

Fungal Hastane İnfeksiyonlarında Tedavi Yaklaşımları

Dr. Ömrüm UZUN*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara.

Hastanede yatan hastalarda fungal infeksiyonların insidansı son 10 yılda belirgin şekilde artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1984 yılında yapılan ulusal bir araştırmada *Candida* türleri hastanede gelişen dolaşım sistemi infeksiyonlarında 8. sırayı alırken, 1986-1990 yıllarını kapsayan benzer bir araştırmada koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus* ve enterokokların ardından 4. sıraya yükselmiştir (1). Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveyansı (NNIS) hastanelerinin verileri, 1989 yılında 1980 yılına göre *Candida*'ya bağlı fungemilerin büyük eğitim hastanelerinde %487, küçük hastanelerde %219 oranında arttığını göstermiştir (2). En büyük artış yanık ve travma hastalarında (1000 taburcuya karşı 16.1), kardiyak cerrahi girişim geçirenlerde (1000'de 11.2) ve genel cerrahi hastalarında (1000'de 7.3) olmuştur. Wey ve arkadaşları, *Candida* türleriyle gelişen nozokomiyal fungeminin hastanede kalış süresini ortalama 30 gün uzattığını ve tek başına %38 mortaliteye neden olduğunu göstermiştir (3).

Yakın zamanlara dek aspergillozis immün-kompromize hastalarda bile seyrek rastlanan bir

infeksiyon olarak kabul ediliyordu. Memorial Sloan-Kettering Kanseri Merkezi'nin otopsi sonuçları incelendiğinde, 1951-1963 yılları arasında yalnız 30 olgu saptanırken, 1964-1976 yıllarında çoğunluğunu hematolojik malign hastalığı olanların oluşturduğu 184 hastada aspergillozis belirlenmiştir (4). Yine, geçmişte sadece lösemik hastalarda gözlemlenen bu infeksiyonun birlikte bulunduğu altta yatan hastalıkların spektrumu genişlemiştir (5).

Bütün bunlara karşın, fungal infeksiyonların tedavisindeki ilerlemeler bakteriyel infeksiyonlardaki kadar dramatik olmamıştır. İlk sistemik etkili antifungal ilaç olan amfoterisin B'nin tedavide yerini almasından bu yana yaklaşık 40 yıl geçmiştir, ancak bu uzun süre içinde klinik kullanıma giren sistemik etkili antifungal ilaç sayısı 10'un altındadır.

Bu yazıda, fungal hastane infeksiyonları arasında en sık rastladığımız *Candida* ve *Aspergillus*'a bağlı infeksiyonların tedavisine değinilecektir.

CANDİDA İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

Akut Hematojen Kandidiyazis

Hematojen kandidiyazisli hastaların ancak bir kısmında kan kültürleri pozitifdir, ayrıca bu infeksiyona özgü belirti ve semptomlar yoktur (6). Bu nedenle tedaviye çoğu kez empirik temelde başlanmaktadır. Empirik tedavinin önde gelen ilkesi, infeksiyon gelişme olasılığının yüksek olduğu hasta popülasyonunun belirlenmesidir.

Hematojen kandidiyazis gelişmesiyle ilişkili çeşitli risk faktörleri saptanmıştır. Bunların ara-

sında, *Candida* türleriyle kolonizasyon, nötropeni veya immünsüpresyonun varlığı, diyare veya ağır mukozit, cerrahi girişimler, özellikle komplike gastrointestinal kanal cerrahisi, birlikte bulunan bakteremi veya diğer enfeksiyonlar ve total parenteral nutrisyon sayılabilir (7-13). Bu risk faktörleri hematojen kandidiyazis gelişme riski yüksek hastaların tanınmasını, dolayısıyla erken antifungal tedavi başlanmasını sağladığı halde hematojen kandidiyazisli hastalar benzer prognoz taşıyan homojen bir grup değildir. Genel olarak prognoz, predispozan faktörlerin sayısı ve derecesiyle ilişkilidir. Kandidemili 106 hastada prognostik faktörlerin multivariat analizinde Fraser ve arkadaşları mortalitenin yüksek APACHE II skoru ($P=0.0001$), hızla öldürücü alta yatan hastalık ($P=0.009$) ve kan kültürlerinin uzun süre pozitif kalması ($P=0.02$) ile ilişkili olduğunu göstermiştir (14). MD Anderson Kanser Merkezi'nde 476 kandidemili kanser hastasının multivariat analizinde APACHE III skorunun yüksek olması ($P=0.0001$), visseral tutulum ($P=0.0001$), nötropeninin devam etmesi ($P=0.0001$) ve antifungal tedavi verilmemesi kötü prognoz belirtileri olarak saptanmıştır (15). Bu bulguların ışığında, hematojen kandidiyazisli hastalar bu enfeksiyona bağlı morbidite ve mortalite açısından yüksek riskli ve düşük riskli olarak iki gruba ayrılabilir (16) (Tablo 1). Kötü prognostik faktörlerden herhangi birinin olması o hastanın yüksek riskli gruba girmesini sağlar. Bu nedenle, hematojen kandidiyazisin tedavisinde başarılı bir strateji, bu risk faktörleri değerlendirilerek ve infekte eden *Candida* türünün bilinen duyarlılık paternine göre çizilebilir. Ancak duyarlılık testi ve tedavi sonucu arasında korelasyonu araştıran çalışmalar az sayıdadır ve sonuçlar çelişkilidir (17-20).

Hematojen kandidiyazisin tedavisinde amfoterisin B uzun bir süre tek seçenek olmuştur. Ancak çalışmaların büyük bir kısmının retrospektif oluşu, küçük örneklem sayısı ve hematojen kandidiyazis için farklı tanımların kullanılması nedeniyle tedavide amfoterisin B'nin etkinliğinin değerlendirilmesi oldukça zordur. Genel olarak çıkarılacak sonuç, amfoterisin B uygulamasıyla mortalitenin azaldığı gerçeğidir (21-23). Ancak amfoterisin B ile tedavide karşılaşılan en büyük sorun toksisitesidir (24).

Flukonazol, deneysel ve açık çalışmalarda hematojen kandidiyazis tedavisinde etkinliği gösterilmiş olan bir antifungal triazolüdür (25-32). Flukonazol ile amfoterisin B'yi karşılaştıran üç prospektif randomize çalışma ve MD Anderson Kanser Merkezi'nden eşleştirmeli bir kohort çalışmanın sonuçları, hematojen enfeksiyon tedavisinde flukonazolün amfoterisin B kadar etkin, yan etki açısından daha güvenilir olduğunu ortaya koymuştur (31,33-35). Ancak *albicans* dışı *Candida* türleriyle gelişen enfeksiyon sayısının bu çalışmalarda oldukça kısıtlı oluşu dikkate alınması gereken önemli bir noktadır.

Hematojen kandidiyazisde itrakonazol ile yeterli klinik deneyim yoktur. Parenteral formülasyonunun olmayışı, H₂ blokerleri ve antasidlerle biyoyararlanımın büyük ölçüde azalması, genel durumu kötü veya ciddi enfeksiyonu olan hastalarda itrakonazolün kullanımını kısıtlamıştır.

Akut hematojen kandidiyazis tedavisinde amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarının (lipozomal amfoterisin B - AmBisome®, amfoterisin B lipid kompleksi - Abelcet®, amfoterisin B kolloidal dispersiyon - Amphocil®, lipid emülsiyonda

Tablo 1. Hematojen Kandidiyazisli Hastalarda Risk Kategorileri*

DEĞİŞKEN	RİSK KATEGORİSİ	
	YÜKSEK	DÜŞÜK
Alta yatan hastalık	Hızla öldürücü	Öldürücü değil
Nötrofil sayısı (hücre/mm ³)	≤ 1000	> 1000
Kandidemi		
Süresi	> 48 saat	< 24 saat
Organ tutulumu	Evet	Hayır
Hastanın fizyolojik durumu		
APACHE II veya III	Yüksek	Düşük

*Kaynak 16'dan alınmıştır.

amfoterisin B) yeri konusunda randomize prospektif çalışmalara dayanan yeterli veri yoktur. Amfoterisin B deoksikolat ile amfoterisin B lipid kompleksinin karşılaştırıldığı tek randomize çalışmada benzer yanıt oranları (sırasıyla %68'e karşılık %63) elde edilmiştir. Buna karşılık amfoterisin B deoksikolat alan hastalarda nefrotoksikite anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (serum kreatinin değerinin iki katına çıkması %47'ye karşılık %28, P=0.028) (36). Lipid formülasyonlarının maliyeti dikkate alındığında, daha fazla veri elde edilene dek bu bileşiklerin seçilmiş bir hasta grubunda böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya amfoterisin B'ye yanıtı olmayan olgularda kullanımı uygundur.

Eldeki verilerin ışığında pratik yaklaşım, hematogen kandidiyazisli hastada infekte eden organizmanın *C. albicans* olduğu biliniyorsa veya *C. albicans* olma olasılığı yüksekse (örneğin, germ tüp test pozitif ise), ya da kan kültürleri negatif olan ama hematogen kandidiyazis için yüksek risk taşıyan hastanın *C. albicans* ile kolonize olduğu biliniyorsa flukonazol ile tedaviye başlamak (16) (Şekil 1). İnfekte ya da kolonize eden organizma *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* veya *Candida lusitanae* gibi flukonazol duyarlı ise yine ilk seçenek flukonazoldür; ancak *albicans*-dışı *Candida* türlerinin flukonazol duyarlılığının *C. albicans*'a göre daha az oluşu nedeniyle daha yüksek doz flukonazol uygulaması (600-800 mg/gün) önerilebilir. Hızlı yanıt alınırsa bu doz 400 mg/gün'e azaltılabilir ve oral yoldan verilebilir. Öte yandan, hasta *Candida krusei* veya *Candida glabrata* ile kolonize ise, hastane florasında bu iki tür hakimse veya enfeksiyona neden olan organizma bilinmiyorsa amfoterisin B 0.7-1.0 mg/kg/gün dozunda başlanmalıdır. Hemodinami stabil olmayan veya persistan fungemisi süren hastalarda ikili veya üçlü kombinasyon tedavisi gerekebilir.

Kandidemi saptanan hastada santral venöz kateterin çıkarılmasının gerekip gerekmediği tartışmalıdır. Kateterin rolü ve çıkarılmasının tedavi sonucu üzerine etkisini primer olarak inceleyen bir çalışma ne yazık ki yoktur. Durumu stabil, düşük konsantrasyonda fungemisi olan ve organ enfeksiyonu saptanmayan hastalarda santral venöz kateterin yerinde bırakılması ve bu hastaların yakından izlenmesi, genel durumda bozulma olursa veya antifungal tedaviye başladıktan sonra 2-3 gün içinde klinik bir düzelme

sağlanamazsa kateterin çıkarılması akılcı bir yaklaşımdır.

Candida Endoftalmi

Candida endoftalmi tanısı, hematogen yayılım anlamına gelir. Bu nedenle hemen antifungal tedaviye başlanmalıdır. Prospektif, karşılaştırmalı klinik araştırmalar olmamasına karşın yaygın kabul gören yaklaşım yüksek doz (1.0 mg/kg/gün) amfoterisin B ve 5-fluorositozin kombinasyonudur. Amfoterisin B'nin göze geçişi iyi değildir, bu nedenle ağır olgularda intraoküler amfoterisin B uygulaması gerekebilir. Göze geçişi çok iyi olan flukonazol ile başarılı tedavi bildirilen vaka raporları vardır (37).

Endojen endoftalmitli bir hastada optimal süresi bilinmemekle birlikte göz bulguları tamamen kaybolduktan sonra en az 10-14 gün daha tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

Süpüratif Tromboflebit

Hematogen kandidiyazisin nadir görülen ama önemli bir komplikasyonu, uzun süreli kateterizasyon sonucu travmatize olan damarda süpüratif tromboflebit gelişmesidir. İntravasküler enfeksiyonun tanısında en önemli ipucu, persistan ve yüksek konsantrasyonda kandidemidir. Tedavide antifungal ilaçların yanısıra, santral venöz kateter çıkarılmalı ve infekte ven eksize edilmelidir. Venin eksize edilmediği durumlarda kan kültürleri pozitif kalmaya devam eder.

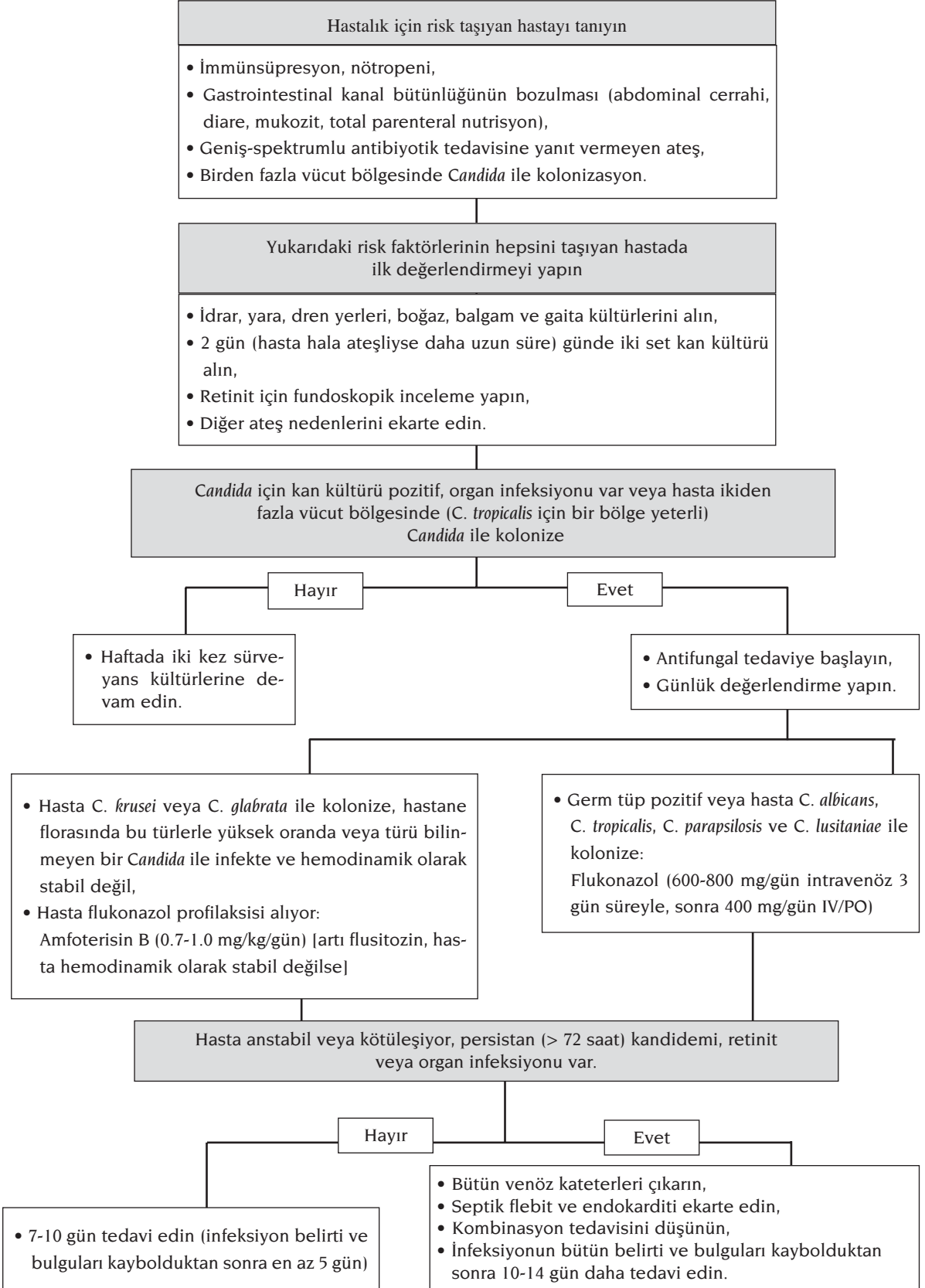
Endokardit ve Perikardit

Prostetik kapağı veya doğal kapakta harabiyeti olan hastalarda hematogen kandidiyazis endokardite neden olabilir. Endokardit için risk faktörleri prostetik kapak veya doğal kapakta harabiyet, intravenöz uyuşturucu kullanımı ve santral venöz kateterizasyondur (38-40). Embolizasyon veya kalp yetmezliğine bağlı mortalitenin önüne geçmek için kapak replasmanı şarttır. Standart antifungal tedavi amfoterisin B (+ flusitozin) olmuştur. Amfoterisin B tedavisinden sonra flukonazol ile uzun süreli süpresyon yapılan olgular bildirilmiştir (41,42).

Candida perikarditi, kardiyak cerrahi geçiren hastalarda, malign hastalığı ve konakçı savunma mekanizmalarında bozukluk olan hastalarda gelişebilmektedir. Önerilen tedavi cerrahi drenajla birlikte amfoterisin B'dir (43,44).

Artrit

Candida'ya bağlı eklem enfeksiyonları hematogen yayılım sırasında, eklem cerrahisi veya ek-



Şekil 1. Akut Hematojen Kandidiyazisli Hastaya Yaklaşım

lem içine kortikosteroid injeksiyonu sırasında meydana gelebilir. Romatoid artritli veya prostetik eklemlerde daha sıktır. Tanı mikroorganizmanın görülmesi veya kültürde üretilmesiyle konur. Kıkırdak harabiyetini veya prostetik eklem gevşemesini önlemek için erken tanı ve sistemik antifungal tedavi şarttır. Uzun yıllardır amfoterisin B tek seçenek olmasına karşın flukonazol ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (45,46).

Osteomiyelit

Candida osteomiyeliti en sık median sternotomi komplikasyonu olarak gelişir. Hematojen yayılıma bağlı osteomiyelit ise vertebra cisimlerinde yerleşir. Başarılı bir tedavi için pürülan materyal drene edilmelidir, ancak kemik lezyonlarının cerrahi debridmanı gerekemeyebilir. Standart tedavi amfoterisin B olmakla birlikte flukonazol bu hastalarda bir tedavi seçeneği olabilir (47,48).

Menenjit

Candida menenjiti hematojen infeksiyon sırasında, nöroşirürji veya ventriküloperitoneal şant komplikasyonu olarak gelişebilir. İnfeksiyon sinisi seyredir. Standart tedavi amfoterisin B ve flusitozin kombinasyonudur. Flukonazol ile uzun süreli idame tedavisi verilebilir (49). İnfekte şant çıkarılmalıdır.

Oral Kandidiyazis

Oral kandidiyazis tedavisinde kontrollü çalışmalarda nistatin süspansiyonu, klotrimazol, oral ketokonazol ve oral flukonazolün klinik semptomları ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Nistatin günde 4 kez 5 ml süspansiyon şeklinde verilmesi ve hastaya yutmadan önce ağzını iyice çalkalaması söylenmelidir. Hematojen infeksiyon riski taşıyan hastalarda sistemik etkili ketokonazol (günde 200 mg) veya flukonazol (günde 100 mg) tercih edilir. Flukonazol ketokonazolden daha etkilidir ve biyoyararlanımı mide pH'sından etkilenmez. Antifungal tedavi iki hafta uygulanmalıdır, flukonazol ile bir hafta veya daha kısa süre yeterli olabilir.

Özofajit

Uzun süre hastanede yatan ve yatışı sepsis gibi ciddi infeksiyöz episodlarla seyreden hastalarda mukozal yüzeyleri tutan kandidiyazis son derece sık rastlanan bir otopsi bulgusudur. Lezyonlar, hematojen yayılım için bir giriş kapısı oluşturur. *Candida*'ya bağlı özofajitte ilk seçilecek

ilaç flukonazoldür (200 mg/gün). Beş günlük tedaviye rağmen hasta hala semptomatik ise endoskopi ile diğer özofajit nedenleri araştırılmalıdır. HIV ile infekte ve uzun süreli düşük doz flukonazol tedavisi alan hastalarda flukonazol direnci gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Endoskopi ile kanıtlanan ve flukonazole yanıt vermeyen olgularda düşük doz amfoterisin B (0.2-0.4 mg/kg/gün) kullanılmalıdır. Tedaviye semptomlar düzeldikten sonra 10 gün daha devam etmelidir.

Yara İnfeksiyonları

Dren veya yara yerlerinden *Candida* türlerinin izole edilmesi çoğunlukla kolonizasyonun göstergesidir. Ancak uygun antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, aynı yerden birkaç kez aynı *Candida* türünün izole edildiği durumda sistemik antifungal tedavi uygulanmalıdır. Koroner arter bypass cerrahisi sonrası sternal yara kültüründe *Candida* gösterilirse osteomiyelit gelişmesini önlemek için antifungal tedavi verilmesi uygundur.

Üriner Sistem Kandidiyazisi

Üriner sistemden *Candida* izolasyonu genellikle perirektal veya genital bölgeden kontaminasyon, uzun süreli kateterizasyon sonucu mesanenin kolonizasyonu veya diyabet gibi mesanenin tam boşalmasını engelleyen hastalıklarda görülür. Mesanede kateteri bulunan kandidürlü hastaların tedavisi önerilmemektedir, kateterin çıkarılması veya değiştirilmesi yeterlidir. *Candida* kolonizasyonu devam ederse ve hastada sistit (örneğin, diyabetes mellitus) veya hematojen yayılım (örneğin, immünsüpresyon) için risk faktörleri varsa antifungal tedavi uygulanmalıdır. Kandidüri tedavisinde yıllardır mesanenin amfoterisin B ile irrigasyonuna başvurulmuştur. Ancak bu yöntemin etkinliğini gösteren prospektif kontrollü bir çalışma yoktur. Oral flukonazol güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemidir.

ASPERGİLLUS İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

İmmünkompromize hastalarda en sık rastlanan *Aspergillus* infeksiyonu akut invaziv pulmoner aspergillozistir. *Aspergillus*, kan damarlarını invaze eder, böylece tromboz ve infarkta neden olur ve nekrotizan bir pnömoni şeklinde seyredir. Klinik tablo miyokard infarktüsünü veya pulmoner emboliyi taklit edebilir. İnfeksiyon komşu organ ve dokulara yayılır. Rinoserebral aspergillozise ise daha az rastlanır; infeksiyon sinüsler-

den başlayarak kıkırdak ve kemik dokuları harap eder, kafa kaidesi boyunca ilerler ve beyine ulaşır. Standart tedavi en az 2 gram kümülatif doza ulaşana dek yüksek doz (1.0 mg/kg/gün) amfoterisin B'dir; flusitozin eklenmesi yararlı olabilir. Açık ve vaka-eşleştirme çalışmalarında amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarının invaziv aspergillozis tedavisinde etkili olduğu izlenmiştir (50-52).

İtrakonazol, klinik çalışmalarda aspergillozis tedavisinde etkili bulunmuştur (53). Ancak invaziv aspergillozis tedavisinde itrakonazol ile amfoterisin B'nin karşılaştırıldığı prospektif randomize bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. İtrakonazolün en önemli dezavantajı biyoyararlanımının iyi olmayışı ve intravenöz bir preparatının bulunmamasıdır. İtrakonazolün siklodekstrin ile kombinasyonunun aç karına alındığında absorpsiyonunun %30 arttığı gösterilmiştir (54). Bu kombinasyonun intravenöz uygulamasının güvenilirlik ve etkinliği in vivo modellerde araştırılmaktadır.

Vorikonazol, *Aspergillus* türlerine karşı oldukça etkili yeni geliştirilmiş bir azoldür. İlk klinik sonuçlar umut verici görünmektedir (55).

Sonuç olarak, hastanede gelişen fungal enfeksiyonlara giderek daha sık rastlanmaktadır. Tanı yöntemleri ne yazık ki her zaman yol gösterici olmamaktadır. Erken tanı için en önemli koşul, hastanın fungal enfeksiyon açısından risk taşıyıp taşımadığının belirlenmesidir. Amfoterisin B uzun yıllardır tek tedavi seçeneği olmuştur, ancak yeni geliştirilen antifungal ilaçlarla alınan sonuçlar umut vericidir.

KAYNAKLAR

- Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. J Antimicrob Chemother 1992;29(suppl A):19-24.
- Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al. Trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1986-1989. Am J Med 1991;91(suppl 3B):86-95.
- Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al. Hospital acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. Arch Intern Med 1988;148:2642-5.
- Anaissie EJ. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience at a cancer center and review. Clin Infect Dis 1992;14 (Suppl.1): 43-53.
- Bodey GP, Vartivarian S. Aspergillozis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989;8:413-37.
- Maksymiuk AW, Thongprasert S, Luna M, Hopper R, Fainstein V, Bodey GP. Systemic candidiasis in cancer patients. Am J Med 1984;77(suppl 4D):20-7.
- Karabinis A, Hill C, Leclercq B, Tancrede C, Baume D, Andreumont A. Risk factors for candidemia in cancer patients: a case-control study. J Clin Microbiol 1988;26:429-32.
- Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwitz S, Strom BL. Risk factors for nosocomial candidemia: a case-control study in adults without leukemia. Am J Med 1989;87:614-20.
- Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia: a matched case-control study. Arch Intern Med 1989;149:2349-53.
- Verfaillie C, Weisdorf D, Haake R, Hostetter M, Ramsay NKC, McGlave P. *Candida* infections in bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant 1991;8:177-84.
- Goodrich JM, Reed EC, Mori M, et al. Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. J Infect Dis 1991;164:731-40.
- Richet HM, Andreumont A, Tancrede C, Pico JL, Jarvis WR. Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia. Rev Infect Dis 1991;13:211-5.
- Weese-Mayer DE, Fondriest DW, Brouillette RT, Shulman ST. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case-control study. Pediatr Infect Dis J 1987;6:190-6.
- Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storf S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. Clin Infect Dis 1992;15:414-21.
- Abi-Said D, Anaissie EJ, Uzun Ö, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. Clin Infect Dis 1997;24:1122-8.
- Uzun Ö, Anaissie EJ. Problems and controversies in the management of hematogenous candidiasis. Clin Infect Dis 1996;22 (Suppl. 2):95-101.
- Anaissie EJ, Karyotakis NC, Hachem R, Dignani MC, Rex JH, Paetznick V. Correlation between in vitro and in vivo activity of antifungal agents against *Candida* species. J Infect Dis 1994;170:384-9.
- Cameron ML, Schell, WA, Bruch S, Bartlett JA, Waskin HA, Perfect JR. Correlation of in vitro fluconazole resistance of *Candida* isolates in relation to therapy and symptoms of individuals seropositive for Human Immunodeficiency Virus type 1. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:2449-53.
- Rex JH, Pfaller MA, Barry AL, et al. Antifungal susceptibility testing of isolates from a randomized, multicenter trial of fluconazole versus amphotericin B as treatment of nonneutropenic patients with candidemia. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:40-4.
- Arkan S, Akova M, Hayran M, et al. Correlation of in vitro fluconazole susceptibility with clinical

- outcome for severely ill patients with oropharyngeal candidiasis. *Clin Infect Dis* 1998;26:903-8.
21. Gauto A, Law EJ, Holder IA, et al. Experience with amphotericin B in the treatment of systemic candidiasis in burn patients. *Am J Surg* 1977;133:174-8.
 22. Gross MH, Pickard WW, Perfect JR. Retrospective review of amphotericin B use in a tertiary-care medical center. *Am J Hosp Pharm* 1987;44:1353-7.
 23. Perfect JR, Pickard WW, Hunt DL, et al. The use of amphotericin B in nosocomial fungal infection. *Rev Infect Dis* 1991;13:474-9.
 24. Gallis HA, Drew R, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1990;12:308-29.
 25. Walsh TJ, Aoki S, Mechinaud F, et al. Effects of preventive, early and late antifungal chemotherapy with fluconazole in different granulocytopenic models of experimental disseminated candidiasis. *J Infect Dis* 1990;161:755-60.
 26. Van't Wout JW, Mattie H, van Furth R. A prospective study of the efficacy of fluconazole (UK-49,858) against deep-seated fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 1988;21:665-72.
 27. Kujath P, Lerch K. Secondary mycosis in surgery: treatment with fluconazole. *Infection* 1989;17:111-7.
 28. Nolla-Salas J, Leon C, Torres-Rodriguez JM, Martin E, Sitges-Serra A. Treatment of candidemia in critically ill surgical patients with intravenous fluconazole. *Clin Infect Dis* 1992;14:952-4.
 29. Graninger W, Presteril E, Schneeweiss B, Teleky B, Georgopoulos A. Treatment of *Candida albicans* fungaemia with fluconazole. *J Infect Dis* 1993;26:133-46.
 30. Ikemoto H. A clinical study of fluconazole for the treatment of deep mycoses. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989;12:239-7.
 31. Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D, et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med* 1996;101:170-6.
 32. Nguyen MH, Peacock JE, Tanner DC, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia: evaluation in a multicenter prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995;155:2429-35.
 33. Kujath P, Lerch K, Kochendorfer P, Boos C. Comparative study of the efficacy of fluconazole versus amphotericin B/flucytosine in surgical patients with systemic mycoses. *Infection* 1993;21:376-81.
 34. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *New Engl J Med* 1994;331:1325-30.
 35. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;23:964-72.
 36. Anaissie E, White M, Uzun Ö, et al. Amphotericin B Lipid Complex (ABL) versus amphotericin B (AMB) for treatment of hematogenous and invasive candidiasis: a prospective, randomized, multicenter trial. [abstract no LM21]. In: Program and abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA: American Society for Microbiology, 1995;330.
 37. Brod RD, Flynn HW Jr, Clarkson JG, et al. Endogenous *Candida* endophthalmitis: management without intravenous amphotericin B. *Ophthalmology* 1990;97:666-74.
 38. Brandstetter RD, Brause BD. *Candida* parapsilosis endocarditis. Recovery of the causative organism from an addict's own syringes. *JAMA* 1980;243:1073.
 39. Leung WH, Lau CP, Tai YT, et al. *Candida* right ventricular mural endocarditis complicating indwelling right atrial catheter. *Chest* 1990;97:1492-3.
 40. Chakraavarthy M, Edwards WD, Fleming R. Fatal tricuspid valve obstruction due to a large infected thrombus attached to a Hickman catheter. *JAMA* 1987;257:801-3.
 41. Isalaska BJ, Stanbridge TN. Fluconazole in the treatment of Candidal prosthetic valve endocarditis. *Br Med J* 1988;297:178-9.
 42. Czwerwiec FS, Bilsker MS, Kamerman ML, et al. Long-term survival after fluconazole therapy of candidal prosthetic valve endocarditis. *Am J Med* 1993;94:545-6.
 43. Schrank JH Jr, Dooley DP. Purulent pericarditis caused by *Candida* species: case report and review. *Clin Infect Dis* 1995;21:182-7.
 44. Rabinovici R, Szewczyk D, Ovadia P, Greenspan JR, Sivalingam JJ. *Candida* pericarditis: clinical profile and treatment. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1200-4.
 45. Tunkel AR, Wispelwey B. *Candida* prosthetic arthritis: report of a case treated with fluconazole and review of the literature. *Am J Med* 1993;94:100-3.
 46. Weers-Pothoff G, Havermans JF, Kamphuis J, Sinnige HA, Meis JF. *Candida tropicalis* arthritis in a patient with acute myeloid leukemia successfully treated with fluconazole: case report and review of the literature. *Infection* 1997;25:109-11.
 47. Sugar AM, Saunders C, Diamond RD. Successful treatment of *Candida* osteomyelitis with fluconazole. A noncomparative study of two patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1990;13:517-20.
 48. Tang C. Successful treatment of *Candida albicans* osteomyelitis with fluconazole. *J Infect* 1993;26:89-92.
 49. Casado JL, Quereda C, Oliva J, et al. Candidal meningitis in HIV-infected patients: analysis of 14 cases. *Clin Infect Dis* 1997;25:673-6.
 50. Lister J. Amphotericin B lipid complex (Abelcet) in the treatment of invasive mycoses: the North American experience. *Eur J Hematol* 1996;56 (Suppl.57):18-23.
 51. Hg TT, Denning DW. Liposomal amphotericin B (AmBisome) therapy in invasive fungal infections.

- Evaluation of United Kingdom compassionate use data. Arch Intern Med 1995;155:1093-8.
52. Oppenheim BA, Herbrecht R, Kusne S. The safety and efficacy of amphotericin B colloidal dispersion in the treatment of invasive mycoses. Clin Infect Dis 1995;21:1145-53.
53. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Stevens DA. Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. Am J Med 1989;86:791-800.
54. Van de Velde DJ, Van Peer AP, Heykants JJ, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of a new hydroxypropyl-beta-cyclodextrin formulation of itraconazole. Pharmacother 1996;16:424-8.
55. 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;97:663-5.

YAZIŞMA ADRESİ:

Doç. Dr. Ömrüm UZUN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi
ANKARA

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
17. GEVHER NESİBE TIP GÜNLERİ
HASTANE İNFEKSİYONLARI SİMPOZYUMU
20-22 Nisan 1999 - KAYSERİ

Müracaat: Doç. Dr. Bülent SÜMERKAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı

38039 - KAYSERİ

Tel: 0352. 437 49 01 / 2472 • Faks: 0352. 437 85 52

(Bir önceki sayımızda yayınladığımız ilanda simpozyumun Mayıs ayında yapılacağı belirtilmişti. Ancak aynı tarihlerde Antimikrobik Kemoterapi Günleri ve European Society of Chemotherapy Meeting (ESC) olduğu için Hastane İnfeksiyonları Simpozyumu'nun tarihi belirtildiği gibi değiştirilmiştir)