında bağlanır ve yarı ömrü 6 saattir. Serebrospinal sıvıya geçişi iyidir<sup>(12)</sup>. Çocuklarda önerilen doz 4-6 mg/kg/doz, günde 2 kezdir. Vorikonazol kanıtlanmış *Aspergillus* infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenektir<sup>(18,43)</sup>. Bunun dışında ösofageal kandidiyazis ve invazif kandida infeksiyonlarında da kullanılabilir<sup>(35,44)</sup>. Olguların % 10-15'inde transaminaz yüksekliği ve geçici görme bozuklukları ve % 5'inde deri döküntüsü gelişebilir<sup>(30,35,45)</sup>.

**Posakonazol** 2.kuşak azollerden olup itra-konazolün hidroksile edilmiş şeklidir. Oral formu vardır ve etkinliği vorikonazolle aynıdır. Ayrıca nadir invazif mantar infeksiyonu etkenleri olan *Zygomycetes* ve *Fusarium* türlerine de etkilidir. Flukonazole göre *Candida* etkinliği 8 kat fazladır. Yarı ömrü 18-24 saat olup çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır<sup>(35,40,45)</sup>.

**Nükleik asit sentez inhibitörleri (5-fluorositozin):** Mantar hücre duvarında 5-fluorosile dönüşerek mantar hücresindeki RNA'da bulunan urasilin yerine geçer. DNA ve protein sentezini inhibe eder. Küf mantarlarına etkisi çok sınırlıdır ve maya mantarlarına da tek başına kullanıldığında direnç gelişimi sıktır. Bu nedenle tedavide AmB ile birlikte kullanımı önerilmektedir. Oral yol ile alındığında emilimi çok iyidir<sup>(39,47)</sup>.

**Hücre duvarına etkili ajanlar (ekinokandinler):** Son yıllarda yeni antifungal ilaç araştırmaları mantarın farklı bir yapısal komponentini hedefleyen ilaçlar üzerine odaklanmıştır<sup>(14)</sup>. Mantar hücre duvarı iyi bir hedeftir. İnsanda hastalık etkeni olan birçok mantarın duvarında, memelilerde bulunmayan kendilerine özgü komponentler vardır. Bu duvarın dış yüzünü mannopteinler, iç yüzünü 1,3-beta-D-glukan adlı bir polisakkarit oluşturur. Bu glukan hücre duvarının yapısal bütünlüğünden sorumludur<sup>(9,32,45)</sup>. Bu şekilde etki eden ilaçlardan ekinokandin grubundan kaspofungin asetat IV günde tek doz kullanılan ve sadece mantar hücre duvarında yer alan 1,3-β-glukan sentaz enzimini

inhibe ederek fungisidal etki gösteren bir ilaçtır<sup>(1,32)</sup>. Karaciğerden metabolize edilir ve yarılanma ömrü 9-10 saattir. Oral biyoyararlanımı düşük olduğundan IV verilmelidir<sup>(37)</sup>. Hafif-orta karaciğer hastalığında doz azaltılması gerekebilir<sup>(29)</sup>. Çocuklarda farmakokinetik farklılıklardan dolayı doz hesaplaması vücut ağırlığı yerine vücut yüzölçümüne göre yapılmalıdır<sup>(32,35)</sup>. Kaspofunginin ardından 2005 Mart ayında micafungin ve Şubat 2006'da da anidulafungin FDA onayını almışlardır. Kaspofungin Temmuz 2008'de 3 ay ve üzeri çocuklarda kullanım onayı alan ilk ekinokandin antifungaldir. Bu üç ajan yapısal olarak büyük farklılıklar göstermektedir ve bu nedenle farklı ilaç etkileşimleri ve farmakokinetiğe sahiptirler. Kullanım endikasyonlarında da farklılıklar olmakla birlikte antifungal etkinlikleri ve istenmeyen etkileri benzerdir. Başlıca kullanım alanları invazif kandida infeksiyonları ve kandidemi ile diğer tedavilere yanıt-sız veya tolere edemeyen invazif aspergilloz olgularıdır<sup>(10,21,24,32)</sup>.

Diğer ekinokandinlerden mikafungin ve anidulafungin de benzer etkinliğe sahip yeni ajanlardır<sup>(35)</sup>. Anidulafungin plazma proteinlerine % 99 oranında bağlanan ve çok hızlı olarak dolaşıma dağılan bir ajandır<sup>(42)</sup>. Hayvan çalışmalarında karaciğer, akciğer, böbrek ve dalak konsantrasyonları serumun 3-6 katı bulunmakla birlikte deri, kas dokusu ve BOS konsantrasyonları çok düşüktür. Pediatrik yaş grubunda (2-11 yaş) ve adolesanlarda (12-17 yaş) 0.75 mg/kg/gün ve 1.5 mg/kg/gün dozları erişkinlerdeki 50 ve 100 mg/gün dozları ile eşdeğer kan düzeyleri göstermektedir<sup>(3)</sup>. Anidulafungin kullanım onayı erişkinlerin invazif kandidiyazis ve ösofageal kandida infeksiyonları ile sınırlıdır. İnvazif kandidiyazis olgularında başarı oranı flukonazol ile kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur (% 76'ya % 60)<sup>(28)</sup>. Ösofageal kandidiyazis başarısı ise % 97 olarak bildirilmektedir.

Micafungin (Mycamine) ise % 99.5'i proteine bağlanır (özellikle albümin) ve çok az oranda metabolik değişime uğrar. Asıl atılım yolu fekal ekskresyondur. Böbrek yetersizliğinde veya karaciğer yetersizliklerinde (hafif veya orta) doz ayarlanmasına gerek yoktur<sup>(48)</sup>. 2-8 yaş arası çocuklarda micafunginin dağılımı ve klirensi büyük çocuk ve erişkinle benzerdir<sup>(20,50)</sup>.

Genellikle 2 mg/kg/gün dozu prematüre bebeklerde ve çocuklarda yeterli klinik yanıt sağlamaktadır.

Micafungin erişkinlerde immün kompromize hastaların invazif fungal infeksiyonların tedavisinde (invazif aspergilloz dahil) ve kök hücre nakli olgularının profilaksisinde etkili bulunmuştur<sup>(27,41)</sup>. Micafungin, Avrupa'da Nisan 2008'de çocuk ve yenidoğanlarda kullanım onayı almakla birlikte henüz FDA tarafından çocuk yaş grubunda bu onayı almamıştır.

### Sık rastlanan mantar infeksiyonlarında tedavi önerileri:

**İnvazif *Candida* infeksiyonlarında tedavi:** Doğada bulunan 150'tür *Candida*'dan sadece 10'u insanlarda hastalık yapabilmektedir. Yüzeysel mukoza, deri infeksiyonları, lokal invazif hastalık ve dissemine *Candida* infeksiyonlarına yol açmaktadırlar. Yeni azol ve ekinokandinlerin *Candida*'ya karşı etkinliği mükemmel olmasına rağmen invazif *Candida* infeksiyonlarında mortalite hâlâ yüksek devam etmektedir<sup>(47)</sup>. Tedavide temel ilke *Candida* infeksiyonu için risk oluşturan kaynağın ortadan kaldırılması, ikinci aşaması ise uygun antifungal tedavinin verilmesidir. Nötropenik olmayan yoğun bakım hastalarında santral kateter var ise kateterin çıkarılması temel yaklaşımdır. Febril nötropenik hastalarda ise kaynak genellikle gastrointestinal sistemde, barsakta translokasyon sonucudur. İnvazif kandidiazis tedavisinde geçmişte ilk kullanılan tedaviler flukonazol ve konvansiyonel amfoterisin B'dir. Ayrıca lipid bazlı amfoterisin preparatları, itrakonazol, vorikonazol de değişik çalışmalarda kullanılmış ilaçlardır. Ekinokandinlerin de iyi tolere edildiği ve kandidaya karşı fungisid etki gösterdiği bildirilmektedir. Ekinokandinler biyofilmden etkin olup genellikle diğer antifungaller ile additif etki göstermektedir<sup>(23)</sup>.

Çocukluk çağında nötropenik olgularda 2009 IDSA rehberlerinde ekinokandin (kaspofungin) veya liposomal amfoterisin B kullanımı önerilmektedir<sup>(26)</sup>. Daha önceden azol profilaksisi alan olgularda ampirik tedavide azol grubu antifungallerin kullanılmaması, ekinokandinlerin veya liposomal amfoterisin B tedavisi öneril-

mektedir. Non-nötropenik hastalarda ise 2009 IDSA rehberinde, yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve risk faktörleri olan tüm hastalarda ateş odağının bulunamadığı durumlarda ampirik tedavide kaspofungin ya da flukonazol kullanımı önerilmektedir<sup>(26)</sup>.

**İnvazif *Aspergillus* infeksiyonlarında tedavi:** *Aspergillus* doğada yaygın bulunan bir küf mantarı olmasına karşın infeksiyon ajanı olarak önem kazanması yakın zamanda, modern tıbbın gelişimi ile geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımının ve daha etkili immün süpresif tedavilerin sonucunda olmuştur<sup>(17,33,34,39)</sup>. Tedavi edilmeyen olgularda mortalite % 100 iken amfoterisin B tedavisi alan olgularda bu oran % 34'e inmiştir<sup>(8)</sup>. Major organ tutulumunda veya dissemine olgularda mortalite % 20-100 arasındadır. MSS tutulumu olan, diseminasyon gösteren veya valvüler infeksiyonlarda tedavi yanıtları çok azdır<sup>(17,33)</sup>.

İnvazif aspergilloz olgularında laboratuvar sonuçlarının tanıyı kesinleştirmesi beklenmeden tedavi başlatılmalıdır. Bu olgularda tedavi başarısı erken tanı, erken agresif sistemik antifungal tedavi ve immün fonksiyonların düzeltilmesine bağlıdır. *Aspergillus* türleri arasında antifungal ajanlara direnç giderek yaygınlaşmaktadır. Genellikle tedavinin sonlandırılması belli bir kümülatif doza ulaşmaktan çok altta yatan hastalığın durumu, aspergillozun yaygınlığı, nötropenin düzelmesi, immüno-süpresyonun derecesi ve organ veya kemik iliği nakli sonrası greft fonksiyonlarının normale dönmesi gibi bir çok faktöre bağlıdır. İdeal olarak aspergilloza bağlı gelişen klinik ve radyolojik bulgular tamamen düzelmelidir ve kültürler tamamen negatifleştikten sonra tedavi kesilmelidir. Başarılı tedavi için ilk 2 hafta yüksek doz verilmesi, bu aşamada başarı sağlanamazsa başka bir antifungale geçilmesi önerilmektedir<sup>(23,35,36)</sup>.

2008 IDSA kılavuzu amfoterisin B deoksikolatın sınırlı kaynaklara sahip az gelişmiş ülkelerde kullanımını önermektedir. Birinci basamak tedavisinde lipozomal amfoterisin B ve vorikonazol tedavileri birbirine yakın yanıt oranlarına sahiptir<sup>(22)</sup>. Kaspofungin diğer antifungal tedavilere reftakter ya da bu tedavileri tolere edeme-

yen pediatrik hastalar için bir diğer tedavi seçeneğidir. Kombinasyon tedavisi konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Azol ve ekinokandinler hücrenin farklı bölgelerini (hücre membranı ve hücre duvarı) hedeflediklerinden vorikonazol ve kaspofungin kombinasyonu dokudan aspergillusun temizlenmesinde çok etkilidir. Etkinliği arttırmak ve toksisiteyi azaltmak açısından bu kombinasyonlar avantajlı olabilir<sup>(25,38)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Arathoon E. Clinical efficacy of echinocandin antifungals, *Curr Opin Infect Dis* 2001;14(6):685-91.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00001432-200112000-00004>  
PMid:11964885
2. Atkinson AJ Jr, Bennett JE. Amphotericin B pharmacokinetics in humans, *Antimicrob Agents Chemother* 1978;13(2):271-6.  
PMid:646348 PMCID:352226
3. Benjamin Jr DK, Driscoll T, Seibel NL et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(2):632-8.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.50.2.632-638.2006>  
PMid:16436720 PMCID:1366891
4. Boogaerts M, Maertens J. Clinical experience with itraconazole in systemic fungal infections, *Drugs* 2001;61(Suppl 1):39-47.  
<http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200161001-00004>  
PMid:11219549
5. Brajtburg J, Powderly WG, Kobayashi GS, Medoff G. Amphotericin B: current understanding of mechanism of action, *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(2):183-8.  
PMid:2183713 PMCID:171553
6. Castagnola E, Bagnasco F, Faraci M et al. Incidence of bacteremia and invasive mycoses in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience, *Bone Marrow Transplant* 2008;41(4):339-47.  
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1705921>  
PMid:18026151
7. De Beule K, Van Gestel J. Pharmacology of itraconazole, *Drugs* 2001;61(Suppl 1):27-37.  
<http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200161001-00003>  
PMid:11219548
8. Denning DW, Marinus A, Cohen J et al. An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillois in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group, *J Infect* 1998;37(2):173-80.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453\(98\)80173-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(98)80173-4)
9. Ernst EJ. Investigational antifungal agents, *Pharmacotherapy* 2001;21(8 Pt 2): S165-74.  
<http://dx.doi.org/10.1592/phco.21.12.165S.34509>  
PMid:11501989
10. Ernst EJ, Klepser ME, Pfaller MA. Postantifungal effects of echinocandin, azole, and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*, *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(4):1108-11.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.44.4.1108-1111.2000>  
PMid:10722525 PMCID:89826
11. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience, *Rev Infect Dis* 1990;12(2):308-29.  
<http://dx.doi.org/10.1093/clinids/12.2.308>
12. Ghannoum MA, Kuhn DM. Voriconazole -better chances for patients with invasive mycoses, *Eur J Med Res* 2002;7(5):242-56.  
PMid:12069915
13. Goldstein JA, deMorais SM. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily, *Pharmacogenetics* 1994;4(6):285-99.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00008571-199412000-00001>  
PMid:7704034
14. Graybill JR. The echinocandins, first novel class of antifungals in two decades: will they live up to their promise? *Int J Clin Pract* 2001;55(9):633-8.  
PMid:11770362
15. Groll AH, Lerhrnbecher T. New antifungal drugs and the pediatric cancer patient: current status of clinical development, *Clin Pediatr* 2005;217(3):158-68.  
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-836502>  
PMid:15858708
16. Groll AH, Piscitelli SC, Walsh TJ. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds and putative targets for antifungal drug development, *Adv Pharmacol* 1998;44:3434-500.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1054-3589\(08\)60129-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1054-3589(08)60129-5)
17. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schnider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a

- university hospital, *J Infect* 1996;33(1):23-32.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453\(96\)92700-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(96)92700-0)
18. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis, *N Engl J Med* 2002;347(6):408-15.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020191>  
 PMid:12167683
  19. Hiemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions, *Clin Infect Dis* 1996;22(Suppl 2): S133-44.  
[http://dx.doi.org/10.1093/clinids/22.Supplement\\_2.S133](http://dx.doi.org/10.1093/clinids/22.Supplement_2.S133)  
 PMid:8722841
  20. Hope WW, Seibel NL, Schwartz CL et al. Population pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients and implications for antifungal dosing, *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(10): 3714-9.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00398-07>  
 PMid:17638696 PMCid:2043253
  21. Jones BL, McLintock LA. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical therapy, *N Engl J Med* 2005;352(4):410-4.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200501273520417>
  22. Karthaus M. Guideline based treatment of invasive aspergillosis, *Mycoses* 2010;53(Suppl 1):36-43.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01840.x>  
 PMid:20433655
  23. Meis JF, Verweij PE. Current management of fungal infections, *Drugs* 2001;61(Suppl 1):13-25.  
<http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200161001-00002>  
 PMid:11219547
  24. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis, *N Engl J Med* 2002;347(25):2020-9.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021585>  
 PMid:12490683
  25. Mukherjee PK, Sheehan DJ, Hitchcock CA, Ghannoum MA. Combination treatment of invasive fungal infections, *Clin Microb Rev* 2005; 18(1):163-94.  
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.18.1.163-194.2005>  
 PMid:15653825 PMCid:544182
  26. Pappas PG. Clinical practices guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2009;48(5):503-35.  
<http://dx.doi.org/10.1086/596757>  
 PMid:19191635
  27. Quieroz-Telles F, Berezin E, Leverger G et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial, *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(9):820-6.  
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31817275e6>  
 PMid:18679151
  28. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis, *N Engl J Med* 2007; 356(24):2472-82.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa066906>  
 PMid:17568028
  29. Sable CA, Nguyen BYT, Chodakewitz JA, DiNubile MJ. Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections, *Transpl Infect Dis* 2002;4(1):25-30.  
<http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3062.2002.01004.x>  
 PMid:12123423
  30. Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: a new triazole antifungal, *Ann Pharmacother* 2000;34(9): 1032-43.  
<http://dx.doi.org/10.1345/aph.19237>  
 PMid:10981251
  31. Slain D, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Intravenous itraconazole, *Ann Pharmacother* 2001;35(6):720-9.  
<http://dx.doi.org/10.1345/aph.10262>  
 PMid:11408991
  32. Somer A, Törün SH, Salman N. Caspofungin therapy in immunocompromised children and neonates, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9(3):347-55.  
<http://dx.doi.org/10.1586/eri.11.4>  
 PMid:21417874
  33. Steinbach WJ, Burgos A. Aspergillus and Aspergillosis, "Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (eds) Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed." kitabında s.2717-32 Saunders Elsevier, Philadelphia (2009).
  34. Steinbach WJ, Cramer RA. Aspergillus species, "Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3rd ed." kitabında s.1178-85, Churchill Livingstone, Philadelphia (2008).
  35. Steinbach WJ, Stevens DA. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis, *Clin Infect Dis* 2003;37 (Suppl 3):157-87.  
<http://dx.doi.org/10.1086/376523>  
 PMid:12975751
  36. Steinbach WJ, Walsh TJ. Mycoses in pediatric patients, *Infect Dis Clin North Am* 2006;20(3):663-78.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2006.06.006>

- PMid:16984874
37. Stone JA, Holland SD, Wickersham PJ et al. Single- and multiple dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men, *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(3):739-45.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.46.3.739-745.2002>  
 PMid:11850256 PMCID:127465
  38. Thomas F, Patterson MD. Concise reviews of Pediatric Infectious Disease: Combination antifungal therapy, *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:555-6.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200302000-00024>  
 PMid:12613460
  39. Tynan M, Aronoff SC. Aspergillus, "Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed." kitabinda s.1313-6, Saunders Elsevier, Philadelphia (2007).
  40. Uchida K, Yokota N, Yamaguchi H. In vitro antifungal activity of posaconazole against various pathogenic fungi, *Int J Antimicrob Agents* 2001;18(2):167-72.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00363-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00363-6)
  41. Van Burik J, Ratanatharathorn V, Stepan DE et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing stem cell transplantation, *Clin Infect Dis* 2004;39(10):1407-16.  
<http://dx.doi.org/10.1086/422312>  
 PMid:15546073
  42. Vehreschild JJ, Kümmerle T, Karthaus M, Cornely OA. Anidulafungin- state of affairs from a clinical perspective, *Mycoses* 2007;50(Suppl 1):38-43.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2007.01378.x>  
 PMid:17394608
  43. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children, *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(3):240-8.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200203000-00015>  
 PMid:12005089
  44. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever, *N Engl J Med* 2002;346(4):225-34.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200201243460403>  
 PMid:11807146
  45. Walsh TJ, Viviani MA, Arathoon E et al. New targets and delivery systems for antifungal therapy, *Med Mycol* 2000;38,(Suppl 1):335-47.  
 PMid:11204162
  46. Warnock DW. Amphotericin B: an introduction, *J Antimicrob Chemother* 1991;28(Suppl B):27-38.  
 PMid:1778890
  47. Weisse ME, Aronoff SC. Candida, "Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed." kitabinda s.1307-10, S Elsevier, Philadelphia (2007).
  48. Wiederhold NP, Lewis JS 2nd. The echinocandin micafungin: a review of the pharmacology, spectrum of activity, clinical efficacy and safety, *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(8):1155-66.  
<http://dx.doi.org/10.1517/14656566.8.8.1155>  
 PMid:17516879
  49. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities, *Clin Infect Dis* 1998;27(3):603-18.  
<http://dx.doi.org/10.1086/514704>  
 PMid:9770163
  50. Zaoutis TE, Benjamin DK, Steinbach WJ. Antifungal treatment in pediatric patients, *Drug Resist Update* 2005;8(4):235-45.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.drup.2005.06.005>  
 PMid:16054422

*Eş Zamanlı Oturum: Panel 16 sunuları*

**DAS**

Yöneten: **Bülent GÜRLER**

- El hijyeni  
**Murat GÜNAYDIN**
- Dezenfeksiyon ve dezenfektan seçimi  
**Şaban ESEN**
- Hastanelerde kişisel koruyucu giysiler, ekipmanlar ve kullanımları  
**Dilek ZENCİROĞLU**
- Düşük sıcaklıkta sterilizasyon yöntemlerinden hangisini seçelim ?  
**Duygu PERÇİN**