

SİSTEMİK FUNGAL İNFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNDE AMFOTERİSİN B VE LİPOSOMAL AMFOTERİSİN B KULLANIMI

Murat AKOVA

Use of amphotericin B and liposomal amphotericin B in the treatment of systemic fungal infections.

Sistemik fungal infeksiyonların tedavisi günümüzden tam 40 yıl önce 1953'de amfoterisin B (AmpB)'nin bulunmasıyla başlamıştır(21). Aradan geçen bu kadar uzun süreye rağmen AmpB sistemik fungal infeksiyonların tedavisinde kullanılan tek poliyen (polyene) türevidir, dahası bugün için elimizde olan antifungal ajanlar içinde en etkili olma özelliğini korumaktadır(4,16,21,32).

Kimyasal özellikleri ve etki mekanizması

AmpB bir poliyen makrolid türevidir, bir toprak aktinomiçeti olan *Streptomyces nodosus*'la fermentasyon sonucunda yan ürün olarak elde edilir(16). Amfoterik özellikte bir madde olup, hem asit hem de bazik ortamlarda eriyebilen tuzlar oluşturur. pH 2-11 arasında suda erime özelliği yoktur. Ancak sodyum dezoksikolat ile stabil koloidal bir süspansiyon oluşturur. Bu bileşik günümüzde kullanılan AmpB preparatlarının içindeki etkin maddeyi teşkil eder. AmpB'nin optimal etkili olduğu pH 6.0-7.5 arasındadır. Bunun dışındaki pH değerleri, ışık, ısı ve oksijen AmpB'nin aktivitesinde azalmaya ve bozunmaya neden olur(16,21).

Diğer poliyen türevlerinde de (örneğin nistatin) olduğu gibi AmpB'de de antifungal etki esas olarak ökaryotik hücre membranındaki ergosterole bağlanmasıyla membran permeabilitesinin değişerek, hücre içinden katyonların ve takiben nükleoproteinler gibi makromoleküllerin hücre dışına kaçışı ile hücre ölümünün gerçekleşmesi sonucu ortaya çıkar(5,16,36). Ancak, fungus hücre membranının yapısındaki karakteristik sterol olan ergosterolün yanı sıra, AmpB memeli hücre membranında bulunan ve membran stabilitesini sağlayan kolesterole de bağlanır. Bu bağlanma sonucunda AmpB'nin tedavi amacıyla kullanımı sırasında sıklıkla görülen toksik yan etkileri ortaya çıkar(21). Fungus ve memeli hücrelerinin yanı sıra helmintler, protozoonlar, bazı mikoplazma türleri ve virüsler de AmpB-kolesterol etkileşiminden zarar görebilirler(21). AmpB'nin tedavide kullanılabilir olması ergosterole afinitesinin kolesterole kıyasla çok daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

İn-vitro etkinliği

AmpB çok sayıda farklı fungus cinsi üzerine etkinlik gösterir(4,16,17,18,26,28,36). AmpB'nin in-vitro etkili olduğu funguslar Tablo 1'de gösterilmiştir. Aktinomiçes cinsi, kromoblastomikozise yol açan funguslar, *Pseudoallescheria boydii*, bazı *Trichosporon beigellii* türleri ve dermatofitler AmpB'ye karşı direnç gösterirler(16). Günümüzde halen standardize edilmiş bir antifungal duyarlılık testinin olmaması nedeniyle, diğer antifungal ajanlarda olduğu gibi AmpB'ye karşı da in-vitro duyarlılık sonuçları klinikte daima şüphayle değerlendirilmezdir(5,16,17,26,27,35). Bazı *Candida albicans* ve *Coccidioides immitis* türlerinde AmpB'ye karşı kazanılmış direnç laboratuvarında gösterilmiş olmakla birlikte, bu durum klinikte nadiren ortaya çıkmaktadır(5,11,16). *Candida parapsilosis*'te tolerans gelişimi bildirilmiştir(33). Diğer kandida cinslerine karşı (örneğin *C.tropicalis*, *C.lusitaniae*, *C.krusei*, *C.guilliermondii* gibi) direnç gelişim anektodal olarak rapor edilmiştir(5,16). Bu olguların çoğunda immünkompromize bir hastada uzun süreli AmpB kullanımı söz konusudur. İmidazol türevi antifungal ajanların (örneğin mikonazol) kullanımı sonrasında da AmpB'ye dirençli kandida cinsleriyle infeksiyon gelişebildiği gösterilmiştir. Dirençli fungusların hepsinde hücre membranından ergosterolün kaybolduğu veya miktarının çok azaldığı saptanmıştır(11,16).

Farmakokinetik

AmpB ağız yoluyla alındığında gastrointestinal sistemden çok az absorbe olur (<% 5), ay-

Tablo 1. Amfoterisin B'nin in-vitro etkili olduğu mikroorganizmalar.

Candida albicans
Diğer kandida cinsleri
Tonilopsis glabrata
Aspergillus cinsi
Cryptococcus neoformans
Mucorales
Blastomyces dermatitidis
Coccidioides immitis
Paracoccidioides brasiliensis
Histoplasma capsulatum
Fusarium cinsi
Sporothrix cinsi
Prototheca
Naegleria
Leishmania
Plasmodium falciparum
(klorokine duyarlı ve dirençli olanlar)

Tablo 2. Amfoterisin B'nin klinikte kullanıldığı sistemik antifungal infeksiyonlar.

Nötropenik hastalarda empirik antifungal tedavi
Kandidemi, dissemine kandidiyasis
Dissemine histoplasmosis
Mukormikosis
Ekstrakutanöz sporotrikosis
Santral sinir sistemi infeksiyonları
Kriptokokkal meninjit
Kandida meninjit
Koksidioidal infeksiyon
B.dermatitidis, S.schenckii ve Aspergillus cinsleriyle oluşan infeksiyonlar
Histoplasma meninjit
Serebral zigomikozis
Pulmoner infeksiyonlar
İnvaziv aspergillosis
Kandidiasis
Kriptokokkosis
Blastomikosis
Sporotrikosis
Zigomikosis
Koksidiomikosis
Fungal peritonit
Fungal genitouriner infeksiyonlar
Kandida sistiti (Mesane irrigasyonu yoluyla)
Kandida pyelonefriti
Oftalmik fungal infeksiyonlar (Lokal veya intraoküler uygulama)
Mikotik konjonktivit
Korneal Aspergillus infeksiyonu
Kandida endoftalmiti

rıca mukozayı da tahriş edici etki gösterir. Benzer şekilde kas içi injeksiyon yoluyla verildiğinde de absorpsiyon kötüdür. Serum düzeyleri, verilen doz, verilme sıklığı ve infüzyon hızıyla orantılı olarak yükselirken, 50 mg'ın üzerindeki dozlarda serum düzeyi daha fazla artmayıp, plato çizer(16,20,21). Serum düzeyleri günde tek, iki kez veya gınaşırı uygulama sırasında farklılık gös-

termez. Bunun nedeni AmpB'nin serum yarı ömrünün yaklaşık 24 saat olmasıdır. İntravenöz (İ.V.) infüzyon sonunda AmpB başta dalak ve akciğer olmak üzere karaciğer, böbrek, adale, deri ve adrenal bez dokularına dağılır. Serumda % 90-95 oranında proteinlere bağlanır. Peritoneal, plevral ve sinovyal sıvılardaki konsantrasyon eşzamanlı serum düzeylerinin yarısından az, serebrospinal sıvı düzeyleri ise % 2-4 kadardır(16). AmpB'nin metabolizması tam olarak bilinmemektedir. Verilen dozdan 24 saat sonra, dozun % 3'ü idrarda, % 0.8-14'ü safrada saptanır. Serum düzeyleri hepatic veya renal yetersizlikten etkilenmez. Ancak üremik hastalarda serumdaki serbest fraksiyon belirgin derecede artar (% 40).

Klinik kullanımı

AmpB'nin klinikte kullanıldığı durumlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Günümüzde beş ilâ yedi günlük geniş spektrumlu empirik antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen ateşli nötropenik (periferik kandaki parçalı nötrofil sayısı $<500/\mu\text{l}$) hastalarda empirik olarak AmpB başlanması standart bir uygulama haline gelmiştir(2,16,22,27,35). Ancak bu uygulamanın süresi, yanıt vermeyen hastalarda yapılacak tedavi değişikliği konularında çözümlenmemiş sorunlar mevcuttur(22).

İnvaziv kandida infeksiyonlarının tedavisinde AmpB halen ilk tercih edilecek ilaç konumundadır(1,4,25,34). Bu indikasyonda flusitozin (flucytosine) ile birlikte de kullanılabilmesine karşın, kombinasyon tedavisinin tek başına AmpB'ye kıyasla daha etkin olduğunu gösteren klinik kanıt yoktur. Flukonazol (fluconazole) bu endikasyonda giderek artan oranda kullanılmakla birlikte, kontrollü klinik çalışmaların olmaması AmpB ile bu ilacı kıyaslamayı olanaksız hale getirmektedir(18).

HIV infeksiyonuyla ilişkili kriptokokkal santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonunda başlangıç tedavisinde AmpB flusitozin ile kombinasyon halinde kullanıldığında, flukonazole kıyasla serebrospinal sıvıyı daha kısa sürede steril hale getirmektedir(17,18). Ancak idame/süpresyon tedavisinde flukonazol kadar başarılı olmadığı gösterilmiştir(17).

Ciddi koksidioidal veya kandidal SSS infeksiyonlarında AmpB intravenöz yola ek olarak intratekal olarak da (0.5 mg serebrospinal sıvı ile dilüe edilerek, haftada 1-3 kez) uygulanabilir(16).

Blastomyces dermatitidis, *Sporothrix schenckii* ve *Aspergillus* cinsleriyle oluşan SSS infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir tek ilaç AmpB'dir. Benzer şekilde histoplazma menenjitisi ve serebral zigomikozis tedavisinde de tek alternatif olarak gözükmektedir(16).

İnvaziv aspergillozis ve mukormikozis infeksiyonlarında AmpB günümüzde ilk tercih edilecek antifungaldir(17). Bazı seçilmiş olgularda flusitozin ve/veya rifampin ile kombinasyonunun tek başına kullanıma göre daha etkili olduğu bildirilmiştir(16,24). Ancak bu konuda da yapılmış kontrollü klinik çalışma yoktur(26). İtrakonazol, dissemine aspergillozisin transplant veya AIDS hastalarında görülen kronik formlarında AmpB'ye alternatif gibi durmaktadır(18).

Sistemik fungal infeksiyonların tedavisinde kullanılan AmpB'nin günlük dozu 0.6-1 mg/kg olarak değişir. İlacın mutlaka % 5 dekstroz solüsyonu içinde ≤ 0.1 mg/ml konsantrasyonda 4-6 saatlik infüzyonla uygulanması önerilmektedir. İnfüzyondan yarım saat kadar önce İ.V. antihistaminik, antipiretik ve antiemetiklerle premedikasyon yapılması genel bir uygulama olmasına karşın, bu konuda yapılmış güvenilir kontrollü bir klinik çalışma yoktur. Sayılan ilaçlara ek olarak premedikasyon sırasında parenteral kortikosteroid verilmesi de önerilmekteyse de, steroidlerin AmpB ile kompleks oluşturarak antifungal etkinliği azaltabileceği gözardı edilmemelidir(21). İn vitro olarak kortikosteroidlerin AmpB'yi antagonize ettiği gösterilmiştir.

Toksosite

AmpB klinikte kullanılan antimikrobiyal ilaçlar içinde bilinen en toksik ilaçtır(5,16,21,26). AmpB kullanımı sonucu ortaya çıkabilecek toksik yan etkiler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Amfoterisin B'nin kullanımı sırasında ortaya çıkan toksik etkiler.

Nefrotoksosite
Sistemik reaksiyonlar (ateş, titreme, bulantı, kusma, diare)
Trombofilebit
Anemi
Nörotoksosite
Kardiyotoksosite

AmpB tedavisi hemen daima renal fonksiyon bozukluğuna neden olur(5,16,21). Bu bozukluğun derecesi hastadan hastaya değişmekle birlikte, verilen total dozla doğru orantılı olarak artar. Tedavi başlangıcında normal renal fonksiyonları saptanan ve total olarak 30 mg/kg AmpB uygulanan hastaların % 15'inden azında ciddi renal hasar gelişirken, total dozun 75 mg/kg'a çıkması halinde bu oran % 80'e yükselmektedir. AmpB infüzyonunu takiben dakikalar içinde renal kan akımı ve idrar yapım hızı azalır(31). Renal tübüler hücreler üzerine direkt etki sonucu sodyum başta olmak üzere diğer katyonlar tubulus içine kaar. Tübüler epitelde anoksik nekroz gelişebilir. Renal toksisitenin ortaya çıkması, hastanın sodyum dengesini düzenleyip, önatremik hale getirerek ve AmpB'yi gūnařırı uygulayarak azaltılabilir veya engellenebilir(16,21). Hastalarda AmpB'nin direkt tübüler etkisiyle ortaya çıkan ve yaşamı tehdit edecek boyutlarda gelişebilen hipopotasemi, yakın izlem ve yerine koyma tedavisiyle giderilmelidir.

Tromboflebit görölme sıklığı santral venöz kateter kullanımı ile azaltılabilir. Periferik ven yoluyla verilirken AmpB'nin % 5 dekstroz içinde % 0.1 oranında dilüe edilmesi ve infüzyon süresinin 4-6 saat olması bu yan etkinin görölme sıklığını azaltmaktadır(21).

Ateř, titreme, bulantı, kusma, diare, genel vücut ağrısı ve halsizlik gibi yan etkiler AmpB kullanan hastaların yarıdan çoğunda ortaya çıkmaktadır. AmpB in-vitro koşullarda prostaglandin E₂ sentezini güçlü biçimde indüklemektedir(16). Bu gözleme dayanarak tedavi öncesinde verilecek prostaglandin inhibitörü antipiretik analjeziklerin (aspirin, ibuprofen gibi) bu tür yan etkilerin ortaya çıkmasını azaltacağı öne sürölmüştür(16). Yapılan çalışmalarda 45-60 dakikalık infüzyonun, 4-6 saatlik infüzyona kıyasla daha fazla sistemik yan etkiye yol amadığı gösterilmiştir(12,15). Öte yandan gūnařırı tedavi farmakokinetik açıdan uygun bir yöntem olup, bu şekilde uygulamanın daha az yan etkiye neden olduğu saptanmıştır(21).

AmpB kullanan hastaların % 75'inde hemogloblin konsantrasyonları tedavi süresinde % 18-35 oranında azalma göstermektedir. Anemi, eritropoezin kemik iliğinde AmpB tarafından süprese edilmesinden kaynaklanmakta olup, renal yetmezlik de anemi gelişimine katkıda bulunabilir(16,21).

LİPİT TAŐIYICILARLA AMFOTERİSİN B UYGULANMASI

AmpB'nin güçlü antifungal etkisine karşın ciddi yan etkilerinin olması, ilacı farklı formülasyonlarda uygulamayı gündeme getirmiştir. Bu tür uygulama sonucu amaçlanan bir yandan AmpB'ye bağlı yan etkileri azaltırken, diğer yandan antifungal etkinliğin sürdürölmesidir. Gūntümüzde üç farklı AmpB preparatı lipit taşıyıcılar içinde klinik çalışmalarda kullanılmaktadır(3,6,7,10,14,16,18,19,23,30). Her üç preparatın da ortak özelliği, hayvan çalışmalarında klasik AmpB-dezoksikolata kıyasla çok daha yüksek dozlarda verilebilmeleri, bu dozlarda daha güçlü antifungal etki göstermeleri ve çok daha az yan etkiye neden olmalarıdır.

Bu üç preparat içinde klinik deneyimin en fazla olduğu AmpB lipid kompleksidir (ABLC). Preparat 7:3:1 oranında "dimyrstoil phosphatidylcholine", "dimyrstoil phosphatidylglycerol" ve AmpB içermektedir. Karışımdaki partiküller gerçek lipozomlar olmayıp 1.6-11.1 µ büyüklüğünde AmpB-lipid kompleks partikülleridir. Yapılan faz II ve III çalışmalarında 0.6 mg/kg AmpB-dezoksikolata karşın 5 mg/kg dozunda uygulanmış ve çok daha az yan etkiye neden olduğu belirlenmiştir. ABLC'nin insanda koksidiyomikoz tedavisinde etkin olduğu gösterilirken, kriptokokal menenjit tedavisinde klasik AmpB preparatına üstünlüğü saptanamamıştır.

Lipit membranla çevrili kürecikler (gerçek liposomlar) içinde AmpB (AmBisome, Vestar, San Dimas, CA) şimdiye dek hayvan ve sınırlı sayıda insan çalışmalarında kullanılmıştır. Sonuçlar 5 mg/kg dozunda kullanıldığında AmpB'ye kıyasla yan etkilerin önemli ölçüde azaldığına işaret etmektedir. Ancak maliyetinin yüksek olması ve henüz karşılaştırılmalı çalışmaların yeterli düzeyde olmaması, bu preparat hakkındaki yorumu güçleştirmektedir.

Liposomal AmpB preparatları içinde en yenisi AmpB kolloidal dispersiyon (ABCD) adıyla bilinen ve 122±48 nm çapında, 4 nm kalınlığında, disk şeklinde ve içinde kolesterol sülfat ile birlikte AmpB içeren bir yapıdır. Bu preparatın önemli özelliklerinden birisi altı aydan daha uzun süreli raf ömrüne sahip olmasıdır. Hayvan çalışmalarında 5-10 mg/kg dozunda tolere edilebildiği ve etkili antifungal özelliği saptanmıştır. ABCD halen klinikte insan çalışmalarında kullanılmak üzere-dir.

Bu preparatlardan hangisinin sonuçta klinikte yaygın olarak kullanılabileceği henüz belli değildir. Yanıt bekleyen sorular arasında, bu preparatların yararlılığının yüksek dozlarda uygulanabilir oluşlarından mı, yoksa AmpB'nin dokularda dağılımının değişmesinden mi olduğu sayılabılır.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın H E, Akova M: Sistemik Candida infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ajanlar, "E Tümbay, E Tünger, Z Hilmi (eds): 3. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi" Kongre Kitabı'nda s.249, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No.15, İzmir (1991).
- 2- Akova M, Akalın H E, Çatakoğlu N, Ak A, Kansu E, Tekuzman G, Kars A: Ateşli nötropenik hastalarda infeksiyonların dağılımı: 218 ateşli atağın incelenmesi, *Hacettepe Tıp Derg.* 22:227 (1989).
- 3- Anaissie E, Paetznick V, Proffitt R, Adler-Moore J, Bodey G P: Comparison of the in vitro antifungal activity of free and liposome-encapsulated amphotericin B, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10:665 (1991).
- 4- Armstrong D: Treatment of opportunistic fungal infections, *Clin Infect Dis* 16:1(1993).
- 5- Brajtburg J, Powderly W G, Kobayashi G S, Medoff G: Current understanding of mechanisms of action, *Antimicrob Agents Chemother* 34:183 (1990).
- 6- Brajtburg J, Powderly W G, Kobayashi G S, Medoff G: Amphotericin B: Delivery systems, *Antimicrob Agents Chemother* 34:381 (1990).
- 7- Clark J M, Whitney R R, Olsen S J, George R J, Swerdel M R, Kunselman L, Bonner D P: Amphotericin B lipid complex therapy of experimental fungal infections in mice, *Antimicrob Agents Chemother* 34:183 (1990).
- 8- Clemons K V, Stevens D A: Comparative efficacy of amphotericin B colloidal dispersion and amphotericin B deoxycholate suspension in treatment of murine coccidioidomycosis, *Antimicrob Agents Chemother* 35:1829 (1991).
- 9- Clemons K V, Stevens D A: Comparative efficacies of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate suspension against murine blastomycosis, *Antimicrob Agents Chemother* 35:2144 (1991).
- 10- Chopra R, Blair S, Strang J, Cervi P, Patterson K G, Goldstone A H: Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of fungal infections in neutropenic patients, *J Antimicrobial Chemother* 28 (Suppl B):93 (1991).
- 11- Druz D J: Controversies in the diagnosis and management of infectious diseases. Session V: Fungal infections. Summary and discussion, *Rev Infect Dis* 9:417 (1987).
- 12- Elliss M E, Al-Hokail A A, Clink H M, Padmos A, Ernst P, Spence D G, Tharpe W N, Hillier V F: Double-blind randomized study of the effect of infusion rates on toxicity of amphotericin B, *Antimicrob Agents Chemother* 36:172 (1992).
- 13- Fielding R M, Singer A W, Wang L H, Babbar S, Guo L S S: Relationship of pharmacokinetics and drug distribution in tissue to increased safety of amphotericin B colloidal dispersion in dogs, *Antimicrob Agents Chemother* 36:299 (1992).
- 14- Fielding R M, Smith P C, Wang L H, Porter J, Guo L S S: Comparative pharmacokinetics of amphotericin B after administration of a novel colloidal delivery system, ABCD, and a conventional formulation to rats, *Antimicrob Agents Chemother* 35:1208 (1991).
- 15- Fitzsimmons W E, Segreti J, Solomon W, Trenholme G W, Levin S: Comparison of adverse reactions with rapid versus conventional amphotericin B infusions (abstract no. 74), *Program and Abstracts of the 29th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Am Soc Microbiol, Washington (1989).
- 16- Gallis H A, Drew R H, Pickard W W: Amphotericin B: 30 years of clinical experience, *Rev Infect Dis* 12:308 (1990).
- 17- Graybill J R: Future directions in antifungal chemotherapy, *Clin Infect Dis* 14 (Suppl 1):S170 (1992).
- 18- Graybill J R, Sharkey-Mathis P K: New antifungal agents, *Curr Opin Infect Dis* 5:773 (1992).
- 19- Hanson L H, Stevens D A: Comparison of antifungal activity of amphotericin B deoxycholate suspension with that of amphotericin B cholesteryl sulfate colloidal dispersion, *Antimicrob Agents Chemother* 36:486 (1992).
- 20- Hoeprich P D: Elimination half-life of amphotericin B, *J Infect* 20:173 (1990).
- 21- Hoeprich P D : Clinical use of amphotericin B and derivatives: Lore, mystique, and fact, *Clin Infect Dis* 14 (Suppl 1):S114 (1992).

- 22- Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, Feld R, Mandell G L, Meyers J D, Pizzo P A, Schimpff S C, Shenep J L, Wade J C, Young L S, Yow M D: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever, *J Infect Dis* 161:381 (1990).
- 23- Lopez-Berenstein G: Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections, *Ann Intern Med* 105:130 (1986).
- 24- Medoff G: Controversial areas in antifungal chemotherapy: Short-course and combination therapy with amphotericin B, *Rev Infect Dis* 9:403 (1987).
- 25- Meunier F: Fungal infections in cancer patients, *Cancer Invest* 9:151 (1991).
- 26- Meyer R D: Current role of therapy with amphotericin B, *Clin Infect Dis* 14 (Suppl 1):S154 (1992).
- 27- Perfect J R: Fungal infections, *Curr Opin Infect Dis* 5:433 (1992).
- 28- Perfect J R, Pickard W W, Hunt D L, Palmer B, Schell A: The use of amphotericin B in nosocomial fungal infection, *Rev Infect Dis* 13:474 (1991).
- 29- Proffitt R T, Satorius A, Chiang S M, Sullivan L, Adler-Moore J P: Pharmacology and toxicology of a liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in rodents, *J Antimicrobial Chemother* 28 (Suppl B):49 (1991).
- 30- Ringden O, Meunier F, Tollemar J, Ricci P, Tura S, Kuse E, Viviani M A, Gorin N C, Klastersky J, Fenau P, Prentice H G, Ksionski G: Efficacy of amphotericin B encapsulated in liposomes (AmBisome) in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised patients, *J Antimicrobial Chemother* 28 (Suppl B):73 (1991).
- 31- Sabra R, Branch R A: Mechanisms of amphotericin B-induced decrease in glomerular filtration rate in rats, *Antimicrob Agents Chemother* 35:2509 (1991).
- 32- Sarosi G A: Amphotericin B. Still the "gold standard" for antifungal therapy, *Postgrad Med* 88:151 (1990).
- 33- Seidenfeld S M, Cooper B H, Smith J W, Luby J P, Mackowiak P A: Amphotericin B tolerance: a characteristic of *Candida parapsilosis* not shared by other *Candida* species, *J Infect Dis* 147:116 (1983).
- 34- Sungur C, Akalın H E: Antifungal ajanlar, "H E Akalın (ed): *Antibiyotikler. Temel Bilgiler ve Klinik Kullanımları*" kitabında s.147, Türk Tabipler Birliği Yayınları, Ankara (1989).
- 35- Uzun Ö, Akova M, Hayran M, Kansu E, Tekuzman G, Akalın H E: Empiric antimicrobial therapy in febrile granulocytopenic patients, *Kanser* 22:73 (1992).
- 36- Warnock D W: Amphotericin B: An introduction, *J Antimicrobial Chemother* 28 (Suppl B):27 (1991).