



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK KLİNİĞİNDE YATAN HASTALARDA
KULLANILAN İNTRAVENÖZ ANTİFUNGAL İLAÇLARIN ETKİ VE YAN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Cengiz YENİGÜL

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2013



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK KLİNİĞİNDE YATAN HASTALARDA
KULLANILAN İNTRAVENÖZ ANTİFUNGAL İLAÇLARIN ETKİ VE YAN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cengiz YENİGÜL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Solmaz ÇELEBİ

BURSA-2013

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii-iii
İngilizce Özet.....	iv-v
Giriş.....	1-26
Gereç ve Yöntem.....	27-29
Bulgular.....	30-63
Tartışma ve Sonuç.....	64-72
Kaynaklar.....	73-81
Ekler.....	82
Teşekkür.....	83
Özgeçmiş.....	84

ÖZET

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde Eylül 2009 - Mart 2013 tarihleri arasında yatan ve sistemik antifungal tedavi alanı 0 gün-18 yaş arasında değişen 302 olgu antifungal ilaç etki ve yan etkileri açısından prospektif olarak takip edildi. Olgular klasik amfoterisin-B (D-AmB), lipozomal amfoterisin-B (L-AmB), kaspofungin, flukonazol, vorikonazol tedavilerini aldılar. Tedavi başlangıcı, 48. saat, 7. gün, 14. gün ve tedavi kesiminde, lökosit, hemoglobin, trombosit, kreatinin, AST (Alanin Aminotransferaz), ALT (Aspartat Aminotransferaz), CRP (C-Reaktif Protein), GFR (Glömerüler Filtrasyon Hızı) değerleri takip edilerek forma kayıt edildi. Olguların klinik tanılarına göre yaş dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık arzettiğinden, antifungal ilaçların yan etkilerinin karşılaştırılması için olgular lösemi grubu, solid tümör grubu ve yenidoğan grubu olmak üzere 3 klinik gruba ayrıldı. Her ilacın tedavi süresince laboratuvar parametreleri izlendi. D-AmB alan hastaların, AST değerlerinde tedavi başlangıcına göre, 48. saat, 7. gün ve tedavi kesiminde değişiklikler saptandı. L-AmB alan hastalarda, tedavi başlangıcına göre, lökosit, trombosit, ANS (Absolü Nötrofil Sayısı) sayılarında saptadığımız değişiklikler olguların sıklıkla febril nötropenili hastalar olup, izlemde nötropenilerinin düzelmesi nedeniyle ortaya çıkan değişiklikler olarak yorumlandı. Flukonazol verilen olguların GFR sonuçlarında anlamlı değişiklikler saptandı. Flukonazol grubunda çoğunluk olarak yenidoğan bebekler olduğundan GFR'nin düşük bulunması, hasta grubu ile ilgili olarak değerlendirildi. Vorikonazol alan hastalarda, lökosit, trombosit, ANS sayılarında, hemoglobin değerlerinde, anlamlı değişiklikler saptandı. Bu grup olgular daha çok lösemi grubu hastalar olup nötropenisi olan hastalar olduğundan, lökosit, trombosit, ANS sayıları arasında farklılık hastaların zaman içinde nötropeni ve diğer kan hücrelerinin sayılarının tedavi ile düzelmesine bağlı olan değişiklikler olarak yorumlandı.

Kullanılan antifungallerde tespit edilen yan etkilere bakıldığında, ilaç grubu olgulara en sık rastlanan yan etki transaminaz artışı olarak saptanmıştır. Olguların kullandıkları ilaçlar yan etkileri bakımından karşılaştırıldıklarında D-AmB alan hasta grubu, hipopotasemi yan etkisi yönünden diğer ilaç gruplarından anlamlı farklılık göstermiştir. Toplam yan etki yönünden değerlendirildiğinde ilaç grupları arasında fark saptandı. D-AmB, toplam yan etkiler bakımından L-AmB, kaspofungin, flukonazol ve vorikonazol ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda fark saptandı.

Antifungallerin tedaviye yanıt ve ilaç değişim oranları incelendiğinde, D-AmB’de alerjik reaksiyonlar, kaspofungin, flukonazol ve vorikonazol’dan anlamlı oranda yüksek saptandı. Konvasyonel amfoterisin B ve flukonazol alan alan hastalarda diğer antifungal ilaçlarla karşılaştırıldığında tedaviye yanıtızsızlık anlamlı oranda yüksek bulundu. Hipopotesemi D-AmB grubunda diğer antifungal ilaç gruplarına göre anlamlı oranda yüksek bulundu. Transaminaz yüksekliği nedeni ile ilaç değişimi flukonazol grubunda diğer antifungal ilaç gruplarına göre anlamlı oranda yüksek bulundu. L-AmB kullanan iki olguda anafilaksi gözlemlendi. Antifungal başlanan olguların tümü aynı zamanda geniş spektrumlu antibiyotik tedavileride almakta idi, ayrıca glikopeptit yapıdaki antibiotik kullanan olgular da mevcuttu. Olgular glikopeptit yapıdaki antibiotikler kullanım yönünden karşılaştırıldılar, gruplar arasında, istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Antifungal tedavi verilen olguların %4,2’sinde kan kültüründe kandida üremesi saptandı.

Anahtar kelimeler: klasik amfoterisin-B (D-AmB), lipozomal amfoterisin-B (L-AmB), kaspofungin, flukonazol, vorikonazol.

SUMMARY

Evaluation of effects and side effects of intravenous antifungal medicine given to the patients who are internalized to Uludağ University Pediatric Clinics

In this study, 302 cases between the ages of 0 days to 18 years who were internalized and given systematic antifungal therapy in Uludag University School of Medicine Pediatrics Clinics from September 2009 to March 2013 has been studied prospectively according to medicine effects and side effects. Cases have been treated with classical amphotericin-B (D-AmB), liposomal amphotericin-B (L-AmB), caspofungin, fluconazole, voriconazole. Leukocyte, haemoglobin, thrombocyte, creatinine, AST (Aspartate transaminase), ALT (Alanin transaminase), CRP (C reactive protein), GFR (Glemerular filtration rate) values measured and recorded at the beginning, 48th hours, 7th days, 14th days and at the end of the treatment. Since age distributions are statistically significant according to clinical diagnosis of cases; they are grouped in three as leukaemia, solid tumors and newborns to compare the side effects of antifungal medicine. Laboratory parameters of each medicine have been monitored during the treatment. In AST values of the patients, who has taken D-AmB; changes were detected at 48th hours, 7th days and end of the treatment compared to start of treatment. The patients whose leukocyte, thrombocyte, ANC (Absolute Neutrophil Count) values changed compared to beginning of the treatment were mostly febrile neutropenic patients, and these changes were interpreted as results of healed neutropenia. Significant changes have been detected in the GFR results of cases who has taken fluconazole. Since fluconazole group is mostly newborns, low GFR levels were considered to be related to patient group. Significant changes at the leukocyte, thrombocyte,

ANS and haemoglobin values were detected with the patients who have taken voriconazole. Since these patients were from leukemia group and had neutropenia, the changes in the leukocyte, thrombocyte, ANS values are considered to be result of changes in neutropenia and other blood values with treatment in time.

The most revealed side effect in the drug group cases was detected as elevated transaminases in examining the side effects of used antifungal drugs. Medication of cases in comparison of side effects, D-AmB received patients' group revealed significant differences in terms of side effects of hypokalaemia rather than other drug groups. In comparison of total side effects, significant differences were detected between drug groups. In terms of overall side effects, statistically significant difference was found between D-AmB and L-AmB, caspofungin, fluconazole and voriconazole,

When we examined the response to treatment and the rate of change antifungal drugs, the rate of allergic reactions with D-AmB was detected significantly higher than caspofungin, fluconazole and voriconazole drugs. The rate of unresponsiveness to treatment in the patients receiving conventional amphotericin B and fluconazole was detected significantly high, compared with the patients receiving other antifungal drugs. Hypokalemia in the D-AmB group was found significantly higher than other antifungal drug groups. Medication change due to elevated transaminases, in the fluconazole group was found significantly higher than other antifungal drugs. Anaphylaxis was observed in two patients medicated with L-AmB. All patients who have started antifungal drug therapy were also receiving broad-spectrum antibiotics treatments at the same time and there were also some patients who were used glycopeptide antibiotics. No statistically significant difference was found between the groups in the comparison of use of glycopeptide antibiotics. Of the 4.2% patients given antifungal treatment, growth of candida in the blood cultures was detected.

Key words: classical amphotericin-B (D-AmB), liposomal amphotericin-B (L-AmB), caspofungin, fluconazole, voriconazole.

GİRİŞ

Antifungal bileşikler terapötik etkilerine göre iki ana grup altında sınıflandırılabilirler. Bunlardan ilkinisi sistemik etkisi olmayan direkt yüzeysel mantar enfeksiyonlarında kullanılan "topikal antifungal bileşikler" diğerini ise sistemik mantar enfeksiyonlarında kullanılan "sistemik antifungal bileşikler" oluşturmaktadır. Mantar enfeksiyonlarında sistemik tedavi 1950'li yıllarda griseofulvinin keşfi ile başlamıştır. Klasik Amfoterisin-B'nin (D-AmB) 1953 yılında keşfi ile sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisi mümkün olmuştur (1). Daha sonra bunu, 1957'de flusitozinin (2), 1960'larda azollerin ve triazollerin keşfi izlemiştir (3). Antifungal ajanların etkinliğini belirleyen fungal virulans, ilaçların farmakokinetiği, enfeksiyon alanına ulaşabilme yetenekleri, intrinsek veya edinilmiş fungal direnç ve konağın immün durumu arasındaki interaksiyonlar gibi birçok faktör vardır. Antifungal ilaç seçiminde en önemli aşama ise fungisidal veya fungostatik ajanların belirlenmesidir. Örneğin nötropenik olgularda seçilecek antifungal ajanın fungisidal olması hastanın yaşam şansı açısından çok önemlidir (4).

İnvazif mantar enfeksiyonları immün sistemi baskılanmış hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olup, sıklığı giderek artmaktadır (5-9). Bu enfeksiyonların 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, malignite nedeniyle immüno-compromize olan çocuklar ve kemik iliği veya solid organ nakli yapılan hastalar bu açıdan en riskli grubu oluşturmaktadır (10-12).

Son yirmi yılda pediatrik yaş grubunda invazif fungal enfeksiyonların hem görülme sıklığında ve hem de ciddiyetinde belirgin bir artış saptanmıştır (13,14).

Fungal enfeksiyonların tedavisinde başlıca 4 grup ilaç kullanılmaktadır:

1. Poliijen grubu antifungal ilaçlar (AmB)
2. Azol deriveleri (imidazoller ve triazoller)

3. Nükleik asit sentez inhibitörleri (5-fluorositozin)
4. Hücre duvarına etkili ajanlar (ekinokandinler)

Tablo-1: Antifungal ajanlar ve etki mekanizmaları (15)

GRUPLAR	İLAÇLAR	MEKANİZMA
Polienler	Klasik Amfoterisin-B Nistatin	Mantar hücre duvar geçirgenliğini bozar
Azoller	İmidazoller (Ketokanazol) Trizoller (Flukonazol, Itrakanazol, Vorikonazol, Posakanazol)	Ergosterol sentez inhibisyonu
Ekinokandinler	Kaspofungin Mikofungin	Beta (1,3) glukan sentez inhibisyonu
Primidin	Flusitozin	DNA ve RNA sentez inhibisyonu

Son yirmi yılda nozokomiyal mantar enfeksiyonlarının sıklığı giderek artmıştır. Sıklık artışı kemoterapi, transplantasyon, invaziv tıbbi yöntemler, geniş spektrumlu antibiyotikler, uzun süreli steroid, hemodiyaliz, parenteral beslenme uygulanan hasta sayısının artışına bağlıdır. Nozokomiyal mantar enfeksiyonlarının %80'i *Candida* türü mantarlara bağlıdır. Bu enfeksiyonların %50'sinden fazlası *Candida albicans* (*C. albicans*) ile geri kalanı *Candida glabrata* (*C. glabrata*), *Candida Parapsilosis* (*C. parapsilosis*), *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*), *Candida krusei* (*C. krusei*), *Candida Guilliermondii* (*C. Guilliermondii*) ve diğer *Candida* türleri ile oluşur. *Aspergillus* türü mantarlara bağlı invaziv mantar enfeksiyonu tüm invaziv mantar enfeksiyonlarının %4-5'inden sorumludur. Ancak bu ajana bağlı enfeksiyonlarda mortalite oranı %85'e kadar yükselmektedir (15).

Diğer bir nozokomiyal enfeksiyon etkeni olan *Fusarium* türleri özellikle hematolojik maligniteli hastalarda, kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda veya şiddetli yanığı olan hastalarda lokal invaziv, kateter ilişkili, alerjik bronkopulmoner ve disemine enfeksiyona neden olurlar. *Zygomycetes* (*Mucormycosis*) türleri sıklıkla altta yatan predispozan bir faktörün eşlik ettiği durumlarda beş ayrı klinik tabloya yol açar. En sık

rinocerebral ve pulmoner enfeksiyona neden olmakla beraber gastrointestinal, kutanöz ve dissemine enfeksiyon diğer klinik tabloları oluşturur. *Malassezia* türleri ile olan sistemik nozokomiyal enfeksiyonlar özellikle 1980'li yıllardan itibaren düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar ve total parenteral nütrisyon alan çocuklarda artan oranlarda görülmeye başlanmıştır. *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) inhalasyon yolu ile bulaşan fırsatçı bir mantardır. En fazla merkezi sinir sistemini tutarak alevlenme ve remisyonlarla seyreden kronik bir menenjitte yol açar. *Pseudallescheria boydii* ise immünsüpresif hastalarda yüksek mortalite ile sonuçlanan santral sinir sistemi tutulumu ve progresif dissemine enfeksiyona neden olan fırsatçı bir mantardır (15).

Antifungal tedavide kullanılabilecek ilaç sayısı halen çok sınırlıdır. Bu durumda mantar hücrelerine ait özellikler önemli rol oynamıştır. Ökaryotik yapıdaki bu organizmalara etkili, ancak memeli hücrelerinde toksik olmayan bileşiklerin bulunması zordur. Yine de son yıllarda antifungal tedavi alanında gelişmeler tedavide seçilecek ilaç spektrumunu oldukça genişletmiştir. Son yirmi yıldır antifungal tedavinin temelini hücre duvarının bütünlüğünü hedefleyen ilaçlar oluşturmuştur. Bu grup içinde polienler (amfoterisin B ve nistatin) ve azol türevleri (flukonazol ve itrakonazol) yer almaktadır. Son yıllarda bu ilaçlara karşı direnç gelişiminin gözlenmesi araştırmacıları mevcut ilaçlarda yeniliklere ve farklı mekanizmaları kullanan yeni antifungal ilaçların keşfine yöneltmiştir, araştırmalar mantar hücrelerinde mevcut ilaçların etki noktaları dışında kalan farklı yapısal komponentleri hedefleyen ilaçlar üzerine odaklanmıştır. Mantar hücre duvarı iyi bir hedeftir ve insanda hastalık nedeni olan birçok mantarın duvarında, memelilerde bulunmayan, kendilerine özgü komponentleri vardır ve bu yapılar yeni antifungallerin hedefleridir. Yeni klinik kullanıma giren ekinokandinler bu grup ilaçların öncülerindendir. Antifungal tedavide en uygun ilacın seçilmesi kararı klinisyenin zorlandığı durumlardan biridir. Bu durumda klinik deneyimler, hastanın bireysel özellikleri, aldığı diğer tedaviler, kullanılacak ilacın yan etkileri ve maliyet hesabı özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde önem kazanmaktadır (15). Geliştirilen üç adet amfoterisin-B lipid formülasyonlarının kullanımı onaylanmıştır: Lipozomal

amfoterisin-B (AmBisome; Vestar), amfoterisin-B lipid kompleksi (ABLC) (Abelcet) ve amfoterisin-B kolloidal dispersiyon (ABCD) (Amphotec ABD'de, Amphocil diğer yerlerde). Lipid taşıyıcı formlarının, deoksikolat preparatlarından daha fazla dozda kullanımı gerekir. Üç lipid taşıyıcılı amfoterisin-B formu farklı farmakolojik özelliklere ve tedavi yan etki oranlarına sahiptir (16-24).

Azollerden flukonazol, *C. krusei* ve bazı *C. glabrata* suşları dışındaki *Candida* türlerine, *Cryptococcus neoformans* ve bazı başka mantarlara etkilidir ve yıllarca tedavide ve profilakside kullanılmıştır (25). Son yıllarda antifungal ilaç gelişmesinde hızlı adımlar atılmış, yeni azoller ve ekinokandinler kullanıma girmiştir (25,26). Bunlardan vorikonazol ve kaspofungin ülkemizde ruhsatlanmıştır.

Tablo 2: Antifungal ajanların etki spektrumları (27)

Antifungal	Klinik etki spektrumu
D-AmB	<i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Sporotrix schenckii</i> , <i>Candida species</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Zygomycetes</i>
Flukonazol	<i>Candida</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>B. dermatitidis</i> , <i>H.capsulatum</i> , <i>C immitis</i> , <i>P. Brasiliensis</i>
Vorikonazol	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>B. dermatitidis</i> , <i>H.capsulatum</i> , <i>C. immitis</i> , <i>Malassezia species</i> , <i>Scedosporium</i> ,
Kaspofungin	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> (Etki spektrum dışındaki etmenler: <i>C. neoformans</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Zygomycetes</i>)

İnvazif *Candida* enfeksiyonlarında tedavi, doğada bulunan 150 tür *Candida*'dan sadece 10'u insanlarda hastalık yapmaktadır. Yüzeyel mukoza, deri enfeksiyonları, lokal invazif hastalık ve dissemine *Candida* enfeksiyonlarına yol açmaktadırlar. Yeni azol ve ekinokandinlerin *Candida*'ya karşı etkinliği mükemmel olmasına rağmen invazif *Candida* enfeksiyonlarında mortalite hâlâ yüksektir (9). Tedavide temel ilke *kandida* enfeksiyonu 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 sistem olup, translokasyon sonucu hastalık gelişmektedir. İnvazif kandidiazis tedavisinde geçmişte ilk kullanılan ilaçlar flukonazol ve D-AmB'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 biyofilmde etkin olup genellikle diğer antifungaller ile additif etki göstermektedir (28).

Çocukluk çağında nötropenik olgularda 2009 IDSA rehberlerinde ekinokandin (kaspofungin) veya L-AmB kullanımı önerilmektedir (29). Daha önceden azol profilaksisi alan olgularda ampirik tedavide azol grubu antifungallerin kullanılmaması, ekinokandinlerin veya L-AmB tedavisi önerilmektedir. Non-nötropenik hastalarda ise 2009 IDSA rehberinde, yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve risk faktörleri olan tüm hastalarda ateş odağının bulunmadığı durumlarda ampirik tedavide kaspofungin ya da flukonazol kullanımı önerilmektedir (29).

İnvazif Aspergillus enfeksiyonlarında tedavi, Aspergillus doğada yaygın bulunan bir küf mantarı olmasına karşın enfeksiyon ajanı olarak önem kazanması yakın zamanda, modern tıbbın gelişimi ile geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımının ve daha etkili immün süpresif tedavilerin sonucunda olmuştur (5-8). Tedavi edilmeyen olgularda mortalite %100 iken D-AmB tedavisi alan olgularda bu oran %34'e inmiştir (30). Major organ tutulumunda veya diseminasyon olgularda mortalite %20-100 arasındadır. MSS tutulumu olan, diseminasyon gösteren veya valvüler enfeksiyonlarda tedavi yanıtı oranları çok düşüktür (5,6).

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 dozla ilgili olmayıp, altta yatan hastalığın durumu, aspergillozun yaygınlığı, nötropeninin düzelmesi, immüno-süpresyonun derecesi, organ veya kemik iliği nakli sonrası greft

fonksiyonlarının normale dönmesi gibi bir çok faktöre bağlıdır. İdeal tedavi süresinde aspergilloza bağlı gelişen klinik ve radyolojik bulguların tamamen normale dönmesinden ve kültür üremelerinin tamamının negatifleşmesinden sonra ilaç kesilmelidir. Başarılı tedavi için ilk 2 hafta yüksek doz verilmesi, bu aşamada başarı sağlanamazsa başka bir antifungale geçilmesi önerilmektedir (4,11,28).

2008 IDSA kılavuzu D-AmB'nin sınırlı kaynaklara sahip az gelişmiş ülkelerde kullanımını önermektedir. Birinci basamak tedavisinde L-AmB ve vorikonazol tedavileri birbirine yakın yanıt oranlarına sahiptir (31). Kaspofungin diğer antifungal tedavilere refrakter ya da bu tedavileri tolere edemeyen 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 (32,33).

İlaçlar

Amfoterisin B (AmB deoksikolat = D-AmB = AmBd)

Gold ve arkadaşları tarafından 1953 yılında bir *Streptomyces nodosus* suşundan elde edilmiştir. Hayatı tehdit edici, progresif sistemik mantar enfeksiyonlarında en çok kullanılan ilaçtır (15). Poliyen grubu ilaçlardan en eskisi olan AmB deoksikolat invazif mantar enfeksiyonlarının tedavisinde onaylanmış standart ilaçtır ve geliştirilen yeni antifungal ajanların etkinlikleri ve güvenilirlikleri bu ilaçla karşılaştırılarak belirlenmektedir (34). AmB'nin etki spektrumu *A. fumigatus*, *B. dermatitidis*, *Candida türleri*, *C. immitis*, *C. neoformans*, *H. capsulatum* ve *P. brasiliensis* gibi geniş bir etken yelpazesini kapsamaktadır (35).

Lipofilik olan bu ajan fungal membranda yer alan en önemli sterol olan ergosterole bağlanır ve bu bağlanma sonrası membran permeabilitesi artar. Böylelikle mantar hücresi içindeki makro moleküller hücre dışına sızar, önemli katyonların kaybı sonucu hücre ölümüne neden olur. Ayrıca hücre

metabolizmasını bozan oksidan aktivite gösterir (1,35). Ampirik antifungal tedavide ilk seçenek genellikle AmB deoksikolatıdır (D-AmB). İlk olarak 1982 yılında tedaviye D-AmB eklenen hasta grubunda invaziv fungal enfeksiyon riskinin azaldığı gösterilmiş, 1989 yılında bu sonuçlar daha geniş bir hasta sayısı içeren randomize bir çalışmada doğrulanmıştır (36,37). D-AmB'nin toksisitesi nedeniyle son yıllarda başka antifungal ilaçlar ampirik tedavide D-AmB'ye alternatif olarak değerlendirilmiştir. Lipid formülasyonların etkinliğinin genel olarak D-AmB ile aynı, ancak nefrotoksikite riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (38,39). İki randomize klinik araştırmada tedavi altında fungal enfeksiyon gelişme riski L-AmB ile D-AmB'ye göre daha düşük bulunmuştur (38,39). Miligram bazında D-AmB'nin lipid formülasyonları konvansiyonel formuna oranla 15-25 kat daha pahalıdır. Bu bileşiklerin D-AmB'ye göre daha yüksek dozlarda kullanıldığı dikkate alındığında maliyet daha da artacaktır. Bu nedenle lipid formülasyonların sıklıkla aşağıda belirtilen endikasyonlarda kullanılması önerilir.

- Başlangıç serum kreatinin değerinin $\geq 2,0$ mg/dL veya kreatinin klerensinin < 40 mL/dakika olması ve tedavi sırasında serum kreatininde artma (2,0 mg/dL'ye kadar) veya kreatinin klerensinde azalma (< 40 mL/dakika), birlikte birden fazla sayıda nefrotoksik ajanın kullanılması.
- Kullanım sırasında kontrol edilemeyen ve tolere edilemeyen ciddi reaksiyonlar olması (maksimum premedikasyona karşın kontrol edilemeyen ve ilacın verilmesini engelleyen infüzyonla ilişkili yan etkiler, maksimum elektrolit replasmanına karşın ağır hipokalemi ve/veya hipomagnezemi vb.)

D-AmB hastaya verildikten sonra taşıyıcısından ayrılır ve %90 oranında lipoproteinlere bağlanır ve özellikle retiküloendotelial 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 enfeksiyonlarında önerilen tedavi dozu 0,5-1,5 mg/kg/gün dır (40).

D-AmB'nin toksisitesi klinik kullanımını sınırlandırıcı en önemli faktördür. D-AmB oral yoldan alındığında absorbe olmaz, bu nedenle intravenöz (IV) uygulama şarttır. Ayrıca santral sinir sistemi enfeksiyonlarında intratekal olarak, ağız içi enfeksiyonlarında ve sistitte mesane irrigasyonunda topikal olarak da kullanılabilir. D-AmB'nin ilk yarı ömrü 24-48 saattir. Ancak terminal yarı ömrü 15 gün kadar uzun olabilir. Bu durum, ilacın perifer dokulardan yavaş salıverildiğini düşündürür. D-AmB'nin doku ve vücut sıvılarındaki dağılımı iyi değildir, fakat akciğer, karaciğer, dalak ve böbrek dokusundaki düzeyleri birçok mantar için minimal inhibitör konsantrasyonun üzerindedir. Beyin omurilik sıvısındaki dağılımı plazma düzeyine göre %2 ile %4 oranında iken yenidoğanlarda bu oran daha yüksek düzeylerde olabilir. İlaç esas olarak böbrekler ve safra yoluyla atılır, ancak yaklaşık %75'inin metabolizması kesin olarak bilinmemektedir. Yan etki olarak nadiren anafilaksi gelişmektedir, bu nedenle ilaç verilmeden önce olası anafilaksi için gerekli önlemler alınmalıdır. Uygulamada hastaların yaklaşık %20'sinde infüzyona bağlı ateş, titreme, bulantı, kusma, baş ağrısı ve hipotansiyon şeklinde bulguların ortaya çıktığı bir reaksiyon gelişebilir. Bu reaksiyonun nedeni tam olarak bilinmemektedir, ancak sitokin salıverilmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Oluşan bu infüzyon bağımlı reaksiyonu önlemek için çeşitli ön tedavi (premedikasyon) rejimleri uygulanmaktadır. Hastalara infüzyondan 30 dakika önce ve 4 saat sonra parasetamolün tek olarak veya difenhidraminle kombine uygulanması sıklıkla ateş reaksiyonunu önleyebilmektedir. Hidrokortizonun infüzyon solüsyonuna eklenmesi de (amfoterisin her 1 mg için 1 mg, maksimum 25 mg) ateş ve diğer sistemik reaksiyonların önlenmesinde etkili olabilir. Meperidin ve ibuprofen ise bu premedikasyon tedavisine cevap vermeyen çocuklarda alternatif bir tedavi seçeneğidir. Meperidin özellikle titreme reaksiyonunun önlenmesinde etkilidir. Tüm premedikasyon tedavisine rağmen önlenemeyen infüzyon bağımlı reaksiyon durumlarında ilacın 4-6 saat gibi yavaş infüzyonla verilmesi denenebilir. Öte yandan, 45-60 dakika gibi kısa sürede infüzyon ile de yan etkilerin değişmediğini gösteren çalışmalar vardır. D-AmB'nin bir diğer önemli toksisitesi de doz bağımlı oluşan nefrotoksisite ve kemik iliği süpresyonudur.

(15). Kemik iliği baskılaması sonucu olarak lökopeni, trombositopeni şeklinde yan etkileri de görülebilmektedir. Bu ajan fungal ergosterolün yanı sıra normal hücre membranlarında bulunan kolesterol ile de etkileşime girdiğinden akut ve kronik toksisite sıklığıdır. D-AmB'nin nefrotoksik etkisi %80 hastada gözlenmektedir (41). İlaç kesildikten sonra böbrek fonksiyonları normale dönmektedir (4,42). İlacın renal arterler üzerine direkt vazokonstriktör etkisi ile böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon azalır. Tubüler toksisite sıklıkla hipokalemi ve hipomagnezemiyle seyreder. Anemi bir diğer sık rastlanan yan etkidir ve eritropoetin sentezinin baskılanmasına bağlı olabileceğine inanılmaktadır. Bazı çalışmalarda her dozdan önce 10-15 ml/kg serum fizyolojik infüzyonu şeklinde sodyum uygulamasıyla nefrotoksitenin azaltılabileceği gösterilmesine rağmen bu tedavi ile hipokaleminin şiddetlenmesi klinik uygulamasını sınırlandırmaktadır. Diğer az görülen yan etkiler; deliryum, konfüzyon, konvülsiyon, lökopeni, trombositopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme, sarılık, infüzyon yapılan damarda flebitis ve steatoreidir. D-AmB'nin başlıca kullanım alanları invaziv kandidiyazis, kriptokokal enfeksiyon, aspergillozis ve endemik mantar hastalıklarıdır. *C. albicans*'a karşı henüz bir direnç bildirilmemesine rağmen diğer *Candida* türleri özellikle *C. lusitanae* suşları D-AmB'ye dirençli veya tolerandır. Yanı sıra, *P. boydii* ve *Fusarium* türlerinin bu bileşiğe genellikle dirençli olduğu bilinmektedir. Günlük D-AmB dozu, konakçının durumuna ve enfeksiyonun yaygınlığına bağlıdır. Genellikle *C. albicans* enfeksiyonlarında 0.5-1 mg/kg/gün şeklinde uygulama yeterlidir fakat *C. albicans* türleri dışındaki *Candidalar* için daha yüksek doz uygulamaları gerekebilir. *Aspergillus* ve *Zygomycetes* (*Mucormycosis*) türlerine bağlı enfeksiyonlarda doz genellikle 1 mg/kg/gün şeklindedir, ancak klinik cevaba göre 1.5 mg/kg/gün dozuna kadar çıkmak gerekli olabilir. Bu şekilde yüksek doz uygulamalarında nefrotoksisite daha sık görülür. Tedavi süresi altta yatan hastalığa, klinik ve laboratuvar bulgularındaki değişime göre ayarlanır (15).

D-AmB'nin lipid formülasyonları

D-AmB'ye bağlı toksisiteyi azaltmak amacı ile ilacın lipozomal AmB, AmB lipid kompleks ve AmB kolloidal dispersiyon olmak üzere lipid bazlı 3

farklı formülasyonu geliştirilmiştir (43). Çocuklarda bu ilaçlarla deneyim giderek artmaktadır. Lipid formülasyonlu bu ajanlar konvansiyonel D-AmB'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 D-AmB ile eşdeğer etkinliğe sahip olup başta invazif aspergilloz olmak üzere invazif mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir (11). 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 (44).

Lipid formülasyonlar intravenöz uygulamadan sonra retiküloendotelyal sistemde yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Monositler, makrofajlar ve plazma lipoproteinleri lipid komplekslerin enfeksiyon alanına transportunda rol oynarlar. Bu nedenden dolayı konvansiyonel D-AmB'ye göre enfeksiyon alanındaki doku konsantrasyonları daha yüksek buna karşılık serum konsantrasyonları daha düşüktür. Lipid bileşiklerin böbrek dokusundaki dağılımları çok azdır ki bu da böbrek toksisitelerinin az olmasında rol oynar.

L-AmB klinik çalışmalar yapılan tek gerçek lipozomal preparattır. Klinik çalışmalarda, *Candida* ve *Aspergillus* türleriyle gelişen sistemik enfeksiyonlarda ilacın etkinliği gösterilmiştir. Tavsiye edilen başlangıç dozu 3-5 mg/kg'dır, iki saatin üzerinde infüzyonla verilmesi önerilmektedir, fakat tolere edebilen olgularda infüzyon süresi bir saate kadar inilebilir. Aspergillozis enfeksiyonlarında ise çok daha yüksek doz uygulamaları gerekebilir. Amfoterisin B lipid kompleksi Amerika Birleşik Devletleri'nde klinik kullanım için ilk onay alan lipid formülasyondur. Önerilen doz 5 mg/kg'dır. İki saatin üzerinde infüzyonla verilmesi tavsiye edilmektedir. Amfoterisin B lipid kompleksinin D-AmB'ye göre daha az nefrotoksik olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmesine rağmen klinik kullanımında serum potasyum seviyesinin ve böbrek fonksiyon testlerinin yakın takibi gerekmektedir. Amfoterisin B koloidal dispersiyon Amfoterisin B ile kolesterol sülfatın 1/1 oranında karıştırılmış kompleksidir. İnsan çalışmaları, nefrotoksitenin D-AmB'ye göre

daha az geliştiğini ortaya koymaktadır. Tavsiye edilen başlangıç dozu 3-4 mg/kg'dır, fakat 6 mg/kg'a kadar doz artırımı yapılabilir. İnfüzyon süresi 2.5 mg/kg/saattir. Eğer infüzyon süresi 2 saati geçerse infüzyon torbası her 2 saatte bir sallanmalıdır. Lipit formülasyonların infüzyonu sırasında D-AmB infüzyonu sırasında görülen yan etkilerin tümü değişik sıklıkta görülebilir. Bütün bu bulgular ele alınıp incelendiğinde, Amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarının D-AmB kadar etkili, ama nefrotoksisitenin daha az olduğu söylenebilir. Lipid formülasyonlarla tedavi maliyeti bahsedilen bu avantajı dezavantaja dönüştürmekte ve kullanım kararı verilmesinde üzerinde düşünülmesi gereken en önemli konuyu oluşturmaktadır. Pediatrik yaş grubunda yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda bu ilaçlarla tedavi maliyetinin D-AmB'ye göre 10 ila 60 kez daha masraflı olduğu görülmüştür. Tedavi maliyeti yanı sıra bu bileşiklerin D-AmB'ye göre etkinliklerinin üstün olduğunu gösteren randomize kontrollü çalışmalar da yetersizdir. Bu sonuçlar göz önüne alındığında bu formülasyonların klinikte kullanımları özellikli olgularla sınırlandırılmalıdır. Bu olgular 3 kategoride toplanabilir:

- 1) Tam doz D-AmB tedavisine yanıt vermeyen hastalar,
- 2) Böbrek fonksiyonları bozuk olan veya D-AmB tedavisi altında bozulan (serum kreatinini ≥ 2 mg/dL) hastalar ve renal transplant alıcıları,
- 3) Premedikasyon tedavisine rağmen şiddetli infüzyon ilişkili reaksiyon gelişen hastalar. Bu endikasyonlar dışında bu bileşiklerin yaygın bir şekilde kullanımı rasyonel bir yaklaşım değildir (15).

Azol grubu antifungal ajanlar

Ergosterol pek çok fungusta birincil sterol olarak bahsedilmekle birlikte tüm funguslar tarafından sentezlenmez. Ayrıca ergosterol sentezi sadece funguslara da özgü değildir. Ancak fırsatçı enfeksiyonlara neden olan pek çok fungus ergosterolü birincil sterol olarak sentezlemektedir. Azoller, lanosterolün ergosterole çevrilmesinden sorumlu olan fungal sitokrom P450 3A'ya bağımlı C 14-demetilaz enzimini inhibe ederler. Böylece fungal hücre membranında ergosterol biyosentezi durdurulmuş olur (45). Bu grup içerisinde imidazol ve triazol olmak üzere iki alt grup vardır. Yan etkileri diğer antifungal ajanlara göre daha azdır, fakat fazla kullanımları direnç oluşumuna

yol açmıştır. *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* enfeksiyonlarında kazanılmış direnç gelişebilir, *C. krusei*'de ise primer direnç vardır. "Sentry antimicrobial surveillance program 1997" verilerine göre candidaların yalnızca %87'si flukonazole ve %67'si itraconazole hassastır (15). Birçok tür bütün azollere çapraz dirençlidir. Bu durum araştırmacıları azol grubu antifungal ilaçlarda yenilik arayışına yönlendirmiştir. Vorikonazol ve posakonazol bu grupta yeni geliştirilen ilaçlardır.

Triazoller

Mantar hücre zarının yapı taşı olan ergosterol sentezini inhibe ederler. Bu grup içinde yer alan flukonazol ve itraconazol *C. neoformans*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*, *P. brasiliensis* ve *S. schenckii* gibi mantarlara etkili geniş spektrumlu azol derivelidir. Bu ajanlar ayrıca *C. albicans* ve *C. tropicalis* suşlarına karşı da oldukça etkindirler. Flukonazolün geniş bir etki spektrumu vardır ve D-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, bu grup içinde yer alan itraconazol ise Aspergillus enfeksiyonlarında kullanılabilecek yegane azol derivesini oluşturmaktadır. İlk kuşak triazol preparatlarından flukonazol sentetik yapılı bir bis-triazol bileşiğidir. Etkisini sitokrom P-450 sistemine bağlı bir enzim olan lanosterol-14-alfa demetilaz enzimini etkileyerek gösterir (28,46). Ergosterol sentezi bozulunca biriken metilize steroller, membrana bağlı hücre fonksiyonlarını bozarak hücrenin ölümüne yol açarlar.

Flukonazol

Flukonazol düşük molekül ağırlıklı triazol yapısında bir antifungaldir, oral ya da parenteral kullanılabilir (47,48). Yüzde 90'ı plazmada proteinlere bağlanmaksızın serbest olarak dolaşır. Karaciğerde metabolizasyonu azdır, yaklaşık %80'i idrarda değişmeden, %11'i metabolitler halinde, %2'si ise feçesle atılır. Renal bozukluklarda eliminasyonu belirgin olarak azalır, karaciğer sirozlu hastalarda da plazma klirensinin azaldığı saptanmıştır (47).

Ampirik antifungal tedavide flukonazol kullanımı ile ilgili prospektif randomize kontrollu çalışmalar vardır (49,50). Ancak *C. krusei*'de intrinsek flukonazol direncinin bulunması, başta *C. glabrata* olmak ezitli *Candida* suşlarında flukonazole direnç saptanması ve *Aspergillus* gibi kf mantarlarına etkili olmaması ampirik tedavinin planlanmasında göz önünde bulundurulmalıdır. Antifungal profilakside flukonazol kullanılmış ise, hasta *C. krusei*, *C. glabrata* ya da flukonazole dirençli olduğu saptanmış bir maya ile kolonize ise, ilgili merkezde flukonazole direnç oranı yüksek ise, kf mantarlarına bağlı sinüs veya pulmoner enfeksiyonu düşündüren belirti ve/veya bulgular varsa ampirik tedavide flukonazol önerilmez. Hastada invaziv pulmoner aspergillozis olup olmadığının belirlenmesinde klinik ipuçları çok önemli ve yol göstericidir (51).

Flukonazol, *C. krusei* ve *C. glabrata*'nın neden olduğu enfeksiyonlar hariç pek çok kandida enfeksiyonunun tedavisinde D-AmB kadar etkilidir (35). Ketokonazol, flukonazol ve diğer azol grubu ilaçlar özellikle flukonazol, D-AmB'den daha az toksik olması ve sistemik enfeksiyonların önlenmesinde ve AIDS'li hastalarda mukozal kandidiyazis ve kriptokokkal menenjit tedavisinde önemli bir yer tutması nedeniyle D-AmB'ye alternatif olmuşlardır. Ancak son çalışmalar, fungusların bu ilaçlara karşı rezistans geliştirdiğini göstermektedir (30,52-54).

Yan etkileri sınırlıdır. Hafif transaminaz ykseklėi ve gastrointestinal bulgular bildirilmiştir (4,46). Yan etkiler daha çok immunsuprese hastalarda, özellikle AIDS'li hastalarda ve uzun süreli yüksek doz flukonazol kullanımında ortaya çıkmaktadır. En sık bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler gözlenir, fakat bu semptomlar nadiren tedavinin sonlandırılmasına neden olurlar. Nadiren hepatit gelişebilir. Diğer yan etkiler arasında alopesi, konvülziyonlar, trombositopeni ve lökopeni yer alır (47,55,56). Alerjik reaksiyonlar, morbiliform döküntü, eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz ve eksfoliyatif dermatit gelişebilir. Flukonazole bağlı ürtiker ve anafilaksi de bildirilmiştir (55).

Flukonazolün emilimi mide asiditesine bağlı değildir. A veya tok alınabilir; antiasitler, H₂ blokerler ve asit pompa inhibitörleri ile etkileşmez

(57,58). Flukonazol hem CYP 3A4 hem de CYP 2C9 izoformlarını inhibe eder.

Sitokrom P-450 Enzimleri, ilaç etkileşimlerini daha iyi anlayabilmek için sitokrom P-450 enzim sistemini tanımak gerekir. Sitokrom P-450 izoenzimleri hem içeren bir grup proteindir. Karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulumunda en yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Aynı zamanda ince barsak hücrelerinde yüksek; böbrekler, akciğer ve beyinde de düşük oranda mevcuttur. Bugün en azından 12 sitokrom P-450 gen ailesi ve 31 fonksiyonel gen ürünü tanımlanmıştır. İnsanlarda ilaçların metabolizasyonunda rol alan başlıca sitokrom P-450 izoformları CYP 3A4, CYP 2D6, CYP 1A2, CYP 2C9 ve CYP 2C19'dur. CYP 3A4 karaciğer ve barsaktaki sitokrom enzimlerinin %60-70'ini oluşturur. Bazı ilaçlar birden fazla izoform ile metabolize olabilirler. Yine bazı ilaçlar substratı olmadığı bir enzimi indükleyebilir, ya da inhibe edebilir (59).

Flukonazol terfenadin, astemizol gibi antihistaminiklerin, GIS motilite ajanı olan sisapridin serum düzeylerini artırarak kardiyak toksisite ve ölümlere neden olabilir; bu ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir (58-60). Rifampisin flukonazolün serum düzeyini azaltırken, hidroklorotiyazid artırır (59).

Triazollerin diğer ilaçlarla olan etkileşimi klinik kullanımda önem kazanmaktadır. Birlikte kullanıldıklarında serum warfarin, fenitoin ve siklosporin düzeyleri yakından izlenmelidir. Ayrıca QT aralığı üzerine etkili sisaprid, terfenadin ve astemizol gibi ilaçlarla birlikte kullanımında ölümcül kardiyak yan etkilerle karşılaşabilir. Son yıllarda özellikle flukonazolün tedavi ve profilaksiste yaygın şekilde kullanımı maya mantarlarının adım adım direnç geliştirmesine neden olmuştur. Direnç özellikle uzun süreli orofarinks ve özefagusdaki kandida enfeksiyonu nedeniyle tedavi alan veya uzun süreli profilaktik flukonazol tedavisi verilen HIV ile enfekte bireylerde ve transplant hastalarında bildirilmiştir. Lipofilik yapıdaki biyoyararlanımı bozuk olan ketokonazol ve itraconazole göre nispeten daha küçük, suda eriyebilen bir moleküldür ve hızla yüksek oranda absorbe olur. Oral veya parenteral olarak kullanılır ve serum proteinlerine düşük oranda bağlanır. Santral sinir sistemi

enfeksiyonlarında serebrospinal sıvı konsantrasyonu serum düzeyinin %70-90 seviyelerine ulaşır. Böbreklerde büyük oranda metabolize olur. %80'i değişmeden idrarla atılır ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir. Enfeksiyonun şiddetine göre 2-8 mg/kg/gün, günde tek doz şeklinde uygulanır. Flukonazol immünsüpresif hastalarda orofarinks ve özefagus kandidiyazisi tedavisinde oldukça etkindir. D-AmB tedavisine cevap vermeyen dissemine veya hepatosplenik kandidiyazisi olan bazı nötropenik hastalarda da bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. AIDS'li hastalarda akut kriptokokal menenjit tedavisinde D-AmB'ye alternatif bir ilaçtır ve bu hastalarda relapsın önlenmesinde güvenle kullanılabilir.

Günümüzde yeni antifungal bileşiklere ulaşmak üzere, çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmekle birlikte, antifungal bileşiklere karşı gelişen rezistans mekanizmaları da araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Bu rezistans mekanizmaları arasında antibiyotik modifikasyonu, hedef modifikasyonu, hedef inhibisyonunu takiben fonksiyonel telafi ve intrasellüler ilaç birikmesinde farklılaşma sayılabilir. Bunlardan ilki antibiyotik sınıfları için yaygın olmakla birlikte, hedef modifikasyonu ise azol antifungaller de dahil olmak üzere 5-fluorositozin için bildirilmektedir. Azol türevlerine karşı gelişen rezistansın muhtemel nedeni; hücre dışına aktif akış sonucu, intrasellüler ilaç konsantrasyonundaki azalma ile açıklanmaktadır. Patojenik funguslara karşı antifungal aktivite göstermemekle birlikte dışa akış pompa inhibitörleri olarak nitelendirilen bu bileşikler üzerindeki çalışmalar oldukça yeni bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır (30).

Vorikonazol

Vorikonazol 2. kuşak yeni azol preparatlarından olup etki spektrumu en geniş olan azol grubu antifungaldir (61). Candida, Aspergillus, Cryptococcus ve Fusarium gibi klinik önemi olan fungal patojenlere etkili geniş spektrumlu bir triazol derivativesidir (15). Candida suşlarına karşı fungostatik, Aspergillus'a karşı ise fungisidal etkinlik gösterir (62). Antifungal sitokrom P-450 sistemini inhibe ederek ergosterol biyosentezini durdurur (63). 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 (64). Vorikonazol'un oral ve iv formölasyonlarının beyin omurilik sıvısı da dahil olmak üzere vücut sıvılarına oldukça iyi dağıldığı bildirilmiştir (65).

Çocuklarda önerilen doz 4-6 mg/kg/doz, günde 2 kezdir. Vorikonazol kanıtlanmış Aspergillus enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenektir (66,67). Bunun dışında özofageal kandidiyazis ve invazif kandida enfeksiyonlarında da kullanılabilir (4,68).

Vorikonazol, flukonazolden türetilmiş sentetik bir triazoldür. Sitokrom P450 sistemini kullanarak ergosterol sentezini inhibe eder. Yapısal değışiklikler sonucunda hedef enzim lanosterol demetilazı inhibe edici aktivitesi artmış ve spektrumu genişlemiştir (25,26). Vorikonazol, *C.krusei* ve *C.glabrata* dahil Candida türleri, Aspergillus türleri, *C.neoformans*, dimorfik mantarlar, *Fusarium* türlerine etkili, buna karşılık *Zygomycetes*'e etkisizdir. Hem oral hem de parenteral formölasyonu vardır. Oral biyoyararlanımı doza bağılı olarak %90'a ulaşır. Plazma proteinlerine yaklaşık olarak %58 oranında bağlanır; %2'den azı değışmeden idrarla atılır. Hepatik klirens sitokrom p450 sistemini kullanarak olur. Hayvan modellerinde serebrospinal sıvıya ve santral sinir sistemine geçişi iyidir. Hafif ya da orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda standart dozun % 50'si kullanılmalıdır. Ağır hepatik yetmezlikte kullanımıyla ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmez. Hemodiyalizle uzaklaştırılmaz.

Vorikonazol ile akut invaziv pulmoner aspergillozis tedavisinde %50 oranında tam/kısmi yanıt elde edilmiştir (69). Serebral aspergillozis %90'ı aşan oranda fatal seyreden bir enfeksiyondur. Son yıllarda vorikonazol ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (70,71). Kesin veya olası serebral aspergillozis nedeniyle vorikonazolle tedavi edilen 81 hastanın retrospektif sonuçları incelendiğinde %35 tam veya kısmi yanıt elde edildiği, aspergilloze bağılı ölümlerin %46 olduğu, buna karşılık serebral aspergillozisli hastaların %31'inin yaşadığı bildirilmektedir (72). Hepatosplenik kandidiyazis dahil yaygın kandida enfeksiyonlarında vorikonazol ile çok başarılı sonuçlar bildirilmiştir (25,26). İnvaziv fusariyozis ve skedosporiozis tedavisinde de "Food and Drug Administration (FDA)" onayı almıştır (25).

Vorikonazolun birçok ilaçla etkileşimi bulunmaktadır. Rifampin, karbamazepin ve uzun etkili barbitüratlarla kullanıldığında klirensi artarak, vorikonazol düzeyleri düşer. Rifampin ile kullanımı ABD'de kontrendike olup, Avrupa'da doz ayarlaması ile kullanılabilir. Vorikonazol sitokrom CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4 enzimlerini kullanır. Terfenadin, asetamizol, sisaprid, pirozolid ve kinidin klirensinde azalmaya neden olur. Bunun sonucunda Q-T intervalinde uzama riski artar. Ergot alkaloidlerinin klirensi azalır, ergotizm riski artar. Siklosporin, takrolimus, warfarin, oral kumadin, oral lipid düşürücü statinler, benzodiazepinler, kalsiyum kanal blokerleri, sülfonilüre ve vinka alkaloidleri, vorikonazolle birlikte kullanıldıklarında dozları azaltılmalıdır. Fenitoin vorikonazol klirensini artırır, buna karşılık vorikonazol de fenitoin klirensini azaltır. Birlikte kullanıldıklarında vorikonazolün dozu yüksek tutulmalı, buna karşılık fenitoin dozu düşük tutulmalıdır. Vorikonazol omeprazol klirensini azaltır, bu nedenle birlikte kullanımda omeprazol dozu %50 azaltılmalıdır (26,73).

Yan etkileri genellikle diğer triazollere benzer. En önemli ve vorikonazole özel yan etki görmede bozulmadır. Hastaların %30'unda uygulamadan 30 dakika sonra başlayan, yaklaşık 30 dakika sürebilen algılamada bozulma görülür. Bulanık görme, renk ayırt etmede bozulma ve fotofobi görme ile ilgili diğer yan etkilerdir. Bu etki genellikle hafif olup, nadiren ilaç kesildikten sonra devam edebilir (25,26,69). Bunun yanı sıra karaciğer enzimlerinde artış ve gastrointestinal yan etkiler de gözlemlenmiştir (15). Olguların %10-15'inde transaminaz yüksekliği ve geçici görme bozuklukları ve % 5'inde deri döküntüsü gelişebilir (4,46,62).

Vorikonazol alan hastalarda infuzyonla ilişkili yan etkiler, hipokalemi ve birlikte en az iki nefrotoksik ilaç kullanıldığında nefrotoksisite daha düşük; buna karşılık, infuzyonla ilişkili geçici görme bozuklukları ve infuzyondan bağımsız görme halüsinasyonları daha yüksek oranda izlenmiştir.

Vorikonazolün flukonazol ile yapılan karşılaştırmalı klinik çalışmalarda Candida'ya karşı 4-16 kat daha etkili olduğu bulunmuştur. Birçok zigomikoz için minimal inhibitör konsantrasyonu ise yüksektir. HIV seropozitif hastalarda orofarinks kandidiyazisi, nötropenik hastalarda akut aspergillozis, nötropenik

olmayan hastalarda kronik invaziv aspergillozis tedavisinde ve nötropenik hastalarda ampirik tedavide en az %69 başarı sağlanmıştır. Vorikonazolün oral ve intravenöz formu mevcuttur. Vorikonazolün antifungal tedavide, daha az yan etki ile konvansiyonel ve L-AmB kadar etkili olabileceği düşünülmektedir (15).

Ekinokandinler

Hücre duvarına etkili ajanlar (ekinokandinler), son yıllarda yeni antifungal ilaç araştırmaları mantarın farklı bir yapısal komponentini hedefleyen ilaçlar üzerine odaklanmıştır (75). 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 (46,61,76). 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 (40,58). Karaciğerden metabolize edilir ve yarılanma ömrü 9-10 saattir. Oral biyoyararlanımı düşük olduğundan iv. verilmelidir (77). Hafif-orta karaciğer hastalığında doz azaltılması gerekebilir (78). Çocuklarda farmakokinetik farklılıklardan dolayı doz hesaplaması vücut ağırlığı yerine vücut yüzölçümüne göre yapılmalıdır (4,76). Başlıca kullanım alanı invazif kandida enfeksiyonları ve kandidemi ile diğer tedavilere yanıtız veya tolere edemeyen invazif aspergilloz olgularıdır (76,79-81).

Giderek artan sıklık ve yüksek mortalite oranları yeni ve daha etkili antifungal arayışlarını da beraberinde getirmiştir. Ekinokandinler, invazif fungal enfeksiyonların tedavisinde klinisyenlere sunulan güvenilir ve etkili en yeni antifungal ilaç grubunu oluşturmaktadır. ABD Gıda ve İlaç Birliği (Food and Drug Administration=FDA) tarafından ilk onaylanan Ekinokandin kaspofungindir (82). Ocak 2001'de onay alan kaspofunginin ardından 2005 Mart ayında mikafungin (83) ve Şubat 2006'da da anidulafungin FDA onayını almışlardır (84). 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.

İnsanda hastalık nedeni olan birçok mantarın duvarında, memelilerde bulunmayan, mantar hücresinin kendine özgü komponentleri vardır. Bu duvarın dış yüzünü mannopteinler, iç yüzünü β -(1,3)-glukan/çitin ağı yapar. β -(1,3)-glukan hücre duvarının yapısal bütünlüğünden sorumludur. Mannoproteinler, glukan ve kitin yeni antifungallerin hedeflerini oluşturmaktadır. Ekinokandinler mantar hücrelerinin duvarında yer alan 1,3- β -D-glukan adlı bir polisakkaridin sentezinde görevli enzimi inhibe ederek hücre duvarının yapısını bozarlar ve hücre ölümüne neden olurlar (85,86). Ekinokandinler, fungal hücre membranında protein yapısında bir makromolekül olan ve hücre duvarının yapısal bütünlüğünü sağlayan 1,3- β -D glukan sentezini inhibe eder. Bunun sonucunda duvar bütünlüğü, hücre morfolojisi bozulur ve hücrenin ölümü ile sonuçlanır (25,26,87).

Ekinokandinler siklik lipopeptidler olup intravenöz kullanılmaktadır ve az oranda ilaç etkileşimi gösterirler. İstenmeyen etkileri azdır ve antifungal etki spektrumları benzerlik göstermektedir (88).

Kaspofungin üç ürün arasında en geniş kullanım endikasyon onayı olan ve en çok çalışmanın yapıldığı ilaçtır. Ekinokandinler in vitro olarak *Candida* türlerine karşı fungisidal iken *Aspergillus* türlerine fungistatik etki göstermektedirler (89,90). Ekinokandinlerin *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii* etkinlikleri kısıtlı olmakla birlikte bu güne kadar yapılan klinik çalışmalarda bu verilerin önemi gösterilememiştir (91,92). Ekinokandinlerin *Aspergillus* etkinliği mevcuttur ancak bu etki hifal yapıların büyüme ve bölünmesi ile sınırlı olup diğer formlarını öldürücü etkileri gösterilememiştir (93). Ekinokandinler *Zygomycetes*, *Cryptococcus*, *Fusarium* veya *Scedosporium* türlerine etkili değildirler (90,94,95). Buna karşın *Blastomyces*, *Penicillium* ve *Pneumocystis* türlerine kısmi etkileri vardır (96).

Sonuç olarak bu grup ajanların kullanım alanları *Candida* ve *Aspergillus* enfeksiyonlarının tedavisi ile sınırlıdır. Etki mekanizmalarından ve

diğer antifungal ajanlarla antagonizma göstermediklerinden dolayı ekinokandinler antifungal kombinasyonlarda da kullanılmaktadırlar (82,97).

Ekinokandinlere karşı direnç gelişimi nadir olmakla birlikte bildirilmiştir. Diğer antifungal ajanlarla çapraz direnç gelişmemektedir. Direnç gelişiminde en önemli mekanizma FKS1 ve FKS2 genlerindeki mutasyonlar sonucu olmaktadır (85,98). Bu genler 1.3- β -D-glucan sentaz enzimini kodlamaktadırlar. Az sayıdaki yayında *C. albicans* ve *C. glabrata* suşlarında minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) düzeylerinde artış bildirilmiş ve bunun sonucu gelişen tedavi başarısızlığı rapor edilmiştir (99,100). *Aspergillus* türlerinde de direnç gelişimi bildirilmekle birlikte bu direncin mekanizması hakkında bilgi yoktur (82).

Kaspofungin

Glarea lozoyensis mantarından elde edilen bir fermantasyon ürünü olan "pneumocandin B0"ın FDA onaylı semisentetik derivativesidir. Kaspofungin β -(1,3)-glucan sentaz enziminin kompetitif olmayan inhibitörüdür. Bu enzimin inhibisyonu zayıflayan hücre duvarında balonlaşma ve inhibisyonu hücrenin lizisi ile sonuçlanır. FKS1 ve FKS2 genleriyle regüle edilen 2 glucan sentez sistemi mevcuttur. Ekinokandinler ikisini de inhibe eder. İn vitro ve in vivo çalışmalar çeşitli mantarlara karşı kaspofunginin diğer antifungal ajanlarla sinerjistik veya additif etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Doğada kaspofungin ve diğer ekinokandinlerle pnömokandinlere karşı, FKS1 ve FKS2 genlerinde mutasyonlar sonucu yüksek derecede direnç görülmüştür. Bugüne kadar kaspofunginin faz II ve III klinik çalışmalarında yaklaşık 400 hasta tedavi edilmiş, bunların hiçbirinde kaspofungin direnci görülmemiştir. İn vitro çalışmalar kaspofunginin hem D-AmB hem de azollere dirençli *Candida*'lara ve *Aspergillus* etkili olduğunu göstermiştir (15).

Kaspofungin, ruhsatlanan ekinokandin antifungal ajanların ilkidir. Bu sınıftaki tüm ajanlarla birlikte, bu ajanın sadece parenteral preparatı (50 ve 70 mg IV formülasyonları) mevcuttur ve spektrumu çoğunlukla *Candida* ve *Aspergillus* türleri ile sınırlandırılmıştır. Özellikle ampirik tedavi olarak kullanımı ile ilgili, bu sınıftaki ajanlar *C.neoformans* ya da *Aspergillus*'tan

başka diğer filamentöz mantarlara karşı belirgin aktivite ortaya koyamamıştır (25,26,87).

Farmakolojik özellikleri, kaspofungin (Cancidas) 50 ve 70 mg dozunda toz flakon olarak bulunmaktadır. Steril su veya serum fizyolojik ile sulandırılarak IV infüzyon şeklinde uygulanmaktadır (82). Oral biyoyararlanımı son derece azdır. Ajan yüksek oranda proteine bağlanmaktadır ($\geq\%97$) ve tüm organ ve dokulara dağılmaktadır. Hayvan çalışmalarında kaspofunginin karaciğer, böbrek ve kalın bağırsaklardaki düzeyleri serum düzeylerinden yüksek, kalp, beyin ve kas dokusunda düşük, akciğer dokusu ve dalakta ise serum ile aynı bulunmuştur (101). Kaspofungin metabolizması sınırlıdır. Kimyasal olarak doku ve kanda spontan yıkılım veya karaciğerde hidroliz ve N-asetilasyon sonucu parçalandıktan sonra idrar ve dışkıdan yavaşça atılır. Çok az miktarları ($<\%2$) idrarda değişmeden atılmaktadır (102,103). İlaç diyalizabl değildir, böbrek yetersizliği veya hafif karaciğer yetersizliğinde doz ayarlaması gerekmez. Orta derecedeki karaciğer yetersizliklerinde kaspofungin klirensi biraz azalmaktadır (Child-Pugh skoru 7-9) ve bu durumda doz azaltılması gerekmektedir (82). Erişkinlerde kaspofungin 70 mg yükleme dozunu izleyerek günlük 50 mg dozunda uygulanmaktadır (104). Kaspofungin farmakokinetiği çocuk ve yenidoğanlarda araştırılmıştır. Walsh ve ark.'larının (105) çalışmasında 50 mg/m² günde tek doz uygulanımı ile elde edilen serum düzeylerinin erişkinlerle benzer olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda kaspofunginin 70 mg/m² yükleme dozunu izleyerek 50 mg/m² dozunda uygulanması onay almıştır. Yenidoğan ve 3 ay altındaki çocuklarda yapılan çalışmalarda ise 25 mg/m²/gün dozunun erişkinlerdeki 50 mg/gün dozuna eşdeğer olduğu gösterilmiştir (106).

Fungisidal özellikte olan bu grup, esas olarak diğer antifungallere dirençli olan suşlar dahil olmak üzere Kandidalara etkilidir. *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii*'ye etkinlikleri daha az olmakla beraber klinik önem taşımaz. *C. neoformans*'a etkili değildir. Aspergillus'lara etkin olmakla beraber, çoğalmakta olan hiflere etkisi sınırlıdır (26,107).

Karaciğer ve böbrek doku düzeyleri serum düzeylerinden daha yüksektir. Buna karşılık kalp ve beyin düzeyleri ise daha düşüktür. Akciğer ve dalak düzeyleri ise serumla benzerlik gösterir. Serum proteinlerine %97 oranında bağlanır. Klirensi spontan parçalanma, hidroliz ya da N-asetilasyonla olur. Böbrek atılımı olmadığından, renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmez. Orta derecede hepatik yetmezlikte klirens azalır; bu nedenle günlük doz 35 mg olarak düşürülmelidir. İleri derecede karaciğer yetmezliğinde kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur (26,107,108).

Kaspofungin ilk ruhsat alan ekinokandin grubu antifungal olup Ocak 2001'de FDA tarafından erişkinlerde gelişen özofageal ve invazif kandidiyazisin primer tedavisinde ve diğer antifungallere yanıtızsız invazif aspergillozda ve febril nötropenin ampirik tedavisinde kullanım onayı almıştır. Çocuklarda yapılan birçok retrospektif ve iki prospektif çalışma sonucunda da FDA Temmuz 2008'de kaspofunginin 3 ay ve üzeri çocuklarda kullanımına onay vermiştir. Bu yaş grubunda kullanım onayı febril nötropenili çocukların ampirik tedavisinde, invazif veya özofageal kandidiazis tedavisinde ilk seçenek, invazif aspergillozda ise kurtarma tedavisi şeklindedir (82). Eylül 2008'de de European Medicines Agents (EMA) onayını almıştır. İlacın henüz yenidoğan ve 3 ay altındaki bebeklerde kullanım onayı yoktur.

Kaspofunginin orofarengeal ya da özefageal kandidiyaz tedavisinde kullanıldığında hem amfoterisin-B deoksikolat, hem de flukonazol kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Kaspofungin, flukonazol dirençli özefageal kandidiyazlı hastaların %72'sinde etkilidir. Tüm *Candida* türlerine karşı aktiftir, bununla beraber *C.parapsilosis* ve *C.guilliermondii* gibi bazı izolatların MİK değerleri oldukça yüksektir. Polienlere refrakter veya intoleran invaziv aspergillozisli hastalarda "kurtarıcı" (salvage) tedavide %41 oranında tam/kısmi yanıt elde edilmiştir (109). İnvaziv aspergilloz tedavisinde de ruhsatlandırılmıştır. Doz kandidiyazis tedavisiyle aynıdır. Nötropeni ve immün yetmezlikte başarı şansı %40 civarındadır (110). Kaspofungin ile ilgili ilk çalışmalar immünkompromize çocuklarda yapılan retrospektif analizlerdir. Yirmi beş çocukta (ortalama yaş 9,8 yıl) yapılan bu çalışmalardan ilkinde (111) sadece 3 olguda (%12)

istenmeyen etki gelişimi saptanmıştır. Bu çalışmada kaspofungin etkinliği değerlendirilememiştir. Walsh ve ark. (105) tarafından yapılan ilk prospektif çalışmada ise kaspofungin dozu belirlenmiştir. Klinik çalışmalar başlangıçta tedaviye dirençli kandidiazis olguları ile veya aspergilloz tedavisinde kombinasyon olarak kullanılan olgularla sınırlı kalmıştır (112,113). Bu çalışmalardan birinde kaspofungin tedavisi alan 20 çocuk değerlendirilmiştir (112). Dokuz olguda istenmeyen etkiler görülmekle birlikte hastaların hiçbirinde tedavi kesilmesi gerekmemiştir. Kurtarma tedavisi olarak verilen 13 olgudan 8'inde başarı elde edilirken D-AmB veya Vorikonazol ile kombine olarak kullanılan 7 olgunun 5'inde tam yanıt alınmıştır. Çok merkezli retrospektif bir çalışmada ise 64 immün kompromize hastada çeşitli invazif mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kaspofungin kullanılmıştır (114). Olguların 23'ünde aspergilloz, 8'inde kandidiazis saptanmıştır. Bu olguların %61'inde tam yanıt elde edilmiştir. Retrospektif bir diğer çalışmada ise kaspofungin 56 hastada febril nötropeninin ampirik tedavisinde kullanılmıştır (115). Olguların %79'unda başarılı sonuç elde edilirken, %13 olguda tedavi başarısızlık veya istenmeyen etki nedeniyle değiştirilmiştir. Zaoutis ve ark.'ları (116) tarafından yapılan ilk prospektif, çok merkezli çalışmada 49 invazif aspergilloz, invazif kandidiazis veya özofageal kandidiyazis tanısı alan olguya kaspofungin tedavisi uygulanmıştır. İnvazif kandidiyazis olgularının %81'inde, kurtarma tedavisi olarak kullanılan aspergilloz olgularının ise %50'sinde başarılı sonuç alınmıştır. Bir diğer çok merkezli randomize çalışmada ise febril nötropenisi olan 82 çocuğa kaspofungin ve L-AmB tedavisi uygulanmıştır (117). Tedavi başarısı sırasıyla %46,4'e %32 olarak bulunmuş ve iki ilacın ampirik tedavide eşdeğer olduğu sonucuna varılmıştır. Kaspofungin yenidoğan ve 3 ay altındaki çocuklarda kullanım onayı almamakla birlikte bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bazı olgu sunumlarından sonra yapılan ilk geniş kapsamlı retrospektif çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen 10 yenidoğana (dokuzu preterm) kateter çıkarılmasına rağmen persiste eden kandidemi (6 olgu) ve dissemine kandidiyazis gelişimi (2 olgu), olgulara D-AmB veya flukonazol tedavisine yanıtızsızlık nedeniyle kaspofungin verilmiştir (92).

Kandidemili olguların tümünde tedavi başarısı elde edilirken sadece bir olguda relaps gelişmiş ve bir olgu bakteriyel sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Bir diğer retrospektif izlem çalışmasında D-AmB, flukonazol veya fluositozin tedavisine yanıtsızlık nedeniyle 13 yenidoğana kaspofungin, tedavisi verilmiştir (118). On bir olguda kan kültürlerinde sterilizasyon elde edilirken iki hasta kandidemi nedeniyle kaybedilmiştir. İlaç genelde iyi tolere edilmiş, bir olguda tromboflebit gelişirken, iki olguda hipopotasemi, dört olguda ise karaciğer transaminazlarında artış gözlenmiştir. Otuz altı yenidoğanı içeren bir başka çalışmada D-AmB tedavisine dirençli invazif kandidiyazis nedeniyle kaspofungin kullanılmıştır (119). Tüm olgular başarı ile tedavi edilmiş, klinik veya laboratuvar yan etkisi bildirilmemiştir.

Kaspofungin farklı etki mekanizması nedeniyle teorik olarak kombinasyon tedavilerinde de kullanılabilecek bir ajandır. Birçok olgu sunumu ve klinik çalışmada bu ilacın tedaviye eklenmesi ile hızlı bir düzelme bildirilmektedir. On olguyu içeren bir prospektif çalışmada ampirik antifungal tedaviye rağmen ilerleme gösteren invazif mantar enfeksiyonu olan pediatrik kanser olgularına kaspofungin tedavisi eklenmiştir (120). Kaspofungin ve D-AmB tedavisi alan bu olguların 5'inde tam düzelme saptanırken, 3 olgu stabil kalmış, bir olguda ise tedavi başarısızlık ile sonuçlanmıştır. En sık saptanan istenmeyen etki hipopotasemi (%80) ve tromboflebittir (2 olgu). En geniş kapsamlı kombinasyon çalışması ise 40 çocuğu içeren invazif aspergilloz çalışmasıdır (113). Olguların büyük kısmı ciddi nötropenide olup 39'unda akciğer tutulumu mevcuttu. Otuz üç olgu (%82,5) başlangıçtan itibaren kaspofungin ile vorikonazol veya L-AmB tedavisi almaktadır. Kombinasyon tedavisi iyi tolere edilmiştir ve olguların %53'ünde başarı sağlanmıştır. Bu sonuçlara rağmen kombinasyon tedavisi hakkında kesin bir yargıya varmadan önce daha geniş kapsamlı çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Hepatik sitokrom enzimlerini kullanmadığı için ilaç etkileşimi çok azdır. Siklosporinle birlikte kullanımda kaspofungin düzeyi artar, bunun sonucunda karaciğer enzimleri artabilir. Bu nedenle bu iki ilacın birlikte kullanımı önerilmemelidir. Kaspofungin takrolimusla birlikte kullanıldığında takrolimus

düzeyi %20 oranında azalır, bu nedenle doz ayarlaması yapılmalıdır. Rifampinle birlikte kullanıldığında kaspofungin düzeyi yaklaşık %30 azalır, bu nedenle birlikte kullanımda kaspofungin dozu 70 mg olarak ayarlanmalıdır (87). Kaspofungin sitokrom P-450 enzim sisteminin veya intestinal glikopeptidlerin inhibitör veya uyarıcısı olmadığından ilaç etkileşimi nadirdir (82,96). Klinik çalışmalarda kaspofungin düzeylerinin itrakonazol, D-AmB, mikofenolat, nelfinavir veya takrolimusdan etkilenmediği gösterilmiştir. Buna karşın kaspofungin ile birlikte verildiğinde tacrolimus düzeylerinde %20 azalma saptanmakta olup doz ayarlaması gerekmektedir. Buna karşın siklosporin düzeylerine etkisi yoktur (98). Ancak siklosporin kaspofungin düzeylerini %35 oranında arttırabilir ve gönüllülerde geçici karaciğer transaminaz yükselmeleri bildirilmiştir. Bu nedenle kaspofungin ve siklosporinin birlikte kullanımına olası risk ve kazanç değerlendirmesi yapılarak karar verilmelidir (82,96,115). İlaç klirensini arttıran efavirenz, nelfinavir, nevirapin, fenitoin, rifampisin, dekzametazon ve karbamazepin gibi ilaçlar kaspofungin düzeylerini azaltabilir ve bu durumda günlük dozunun 70 mg'a çıkarılması düşünülebilir (82).

Hepatotoksik ya da nefrotoksik değildir. Yan etkileri nadir ve minördür. En sık görülen yan etkisi alerjik reaksiyonlardır (30). Yan etki açısından D-AmB ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda infüzyona bağlı ateş, nefrotoksisite, hipokalemi gibi yan etkiler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (15). Groll ve ark.'ları (114) tarafından yapılan bir çalışmada kaspofungin tedavisi alan çocukların %53'ünde hafif veya orta şiddette istenmeyen etkiler gelişmiştir. En sık saptanan yan etki ateş, bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı ve döküntüdür. Karaciğer transaminazlarında hafif yükselme görülmesine rağmen olguların çoğunda ilaç kesilmesine gerek olmamıştır. Erişkinlerde buna bağlı ateş, baş ağrısı, kusma ve ishal bildirilmiştir. Ayrıca döküntü, yüzde şişme, kaşıntı veya sıcaklık hissi, anafilaktik reaksiyonlar ve enjeksiyon yerinde iritasyon gelişebilir (96,121). Diğer bazı polipeptidler gibi histamin salınımına neden olabilir (121,122). Zaoutis ve ark.'larının (123) 5 prospektif klinik çalışma sonuçlarını değerlendirdikleri bir metaanaliz sonucuna göre kaspofungin tedavisi alan

171 hastanın %26'sında klinik yan etkiler, %16'sında laboratuvar testlerinde bozulma saptanmıştır. Bu etkiler sırasıyla ateş (%12), karaciğer enzimlerinde artış (%8), döküntü (%5) ve serum potasyum düzeyinde düşüklük (%4) olarak bildirilmiştir. Sadece iki hastada (%1) kaspofungin tedavisi istenmeyen etki olarak gelişen hipotansiyon veya döküntü nedeniyle sonlandırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

I.Çalışma grubu

Eylül 2009-Mart 2013 tarihleri arasında antifungal tedavi verilen olgular çalışmaya alındı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 28.05.2009 tarih ve 2009-10/15 karar numarası ile onay alındı. Hastaların ailelerinden aydınlatılmış gönüllü onam formu alındı.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı tarafından, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yatan ve sistemik antifungal tedavi alan, yaşları yenidoğan-18 yaş arasında değişen hastalar prospektif olarak takip edildi. Antifungal tedavi başlanan 302 olgu çalışmaya alındı. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler, dış merkezde antifungal başlanarak baş vuran olgular çalışmaya alınmadı. Olguların yaş grupları dağılımı istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandığından, antifungal ilaçların yan etkilerinin karşılaştırılması için 3 gruba ayrıldı; lösemi grubu, solid tümör grubu, yenidoğan grubu.

II. Verilerin toplanması

Antifungal tedavi başlanan hastaların, tedavi başlangıcı, 48. saat, 7. gün, 14. gün ve tedavi kesiminde, lökosit, hemoglobin, trombosit, kreatinin, AST (Alanin Aminotransferaz), ALT (Aspartat Aminotransferaz), CRP (C-Reaktif Protein), GFR (Glömerüler Filtrasyon Hızı) değerleri takip edilerek forma kayıt edildi. Hastaların ayrıca galaktomannan, akciğer grafileri, BT (Bilgisayarlı Tomografi), US (Ultrasonografi), MR (Manyetik Rezonans İnceleme), Gram boyama, kültür ve patoloji sonuçları değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastalar D-AmB, L-AmB, kaspofungin, flukonazol, vorikonazol tedavilerini aldılar. Her bir ilaç alan hastaların tedavi başlangıcı, 48 saat, 7 gün, 14 gün tedavi kesiminde, lökosit, hemoglobin, trombosit, kreatinin, AST, ALT, CRP, GFR değerleri takip edilerek sonuçlar istatistiksel olarak SPSS programı ile değerlendirildi, her bir ilaç için kullanım süresinde sonuçları ve yan etkileri karşılaştırıldı. Lösemi grubunda 81, Solid tümör

grubunda 48, yenidoğan grubunda 111 olgunun, tedavi başlangıcı ve tedavi kesimi AST, ALT, üre, kreatinin, GFR, parametreleri her bir antifungal için tespit edildi. D-AmB, L-AmB, kaspofungin, flukonazol, vorikonazol tedavilerini alan hastalar saptandı, ilaçlar birbirleri ile de yan etkileri yönünden değerlendirilmek için AST, ALT, GFR, üre kreatinin parametreleri değişimi açısından karşılaştırıldı. Her bir ilaç grubunun aynı parametreleri değişimleri, antifungaller arası kıyaslandı.

Tam kan sayımı Cell-Dyn 3700 cihazında (Abbott Diagnostics Division, ABD) empedans yöntemi ile çalışıldı. Serum CRP BN II device (Dade Behring Marburg GMBH, Marburg Almanya) cihazı kullanılarak immünonefelometrik yöntem ile çalışıldı. AST, ALT, üre, kreatinin Abbott Architect C16000 cihazında spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. CRP için 0.5 mg/dl altındaki değerler normal kabul edildi. Tam kan sayımında, <4000 lökopeni, >12000 lökositoz, trombosit sayısı <150000 trombositopeni kabul edildi. Biyokimyasal tetkiklerden AST ve ALT değerlerinde yaş gruplarına göre normal değerlerin üzerinde saptanması, transaminaz yüksekliği, üre ve kreatinin değerlerinde yaş gruplarına göre normal değerlerin üzerinde saptanması,renal fonksiyon bozukluğu olarak kabul edildi.Potasyum değerinin 3,2 mEq/L altında hipopotasemi olarak kabul edildi.

GFR (Glomerüler Filtrasyon Hızı) hesaplanırken $GFR = \text{boy} \times k / \text{plazma kreatinin}$, formülü kullanıldı. k katsayısı, prematürelerde 0,33, yenidoğanlarda 0,45, çocuk (kız 0,55), çocuk (erkek 0,57), adolosanda 0,70 olarak alındı. GFR <34 haftalık yenidoğan 2-8. günlerde, 11-15 (ml/dakika/1,73 m²), >34 haftalık yenidoğan 2-8. günlerde, 17-60 (ml/dakika/1,73m²), normal değerler olarak kabul edildi, 2 yaş ve üzeri olgularda 89-165 (ml/dakika/1,73m²), normal değerler olarak kabul edildi.

III. İstatistiksel analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS 20,0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında

Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümlerin analizi için elde edilen ölçümlerin başlangıç ölçümüne göre yüzde değişimleri hesaplanarak bu değişimler üzerinden karşılaştırma yapılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir

BULGULAR

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne yatarak antifungal ilaç kullanılan 302 olgu üzerinde yapıldı. Hastaların 186'sı (%61,6) erkek, 116'sı (%38,4) kız idi ve ortalama yaşları $4,1 \pm 5,6$ yıl idi. Hastalar kullandıkları antifungal ilaca göre klasik amfoterisin-B

(D-AmB), lipozomal amfoterisin-B (L-AmB), kaspofungin, flukonazol, vorikonazol 5 farklı gruba ayrıldı. Çalışma grubundaki olguların cinsiyete ve kullanılan ilaçlara göre dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo -1: Olguların cinsiyete ve kullanılan ilaçlara göre dağılımı

İlaçlar	Cinsiyet		
	Erkek n (%)	Kız n (%)	Toplam n (%)
Klasik amfoterisin-B (D-AmB)	36 (63,0)	21 (37,0)	57 (100)
Lipozomal amfoterisin-B (L-AmB)	49 (62,0)	30 (38,0)	79 (100)
Kaspofungin	32 (58,1)	23 (41,9)	55 (100)
Flukonazol	44 (57,8)	32 (42,2)	76 (100)
Vorikonazol	25 (71,4)	10 (28,6)	35 (100)
Toplam	186 (61,6)	116 (38,4)	302 (100)

Kullanılan antifungal ilaca göre gruplara bakıldığında; D-AmB tedavi grubunda median yaş (0,1 yıl), minumum yaş (0,1 yıl) maksimum yaş (18 yıl) olarak saptandı, bu grupta olguların 36'sı (%63) erkek 21'i (%37) kız idi. L-AmB tedavi grubunda median yaş (4,4 yıl), minumum yaş (0,1 yıl) maksimum yaş (17,3 yıl) olarak saptandı, bu grupta olguların 49'u (%62) erkek, 30'u (%38) kız idi. Kaspofungin tedavi grubunda median yaş (4,4 yıl), minumum yaş (0,1 yıl) maksimum yaş (17,3 yıl) olarak saptandı, bu grupta olguların 32'si (%58,1) erkek, 23'ü (%41,9) kız idi. Flukonazol tedavi grubunda median yaş (0,1 yıl), minumum yaş (0,1 yıl) maksimum yaş (1,8 yıl) olarak saptandı, bu grupta olguların 44'ü (%57,8) erkek, 32'si (%42,2) kız idi. Vorikonazol tedavi grubunda median yaş (5,5 yıl), minumum yaş (0,4 yıl) maksimum yaş (17,8 yıl) olarak saptandı, bu grupta olguların 25'i (%71,4) erkek, 10'u (%28,6) kız idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) saptandı. Vorikonazolün yenidoğanda kullanım endikasyonu olmadığından ve kaspofungin yenidoğanda nadir endikasyonlar ile kullanıldığından, yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı olarak fark saptandı. Kullanılan antifungal tedavi gruplarına göre olguların yaşlar ve grupların karşılaştırmalı sonuçları Tablo-2' de gösterilmiştir.

Tablo-2: Kullanılan antifungal tedaviye göre yaşlar ve grupların karşılaştırmalı sonuçları

İlaçlar	(n)	Yaş yıl Median (Min-Max)	p değeri	İkili p değerleri	
D-AmB	57	0,1 (0,1-18)	p<0,001	p1<0,001	p6 < 0,001
L-AmB	79	4,4 (0,1-17,3)		p2=0,04	p7= 0,03
Kaspofungin	55	2,1 (0,1-18)		p3 < 0,001	p8 < 0,001
Flukonazol	76	0,1 (0,1-1,8)		p4 < 0,001	p9 < 0,001
Vorikonazol	35	5,5 (0,4-17,8)		p5= 0,10	p10 < 0,001

D-AmB=Klasik amfoterisin-B L-AmB=Lipozomal amfoterisin-B

p1: D-AmB- LAmB

p6: L-AmB-Flukonazol

p2: D-AmB- Kaspofungin

p7: L-AmB-Vorikonazol

p3: D-AmB- Flukonazol

p8: Kaspofungin- Flukonazol

p4: D-AmB- Vorikonazol

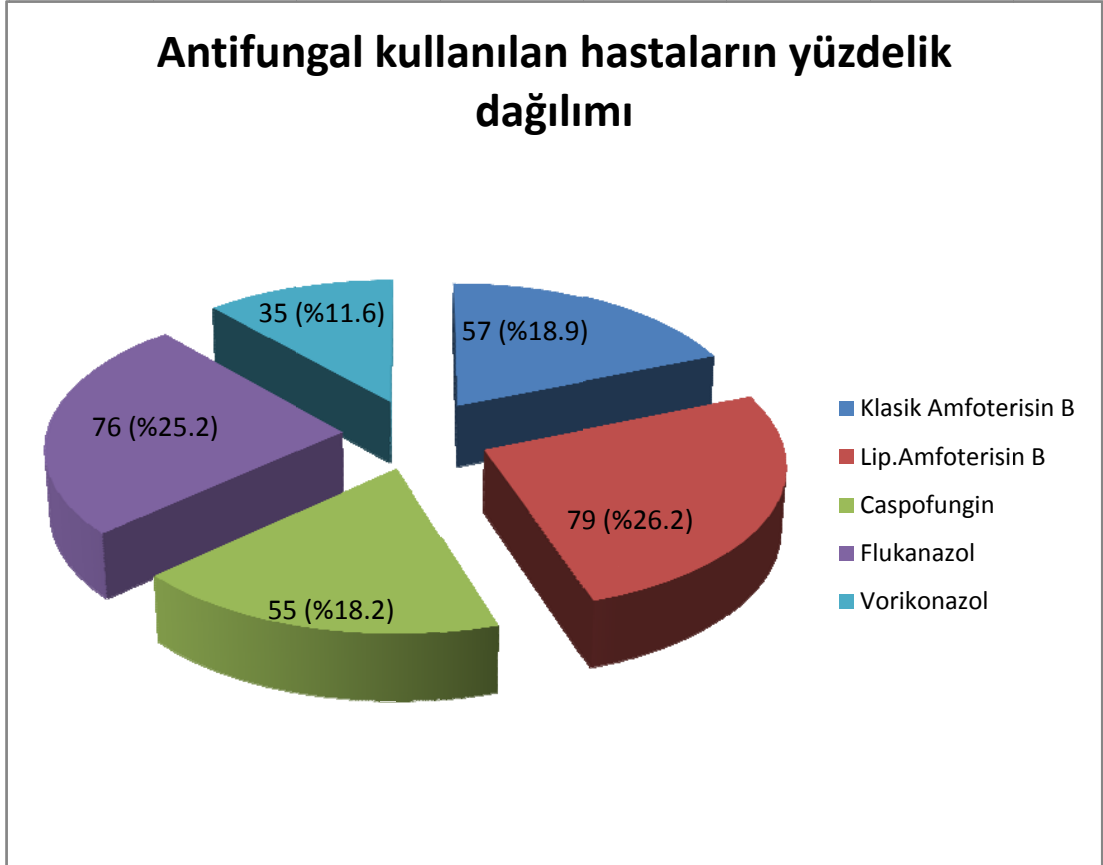
p9: Kaspofungin- Vorikonazol

p5: L-AmB- Kaspofungin

p10: Flukonazol- Vorikonazol

Çalışma grubundaki olgularda kullanılan antifungal ilaçlar incelendiğinde olguların 57'sinde (%18,9) D-AmB, L- AmB 79 (%26,2), kaspofungin 55 (%18,2), flukonazol 76 (%25,2) ve 35'inde (%11,6) vorikonazol kullanıldığı saptandı. Çalışma grubundaki olguların kullandığı ilaç ve yüzdeleri Şekil-1'de gösterilmiştir.

Şekil- 1: Kullanılan ilaç ve yüzdeleri



Olguların altta yatan hastalık ve yüzdeleri Tablo-3' de gösterilmiştir.

Tablo-3: Çalışmaya alınan olguların altta yatan hastalıkları

TANILAR	n (%)
Prematürite	111 (36,7)
Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	57 (18,9)
Solid tümör	48 (15,8)
Konjenital Kalp Hastalığı (KKH)	31 (10,2)
Akut Miyeloblastik lösemi (AML)	24 (7,9)
Hipoksik doğum	11 (3,6)
Hidrosefali	6 (1,9)
Metabolik hastalık	5 (1,6)
Konjenital diafragma hernisi	4 (1,2)
Fankoni aplastik anemisi	3 (0,9)
İmmün yetmezlik	2 (0,6)
Toplam	302 (100)

Olguların enfeksiyon tanıları Tablo-4'te verilmiştir.

Tablo-4: Olguların enfeksiyon tanıları

TANILAR	n (%)
Nötropenik sepsis	90 (29,8)
Neonatal sepsis	89 (29,5)
Sepsis	66 (21,9)
Neonatal sepsis+pnömoni	17 (5,6)
Sepsis+pnömoni	16 (5,3)
Nötropenik sepsis+pnömoni	12 (4,0)
Pnömoni	7 (2,3)
Sepsis+menenjit	3 (1,0)
Menenjit	1 (0,3)
Neonatal menenjit	1 (0,3)
TOPLAM	302 (100)

Hastaların antifungal tedavi başlama sırasında klinik bulguları Tablo-5’de verilmiştir.

Tablo-5: Hastaların antifungal tedavi başlama sırasında klinik bulguları

BULGULAR	n (%)
Genel durumda bozulma	130 (43)
Ateş yüksekliği	112 (37,1)
Ateş yüksekliği+genel durumda bozulma	25 (8,3)
Ateş yüksekliği+öksürük	9 (3,0)
Genel durumda bozulma+solunum sıkıntısı	9 (3,0)
Genel durumda bozulma+taşikardi	7 (2,3)
Solunum sıkıntısı	6 (2,0)
Genel durumda bozulma	2 (0,7)
Ateş yüksekliği+solunum sıkıntısı	1 (0,3)
Ateş yüksekliği+genel durumda bozulma+solunum sıkıntısı	1 (0,3)
TOPLAM	302 (100)

D-AmB, L-AmB, kaspofungin, flukonazol, vorikonazol tedavilerini alan hastalarda her bir ilaç tedavi başlangıcında, 48. saat, 7. gün, 14. gün ve tedavi kesiminde, lökosit, hemoglobin, trombosit, ANS, üre, kreatinin, AST, ALT, CRP, GFR değişimi değerleri açısından karşılaştırıldı.

D-AmB alan hastaların, AST değerlerinde, tedavi başlangıcına göre, 48. saat ($p<0,01$), 7. gün ($p=0,006$) ve tedavi kesiminde ($p<0,01$) istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. ALT değerlerinde 48. saat ($p=0,02$), 7. gün ($p=0,008$) ve tedavi kesiminde ($p<0,01$) istatistiksel anlamlı değişiklikler

saptanmıştır. CRP değerlerinde 7. gün ($p=0.05$) ve 14. gün de ($p=0.01$) istatiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. D-AmB alan hastaların laboratuvar değerlerinin tedavi süresinde değişiminin karşılaştırılması Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo- 6: D-AmB alan hastaların laboratuvar değerlerinin tedavi süresinde değişiminin

karşılaştırılması

D-AmB	O. saat Median (Min-Max)	48. saat Median (Min-Max)	7. gün Median (Min-Max)	14. gün Median (Min-Max)	Tedavi kesimi Median (Min-Max)	p1	p2	p3	p4
Lökosit	12300 (160-28700)	11800 (50-25500)	12100 (310-22400)	11730 (1530-24900)	9150 (500-28400)	0,62	0,81	0,98	0,58
Hemoglobin	11,0 (5,8-15,7)	10,6 (6,7-16,7)	10,9 (7,2-15,9)	10,5 (6,9-14,6)	10,5 (7,0-17,1)	0,27	0,71	0,41	0,62
Trombosit	180000 (9600-688000)	180500 (21100-843000)	271000 (68600-743000)	318000 (30800-617000)	234000 (214000-666000)	0,54	0,13	0,76	0,19
ANS	5860 (0-21900)	4980 (0-18300)	5680 (40-15200)	4495 (1040-21500)	3070 (0-23300)	0,29	0,69	0,99	0,40
Üre	18,0 (3-68)	19,5 (4-65)	18,0 (3-74)	14,0 (3-71)	16,0 (5-85)	0,50	0,89	0,78	0,91
Kreatinin	0,5 (0,2-7)	0,4 (0,2-0,9)	0,4 (0,2-1,1)	0,4 (0,3-0,9)	0,4 (0,3-1)	0,28	0,42	0,51	0,34
AST	33 (11-273)	36,5 (8-876)	35 (14-240)	33 (16-127)	41 (11-2378)	0,01	0,006	0,10	<0,01
ALT	22 (6-775)	23,5 (6-711)	25 (6-83)	19,5 (6-59)	30 (7-1414)	0,02	0,008	0,23	0,001
CRP	3,9 (0-38,3)	3,2 (0-30,3)	1,7 (0-27)	2,2 (0-17,1)	2,3 (0-27)	0,42	0,05	0,01	0,08
GFR	56 (16-269)	55,5 (16-230)	57 (20-288)	56 (15-168)	57 (19-288)	0,51	0,70	0,82	0,75

p1:0-48 saat

p2:0-7.gün

p3:0-14 gün

p4:0-tedavi kesimi

D-AmB: Klasik amfoterisin-B **ANS:** Absolü Nötrofil Sayısı **AST:** Aspartat Aminotransferaz **ALT:** Alanin Aminotransferaz
CRP:C-Reaktif Protein **GFR:**Glömerüler Filtrasyon Hızı

L-AmB alan hastalarda, tedavi süresince laboratuvar değer değişimine bakıldığında, tedavi başlangıcına göre, lökosit sayılarında 48. saat ($p=0,02$), 7. gün ($p=0,009$), 14. gün ($p=0,01$) değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Trombosit sayılarında, 7. gün ($p=0,02$), 14. gün ($p=0,004$), tedavi kesimi ($p=0,01$) değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. ANS sayılarında 48. saat ($p=0,001$), 7. gün ($p=0,001$), 14. gün ($p=0,03$), değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Antifungal tedavi alan olgular sıklıkla febril nütropenili hastalar olup, izlemde nütropenilerinin düzelmesine bağlı farklılık olarak yorumlanmıştır. CRP değerlerinde 48. saat ($p=0,02$), 7. gün ($p=0,001$), 14. gün ($p<0,01$) ve tedavi kesimi ($p<0,01$), değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Kreatinin değerinde sadece 48. saat ($p=0,03$) ve ALT sadece 14. gün ($p=0,02$) değerinde anlamlı değişiklik saptanmıştır. Diğer parametrelerde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmamıştır. L-AmB alan hastaların laboratuvar değerlerinin tedavi süresinde değişiminin karşılaştırılması, Tablo- 7’de, verilmiştir.

Tablo- 7: L-AmB alan hastaların laboratuvar değerlerinin tedavi süresinde değişiminin karşılaştırılması

L-AmB	O. saat Median (Min-Max)	48. saat Median (Min-Max)	7. gün Median (Min-Max)	14. gün Median (Min-Max)	Tedavi kesimi Median (Min-Max)	p1	p2	p3	p4
Lökosit	3170 (30-32400)	3420 (20-29100)	6820 (50-31200)	5775 (110-41000)	5230 (50-46800)	0,02	0,009	0,01	0,17
Hemoglobin	9,6 (6,3-14,4)	9,3 (5,9-17,5)	9,6 (6,0-15,7)	9,8 (6,4-15,3)	9,4 (5,6-13,6)	0,84	0,87	0,29	0,80
Trombosit	1200000 (15600-562000)	113500 (11500-565000)	153000 (13500-777000)	147000 (23100-608000)	145000 (12300-641000)	0,34	0,02	0,004	0,001
ANS	1210 (0-29100)	1560 (0-25100)	2960 (0-22100)	2240 (10-39400)	1830 (10-25000)	0,001	0,001	0,03	0,14
Üre	22.0 (1-265)	22.0 (3-278)	24 (4-167)	19,5 (3-123)	18 (3-262)	0,97	0,20	0,97	0,17
Kreatinin	0,5 (0,3-10)	0,5 (0,3-5,8)	0,5 (0,3-1,8)	0,5 (0,3-0,9)	0,5 (0,3-6)	0,03	0,27	0,13	0,41
AST	33 (10-876)	30,5 (5-3537)	31 (11-182)	27 (10-327)	35 (10-1205)	0,69	0,13	0,14	0,99
ALT	29 (7-689)	36 (10-1539)	31 (8-306)	25 (10-210)	32 (10-212)	0,66	0,15	0,02	0,23
CRP	4,9 (0-29,3)	4,5 (0-26,4)	2,1 (0-33,7)	1,7 (0-20,2)	1,4 (0-24,4)	0,02	0,001	<0,01	<0,01
GFR	120 (4-288)	114 (4-290)	117 (6-245)	115 (13-245)	103 (4-288)	0,20	0,45	0,93	0,25

p1:0-48 saat

p2:0-7.gün

p3:0-14 gün

p4:0-tedavi kesimi

L-AmB: Lipozomal amfoterisin-B **ANS:** Absolü Nötrofil Sayısı **AST:** Aspartat Aminotransferaz **ALT:** Alanin Aminotransferaz
CRP:C-Reaktif Protein **GFR:**Glömerüler Filtrasyon Hızı

Kaspofungin alan hastalarda, trombosit sayılarında başlangıca göre, 14. gün ($p=0,01$) ve tedavi kesimi ($p=0,001$) değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. CRP değerlerinde 7. gün ($p<0,01$), 14. gün ($p=0,001$) ve tedavi kesimi ($p<0,01$), değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Kaspofungin alan hastaların laboratuvar değerlerinin tedavi süresinde değişiminin karşılaştırılması, Tablo-8'de verilmiştir.

Tablo- 8: Kaspofungin alan hastaların laboratuvar değerlerinin tedavi süresinde değişiminin karşılaştırılması

Kaspofungin	0. saat Median (Min-Max)	48. saat Median (Min-Max)	7. gün Median (Min-Max)	14. gün Median (Min-Max)	Tedavi kesimi Median (Min-Max)	p1	p2	p3	p4
Lökosit	5190 (100-34200)	6945 (330-30400)	8420 (70-30000)	8960 (910-19000)	7650 (570-31400)	0,37	0,30	0,79	0,32
Hemoglobin	9,4 (6,2-23,4)	9,9 (7,1-14,9)	9,8 (6,5-15,0)	10,4 (7,3-15,3)	10,1 (6,2-14,5)	0,67	0,84	0,12	0,53
Trombosit	126000 (10900-715000)	1145000 (15900-751000)	163000 (17200-748000)	238000 (44800-562000)	218000 (16500-668000)	0,98	0,09	0,01	0,001
ANS	4000 (0-27300)	3625 (0-26800)	4690 (0-27000)	2700 (10-12400)	3490 (20-27300)	0,87	0,74	0,38	0,66
Üre	21 (3-229)	19,5 (3-244)	19 (2-265)	20 (5-142)	17 (4-265)	0,67	0,77	0,35	0,72
Kreatinin	0,5 (0,1-6,5)	0,4 (0,2-6,5)	0,5 (0,2-6,7)	0,4 (0,2-5,4)	0,4 (0,1-6,9)	0,79	0,63	0,49	0,14
AST	56 (7-4200)	51 (11-1562)	46 (11-327)	47 (11-313)	51 (11-917)	0,33	0,42	0,43	0,72
ALT	49 (6-1635)	49 (6-1442)	40 (6-836)	37 (6-316)	39 (5-1073)	0,95	0,68	0,27	0,45
CRP	4,8 (0-32)	4 (0-80)	1,8 (0-19,6)	0,8 (0-34,4)	0,7 (0-39)	0,23	<0,01	0,001	<0,01
GFR	108 (4-283)	105 (4-283)	89 (4-269)	101 (4-242)	108 (4-242)	0,43	0,34	0,88	0,28

p1:0-48 saat p2:0-7.gün p3:0-14. gün p4:0-tedavi kesimi

ANS: Absolü Nötrofil Sayısı **AST:** Aspartat Aminotransferaz **ALT:** Alanin Aminotransferaz **CRP:**C-Reaktif Protein **GFR:**Glömerüler Filtrasyon Hızı

Flukonazol alan hastalarda, trombosit sayılarında, 7. gün ($p=0,03$), 14. gün ($p<0,01$), tedavi kesimi, ($p=0,003$) değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. ANS sayısında sadece tedavi kesiminde ($p=0,02$) istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmıştır. Üre değerlerinde 7. gün ($p=0,02$), 14.gün ($p<0,003$), tedavi kesimi ($p<0,04$), değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Kreatinin değerlerinde 48. saat ($p=0,04$), 7. gün ve tedavi kesimi ($p<0,01$), 14.gün ($p=0,001$) değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. AST sonuçlarında 14. gün ($p=0,02$) ve tedavi kesimi ($p=0,01$) değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. ALT sonuçlarında 14. gün ($p=0,002$) ve tedavi kesimi ($p<0,01$) değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. GFR sonuçlarında 48. saat ($p=0,009$), 7. gün ($p<0,01$), 14.gün ($p=0,001$) ve tedavi kesimi ($p<0,01$) değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır,yaş gruplarına göre GFR değerleri normal idi. Flukonazol alan hastaların laboratuvar değerlerinin tedavi süresinde değişiminin karşılaştırılması, Tablo-9'da verilmiştir.

Tablo- 9: Flukonazol alan hastaların laboratuvar değerlerinin tedavi süresinde değişiminin karşılaştırılması

Flukonazol	0. saat Median (Min-Max)	48. saat Median (Min-Max)	7. gün Median (Min-Max)	14. gün Median (Min-Max)	Tedavi kesimi Median (Min-Max)	p1	p2	p3	p4
Lökosit	13000 (4870-29400)	12955 (3720-28700)	12400 (3470-28300)	12900 (3500-26290)	10965 (3470-28700)	0.74	0.57	0.48	0.06
Hemoglobin	11.7 (7.7-15.6)	11.5 (8.5-19.5)	11.8 (6.2-19.5)	11.1 (7.7-15.2)	11.1 (6.2-15.9)	0.93	0.76	0.05	0.16
Trombosit	208500 (22300-638000)	199500 (11200-719000)	224000 (12500-891000)	286000 (16900-598000)	257500 (16900-672000)	0.72	0.03	<0.01	0.003
ANS	5465 (100-19600)	5450 (28-22800)	5000 (540-24100)	4230 (1130-15700)	3905 (540-22800)	0.11	0.33	0.06	0.02
Üre	24.0 (3-167)	24.0 (0.5-143)	21.0 (2-198)	14.0 (3-139)	17.0 (3-182)	0.59	0.02	0.003	0.04
Kreatinin	0.5 (0.3-3.6)	0.4 (0.2-7)	0.4 (0.2-2.8)	0.4 (0.3-1.6)	0.4 (0.2-2.5)	0.04	<0.01	0.001	<0.01
AST	34,5 (11-391)	32 (15-1153)	33 (17-131)	43 (18-449)	37,5 (15-1153)	0.95	0.84	0.02	0.01
ALT	16 (2-214)	18.5 (6-234)	19 (6-357)	20 (7-426)	23 (6-361)	0.09	0.07	0.002	<0.01
CRP	1.7 (0-18.2)	1.6 (0-110)	1.4 (0-35)	0.7 (0-67)	1.0 (0-25.1)	0.10	0.41	0.10	0.20
GFR	33 (4-90)	37 (5-126)	44 (6-126)	39 (6-126)	42.5 (6-114)	0.009	<0.01	0.001	<0.01

p1:0-48 saat

p2:0-7.gün

p3:0-14 gün

p4:0-tedavi kesimi

ANS: Absolü Nötrofil Sayısı **AST:** Aspartat Aminotransferaz **ALT:** Alanin Aminotransferaz **CRP:**C-Reaktif Protein **GFR:**Glömerüler Filtrasyon Hızı

Vorikonazol alan hastalarda tedavi başlangıcına göre, lökosit sayılarında 7. gün ($p=0,001$), 14. gün ($p=0,007$) ve tedavi kesimi ($p=0,001$) değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Hemogloblin tedavi kesim değerinde ($p=0,02$) istatistiksel anlamlı değişik saptanmıştır. Trombosit sayılarında 14. gün ($p=0,009$), tedavi kesimi ($p<0,02$) değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. ANS sayılarında, 7. gün ($p=0,02$), 14. gün ($p=0,02$), tedavi kesimi ($p=0,02$), değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Bu grup olgular daha çok lösemi grubu hastalar olup nötropenisi olan hastalar olduğundan, lökosit, trombosit, ANS sayıları arasında farklılık hastaların zaman içinde nötropeni ve diğer kan hücrelerinin sayılarının tedavi ile düzelmesine bağlı olan değişiklikler olarak yorumlanmıştır. AST değerlerinde 7. gün ve tedavi kesimi ($p<0,01$), 14. gün ($p=0,002$), değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. CRP değerlerinde, 7. gün ($p=0,02$), 14. gün ve tedavi kesimi ($p<0,01$), değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Vorikonazol alan hastaların laboratuvar değerlerinin tedavi süresinde değişiminin karşılaştırılması, Tablo-10'da verilmiştir.

Tablo- 10: Vorikonazol alan hastaların laboratuvar değerlerinin tedavi süresinde değişiminin karşılaştırılması

Vorikonazol	0. saat Median (Min-Max)	48. saat Median (Min-Max)	7. gün Median (Min-Max)	14. gün Median (Min-Max)	Tedavi kesimi Median (Min-Max)	p1	p2	p3	p4
Lökosit	980 (30-15400)	1210 (40-19800)	2210 (140-18600)	3265 (740-11100)	2740 (830-25900)	0,27	0,001	0,007	0,001
Hemoglobin	8,6 (6,5-12,6)	8,9 (6,7-11,6)	9,2 (7,1-14,3)	9,1 (6,9-12,3)	9 (7,2-14,3)	0,83	0,19	0,10	0,02
Trombosit	93700 (6800-447000)	105500 (19500-305000)	109000 (35500-809000)	192000 (21900-455000)	149000 (21900-487000)	0,83	0,08	0,009	0,02
ANS	240 (0-11300)	305 (0-17300)	1100 (0-15900)	1870 (20-9670)	1290 (320-15800)	0,62	0,02	0,02	0,02
Üre	14,0 (3-53)	12 (3-56)	12 (3-76)	13,5 (2-44)	13 (3-65)	0,16	0,98	0,28	0,29
Kreatinin	0,5 (0,3-0,9)	0,5 (0,3-0,9)	0,5 (0,3-0,8)	0,5 (0,3-0,7)	0,5 (0,3-1)	0,72	0,41	1,00	0,50
AST	22 (9-79)	19 (6-138)	31 (11-212)	25,5 (11-96)	29 (11-145)	0,24	<0,01	0,002	<0,01
ALT	24 (8-201)	21,5 (10-114)	23 (9-323)	24 (10-101)	20 (10-180)	0,50	0,47	0,84	0,92
CRP	8,2 (0-38,2)	7 (0-30,8)	2,7 (0-27,4)	1,1 (0-41)	1 (0-15)	0,25	0,002	0,001	<0,01
GFR	145 (64-276)	142 (64-297)	147 (80-245)	142 (93-276)	145 (93-280)	0,61	0,51	0,62	0,61

p1:0-48 saat

p2:0-7.gün

p3:0-14 gün

p4:0-tedavi kesimi

ANS: Absolü Nötrofil Sayısı **AST:** Aspartat Aminotransferaz **ALT:** Alanin Aminotransferaz **CRP:**C-Reaktif Protein**GFR:**Glömerüler Filtrasyon Hızı

Hastalar antifungal ilaçların yan etkilerinin karşılaştırılması için, lösemi grubu, solid tümör grubu, yenidoğan grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Lösemi olgu grubunda 81, solid tümör olgu grubunda 48, yenidoğan olgu grubunda 111 olgunun, tedavi başlangıcı ve tedavi kesimi AST, ALT, üre, kreatinin, GFR parametreleri, her bir antifungal için tespit edildi. Her bir ilaç grubunun aynı parametreleri değişimleri, antifungaller arası kıyaslandı.

Lösemi hasta grubu olgularda AST, ALT, üre, kreatinin, GFR laboratuvar parametrelerinde, 0. saat ve tedavi kesiminde antifungal ilaçlar arasında istatistiksel bakımda anlamlı fark saptanmadı. Lösemi olgularında antifungal ilaç tedavisi ile laboratuvar parametrelerin değişiminin karşılaştırılması, Tablo-11’de verilmiştir.

Tablo-11: Lösemi olgularında antifungal ilaç tedavisi ile laboratuvar parametrelerin değişiminin karşılaştırılması

		D-AmB Median (Min-Max)	L-AmB Median (Min-Max)	Kaspofungin Median (Min-Max)	Vorikonazol Median (Min-Max)	p değeri
AST	0.saat	17 (11-273)	24 (10-385)	34 (7-420)	21 (9-50)	0,09
	tdv kesimi	30 (11-420)	23 (11-97)	37,5 (11-875)	26 (11-110)	0,25
ALT	0.saat	30 (11-82)	33 (10-689)	26 (10-457)	20 (8-101)	0,33
	dv kesimi	32 (10-110)	29 (12-162)	44 (6-307)	17 (10-180)	0,65
Üre	0.saat	11 (7-51)	22,5 (1-58)	15 (5-79)	13,5 (3-32)	0,06
	tdv kesimi	12 (5-54)	20,5 (5-69)	14 (4-49)	11,5 (3-32)	0,90
Kreatinin	0.saat	0,5 (0,3-0.9)	0,5 (0,4-10)	0,4 (0, 3-5)	0,5 (0.4-0.9)	0,10
	tdv kesimi	0,5 (0.9-0.2)	0,5 (0,3-4)	0,4 (0.3-0,6)	0,5 (0.3-0.8)	0,88
GFR	0.saat	130 (99-217)	160 (86-288)	163 (68-283)	129 (64-276)	0,58
	tdv kesimi	144 (90-288)	144 (90-288)	169 (85-242)	140 (93-280)	0,57

tdv kesimi=tedavi kesimi

AST: Aspartat Aminotransferaz **ALT:** Alanin Aminotransferaz **GFR:**Glömerüler Filtrasyon Hızı

Solid tümör grubu olgularda, AST, ALT, üre, kreatinin, GFR laboratuvar parametrelerinde, 0. saat ve tedavi kesiminde antifungal ilaçlar arasında istatistiksel bakımda anlamlı fark saptanmadı. Solid tümör grubu olgularında antifungal ilaç tedavisi ile laboratuvar parametrelerin değişiminin karşılaştırılması, Tablo-12’de verilmiştir.

Tablo-12: Solid tümörlü olgularda antifungal ilaç tedavisi ile laboratuvar parametrelerin değişiminin karşılaştırılması

		D-AmB Median (Min-Max)	L-AmB Median (Min-Max)	Kaspofungin Median (Min-Max)	Vorikonazol Median (Min-Max)	p değeri
AST	0.saat	30 (11-128)	26 (11-267)	38 (17-100)	24,5 (11-42)	0,59
	tdv kesimi	29 (16-116)	39 (10-209)	36,5 (16-147)	40,5 (17-96)	0,68
ALT	0.saat	16 (10-775)	19 (10-277)	62,5 (14-156)	25 (10-79)	0,17
	tdv kesimi	15 (10-140)	33 (10-212)	58,5 (18-281)	23 (16-66)	0,88
Üre	0.saat	10 (3-20)	14 (8-90)	21,5 (5-43)	15 (9-50)	0,13
	tdv kesimi	14 (7-46)	17 (6-79)	16,5 (14-32)	18,5 (5-45)	0,42
Kreatinin	0.saat	0,5 (0,3-0,6)	0,5 (0,3-0,8)	0,4 (0,4-1)	0,5 (0,3-0,6)	0,95
	tdv kesimi	0,5 (0,3-1)	0,5 (0,4-0,7)	0,5 (0,3-0,8)	0,5 (0,3-1)	0,46
GFR	0.saat	119 (35-189)	152 (42-226)	142 (55-210)	184 (81-245)	0,12
	tdv kesimi	128 (42-168)	128 (30-220)	139 (73-210)	158 (101-245)	0,34

tdv kesimi=tedavi kesimi.

AST: Aspartat Aminotransferaz **ALT:** Alanin Aminotransferaz **GFR:**Glömerüler Filtrasyon Hızı

Yenidoğan hasta grubunda, AST, ALT, üre, kreatinin, GFR laboratuvar parametrelerine bakıldı. Üre, kreatinin, GFR parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

AST parametreleri, tedavi başlangıcı ve tedavi kesim sırasında ($p<0,01$), farklı ilaçlar arasında anlamlı farklılık saptandı. ALT parametreleri, tedavi başlangıcı ve tedavi kesim sırasında ($p<0,01$), farklı ilaçlar arasında anlamlı farklılık saptandı. Antifungaller arasında ikili karşılaştırma yapıldı.

a) D-AmB ve L-AmB arasında yapılan karşılaştırmada, başlangıç AST, ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, AST tedavi kesimi ($p=0,009$), değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ALT değerleri bakımından tedavi kesimi ($p=0,004$), değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

b) D-AmB ve kaspofungin arasında yapılan karşılaştırmada başlangıç AST ve ALT ($p<0,01$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. AST parametreleri arasında, tedavi kesimi ($p=0,001$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ALT değerleri arasında, tedavi kesimi ($p=0,003$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

c) D-AmB ve flukonazol arasında yapılan karşılaştırmada başlangıç AST, ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. AST parametreleri bakımından, tedavi kesimi ($p=0,04$), sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

d) Lipozomal amfoterin B ve kaspofungin arasında yapılan karşılaştırmada başlangıç ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Başlangıç AST ($p=0,04$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

d) L-AmB ve flukonazol arasında yapılan karşılaştırmada başlangıç AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Başlangıç ALT ($p<0,01$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ALT parametrelerinde, tedavi kesimi ($p<0,01$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

e) Kaspofungin ve flukonazol arasında yapılan karşılaştırmada başlangıç AST ve ALT ($p<0,01$) parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptandı. AST ve ALT ($p<0,01$), tedavi kesimi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu grup olgularda AST, ALT, yüksekliğinin tedavi başlangıcında saptanması, kaspofungin karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan olgulara başlanmış olması ile açıklanabilir. Kaspofungin alan grupta başlangıca göre, tedavi kesiminde AST, ALT değerlerinde azalma saptanmıştır. Yenidoğan grubu olgularında antifungal ilaç tedavisi ile laboratuvar parametrelerin değişiminin karşılaştırılması, Tablo-13’de verilmiştir.

Tablo-13: Yenidoğan olgularında antifungal ilaç tedavisi ile laboratuvar parametrelerin değişiminin karşılaştırılması

		D-AmB Median (Min-Max)	L-AmB Median (Min-Max)	Kaspofungin Median (Min-Max)	Flokonazol Median (Min-Max)	p değeri	İkili p değerleri		
AST	0.saat	33 (17-85)	41 (18-876)	83 (27-4200)	33 (16-391)	< 0,01	p1: 0,11	p9: 0,92	p17: 0,07
	tdv kesimi	46 (21-2378)	39 (19-327)	59 (17-917)	36 (18-1153)	< 0,01	p2: 0,97	p10: 0,07	p18: < 0,01
ALT	0.saat	22,5 (6-62)	29 (10-317)	57 (24-1635)	14 (2-214)	< 0,01	p3: 0,009	p11: 0,04	p19: 0,05
	tdv kesimi	33,5 (12-1414)	25 (10-210)	45 (14-1073)	23 (6-357)	< 0,01	p4: 0,04	p12: 0,23	p20: < 0,01
Üre	0.saat	25,5 (8-63)	25 (5-46)	24 (5-152)	24 (3-167)	0,90	p5:<0,01	p13:0,04	p21:<0,01
	tdv kesimi	23 (7-85)	15 (3-48)	20 (5-105)	17 (3-126)	0,49	p6:<0,01	p14: 0,05	p22: <0,01
Kre	0.saat	0,4 (0,3-0,7)	0,4 (0,3-0,6)	0,4 (0,1-1,8)	0,5 (0,3-3,6)	0,39	p7: 0,001	p15: 0,41	p23: <0,01
	tdv kesimi	0,4 (0,3-0,7)	0,4 (0,3-0,6)	0,4 (0,1-0,8)	0,4 (0,2-.2,5)	0,69	p8: 0,003	p16: 0,63	p24: <0,01
GFR	0.saat	42,5 (16-150)	46 (22-276)	38 (12-276)	32 (4-90)	0,07			
	tdv kesimi	48,5 (19-150)	44 (23-276)	39 (22-221)	41 (6-114)	0,54			

p1: AST (D-AmB-L-AmB arası, 0.saat)

p2: ALT (D-AmB-L-AmB arası, 0.saat)

p3: AST (D-AmB-L-AmB arası, tdv kesimi)

p4: ALT (D-AmB-L-AmB arası, tdv kesimi)

p5: AST (D-AmB-Kaspofungin arası, 0.saat)

p6: ALT (D-AmB-Kaspofungin arası, 0.saat)

p7: AST (D-AmB-Kaspofungin arası, tdv kesimi)

p8: ALT (D-AmB-Kaspofungin arası, tdv kesimi)

tdv kesimi: tedavi kesimi. **AST:** Aspartat Aminotransferaz **ALT:** Alanin Aminotransferaz **GFR:** Glömerüler Filtrasyon Hızı **Kre:** Kreatinin

p9: AST (D-AmB-Flukonazol arası, 0. saat)

p10: ALT (D-AmB-Flukonazol arası, 0. saat)

p11: AST (D-AmB-Flukonazol arası, tdv kesimi)

p12: ALT (D-AmB-Flukonazol arası, tdv kesimi)

p13: AST (L-AmB-Kaspofungin arası, 0.saat)

p14: ALT (L-AmB-Kaspofungin arası, 0.saat)

p15: AST (L-AmB-Kaspofungin arası, tdv kesimi)

p16: ALT (L-AmB-Kaspofungin arası, tdv kesimi)

p17: AST (L-AmB-Flukonazol arası, 0. saat)

p18: ALT (L-AmB-Flukonazol arası, 0. saat)

p19: AST (L-AmB-Flukonazol arası, tdv kesimi)

P20: ALT (L-AmB-Flukonazol arası, tdv kesimi)

P21: AST (Kaspofungin-Flukonazol arası, 0. saat)

P22: ALT (Kaspofungin-Flukonazol arası, 0. saat)

P23: AST (Kaspofungin-Flukonazol arası, tdv kesimi)

P24: ALT (Kaspofungin-Flukonazol arası, tdv kesimi)

Kullanılan antifungallerde tespit edilen yan etkilere bakıldığına;

a) D-AmB alan olguların toplam 39 (%68,4) olguda, yan etki saptanmış olup, saptanan yan etkiler ;ateş 5 (%8,7), döküntü 2 (%3,5), titreme 3 (%5,2), transaminaz artışı 14 (%24,5), hipopotasemi 7 (%12,2) ve renal fonksiyon bozukluğu 4 (%7,0) olguda saptandı. Bu grup olgularda en sık rastlanan yan etki transaminaz artışı olarak tespit edildi. Hipopotasemi ise en ciddi ve ilaç değişimine en sık neden olan yan etki olarak saptandı.

b) L-AmB alan hastalarda toplam 23 (%29,1) olguda, yan etki saptanmış olup, saptanan yan etkiler; ateş 3 (%3,7), döküntü 4 (%7,0), titreme 2 (%2,5), transaminaz artışı 9 (%11,3), anafilaksi 2 (%2,5) ve renal fonksiyon bozukluğu 2 (%2,5), olguda saptandı. Bu grup olgularda en sık rastlanan yan etki transaminaz artışı olarak tespit edildi. İki olguda rastlanan anafilaksi ise en ciddi yan etki idi.

c) Kaspofungin alan hastalarda toplam 13 (%23,6) olguda, yan etki saptanmış olup, yan etkiler; ateş 1 (%1,8), döküntü 1 (%1,8), transaminaz artışı 9 (%16,3) ve renal fonksiyon bozukluğu 2 (%3,6) olguda saptandı.

d) Flukonazol alan hastalarda toplam 16 (%21,1) olguda, yan etki saptanmış olup, yan etkiler; ateş 1 (%1,3), döküntü 1 (%1,3), transaminaz artışı 12 (%15,7) ve renal fonksiyon bozukluğu 2 (%2, 6) olguda saptandı. Bu grup olgularda en sık rastlanan yan etki transaminaz artışı olarak tespit edildi.

e) Vorikonazol alan hastalarda toplam 4 (%11,4) olguda yan etki saptanmış olup, yan etkiler ; ateş 1 (%2,8), döküntü 2 (%5,7), transaminaz artışı 1 (%2,8), olguda saptandı. Bu grup olgularda en sık rastlanan yan etki 2 olguda görülen döküntü oldu.

İlaç grubu olgularda sık rastlanan yan etki transaminaz artışı olarak saptanmıştır. Olguların kullandıkları ilaçlar yan etkileri bakımından karşılaştırıldıklarında D-AmB alan hasta grubu, hipopotasemi yan etkisi yönünden diğer ilaç gruplarından farklılık göstermiştir ($p=0,001$), diğer yan etkiler açısından ilaç grupları arasında istatistiksel fark saptanmadı, fakat toplam yan etki yönünden değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) . Antifungaller toplam yan etkiler bakımından ikili karşılaştırma yapıldı. D-AmB, toplam yan etkiler bakımından L-AmB,

kaspofungin, flukonazol ve vorikonazol ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda fark saptandı.

Antifungal başlanan olguların tümü aynı zamanda geniş spektrumlu antibiyotik tedavileride almakta idi. Hastaların tamamı Betalaktam+aminoglikozid ya da karbapenem+aminoglikozid kombine tedavileri almaktaydı. Ayrıca vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptit yapılı antibiotik kullanımı da mevcuttu. Olgular, kullandıkları antifungal sırasında aldıkları glikopeptit yapıdaki antibiotikler yönünden de karşılaştırıldılar, gruplar arasında glikopetit yapıdaki antibiotik alımında, istatikselsel olarak fark saptanmadı.

Kullanılan antifungallerde tespit edilen yan etki sayıları Tablo-14'de gösterilmiştir.

Tablo-14: Kullanılan antifungallerde tespit edilen yan etkiler

Yan etkiler	D-AmB n (%)	L-AmB n (%)	Kaspofungin n (%)	Flokonazol n (%)	Vorikonazol n (%)	p değeri	İkili p
Ateş	5 (8,7)	3 (3,7)	1 (1,8)	1 (1,3)	1 (2,8)	0,24	p1: <0,001
Döküntü	2 (3,5)	4 (7,0)	1 (1,8)	1 (1,3)	2 (5,7)	0,58	p2: <0,001
Titreme	3 (5,2)	2 (2,5)	0	0	0	0,11	p3: <0,001
Transaminaz artışı	14 (24,5)	9 (11,3)	9 (16,3)	12 (15,7)	1 (2,8)	0,053	p4: <0,001
Hipopotasemi	7 (12,2)	0	0	0	0	0,001	p5: 0,48
Anafilaksi	0	2 (2,5)	0	0	0	0,41	p6: 0,24
Renal fonksiyon bozukluğu	4 (7,0)	2 (2,5)	2 (3,6)	2 (2,6)	0	0,52	p7: 0,04
Toplam yan etki	39 (68,4)	23 (29,1)	13 (23,6)	16 (21,1)	4 (11,4)	<0,001	p8: 0,72
Glikopeptit kullanımı	39 (68,4)	61 (77,2)	47 (85,5)	60 (78,9)	32 (91,4)	0,07	p9: 0,14
Toplam	57 (100)	79 (100)	55 (100)	76 (100)	35 (100)		p10: 0,22

Toplam yan etiler yönünden ikili karşılaştırmada;

p1: D-AmB- LAmB
p2: D-AmB- Kaspofungin
p3: D-AmB- Flukonazol
p4: D-AmB-Vorikonazol
p5: L-AmB- Kaspofungin

p6: L-AmB- Flukonazol
p7: L-AmB- Vorikonazol
p8: Kaspofungin- Flukonazol
p9: Kaspofungin- Vorikonazol
p10: Flukonazol- Vorikonazol

Antifungallerin tedaviye cevap ve ilaç değişim oranları incelendiğinde;

a) D-AmB alan 57 olgudan, 31'inde (%54,3), tedaviye cevap alınmış, 26 (%45,6)'sında ilaç değişimi yapılmıştır. İlaç değişimi nedenleri incelendiğinde, alerjik reaksiyonlar 10 (%17,5) olguda, tedavi cevapsızlık 9 (%15,7) olguda, hipopotasemi 7 (%12, 2) olguda, saptandı. Bu grupta ilaç değişim nedenleri içinde en sık görülen 7 olguda hipopotasemi saptandı.

b) L-AmB alan 79 olgudan, 65'inde (%82,3) tedaviye cevap alınmış, 14 (%17,7)'ünde ilaç değişimi yapılmıştır. İlaç değişimi nedenleri incelendiğinde; alerjik reaksiyonlar 6 (%7,5) olguda, tedaviye cevapsızlık 8 (%10,1) olguda, saptandı.

c) Kaspofungin alan 55 olgudan, 47'inde (%85,4) tedaviye cevap alınmış, 8'inde (%14,5) ilaç değişimi yapılmıştır. İlaç değişimi nedenleri incelendiğinde alerjik reaksiyolar 1 (%1,8) olguda, Tedavi cevapsızlık 7 (%12,7) olguda, saptandı.

d) Flukonazol alan 76 olgudan, 49'unda (%64,4) tedaviye cevap alınmış, 27'sinde (%35,5) ilaç değişimi yapılmıştır. İlaç değişimi nedenleri incelendiğinde alerjik reaksiyonlar 4 (%5,2) olguda, tedavi cevapsızlık 19 (%25) olguda, transaminaz artışı 4 (%5,2) olguda, saptandı. Bu grupta yan etki olarak ilaç değişim nedenleri içinde en sık görülen 4 olgu ile transaminaz artışı saptandı.

e) Vorikonazol alan 35 olgudan, 33'ünde (%94,4) tedaviye cevap alınmış, 2'sinde (%5,7) ilaç değişimi yapılmıştır. İlaç değişimi nedenleri incelendiğinde alerjik reaksiyonlar 1 (%2,8) olguda, tedavi cevapsızlık 1 (%2,8) olguda, saptandı.

Antifungallerin tedavi yanıt ve ilaç değişim oranları istatiksel olarak incelendiğinde, gruplar arasında, istatiksel fark saptandı ($p<0,001$). İlaç grupları için grupları ikilili karşılaştırma yapıldı. D-AmB- LAmB, D-AmB- kaspofungin ve D-AmB-vorikonazol ($p<0,001$), arasında istatistiksel olarak fark saptandı. L-AmB-flukonazol ($p=0,002$), kaspofungin-flukonazol ($p=0,003$) ve vorikonazol-flukonazol ($p<0,001$) ilaç grupları arasında tedaviye yanıt ve ilaç değişim oranlarında istatiksel olarak fark saptandı.

Olgular ilaç değişim nedenlerine göre antifungal ilaç gruplarına göre karşılaştırıldılar. Alerjik reaksiyon ($p=0,02$) ve tedaviye cevapsızlık ($p=0,01$) yönünden istatiksel olarak gruplar arasında fark saptandı. Alerjik reaksiyonlarda, D-AmB-kaspofungin, D-AmB-flukonazol ve D-AmB-vorikonazol ilaç grupları arasında istatiksel olarak fark saptandı. D-AmB’de alerjik reaksiyonlar, kaspofungin, flukonazol ve vorikonazol’dan anlamlı oranda yüksek saptandı. Tedaviye yanıtsızlık açısından antifungaller karşılaştırıldı, L-AmB-flukonazol, flukonazol-vorikonazol ilaç grupları arasında fark saptandı. Flukonazol tedavi yanıtsızlık oranı L-AmB, kaspofungin ve vorikonazol göre anlamlı oranda yüksek bulundu.

Hipopotasemi D-AmB grubunda diğer antifungal ilaç gruplarına göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0,001$).

Transaminaz yüksekliği nedeni ile ilaç değişimi flukonazol grubunda diğer antifungal ilaç gruplarına göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0,02$).

Antifungallerin tedaviye cevap ve ilaç değişim oranları Tablo-15’te, Antifungallerin değişim nedenleri Tablo-16’da verilmiştir.

Tablo-15: Antifungallerin tedaviye cevap ve ilaç değişim oranları

	D-AmB n (%)	L-AmB n (%)	Kaspofungin n (%)	Flukonazol n (%)	Vorikonazol n (%)	p değeri	İkili p	
Tedaviye yanıt	31 (54,3)	65 (82,3)	47 (85,4)	49 (64,4)	33 (94,4)	<0,001	p1: <0,001	p6: 0,002
İlaç değişimi	26 (45,6)	14 (17,7)	8 (14,5)	27 (35,5)	2 (5,7)		p2: <0,001	p7: 0,33
Toplam	57 (100)	79 (100)	55 (100)	76 (100)	35 (100)		p3: 0,32	p8: 0,003
							p4: <0,001	p9: 0,47
							p5: <0,79	P10: <0,001

p1: D-AmB- LAmB

p6: L-AmB- Flukonazol

p2: D-AmB- Kaspofungin

p7: L-AmB- Vorikonazol

p3: D-AmB- Flukonazol

p8: Kaspofungin- Flukonazol

p4: D-AmB-Vorikonazol

p9: Kaspofungin- Vorikonazol

p5: L-AmB- Kaspofungin

p10: flukonazol- Vorikonazol

Tablo- 16: Antifungal değişim nedeleri

İlaç değişim nedenleri	D-AmB n (%)	L-AmB n (%)	Kaspofungin n (%)	Flokunazol n (%)	Vorikonazol n (%)	p	İkili p		İkili p	
Alerjik reaksiyon	10 (17,5)	6 (7,5)	1 (1,8)	4 (5,2)	1 (2,8)	0,02	p1: 0,07	p6: 0,74	p11: 0,32	p16: 0,01
Tedaviye yanıtsızlık	9 (15,7)	8 (10,1)	7 (12,7)	19 (25,0)	1 (2,8)	0,01	p2: <0, 01	p7: 0,43	p12: 0,64	p17: 0,27
Hipopotasemi	7 (12,2)	0	0	0	0	<0,001	p3: 0,02	p8: 0,39	p13: 0,19	p18: 0,08
Transaminaz artışı	0	0	0	4 (5,2)	0	0.02	p4: 0,04	p9: 1,00	p14: 0,08	p19: 0,14
Toplam	57(100)	79(100)	55(100)	76(100)	35(100)		p5: 0,23	p10: 1,00	p15: 0,63	p20: <0,01

Alerjik reaksiyon yönünden;

p1: D-AmB- LAmB

p2: D-AmB- Kaspofungin

p3: D-AmB- Flukonazol

p4: D-AmB-Vorikonazol

p5: L-AmB- Kaspofungin

p6: L-AmB- Flukonazol

p7: L-AmB- Vorikonazol

p8: Kaspofungin- Flukonazol

p9: Kaspofungin- Vorikonazol

p10: Flukonazol- Vorikonazol

Tedavi yanıtsızlık yönünden;

p11: D-AmB- LAmB

p12: D-AmB- Kaspofungin

p13: D-AmB- Flukonazol

p14: D-AmB-Vorikonazol

p15: L-AmB- Kaspofungin

p16: L-AmB- Flukonazol

p17: L-AmB- Vorikonazol

p18: Kaspofungin- Flukonazol

p19: Kaspofungin- Vorikonazol

p20: Flukonazol- Vorikonazol

Tablo-17: Lösemi, solid tümör olgularında radyolojik görüntüleme sonuçları

Görüntüleme yöntemi	n (%)
BT (HRCT)	
Normal	33 (30,8)
Nodül	19 (17,7)
Kavitasyon	3 (2,8)
Efüzyon	5 (4,6)
Konsolidasyon	47 (43,9)
Toplam	107 (100)
USG	
Normal	43 (48,8)
nodüler lezyon (karaciğer)	13 (14,7)
nodüler lezyon (dalak)	5 (5,6)
nodüler lezyon (böbrek)	4 (4,5)
batında sıvı	4 (4,5)
diğer patoloji	19 (21,5)
Toplam	88 (100)
MRI	
Normal	11 (42,3)
Abse	3 (11,5)
diğer patoloji	12 (46,1)
Toplam	26 (100)
Direkt akciğer gafisi	
Normal	62 (50,8)
Konsolidasyon	59 (48,3)
Atelektazi	2 (1,6)
Toplam	122 (100)

USG; diğer patoloji; solid tümör olgularında primer hastalığa bağlı, batında kitle, efüzyon veya peritoneal yapışıklıklar.

MRI; diğer patoloji; solid tümör olgularında primer patolojiye bağlı kraniyal kitle, BOS alanında genişleme ve operasyona bağlı sekonder değişiklikler.

Galoktomanan bakılan 84 hastadan, 1 hastanın sonucu (+) saptandı (Cutt-off 1,1).

BT (HRCT) Bilgisayarlı tomografi (Yüksek rezölusyonlu bilgisayarlı tomografi)

USG: Ultrasonografi

MRI: Manyetik Rezonans İnceleme

Tablo-18 : Kan kültüründe üreyen bakteriler

Üreyen etken	n(%)
Üreme yok	230 (76)
(KNS)	28 (9,2)
<i>C. parapsilosis</i>	8 (2,6)
<i>C. albicans</i>	5 (1,6)
<i>Escherichia coli</i>	3 (0,9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (0,9)
<i>Staphylococcus aureus</i> ,	1 (0,3)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0,3)
<i>Enterococcus hirae</i>	1 (0,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (0,3)
<i>Brevundimonas vesicularis</i>	1 (0,3)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (0,3)
Alınan toplam kültür sayısı	283 (93)
Toplam	302 (100)

KNS: Koagülaz negatif stafilokok

Tablo-19 : İdrar kültüründe üreyen bakteriler

Üreyen etken	n(%)
Üreme yok	115 (38)
<i>C. albicans</i>	5 (1,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (1,3)
<i>Escherichia coli</i>	2 (0,7)
<i>C. parapsilosis</i>	1 (0,3)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (0,3)
Alınan toplam kültür sayısı	128 (42)
Toplam	302(100)

Tablo-20 : BOS kültüründe üreyen bakteriler

<i>Üreyen etken</i>	<i>n(%)</i>
<i>Üreme yok</i>	65 (21)
<i>(KNS)</i>	3 (0,9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (0,7)
<i>C. parapsilosis</i>	1 (0,3)
<i>Brevundimonas vesicularis</i>	1 (0,3)
Alınan toplam kültür sayısı	72 (23)
Toplam olgu	302 (100)

KNS: Koagülaz negatif stafilokok

TARTIŞMA VE SONUÇ

Literatürde çocukluk çağında antifungal ilaçların etki ve yan etkilerini araştıran geniş serili çalışmalar oldukça kısıtlı sayıda olup, birçoğunda tek yada iki antifungal ilacın etki ve yan etkileri araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda 0-18 yaş grubundaki değişik tanılı çocuk hastalarda kullanılan klasik amfoterisin b, lipozomal amfoterisin b, flukonazol, vorikonazol ve kaspofunginden oluşan 5 adet en sık kullanılan antifungal ilacın etki ve yan etkilerinin bir arada değerlendirildiği ilk çalışmadır.

İnvazif mantar enfeksiyonları immün sistemi baskılanmış hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olup sıklığı giderek artmaktadır (5-9).

Bu enfeksiyonların erken ve doğru tanısı antifungal tedavinin zamanında başlanması 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 (10-12).

Çalışmaya, 186'sı (%61,6) erkek, 116'sı (%38,4) kız olmak üzere 302 olgu alındı.

Olgularda kullanılan antifungal ilaçlar incelendiğinde olguların 57'sinde (%18, 9) D-AmB, L- AmB 79 (%26, 2), kaspofungin 55 (%18, 2), flukonazol 76 (%25, 2) ve 35'inde (%11,6) vorikonazol kullanıldığı saptandı.

Olguların primer tanılarına bakıldığında, en sık prematürite 111 (%36,7), akut lenfoblastik lösemi (ALL) 57 (%18,9), solid tümör 48 (%15,8) tanıları saptandı. Enfeksiyon tanıları incelendiğinde nötropenik sepsis 90 (%29,8), neonatal sepsis 89 (%29,5), sepsis 66 (%21,9) tanıları en sık tanılar olarak tespit edildi. Antifungal başlanması sırasında en sık rastlanan klinik bulgular, genel durumda bozulma 130 (%43), ateş yüksekliği 112 (%37,1) olarak saptandı.

Gallis HA , Steinbach WJ ve ark.'nın (4,42) yaptıkları çalışmalarda D-AmB tedavisi esnasında oluşan böbrek fonksiyon bozukluğunun, ilaç kesildikten sonra normale döndüğünü saptamışlardır.

Biz bu çalışmamızda, D-AmB alan hastaların başlangıca göre laboratuvar değer değişiminde transaminaz artışı ve CRP'de istatistiksel anlamlı değişiklikler saptadık. CRP değerindeki değişiklikler tedavi cevap sonrası gerileme olarak yorumlanmıştır. D-AmB alan olguların toplam 39 (%68,4) olguda, yan etki saptanmış olup, saptanan yan etkiler ateş 5 (%8,7), döküntü, 2 (%3,5), titreme 3 (%5,2), transaminaz artışı 14 (%24,5), hipopotasemi 7 (%12,2) ve renal fonksiyon bozukluğu 4 (%7) olguda saptandı. Bu grup olgularda en sık rastlanan yan etki transaminaz artışı olarak tespit edildi. D-AmB tedavisi kesildikten sonra gelişen yan etkilerin düzeldiği görüldü.

D-AmB alan olguların, tedaviye cevap ve ilaç değişim oranları incelendiğinde, 57 olgudan, 31'inde (%54,3), tedaviye cevap alınmış, 26 (%45,6)'sında ilaç değişimi yapılmıştır. İlaç değişimi nedenleri incelendiğinde, alerjik reaksiyonlar 10 (%17,5) olguda, tedavi cevapsızlık 9 (%15,7) olguda, hipopotasemi 7 (%12,2) olguda, saptandı. Hipopotasemi ise en ciddi ve ilaç değişimine en sık sebep olan yan etki olarak saptandı.

Maertens JA ve ark.'ı (117) tarafından yapılan çok merkezli randomize bir çalışmada febril nötropenisi olan 82 çocuğa kaspofungin ve lipozomal amfoterisin B tedavisi uygulanmıştır. Tedavi başarısı %46,4'e %32 olarak bulunmuş ve iki ilacın ampirik tedavide eşdeğer olduğu sonucuna varılmıştır.

L-AmB alan hastalarda, tedavi süresince laboratuvar değer değişimine bakıldığında, tedavi başlangıcına göre, lökosit, trombosit, ANS sayılarında istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Antifungal tedavi alan olgular sıklıkla febril nötropenili hastalar olup, izlemde nötropenilerinin düzelmesine bağlı farklılık olarak yorumlanmıştır. CRP değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır değer değişimi hastaların tedaviye yanıt vermesi olarak yorumlanmıştır.

L-AmB alan hastalarda toplam 23 (%29,1) olguda, yan etki saptanmış olup, saptanan yan etkiler ateş 3 (%3,7), döküntü 4 (%7,0), titreme 2 (%2,5), transaminaz artışı 9 (%11,3), anafilaksi 2 (%2,5) ve renal fonksiyon bozukluğu 2 (%2,5) olguda saptandı. Bu grup olgularda en sık rastlanan yan etki transaminaz artışı olarak tespit edildi. İki olguda rastlanan anafilaksi ise en ciddi ve ilaç değişimine sebep olan yan etki olarak saptandı.

L-AmB alan olguların, tedaviye cevap ve ilaç değişim oranları incelendiğinde, 79 olgudan, 65'inde (%82,3) tedaviye cevap alınmış, 14 (%17,7)'ünde ilaç değişimi yapılmıştır. İlaç değişimi nedenleri incelendiğinde alerjik reaksiyonlar 6 (%7,5) olguda, tedavi cevapsızlık 8 (%10,1) olguda, saptandı.

Steinbach WJ ve ark.'larının (4) yaptığı çalışmada, flukonazol, yan etkileri sınırlı olarak görülmüş, hafif transaminaz yüksekliği ve gastrointestinal bulgular bildirilmiştir. Gupta AK , Smith EB, Amichai B ve ark.'nın (76,78,80) yapmış olduğu çalışmalarda, flukonazolün yan etkiler arasında alopesi, konvülsiyonlar, trombositopeni ve lökopeni saptanmıştır. Smith EB ve ark.'nın (78) yapmış olduğu çalışmada ürtiker ve anafilaksi yan etkileri de bildirilmiştir.

Çalışmamızda, flukonazol alan hastalarda, başlangıca göre, trombosit, sayılarında, üre, kreatinin, AST, ALT değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptandı.

Flukonazol alan hastalarda toplam 16 (%21,1) olguda, yan etki saptanmış olup, Olgularda yan etkiler ateş 1 (%1,3), döküntü 1 (%1,3), transaminaz artışı 12 (%15,7) ve renal fonksiyon bozukluğu 2 (%2,6) olarak saptandı. Flukonazol alan olgularda en sık rastlanan yan etki transaminaz artışı olarak tespit edildi.

Flukonazol alan olguların, tedaviye cevap ve ilaç değişim oranları incelendiğinde, 76 olgudan 49'unda (%64,4) tedaviye cevap alınmış, 27'sinde (%35,5) ilaç değişimi yapılmıştır. İlaç değişimi nedenleri incelendiğinde alerjik reaksiyonlar 4 (%5,2) olguda, tedavi cevapsızlık 19 (%25,0) olguda, transaminaz artışı 4 (%5,2) olguda saptandı, ilaç değişim nedenleri içinde en sık görülen yan etki, 4 olgu ile transaminaz artışı olarak saptandı.

Sabo JA ve ark.'nın (62), yaptıkları çalışmada vorikonazol alan olguların %10-15'inde transaminaz yüksekliği ve %5'inde deri döküntüsü saptanmış.

Bizim çalışmamızda, vorikonazol alan olgularda başlangıca göre AST, CRP, lökosit, trombosit, ANS sayılarında anlamlı değişim saptandı. Bu grup olgular daha çok lösemi grubu hastalar febril nütropenili hastalar olup, hastalar olduğundan lökosit, trombosit, ANS sayıları arasında farklılık hastaların zaman içinde nütropeni ve kan hücrelerinin sayılarının düzelmesine bağlı olan değişiklikler olarak yorumlanmıştır.

Vorikonazol alan hastalarda toplam 4 (%11,4) olguda, yan etki saptandı, olgularda yan etkiler; ateş 1 (%2,8), döküntü 2 (%5,7), transaminaz artışı 1 (%2,8) olarak saptandı. Bu grup olgularda en sık rastlanan yan etki 2 olguda görülen döküntü oldu.

Vorikonazol alan olguların, tedaviye cevap ve ilaç değişim oranları incelendiğinde, 35 olgudan, 33'ünde (%94,4) tedaviye cevap alınmış, 2'sinde (%5,7) ilaç değişimi yapılmıştır. İlaç değişimi nedenleri incelendiğinde alerjik reaksiyonlar 1 (%2,8) olguda, tedavi cevapsızlık 1 (%2,8) olguda, saptandı.

Groll AH, Fisher BT ve ark.'nın (121,122) yapıları çalışmalarda, kaspofungine bağlı yan etkiler nadir ve sıklıkla minor olup, hepatotoksik veya nefrotoksik etkisi saptanmamıştır. Diğer bazı polipeptidler gibi histamin salınımına neden olabilmektedirler. Erişkinlerde buna bağlı ateş, baş ağrısı, kusma ve ishal bildirilmiştir. Ayrıca döküntü, yüzde şişme, kaşıntı veya sıcaklık hissi, anafilaktik reaksiyonlar ve enjeksiyon yerinde iritasyon olabileceği belirtilmiştir. Groll ve ark.'ları (114) tarafından yapılan bir çalışmada kaspofungin tedavisi alan çocukların %53'ünde hafif veya orta şiddette istenmeyen etkiler gelişmiştir. En sık saptanan yan etki ateş, bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı ve döküntüdür. Karaciğer transaminazlarında hafif yükselme görüldü ise de vakaların çoğunda ilaç kesilmesine gerek olmamıştır. Zaoutis ve ark.'larının (123) 5 prospektif klinik çalışma sonuçlarını değerlendirdikleri bir analiz sonucuna göre kaspofungin tedavisi alan 171 hastanın %26'sında klinik, %16'sında laboratuvar istenmeyen etkileri

saptanmıştır. Bu etkiler sırasıyla ateş (%12), karaciğer enzimlerinde artış (%8), döküntü (%5) ve serum potasyum düzeyinde azalmadır (%4). Sadece iki hastada (%1) kaspofungin tedavisi istenmeyen etki olarak gelişen hipotansiyon veya döküntü nedeniyle sonlandırılmıştır.

Franklin JA ve ark.'nın (111) kaspofungin ile ilgili ilk çalışmaları immüno-kompromize çocuklarda yapılan retrospektif analizlerdir. Yirmi beş çocukta (ortalama yaş: 9.8 yıl) yapılan bu çalışmalardan ilkinde sadece 3 vakada (%12) istenmeyen etki gelişimi saptanmıştır. Bu çalışmada kaspofungin etkinliği değerlendirilememiştir. Walsh ve ark.'ları (105) tarafından yapılan ilk prospektif çalışmada ise kaspofungin dozu belirlenmiştir.

Groll ve ark.'ları (114) retrospektif bir çalışmada ise 64 immün-kompromize hastada çeşitli invazif mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kaspofungin kullanılmıştır. Vakaların 23'ünde aspergilloz, 8'inde kandidiazis saptanmıştır. Bu vakaların %61'inde tam yanıt elde edilmiştir.

Sanz-Rodriguez C ve ark.'nın (115) yaptıkları retrospektif bir diğer çalışmada ise kaspofungin 56 hastada febril nötropeninin ampirik tedavisinde kullanılmıştır. Vakaların %79'unda başarılı sonuç elde edilirken %13 vakada tedavi başarısızlık veya istenmeyen etki nedeniyle değiştirilmiştir.

Kaspofungin alan hastalarda, başlangıca göre trombosit sayılarında, CRP değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptanmıştır.

Kaspofungin alan hastalarda toplam 13 (%23,6) olguda, yan etki saptanmış olup, yan etkiler ateş 1 (%1,8), döküntü 1 (%1,8), transaminaz artışı 9 (%16,3) ve renal fonksiyon bozukluğu 2 (%3,6) olguda saptandı. Bu grup olgularda transaminaz, yüksekliğinin tedavi başlangıcında saptanması, kaspofungin karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan olgulara başlanmış olması ile açıklanabilir. Kaspofungin alan grupta başlangıca göre, tedavi kesiminde transaminaz değerlerinde azalma saptanmıştır. Genel olarak saptanan yan etkiler açısından literatür ile benzer bulgular saptanmıştır.

Kaspofungin alan olguların, tedaviye cevap ve ilaç değişim oranları incelendiğinde, 55 olgudan, 47'inde (%85,4) tedaviye cevap alınmış, 8' inde (%14,5) ilaç değişimi yapılmıştır. Tedavi cevap oranları, literatür ile benzer

olarak saptandı. İlaç değişimi nedenleri incelendiğinde alerjik reaksiyolar 1 (%1,8) olguda, tedavi cevapsızlık 7 (%12,7) olguda, saptandı.

Walsh TJ ve ark'nın (72) kaspofunginin ve L-AmB'nin karşılaştırıldığı bir randomize, çift-kör ve çok merkezli çalışmada kaspofungin başarılı yanıt için kabul edilen beş alt grupta da altta yatan fungal enfeksiyonun tedavisi ve istenmeyen etkiler konusunda L-AmB'den daha üstün bulunmuştur.

Villanueva A ve ark'nın (107) randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda kandidemili hastalarda kaspofungin ya da D-AmB kullanılmıştır. On günlük IV tedaviyi takiben her iki grupta da flukonazol tedavisine geçilmiştir. Tedavi başarısı iki grup arasında istatistiksel olarak farklı olmamakla beraber, kaspofunginde %73, D-AmB grubunda % 62 oranında başarı elde edilmiştir.

Mora-Duarte J ve ark'ı (124) invaziv kandidiyazisi olan 239 hasta kaspofungin ve D-AmB tedavisine randomize edilmiş, tedavi sonunda başarı, kaspofungin kolunda % 73,4, D-AmB kolunda % 61,7 saptanmış, altı-sekiz hafta sonrasındaki izlemde relaps veya sağkalım oranlarında bir farklılık izlenmemiştir. En az beş doz tedavi alan hasta alt grubu incelendiğinde başarı oranı kaspofungin kolunda daha yüksektir (% 80,7' ye karşılık % 64,9). İlaça bağlı yan etkiler kaspofungin alanlarda % 24 iken, bu oran D-AmB alanlarda % 54 olmuş yan etkiler nedeniyle kaspofungin 3 (%3), D- AmB 29 (%23) hastada kesilmiştir.

Walsh TJ ve ark.'nın (125) yüzonaltı merkezden 1123 hastanın dahil edildiği kaspofungin ile lipozomal AmB'nin karşılaştırıldığı randomize, çiftkör ve çok merkezli bir çalışmada kaspofungin kolunda yanıt %33,9, lipozomal AmB kolunda %33,7 bulunmuştur. Kaspofunginin yan etkileri lipozomal AmB'den daha düşük olarak raporlanmıştır (nefrotoksisite %2,6'ya karşılık %11,5, infüzyonla ilişkili yan etki % 35,1'e karşılık %51,6, ilaçla ilişkili yan etki %54,4'e karşılık %69,3). Lipozomal AmB alan hastaların % 8'inde ilaca bağlı yan etki nedeniyle ilacın kesilmesi gerekirken bu oran kaspofungin alan grupta %5 olmuştur.

Natarajan G ve ark'larının (118) bir retrospektif izlem çalışmasında amfoterisin B, flukonazol veya fluositozin tedavisine yanıtsızlık nedeniyle 13

yenidoğana kaspofungin verilmiştir. On bir vakada kan kültürlerinde sterilizasyon elde edilirken iki hasta kandidemi nedeniyle kaybedilmiştir. İlaç genelde iyi tolere edilmiş, bir vakada tromboflebit gelişirken, iki vakada hipopotasemi, dört vakada ise karaciğer transaminazlarında artış gözlenmiştir.

Maertens JA ve ark.'nın (117) çok merkezli randomize bir çalışmasında, febril nütropenisi olan 82 çocuğa kaspofungin ve lipozomal amfoterisin B tedavisi uygulanmıştır. Tedavi başarısı %46.4'e %32 olarak bulunmuş ve iki ilacın ampirik tedavide eşdeğer olduğu sonucuna varılmıştır.

Walsh TJ ve ark.'nın (126) randomize, kontrollü bir çalışmasında febril nütropenide ampirik vorikonazolün etkinliği L-AmB ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada beş kriterden oluşan bileşik bir sonuç değerlendirmesi yapılmıştır. Tek tek yanıt kriterleri ele alındığında beş kriterin dördünde lipozomal AmB ile daha iyi sonuç alınmış, ancak aradaki farklılık anlamlı olmamıştır. Vorikonazol grubunda, tedavi altında fungal enfeksiyon gelişmesi lipozomal AmB'ye göre anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Vorikonazol alan hastalarda infüzyonla ilişkili yan etkiler, hipokalemi ve birlikte en az iki nefrotoksik ilaç kullanıldığında nefrotoksisite daha düşük; buna karşılık, infüzyonla ilişkili geçici görme bozuklukları ve infüzyondan bağımsız görme halüsinasyonları daha yüksek oranda izlenmiştir.

Yenidoğan hasta grubu olgularda, bakılan laboratuvar parametreleri bakımından ilaçlar arasında karşılaştırma yapıldı. D-AmB ve L-AmB , D-AmB ve kaspofungin, D-AmB ve flukonazol, L-AmB ve kaspofungin, L-AmB ve flukonazol, kaspofungin ve flukonazol, arasında yapılan karşılaştırmada başlangıç ve tedavi kesimi AST ve ALT parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu grup olgularda AST, ALT, yüksekliğinin tedavi başlangıcında saptanması, kaspofungin karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan olgulara başlanmış olması ile açıklanabilir. Kaspofungin alan grupta başlangıca göre, tedavi kesiminde AST, ALT değerlerinde azalma saptanmıştır.

Çalışmamızda tüm ilaç grubu olgularda en sık rastlanan yan etki transaminaz artışı olarak saptanmıştır. D-AmB alan hasta grubunda hipopotasemi yan etkisi yönünden diğer ilaç gruplarından farklılık göstermiştir, diğer yan etkiler açısından ilaç grupları arasında istatistiksel fark saptanmadı, fakat toplam yan etki yönünden değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Antifungaller toplam yan etkiler bakımından ikili karşılaştırma yapıldı. D-AmB'nin toplam yan etkiler bakımından karşılaştırıldığında L-AmB, kaspofungin, flukonazol ve vorikonazol ile istatistiksel anlamda farklılık saptandı. Transaminaz yüksekliği nedeni ile ilaç değişimi flukonazol grubunda diğer antifungal ilaç gruplarına göre anlamlı oranda yüksek bulundu.

Antifungallerin tedavi yanıt ve ilaç değişim oranları istatistiksel olarak incelendiğinde, antifungaller arasında ilaç değişimi oranında gruplar arasında, istatistiksel fark saptandı D-AmB-L-AmB, D-AmB-kaspofungin ve D-AmB-vorikonazol, L-AmB-flukonazol, kaspofungin-flukonazol ve vorikonazol-flukonazol ilaç grupları arasında tedaviye yanıt ve ilaç değişim oranlarında istatistiksel olarak fark saptandı. Alerjik reaksiyon ve tedaviye cevapsızlık yönünden istatistiksel olarak gruplar arasında fark saptandı. D-AmB'de alerjik reaksiyonlar, kaspofungin, flukonazol ve vorikonazol'den anlamlı oranda yüksek saptandı. Tedaviye yanıtsızlık açısından antifungaller karşılatırıldığında, L-AmB-flukonazol, flukonazol-vorikonazol ilaç grupları arasında fark saptandı. Flukonazol tedavisine yanıtsızlık oranı L-AmB ve vorikonazol göre anlamlı oranda yüksek bulundu.

Antifungal başlanan olguların tümü aynı zamanda geniş spektrumlu antibiyotik tedavileride almakta idi. Olgular, kullandıkları antifungal sırasında aldıkları glikopeptit yapıdaki antibiotikler yönünden de karşılaştırıldılar, gruplar arasında glikopetit yapıdaki antibiotik alımında, istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Antifungal tedavi verilen olguların %4,2'sinde kan kültüründe kandida üremesi saptandı. Bir olgunun BOS kültüründe, 6 olgunun ise idrar kültüründe kandida izole edildi. Etken izolasyon oranımız düşük bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızda antifungal ilaçların etkinliğı literatürle benzer oranda bulundu. Konvonyonel amfoterisin-B ve ve flukonazole yanıt oranı diğery antifungal ilaçlardan (lipozomal amfoterisin-B, kaspofungin, vorikonazol) daha düşük oranda bulundu. Hipopotasemi konvonyonel amfoterisin-B verilen hastalarda daha sık saptandı. Antifungal tedavi kesimi ile yan etkilerin düzeldiğı görüldü. Lipozomal amfoterisin-B alan 2 olguda anaflaksi gelişti.

KAYNAKLAR

1. Wamock DW. Amphotericin B: an introduction. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:27–38.
2. Grunberg E, Titsworth E, Bennett M. Chemotherapeutic activity of 5-fluorocytosine. *Antimicrob Agents Chemother* 1963;161:566-8.
3. Como JA, Dismukes WE. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy *New Engl J Med* 1994;330: 263–72.
4. Steinbach WJ, Stevens DA. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2003;37(3):157–87.
5. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, et al. Trends in postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a 303 university hospital. *J Infect* 1996;33(1):23–32.
6. Steinbach WJ, Burgos A. Aspergillus and Aspergillosis, In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 6th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier ; 2009. 2717–32.
7. Steinbach WJ, Cramer RA. Aspergillus species, In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3rd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. 1178–85.
8. Tynan M, Aronoff SC. Aspergillus, In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. 1313-6.
9. Weisse ME, Aronoff SC. Candida, In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. 1307–10.
10. Groll AH, Lerhrnbecher T. New antifungal drugs and the pediatric cancer patient: current status of clinical development. *Clin Pediatr* 2005;217(3):158–68.
11. Steinbach WJ, Walsh TJ. Mycoses in pediatric patients. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20(3):663–78.
12. 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.
13. Steinbach WJ, Walsh TJ. Mycoses in pediatric patients. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:663–78.
14. 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;41:339–47
15. Dalgıç N, İnce E. Sistemik etkili antifungal ilaçlar. *Klinik Pediatri* 2005;4(3):90–8.

16. Ellis M, Spence D, de Pauw B et al. An EORTC international multicenter trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;27(6):1406–12.
17. Franklin JM, Mehta J, Root T. The use of amphotericin B lipid complex. *J Antimicrob Chemother* 1997;39(2):288–90.
18. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1990;12(3):308–29.
19. Heinemann V, Kahny B, Debus A, et al. Pharmacokinetics of liposomal amphotericin B versus other lipid-based formulations. *Bone Marrow Transplant* 1994;14(5):8–9.
20. Ng TT, Denning DW. Liposomal amphotericin B (AmBisome) therapy in invasive fungal infections. Evaluation of United Kingdom compassionate use data. *Arch Intern Med* 1995;155(10):1093–8.
21. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Hematol* 1997;98(3):71–8.
22. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;340(10):764–71.
23. Walsh TJ, Hiemtz JW, Seibel NL et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: Analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998;26(6):1383–96.
24. Wingard R, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000;31(5):1155–63.
25. Uzun Ö. Sistemik etkili antifungal ilaçlar, eskiler, eskiyen yeniler, yeniler, Akova M, Akan H (eds). *Febril Nötropenide Fungal enfeksiyonlar ve Tedavisi* Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi; 2004. 33–56.
26. Arikan S, Rex JH. New agents for the treatment of systemic fungal infections current status. *Expert Opin Emerging Drugs* 2002;7(1):3–32.
27. Steinbach WJ. Antifungal Agents in Children. *Pediatr Clin N Am* 2005;52(3): 895– 915
28. Meis JF, Verweij PE. Current management of fungal infections. *Drugs* 2001;61(1):13–25.
29. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. 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.
30. Watkins WJ, Renau TE. Progress with Antifungal Agents and Approaches to Combat Fungal Resistance. In Doherty AM (eds). *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. NewYork: Academic press; 2000. 157–166.
31. Karthaus M. Guideline based treatment of invasive aspergillosis. *Mycoses* 2010;53(1):36–43.

32. Mukherjee PK, Sheehan DJ, Hitchcock CA, et al. Combination treatment of invasive fungal infections. *Clin Microb Rev* 2005; 18(1):163–94.
33. Thomas F, Patterson MD. Concise reviews of Pediatric Infectious Disease: Combination antifungal therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:555–6.
34. Warnock DW. Amphotericin B: an introduction, *J Antimicrob Chemother* 1991;28(B):27–38.
35. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, et al. Management of invasive candidal infections: results of a randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;23(5):964–72
36. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101–11.
37. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86:668–72.
38. Walsh TJ, Finberg RW, Arnot C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;340:764–71.
39. Cagnoni PJ. Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:81–6.
40. Atkinson AJ Jr, Bennett JE. Amphotericin B pharmacokinetics in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;13(2):271–6.
41. Sabra R, Branch RA. Amphotericin B nephrotoxicity. *Drug Safety* 1990;5(2): 94–108.
42. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1990;12(2):308–29.
43. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* 1998;27(3):603–18.
44. Hiemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. *Clin Infect Dis* 1996;22(2):133–44.
45. Georgopapadakou NH, Walsh TJ. Antifungal agents: chemotherapeutic targets and immunologic strategies. *Antimicrob. Agents Chemother* 1996;40: 270–91.
46. Walsh TJ, Viviani MA, Arathoon E, et al. New targets and delivery systems for antifungal therapy. *Med Mycol* 2000;38(1):335–47.
47. Konnikov N. Oral antifungal agents. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. (eds). *Dermatology in General Medicine*. 5th edition. New York: McGraw-Hill; 1999. 2847–52.
48. Baktır G, Mat C, Tüzün Y. Antimikotik ilaçlar. In Tüzün Y, Kotoyan A, Aydemir EH, Baransü O. (eds). *Dermatoloji.2. Baskı İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri; 1994. 759–67.*

49. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: A pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 1996;32:814–20.
50. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empirical antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000;108:282–9.
51. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al. Discriminant scorecard for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Am J Med.* 1985;79:57–64.
52. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326: 845–51.
53. Burgess DS, Hastings RW. A comparison of dynamic characteristics of fluconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Cryptococcus neoformans* using time-kill methodology. *Diagn Microbio Infec Dis* 2000;38: 87–93 .
54. Sangeorzan JA, Bradley SF, He X et al. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection,treatment and emergence of fluconazole resistance. *Am. J. Med.* 1994;97:339–46.
55. Smith EB. The treatment of dermatophytosis: safety considerations. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(5):113–9.
56. Amichai B, Grunwald M. Adverse drug reactions of the new oral antifungal agents--terbinafine, fluconazole and itraconazole. *Int J Dermatol* 1998;37(6):410–5.
57. Kölemen F: Oral antimikotik ilaçlar. XII. In: A. Lütfü Tat. Simpozyum Kitabı(Ana Konular). Ankara: Ayrıntı Ofset; 1995. 210–4.
58. Katz HI. Drug interactions of the newer antifungal agents. *Br J Dermatol* 1999;141 (56):26–32.
59. Gupta AK, Katz HI, Shear NH. Drug interactions with it-raconazole, fluconazole, and terbinafine and their mangement. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:237–49.
60. Gupta AK, Shear NH. A risk-benefit assesment of the newer oral antifungal agents used to treat onychomycosis. *Drug Safety* 2000;22(1):33–52.
61. Ernst EJ. Investigational antifungal agents, *Pharmacotherapy* 2001;21(8) :165–74.
62. Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: a new triazole antifungal, *Ann Pharmacother* 2000;34(9):1032–43.
63. Goldstein JA, deMorais SM. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics* 1994;4(6):285–99.
64. Ghannoum MA, Kuhn DM. Voriconazole -better chances for patients with invasive mycoses. *Eur J Med Res* 2002;7(5):242–56.

65. George D, Minitier P, Andriole VT. Efficacy of UK-109496, a new azole antifungal agent, in an experimental model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:86–91.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34(5):563–71.
70. Marbello L, Nosari A, Carrafiello G et al. Successful treatment with voriconazole of cerebral aspergillosis in a hematologic patient. *Hematologica* 2003;88(3):5.
71. Schwartz S, Milatovic D, Thiel E. Successful treatment of cerebral aspergillosis with a novel triazole (voriconazole) in a patient with acute leukemia. *Br J Haematol* 1997;97(3):663–5.
72. Troke PE, Schwartz S, Ruhnke M, et al. Voriconazole therapy in 86 patients with CNS aspergillosis: A retrospective analysis, 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstract no. M-1755, 2003 Chicago .
73. Kilby JM, Dismukes WE. Antifungal drugs. In: Gorbach SL, Banlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*, 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Comp; 1998. 350–8.
74. Walsh TJ, Sable C, DePauw B, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial of kaspo fungin (CAS) vs. liposomal amphotericin B (LAMB) for empirical antifungal therapy (EA FRx) of persistently febrile neutropenic (PFN) patients (Pt). In: Program and abstracts of the 43rd Interscience. Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (abstract No. M-1761); 14-17 Eylul 2003, Chicago, Illinois, p.477.
75. 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.
76. Somer A, Törün SH, Salman N. Kaspo fungin therapy in immunocompromised children and neonates. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9(3):347–55.
77. Stone JA, Holland SD, Wickersham PJ, et al. Single- and multiple dose pharmacokinetics of kaspo fungin in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(3):739–45.
78. Sable CA, Nguyen BYT, Chodakewitz JA, DiNubile MJ. Safety and tolerability of kaspo fungin acetate in the treatment of fungal infections. *Transpl Infect Dis* 2002;4(1):25–30.

79. 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.
80. Jones BL, McLintock LA. Kaspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical therapy. *N Engl J Med* 2005;352(4):410–4.
81. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of kaspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347(25):2020–9.
82. Product information. Cancidas (kaspofungin). Whitehouse Station, NJ: Merck and Co, July 2009.
83. Product information. Mycamine (micafungin). Deerfield, IL: Astellas Pharma, US, January 2008.
84. Product information. Eraxis (anidulafungin). New York, NY: Pfizer Inc, June 2009.
85. Kurtz MB, Douglas CM. Lipopeptide inhibitors of fungal glucan synthase. *J Med Vet Mycol* 1997;35:79–86.
86. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003;362:1142–51.
87. Stone EA, Fung HB, Kirschenbaum HL. Kaspofungin: An echinocandin antifungal agent. *Clin Ther* 2002;24(3):351–77.
88. Kim R, Khachikian D, Reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of echinocandins. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1479–92.
89. Walsh TJ, Viviani MA, Arathoon E, et al. New targets and delivery systems for antifungal therapy. *Medical Mycology* 2000;38:335–47.
90. McCormack PL, Perry CM. Kaspofungin: a review of its use in the treatment of fungal infections. *Drugs* 2005;45:2049–68.
91. Pfaller MA, Boyken L, Hollis HJ, et al. In vitro susceptibilities of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, kaspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008;46:150–6.
92. Odio CM, Araya R, Pinto LE et al. Kaspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1093–7.
93. Douglas CM. Understanding the microbiology of the *Aspergillus* cell wall and the efficacy of kaspofungin. *Med Mycol* 2006;44:95–9.
94. Feldmesser M, Kress Y, Mednick A, Casadevall A. The effect of the echinocandin analogue kaspofungin on cell wall glucan synthesis by *Cryptococcus neoformans*. *J Infect Dis* 2000;182:1791–5.
95. Zeng J, Kamei K, Zheng Y, Nishimura K. Susceptibility of *Pseudallescheria boydii* and *Scedosporium apiospermum* to new antifungal agents. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2004;45:101–4.
96. Groll AH, Walsh TJ. Antifungal agents. In: Feigin RD, Demmler-Harrison GJ, Cherry JD, Kaplan SL (eds). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier: 2009. 3271–308.

97. Shalit I, Shadkchan Y, Mircus G, Osherov N. In vitro synergy of kaspofungin with licensed and novel antifungal drugs against clinical isolates of *Fusarium* spp. *Med Mycol* 2009;47:457–61.
98. Park S, Kelly R, Kahn JN, et al. Specific substitutions in the echinocandin target Fks1p account for reduced susceptibility of rare laboratory and clinical *Candida* sp. isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3264–73.
99. Hernandez S, Lopez-Ribot JL, Najvar LK, et al. Kaspofungin resistance in *Candida albicans*: correlating clinical outcome with laboratory susceptibility testing of three isogenic isolates serially obtained from a patient with progressive *Candida* esophagitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:767–9.
100. Garcia-Effron G, Lee S, Park S, Cleary JD, Perlin DS. Effect of *Candida glabrata* FKS1 and FKS2 mutations on echinocandin sensitivity and kinetics of 1,3- β -D-glucan synthase: implication for the existing susceptibility breakpoint. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3690–9.
101. Hadju R, Thompson R, Sundelof JG, et al. Preliminary animal pharmacokinetics of the parenteral antifungal agent MK-0991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2339–44.
102. Stone JA, Holland SD, Wickersham PJ, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of kaspofungin in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:739–45.
103. Stone JA, Xu X, Winchell GA, et al. Disposition of kaspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:815–23.
104. Graybill JR. The echinocandins, first novel class of antifungals in two decades: will they live up to their promise? *Int J Clin Pract*. 2001;55:633–8.
105. Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of kaspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4536–45.
106. Sáez-Llorens X, Macias M, Maiya P, et al. Pharmacokinetics and safety of kaspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:869–75.
107. Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, et al. Pharmacokinetics of kaspofungin in pediatric patients. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstract no. M-896, 2002 San Diego .
108. Villanueva A, Arathoon E, Gotuzzo E, et al. A randomized double-blind study of kaspofungin versus amphotericin for treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001;33(9):1529–35.
109. Maertens J, Raad I, Sable CA, et al. Multicenter noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin B, amphotericin B lipid formulations or azoles, 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstract no. 1103, 2000 Toronto .

110. Hiemenz J, Road I, Boorgaerts M, et al. Efficacy of caspofungin as salvage therapy in invasive aspergillosis compared to therapy in historical cohort. Presented at Focus on Fungal Infections 11, Abstract no 22, 2001 Washington.
111. Franklin JA, McCormick J, Flynn PM. Retrospective study of safety of kaspo fungin in immunocompromised pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:747–9.
112. Merlin E, Galambrun C, Ribaud P, et al. Efficacy and safety of kaspo fungin therapy in children with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1186–8.
113. Cesaro S, Giacchino M, Locatelli F et al. Safety and efficacy of a kaspo fungin based combination therapy for treatment of proven or probable aspergillosis in pediatric hematological patients. *BMC Infect Dis* 2007;7:28.
114. Groll AH, Attarbashi A, Schuster F et al. Treatment with kaspo fungin in immunocompromised paediatric patients: a multicentre survey. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:527–35.
115. Sanz-Rodriguez C, Lopez-Duarte M, Jurado X, et al. Safety of the concomitant use of kaspo fungin and cyclosporine A in patients with z invasive fungal infections. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:13–20.
116. Zaoutis TE, Jafri HS, Huang LM, et al. A prospective, multicenter study of kaspo fungin for the treatment of documented *Candida* and *Aspergillus* infections in pediatric patients. *Pediatrics* 2009;123:877–84.
117. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial of kaspo fungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy of pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:415–20.
118. Natarajan G, Lulic-Botica M, Rongkavilit C, Pappas A, Bedard M. Experience with kaspo fungin in the treatment of persistent fungemia in neonates. *J Perinatol* 2005;25:770–7.
119. Odio CM, Castro CE VS Jr, Lazo JJ, Herrera ML. Kaspo fungin (CAS) therapy (Tx) for neonates (Ns) with invasive candidiasis (IC) cared for at intensive care units (ICU). Presented at: The 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL, USA, 17–20 September 2007: Abstract G-976.
120. Cesaro S, Toffolutti T, Messina C, et al. Safety and efficacy of kaspo fungin and liposomal amphotericin B, followed by voriconazole in young patients affected by refractory invasive mycoses. *Eur J Haematol* 2004;73:50–5.
121. Groll AH, Walsh TJ. Kaspo fungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections. *Expert Opin Invest Drugs* 2001;10:1545–58.
122. Fisher BT, Zaoutis T. Kaspo fungin for treatment of pediatric fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:1099–101.
123. Zaoutis T, Lehrnbecher T, Groll AH et al. Safety experience with kaspo fungin in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:1132–5.

- 124.** 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.
- 125.** Walsh TJ, Sable C, DePauw B et al. A randomized, doubleblind, multicenter trial of caspofungin (CAS) liposomal amphotericin B (LAMB) for empirical antifungal therapy of persistently febrile neutropenic patients, 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Abstract no. M-1761, 2003 Chicago.

EKLER

I. Kullanılan kısaltmalar

ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ANS	: Absolü Nötrofil Sayısı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
D-AmB	: Klasik amfoterisin-B
GFR	: Glömerüler Filtrasyon Hızı
L-AmB	: Lipozomal amfoterisin-B
MRI	: Manyetik Rezonans İnceleme
USG	: Ultrasonografi

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümünde; uzmanlık eğitimimde katkısı olan ve tezimin tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde katkısı olan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Solmaz ÇELEBİ'ye, ana bilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Betül SEVİNİR ve tüm hocalarıma, tüm eğitim döneminde ve tez hazırlığı esnasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Şefika ELMAS BOZDEMİR'e, tezimin istatistiksel değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Uzm. Dr. Güven ÖZKAYA'ya, eğitimim boyunca deneyim ve bilgilerinden yararlandığım tüm uzmanlarıma, asistanlık eğitimim boyunca her zaman her konuda yanımda ve yardımcı olan başta değerli arkadaşlarım Uz. Dr. Muhittin BODUR, Dr. Uğur ÇELİK olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, tüm sağlık ve yardımcı personele, bu günlere gelmemde büyük emekleri olan aileme, zor çalışma dönemimde bana destek olan, fedakarlık gösteren eşime ve çocuklarıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Cengiz YENİGÜL

ÖZGEÇMİŞ

1968 yılında Kırcaali’de doğdum. İlkokul öğrenimimi Bursa Hürriyet İlkokulu’nda, ortaokul öğrenimimi Bursa Hürriyet Endüstri Meslek Lisesi Ortaokulu’nda, lise öğrenimimi Bursa Cumhuriyet Lise’sinde tamamladım. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde 1986 yılında tıp öğrenimime başladım, 1992 yılında mezun oldum, 2007 Eylül TUS dönemi sınavı sonrası Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasına başladım.