

İMMÜNSUPRESİF HASTALARDA FUNGAL İNFEKSİYONLAR VE KEMOTERAPİDE YENİ YAKLAŞIMLAR

FUNGAL INFECTIONS IN THE IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS AND NEW APPROACHES IN ANTIFUNGAL CHEMOTHERAPY

Adile ÇEVİKBAŞ* - Candan JOHANSSON **

SUMMARY

In this review , fungal infections in immunosuppressed patients, antifungal therapy against and new approaches in antifungal chemotherapy were discussed in the light of literature.

Key words : Immunocompromised patients ; Antifungal chemotherapy.

ÖZET

Bu derlemede immünoşpresif hastalarda meydana gelen fungal infeksiyonlar ile bu infeksiyonlara karşı kullanılan kemoterapi ve kemoterapideki yeni yaklaşımlar üzerinde durulmuştur.

Anahtar kelimeler : İmmünoşpresif hasta; Antifungal kemoterapi.

* Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 81326 Haydarpaşa / İSTANBUL.

** Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 81326 Haydarpaşa / İSTANBUL.

GİRİŞ

Bugün tıbbi teknolojideki ilerlemeler sayesinde yeni kemoterapötikler bulunmuş, her gün gelişmekte olan kanser tedavî yöntemleri ve organ transplantasyonları sayesinde pek çok ciddi hastalığa bağlı mortalite ve morbidite önemli ölçüde azalmıştır.

Hastalarda immunosupresyon oluşturma, invaziv işlemler uygulama, protez ve intravasküler işlemler gibi tedavî yöntemleri nedeni ile immun sistemi baskılanmış yeni bir hasta grubu ortaya çıkmıştır. İmmun sistemi baskılanmış olan bu hastalar, bir çok fırsatçı enfeksiyon etkenine karşı savunmasız durumda kalmaktadır. Bu grup hastalarda son 10 yıl içinde fungal enfeksiyonların sıklığında büyük artışlar kaydedilmiştir (14 , 44, 46, 62, 78).

İmmunosupresif hastalarda, hastalık etkeni olarak ilk sırayı candida, aspergillus, Cryptococcus neoformans ve zygomycetes sınıfı almaktadır. (2, 4, 7, 11, 13, 15, 16, 22, 26, 29, 31-34, 36, 37, 39, 47, 48, 55, 56, 58, 63, 77, 80).

İmmunosupresif hastaların orofarenks ve özofagus mukozasında görülen en önemli komplikasyon candida enfeksiyonudur. Gastrointestinal sistem, dissemine kandidiyaz için önemli bir giriş yoludur. Dissemine kandidiyaz tüm organlarda gelişebilir. Bu enfeksiyonlar arasında abdominal abseler, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, osteoartiküler kandidiyaz, endokardit, pnömoni, peritonit, renal abseler, hepatosplenik kandidiyaz sayılabilir.

Kandidemi ve sistemik kandidiyaz % 40 -60 oranında mortaliteye sebep olmaktadır.

Solunum yolu ile bulaşan invaziv aspergillus enfeksiyonları, kanserli, organ transplantasyonu yapılmış, veya diğer nedenlerle immun sistemi baskılanmış hastalarda sorun teşkil etmektedir (20 , 76). Pulmoner tutulumun dışında en sık rastlanan aspergillus enfeksiyonu, rhinoserebral formdur (35-39, 57, 63, 82).

Mucormikoz etkenlerine bağlı olarak da en sık görülen enfeksiyon türü rhinoserebral formdur. Klinik bulgular aspergillozdekine benzer. Mucormikoz enfeksiyonları antifungal tedavîye rağmen yüksek oranda mortaliteye neden olmaktadır.

Fungal İnfeksiyonların Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar

Sistemik mantar infeksiyonlarındaki artışa rağmen etkili mantar ilaçları antibiyotikler kadar gelişme göstermemiştir. 1970'li yıllara kadar elimizdeki antifungal ilaç sayısı oldukça sınırlı idi. Ayrıca bu ilaçlar toksik etkileri, dar etki spektrumları, parenteral verilememeleri nedeni ile sınırlı olarak kullanılabilmekte ve tedavide çok zaman başarısızlığa yol açmaktaydı. Oysa yeni antifungallerin kemoterapiye girmesi, fungal infeksiyonların tedavisine yeni yaklaşımlar getirmiştir.

Yeni imidazol türevleri, yeni bir sınıf antifungal ilacın ortaya çıkmasına yol açmıştır. Bu yeni antifungal ilaçlar düşük toksisiteye sahiptir. Bunlar çeşitli yollardan kullanılabilmekte, dermatofitlere, mayalara ve dimorfik mantarlara karşı geniş bir etki spektrumu göstermektedirler.

1983 yılında gözden geçirilmiş olan yeni antifungallerin tümü nitroimidazol'lerdi. Yeni triazollerden flukonazol ve itrakonazol bulunmaktadır. Allilamin sınıfından oral bir antifungal ilaç terbinafin de bu grup yeni antifungal ajanların ilk üyesidir (6).

Immunsupresif hastalarda sık görülen orofarengial kandidiyaz vakalarında; nistatin çözeltileri yada amfoterisin B emme tabletleri ile pek iyi sonuç alınmamaktadır (45). 2-5 gün süre ile günde bir kez 40 mg dozda amfoterisin B'nin infüzyon şeklinde uygulanması bu hastaları hızla iyileştirebilmekte ve bu tedavinin kısa süreli olması nefrotoksisite tehlikesini azaltmaktadır. Buna karşılık hastalarda yan etki olarak ateş yükselmesi ve rigor sık görülmektedir.

Kronik mukoza - deri kandidiyazında ilk etkili ilaç ketokonazol olmuştur. Nükslerin önlenmesi için ilacın uzun süreli kullanımı gereklidir. 1990 lı yıllara kadar orofarengial kandidiyaz tedavisinde ilk akla gelen ketokonazol olmuştur. Ketokonazolun mukokutanöz kandidiyaza karşı da etkili olduğu gösterilmiştir. Kişiler arasında farklılıklar gösteren emilimi nedeni ile immunsupresif hastalarda kullanımı sorunlar yaratabilmektedir.

Son yıllarda flukonazol oral kandidiyazda, kandida özafagitinde, oral ve intravenöz olarak kullanılmaktadır (48). Özofaringiyal kandidiyazlı 36 AIDS hastası flukonazolle başlangıç dozu 200mg/ gün olmak üzere ağızdan 4 gün süre ile, daha sonra 100 mg / gün olmak üzere ağız yolundan 8 hafta süre ile tedavi edilmiştir. Bu klinik çalışmada flukonazol klinik ve mikolojik başarı sağlamıştır (1).

İmmunsupresif hastalarda; sistemik kandidiyaz, akciğer veya beyinde aspergilloz, kriptokok menenjitisi veya endokarditi, rinoserabral mukormikoz önemli sistemik mantar infeksiyonlarını oluşturmaktadır (3, 4, 13, 15, 17, 26, 27, 31, 34, 35, 39, 47-51, 56, 58, 81, 82). Bu gibi infeksiyonlarda ilk tedavi olarak ne intravenöz mikonazol ne de intravenöz ketokonazol kullanılmamaktadır. Bu sistemik infeksiyonların seçkin ilacı intravenöz yoldan kullanılan amfoterisin B veya flusitosin iken son iki yılda ilerleyen deneysel ve klinik çalışmalar, sistemik fungal infeksiyonların tedavisinde, flukonazol'le büyük başarılar sağlandığını göstermektedir (1, 7, 9, 11, 27, 31, 34, 36, 37, 41, 47, 48, 56, 58, 64, 65, 74, 80-82). Son yıllarda klinik ve deneysel çalışmalarda flukonazolun sistemik kandidiyaz candida'nın etken olduğu endoftalmit, hepatosplenik kandidiyaz, pulmoner aspergilloz, kriptokok menenjitinde, kriptokok retinitinde, rinofasiyal zygomikoz, hepatik kandidiyaz, bronkopulmoner aspergilloz, sistemik Exophiala dermatitidis infeksiyonları ve koksidiodomikoz tedavisinde başarı ile kullanılmakta olduğunu görüyoruz. Flukonazolun sistemik mantar infeksiyonlarının tedavisinde başarılı sonuçlar vermesi cesaret vericidir. Nötropenisi olan hastalarda barsaklarda emilmeyen polien grubu mantar ilaçlarının koruyucu olarak kullanılması mantar infeksiyonu insidansını azaltmaktadır (7, 79, 25).

Kriptokok menenjitine karşı ilk uygulanacak tedavi amfoterisin B+ flusitosin kombinasyonudur. (55) Klinik ve deneysel çalışmalar ile bu kombinasyonun etkisi kanıtlanmıştır. Son yıllarda bu vakalarda intravenöz veya intratekal yoldan kullanılan mikonazolun etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ayrıca bu ilacın amfoterisinden fayda görmemiş bazı hastalarda da işe yaradığından söz edilmektedir. Ancak mikonazol tedavisinin başarılı olmadığı vakalar da vardır. (36). Son yıllarda amfoterisin B kriptokok, Aspergillus fumigatus, Histoplasma capsulatum infeksiyonlarının tedavisinde; amfoterisin + flusitosin kombinasyonları (51) aspergillus, ciddi candida ve kriptokok infeksiyonlarında, pulmoner aspergilloz, kronik granulomatöz hastalarda, Exophiala dermatitidis ve kandidanın etken olduğu endokardit tedavisinde başarılı sonuçlar vermiştir (35, 8, 77, 2, 29, 55).

Son yıllarda AIDS'li hastalarda sık görülen kriptokok infeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla flukonazol kullanılmaktadır (9, 34, 41, 55, 56, 61). Günde 200' - 800 mg lık i. v tedavi dozları klinik çalışmalarda mükemmel bir başarı sağlamıştır. AIDS li hastalarda görülen

kriptokok menenjitinin tedavisinde; amfoterisin B + flusitosin kombinasyonu ve yalnız flukonazol ile yapılan klinik çalışmada alınan sonuçlarda amfoterisin B + flusitosin kombinasyonu % 20 - 30 oranında başarı sağlamış fakat nökslerde görülmüştür. Yalnız flukonazol ile tedavi edilen hasta grubunda % 35 -60 oranında başarı elde edilmiştir (32 , 55).

Yine AIDS' li vakalarda amfoterisin B başarı sağlamış, aynı grup hastanın yarısı flukonazol ile tedavi edilmiş ve flukonazol ile de başarı sağlanmıştır (4).

Blastomikoz, koksidiyoidomikoz, histoplazmoz ve parakoksidiyomikoz gibi sık görülen mantar infeksionlarında ketokonazolun etkili olduğu gösterilmiştir (12, 28, 79). Ancak parakoksidiyoidomikoz vakalarının tedavisinde kullanılacak seçkin ilaç halâ (iv) amfoterisindir.

Son yıllarda koksidiyoidomikozun tedavisinde flukonazol ümit verici sonuçlar vermiştir (28).

Son iki yılda klinik ve deneysel çalışmalar ile immunsupresif hastalarda meydana gelen fungal infeksiyonların tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiş ve yeni antifungaller kullanıma girmiştir. Genellikle flukonazol, amfoterisin B, amfoterisin + flusitosin, ketokonazol, flukonazol+ interlökin-1, itrakonazol, cilofungin, SCH - 39304, SCH - 42427ve allilamin türevlerinden terbinafin, SF86 - 327 (Exoderil) kullanılmaktadır.

Son iki yılın immunsupresif hastalarında ilk tercih edilen antifungalın flukonazol olduğu görülmektedir. Flukonazol'un orofaringiyal ve sistemik kandidiyasis, kriptokok, Exophiala dermatitidis infeksiyonu, kriptokok menenjitinde, derin mikozlar, koksidiyoidomikoz, yaygın follikülit, endoftalmis, endokardit, pulmoner aspergilloz, hepatosplenik kandidiyaz ve C. neoformans'ın etken olduğu rinofasiyal infeksiyonlarda, zygomikoz'un tedavisinde başarı ile kullanıldığını gösteren çalışmalar cesaret vericidir (11, 16, 17, 26, 27, 32, 36, 37, 47, 48, 51, 56, 64, 80, 82).

Uzun süreli ketokonazol kullanan immunsupresif hastalarda bazı sorunlar söz konusudur. Bu sorunlar arasında etkenin gastrointestinal emiliminde belirgin değişiklik bulunmaktadır. Bu durum serum konsantrasyonlarının monitorize edilmesini zorunlu kılmaktadır. Ketokonazolun immunsupresif hastalarda sıklıkla kullanılan rifampin, simetidin, antiasitler ve siklosporin A gibi bir arada uygulanan ilaçlarla olan farmakolojik etkileşmeleri bildirilmiştir. Ketokonazol uy-

gülandıktan sonra adrenokortikosteroid inhibisyonu ve testesteronun serumdaki konsantrasyonunun azaldığını gösteren çalışmalar bildirilmektedir (42).

Itrakonazol histoplazma infeksiyonlarında etkili görülmektedir ve amfoterisin B nin yerine önerilebileceği bildirilmektedir (12, 79). It-rakonazol ile AIDS'li olgularda görülen koksidiyoidomikoz ve kriptokok menenjitinin tedavisinde de umut verici başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (28). Bundan başka akut dissemine kandidiyaz, pulmoner aspergilloz, dissemine aspergilloz, dissemine fusariyoz, trikosporoz'da da tedavide iyi bir aktivite göstermiştir (2,77).

Bir diğer çalışmada da itrakonazol'un lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek immunsupresif etki gösterdiği bildirilmektedir (52).

Klinik ve deneysel çalışmalardan alınan sonuçlara bakıldığında flukonazol için farmakolojik parametreler diğer ilaçlardan farklı görülmektedir. Flukonazol'un oral ve intravenöz uygulanması özellikle neoplastik tedavi uygulama sonucu gastrointestinal bozuklukları olan hastalar için intravenöz kullanımı önemli bir avantajdır. Şimdiye kadar ketokonazol için tanımlanan etkileşmeler flukonazol için bildirilmemiştir.

Flukonazol'un immunsupresif hastalarda yukarıda sözü geçen fungal infeksiyonların tedavisinde başarılı sonuçlar vermesi dikkat çekicidir. Kriptokok ve kandida infeksiyonlarında amfoterisin B ' den daha iyi sonuçlar verdiği klinik ve deneysel çalışmalar ile doğrulanmıştır.

Son yıllarda deneysel olarak nötropenik farelerde sistemik C. albicans infeksiyonu oluşturulmuş, deney fareleri infeksiyondan 6 saat sonra iki kez ağızdan 2.5 -10 mg / kg + 80ng IL - 1 oral doz kombinasyonları ile ve yalnız flukonazol ile tedavi edilmiş, flukonazol ve IL-1 ayrı ayrı additif etki gösterirken, kombinasyonların sinerjist etki gösterdiği bildirilmiştir (39).

Cilofungin nötropenik farelerde deneysel olarak oluşturulan sistemik kandidiyaz tedavisinde etkili olmuş, farelerin yaşam süresini % 14.6 oranında, amfoterisin B' nin % 37, flukonazol'un % 50.5 oranında uzattığı bildirilmiştir (7).

Son iki yılda; immunsupresif hastalarda oluşan fungal infeksiyonların tedavisinde amfoterisin B; kriptokok, Aspergillus fu-

migatus'un etken olduğu bronkopulmoner infeksiyonlarda, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* infeksiyonları ve histoplazmoz, blastomikoz, invaziv aspergilloz, kronik granülomatözülü çocuklarda *Exophiala dermatitidis* infeksiyonu, hepatosplenik kandidiyaz tedavisinde kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır (4, 7, 8, 12, 21, 25, 26, 29, 32, 35, 51, 55, 56, 63, 79).

Amfoterisin B + flusitosin kombinasyonu granülositopenik tavşanlarda dissemine kandidiyazın akut, subakut devresinde etkili olduğu halde hastalığın kronik evresinde etkili olmamıştır. Oysa aynı çalışmada bir başka deney grubu flukonazol, itrakonazol, SCH - 39304, SCH - 42427 ile tedavi edildiğinde hastalığın akut ve kronik dönemlerinde de başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir (77).

Amfoterisin B + flusitosin kombinasyonu farelerde meydana getirilen kriptokok infeksiyonunda; deney farelerinin yaşam süresini uzatırken aynı çalışmada; bir başka fare grubunda SCH -39304, itrakonazol ve flukonazol etkili olmamıştır (8).

Amfoterisin B + flusitosin kombinasyonu Hodgkinli bir hastada meydana gelen *C. neoformans* menenjitinin tedavisinde kullanılmış, hastada bir iyileşme görülmemiştir. Omurilik sıvısı ve kanda *C. neoformans* saptanmış, tedaviye cevap alınamayınca hastaya 400 mg / gün / iv flukonazol tedavisi uygulanmış, hasta iyileşmiş omurilik sıvısı ve kanda *C. neoformans*'a rastlanmamıştır (11).

Amfoterisin B + flusitosin kombinasyonu akut dissemine kandidiyaz, pulmoner aspergilloz, dissemine aspergilloz, dissemine fusoriyaz, trikosporoz'in tedavisinde iyi aktivite göstermiştir. Aynı grup hastanın bir grubu flukonazol ve itrakonazol ile de tedavi edilmiş bu iki antifungal de aynı aktiviteyi göstermiştir (2).

Kriptokok menenjiti olan diğer bir hastaya amfoterisin B+ flusitosin kombinasyonu uygulanmış, hastada mikolojik ve serolojik bulgular olumlu olmasına rağmen hastanın kreatinin seviyesi yükselmiş; böbrek toksisitesi şüphesi ve diğer yan etkileri nedeni ile bu tedavi kesilmiş, hastaya bir yıl süre ile 100 mg / gün / oral doz flukonazol verilmiştir. Hasta kriptokok infeksiyonundan kurtarılmıştır (32).

Amfoterisin B + flukonazol kombinasyonu da aspergilloz tedavisinde olumlu sonuç vermiştir (35).

SCH - 39304 deney hayvanlarında *Aspergillus fumigatus* enfeksiyonu üzerine etkili olmuştur. SCH - 39304 granülositopenik tavşanlarda oluşturulan dissemine kandidiyaz'ın akut, subakut ve kronik dönemlerinde başarılı sonuçlar vermiştir (63).

Deneysel ve klinik çalışmalar, immunsupresif hastalarda oluşan çeşitli fungal enfeksiyonların tedavisinde poliyenlerin, siklosporin A almayan hastalarda ketokonazolun, özellikle son yıllarda sistemik fungal enfeksiyonların tedavisinde flukonazolun sıklıkla kullanıldığını göstermektedir. Flukonazolün tedavi başarısızlıkları da kaçınılmazdır. Fakat diğerlerine göre daha az yan etkilerinin görülmesi tedavide avantajdır.

Deneysel çalışmalarda, yeni antifungal bileşiklerin de olumlu sonuçlar vermesi umut vericidir (3, 6, 63, 77).

Antifungal tedavide uygulanan ilaçların doz ve kullanımına yeni yaklaşımlar getirilmeli, antifungallerin diğer ilaçlarla etkileşimi göz önüne alınmalı, klinik ve deneysel çalışmaların sayıları da arttırılmalıdır (53, 60).

Genel olarak baskılayıcı özellikleri ağır basan antifungallerin ne oranda patolojik bozukluklara neden oldukları son yıllarda invitro çalışmalarla aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Bu konuda araştırmalar yoğunlaşmalı antifungal ilacın invivo etkisi hiç olmazsa deneysel çalışmalarda da aydınlatılmalıdır (60, 71, 73).

Özellikle immun sistemi baskılanmış hastalarda güçsüz immun sistemin antifungal ajan tarafından tamamen baskılanması da daha tehlikeli sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle yeni antifungallerin tedavide uygulanmadan önce immun sistem hücreleri üzerine etkileri mutlaka araştırılmalıdır (19, 42, 60, 73).

Bu konuda araştırmalar ilerledikçe yeni antifungaller ve yeni yaklaşımlar ile fungal hastalıklarının tedavisinde başarılı sonuçlar alınabilecek ve antifungal tedavide büyük aşamalar kaydedilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Agarwal A, Gupta A, Sakhiya V., Talwar P., Joshi K., Chugh K.S. : *Acta ophthalmol (Copenh.)*, **69** (3), 402 - 405 (1991).
2. Anaissia E. : *Clin Infect Dis.*, **14** (1) 43 -53 (1992).
3. Andriole, V. T., Minitier, P., George, D., Kordick, D., Patterson, T. F. : *Clin Infect Dis.*, **14** (1) 134 -11938 (1992).

4. Aguirrebengoa, L., Montejo, M., Prieta, R., Uterga, J., Gaztelurrutia, L., Arce, M.D., Aquirre, C., Enferm *Infect. Microbial Clin.*, **10** (2), 97 - 102 (1992).
5. Arilla, M. C. , Carbonera, J. L., Schneider, J., Regulez, P., Quindos, G., Ponton, I., Cisterna, R., *Eur. J. Obstet Gynecol Reprod. Biol.*, **23-44** (1), 77-80 (1992).
6. Back, J.J., Hia, J.F., Abel, S. M. : *Br. J. Dermatol.*, **126** (39), 14-18 5 1992).
7. Bannatyne RM., Cheng, P. C., Fong, I.W. : *Infection*, **20** (3), 168-170 (1992).
8. Bava, A.J., Negroni, R. : *Eur. J. Epidemiol.*, **8** (3), 442-426 (1992).
9. Berry, A. J., Rinaldi, M. G. , Graybil, J.R. : *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **36** (3) 690-692 (1992).
10. Bodey G. P. , Anaissie E. J. : *Opportunistic fungal on fluconazole, 1 Man Fungal diseases*. 1. Richardson, Robert G. II . Series. 616 - 696 1SB 1. 85315.109-5.
11. Bolignano, G., Chindemi, G., Criseo, G. : *Mycoses.*, **34** (1-2), 63-65 (1991).
12. Bradsher, R. W. : *Clin. Infect. Dis.*, **14** (1) 82 - 90 (1992).
13. Brockmeyer, N. H., Hantschke, D., Olbricht, T., Hengge, U. A., Goos, M., *Mycoses.*, **34** (1) 83 - 86 (1991).
14. Buxton M. J., Dubois, D. J. Turner, R. R. , Scalpher, M. J., Robinson, P. A., Searcy, C. : *Journal of infection*, **23**, 17 - 31(1991).
15. Cacciapuoti, A., Loebenberg, D., Parmegiani, R., Antonacci, B., Morris, C., Moss, El Jr., Mengel, F. Jr., Yarosh Tomaire, T., Hare, RS., Miller, G. H. : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **36** (1), 64 - 67 (1992).
16. Coker, R. J., Harris, J. R. : *J. Infect.*, **23** (1), 101 -103 (1991)
17. Costa A. R., Porto E., Pegas JR., dos Reis, VM., Pires M. C., Lacoç C da S., Rodrigues M. C., Muller H., Cuce LC. : *Mycopathologia.*, **115** (1) 1- 8 (1991).
18. Crowle A. J., Elkins, N., May MH. : *Med Microbiol Immunol.*, **180**, 21 - 27 (1994).
19. Dowe P. G : *British Medical Journal*, **300** (24), 793 - 798 (1990).
20. Denning D. W. : *Focus 3 on fungal infections.*, **1- 2** 14 (1993).
21. Dermoumi, H. : *Chemotherapy*, **38** (2) 112 - 7. (1992).
22. Diaz, M., Negroni, R., Montero, G. F., Castro, L.G., Sampaio, S. A., Borelli, D., Restrepo, A., Franco, L., Bran, J.L., Arathoon, E. G., Et al. : *Clin Infect. Dis.*, **14** (1), 68-76 (1992).
23. Dupont B., Drouhet, E. : *Annals Newyork Academy of Sciences* , 564- 570 (1988).
24. Dupont M. D. : *Focus 3 on fungal infections*, **1 - 2**,14 (1993).
25. Edwards, J.E, JR., Filler, S. G. : *Clin. Infect. Dis.*, **14**, 106- 113 (1992).
26. Finke R. : *Mycoses* , **33**, 42 - 54 (1990).
27. Flannary MI., Simmons, D. B., Saba, H., Atus, P., Wallach, P. M., Adelman H. M. : *Intern Med.* **152** (2), 406 - 408 (1992).
28. Galgiani JN. : *Clin. Infect Dis.*, **1**, 100 - 105 (1992).
29. Gallini M. J. : *Clin Infect Dis.*, **14** (1), 235 - 242(1992).
30. Gibaldi M. : *Ann pharmacol.*, **26** (5),709 - 713 (1992).
31. Gil, A., Vavilla, P., Valencia, E., Pintado, V., Dupla, M. L., Khamastha, M. A., Garcia - Puigd Ortiz - Vazquez J. : *Med. J.*, **67** (788), 552 - 588 (1991).
32. Gluck, T., Weber, P., Wiedmann K. H. : *Otsch Med. Wochensch*, **116** (51 - 52), 1955 - 1958) (1991).
33. Isobe, Y., Hatano, H. : *Jpn. J. ophthalmol.*, **36** (1) 23 - 7 (1992).
34. Izzo, E., Piccinino R., Caruso, I., Bisogno, A., Pesce, G. Liberti, A. : *Sci. Med. Farmacol.*, **13** (3 - 4), 173 - 177 (1991).

35. Just - Nubling, Stille W. : *Immun infect.*, **19** (4), 116 - 120: (1991).
36. Kawamori J., Tsuruto, S., Yoshida, T. : *Kansenshogaku zasshi*, **65** (9), 1200 - 1204 (1991).
37. Kawasaki, K., Matsumura, Y., Ogawa, M., Tsuji, A., Matsunaga, T., Goto, S. : *J. Antibiot.*, **44** (5), 552 - 561 (1991).
38. Krcmery, V. Jr., Koza, I., Hornikova, M., Fuchsberger, P., Spanik, S., Mardiak, J., Sufliarsky, J., Blahova, M., Savko, V., Migom C. : *Chemotherapy*, **37** (5) 343 - 345 (1991).
39. Kulberg, B.J., Vant Wout J. W., Poell, R. J., Van Furth, R. : *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **36** (6). 1225 - 1229. (1992).
40. Livni, E., Fischman, A. J., Ray, S., Sinclair J., Elmaleh, D. R., Albert, N. M., Weiss S., Correia J. A., Webb, D., Dahl, R. et al. *Int. J. Rad. Appl. Instrum.*, (B), **19** (2) 191 - 199 (1992).
41. Loroche, R., Dupont, B., Touze, J.E., Taelman H., Bogaerts J., Kadio, A. M., Pele, P., Latif A., Aubry, P., Durbec J. P. : *J. Met. Vet. Mycol.*, **30** (1), 71 - 78 (1992).
42. Mat, M. C., İşçimen A., Tüzün, Y. : *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*, **26** (2), 113 - 120 (1992).
43. Mehta, R. T., Mehta, K., Lopez - Berestein G., Juliana, R. L. : *Infection and Immunity*, **47** : 429 - 433 (1985).
44. Meunier, F., Aoun, M., Bitar, N. : *Clinical Infectious. Diseases*, **14** (1), 120 - 125 (1992).
45. Meunier, F., Aoun, M., Gerard M. : *Reviews of Infectious Diseases*, **12** (3), 364 367, (1990).
46. Milliken, S. T., Powles, R. L. : *Reviews of Infectious Diseases*, **12** (3), 374 - 377 (1990).
47. Mistlbergen, A., Graft, B. : *Klin. Monatsbl. Augenheikd*, **199** (6), 446 - 449 (1991).
48. Marrow, J. D. : *Am. J. Med. Sci.*, **302** (2) 129 - 132 (1991).
49. Nelson, R. D., Quie P. G. , Simmons R. L. : *The Journal of Immunology*, **115** (6) 1650 - 1656 (1975).
50. Norden, G., Bjorck., S., Persson, H., Sualander, C. Li XG., Edebo L. : *Scand. J. Infect. Dis.*, **23** (3) 377 - 382 (1991).
51. Patterson, T. F., George, D., Minitier P., Andriole, V. T. : *J. Infect. Dis.*, **164** (3), 575 - 580 (1991).
52. Pawelec, G., Jaschonek, K., Ehninger, G. : *J. Immunopharmacol.*, **13** (7), 875 - 879 (1991).
53. Perfect J. R., Granger, D. L., Durack D. T. : *J. Infect. Dis.*, **156** (2) 316 - 323 (1987).
54. Philip Rhodes, MB, FRCS. : **28**, 1802 - 1805 (1983).
55. Powderly, W. G. : *Clin. Infect. Dis.*, **14** (1), 54 - 9 (1992).
56. Powderly, W. G., Saag M. S., Cloud C. A., Robinson, P., Meyer, R. D., Jacobson, J. M., Graybill, J. R., Sugar, A. M. MC., Auliffe, U. J. Follansbee, S. E., et al. *Engl. J. Med.*, **326** (12) 793 - 798 (1992).
57. Pr - mod, M., Gudrun Just. : *Diagnosis and Therapy of Systemic Fungal Infections*, K. Heimberg, P. Meyer Rawer Press. Ltd. 71 - 77 (1989)
58. Propst T., Vogel Propst A., dietze, O. Braunsteiner, H. : *Clin. Investing*, **70** (1) 55 - 58 (1992).
59. Quabeck K , Muler K. D., Beelen D. W., Dermoumi, H., Kolbel, M., Kraft, J., Schaefer U. W. : *Mycoses*, **33**, 19 - 26 (1990).

60. Rolides, E., Walsh, T. J., Rubin, M., Venzon, D., Pizzo, P. A. : *Antimicrobiol Agents and Chemot.*, **34**, 196 - 201 (1990).
61. Roig, P., Carrassa, R., Salavert, M., Nieto, H., Bernacer B., Rodriguez, M., Navarro V, *Rev. Clin. Esp.*, **190** (3) 125 - 7 (1992).
62. Saag, M. S et all, *N. Eng. J. Med.*, **326**, 83 - 89 (1992).
63. Schmitt, H. J., Edwarsa, P., Andrade, . N. Y., Armstrong, D. : *Chemotherapy*, **38** (2) 118 - 126 (1992).
64. Schweigart, U., Allescher, H. D. : *Mycoses*, **33**, 37 - 41 (1990).
65. Tausch, I, Pertschy, J., Reinke, P., Zieglen - Bohme H. : *Mycoses*, **33** (1) 27 - 31 (1990).
66. Terirel, C., Hughes, C. E. : *Mayo. Clin. Proc.*, **67** (1), 69 - 91 (1992).
67. Tett, S., Carey, D., Lee, H. S. : *Med. J.*, **156** (5), 365 (1992).
68. Thomas, J.W., Philip, A. D. : *Diagnosis and Therapy of Sytemic Pungal Infections*, K. Holmberg., P. Meyer. Raven press. Ltd. 47 - 69 (1989).
69. Tirabochi, I., Casas, P., Pikielny, R., Scattini, G., Micheli, F. : *Eur. Neurol.*, **32** (2) 70 - 73 (1992).
70. Tollemar, J. : *Köngl. Carolinska Medico Chirurgiska Institue Stockholm*, **15** (26), 30 - 33 (191).
71. Van den Brock, P. J. : *Reviews of Infectious Diseases* , **11** (2) 213 - 245 (1989).
72. Van Etten, V., Rhee, N., Van Kampen K. M., Baker - Woudlenberg, IA. : *Antimicrob Agent. Chemother.*, **35** (11) 2275 - 2281 (1991).
73. Van't Wout, JW., Meyenaar, I., Linde, I., Poell, R., Mattie, H., Furth, R.V. : *J. Antimicrobial Chem.*, **25**, 803 - 811 (1990).
74. Venditti, M., De Bernardis, F., Micozz, A., Pontieri E., Chirletti, P., Cassone, A., Martino, P. : *Clin. Infect. Dis.*, **14** (2), 422 - 426 (1992).
75. Volf, J. E., Massaf, S. E. : *Infection and Immunity*, **58** (5), 1296 - 1300 (1990).
76. Wade, J. C. : *Focus 3 on fungal infections*, **13** (1993).
77. Walsh, T. J., Lee, J. M., Roilides, E., Francis, P., Bacher, J., Lyman, C. A., Pizzo, P. A. : *Clin. Infect. Dis.*, **14**, 139 - 147 (1992).
78. Warnock, D. W. , Rihardson, M. D. : *Clin. Infect. Dis.* **14** (1), 120 - 125 (1992).
79. Wheat, L. J.: *Clin. Infect. Dis.*, **14**, 91 - 99 (1992).
80. Wingard, J. R., Merg, W. G., Rinaldi, MG., Johnson, T. R., Karp, J. E., Saral, R. : *N. Eng. J. Med.*, **325** (18), 1274 - 1277 (1991).
81. Witt, M. D., Bayer, A. S. : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **35** (12), 2481 - 2485, (1991).
82. Yoshimatsu, T., Onizuka, O. Matsumota, T., Tsuda, T. : *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.*, **29** (10), 1292 - 1297 (1991).

112
MAY 1993
ECONOMIK ENERJİ
KUTUPHANESİ