

YÜZEYEL MİKOZLARIN TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTİFUNGAL İLAÇLAR

Macit İLKİT

Bu grupta yer alan antibiyotikler ve/veya sentetik ilaçlar, baş saçlı derisi, saçsız deri, tırnak, göz ve mukozaların mantar infeksiyonlarına ve/veya sistemik mikozlara karşı etkili ilaçlardır. Antifungal ilaçlar antibakteriyel ilaçlara göre daha toksik olup bunun temel nedeni prokaryotik bakteri hücrelerinden ayrımlı olarak, mantar hücrelerinin memeli hücreleri gibi ökaryotik olmalarıdır. Bu nedenle antifungal ilaçların, her ikisi de ökaryotik olan mantar ve memeli hücreleri arasında seçicilik olanağı azdır. Antibakteriyel etkileri ya çok az veya hiç yoktur.

Bu yazıda, yüzeysel mantar infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan topikal ve/veya sistemik etkili antifungal ilaçların genel özellikleri ele alınacaktır.

Yüzeysel mikozların tedavisinin diğer infeksiyonların tedavisinden farklı bazı genel özellikleri vardır. Kısaca özetlemek gerekirse;

- Yüzeysel mikoz etkeni mantarın tür düzeyinde tanımlanması, uygun ve etkin bir tedavi için ilk koşuldur.
- Lezyonun yeri ve özelliği, yayılımı, antifungalin etki alanı, farmakokinetiği, ilaç-ilaç etkileşimi gibi farmakodinamikleri yanında hastaya ilişkin bilgiler değerlendirilerek ilaç seçilmelidir. Ayrıca risk, yan etki ve maliyet göz önünde bulundurulmalıdır.
- İnfeksiyon belirtilerinde azalma ya da tam bir iyileşme hali genellikle haftalarca veya aylarca süren uzun bir tedaviden sonra olur.
- Tedavi, tekrarlama olasılığı da düşünülerek klinik iyileşme yanında mikolojik iyileşme sağlanana dek sürdürülmelidir.
- İnfeksiyon kaynağı olabilen bir başka insan veya hayvan eş zamanlı olarak tedavi edilmeli, varsa kontamine eşyalar temizlenmeli, bulaş ve re-infeksiyondan korunma yolları özenle anlatılmalıdır (2,5,9,12).

1. Antifungal antibiyotikler

Nistatin: *Streptomyces noursei*'nin kültürlerinden soyutlanan bir tetraen bileşiğidir. Bu ilaca en duyarlı mantarlar, maya mantarlarıdır. Bakterilere ve dermatofitlere etkisi yoktur.

Nistatin, mide-barsak kanalından çok az emilir, inaktive edilmeden barsak lümeninde kalır ve dışkı ile atılır. Nistatin deri, ağız, özofagus, barsak ve vagina kandidozlarının tedavisinde lokal olarak kullanılır. Parenteral kullanıldığında toksisitesi fazladır, bu nedenle sistemik *Candida* infeksiyonlarında kullanılmaz. Allerjik reaksiyona neden olmaz, ancak lokal tahriş yapabilir.

Pimarisin (Natamisin): Yapısı ve etki alanı bakımından nistatine benzeyen bir tetraen bileşiğidir.

Griseofulvin: Griseofulvin dar etki alanlıdır ve yalnızca dermatofitlere etkilidir. Duyarlı mantar hücresindeki mikrotübülülerin proteinine bağlanıp mitozu önleyerek multinükleotid hücre üreterek fungistatik etki gösterir. Ayrıca nükleik asit sentezini de engeller.

Griseofulvin, mide-barsak kanalından yavaş absorbe edilir ve maksimum kan düzeyine altı saatte erişir. Dokulara dağılımı iyidir. Griseofulvin lipofilik olup yağlı yemeklerle

alınması emilim miktar ve hızını artırır. Mikropartiküllü formu da iyi emilir. Tek doz 500 mg alındıktan sonra erişilen serum düzeyleri 0.5-2 mg/L'dir. İlaç verildikten 4-8 saat sonra, stratum corneum ve terde saptanır. Ter ve transepidermal sıvı kaybı ilacın stratum corneum'a taşınmasında önemli rol oynarlar. Terleme arttıkça griseofulvinin miktarı ve atılımı hızlanır. Karaciğerde metabolize olur ve metabolitleri idrarla atılır.

Griseofulvinin farmasötik preparatları, oral tablet ve oral süspansiyondur. Topikal sağaltıma yanıt alınamayan veya sistemik sağaltımın gerekli olduğu dermatofitozlarda uygulanır. Özellikle tinea capitis'in tedavisinde vazgeçilmez ilaçtır. Erişkin dozu 0.5-1 g/gün olup çocuklarda 10 mg/kg/gün olmak üzere günde bir kez tok karına verilir.

Griseofulvin genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkileri; baş ağrısı ve deri döküntüsüdür. Başka yan etkileri; bulantı-kusma ve karın ağrısıdır. Ayrıca ışığa duyarlılık, uyku bozukluğu, kemik iliği depresyonu, proteinüri, mental konfüzyon, vertigo ve işitmede azalmaya da yol açabilir. Deney hayvanlarında teratojenik etkisi saptandığından, gebelere verilmemelidir. İlaç; porfiri, karaciğer yetmezliği ve sistemik lupus eritematozusda kontrendikedir (9,10,14,16).

2. İmidazol ve triazol türevi antifungal ilaçlar

İmidazol türevi çeşitli antifungal ilaçlar 1978 yılından bu yana üretilmekte olup geniş spektrumlu ve fungistatik etkilidir.

İmidazol türevi antifungal ilaçlardan sonra, yapıca onlara benzeyen N-substitüe triazol türevi fungistatik ilaçlar geliştirilmiştir. İmidazol ve triazol türevi antifungallere ortak bir adla azoller denilir. Triazol türevleri, imidazol türevleri ile aynı antifungal etki alanına ve aynı etki mekanizmasına sahiptir. Ancak triazol türevleri, sistemik veriliste imidazol türevlerine göre üç noktada üstünlük gösterirler. Triazol türevi ilaçlar;

- Daha yavaş metabolize edildikleri için etkileri daha uzun sürer ve doz aralıkları daha uzundur.
- İnsan hücrelerindeki sterol sentezi üzerinde daha az etkilidirler; bu nedenle direkt toksik etkileri daha azdır.
- İmidazol türevi ilaçların sistemik uygulamada gösterdikleri endokrin yan etkileri göstermezler.

İmidazol (ketokonazol) ve triazol (flukonazol, itraconazol) türevi antifungal ilaçlar mantar hücrelerinin sitoplazma membranındaki ana sterol bileşiği olan ergosterolün sentezini, 14-metillanosterolon desmetildihidrolanosterola dönüşümü basamağında engelleyerek hücre zarına bağlı hücre işlevlerini bozarak etkilerini gösterirler. Bu dönüşümü yapan 14 ?-demetilaz enzimi, bir sitokrom p450 türüdür. İmidazol ve triazol türevi ilaçlar sitokrom p450'yi seçici olarak önler. Mantarların sitokrom p450'si, memelilerin aynı enzimine oranla imidazol türevlerine en az 1,000 kat daha duyarlıdır. Bu fark ve seçicilik triazol türevlerinde daha fazla (yaklaşık 10,000 kat)dır. Bu ilaçlar, mantar hücrelerinde 14 ?-metil sterollerin birikimine yol açarak membran fosfolipidlerinin açıl zincirlerinin düzenini ve membrana bağlı enzimlerin işlevlerini bozarlar. Sonuç olarak mantar hücrelerinin büyüme-leri önlenir ve hücre permeabilitesi bozulur. Bu grup ilaçların antibakteriyel etkisi yoktur.

İmidazol grubu antifungaller arasında yer alan fentikonazol, izokonazol, ketokonazol, tiyokonazol vulvovajinal kandidozun tedavisinde vaginal tablet, süpozitivar, krem veya merhem şeklinde; bifonazol, izokonazol, klotrimazol, ketokonazol, mikonazol, oksikonazol, sulkonazol ve tiyokonazol ise saçsız deri ve tırnak dermatofitozlarında krem, merhem, losyon, pudra veya tırnak solüsyonu şeklinde kullanılır (9,10,16,18).

Ketokonazol (KTZ), bir sentetik dioksolan imidazol bileşiğidir. Etki mekanizması diğer imidazoller gibidir. Ayrıca *Candida*'larda lökositlerin fagositozuna daha dirençli olan

yalancı hif şekline dönüşümü azaltarak da etkisini gösterir. Dermatofitoz, pityriasis versicolor, ağız, özofagus ve vagina kandidozlarında etkilidir. Kronik mukokütanöz kandidozun tedavisinde en seçkin ilaçtır.

Terapötik dozlarda fungistatik etkilidir. Aktif üreme dönemindeki mantarlara etkilidir; üremesi durmuş mantarlara etkisi olmadığından tedavi yeterli bir süre yapılmamışsa infeksiyonun tekrarlaması kaçınılmazdır.

Ketokonazol mide-barsak kanalından çabuk emilir; mide asiditesi arttıkça bu ilacın emilimi de artar. Bu nedenle, yemekten hemen önce veya yemek sırasında alınmalıdır. Antikolinergik ya da antiasid ilaçlarla veya simetidin, ranitidin, famotidin benzeri histaminergik H_2 reseptörü blokörü ilaçlarla birlikte alındığında ketokonazolun emilimi engellenir ve kan düzeyi önemli ölçüde düşer. Yaşlılarda midenin asit salgısında azalma olması nedeniyle biyoyararlanımı azalabilir. Vücut dokularına dağılımı iyidir. Karaciğerde önemli ölçüde metabolize edilir, ayrıca safra içinde kısmen, değişmemiş şekilde dışkıyla atılır. Atılım yarılanma ömrü uzundur (6.5-10 saat).

Ketokonazolun topikal preparatları krem ve şampuan, sistemik preparatı ise oral tablettir. Oral KTZ'un dozu, erişkinlerde 200-400 mg/gün'dür; gerektiğinde doz 600-800 mg/gün'e yükseltilebilir. Çocuk dozu 3-5 mg/kg/gün'dür. Günlük doz, ya tek doz şeklinde ya da ikiye bölünerek (sabah-akşam) uygulanır.

Ketokonazolun en sık görülen yan etkileri (% 20) bulantı-kusma, karın ağrısı ve diyaire gibi mide-barsak belirtileridir. Olguların % 5-10'unda önce serum aminotransferaz düzeyinde hafif ve belirsiz bir yükselmeye yol açtığı, daha sonra kendiliğinden normal düzeylerine indiği bildirilmiştir. İlaça bağlı semptomatik hepatit ender görülür, ancak potansiyel olarak ölümcüldür. Tedaviden birkaç gün veya birkaç ay sonra hepatit ortaya çıkabilir. Karaciğer fonksiyon testleri hepatit A'da görülene benzer şekilde yükselir. Allerjik dermatit, kaşıntı ve saç kaybına da neden olabilir.

Ketokonazol; adrenal kortekste glukokortikoid, testiste testosteron ve adrenal kortekste diğer androjenlerin sentezini bozar. Erkeklerde jinekomasti (% 10), libido azalması, impotans ve yüksek dozda verildiğinde geçici oligo-azospermi yapabilir. Kadınlarda da menstrüel düzensizliğe neden olabilir. Sözü edilen endokrin nitelikteki yan etkiler, KTZ'un endokrin bezlerde steroid hormon sentezinde rol alan sitokrom p450'ye bağlı enzimi engellemesine bağlıdır. Gebelerde teratojenik potansiyeli vardır. Gebe deney hayvanlarında yarı damak ve sindaktiliye neden olur (3,9,10,19).

Ketokonazol, geniş etki alanı nedeniyle başlangıçta geniş bir kullanım alanı bulmuş, ancak son yıllarda hepatotoksik ve anti-androjenik etkileri nedeniyle kullanımı sınırlanmıştır. Yüksek dozlardaki güçlü anti-androjenik etkisi nedeniyle metastatik prostat kanserini gibi farklı amaçlarla kullanılmaktadır.

Flukonazol, bir sentetik bis-triazol bileşiğidir. Antifungal etki alanı ve etki mekanizması yönünden ketokonazole benzer, ancak daha az toksiktir. Suda kolay çözüldüğünden KTZ'dan farklı olarak parenteral solüsyonu yapılabilir. Kapsül, dermatolojik kapsül, intravenöz süspansiyon ve şurup şeklinde kullanılabilir.

Ağız yolundan alındığında tam veya tama yakın derecede emilir. İlacın serum yoğunluğu doz ile artar. Mide asiditesi veya yiyeceklerle birlikte alınması biyoyararlanımını değiştirmez. Başka azollerden ayrılmı olarak plazma proteinlerine düşük derecelerde bağlanır; bu nedenle dolaşımında serbest olarak ve yüksek düzeyde bulunur. Yeterince lipofilik ve küçük moleküllü olduğundan BOS ve diğer vücut sıvılarına kolay geçer. Beyin omurilik sıvısındaki konsantrasyonu plazmadakinin % 60'ı kadardır.

Atılımı, böbrek yoluyla ve fazla değişmeksizin olur. Ağız yolu ile alınan oral dozun yaklaşık % 80'i değişmemiş şekilde idrarla atılır; bu oran ketokonazolde % 5 kadardır. Bu

nedenle, flukonazol idrar yollarında güçlü antifungal etkinlik gösterir. Yarılanma ömrü uzun olduğundan (27 saat) günde bir kez verilir. İki hafta süre ile günde 50 mg verildiğinde, enzimlerin stratum corneum'daki konsantrasyonu serumdakinin beş katına kadar çıkar, ilaç kesildikten sonra 12 hafta kadar kalır.

Flukonazol; amfoterisin B, flusitozin ve ketokonazolden daha az toksiktir. En sık görülen yan etkileri mide-barsak bozukluklarıdır. Deney hayvanlarına yüksek dozda verildiğinde karaciğerde bozukluğa yol açtığı bildirilmiştir. Ketokonazolden farklı olarak sağlıklı gönüllülerde testosteron, estradiol ve kortizol sentezini etkilemediği görülmüştür. Gebe deney hayvanlarında ketokonazole göre daha az fötotoksik bulunmuştur (4,9,15,16,20,21).

İtrakonazol, bir dioksolan triazol bileşimidir. İlaç, mantarın hücre zarındaki ergosterol sentezini sitokrom p450'ye bağımlı 14 alfa-demetilasyon basamağında engelleyerek hücre zarına bağlı hücre işlevlerini bozar.

İtrakonazolün farmasötik preparatı oral kapsüldür (100 mg). Ayrıca oral solüsyonu 3 mg/kg/gün tek doz şeklinde çocuklara verilebilir. Etki alanı KTZ'den daha geniştir, ancak daha pahalıdır. Ağız, özefagus ve vagina kandidozu, pityriasis versicolor, onikomikoz ve griseofulvine dirençli dermatofitozlarda etkilidir. Ayrıca subkutan ve sistemik mantar infeksiyonlarında (sporotrikoz, aspergilloz, kandidoz, kriptokokkoz) umut verici sonuçlar alındığı bildirilmektedir.

İtrakonazolün yaklaşık % 55'i mide-barsak kanalından emilir. İlaç lipofilik olup yemeklerle birlikte alınca emilimi artar. Tek doz 100 mg alındığında 2-4 saat sonra en yüksek serum düzeyine erişir (0.1-0.2 mg/L). İlaç sürekli kullanıldığında serum yoğunluğu daha da yükselir. Mide asiditesinin yetersiz olduğu durumlarda serum düzeyleri normalin altındadır.

İtrakonazolün % 90'dan fazlası serum proteinlerine bağlanır. Beyin omurilik sıvısı gibi vücut sıvılarındaki yoğunluğu serumdaki yoğunluğundan çok az olmasına karşılık, akciğer, karaciğer, kemik gibi dokulardaki yoğunluğu serumdakinin yüksektir. Çoğu inaktif olan metabolitleri safra ve idrarla atılır; verilen dozun % 0.1'den azı idrarla ve % 18'e ulaşabilen oranı ise dışkı ile değişikliğe uğramadan, biyo-aktif şekilde atılır.

İtrakonazol iyi tolere edilir. En sık rastlanan yan etkileri; bulantı, kusma, baş ağrısı ve karın ağrısıdır. Ayrıca hipertrigliseridemi, hipokalemi, serum aminotransferaz düzeylerinde artış ve döküntü görülebilir. Olguların % 39'unda bu yan etkilerden en az birinin görüldüğü bildirilmiştir. Ketokonazolden ayrımlı olarak, adrenal ve testiküler steroid metabolizmasını etkilemez. Karaciğer hastalığı olan veya başka ilaçlara reaksiyon gösteren hastalara uygulanmamalıdır (1,6,7,9,10,16).

3. Alilamin türevleri

Bu grupta yeni antifungal ilaçlar olan terbinafin ve naftitin yer alır. Terbinafin sistemik veya topikal, naftitin ise topikal kullanılır. Dar etki alanlı olup terapötik dozda dermatofitlere etkilidirler. Dermatofitlere karşı diğer antifungal ilaçların çoğundan ayrımlı olarak fungusid etki gösterirler. Lipofilik ve keratolitik ilaçlardır.

Griseofulvin ve azol antifungallere göre daha kısa sürede ve daha yüksek oranda etkilidir, infeksiyonun tekrarlama oranı da daha düşüktür.

Etki mekanizmaları: Duyarlı mantarlarda skuallen epoksidazı seçici olarak önleyerek mantarların ergosterol sentezini erken basamakta engeller. Ayrıca bu önlemin sonucu hücre içinde aşırı miktarda biriken skuallen, hücre membranının işlevlerini ve hücre duvarının sentezini bozarak mantar hücresinin ölümüne neden olur. Azol grubu ilaçlardan ayrımlı olarak, mantar veya memelilerde sitokrom p450 enzimlerini önlemezler.

Terbinafin, bir sentetik alilamin bileşiği olup tüm dermatofitlere etkilidir. Topikal ola-

rak deriye uygulandığında dozun % 5'i emilir. Ağızdan verildiğinde mide-barsak kanalından iyi emilir. Ağız yoluyla tek doz 250 mg alındığında 2 saat sonra ilacın serum düzeyi 0.8-1.5 mg/L'ye çıkar. Serum yoğunluğu doz ile doğru orantılı olarak artar. Lipofilik olması nedeniyle dermis, epidermis, sebum ve yağ dokusunda yoğunlaşır. Stratum corneum'da birikir. Tırnak yatağından tırnağa yayılır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Karaciğerde metabolize olup idrarla atılır. Atılım yarılanma ömrü yaklaşık 17 saattir; ancak bu süre karaciğer veya böbrek bozukluğu olan hastalarda daha uzundur.

İlacın klinik kullanımı dermatofitozlar ile sınırlanmıştır. Pityriasis versicolor'a etkisizdir. Topikal sağaltımın uygun olmadığı veya etkisiz kaldığı dermatofitozlarda oral tableti uygulanır. Günde tek doz 250 mg verilir. Tedavi süresi, infeksiyonun yeri ve yaygınlık derecesine bağlıdır. Karaciğer veya böbrek bozukluğu olanlarda günlük doz yarıya indirilir.

Terbinafin, genellikle iyi tolere edilir. Bulantı, karın ağrısı ve allerjik deri döküntüsü gibi yan etkileri hafif ve geçicidir.

Naftitin, saçsız derinin dermatofitozlarında lokal olarak uygulanır. Aynı şekilde uygulanan imidazol türevi ilaçlara göre daha erken düzelme sağlar, kür oranı onlarınkine eşit veya daha yüksektir.

Deri kandidozuna karşı da etkilidir. Uygulandığı yerde yanma ve iğnelenme şeklinde duyu alınma, kuruluk, kızarma ve kaşınmaya neden olabilir. % 1'lik merhemi günde iki kez uygulanır (8-11).

Diğer topikal antifungal ilaçlar

Topikal ilaçlar geniş etki alanları nedeniyle çok etkilidirler ve üstelik yan etkileri azdır. Birçoğunun önemli sayılabilecek sistemik emilimi yoktur. Bu ilaçların yüzeysel mikozlardaki verimi yalnızca lezyonun özelliği ve etki mekanizmasına bağlı değildir, ayrıca formülün viskozite, hidrofobisite ve asiditesi de önemlidir. Bazen kalın, infekte keratinize dokunun kaldırılması tedaviye katkı sağlayabilir (Whitfield pomadı).

Dermatomikozların tedavisinde kullanılan topikal antifungal ilaçlar özgün ve özgün olmayan ilaçlar olarak iki grupta toplanır. Özgün antifungal ilaçlar; kliokinol, tiyabendazol, tolnaftat, haloprogin, amorolfın, siklopiroksalamandır. Özgün olmayanlar ise Whitfield pomadı, Castellani boyası, amonyum klorid, jansiyen moru, undesilanik asit, potasyum permanganat, sodyum tiyosülfat ve salisik asit kombinasyonu, propilen glikol ve üredir.

Topikal tedavi süresince irritasyon ve allerjik kontakt dermatit görülebilir. El ve ayak parmak arasında sulantılı lezyonlar, maserasyon ve ragat ile kasık gibi nemli ve kıllı bölgelerde irritasyon olasılığı daha yüksektir. Sulantılı ve masere lezyonlarda başlangıçta antifungal krem yerine yağ pansumanlar verilmeli, akut dönem geçtikten sonra lokal tedaviye başlanmalıdır. Kıllı bölgelere losyon veya sprey, kuru ve kepekli lezyonlara merhem önerilmeli, pudra ise yalnızca profilaktik amaçla kullanılmalıdır.

Merhemler örtücü özelliklerinden dolayı nemli yüzeylerde kullanılmamalıdır. Tırnak cilaları veya boyaları tırnaklarda mantara bağlı erken distrofide veya sistemik tedavinin kontrendike olduğu durumlarda kullanılır (9,13,17).

KAYNAKLAR

- 1- Balfour JA, Foulds D: Terbinafine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial mycoses, *Drugs* 43:258 (1992).
- 2- Bickers DR: Antifungal therapy: potential interactions with other class of drugs, *J Am Acad Dermatol* 31:S87 (1994).

- 3- Daneshment TK, Warnock DW: Clinical pharmacokinetics of ketoconazole, *Clin Pharmacokinet* 14:13 (1988).
- 4- Debruyne D, Ryckelynck JP: Clinical pharmacokinetics of fluconazole, *Clin Pharmacokinet* 24:10 (1993).
- 5- Einarson TR, Arikian SR, Shear NH: Cost-effectiveness analysis for onychomycosis therapy in Canada from a government perspective, *Br J Dermatol* 130 (Suppl 43):32 (1994).
- 6- Grant SM, Clissold SP: Itraconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in superficial and systemic mycoses, *Drugs* 37:310 (1989).
- 7- Gupta AK, Adam P, Soloman R, et al: Itraconazole oral solution for the treatment of tinea capitis using the pulse regimen, *Cutis* 64:192 (1999).
- 8- Gupta AK, Einarson TR, Summerbell RC, Shear SH: An overview of topical antifungal therapy in dermatomycoses, *Drugs* 55:646 (1998).
- 9- Kayaalp O: Antifungal antibiyotikler ve diğer antifungal ilaçlar, *Tıbbi Farmakoloji*, 8. baskı kitabında s. 293, Hacettepe Taş Kitabevi, Ankara (1998).
- 10- Kwon-Chung KJ, Bennett JE: Principles of antifungal therapy, "Medical Mycology" kitabında s. 81, Lea and Febiger, Philadelphia (1992).
- 11- McClellan KJ, Wiseman LR, Markham A: Terbinafine: An update of its use in superficial mycoses, *Drugs* 58:179 (1999).
- 12- Schafer-Korting M: Pharmacokinetic optimisation of oral antifungal therapy, *Clin Pharmacokinet* 25:329 (1993).
- 13- Sharkey PK, Rinaldi MG, Dunn JF, et al: High-dose itraconazole in the treatment of severe mycoses, *Antimicrob Agents Chemother* 35:707 (1991).
- 14- Temple ME, Nahata MC, Koranyi KI: Pharmacotherapy of tinea capitis, *J Am Board Fam Pract* 12:236 (1999).
- 15- Tümbay E: Sistemik etkili yeni bir antifungal kemoterapötik: Flukonazol (Monograf), *İnfeksiyon Derg* 3 (Ek):1 (1989).
- 16- Tümbay E, İnci R: Antifungal ilaçlar, "Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları*" kitabında s. 195, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (1999).
- 17- Ukşal Ü: Dermatomikozlarda sağaltım, *1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi*, Kongre kitabı s. 119, İzmir (1999).
- 18- Vanden Bosche H, Koymans L, Moereels H: P450 inhibitors of use in medical treatment: focus on mechanisms of action, *Pharmaco Ther* 67:1 (1995).
- 19- Vidal-Puig AJ, Munoz-Torres M, Jodar-Gimeno E et al: Ketoconazole therapy: hormonal and clinical effects in non-tumoral hyperandrogenism, *Eur J Endocrinol* 10:333 (1994).
- 20- Yoss A, Meis JFGM, Hoogkamp-Korstanje AA: Fluconazole in the management of fungal urinary tract infections, *Infection* 22:247 (1994).
- 21- Zervos M, Mennier F: Fluconazole (Diflucan): a review, *Int J Antimicrob Agents* 3:147 (1993).