

SİSTEMİK MANTAR İNFEKSİYONLARINDA KULLANILAN ANTİFUNGAL İLAÇLAR

Mine YÜCESOY

Yaşamı tehdit eden fungal infeksiyonlardaki artış, antifungal ajanların kullanımında bir artışa ve özellikle yeni, geniş spektrumlu, fungisidal ajanlara gereksinime neden olmuştur (71).

Günümüzde sistemik mantar infeksiyonlarında kullanılan/kullanılabilecek 4 grup antifungal ajan söz konusudur. Bunlar:

- 1) Amfoterisin B
- 2) Azol deriveleri
- 3) 5-flusitozin
- 4) Hücre duvarına etkili ajanlardır.

Ayrıca geliştirilmekte veya araştırma aşamasında olan yeni ajanlardan da söz edilmektedir.

1) AMFOTERİSİN B

Amfoterisin B (AmB), sistemik kullanılan tek polyendir. *Streptomyces nodosus* tarafından üretilen bu madde 1956'da Gold ve arkadaşları tarafından bulunmuştur (6). Fungisidal etkili olan amfoterisin B klinikte kullanılan antifungal ajanlar arasında en geniş etki spektrumuna sahiptir (16).

AmB, fungal hücre membranındaki ergosterol ile bağlanır. Sekiz amfoterisin B molekülünün hidrofobik olarak membran sterollerine bağlanması ile polyenin hidroksil rezidülerinin içe baktığı aköz porlar oluşur (6,29). Bu durum, permeabilitenin değişmesine, vital sitoplazmik komponentlerin özellikle hücre içi katyonların kaybı ile organizmanın ölümüne yol açar (16,42,62). Ek olarak AmB'nin oksidatif hasara da yol açtığı, bunun da fungisidal aktivitede etkili olduğu ileri sürülmüştür (17,62). Ancak son bulgular, AmB'nin in-vivo şartlarda antioksidan etki gösterdiği ve fungus hücrelerini konağın oksidatif atağına karşı koruduğu şeklindedir (48).

AmB, ergosterole geri dönüşümsüz bağlanır. Bu ajanın ergosterol içeren membranlara spesifikliğı, kanal ile ergosterolün etkileşimi yanında fosfolipid yağ asitleri ile sterollerin fosfolipidlere oranı ile ilişkili olabileceğı bildirilmiştir (62). AmB'nin ergosterole afinitesinin daha fazla olmasına karşın, memeli hücreesindeki kolesterole de bağlanmaktadır. Bu hücrelere daha az toksik olmasına karşın, memeli sterollerine bağlanma amfoterisin B'nin bazı yan etkilerine yol açar. Bu toksik etkiler, ilacın kullanımını ve dozunun arttırılmasını kısıtlayan en önemli etkendir. AmB sağaltımı yapılan olgularda akut ve kronik yan etkiler gözlenebilir.

Akut reaksiyon, infüzyona başladıktan 1-3 saat kadar sonra ortaya çıkar ve 1 saat kadar sürer. Bu reaksiyonun, preparat içindeki kontaminasyon ürünlerine bağlı olduğu sanılmaktadır. Ateş, üşüme, titreme, hiperpne ve orta derecede hipotansiyon gözlenir. AmB'nin en ciddi toksik etkisi böbrekler üzerinedir. Glomerüler filtrasyon hızını azaltabilmektedir. Öte yandan tubulus hücrelerinde zedelenme yapar. Hipokalemi, azotemide yükselme, silindiritüri ve renal tubuler asidoza yol açar. Ayrıca infüzyon yapılan vende flebit oluşturabilir (33).

Gastrointestinal kanaldan veya intramuskuler enjeksiyon yerinden çok az absorbe edildiği için sadece intravenöz verilir. Plazmada % 90 oranında, başta beta-lipoproteinler olmak üzere proteinlere bağlanır. Esas olarak karaciğerde metabolize edilerek atılır. İlacın çok az oranda beyin omurilik sıvısı ve vitröz sıvıya geçtiği bildirilmektedir. Sağaltımda 0.5-1 mg/kg/gün dozunda % 5 dekstroz içinde yavaş bir şekilde verilir. Başlangıçta düşük dozda (günde 0.25-0.30 mg/kg) verilip, 1-2 hafta sonra hastanın durumuna göre 0.6-1 mg/kg'a çıkmanın da uygun olabileceği bildirilmiştir (33).

AmB'nin, en etkili antifungal ajan olmasına karşın terapötik indeksi kısıtlıdır. Bu ilacın yan etkisini azaltmak, daha az toksisite ile daha yüksek dozların verilebilmesini sağlamak amacı ile çeşitli lipid formülasyonları üretilmiştir (49). Bunlar; 1) Lipozomal amfoterisin B, 2) Amfoterisin B kolloidal dispersiyon, 3) Amfoterisin B lipid kompleksidir (21,24). Bir diğer formülasyon olan polietilen glikol-fosfolipid lipozomları ise araştırma aşamasındadır (65).

AmB, genel olarak *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus* spp., *Penicillium marneffi* ve *Zygomycetes* grubu mantarlara etkilidir (6).

Polyenlere fungal direnç, membran lipidlerinin özellikle sterollerin değişimi ile meydana gelmektedir (34,35). Bu konu ile ilgili olarak Hamilton-Miller (23) biyokimyasal bir hipotez geliştirmiş ve direncin, hücrelerdeki sterol içeriğinin kalitatif veya kantitatif olarak değişmesine bağlı olduğunu öne sürmüştür. Bu hipoteze göre değişmiş sterol içeriği olan dirençli hücrelerin, duyarlı hücelere göre daha az miktarda polyen bağlanması gerektiği bildirilmiştir (19). Polyenlerin, *C.albicans* mutantlarına daha az bağlanmasının şu nedenlerle olabileceği belirtilmiştir: 1) Sterol kompozisyonunda belirgin bir değişikliğe yol açmadan hücredeki total ergosterol içeriğinde bir azalma ki, bu durum polyen dirençli *C.albicans* izolatları üzerinde yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (2), 2) Polyen bağlayan sterollerin tümünün veya bir kısmının polyene daha az bağlananlarla değiştirilmesi (19), 3) Varolan ergosterolün maskelenmesi ile polyene bağlanmanın zorlaşması (19). Diğer direnç mekanizmaları olarak ise, fosfolipidlerin değişimi ve katalaz aktivitesinin artması ile oksidatif hasara duyarlılığın azalması bildirilmiştir (58).

AmB'ye intrinsek klinik direnç, *C.lusitaniae* dışındaki *Candida* türlerinde nadir olmasına karşın, *Fusarium*, *Trichosporon*, *Pseudoallescheria* türleri gibi artmakta olan mantarlarda siktir (66,67). *Candida* türlerinden *C.lusitaniae* ve *C.guilliermondii*'nin intrinsek olarak AmB'ye dirençli olduğu bildirilmiştir (1). AmB, kullanımını takiben gelişen sekonder direnç, hem *Candida*, hem de *Cryptococcus* türlerinde bildirilmesine karşın nadirdir (66,70). Mayalarda gözlenen sekonder direnç, genellikle kanserli hastalardan soyulanmaktadır (7,51). Ayrıca HIV ile infekte ve uzun süreli azol profilaksisi almış olgularda AmB ve flukonazol dirençli *C.albicans* suşları bildirilmiştir (34). Son yıllarda amfoterisin B direncinin gösterildiği *A.terreus* suşları da bildirilmiştir (59). Bunun yanında, AmB'nin doku dağılımının kötü olması nedeni ile etken suşda direnç söz konusu olmasa da klinik yanıtızlık söz konusu olabilmektedir. Örneğin invaziv aspergilloz olgularında in-vitro direnç belirgin değilken, % 55 oranında klinik yanıtızlık bildirilmiştir (10).

2) AZOL DERİVELERİ

Azoller, 1960'lı yıllarda bulunmuş tamamen sentetik ajanlardır. Beş üyeli azol halkasında 2 ya da 3 azot bulunmasına göre imidazol veya triazol olarak sınıflandırılırlar (16). İmidazol ve triazolun etki mekanizmaları ve antifungal etki spektrumları aynıdır, ancak triazolun daha yavaş metabolize olurlar ve imidazolere göre insan sterol sentezine daha az etkilidir (6). Bu nedenle geliştirilmekte olan azollerin çoğu triazollardır. Klotrimazol, mi-

konazol, ketokonazol, ekonazol gibi azoller imidazol grubunda; itrakonazol, vorikonazol ve flukonazol ise triazol grubunda yer almaktadır.

Sistemik kullanımda erişilen konsantrasyonlarda azoller, ergosterol biyosentezi üzerine C-14 demetilasyon basamağında etki gösterir. Bu basamaktaki oksidatif reaksiyon, sitokrom P450 enzimi olan 14 alfa sterol demetilaz (lanosterol demetilaz, P-450_{DM}) tarafından katalizlenir. Azol türevlerinin bir azotu hem molekülünün demir atomuna bağlanır ve lanosterol demetilasyonu için gereken oksijenin aktivasyonunu önler (31). Buna ek olarak azollerdeki ikinci bir azot da lanosterol demetilazın apoproteini ile direkt ilişkiye girer. Azol türevleri, P-450_{DM}'in inhibisyonu ile ergosterol tükenmesi ve lanosterol ile diğer 14 metilli sterollerin birikmesine yol açar. Bu durum da ergosterolün bir membran komponenti olarak fonksiyonunun bozulmasına ve membranın hasara daha duyarlı hale gelmesine neden olur. Ayrıca bu metil steroller, madde ile elektron transportu ve kitin sentezi ile ilişkili membrana bağımlı birçok enzimin aktivitelerini bozar (6,15,18). Öte yandan, imidazol derivelerinin kompleks bir etkiye sahip olduğu ve birçok membrana bağlı enzimler yanında membran lipid biyosentezini de inhibe ettikleri belirtilmiştir (31,56). Ayrıca ciddi ergosterol harabiyeti, ergosterolün hormon benzeri fonksiyonlarını da bozarak, hücre büyümesi ve proliferasyonunu etkiler (6,18). Azoller, P-450_{DM} inhibisyonu ile fungus hücrelerini fagositozda oluşan oksidatif metabolitlere daha duyarlı hale getirir (57). Bunun yanında, azol aktivitesinin test edilen cinsle bağılı olarak farklı etki gösterebildiği belirtilmektedir. Örneğin flukonazol ve itrakonazol *C.neoformans* üzerine P-450_{DM} inhibisyonu yanında obtusifolinin obtusifoliolde indirgenmesini de etkilemekte ve bu da metil sterol prekürsörlerinin birikimine yol açmaktadır (20,61). Azol türevleri, memeli kolesterol sentezini de 14 alfa demetilasyon basamağında bloke ederler ancak inhibisyon için funguslara göre çok daha yüksek konsantrasyonlar gereklidir (64).

Sistemik azoller fungistatiktir ve birçok maya ve küfe etkilidir. Bunlar arasında *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.glabrata*, *C.neoformans*, *B.dermatitidis*, *H.capsulatum*, *C.immitis* önemli bir yer tutar. Sistemik azoller genel olarak toksik etki göstermemesine karşın, memeli sitokrom P450 ile etkileşimi sonucu endokrin yan etkiler gösterebilir (16). Sistemik fungal infeksiyonların sağaltımında kullanılan azollerin farmakolojik özellikleri ve yan etkileri tek tek belirtilecektir.

Ketokonazol: Mide-barsak kanalından çabuk absorbe edilir. Mide asiditesinin fazlalığı ilacın absorpsiyonunu artırır. Ketokonazolün BOS'a geçişi düşüktür, diğer vücut dokularına özellikle keratinositlere ve vaginal sıvıya geçiş iyidir. İlacın % 84'ü plazma proteinlerine, % 15'i eritrositlere bağlanır. Karaciğerde önemli ölçüde metabolize edilir. Sistemik mantar infeksiyonlarında 400-800 mg/gün ve günde tek doz olarak kullanılır. Olguların % 5'e yakın kısmında yan etkiler meydana gelir (6,33). Önemli yan etkiler; gastrointestinal sistem belirtileri, ciltte döküntü, kaşıntı, hepatit, anafilaktik şok, adrenal korteksde glukokortikoid, androjen ve testosteron sentezinin bozulmasıdır. Erkeklerde jinekomasti, libido azalması, impotans, oligospermi, kadınlarda adet düzensizliklerine yol açabilir. Ayrıca gebelerde teratojenik etkilidir. Blastomikoz, histoplazmoz, koksidioidomikoz, parakoksidioidomikoz ve kandidoz olgularında etkilidir (6,33).

Mikonazol: Suda az çözüldüğünden parenteral uygulanır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Karaciğer yoluyla atılır.

İtrakonazol: Etki spektrumu ketokonazole benzer ancak daha az yan etki yapar. Lipidde erir. Asit pH'da iyi emilir. % 99 oranında serum proteinlerine bağlanır. BOS'a geçişi zayıftır ancak yağ dokusu ve eksudalarda serumun birkaç misli konsantrasyonlara erişir (9). Karaciğerde metabolize olur. İdrarla atılmaz. Ağızdan 100-200 mg/gün ve günde iki

kez olarak verilir. % 10-15 oranında yan etki görülür. En sık görülen yan etki bulantı ve kusmadır. Hipertrigliseridemi ve hipokalemiye yol açabilir. Zayıf nefrotoksik etkisi vardır. Bazen transaminazların ve alkalin fosfatazın plazma düzeyini yükseltebilir (6,33). Histoplazmoz, blastomikoz, sporotrikoz, koksidioidomikoz sağaltımında etkilidir (32).

Flukonazol: Florlanmış polar bis-triazol türevidir. Etki spektrumu ketokonazole benzer ancak daha az toksiktir. Gastrointestinal kanaldan tamamen absorbe olur. Plazma proteinlerine düşük derecede bağlanır. Yeterince lipofilik ve ufak moleküllü olduğu ve proteinlere düşük oranda bağlandığı için BOS ve diğer vücut sıvıları içine kolay geçer (6,33). Eliminasyonu esas olarak böbrekler yolu ile fazla değişmeden olur. Bu nedenle flukonazol, idrar yollarında güçlü antifungal etkinlik gösterir. Sistemik olarak günde bir kez verilir. Sistemik kandidoz ve *Coccidioides* menenjit durumlarında PO veya İV 200-400 mg/gün dozunda verilir. Yan etkileri arasında bulantı, kusma ön plandadır. Ayrıca baş ağrısı, deri döküntüsü, karın ağrısı, diyare ve alopesi görülebilir (6). Flukonazol özellikle kandidoz, kandidemi, kriptokokkal menenjit olgularında etkilidir (32).

Yeni Araştırılmakta Olan Azol Türeveleri: Bunların arasında flukonazol derivesi olarak vorikonazol, ER-30346, D0870; itrakonazolün hidroksillenmiş analogu olan SCH 56592 ile T-8581, BMS-207147, UR-9746, UR-9751 yer alır.

Vorikonazol (UK-109,496): Bu ilacın, vücut dokularına ve sıvılarına dağılımı, BOS'a geçişi iyidir. % 58 oranında plazma proteinlerine bağlanır ve % 78-88'i idrar ile, % 18-27'si dışkı ile atılır (56). *C.albicans* ve *A.fumigatus* ergosterol P-450 bağımlı 14 alfa demetilaz enzimlerini flukonazole göre sırasıyla 1.6-160 kat kadar daha fazla oranda inhibe ettiği bildirilmiştir (28). *C.albicans* ve *C.krusei* üzerinde yapılan çalışmalar, vorikonazolün ergosterol sentezini doza bağımlı bir şekilde inhibe ettiğini ve bu açıdan flukonazolden daha etkili olduğunu göstermiştir (54). Bu azolün, *Candida*, *Aspergillus* türleri, *C.neoformans*, *B.dermatitidis*, *C.immitis*, *H.capsulatum* gibi dimorfik funguslara ve son yıllarda sıklığı artan *Fusarium* ve *Penicillium marneffei* gibi türlere etkili olduğu; *Zygomycetes* grubu mantarların da genel olarak dirençli olduğu bildirilmiştir (4,41,44,53). Yapılan in-vivo ve in-vitro çalışmalarda vorikonazolün özellikle *C.krusei* ve *C.guilliermondii* gibi dirençli *Candida* suşlarına ve flukonazole duyarlılığı azalmış ve flukonazole dirençli *C.albicans* suşlarına etkili olduğu saptanmıştır (4,53). Ayrıca Sutton ve ark. (59) AmB dirençli *A.terreus* suşlarına vorikonazolün çok etkin olduğu ve % 98'ini inhibe ettiğini belirtmişlerdir. Gözlenen bazı yan etkileri, orta dereceli görme bozuklukları, deri döküntüsü ve karaciğer enzim düzeylerinde artıştır (56).

SCH 56592: *C.albicans*'ın sterol C14 demetilasyonunu itrakonazol kadar etkili, bazı *Aspergillus* türlerinin lanosterol 14 alfa demetilaz enzimini daha fazla oranda inhibe etmektedir (56). SCH 56592'nin in-vivo ve in-vitro şartlarda *Candida* spp., *C.neoformans*, *Aspergillus* spp., ve daha az rastlanan ancak son yıllarda sıklığı artan dimorfik mantarlara, *Zygomycetes* türlerine, dematisöz mantarlara ve *Fusarium* türlerine etkili olduğu gösterilmiştir (14,38,45). SCH 56592'nin *Candida* türlerine karşı aktivitesinin araştırıldığı çalışmalarda, itrakonazol ve ketokonazole benzer veya biraz daha iyi; flukonazolden ise daha fazla aktivite gösterdiği saptanmış (3,38), ancak flukonazol ve itrakonazol dirençli suşlara karşı aktivitesinin iyi olmadığı belirtilmiştir (14).

Syn-2869: Yeni bir triazol antifungal ajandır ve Johnson ve ark. (30), bu ajanın *Candida* spp., *Aspergillus* spp. ve *Cryptococcus neoformans*'a in-vivo ve in-vitro koşullarda etkili olduğunun saptandığını bildirmiştir. Ayrıca kendilerinin yaptığı bir çalışmada ise Syn-2869'un dematisöz funguslara karşı da iyi aktivite gösterdiği saptanmıştır.

T-8581: Bu triazolün, flukonazole göre 20 kez daha fazla suda çözünür olduğu belirtilmekte ve özellikle daha yüksek doz parenteral sağaltım için uygun olduğu tahmin edil-

mektedir. T-8581'in *C.neoformans* ve birçok *Candida* türüne in-vitro koşullarda aktif olduğu saptanmıştır. *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.guilliermondii* ve *C.krusei* ile *A.fumigatus* türlerine karşı flukonazole benzer veya daha iyi aktivite göstermesine karşın, *C.neoformans* ve *C.glabrata* türlerine karşı daha az etkindir. Deney hayvanlarındaki sistemik kandidoz ve aspergilloz tablolarında başarılı sonuçlar alınmıştır (72).

ER-30346 (BMS-207147): Flukonazolün oral bir triazol derivativesidir. İn-vivo ve in-vitro koşullarda *Candida* türlerine, *A.fumigatus* ve *C.neoformans* suşlarına, çoğu hiyalin *Hyphomycetes* türlerine, dematisöz funguslara etkili olduğu bildirilmiştir (13,43). Dieckema ve ark. (11) BMS-207147'nin doza bağımlı flukonazol duyarlı ve flukonazol dirençli *Candida* suşlarına etkili olduğunu saptamıştır.

D0870: Flukonazolün bir başka derivativesidir. *Candida* türlerine özellikle *C.tropicalis* ve *C.parapsilosis* ile flukonazol dirençli *C.albicans* suşlarına, itrakonazole göre daha fazla, *B.dermatitidis*, *H.capsulatum* ve *C.immitis* türlerine ise flukonazole göre eşit veya daha fazla aktivite gösterdiği saptanmıştır. Buna paralel olarak flukonazol duyarlı ve dirençli *C.albicans*, *C.tropicalis* ve *C.krusei* suşlarının etken olduğu sistemik kandidozda ve kriptokokkoz fare modellerinde, D0870 flukonazolden daha etkili olarak bulunmuştur (22,56).

UR-9746 ve UR-9751: N-morfolin halkası olan iki yeni azol derivativesidir. İn-vitro koşullarda UR-9751'in *C.albicans*'a karşı flukonazol ve UR-9746'dan daha aktif olduğu, diğer *Candida* türlerine de etkili olduğu saptanmıştır. Her iki azolün de *C.neoformans* ve *H.capsulatum*'a etkili olduğu bildirilmiştir. Bu maddelerin ayrıca kriptokokal menenjit, dissemine histoplazmoz, koksidioidomikoz ve kandidoz hayvan modellerine de etkili olduğunun gözlemlendiği belirtilmiştir (56).

Azoller için söz konusu olan direnç mekanizmalarının farklı şekillerde olduğu bildirilmiştir. 1) Membran sterollerindeki ve/veya fosfolipidlerindeki değişim nedeni ile membran permeabilitesinde ve dolayısı ile hücre içine ilaç alınımında azalma. Ghannoum ve Rice (19) bazı araştırmacıların fosfolipid ve yağ asidi profilindeki değişikliğin *C.albicans* hücrelerinin permeabilitesine etkisi olduğunu ve bu suşların mikonazole daha fazla direnç gösterdiğini izlediklerini bildirmiştir. 2) İlacın hedefi olan 14 alfa demetilazda değişiklik. Bu hedef enzimi kodlayan genin ERG11 geni olduğu bilinmektedir (66). Bu gende ilaç bağlanmasını bozan nokta mutasyonlarının olması azol direncine neden olmaktadır. Bu nokta mutasyonları arasında en önemlileri R467K (467. amino asit olan lizinin arjinin ile değişmesi) ve T315A (315. pozisyondaki treoninin alanin ile yer değiştirmesi)'dir (69). 3) Aynı enzimin sentezinin aşırı miktarda artması. Bu şekilde ilaç etkin bile olsa enzimin fazlalığı ile ergosterol sentezi devam edecek, ilacın etkisi kaybolacaktır. Bu tablo ERG11 geninin fazla ekspresyonu ile ilişkilidir. Bu durum özellikle azol dirençli *C.glabrata* suşlarında gösterilmiştir (62). 4) Sterol biyosentezinde değişiklik olması. $\Delta^{5,6}$ desaturaz enzimidaki mutasyonlar ergosterol yerine, 14 alfa metil fekosterolün birikimine yol açarak azol direncine neden olmaktadır (19). Bu enzimi kodlayan ERG3 genindeki mutasyonların *C.albicans* suşlarında azol direncine yol açtığı gösterilmiştir (35). 5) İlacın aktif pompalar ile dışarı atılması: Aktif spesifik ilaç pompalarının fazla ekspresyonu sonucu ortaya çıkar. Funguslarda ATP bağlayan kaset [ATP binding cassette (ABC)] süper ailesi ve major fasilitator süper ailesi (MFs) olmak üzere iki tip aktif atılım pompa sistemi söz konusudur. ABC süper ailesi ATP'ye bağlanır ve substrat transportu için gereklidir. *C.albicans* suşlarındaki azol direnci ile ABC taşıyıcılarındaki CDR genlerinin ilişkili bulunduğu belirtilmiştir (16). Bir çalışmada, CDR ekspresyonunun azollerce indüklendiği de gösterilmiştir (27). MFs proteinleri ise çeşitli yapısal bileşiklerin transportu ile ilişkilidir. MFs'ler arasında ise MDR1 geninin (ben^R, BEN^r) fazla ekspresyonunun azol direnci ile korele olduğu ve bunun flukonazol için spesifik olduğu saptanmıştır. Özellikle *C.glabrata*, *C.krusei* ve AIDS olgu-

larından soyutlanan azol dirençli *C.albicans* suşlarında bu aktif pompaların önemli rolü olduğu bildirilmiştir (55). Ayrıca *A.fumigatus* suşlarındaki özellikle itrakonazol direncinin atılım pompaları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (10). White (68)'ın yaptığı bir çalışma sonucunda yüksek düzey azol direncinin birçok mekanizmanın birlikte çalışmasıyla ortaya çıktığı ve bir suşun bir azole uzun süre maruz kalmasının ERG16 ve CDR1 gibi genlerin fazla ekspresyonuna yol açarak, diğer azollere de çapraz dirence yol açtığı saptanmıştır.

C.krusei ve *C.glabrata* suşlarında flukonazole intrinsek direncin söz konusu olduğu saptanmıştır (46). Flukonazole kazanılmış direnç ise *C.albicans* başta olmak üzere çeşitli *Candida* türlerinde gözlenmiştir. Bu konuda en iyi örnekleri HIV (+) hastaların orofarıngeal kandidoz tablolarından soyutlanan *C.albicans* suşları oluşturmaktadır (52). Benzer olgulardan soyutlanan flukonazol dirençli *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.kefyr* suşlarının da saptandığı; ayrıca daha nadir olarak HIV ile enfekte olmamış olgulardan soyutlanan flukonazol dirençli *C.albicans* suşlarının da bulunduğu bildirilmiştir. Öte yandan flukonazol dirençli *C.neoformans*, *H.capsulatum* ve itrakonazol dirençli *A.fumigatus* izolatlarının da soyutlandığı belirtilmiştir (56).

3) 5-FLUSİTOZİN (5-FLOROSİTOZİN)

5-flusitozin (5FC), hücre içine sitozin permeaz ile alınır ve sitozin deaminaz enzimi ile 5-florourasile çevrilir. Memeli hücrelerinde çok az sitozin deaminaz olduğu veya hiç olmadığı için, bu ajan fungus spesifiktir. 5-florourasil, hücresel primidin işleyen enzimler (UMP pirofosforilaz) ile 5-floro-uridilik asit (FUMP) ve 5-floro-deoksiuridin monofosfata çevrilir. 5-floro-deoksiuridin monofosfat, timidilat sentetazın spesifik inhibitörüdür ve DNA sentezi bu şekilde bozular. FUMP ise RNA'ya inkorpore olur ve protein sentezini bozar (66).

Flusitozin gastrointestinal sistemden hızlı ve iyi bir şekilde absorbe edilir. Vücutta yaygın olarak dağılır, BOS'a ve hümor aköze iyi geçer. Plazma proteinlerine minimal bağlanır. Verilen dozun % 80'i değişmeden idrarla atılır. Flusitozin oral olarak 100-150 mg/kg/gün şeklinde ve günde dört doz olarak, 6 saatte bir verilir. Tek başına kullanımda direnç gelişmesi nedeni ile genellikle kombine sağaltımlar şeklinde uygulanır.

Flusitozinin ortaya çıkan yan etkileri konağın barsak florasındaki mikroorganizmaların flusitozini 5-florourasile çevirmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Kemik iliği inhibisyonu ile lökopeni, trombositopeni, döküntü, bulantı, kusma, diyare ve ciddi enterokolitis önemli yan etkileridir. Olguların % 5 kadarında karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir (6).

5FC, fungisidal olmasına karşın, etki spektrumu kısıtlıdır. 5FC, *C.neoformans*, *Candida* spp., kromomikoz etkenlerine etkilidir (6). Temel olarak kriptokokkal menenjit ve diseminan kandidoz olgularında AmB ile kombine olarak kullanılmaktadır. Ayrıca tek başına kromoblastomikoz olgularında ve üriner sistem mikozlarında uygulanabilmektedir (12).

5FC'e intrinsek direnç genellikle sitozin deaminazdaki bir defekte bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Sekonder direnç ise özellikle 5FC tek başına kullanıldığında ortaya çıkmakta ve özellikle urasil fosforibozil transferazın aktivitesinin azalmasına yol açan mutasyonlara bağlı olarak izlenmektedir. 5FC direnci en fazla oranda *Aspergillus* türlerinde bildirilmiş olup, bunu *C.neoformans* ve *Candida* türleri, özellikle *C.albicans* izlemektedir (6).

4) HÜCRE DUVARINA ETKİLİ AJANLAR

5Fungal hücre duvarı mannan, kitin, alfa ve beta glukan gibi bileşikleri içermektedir ve bu maddeler doğada başka bir yerde bulunmadıklarından selektif toksisite avantajları vardır. 1970'li yıllarda bulunan hücre duvarına etkili ajanlar 3 grupta toplanabilir (16).

a) Glukan sentez inhibitörleri

Bu etkiye sahip ilaçlar 3 gruptur:

- 1- Akulesinler
- 2- Ekinokandinler ve pnömokandinler
- 3- Papulakandinler.

Ekinokandinler, siklik heksapeptidlerin yağ asidi deriveleri, papulakandinler ise disakarid beta (1,4)-galaktozilglukozun yağ asidi deriveleridir. Glukan sentez inhibitörleri, beta (1,3)-glukan sentazın spesifik nonkompetitif inhibitörleridir (25). Ancak bu ajanlar glukan sentazın farklı bölgelerine bağlanabilmektedirler, çünkü bazı mayalar ekinokandinlere dirençli ama papulakandinlere duyarlı olabilmektedir. Bu ajanların, hücrelerin diğer komponentleri üzerine de sekonder etkileri olduğu saptanmıştır. Bunlar arasında hücre membranının ergosterol ve lanosterol içeriğinde azalma ve hücre duvarı kitin içeriğinde artma sayılabilir (50). Ayrıca papulakandin B ve ekinokandin B'nin, *C.albicans*'ın ATPaz, 5-nükleotidaz gibi bazı membran enzim aktivitesini de baskıladığının saptandığı bildirilmiştir (25). Beta (1,3)-glukan sentaz inhibisyonu, funguslarda sitolojik ve ultrastrüktürel değişikliklere neden olur ki, bu da yalancı hif şeklinde üreme, hücre duvarının kalınlaşması, anne hücreden ayrılamayan tomurcuklar şeklinde izlendiği ve ayrıca hücrelerin osmotik olarak duyarlı hale geldiğinin gözlemlendiği belirtilmiştir (25).

Bu ajanlar amfofiliktir ve aktiviteleri için lipid zincirleri gerekmektedir. İlaçların merkezi sinir sistemine penetrasyonu ve oral biyoyararlanımı iyi değildir. Genel olarak parenteral kullanılabilir.

Ekinokandinler, in-vitro ve in-vivo koşullarda *Candida* ve azol dirençli *C.albicans*, *Aspergillus* türleri ve *P.carinii*'ye karşı fungisidal etkili lipopeptidlerdir (8,60). Papulakandinler, in-vitro koşullarda sadece *Candida* türlerine etkin olarak bulunmuştur. Bir ekinokandin derivativesi olan cilofungin ve papulakandinler, sistemik fare kandidoz modellerinde iyi sonuçlar vermiştir. Öte yandan cilofunginin, *P.brasiliensis*'in sadece küf formuna, *C.immitis*'in ise sadece miçeliyal formuna etkili olduğunun saptandığı yayınlanmıştır (25). Son yıllarda oral kullanımı daha iyi bir lipopeptid olan enfumafungin ile çok iyi sonuçlar elde edilmiştir (47).

Klinik olarak kullanıma geçilmediğinden, direnç ancak laboratuvar kökenli mutantlarda incelenmiştir. Glukan sentaz *S.cerevisiae* ve *C.albicans* türlerinde FSK1 tarafından kodlanmaktadır ve bu genlerdeki mutasyonların direnç yol açtığı saptanmıştır (37).

b) Kitin sentez inhibitörleri

Bu şekilde etki gösteren iki grup ilaç bulunmaktadır.

- 1) Polyoksinler (A-M)
- 2) Nikkomisinler (B_x, B_z, C_x, C_z, D, E, I, J, M, N, X, Z, pseudo-J, pseudo-Z).

Bu ajanlar, *Streptomyces* tarafından üretilen nükleozid peptid antibiyotiklerdir ve 1960'lar ve 1970'lerde bulunmuştur. Bu ilaçlar UDP-N-asetil glukozamin analogu olarak fonksiyon görüp, kitin sentezini kompetitif olarak inhibe eder. Kitin beta (1,4)-bağlı N-asetil glukozaminin polimeri olup, fungal hücre duvarının major bir komponentidir. Kitin sentazın farklı izoenzimleri inhibitörlerce farklı derecelerde inhibe edebilmektedir (16).

Polyoksin ve nikkomisinler, insan patojenlerine orta dereceli aktivite gösterirler. Di-peptid permeaz tarafından hücre içine alınır, ancak vücut sıvılarındaki peptidler bunların hücre içine alımını antagonize ederler. Nikkomisin Z, hayvan modellerinde aktivite gösteren tek bileşik olduğu için araştırılma aşamasındadır (16).

Hector (25), polyoksin D'nin *C. immitis*'in immatür sferüllerine, *C.neoformans* ve *C.albicans* suşlarına etkili olduğunun belirlendiği bildirilmiştir. Bu ilacın, *C.albicans*'ın çimlenme borusu oluşturmasını bloke ettiği, içteki hücre duvar tabakalarında kitinin kay-

bolmasına, septum oluşumunun yok olmasına ve adheransında azalmaya yol açtığı belirtilmiştir (25). Nikkomisin X ve Z, in-vitro koşullar ve hayvan modellerinde *C.immitis* ve *B.dermatitidis*'e çok etkili, *C.albicans* ve *C.neoformans*'a ise orta derecede etkili bulunmuştur (26).

c) Mannan sentez inhibitörleri

Bu şekilde etki eden ajanlar iki gruptur:

- 1- Paramidisin (A,B,C)
- 2- Benanomisin (A,B).

Bu maddeler, D-amino asid ve bir disakkarid yan zincir ile konjuge benzonaftasen kuinondur (25). 1980 yılında bulunan bu ajanlar, *Actinomadura* türleri tarafından üretilir. Bu ajanların etkisi, serbest karboksil grubunun hücre yüzey mannoproteininin sakkarid kısmı ile kalsiyum bağımlı kompleks oluşturması, plasma membranının bozulması ve intrasellüler potasyum kaybı şeklinde ortaya çıkar (16). İlginç olarak benanomisin A ve B aynı zamanda T hücrelerinin HIV ile infekte olmasını önlediği de bildirilmiştir (25).

Pradimisinlerin, kriptokokoz, kandidoz ve aspergilloz hayvan modellerine etkili olduğu bildirilmektedir (16,25).

YENİ ANTİFUNGAL AJANLAR

1) Protein sentez inhibitörleri

Hem fungus hem de memeli hücreleri, protein sentezinin polipeptid zincirinin uzama reaksiyonları için iki solübl protein faktörüne ihtiyaç duymaktadırlar. Bunlar elongasyon faktör 1 ve 2'dir. Ancak mantarlar ek olarak elongasyon faktör 3'e de gereksinim duymaktadırlar (5). Ancak şu ana dek EF-3'ü inhibe eden bir ajan bildirilmemesine karşın, EF-2'nin selektif bir inhibitörü olan GM 237354 belirtilmiş ve bu maddenin in-vitro ve in-vivo olarak *Candida* türleri, *C.neoformans*, *C.immitis* ve *H.capsulatum*'a etkili olduğu saptanmıştır. İlişkili bir başka madde, GR 135402'nin de protein sentezini inhibe ettiği bulunmuştur (36).

Funguslar birçok N-miristollenmiş protein sentez ederler ve bu miristolleme birçok fungus için gerekli olup, miristol-CoA:protein N-miristoltransferaz enzimi (NMT) tarafından katalizlenir. Fungal NMT'nin selektif inhibitörlerinin sentez edildiği bildirilmiştir (16).

2) Sifingolipid sentez inhibitörleri

Sifingolipidler, hem memeli hem de fungus hücrelerinin sitoplazmik membranının önemli komponentleridir ancak yapı ve biyosentezleri farklıdır. Biyosentezin ilk basamakları ortak ve sifingofungin, fumonisin ve australifunginler gibi bu basamakları inhibe eden ajanlar hem geniş spektrumlu antifungal aktiviteye yol açıp, hem de toksiktirler (39). Seramid oluşuma neden olan basamaklar funguslar için özgüdür ve burada görevli inozitolfosforilseramid sentaz gibi enzimleri inhibe eden ajanlar (başta aureobasidin olmak üzere) *C.albicans*, *C.neoformans* ve *Aspergillus* türlerine fungisidal etki gösterirler (40).

Sistemik mantar infeksiyonlarının sağaltımında yıllardan beri kullanılan AmB ile bazı azoller için gözlenen direnç ve sistemik mantar infeksiyonlarındaki artış, yeni antifungal ajanların geliştirilmesi ile ilgili çalışmalara hız kazandırmıştır. Eski ilaçların yanısıra, antifungal etkinliklerinin in-vivo ve in-vitro koşullarda çok iyi olduğu belirlenen birçok yeni ajan da klinik deneme aşamasına geçmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Alexander BD, Perfect JR: Antifungal resistance trends towards the year 2000: Implications for therapy and new approaches, *Drugs* 54:657 (1997).
- 2- Ather MA, Winner HI: Development of resistance by *Candida* species to polyene antibiotics in vitro, *J Med Microbiol* 4:505 (1971).
- 3- Barchiesi F, Arzeni D, Fothergill AW, Di Francesco LF, Caselli F, Rinaldi MG, Scalise G: In vitro activities of the new antifungal triazole SCH 56592 against common and emerging yeast pathogens, *Antimicrob Agents Chemother* 44:226 (2000).
- 4- Barry AL, Brown SD: In vitro studies of two triazole antifungal agents (voriconazole-UK-109, 496 and fluconazole) against *Candida* species, *Antimicrob Agents Chemother* 40:1948 (1996).
- 5- Belfield GP, Tuite MF: Translation elongation factor 3: a fungus-specific translation factor?, *Mol Microbiol* 8:411 (1993).
- 6- Bennet JE: Antimicrobial agents-antifungal agents, "Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Rudson RW, Gilman AG (eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9. baskı" kitabında s. 1175, The McGraw-Hill Companies, New York (1996).
- 7- Conly J, Rennie R, Johnson J, Farah S, Hellman L: Disseminated candidiasis due to amphotericin B-resistant *Candida albicans*, *J Infect Dis* 165:761 (1992).
- 8- Denning DW: Echinocandins and pneumocandins - a new antifungal class with a novel mode of action, *J Antimicrob Chemother* 40:611 (1997).
- 9- Denning DW, Stevens DA: Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2121 published cases, *Rev Infect Dis* 12:1147 (1990).
- 10- Denning DW, Venkateswarlu K, Oakley KL, Anderson MJ, Manning NJ, Stevens DA, Warnock DW, Kelly SL: Itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*, *Antimicrob Agents Chemother* 41:1364 (1997).
- 11- Diekema DJ, Pfaller MA, Messer SA, Houston A, Hollis RJ, Doern GV, Jones RN, The sentry participants group: In vitro activities of BMS-207147 against over 600 contemporary clinical bloodstream isolates of *Candida* species from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in North America and Latin America, *Antimicrob Agents Chemother* 43:2236 (1999).
- 12- Francis P, Walsh TJ: Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients: new sights into safety, pharmacokinetics, and antifungal therapy, *Rev Infect Dis* 15:1003 (1992).
- 13- Fung-Tomc JC, Huczko E, Minassian B, Bonner DP: In vitro activity of a new oral triazole, BMS-207147 (ER-30346), *Antimicrob Agents Chemother* 42:313 (1998).
- 14- Galgiani JN, Lewis ML: In vitro studies of activities of the antifungal triazoles SCH56592 and itraconazole against *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, and other pathogenic yeast, *Antimicrob Agents Chemother* 41:180 (1997).
- 15- Georgopapadakou NH, Dix BA, Smith SA, Freudenberger J, Funke PT: Effect of antifungal agents on lipid biosynthesis and membrane integrity in *Candida albicans*, *Antimicrob Agents Chemother* 31:46 (1987).
- 16- Georgopapadakou NH: Antifungals: mechanism of action and resistance, established and novel drugs, *Curr Opin Microbiol* 1:547 (1998).
- 17- Georgopapadakou NH, Walsh TJ: Human mycoses: Drugs and targets for emerging pathogens, *Science* 264:371 (1994).
- 18- Georgopapadakou NH, Walsh TJ: Antifungal agents: chemotherapeutic targets and immunologic strategies, *Antimicrob Agents Chemother* 40:279 (1996).

- 19- Ghannoum MA, Rice LB: Antifungal agents: Mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance, *Clin Microbiol Rev* 12:501 (1999).
- 20- Ghannoum M, Spellberg BJ, Ibrahim A, Ritchie JA, Curie B, Spitzer E, Edwards Jr JE, Casadevall A: Sterol composition of *Cryptococcus neoformans* in the presence and absence of fluconazole, *Antimicrob Agents Chemother* 38:2029 (1994).
- 21- Graybill JR: Lipid formulations for amphotericin B: does the emperor need new clothes?, *Ann Intern Med* 124:921 (1996).
- 22- Graybill JR, Najvar LK, Holmberg JD, Luther MF: Fluconazole, D0870, and flucytosine treatment of disseminated *Candida tropicalis* infections in mice, *Antimicrob Agents Chemother* 39:924 (1995).
- 23- Hamilton-Miller JMT: Chemistry and biology of the polyene macrolide antibiotics, *Bacteriol Rev* 37:166 (1973).
- 24- Hartsel S, Bolard J: Amphotericin B: new life for an old drug, *Trends Pharmac Sci* 17:445 (1996).
- 25- Hector RF: Compounds active against cell walls of medically important fungi, *Clin Microbiol Rev* 6:1 (1993).
- 26- Hector RF, Zimmer BL, Pappagianis D: Evaluation of nikkomycins X and Z in murine models of coccidioidomycosis, histoplasmosis, and blastomycosis, *Antimicrob Agents Chemother* 34:587 (1990).
- 27- Hernaez ML, Gil C, Pla J, Nombela C: Induced expression of the *Candida albicans* multidrug resistance gene CDR1 in response to fluconazole and other antifungals, *Yeast* 14:517 (1998).
- 28- Hitchcock CA, Pye GW, Oliver GP, Troke PF: UK-109,496, a novel, wide-spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infections: antifungal activity and selectivity in vitro, abst. F72,; 125, In Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC): American Society for Microbiology, Washington (1995).
- 29- Holz RW: The effects of the polyene antibiotics nystatin and amphotericin B on thin lipid membranes, *Ann NY Acad Sci* 235:469 (1974).
- 30- Johnson EM, Szekely A, Warnock DW: In vitro activity of syn-2869, a novel triazole agent, against emerging and less common mold pathogens, *Antimicrob Agents Chemother* 43:1260 (1999).
- 31- Joseph-Horne T, Hollomon DW: Molecular mechanisms of azole resistance in fungi, *FEMS Microbiol Lett* 149:141 (1997).
- 32- Kauffman CA: Role of azoles in antifungal therapy, *Clin Infect Dis* 22 (Suppl 2):S148 (1996).
- 33- Kayaalp SO: Antifungal antibiyotikler ve diğer antifungal ilaçlar: *Rasyonel Tedavi Yöntünden Tıbbi Farmakoloji*, 1. cilt 9. baskı kitabında s. 293, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara (1998).
- 34- Kelly SL, Lamb DC, Kelly DE, Manning NJ, Loeffler J, Einsele H: Resistance to fluconazole and amphotericin in *Candida albicans* from AIDS patients, *Lancet* 348:1523 (1996).
- 35- Kelly SL, Lamb DC, Kelly DE, Manning NJ, Loeffler J, Hebart H, Schumacher U, Einsele H: Resistance to fluconazole and cross resistance to amphotericin B in *Candida albicans* from AIDS patients caused by defective sterol Delta (5,6) desaturation, *FEBS Lett* 400:80 (1997).
- 36- Kinsman OS, Chalk PA, Jackson HC, et al: Isolation and characterization of an antifungal antibiotic (GR135402) with protein synthesis inhibition, *J Antibiot* 51:41 (1998).
- 37- Kurtz MB: New antifungal drug targets: a vision for the future, *ASM News* 64:31 (1997).
- 38- Law D, Moore CB, Denning DW: Activity of SCH56592 compared with those of fluconazole and itraconazole against *Candida* spp., *Antimicrob Agents Chemother* 41:2310 (1997).

- 39- Mandala S, Thornton R, Frommer B, et al: The discovery of australifungin, a novel inhibitor of sphinganine N-acyltransferase from *Sporomielia australis*. Producing organism, fermentation, isolation, and biological activity, *J Antibiot* 48:349 (1995).
- 40- Mandala SM, Thornton RA, Rosenbach M, Milligan J, Garcia-Calvo M, Bull HG, Kurtz MB: Kharfungin, a novel inhibitor of sphingolipid synthesis, *J Biol Chem* 272:32709 (1997).
- 41- McGrinnis MR, Pasarell L, Sutton DA, Fothergill AW, Cooper JCR, Rinaldi MG: In vitro evaluation of voriconazole against some clinically important fungi, *Antimicrob Agents Chemother* 41:1832 (1997).
- 42- Medoff G, Kobayashi GS: Strategies in the treatment of systemic fungal infections, *N Engl J Med* 302:145 (1980).
- 43- Moore CB, Walls CM, Denning DW: In vitro activity of the new triazole BMS-207147 against *Aspergillus* species in comparison with itraconazole and amphotericin B, *Antimicrob Agents Chemother* 44:441 (2000).
- 44- Nguyen MH, Yu CY: In vitro comparative efficacy of voriconazole and itraconazole against fluconazole-susceptible and -resistant *Cryptococcus neoformans* isolates, *Antimicrob Agents Chemother* 42:471 (1998).
- 45- Oakley KL, Moore CB, Denning DW: In vitro activity of SCH-56592 and comparison with activities of amphotericin B and itraconazole against *Aspergillus* spp., *Antimicrob Agents Chemother* 41:1124 (1997).
- 46- Odds FC: Resistance of yeasts to azole derivative antifungals, *J Antimicrobial Chemother* 11:14 (1993).
- 47- Onishi J, Meinz M, Thompson J, et al: Discovery of novel antifungal (1,3)- β -D-glucan synthase inhibitors, *Antimicrob Agents Chemother* 44:368 (2000).
- 48- Osaka K, Ritov VB, Bernardo JF, Branch RA, Kagan VE: Amphotericin B protects cis-parinaric acid against peroxy radical-induced oxidation: amphotericin B as an antioxidant, *Antimicrob Agents Chemother* 41:743 (1997).
- 49- Payne NI, Cosgrove RF, Green AP, Liu L: In vivo studies of amphotericin B liposomes derived from proliposomes: effects of formulation on toxicity and tissue disposition of the drug in mice, *J Pharm Pharmacol* 39:24 (1987).
- 50- Pfaller M, Riley J, Koerner T: Effects of cilofungin (LY121019) on carbohydrate and sterol composition of *Candida albicans*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8:1067 (1989).
- 51- Powderly W G, Kobayashi GS, Herzig GP, Medoff G: Amphotericin B-resistant yeast infection in severely immunocompromised patients, *Am J Med* 84:826 (1988).
- 52- Redding S, Smith J, Farinacci G, et al: Resistance of *Candida albicans* to fluconazole during treatment of oropharyngeal candidiasis in a patient with AIDS: documentation by in vitro susceptibility testing and DNA subtype analysis, *Clin Infect Dis* 18:240 (1994).
- 53- Rhunke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M: In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus infection, *Antimicrob Agents Chemother* 41:575 (1997).
- 54- Sanati H, Ramos CF, Bayer AS, Ghannoum MA: A new triazole, voriconazole (UK 109,496), blocks sterol biosynthesis in *Candida albicans* and *Candida krusei*, *Antimicrob Agents Chemother* 41:1345 (1997).
- 55- Sangard D, Kuchler K, Ischer F, Pagani JL, Monod M, Bille J: Mechanisms of resistance to azole antifungal agents in *Candida albicans* isolates from AIDS patients involve specific multidrug transporters, *Antimicrob Agents Chemother* 39:2378 (1995).

- 56- Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM: Current and emerging azole antifungal agents, *Clin Microbiol Rev* 12:40 (1999).
- 57- Shimokawa O, Nakayama H: Increased sensitivity of *Candida albicans* cells accumulating 14 α -methylated sterols to active oxygen: possible relevance to in vivo efficacies of azole antifungal agents, *Antimicrob Agents Chemother* 36:1626 (1992).
- 58- Sokol-Anderson M, Sligh JE, Elberg S, Brajtburg J, Kobayashi GS, Medoff G: Role of cell defence against oxidative damage in the resistance of *Candida albicans* to the killing effect of amphotericin B, *Antimicrob Agents Chemother* 32:702 (1988).
- 59- Sutton DA, Sanche SE, Revankar SG, Fothergill AW, Rinaldi MG: In vitro amphotericin B resistance in clinical isolates of *Aspergillus terreus*, with a head-to-head comparison to voriconazole, *J Clin Microbiol* 37:2343 (1999).
- 60- Tawara S, Ikeda F, Maki K, et al: In vitro activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi, *Antimicrob Agents Chemother* 44:57 (2000).
- 61- Vanden Bossche H, Marichal HP, Le Jeune L, Coene M, Gorrens J, Cools W: Effects of itraconazole on cytochrome P-450-dependent 14 α -demethylation and reduction of 3-ketosteroids in *Cryptococcus neoformans*, *Antimicrob Agents Chemother* 36:2602 (1993).
- 62- Vanden Bossche H, Marichal HP, Odds FC: Molecular mechanisms of drug resistance in fungi, *Trends Microbiol* 2:393 (1994).
- 63- Vanden Bossche H, Marichal HP, Odds F, Le Jeune L, Coene MC: Characterization of an azole-resistant *Candida glabrata* isolate, *Antimicrob Agents Chemother* 36:2602 (1992).
- 64- Vanden Bossche H, Williamsens G: Effect of antimycotics, miconazole and ketokonazole on cytochrome P450 in yeast microsomes and rat liver microsomes, *Arch Int Physiol Biochem* 90:B218 (1982).
- 65- VanEttten EWM, Tenkate MT, Bakker-Woudenberg IAJM: Efficacy of a new type of liposomal amphotericin B in severe invasive pulmonary aspergillosis in leukopenic rats (Abstract B15). In Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICA-AC): 1997 Sept 28-Oct 1; Toronto, s. 29, American Society for Microbiology, Washington (1997).
- 66- Vartivarian SE, Anaissie EJ, Bodey GP: Emerging fungal pathogens in immunocompromised patients: classification, diagnosis and management, *Clin Infect Dis* 17:487 (1993).
- 67- Walsh TJ, Melcher G, Rinaldi M, Lecciones J, McGough D, Lee J, Callender D, Rubin M, Pizzo PA: *Trichosporon beigelii*: an emerging pathogen resistant to amphotericin B, *J Clin Microbiol* 28:1616 (1990).
- 68- White TC: Increased mRNA levels of ERG16, CDR, and MDR1 correlate with increases in azole resistance in *Candida albicans* isolates from a patient infected with human immunodeficiency virus, *Antimicrob Agents Chemother* 41:1482 (1997).
- 69- White TC: The presence of an R467K amino acid substitution and loss of allelic variation correlate with an azole-resistant lanosterol 14 α -demethylase in *Candida albicans*, *Antimicrob Agents Chemother* 41:1488 (1997).
- 70- White TC, Marr KA, Bowden RA: Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance, *Clin Microbiol Rev* 11:382 (1998).
- 71- Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy: Therapy of deep fungal infection in haematological malignancy, *J Antimicrob Chemother* 40:779 (1997).
- 72- Yotsuji A, Shimizu K, Araki H, et al: T-8581, a new orally and parenterally active triazole antifungal agent: in vitro and in vivo evaluations, *Antimicrob Agents Chemother* 41:30 (1997).