

ANTİFUNGAL İLAÇLAR

Prof.Dr.Candan BOZOK JOHANSSON *

Etkili bir ilacın bulunusundan tedavide kullanılmasına kadar 10-12 yıl kadar bir süre ve 125 milyon dolar gibi bir para gerekmektedir. Oldukça yakın zamanlara kadar mantar enfeksiyonlarının sistemik tedavisi için hiçbir bileşik yoktu. Son yıllarda farmasötik endüstri dikkatini, çabalarını antifungal ilaçların bulunması ve geliştirilmesi yönünde yoğunlaştırmıştır. Bunun sonucu bugün birçok antifungal madde formüle edilmiş ve mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmak üzere değerlendirilmiştir. Birççoğu da değerlendirilme aşamasındadır. Antifungaller arasında polyenlerden amfoterisin B, nistatin ve pimarisin; imidazollerden klotrimazol, ekonazol, ketokonazol, tiyokonazol, bifonazol, oksikonazol vs; triazollerden flukonazol, terkonazol ve itrakonazol; bunların dışında bir antimetabolit olan 5-fluorocytosin en etkili olanlardır.

Mantarlar hastalık etkeni olarak bakterilerden önce tanınmışlardır ve antifungal kemoterapiye antibakteriyel kemoterapiden önce girişilmiştir. Bununla beraber etkili antifungal ilaçların geliştirilmesi hayal kırıklığına uğratacak derecede yavaş olmuştur. Bir oral Candida albicans enfeksiyonu belirtisi olan pamukçuk daha 1665'lerde öldürücü bir hastalık olarak kaydedilmiştir (26). 1835'te Bassi de Lodi, Muscardine'nin yani ipek böceklerinin hastalık etkeninin bir mantar olduğunu, böceğin içinde ve vücut yüzeyinde tırediğini bildirmiştir. Bassi, ipekböceği hastalığının etiyolojik ajanının patogenezi üzerindeki çalışmaları ile parazit enfeksiyonu kavramının kurucusu olarak kabul edilmiştir (2). Böylece bilimsel olarak hastalık etkeni kabul edilen ilk organizma bir

* M.Ü. Tip Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Haydarpaşa-İST.

mantardı. Sporotrikozun potasyum iyodür ile 1903'te tedavisi, antifungal kemoterapinin ilk kayıtları arasında kabul edilir (116). Bu erken başlangıçta karşın ilk önemli antifungal ilacın, nistatinin bulunusu ancak 1949 yıllarındadır. *Penicillium griseofulvum*'un bir metabolik yan ürünü olan griseofulvin ilk kez 1939'da izole edilmiştir ama antifungal aktivitesi ancak 1958'de keşfedilebilmiştir. Azol antifungal ilaçlar 1969'a kadar klinik kullanıma girmemişlerdir. Antibakteriyel ilaçlarla karşılaşıldığında, antifungal kemoterapi çok yavaş gelişmiştir.

Yakın yillara kadar mantarların neden olduğu enfeksiyonlara önem verilmemiştir. Mantar hastalıkları rapor edilen hastalıklar değildir. Bu nedenle insidanslarını ve bu alandaki uygulamaları kayıtlarda bulmak zordur. Ama kanser kemoterapisi, AIDS, organ transplantları ve uzun süren antimikrobiik tedavi sonucu immun sistemi baskılanmış hastaların sayılarındaki artışa paralel olarak fırsatçı mantar enfeksiyonlarının insidensi de artmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bazı fırsatçı mantar enfeksiyonları veya etkeni mantar olan hastane enfeksiyonları veya her ikisinin de 1980-1982 döneminde 1976 yılına nazaran iki kat arttığını göstermiştir (92). AIDS'lı hasta populasyonu da fırsatçı mantar enfeksiyonlarının insidensini büyük ölçüde artırmıştır. (20, 106).

Mantarlar ökaryottur, yani biyokimyasal bakımdan insan hücrelerine benzerler. Bu benzerlik mantar üzerine etkili ama konakçı için emniyetli olacak bir ilaçın geliştirilmesi için uzun, güç temel ve klinik araştırmaları gerektirecektir. Antifungal bileşikler için araştırmayı özgün bir mantarı hedef alarak yürütmek mantıklı bir yaklaşımındır. Bu multidisipliner görev kimya, biyokimya, moleküler biyoloji, farmakoloji, immunoloji, mikrobiyoloji, endokrinoloji ve enzimoloji kadar diğer bilimsel disiplinleri de içine almaktadır. Yeni bir antifungal ilaç olmaya aday bir madde bir kez tanımlandıktan sonra araştırmalar emniyet, biyoyararlılık, formülasyon ve ilaç dağıtım sistemleri üzerinde yürütülür. Bu araştırma-geliştirme kademelerinden sonra klinik araştırmalar başlar.

Antifungal Azollerin Tarihçesi

Bir azol bileşiginin, benzimidazolün antifungal aktivitesi hakkında ilk rapor 1944'te Woolley'e aittir (129). 1944'lerde mikotik hastalıklar çok az ilgi çektiğinden Woolley'in bu buluşuna hiç önem verilmedi. Otuz yıl sonra Van den Bossche phenethyl imidazolün antifungal etkisini gözledi. Bu madde maya şeklindeki *Candida*'larda purinlerin hücre zarından alınışını önlüyordu (121).

1952'de Jerchel ve ark. Woolley'in çalışmasını gözden geçirdiler ve bazı

sübstitüte benzimidazol bileşiklerinin önemli antifungal aktivitesi olduğunu bildirdiler (64). Bu yayın diğer araştırmılara cesaret verdi ve bu grup maddeleri tedavi değerleri açısından taramaya başladilar. 1958-1959'da chlor medazole ile ilk sonuç alındı (101). Bu bir chlorobenzyl imidazol idi; geliştirilerek klinik araştırmalara alındı. %5'lik topik kremlide ilk azol türevi bir antifungal ilaç olarak pazarlandı.

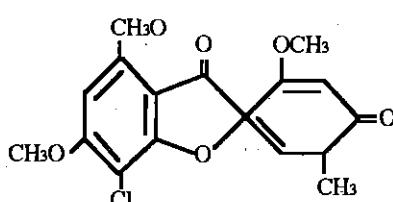
Chlormidazol'in girişi ile azol bileşiklerinin antifungal aktivitelerine ilgi artmaya başladı. 1961'de Merck tarafından geniş spektrumlu bir anthelmintik ilaç olarak tedaviye giren thiabendazol, in vitro antifungal aktivitesi açısından araştırıldı; birçok dermatofite, Aspergillus türlerine etkili olduğu bulundu ama maya şeklindeki mantarlara etkisi çok az olduğundan antifungal olarak geliştirilmedi (96). Bunun gibi mebendazole de Janssen Pharm. tarafından 1973'te yine geniş spektrumlu bir antihelmintik olarak geliştirildi ve bunun da antifungal aktivitesi olduğu anlaşıldı (16).

1960'ların sonlarında iki ayrı laboratuvara 3 bileşik sentez edilerek literatüre geçti: Clotrimazole (Bayer), Miconazole ve Econazole (Janssen Pharm.) birkaç ay aralarla tedaviye girdiler. Bu üç imidazol halen mantar enfeksiyonlarında kullanılmakta ve ilk buluşların başarısını göstermektedir. Daha sonra arkadan birçok yeni bileşik gelmiştir. Özellikle ketokonazol ile antifungal kemoterapide büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Yeni triazol türevlerinden örneğin fluconazole ve itraconazole ketakonazolden daha az toksik ve daha aktif olarak ortaya çıkmıştır.

ÇEŞİTLİ GRUPLARDAN ANTİFUNGAL İLAÇLAR HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Griseofulvin

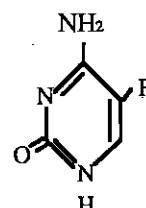
Penicillium griseofulvum'un bir metabolik yan ürünüdür. İlk kez 1939'da izole edilmiştir, ama ancak 1958'de antifungal aktivitesi keşfedilebilmiştir. Griseofulvin dermatofitlere etkilidir. C.albicans'a etkisi yoktur. Barağın normal florası üzerine de hiçbir zararlı etkisi yoktur. Oral yoldan tablet şeklinde alınır.



Griseofulvin (mol wt = 352.77)

5- Fluorocytosine

Fluor içeren bir pirimidin olan bu madde gerçek bir antimetabolit olarak işlev sahiptir. Bazı maya ve küf şeklindeki mantarlara etkilidir.



5- Fluorocytosine (mol wt = 129.1)

Poliyen Grubu Antibiyotikler:

Bunlar 3-7 konjugate çiste bağlı sert lipofil bir zincir içeren büyük bir laktan halkası ve birkaç hidroksil grubu taşıyan esnek bir hidrofil kısım içerirler.

Amfoterisin B, 7 konjugate çiste bağ içerir; pimarisinde bu sayı 4'tür. Bunlar heptaen ve tetraenler diye anılır. Nistatin pseudoheptaen veya bir tetraen olarak sınıflandırılır.

Amphotericin B C.albicans, Cryptococcus neoformans'ın neden olduğu sistemik enfeksiyonlarda özellikle etkilidir. Mide barsak kanalından absorpsiyonu çok zayıf olduğundan damar içi yolla verilir. Toksisitesinden dolayı tedavi doktor gözetiminde dikkatle yapılmalıdır.

Nystatin C.albicans üzerinde özel bir etkiye sahiptir. Diğer mantar enfeksiyonlarında değeri yoktur.

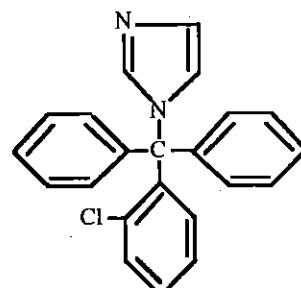
İmidazol Grubu Bileşikler:

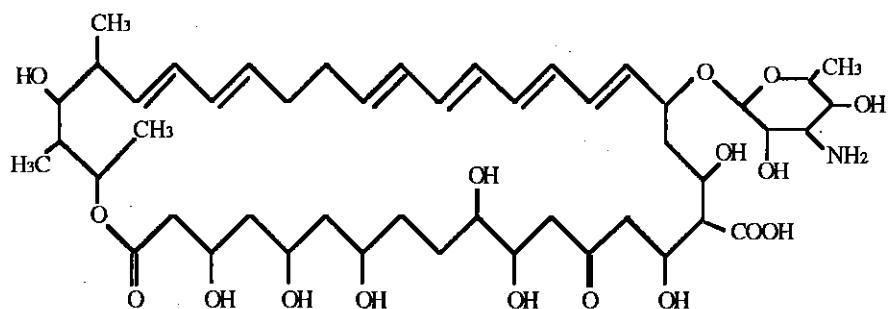
İmidazoller büyük bir grup sentetik bileşikleridir. N-sübstitüte imidazollerden klotrimazol, ekonazol, ketokonazol, mikonazol ve tiokonazol özel ilgi çekerler. Klotrimazolde orta-sübstituentlerin sterik etkileri aktivite için önemlidir.

İmidazol türevi bileşikler hem yüzeyel, hem sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde önemli ilaçlardır. Tablo 1'de bunların jenerik ve ticari isimleri, formülleri ve klinikte kullanımları görülmektedir.

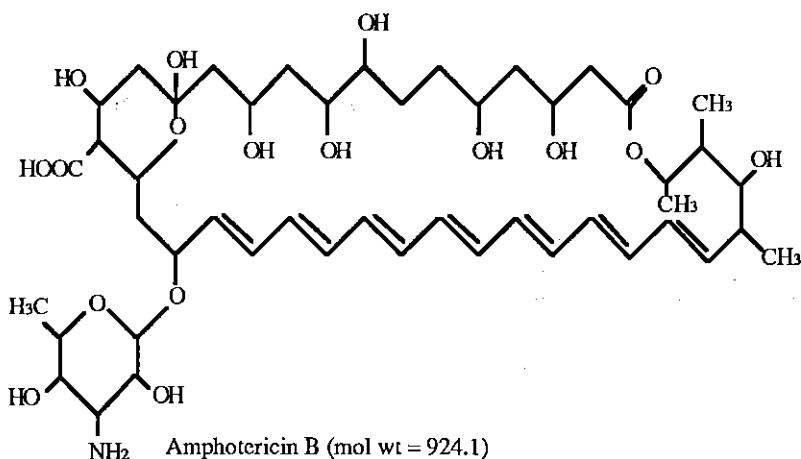
Clotrimazole

1969'da sentez edilen ve geliştirilen ilk imidazol antisidal ilaçlardandır. Ama sentezi 1972 yılına kadar bildirilmemiştir (14). Dermatofitler, patojen mayalar ve filamanlı ve dimorfik mantarlar kadar Gram (pozitif) bakterilere de et-

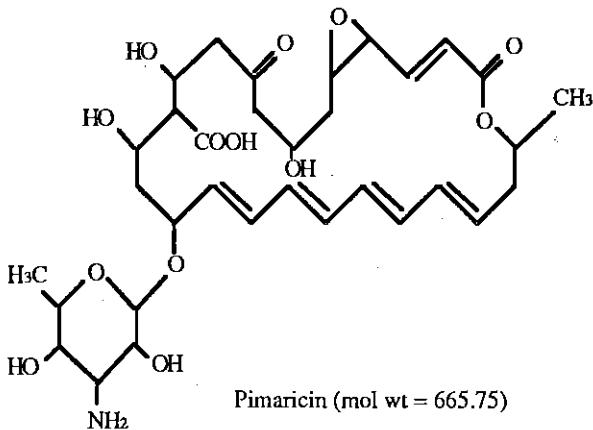




Nystatin (mol wt = 926)



Amphotericin B (mol wt = 924.1)



Pimaricin (mol wt = 665.75)

kilidirler. Dermotofit enfeksiyonları, yüzeyel mantar enfeksiyonları tinea vasi-

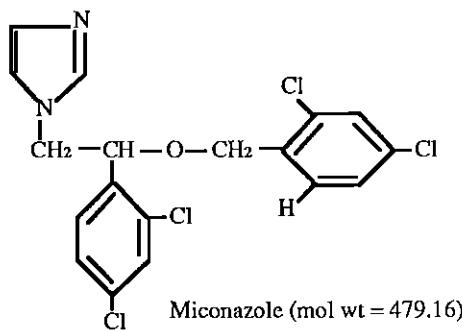
color ve çeşitli Candida enfeksiyonlarında (ağız kandidiyazı ve vaginal kandidiyaz dahil) etkilidir (29).

In vitro aktivitesi birçok sistemik patojene karşı amfoterisin B ile karşılaşırabilir (102). Dermotofitlere karşı griseofulvin ve nistatinden daha etkilidir. Antifungal aktivitesini gösterebilmek için çok kısa bir temas zamanı yeterlidir(6).

Ağizdan etkili olmakla beraber toksisite ve diğer yan etkileri kullanılışını topik uygulama ile sınırlamıştır. Ağizdan verilişten sonra yan etkiler gastrointestinal bozukluklar, hepatik ve adrenal fonksiyonlarda değişmelerdir. Topik kullanılışı etkili ve emniyetlidir. (15, 17, 84, 103, 112, 127, 131).

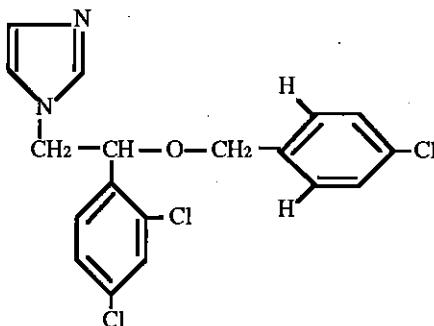
Miconazole

Oldukça düşük toksisitesi nedeniyle sistemik mantar enfeksiyonlarında i.v. yoldan verilebilen ilk imidazoldür (45). Dermatofitler, patojen mayalar, diamorfik mantarlar, Aspergillus türleri dahil flamanlı mantarlara, mycetoma nedeni mantarlarla bazı Gram pozitif bakterilere etkilidir. (24, 45, 60, 80, 100, 104, 118, 131). Başlıca dermatofit enfeksiyonları versikolar, deri, vajinal ve sistemik kandidiyazda kullanılır. Topik olarak 10 yıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır. i.v. kullanılışı sınırlıdır. Damar içi dozları minimal inhibitör konsantrasyonların üstünde serum veya plazma düzeyleri meydana getirir, fakat bu düzeyler birkaç saat içinde çok fazla düşer. Damar içi yoldan veriliş için polietoksilenmiş hint yağı içinde çözündüğünde yan etkiler buradan ileri gelmektedir. Başlıca yan etkiler flebit, prürit, bulantı, ateş ve titremedir. Bu sorunlara rağmen immun sistemi baskılanmış hastalarda sistemi kandidiyaz, dissemine koksidiomikoz, kryptokok menenjiti ve ağır deri mantar enfeksiyonlarını tedavide başarı ile kullanılmıştır. Vajinada uzun süre kaldığından vajinal kandidiyaz tedavisinde günde tek doz halinde kullanılır (1, 11, 47, 48).



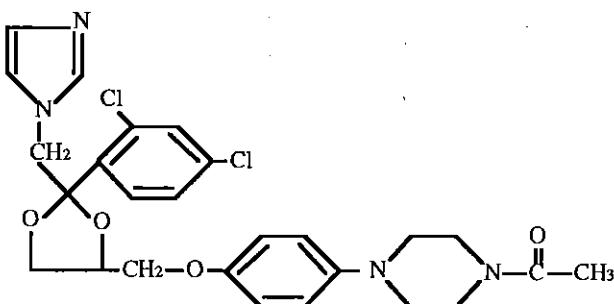
Econazole

Mikonazole benzer. Topik tedavide dermatofitozlar, yüzeyel mikozlar, örneğin tinea versikolor ve deri kandidiyazında kullanılır. Serum proteinlerine kuvvetle bağlandığından sistemik tedavi için uygun değildir (5, 7, 22, 41, 46, 47, 72, 114, 115).



Econazole (mol wt = 444.70).

Ketoconazole



Ketoconazole (mol wt = 531.43).

Ketoconazole 1977'de geliştirilen ağız yolundan etkili bir antifungal imidazoldür. (51, 114). Azol türevleri içinde "altın standard" olarak kabul edilmektedir. Bugüne kadar en başarılı, en yaygın kullanılan imidazol türevidir. Ketoconazol blastomikoz, yaygın histoplazmoz, parakoksidiodomikoz ve kronik deri kandidiyazında seçilecek ilaçtır.

Fungal menenjitte kullanılmaz zira kan-beyin bariyerinde nüfuzu zayıftır.

Ketokonazol üzerinde en çok çalışılan antifungal azol türevidir (45, 50, 59, 69). Çözeltileri tablet şeklinde daha yüksek plazma konsantrasyonları meydana getirmektedir ve biyoyararlılıklarla tabletten daha iyidir. Oral吸收siyonu hastadan hastaya değişmektedir. Antiasitler ve H-2 reseptörlerini bloke eden ilaçlarla beraber verildiğinde serum düzeyleri çok düşmektedir. Rifampin ile beraber verildiğinde yine serum düzeyleri düşer. Siklosporinle de geçimsizliği vardır.

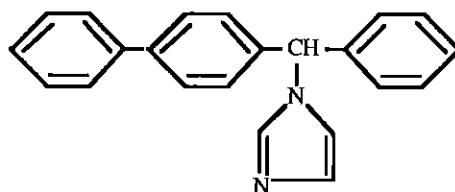
Başlıca yan etkileri bulantı, kusma, karaciğer toksisitesi ve adrenal steroid

sentezi inhibisyonudur (33). Toksisite reversibl olmakla beraber iyileşme birkaç ay alır (33). Karaciğer toksisitesinde ölümle sonlanan olgular bildirilmiştir (63). Tedavide bu durum gözönüne alınmalıdır.

Testosteron ve kolesterol sentezi ketokonazol tarafından doğrudan etkilenmektedir. Ketokonazolun bu endokrin etkileri bu ilaca ilginç bir kullanım alanı açmıştır: Prostat kanserinin tedavisi.

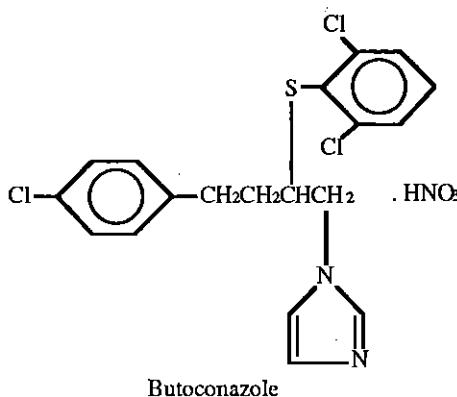
Bifonazole

Bifonazole halojensiz bir imidazoldür (85). In vitro geniş spektrumludur. Birçok patojen maya, dimorfik patojenler, dermatofitler ve bazı patojen filamanlı mantarlara etkilidir (86, 130, 131). Çok lipofildir ve suda az çözünür. Yarı ömrü 19-32 saatir. Topik kullanılır. Günde bir uygulama yeterlidir (93). Tinea versikolor, dermatofit enfeksiyonları, deri kandidiyazında diğer azol türevleri ile kıyaslanabilir veya onlardan üstünür (43). Günde tek doz uygulanabilmesi ve yan etkilerinin az olması üstünlükleridir (94).



Bifonazole

Butoconazole



Butoconazole

Vajinal kandidiyaz için geliştirilmiş bir imidazoldür. Geniş spektrumu-
dur. Patojen mayalar, dermatofitler, Aspergillus'a etkilidir (12, 34, 125).

kandidiyazda topik olarak kullanılır.

In vitro çalışmalar Candida türlerine karşı tiyokonazol'ün mikonazolden dört kat daha aktif; C.neoformans, T.glabrata ve bazı dermatofit türlerine karşı mikonazolden daha kuvvetli; Aspergillus türlerine karşı da mikonazolle benzer aktivitede olduğunu göstermiştir (78). Vajinal kandidiyazda günde tek uygulama yeterlidir. Çeşitli in vivo çalışmalarla özellikle vajinal kandidiyaz tedavisinde tiyokonazolun diğer bazı imidazollere üstünlüğü bildirilmiştir (23, 55).

Gelişme safhasında olan Antifungal İmidazoller:

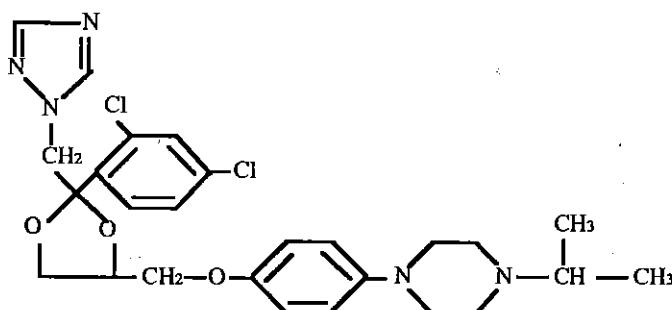
Bunlardan, derinin mantar enfeksiyonlarının topik tedavisinde etkileri klinik çalışmalarla araştırılma safhasında olan Alizonazol ile Omoconazole bulunmaktadır (113).

İn vitro çalışmalar omokonazol'un; klotrimazol, ekonazol, izokonazol, ketokonazol, mikonazol ve tiyokonazol arasında, klinikte izole edilmiş maya suşlarına karşı tiyokonazolden sonra en aktif ilaç olduğunu göstermiştir (18, 19).

Antifungal Triazoller:

Bunlar antifungal azol türevlerinin ikinci büyük kimyasal grubunu oluştururlar. Bu grup ilaçlar genel olarak imidazollere nazaran daha geniş antifungal spektruma ve daha az toksisiteye sahiptirler.

Terconazole



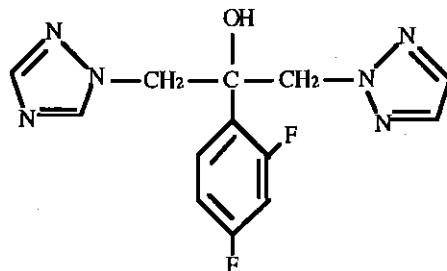
Terconazole

Bu grubun tedaviye giren ilk üyesidir. In vitro geniş spektrumludur. Vaginal kandidiyaz ve dermatomikozlarda kullanılır. Klinik çalışmaların sayısı

azdır (29, 53, 97, 119).

Fluconazole

Oral yoldan etkili bir triazoldür. Sistemik biyoyararlılığı yüksektir. Sistemik ve yüzeyel mantar enfeksiyonlarına, vajinal kandidiyaza karşı günde tek doz olmak üzere oral, i.v. yollardan ve topik olarak kullanılmaktadır (54). Criptokok menenjitinde de etkili dir.



Fluconazole

Flukonazol'ün farmakokinetileri çok iyidir. Kan beyin bariyerine nüfuzu diğer türlerden daha yüksektir. Tek doz verilişinden sonra BOS ve seruma nüfuzun çok iyi olduğu farmakokinetik çalışmalarla gösterilmiştir (13).

Plazma proteinlerine bağlanma miktarı %11-12 gibi düşüktür. Eliminasyon yarı ömrü 22 saatdir. Başlica böbrekler yolu ile atılır. %70'i idrarda değişmeden çıkar (13).

Bu nedenlerle flukonazol diğer antifungal azol türevlerine benzemeyen bir farmakokinetik profile sahiptir. Molekül ağırlığının küçük, plazmaya bağlanmasıının az oluşu suda çözünmesi oral ve i.v. verilişini kolaylaştırmaktadır. Yarı ömrü 25 saat gibi uzun olduğundan tedavide günde tek doz yeterli olmaktadır.

Deneysel ve klinik çalışmalar flukonazol'ün çok iyi tolere edilen, oldukça nontoksik bir ilaç olduğunu göstermektedir. Merkezi sinir sistemi üzerine yan etkileri veya başka yan etkileri bildirilmemiştir (109). Diğer antifungal azol türevleri ile karşılaşıldığında üstün bir tedavi değerine sahip olduğu bildirilmiştir (58, 75, 81).

Itraconazole

Oral yoldan etkili, jinekolojik ve dermatofitik mantar enfeksiyonlarında kullanılmak üzere ve ketokonazole alternatif olarak geliştirilmiştir (52). Keto-konazole üstünlükleri, toksisitesinin daha az, farmakokinetiklerinin daha iyi etki spektrumunun daha geniş, özellikle aspergilloz ve sporotrikozda çok etkili olduğunu (37, 120). 5-fluorositozin ile Aspergillus'lara karşı in vitro sinerjist etki göstermektedir.

Çok zayıf bir bazdır. Lipofildir ve sadece birkaç çözücü sisteminde

alanıdır. Başlıca etki mekanizmaları sitoplazma zarında ergosterol biyosentezinin inhibisyonu ve bunun sonucu lanosterol veya diğer sterol ara maddelerinin birikmesidir. Ayrıca lanosterolün 14 α -demetilasyonunda rol oynayan sitokrom P-450'yi de etkilerler. Flukonazol ve itrakonazol mantar sitokrom P-450'si için ketokonazolden daha seçicidirler. Ergosterol biyosentezinin inhibisyonu mantar plazma zarının organizasyonunun bozulmasına yol açmaktadır, geçirgenlik ve transport işlevi değişmektedir (122). Metabolik dengenin bozulması hücre çoğalmasının inhibisyonuna ve sonuçta hücrenin ölümüne götürmektedir (10). Başlıca antifungal aktivite fungustatiktir (31). Mantarı tamamen消除 etmek için konakçının immun yanıtlarının yardımı da gereklidir. Bu fungustatik etki azol türevlerinin çögünün daha ağır sistemik enfeksiyonlarda uzun süreli tedavi gerektirmesinin nedenidir. İmmun sistemi baskılanmış şahıslarda çoğu antifungal yeterli etki gösteremez (6, 54, 61, 62, 108, 122).

Bugüne kadar yapılan çalışmalardan şu sonucu çıkarabiliriz: Azol türevlerinin en az iki farklı antifungal etki mekanizması vardır: İlk mekanizma fizikokimyasaldır, mantarın üreme fazına bağlıdır, yüksek konsantrasyonda ilaç gerektirir, bir fungusit olaydır ve bütün azol türevlerinde görülmez. İkinci mekanizma metaboliktir. Bu aktivite ilacın daha düşük konsantrasyonları ile meydana gelir, fungustatik bir olaydır ve genel olarak bütün azol türevlerinde görülür.

Bu konuda yanıtlanacak çok soru, öğrenilecek çok şey vardır. Araştırmalar devam etmektedir. Dirençli mantarların ortaya çıkışları da aynı bir konudur. Kuşkusuz yeni, daha emniyetli, daha etkili antifungallere gereksinim vardır.

ANTIFUNGALLERE KARŞI DİRENÇ GELİŞMESİ

Dermatofitler arasında griseofulvine karşı direnç gelişmesi çok nadirdir. Dermatofitozların griseofulvin tedavisine yanıtta başarısız olmaları dirençten ziyade yetersiz dozajı, hasta direncinin zayıf olması, ilaçın mide-barsak kanalından yetersiz absorbsiyonu mikrozomal enzim inaktivasyonu, yeterli kan düzeylerine rağmen ilaçın enfeksiyon bölgesine ulaşamaması, enfekte deride aktivitenin azalması gibi nedenlere bağlı olabilir (3).

5-fluorositozine karşı farklı direnç mekanizmaları gözlenmiştir. Direnç, sitozin permeaz, sitozin deaminaz, üridin monofosfat, pirofosforilaz enzimlerinin yokluğu veya 5-FC'in meydana getirdiği florlu metabolitlerle rekabete giren normal pirimidinlerin aşırı sentezi nedeniyle ortaya çıkmaktadır (66).

Amfoterisin B ve nistatin'e karşı klinikte izole edilen mayalar arasında di-

renç çok seyrektilir. Amfoterisin B ile tedavi sırasında da direnç kazanan ve nistatine de direnç gösteren çeşitli Candida suşlarında steroller incelendiğinde bu mayaların hücre zarlarında ergosterol bulunmadığı saptanmıştır. Direncin, poliyenlerin zayıf afimite gösterdiği ergosterol dışındaki sterollerin zarda birikmesi sonucu ortaya çıktıgı ileri sürülmüştür (4, 32, 83, 95, 99, 120).

Poliyen direncinde hücre duvarındaki bağlanma faktörlerinin de önemi vardır (68).

C.albicans ve *Aspergillus* suşlarında tedavi sırasında mikonazol, klotrimazol ekonazol, ketokonazol'e direnç gelişebilmektedir (8, 21, 79, 98). İmidazollere karşı direncin mekanizması ve sıklığı bilinmemektedir.

ANTİFUNGAL İLAÇLARIN İMMUN SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Amfoterisin B'nin immun sistemi uyarıcı özellikleri olduğu gösterilmiştir. Konsantrasyona bağlı olarak amfoterisin B, makrofajları fazla miktarda prostaglandinez meydana getirmek ve bakteri, parazit veya tümör hücrelerini öldürmek üzere uyarır. Daha yüksek konsantrasyonlarda amfoterisin B, polymorf çekirdekli lökositlerin kemotoksisinde, fagositozda ve makrofajların öldürücü etkilerinde azalmaya neden olur. Amfoterisin B, BCG ve Freundun tam ajuvanı ile benzer etkiye sahiptir (76).

Amfoterisin B, geciken tipte aşırı duyarlılık ve hücresel immunite üzerine de etkilidir. Bu etki ilaçın T.hücreleri ile olan etkileşimi de doğrulamaktadır. Amfoterisin B lenfoid hücrelerin immun reaktivitesini artırır (105). Elκisi iki yolla olmaktadır; önce mantarları öldürür, sonra baskılıayıcı T. hücreleri ile etkileşmeye girer bu da mantar enfeksiyonlarının yayılması ile ilişkili olan anergiye neden olur. Amfoterisin B baskılıayıcı hücreler üzerinde seçici bir toksitete sahip olduğundan bu durum immun sistemi üzerinde baskılıayıcı bir etki meydana getirebilir. Amfoterisin B'nin konakçının immun sistemi ile etkileşmesi son derece karmaşıktır (39, 107).

- 6- Berg D., E. Regel, H.E.Harehberg, and M. Plempel. 1984. Bifonazole and clotrimazole. Their mode of action and the possible reason for the fungicidal behavior of bifonazole. Arneim. Forch. 34:139.
- 7- Bergan T, and M Vagdal. 1983. In vitro activity of antifungal agent yeast species. Chemotherapy (Basel) 29:104.
- 8- Blatchford N.R., M. Emanuel, and G Cauwenbergh. 1982. Ketoconazole resistance. Lancet 2:770.
- 9- Bolard J., M. Seignoiret, and G.Boudet. 1980. Interaction between phospholipid bilayer membranes and the polyene antibiotic amphotericin B lipid state and cholesterol content dependence. Biophys. Acta 599:280.
- 10- Borgers M., and H. Vanden Bossche. 1982. The mode of action of antifungal drugs. Ketoconazole in the Management of Fungal Disease edited by H.Levine ADIS Press, New York. pp. 25:47.
- 11- Botter A.A.1971. Topical treatment of nail and skin infections with miconazole, a new broad-spectrum antimycotic. Mykosen 14:187.
- 12- Bradbeer C.S., SR Mayhew and D Barlow. 1985. Butoconazole and miconazole in treating vaginal candidiasis. Genitourin. Med. 61:270.
- 13- Brammer K.W., and M.H.Tarbit. 1987. A review of the pharmacokinetics of fluconazole (UK-49 858) in laboratory animals and man, p.141-149. In R.A.Fromting (ed) Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. J.R. Prous Publishers, Barcelona.
- 14- Buchel K.H., W. Draber, E.Regel, and M. Plempel. 1972. Synthesis and other antimycotic I-triphenyl-methyl imidozeles. Drugs Germ. 15:79.
- 15- Burgers M.A., and G.P.Bodey.1972. Clotrimazole (Bay b 5097): in vitro and clinical pharmacological studies. Antimicrob. Agents Chemother. 2:424.
- 16- Burgmans J. P., D.C. Theienpont, I van Wijngaarden, O.F. Vanpurijs, V.L. Schulmans, and H.L.Lauwers. 1971. Mebendo-

- zele in enterobiasis. J.Am.Med. Assoc. 217:313.
- 17- Cartwright R.Y. 1976. Oral clotrimazole in the treatment of fungal infection. p.183-187. In J.D. Williams and A.M. Geddes (ed), Chemotherapy, vol. 6. Plenum Publishing Corp., New York.
- 18- Cauwenbergh G. and P.De Doncker. 1986. Itraconazole (51 211): a clinical review of its antimycotic activity in dermatology, gynecology, and internal medicine, Drug Dev.Res. 8:317.
- 19- Caunwenbergh G., and P.De Doncker. 1987. The clinical use of itraconazole in superficial and deep mycoses, p. 273-284. In R.A.Fromting (ed), Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agenst. J.R. Prous Publishers, Bar-colona.
- 20- Chandler, F.W. 1985 Pathology of mycoses in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), p. I-23. In M.R.McGinnis (ed), Current topics in medical mycology. Vol. I. Springer-Verlag, New York.
- 21- Church J.A., D.N. Neff, and C. Marbut. 1982. Resistance to Ketoconazole. Lancet 2:211.
- 22- Cip I, 1984. Comparson of oxiconazole and econazole in dermatomycoses Mykosen 27:295.
- 23- Clissold S.P., and R.C. Heel. 1986. Tioconazole. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial mycoses Drugs 31:29.
- 24- Corado M.L., M. Kramer, M. Cummings, and R.H.End. 1982. Susceptibility of dematiceous fungi to amphotericin B, miconazole, ketoconazole, flucytosine and rifampin alone and in combination. Sabouraudia 20:109.
- 25- Costa A.L., 1982. In vitro antimycotic activity of fenticonazole (Rec) 15/1476. Mykosen 25:47.
- 26- D'Arey P.F. and E.M.Scott. 1978. Antifungal agents. Prog. Drug Res. 22:93.
- 27- De coster R, D Beedens, C Haelterman, and R. Doolaeghe. 1987. Effects of itraconazole on the pituitary-Testicular-adrenal axis: an

- lo, and P. Vlule. 1980. Mycotic vaginitis in pregnancy, double evaluation of the susceptibility to the main antimycotic drugs of isolated species. *Biol. Preg.* 7:20.
- 48- Hamilton-Miller J.M.T. 1972. Sterols from polyen-resistant mutants of *Candida albicans* *J. Gen. Microbiol.* 73:201.
- 49- Hay R.J. and Y.M. Clayton. 1987. Treatment of chronic dermatophytosis and chronic oral candidosis with itraconazole. *Rev. Infect. Dis.* 9 (Suppl. 1):114.
- 50- Heel R.C., R.N. Brogden A, Carmine P.A., Morley T.M., Spelght and G.S. Avery. 1982. Ketoconazole: a review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections. *Drugs* 23:1.
- 51- Heeres J., L.J.J. Backx, J.H. Mostmans, and J. Van Cutsem, 1979. Antimycotic imidazoles, 4. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole. A new potent orally active broadspectrum antifungal agent. *J. Med. Chem.* 22:1003.
- 52- Heeres J., L.J.J. Backx, and J. Van Cutsem. 1984. Antimycotic azoles. 7. Synthesis and antifungal properties of a series of novel triazol 3 ones. *J. Med. Chem.* 27:894.
- 53- Heeres J., R. Hendricx, and J. Van Cutsem. 1983. Antimycotic imidazoles. 6. Synthesis and antifungal properties of terconazole a novel triazole ketal *J. Med. Chem.* 26:611.
- 54- Henderson J.T. 1987. Fluconazole-a significant advance in the management of human fungal disease, p. 77-79. In R.A. Fromtling (ed), Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. J.R. Prous Publishers. Barcelona.
- 55- Henderson J.T., W. Neilson, A.B. Wilson, and S. Jevons. 1983. Tioconazole in the treatment of vaginal candidiasis. *Gynakol. Rundsch.* 23 (Suppl.1): 42.
- 56- Heykants I.M. Michiels, W. Meuldermans, J. Monbaltu, K. Lavrijse A. Van Peer, J.C. Levrum, R. Woerdenbergh, and G. Cauwenbergh. 1987. The pharmacokinetics of itraconazole in animals and man: an overview. p. 223-249. In R.A. Fromtling (e.d.) Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents J. Prous Publishers, Barcelona.

- 57- Huber F.M. and D. Gottlieb. 1968. The mechanisms of action of griseofulvin. *Can. J. Microbiol.* 14:111.
- 58- Hughes C.E. and W.H. Beggs. 1987. Action of fluconazole (UK-49 858) in relation to other systemic antifungal agents. *J. Antimicrob. Chemother.* 19:171.
- 59- Hume A.L. and T.M. Kerkering. 1983. Ketoconazole (Nizoral, Janssen Pharmaceutical Inc.) *Drug Intell. Clin. Pharm.* 17:169.
- 60- Hussain- Oadri S.M.M., D.J. Flourney, S.G.M. Oadri, and E.G.Ramirez, 1986. Susceptibility of clinical isolates of yeasts to antifungal agents. *Mycopathologia* 95:183.
- 61- Iwata K., Y.Kanda, H. Yamaguchi, and M.Osumi. 1973. Electron microscopic studies on the mechanisms of action of clotrimazole on *Candida albicans*. *Sabouraudia* 11:205.
- 62- Iwata K., H. Yamaguchi, and T.Hiratani. 1973. Mode of action of clotrimazole. *Sabouraudia* II:158.
- 63- Janssen P.A.J., and J.E. Symoens. 1983. Hepatic reactions during ketoconazole treatment. *Am. J. Med.* 74 (Suppl. IB) 80-85.
- 64- Jerchel D., H. Fischer, and M. Fracht. 1952. Zur Darstellung der Benzimidazole. *Biebigs Ann.Chem.* 575:162.
- 65- Jervons S., G. Gymer, K.W. Brammer, D. A. Cox and M.R. G. Lemming. 1979. Antifungal activity of ticonazole (UK-20, 349), a new imidazole derivative. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15:597.
- 66- Jund R., and F. Lacroute. 1970. Genetic and physiological aspects of resistance to -5- fluoropyrimidines in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Bacteriol.* 102:607.
- 67- Kessler H.J. 1979. Mikrobiologische Untersuchungen mit Isoconazole nitrat, einem Breitspektrum-Antimykoticum aus der Gruppe der Imidazol Derivative. *Arneim. Forsh.* 29: 1344.
- 68- Kim S.J., K.J. Kwon-Chung, G.W.A. Milne, W.B. Hill, and G. Patterson. 1975. Relationship between polyene resistance and sterol compositions in *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 7:99.

- 69- Koch H. 1983. Ketekonazole: broad spectrum antifungal agent. Plurma Int. Lingl. Ed. 4:151.
- 70- Kotler- Brajtburg J., G. Medoff, G.S. Kobayashi, S. Boggs, D. Schlessinger, R. C. Pandey, and K.L. Rinehart. 1979. Classification of polyen antibiotics according to chemical structure and biological effects. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 15:716.
- 71- Lampen J.O. 1969. Amphotericin B and other polyenic antifungal antibiotics. *Am. J. Clin. Pathol.* 52:138.
- 72- Lassus, A. and S. Forsström. 1984. Double-blind parallel study comparing sulconazole with econazole in the treatment of dermatophyoses. *Mykosen* 27: 592.
- 73- Lewis J.H., J. Zimmerman, G.D. Benson, and K.G. Ishak. 1984. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy: analysis of 33 cases *Gastroenterology*. 86:503.
- 74- Malawista S.E., H. Sato, and K.G. Bensch. 1968. Vinblastine and griseofulvin reversibly disrupt the living mitotic spindle. *Science*. 160:770.
- 75- Marriott M.S., and K. Richardson. 1987. The discovery and mode of action of fluconazole, p. 81-92. In R.A. Fromling (ed) Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. J.R. Prous Publishers. Barcelona.
- 76- Medoff G., J. Brajtburg, and G.S. Kobayashi. 1983. Antifungal agents useful in therapy of systemic fungal infections. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 23:303.
- 77- Mixich G., and K. Thiele. 1979. Ein Beitrag zur stereospezifischen Synthese von antimykotisch wirksamen Imidazolyloximathern. Oxiconazol-nitrat (Sgd 301-76), ein neues Breitbandantimykotikum. *Arneim. Forsch.* 29:1510.
- 78- Odds F.C. 1980. Laboratory evaluation of antifungal agents: A comparative study of five imidazole derivatives of clinical importance. *J. Antimicrob. Chemother.* 6:749.
- 79- Odds F.C. 1982. Ketoconazole resistance. *Lancet* 2:771.
- 80- Odss F.C., A.B. Abbott, G.Pye, and P.F. Troke. 1986. Im-

- proved method for estimation of azole antifungal inhibitory concentrations against *Candida* species, based on azole antibiotic interactions. *J. Med. Vet. Mycol.* 24:305.
- 81- Odds F.C., S.L. Cheesman, and A.B. Abbott, 1986. Antifungal effects of fluconazole (UK 49, 858), a new triazole antifungal, in vitro. *J. Antimicrob. Chemother.* 18:473.
- 82- Ogata M., H. Matsumoto, Y. Hamada, M. Takehara, and K. Tawara, 1983. 1,1-/2 (3, chlorobenzyl) oxyl phenyl vinyl 1 H-imidazole hydrochloride, a new potent antifungal agent. *J. Med. Chem.* 26:768.
- 83- Pierce A.M. H.D. Pierce Jr., A.M. Unrau, and A.C. Ochischlag er. 1978. Lipid compasiton and polyene antibiotic resistance of *Candida albicas* mutants. *Can J. Biochem.* 56:135.
- 84- Plempel M. and K. Bartman. 1972. Experimental studies on the antimycotic action of clotrimazole (Canesten) in vitro and after local application in vivo. *Drugs. Germ.* 15:103.
- 85- Plempel M. D. Berg and J. Abbink. 1987. Antimycotic characteristics of bifonazole p. 287-312. In R. A. Fromling (ed), Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agenst. J.R. Prous Publishers, Barcelona.
- 86- Plempel M., E. Regel, and K.H. Büchel. 1983. Antimycotic efficacy of bifonazole in vitro and in vivo. *Arneim. Forsch.* 33:517.
- 87- Polak A., 1982. Oxiconazole a new imidazole derivative. *Arneim. Forsch.* 32:17.
- 88- Polak A., and H.J. Scholer. 1973. Fungistatic activity, uptake and incorporation of 5-fluorocytosine in *Candida albicans*, as influenced by pyrimidines and purines; I.Reversal experiments. *Pathol. Microbiol* 39:148.
- 89- Polak A., and H.J. Scholer. 1973. Fungistatic activity, uptake and incorporation of 5- fluorocytosine in *Candida albicans*, as influenced by pyrimidines and purines; II. Studaies on dirstrubution and incorporation. *Pathol. Microbiol.* 39: 334.
- 90- Polak A., and W.H. Wain. 1977. The influence of 5- fluorocytosine on nucleic acid synthesis in *Candida albicans*, *Cryptococcus*

- neoformans, and *Aspergillus fumigatus*. *Chemotherapy* 23:243.
- 91- Polak A., and W.H. Wain. 1987. The effect of 5- fluorocytosine on the blastospores and hyphae of *Candida albicans*. *J. Med. Microbiol.* 12:83.
- 92- Reingold A.L., X Dong lu, B.D. Plikaytis, and L. Ajello. 1986. Systemic mycoses in the United States, 1980-1982. *J. Med. Vet. Mycol.* 24:433.
- 93- Ritter W, and H.M. Siefert. 1987. Biological disposition and percutaneous absorption of bifonazole in animals and man. 383-405. In. R. A. Formitling (ed.). Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agent J.R. Prous Publishers. Barcelona.
- 94- Ritter W, S. Stettendorf, and H. Weber. 1982. Pharmacokinetics of bifonazole and their implications. p. 48-53. In H.Urabe. N. Zaias, and S. Stettendorf (ed). International Antifungal Symposium: Bifonazole, Excerpta Medica, Amsterdam.
- 95- Roberts D.T., B. Adriaans, and J.C. Gentles. 1985. A comparative study of once daily bifonazole cream versus twice daily miconazole cream in the treatment on tinea pedis. *Mykosen* 28: 550.
- 96- Robinson H.J., H.F. Phares, and O.E. Graessle. 1964. Antimycotic properties of thiabendazole. *J. Invest. Dermatol.* 42:479.
- 97- Rodriguez-Noriega A., A. Palacio-Hernanz, F. Sanz, S. Reyes, A. Bartlett Coma, and M. Bris-Orche. 1984. Doubleblind investigation of R. 42470 and clotrimazole (cream 1%) for the topical treatment of mycotic vaginitis, p. 61/28-61/30. In. K. H. Spitzky and K. Karer (ed) Proceedings of the 13 th International Congress of Chemotherapy vol 6. Antivirals, antimycotics and experimental infections. Verlag H. Eggermann. Vienna.
- 98- Ryley J. F., R.G. Filson, and K.Barrett-Bee. 1984. Azole resistance in *Candida albicans*. *Sabouraudia J. Med. Vet. Mycol.* 22:53.
- 99- Safe L.M., S.H. Safe, and R.E. Subden. 1977. Sterol content and polyene antibiotic resistance in isolates of *Candida krusei*, *Candida parakrusei*, and *Candida tropica*, Can. *J. Microbiol.* 23:398.

- 100- Schar G., F.H. Kayser, and M.C. Dupont. 1976. Antimicrobial activity of econazole and miconazole in vitro and in experimental candidiasis and aspergillosis. *Chemotherapy (Basel)* 22:211.
- 101- Seeliger H.P.R., 1958. Pilzemmende Wirkung eines neuen Benimidazol Derivatives. *Mykosen* 1:162.
- 102- Shadomy S., 1971. In vitro antifungal activity of clotrimazole (Bay b 5097) *Infect. Immun.* 4:143.
- 103- Shadomy S., ID M. Dixon, and R. May. 1982. A comparison of bifonazole (Bay 11 4502) with clotrimazole in vitro-Sabouraudia 20:313.
- 104- Shadomy S., and L. Paxtan. 1976. In vitro studies with miconazole nitrate, p. 171-178. In J.D. Filliams and A.M. Geddes (eds) *Chemotherapy*, vol. 6. Plenum Publishing Corp. New York.
- 105- Shirley S. J., and J.R. Little. 1979. Immunopotentiating effects of amphotericin B; 1. Enhanced contact sensitivity in mice. *J. Immunol* 123:2878.
- 106- Setenderup A., and H. Schoneheyder. 1984. Mycoses complicating AIDS. *Microbiol. Sci.* 1:219.
- 107- Sud I.J. and D.S. Feingold. 1981. Mechanisms of action of the antimycotic imidazoles. *J. Invest. Dermatol.* 76:348.
- 108- Tachimanax M., Y. Noguchi, and A.M. Monro. 1987. Toxicology of fluconazole in experimental animals. p. 93-102. In R.A. Formulings (ed) *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*. J. R. Prous Publishers, Barcelona.
- 109- Tannenbaum, L., C. Anderson, M.J. Rosenberg, and W. Akers. 1984. 1% Sulconazole cream ve 2% miconazole cream in the treatment of tinea versicolor. *Arch. Dermatol.* 120:216.
- 110- Tannenbaum L., C. Anderson, M.J. Rosenberg, W. Howard, W. McDaniel, A. Neimans, M.E. Ryan, and R. Prez. 1982. Sulconazole in the treatment of tinea pedis and tinea cruris / corporis *Cutis* 30:105.
- 111- Tettenborn D. 1974. Toxicity of clotrimazole. *Postgrad. Med. J.*

- 50 (Suppl. 1) 17.
- 112- Thiele K., L. Zirmgibi, M. H. Pfenniger, M. Egli, and M. Dobler, 1987. Antimykotisch wirksame Imidazolyl-alkene: Synthese und Röntgenstrukturanalyse von Omoconazol. *Helv. Chim. Acta* 70:441.
- 113- Thienpont D., J. Van Cutsem, F. Van Gerven, J. Heeres, and P.A. J. Janssen. 1979. Ketoconazole-a new broad spectrum orally active antimicotic. *Experientia* 35:606.
- 114- Thienpont D., J. Van Cutsem, J.M. Van Nueten, C.J. E. Niemegeers and R. Marsboom. 1975. Biological and toxicological properties of econazole, a broad-spectrum antimycotic. *Arneim. Forsch.* 25:224.
- 115- Utz J.P. 1980. Chemotherapy for the systemic mycoses: the prelude to ketoconazole. *Rev. Infected. Dis.* 2:625.
- 116- Van Cauteren H., J. Heykants, R. De Coster, and G. Cauwenbergh. 1987. Itraconazole: Pharmacologic studies in animals and humans *Rev. Infect. Dis.* 9 (Suppl. 1):43.
- 117- Van Cutsem J. M., and D. Thienpont. 1972. Miconazole, a broad spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. *Chemotherapy (Basel)* 17:392.
- 118- Van Cutsem J., F. Van Gerven, R. Zaman and P.A.J. Janssen. 1983. Terconazole-a new, broad-spectrum antifungal. *Chemotherapy (Basel)* 29:322.
- 119- Van Cutsem J., F. Van Gerven, and P.A.J. Janssen. 1987. The in vitro and in vivo antifungal activity of itraconazole, p. 177-192. In R.A. Fromtling (ed). *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*. J.R. Prous Publishers, Barcelona.
- 120- Vanden Bossche H. 1974. Biochemical effects of miconazole on fungi. *Biochem. Pharmacol.* 23:887.
- 121- Vanden Bossche H. 1985. Biochemical targets for antifungal azole derivatives: hypothesis on the mode of action, p. 313-351. In M.R. McGinnis (ed). *Current topics in medical mycology*. vol. 1 Springer-Verlag, New York.

- 122- Vanden Bossche H. 1987. Itraconazole: a selective inhibitor of the cytochrome P. 450 dependent ergosterol biosynthesis. p. 207-221 In R.A. Fromling (ed). Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. J.R. Prous Publishers, Barcelona.
- 123- Veronese M.M. Salveterra, and D. Barzaghi. 1981. Genticonazole, a new imidazole derivative with antibacterial and antifungal activity Arneim. Forsch. 31:2133.
- 124- Walker K.A.M.C. Braemer, Shitt, R.E. Jones, and T.R. Matthews. 1978. 1-14-(4-Chlorophenyl) 2- (2,6 diclorophenylthic7-n- butyl), I-H- imidazole nitrate, a new potent antifungal agent, J. Med. Chem. 21:840.
- 125- Valther M. 1982. Feldstudie die Einmaltherapie von Vaginal mykosen mit Isoconazol nitrat. Praxis 71:152.
- 126- Wentu H. 1976. Chemical studies with clotrimazole pharmacokinetics efficacy, tolerance, p. 179-182. In J. D. Williams and A.M. Geddes (ed.), Chemotherapy, vol. 6, Plenum Publishing Corp., New York.
- 127- Woestenborghs R., W. Lorreyne, and J. Heykants. 1987. Determination of itraconazole in plasma and animal tissues by high performance liquid chromatography. J. Chromatogr. 413:332.
- 128- Wooley D.W. 1944. Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. J. Biol. Chem. 152:225.
- 129- Yamaguchi T., T. Hiratani, and M. Plempel. 1983. The in vitro activity and evaluation of bifonazole, p. 335-352. In R. A. Fromling (ed) Recent trends in the discovery, developmen and evaluation of antifungal agents. J. R. Prous Publishers, Barcelona.
- 130- Yamaguchi T., T. Hiratani, and M. Plempel. 1983. In vitro studies of a new imidazole antimycotic. Bifonazole, in comparison with clotrimazole and miconazole, Arneim. Forsch. 33:546.
- 131- Yoshida H., O. Kasuga, T. Yamaguchi, S. Oshima, and H. Iwasaki. 1984. Studies on antifungal activites of sulconazole. 2.Therapeutic effect of the cream formulation on experimental Trichopyton mentagrophytes infection of guinea pig. Chemotherapy (Tokyo). 32:477.