

---

# ANTİFUNGAL AJANLAR

Doç. Dr. Ömrüm UZUN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

Sistemik antifungal tedavi, birçok yönden antibakteriyel tedaviden farklılık gösterir. Tedavi alanında kullanılacak antifungal ilaç sayısı çok sınırlıdır. Son 15 yıl içinde antifungal tedavi alanında sağlanan gelişmeler, amfoterisin B'nin tek seçenek olmasını ortadan kaldırmıştır. Hastasında sistemik bir fungal infeksiyon gelişen doktor, sayıca kısıtlı da olsa birkaç ilaç arasında seçim yapma özgürlüğü ve belki de güçlüğü ile karşı karşıyadır.

## AMFOTERİSİN B

Amfoterisin B, yapısal olarak membran sterollerine benzer. Esas etki mekanizmasının membran sterollerile etkileşerek mantarın dış membranında delikler oluşturmak olduğuna inanılmaktadır. Amfoterisin B'nin memeli membranında bulunan kolesterole affinitesi daha düşük olmakla birlikte yan etkilerinin bir kısmından bunun sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Amfoterisin B pH 2-11 değerleri arasında suda erimez, bu nedenle, 50 mg amfoterisin B deoksikolat ve tampon içeren şişelerde liyofilize steril toz şeklinde sunulmaktadır. Bu toz 10 mg/mL'den daha fazla olmayacak şekilde dekstrozun %5 sudaki solüsyonuyla sulandırılır. Sodyum klorür içeren solüsyonlarda çökelti meydana gelir. İlaç sulandırıldığı zaman oda ısısında 24 saat stabilitesini korur.

Amfoterisin B'nin etkinliğinin değerlendirilmesinde kabul edilebilir bir duyarlılık testinin olmayışı önemli sorundur. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) tarafından geliştirilen antifungal duyarlılık testi yönteminin amfoterisin B için uygun olmadığı, minimal inhibe edici konsantrasyon değerlerinin duyarlı ve dirençli suşlarda birbirine çok yakın olduğu görülmektedir. *Candida albicans*, *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondii*, *Candida norvegensis*, *Candida parapsilo-*

*sis*'in bazı suşları amfoterisin B'ye dirençli veya tolerandır. Yanısıra, *Pseudoallescheria boydii*, *Trichosporon* türleri, *Fusarium* türleri ve bazı *Malassezia furfur* suşlarının bu bileşiğe genellikle dirençli olduğu bilinmektedir.

Uygulamada hastaların yaklaşık %20'sinde ateş, hipotansiyon ve taşikardiden oluşan akut, infüzyona bağlı bir reaksiyon gelişir. Bu reaksiyonun nedeni tam olarak bilinmemektedir, ancak sitokin salıverilmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Pratikte yaygın olan yaklaşım, ilk uygulama öncesinde 1 mg test dozu verildikten sonra ciddi ve akut reaksiyon yönünden hastanın yaklaşık 20 dakika izlenmesidir. Daha sonra ilacın tam dozu 4-6 saatte infüzyonla verilir. Doz arttırımının yan etki sıklığını azalttığına ilişkin bir kanıt yoktur. Öte yandan, 45-60 dakika gibi kısa sürede infüzyon ile de yan etkilerin değişmediğini gösteren çalışmalar vardır.

Günlük amfoterisin B dozu, konakçının durumuna ve infeksiyonun yaygınlığına bağlıdır, genellikle 0.5-1.5 mg/kg/gün şeklinde uygulanmaktadır. Hasta infüzyon sırasında yakından izlenmeli, tedavinin ilk gününde kan basıncı, nabız, solunum sayısı ve vücut ısısı her 30 dakikada bir ölçülmelidir. Vücut ısısı 38.9°C'yi aşar, sistolik kan basıncı 100 mmHg'nın altına düşer ya da infüzyon öncesi değerlere göre 20 mmHg fark olur veya nabız 130/dk'yı geçerse infüzyon durdurulmalıdır. Bu kriterler keyfi olmakla birlikte hemen hemen bütün hastalarda görülen ciddi ilaç reaksiyonları arasında bir ayrım sağlar niteliktedir. Akut reaksiyonlar ilacın verilmesini etkiliyorsa, hastalara infüzyondan 30 dakika önce 25-50 mg fenoksibenzamin, gerekirse 25-50 mg hidrokortizon ve 25-50 mg meperidin ile premedikasyon yapılmalıdır. Asetaminofen ateşi düşürmede etkilidir, ancak titremeyi ortadan kaldırmaz, bu amaçla meperidin verilebilir.

Amfoterisin B'nin başlıca toksisitesi renal etkileri ve hipokalemidir. Nefrotoksisite, amfoterisin B ile birlikte nefrotoksik diğer ilaçların (aminoglikozidler, vankomisin, sisplatin, siklosporin, takrolimus) kullanımıyla sinerjik olarak artmaktadır. Hastanın sodyum dengesi de son derece önemlidir. Kontraendikasyon olmadıkça fizyolojik serum şeklinde sodyum uygulamasıyla (2-3 mEq/L/gün ile 4-6 mEq/L/gün) nefrotoksisite en aza indirilebilir. Pentoksifilin hayvan modelinde amfoterisin B'ye bağlı nefrotoksisiteyi azalttığı, ancak bunun antifungal etkinliğin azalması pahasına olduğu gösterilmiştir. Amfoterisin B ve siklosporin alan kemik iliği transplant alıcılarında oral pentoksifilin ile böbrek fonksiyon bozukluğunun düzeldiği gösterilmiştir. Ancak bu konuda yeterli çalışma henüz yoktur.

Böbrek yetmezliği geliştiğinde amfoterisin B dozunun nasıl ayarlanacağı da kesin değildir. Klasik yaklaşım, serum kreatinin düzeyinin 3.5 mg/dL'yi aşması durumunda amfoterisin B'nin kesilmesi ve serum kreatininin haftada iki kez ölçülmesi şeklindedir. Kreatinin değeri 3.0 mg/dL'nin altına indiğinde ilk dozun %50-75'i ile tedaviye devam edilebilir.

Tübüler toksisite sıklıkla hipokalemi ve hipomagnezemiyle seyrederek. Hipokalemi doğrudan toksik etki sonucu tübüler hücre permeabilitesinin artması ya da sodyum/potasyum pompasının aktive olmasıyla açıklanabilir. Hipokalemi, 5-15 mEq/saat elemental potasyum infüzyonunu gerektirecek boyutta olabilir. Yanıt alınamayan olgularda potasyum tutan diüretikler dikkatli bir şekilde kullanılabilir.

Anemi, bir diğer sık rastlanan yan etkidir. Genellikle normokrom normositer nitelikte olan aneminin eritropoietin sentezinin baskılanmasına bağlı olabileceğine inanılmaktadır, eritropoietin uygulamasıyla düzelmesi mümkündür.

Amfoterisin B ile birlikte lökosit transfüzyonu yapıldığında lökositlerin akciğerlerde sekestre olduğu ve solunum yetmezliğine yol açtığı ise tartışmalıdır.

## AMFOTERİSİN B ve NİSTATİNİN LİPİD FORMÜLASYONLARI

Lipid formülasyonlarının uygulama alanına girmesi, amfoterisin B'nin terapötik indeksinin iyileştirilmesinde önemli bir adım olmuştur. Bu bileşikler, amfoterisin B'nin toksisitesinin azaltılması ve daha yüksek dozların verilmesine olanak sağlanması amacıyla geliştirilmiştir.

Nistatinin lipozomal formu, bu ilacın sistemik uygulanmasına olanak sağlamaktadır, faz I ve faz II çalışmaları tamamlanan bu ilaç randomize kontrollü klinik araştırmalar aşamasına gelmiştir. İlk veriler, nötropenik kanser hastasında kanıtlanmış veya olası invaziv fungal infeksiyon tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir.

Yüksek oranda lipofilik olan amfoterisin B ilk kez 10 yılı aşkın bir süre önce lipozomlara yerleştirilmiş ve hayvan modellerinde amfoterisin B'ye bağlı nefrotoksisitenin azaldığı gözlemlenmiştir. Daha sonra üç ayrı lipid formülasyonu geliştirilmiştir: Lipozomal amfoterisin B-AmBisome®, amfoterisin B lipid kompleksi-ABLC® veya Abelcet®, amfoterisin B koloidal dispersiyon-ABCD® veya Amphocil®. Lipid emülsiyonu içinde infüze edilen amfoterisin B de bu başlık altında incelenebilir (Tablo 1).

### Amfoterisin B Lipid Kompleksi (ABLC® veya Abelcet®)

Dimiristoyl fosfatidilkolin ve dimiristoyl fosfatidil gliserolün amfoterisin B ile şeritler halinde kompleks oluşturduğu bileşiğe "amfoterisin B lipid kompleksi" (ABLC®) adı verilmiştir. Deneysel modellerde 1 mg/kg ABLC® uygulamasıyla elde edilen doku düzeyleri amfoterisin B deoksikolat ile eşdeğer bulunmuştur, ancak serum düzeyleri daha düşük saptanmıştır. ABLC® dozunun arttırılmasıyla karaciğer, dalak ve böbreklerdeki ilaç konsantrasyonu dramatik şekilde artmakta, ama serum düzeyleri etkilenmemektedir. Hayvan modellerinde ABLC®'nin çeşitli fungal infeksiyonlarda etkinliği amfoteri-

**Tablo 1.** Amfoterisin B'nin lipid formülasyonları

	AmB deoksikolat	ABLC®	Lipozomal AmB	ABCD®	AmB-Intralipid
Konformasyon	Miçel	Şerit	Unilamellar vezikül	Disk	Bilinmiyor
Partikül çapı (µm)	0.4	1.6-11	0.08	0.12	Bilinmiyor
Doz (mg/kg/gün)	0.5-1.0	5	3-5	6'ya dek	0.5-1.0
Maliyet (sterling/100 mg)	7.40	86.00	390.00	199.00	16.00
Maliyet (sterling/hasta/gün)	5.20	300	1380	836	13.80

sin B deoksikolat kadar veya daha iyi olarak izlenmiştir.

İnsanlardaki farmakokinetik çalışmalar, hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlara benzemektedir. Kanıtlanmış veya olası invaziv fungal infeksiyonu bulunan ve amfoterisin B veya bir başka sistemik antifungal ilaçla tedavinin başarısız olduğu 1.000'in üzerinde hastada ABLC® uygulanmıştır. İlk 228 olgunun analizinde, kandidiyaziste %78 (52/67), aspergilloziste ise %60 (43/72) yanıt elde edilmiştir. Bütün klinik çalışmalarda ABLC® daha az nefrotoksik bulunmuştur.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 27 merkezde gerçekleştirilen ve 231 hastada ciddi *Candida* infeksiyonlarının tedavisinde ABLC® ile amfoterisin B deoksikolatın etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada yanıt oranları benzer (ABLC® ile tedavi olan hastalarda %65, deoksikolat alanlarda %61), buna karşılık nefrotoksisite ABLC® ile anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

#### **Amfoterisin B Kolloidal Dispersiyon (Amphocil)**

Amfoterisin B kolloidal dispersiyon (ABCD®, Amphocil, Zeneca Pharm. U.K.) amfoterisin B ile kolesterol sülfatın 1:1 oranında kompleksidir. Bu kompleks, yaklaşık 115 nm çapında disk benzeri yapı oluşturur. Hayvan modellerinde plazma düzeyleri amfoterisin B'den kısa, buna karşılık yarı ömrü ve dağılım hacmi daha fazla bulunmuştur. Bu bileşik karaciğer dokusunda oldukça yüksek düzeylere ulaşırken böbreklerde 5 mg/kg dozunda bile çok düşük düzeylerde saptanabilmiştir. Tavşanda geliştirilen bir invaziv aspergillozis modelinde 1 mg/kg/gün amfoterisin B deoksikolat ile aynı düzeyde doku klirensi elde etmek için ABCD®'nin 5 mg/kg/gün dozunda verilmesi gerekmiştir.

İnsan çalışmaları, nefrotoksisitenin bu bileşikle daha az geliştiğini ortaya koymaktadır. Amfoterisin B deoksikolat tedavisine yanıt vermeyen veya böbrek fonksiyonları bozuk olan 168 hastada yapılan açık bir çalışmada kandidiyazisli 33 hastanın 19'unda (%58), aspergillozisli 32 hastanın 11'inde (%34) tedaviye yanıt alınmıştır. Sonuçların analizi, kandidiyazis tedavisinde 3 mg/kg/gün, aspergilloziste ise 4-6 mg/kg/gün dozunun daha uygun olduğunu düşündürmektedir.

#### **Lipozomal Amfoterisin B (AmBisome)**

AmBisome (Nexstar, San Dimas, CA), klinik çalışmalar yapılan tek gerçek "lipozomal" preparattır. ABLC® ve ABCD®'den farklı olarak, uniform ve sferik yapıda 60-70 nm çapında unilamellar vezikül-

lerden oluşur. Kolesterol ile stabilize edilen lipid tabakası hidrojene soy fosfatidilkolin ve distearoyl-fosfatidilgliserolün amfoterisin B ile birleştirilmiştir. Deneysel hayvan modellerinde lipozomal amfoterisin B'nin diğer lipid formülasyonları gibi karaciğer ve dalakta konsantrasyonu olduğunu, ancak retikülo-endotelial sistem tarafından alınmasının ABLC® ve ABCD®'den çok daha yavaş meydana geldiğini göstermiştir, böylelikle daha yüksek serum düzeyleri elde edilmektedir. İnvaziv aspergillozisli nötrope-nik tavşanlarda 5 mg/kg/gün dozunda 1 mg/kg/gün'e göre daha iyi yanıt alındığı, 10 mg/kg/gün dozunda ise nefrotoksisitenin arttığı saptanmıştır.

İnsanda lipozomal amfoterisin B'nin farmakokinetiği, hayvan modellerinde elde edilen sonuçlara paraleldir. Klinik çalışmalarda, *Candida* ve *Aspergillus* türleriyle gelişen sistemik infeksiyonlarda ilacın etkinliği gösterilmiştir.

#### **Lipid Emülsiyonunda Amfoterisin B**

Amfoterisin B'nin lipid emülsiyonuyla karıştırılmasının etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. Eldeki veriler, %20'lik intralipid içinde amfoterisin B'nin önemli bir kısmının presipite olduğunu göstermektedir. Bu bileşiğin etkinliğini inceleyen tek hayvan modeli, nötrope-nik olmayan farelerde kandidiyazis tedavisi olmuştur. Halen ilacın hazırlanması da standardize edilmemiştir. Eldeki verilerin azlığı nedeniyle bu uygulama araştırma bazında kabul edilmelidir.

Bütün bu bulgular ele alınıp incelendiğinde, amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarının konvansiyonel amfoterisin B kadar etkili, ama nefrotoksisitenin daha az olduğu söylenebilir. Maliyetlerinin yüksek oluşu nedeniyle, yeterli hasta sayısına sahip dikkatli planlanmış randomize kontrollü çalışma sonuçları elde edilinceye dek, bu bileşiklerin yaygın bir şekilde kullanımı rasyonel bir yaklaşım değildir. Halihazırda, lipid formülasyonlarıyla tedaviye aday üç hasta kategorisi ortaya çıkmaktadır:

- Tam doz amfoterisin B deoksikolat tedavisine (1.0-1.5 mg/kg/gün) yanıt vermeyen hastalar,
- Böbrek fonksiyonları bozuk olan veya amfoterisin B tedavisi altında bozulan hastalar, renal transplant alıcıları,
- Birçok potansiyel nefrotoksik ilacı (aminoglikozid, vankomisin, siklosporin, FK506) kullanan kemik iliği transplant alıcıları.

#### **FLUSİTOZİN**

Flusitozin (5-fluorositozin), ilk kez 1950'lerde po-

tansiyel bir antineoplastik ilaç olarak sentezlenmiştir. Antitümöral etkisi olmayan bu bileşiğin in vitro ve in vivo antifungal etkinliği görülmüştür. Tek başına kullanımda kısa sürede direnç gelişmesi nedeniyle kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak kullanılmaktadır. Kriptokokal menenjit ve diseminasyon kandidiyaziste amfoterisin B ile sinerjik veya additif etkilidir. Biyoyararlanımı son derece yüksek, proteine bağlanması düşük, dokulara dağılımı çok iyidir; serebrospinal sıvıda serum düzeylerinin %74'ü saptanabilir. İlacın %90'ı değişmeden glomerüler filtrasyonla idrarla atılır ve böbrek yetmezliğinde birikerek miyelosüpresif etkisi ortaya çıkar. Bu nedenle, kreatinin klirensine göre doz ayarlaması gerekmektedir. Böbrek fonksiyonları normal olan bir bireyde tedavi dozu 100-150 mg/kg/gündür (3 veya 4'e bölünerek).

### FLUKONAZOL

Antifungal etkili azoller esas olarak ergosterol sentezinde görev alan sitokrom P450 enzimi lanosterol 14-demetilazı inhibe ederek etkilerini gösterir. Flukonazol, *Candida krusei* ve bazı *Candida glabrata* suşları dışındaki *Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans* ve bazı başka mantarlara etkilidir. Lipofilik yapıdaki biyoyararlanımı bozuk olan itraconazole göre nispeten daha küçük suda eriyebilen bir moleküldür ve hızla yüksek bir oranda absorbe olur (Tablo 2). Absorpsiyonu mide pH'sından, açlık veya tokluk durumundan bağımsızdır. Oral ve parenteral uygulama ile elde edilen konsantrasyon-zaman eğrileri birbirine çok benzerdir. Serum proteinlerine düşük oranda bağlanır ve lineer bir plazma kinetiği gösterir. Plazma yarı ömrü çocuklarda 17 saat, erişkinlerde 27-37 saattir. Kreatinin klirensinin 21-50 mL/dk olduğu durumda

%50, klirensin 21 mL/dk'nın altında olduğu durumda ise %75 doz azaltılması önerilir. Hemodiyaliz ile büyük oranda uzaklaştırılır, bu nedenle, diyaliz sonrası standard doz verilir.

Flukonazolün toksisite profili diğer azollere benzerdir; hastaların %2'sinde bulantı, kusma, baş ağrısı, karın ağrısı ve diare görülmektedir; %3'ünde geçici transaminaz artışı olabilmektedir. Flukonazol alan iki hastada fatal karaciğer nekrozu bildirilmiştir, ancak ilacın bu tabloya neden olup olmadığı belli değildir (Tablo 3).

Günde 200 mg ve üzerindeki dozlarda ilaç etkileşimi önem kazanmaktadır. Birlikte kullanıldığında serum warfarin, fenitoin ve siklosporin düzeyleri izlenmelidir.

Flukonazol, günümüzde kandidiyazis ve kriptokokal enfeksiyon tedavisinde etkinliği açık çalışmalar ve randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmış bir antifungal ilaçtır. Ancak nötropenik konakçıda tedavide yeriyle ilgili veri oldukça sınırlıdır.

Flukonazolün tedavi ve profilaksiste yaygın şekilde kullanımı, direnç gelişebileceği endişelerini doğurmuştur. Nitekim, uzun süreli düşük doz flukonazol tedavisi alan HIV ile enfekte bireylerde flukonazole adım adım direnç geliştiği bilinen bir gerçektir. Kanser hastalarında da flukonazol kullanımıyla dirençli *Candida* türlerinin seçilmesi sözkonusu olabilir. Wingard ve arkadaşlarının flukonazol profilaksisine geçilmesiyle birlikte *C. krusei* fungemilerinin arttığı yolundaki yayını ve başka merkezlerden bildirilen olgu sunumları bu endişeyi doğrular nitelikte olmuştur. Ancak, aynı merkezde daha sonra yapılan analizde aynı suşa bağlı bir salgın olduğu saptanmıştır. Flukonazolün yaygın bir şekilde kullanılması

**Tablo 2.** Azollerin bazı farmakolojik özellikleri

Özellik	Ketokonazol	İtraconazol	Flukonazol
Oral biyoyararlanım (%)	75* (40)	70 (55)*	> 80
Proteine bağlanma (%)	99	> 99	11
Tepe plazma konsantrasyonu (µg/mL) (200 mg dozunda)	1.5-3.1	0.2-0.4	10.2
Tepe plazma değeri için gereken zaman (saat)	1-4	4-5	2-4
Terminal eliminasyon yarı ömrü	7-10 saat**	24-42 saat**	22-31 saat
İdrarda değişmeyen kısım (%)	2-4	< 1	80
Serebrospinal sıvı konsantrasyonu (plazmaya oranla, %)	< 10	< 1	> 70

\* Ketokonazol ve itraconazolün intravenöz formu olmadığından mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir.

\*\* Ketokonazol ve itraconazol doz-bağımlı eliminasyon gösterir.

**Tablo 3.** Sistemik etkili azollerin çok rastlanan yan etkileri

Organ veya sistem	Ketokonazol	İtrakonazol	Flukonazol
Gastrointestinal kanal	Bulantı ve kusma (< %15)	Bulantı ve kusma (< %5)	Bulantı ve kusma (< %5)
Deri	Kaşıntı, döküntü	Kaşıntı, döküntü	Döküntü
Karaciğer	Bulantı ve kusma (< %5), hepatit	Bulantı ve kusma (< %1-5), hepatit nadir	Bulantı ve kusma (< %1-5), hepatit nadir
Endokrin sistem	Adrenal yetmezlik (nadir), libido azalması, impotans, jinekomasti, menstrüel düzensizlik	Hipokalemi, hipertansiyon, ödem, impotans (nadir)	-

diği diğer kanser merkezlerinde ve çok sayıda hastayı içeren profilaksi çalışmalarında benzer bir sonuç bildirilmemiştir. Bu, profilaksi amacıyla olsun ya da tedavi amacıyla olsun, flukonazolün bu hasta popülasyonunda nispeten kısa süreli ve yüksek dozda uygulanmasıyla açıklanabilir. Ancak böyle bir riskin hiç olmadığını söylemek doğru değildir.

### İTRAKONAZOL

İtrakonazol, oldukça geniş bir antifungal etki spektrumuna sahip bir azoldür. *Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* türleri, *Aspergillus* türleri, dematisöz küf mantarları ve termal olarak dimorfik mantarlardan *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides braziliensis* ve *Sporothrix schenckii*'ye etkilidir.

Oral formunun biyoyararlanımı yaklaşık %55'dir; absorpsiyonu tok karına alınınca artar, buna karşılık antiasid ve H2-blokerleriyle azalır. Karaciğerde büyük oranda metabolize olur, karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir. Böbrek yetmezliği veya hemodializ farmokinetiğini etkilememektedir. Tedavi sırasında serum digoksin ve siklosporin düzeyinde artış olabilir. Karaciğerde enzim indüksiyonu yapan rifampin ve fenitoin gibi ilaçlar itrakonazolün serum düzeylerini düşürür.

Açık klinik çalışmalarda itrakonazol, aspergillozis tedavisinde etkili bulunmuştur. İtrakonazolün etkinliği için yeterli plazma konsantrasyonlarının sağlanması şarttır. Bu, özellikle nötropenik hastalarda önemlidir. Nötropenik konakçıda invaziv aspergillozis tedavisinde oldukça kısıtlı veri mevcuttur, amfoterisin B ile karşılaştırmalı sonuçlar henüz yayınlanmamıştır.

İtrakonazolün biyoyararlanım sorununun üstesinden gelmek amacıyla geliştirilen siklodekstrin ile

kombinasyonu intravenöz ve oral uygulanabilmektedir. Oral solüsyonun biyoyararlanımının yaklaşık %40 arttığı saptanmıştır. Klinik çalışmalar henüz devam etmektedir.

### YENİ ANTİFUNGALLER

Çok sayıda antifungal etkili ilaç halen geliştirilmektedir. Azoller arasında yer alan vorikonazol maya türlerinin yanı sıra *Aspergillus* türlerine etkisi nedeniyle önemli bir klinik potansiyel taşımaktadır. Yeni geliştirilen diğer azoller (SCH 56592 ve bunun prodrug formu SCH 59884, BMS-207147) de böyle geniş bir etki spektrumu taşımaktadır. Ekinokandin ve pnömokandin türevleri (LY303366, FK463, A-192411.29, vb.), sordarin türevleri (GM193663A, GM237354A, vb.), insan bakterisidal/permeabilite arttırıcı proteinler (XMP.445) umut vaat eden bileşiklerdir.

Oral alındığında sistemik hiçbir etkisi olmayan amfoterisin B'nin oral kullanımda absorpsiyonunu arttırıcı kokleat adı verilen lipid-temele dayanan taşıyıcılarla birleştirilmesi son yıllarda dikkati çeken gelişmelerdir.

### KAYNAKLAR

1. Anaissie E, White M, Uzun O, et al. Amphotericin B Lipid Complex (ABLC) 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 35<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, (San Francisco, CA): Washington DC: American Society for Microbiology, 1995.
2. 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.

3. 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.
4. Anaissie EJ, Mattiuzzi GN, Miller CB, et al. Treatment of invasive fungal infections in renally impaired patients with amphotericin B colloidal dispersion. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:606-11.
5. Boogaerts MA, Verhoef GE, Zachee P, Demuynck H, Verbist L, De Beule K. Antifungal prophylaxis with itraconazole in prolonged neutropenia: Correlation with plasma levels. *Mycoses* 1989;32(Suppl.1):103-7.
6. DeLucca AJ, Walsh TJ. Antifungal peptides: Novel therapeutic compounds against emerging pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1-11.
7. Denning DW. Echinocandins and pneumocandins - a new antifungal class with a novel mode of action. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:611-4.
8. Ellis M, Spence D, de Pauw B, et al. An EORTC international multicenter trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;27:1406-12.
9. Hoeprich PD. Clinical use of amphotericin B and derivatives: Lore, mystique, and fact. *Clin Infect Dis* 1992;14 (Suppl.1):114-9.
10. Tang CM, Bowler CJW. Do the new lipid formulations of amphotericin B really work? *Clin Microbiol Infect* 1997;3:283-8.
11. Uzun Ö, Anaissie EJ. Problems and controversies in the management of hematogenous candidiasis. *Clin Infect Dis* 1996;22(Suppl. 2):95-101.
12. Uzun Ö, Kocagöz S, Çetinkaya Y, Arıkan S, Ünal S. In vitro activity of a new echinocandin, LY303366, compared with those of amphotericin B and fluconazole against clinical yeast isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1156-7.
13. Uzun Ö, Kansu E, Sullivan K. Infectious Complications. In: Armitage JO & Antman KH (eds). *High-dose cancer therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells*, 3<sup>rd</sup> ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 2000:535-56.
14. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: Analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1383-96.
15. Walsh TJ, Finberg RW, Arnot C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *New Engl J Med* 1999;340:764-771.
16. White MH, Anaissie EJ, Kusne S, et al. Amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B as therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1997;24:635-42.
17. White MH, Bowden RA, Sandler ES, et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998;27:296-302.
18. Wingard JR. Infections due to resistant *Candida* species in patients with cancer who are receiving chemotherapy. *Clin Infect Dis* 1994;19(Suppl.1):49-53.