

SİSTEMİK MANTAR ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNDE YENİ HEDEFLER VE YENİ BİLEŞİKLER

NEW TARGETS AND NEW COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF SYSTEMIC FUNGAL INFECTIONS

Canan KUŞ

Mehmet ALP

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı,

06100 Tandoğan ANKARA-TÜRKİYE

ÖZET

Sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisi 1953 yılında amfoterisin B'nin keşfi ile mümkün olmuştur (1). Daha sonra bunu, 1957'de flusitozin (2), 1960'lardan sonra da azoller ve türevleri ile triazololler (3) izlemiştir. İmmun sistemi baskılanmış bireylerde hastalığın daha ciddi bir boyut kazanması, nüks ihtimalindeki artış sistemik tedaviyi gerekli kılmaktadır. Mevcut antifüngerlerin toksik etkilerinin olması ve rezistans gelişimi gibi nedenlere bağlı olarak sistemik antifungal ilaçlara duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır (4,5). Günümüzde yeni antifungal bileşiklerin sentezlenmesi yönünde artan ilginin nedenleri arasında AIDS vakalarının sayısındaki hızlı artış, kemik iliği ve organ transplantasyonları, antineoplastik ilaç kullanımı, uzun süreli kortikosteroid kullanımı ve hatta rastgele antibiyotik kullanımı gibi immün sistemin baskılanması sonucu fırsatçı enfeksiyonların görülme sıklığındaki artış sayılabilir (6-8). Normal bireylerdeki sistemik mantar enfeksiyonundaki artış da bu açıdan değerlendirilmesi gereken bir diğer konudur. Bu nedenlerden dolayı özellikle sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisine yönelik yeni bileşiklerin araştırılması hız kazanmaktadır. Bu makalede fırsatçı enfeksiyonlar, bu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlar, yeni ve daha seçici antifungal bileşiklere ulaşmak üzere antifungal hedefler ve son yıllarda bu alanda yapılan çalışmalar yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Fırsatçı enfeksiyonlar ve tedavileri, sistemik mantar enfeksiyonları, antifungal hedefler, antifungal bileşikler*

ABSTRACT

The treatment of systemic fungus infections has been possible with the discovery of amphotericin B (1). This was followed by the discovery of flucytosine in 1957 (2) and after 1960's azoles and their derivatives in addition to triazoles (3). The fact that the illness gets more serious in patients whose immune system has been depressed has made it necessary to treat it with systemic treatment due to the

increase in the probability of recurrence. The need for systemic antifungal medications has been increasing steadily because the existent antifungal medications have many toxic side effects and because the resistance to these medications have been getting stronger (4,5). The reasons for the need to synthesise new antifungals lately can be listed as the rapid increase in the number of AIDS patients, bone marrow, organ transplants, the use of antineoplastic medications, the prolonged use of corticosteroids and the haphazard use of antibiotics, which depress the immune system and, therefore cause opportunistic infections to increase in systemic fungus infections in healthy individuals. As a results of all, the research for the synthesis of new compounds has been rise on this field. In this rewieved takes a look at opportunistic infections, the medications used to cure these infections, and outlines the new objectives to come up with more selective antifungal compounds and the recent research done in this field.

Key Words : Opportunistic infections and their treatment, systemic fungus infections, antifungal targets, antifungal compounds

GİRİŞ

Antifungal bileşikler terapötik etkilerine göre iki ana grup altında sınıflandırılabilirler. Bunlardan ilkinisi sistemik etkisi olmayan direkt yüzeysel mantar enfeksiyonlarında kullanılan "topik antifungal bileşikler" diğerini ise sistemik mantar enfeksiyonlarında kullanılan "sistemik antifungal bileşikler" oluşturmaktadır. Özellikle immun sistemi baskılanmış bireylerde hastalığın daha ciddi bir boyut kazanması, nüks ihtimalindeki artış sistemik tedaviyi gerekli kılmaktadır, buna bağlı olarak da sistemik antifungal ilaçlara duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır (4,5). Bu nedenle sistemik antifungal bileşikler yönünden konu ele alınıp bu açıdan son gelişmelerin araştırılmasına özen gösterilmiştir.

Amfoterisin B'nin 1953 yılında keşfi ile sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisi mümkün olmuştur (1). Daha sonra bunu, 1957'de flusitozin (2), 1960'larda azoller ve triazoller izlemiştir (3). Günümüzde sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde en çok kullanılan antifungal ilaçlar; amfoterisin B, amfoterisin B'nin lipid formülasyonları, 5-fluorositozin ve azol grubu ilaçlardan ise mikonazol, ketokonazol, flukonazol ve itrakonazoldür. Flukonazol, *Candida krusei* ve *Candida glabrata*'nm neden olduğu enfeksiyonlar hariç pek çok kandida enfeksiyonunun tedavisinde amfoterisin B kadar etkilidir (9). Azol grubu bir antifungal ilaç olan itrakonazol, asperjilozis, blastomikozis ve histoplazmozis tedavisindeki kullanımının yanı sıra *in vitro* ortamda pek çok *Candida* türlerine karşı da geniş bir etki spektrumuna sahiptir (10). Aynı zamanda flukonazol'e duyarlı ya da dirençli *Candida* suşlarına karşı da *in vitro* ortamda etkili olduğu bildirilmektedir (11,12). İtrakonazol'ün hidrokispropil- β -siklodekstrin

solusyonundaki formülasyonu ile oral absorpsiyonunun artması (13,14) ve ilerlemiş AIDS vakalarında tablet alım güçlüğü nedeniyle özellikle AIDS'li hastalarda önemli olabileceği bildirilmektedir (15). Ketokonazol, flukonazol ve diğer azol grubu ilaçlar -özellikle flukonazol, amfoterisin B'den daha az toksik olması ve sistemik enfeksiyonların önlenmesinde (16) ve AIDS'li hastalarda mukozal kandidiyazis ve kriptokokkal menenjit tedavisinde (17) önemli bir yer tutması nedeniyle- amfoterisin-B'ye alternatif olmuşlardır. Ancak son çalışmalar, fungusların bu ilaçlara karşı rezistans geliştirdiğini göstermektedir (18-21). Günümüzde yeni antifungal bileşiklerin sentezlenmesi yönünde artan ilgi AIDS vakalarının sayısındaki hızlı artış ve immun sistemi baskılanmış bireylerde görülen enfeksiyonlar ile açıklanabilir (22). Örneğin HIV (Human Immunodeficiency Virus) pozitif bireylerin % 90'ı hastalıkları süresince bir fungal enfeksiyona maruz kalmaktadır (23). Yeni antifungal bileşiklere duyulan ilginin nedenleri arasında, kemik iliği ve organ transplantasyonları, antineoplastik ilaç kullanımı, uzun süreli kortikosteroid kullanımı ve bilinçsiz antibiyotik kullanımı gibi immun sistemin baskılanması sonucu fırsatçı enfeksiyonların görülme sıklığındaki artış da sayılabilir (24). Normal bireylerde de sistemik mantar enfeksiyonundaki artış, bu açıdan değerlendirilmesi gereken bir diğer konudur.

Fungal enfeksiyonların tedavisi birkaç sınıf ilaç ile sınırlı kalmaktadır. Polienler toksik etkilere sahiptir ve tatbik yolunda irritasyona neden olurlar. Azol grubu ilaçlar da ise rezistans gelişiminin gözlenmesi ve bazı azollerin sınırlı etki spektrumuna sahip olması fungal enfeksiyonların tedavisinde yeni etki mekanizmasına sahip ilaçların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır ve araştırmacıları yeni antifungal bileşikler üzerinde çalışmaya yönlendirmektedir.

FIRSATÇI ENFEKSİYONLARA NEDEN OLAN PATOJENLER

AIDS'li hastalarda görülen en yaygın fırsatçı enfeksiyonlar arasında kandidiyazis, kriptokokkozis, atipik mikobakteriyozis, toksoplazmozis ve *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) sayılabilir (23,25). PCP, AIDS'li hastaların ölümüne neden olan birincil enfeksiyondur (26). Bu enfeksiyonlar genellikle hastalığın ilerleyen safhasında, CD4⁺ T-hücre düzeyleri 200 mm³/ml hücrenin altına düştüğünde görülmektedir (25). AIDS hastalarında çeşitli fırsatçı enfeksiyonlara ait pek çok rapora rastlanmaktayken üriner sistem enfeksiyonlarına ait raporlar fazla değildir (27). Bu alanda yapılan az sayıdaki çalışmada, HIV enfekte bireylerde görülen üriner sistem enfeksiyonunda *Escherichia coli*'nin baskın olmadığı ancak enterokoklara ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya sıklıkla rastlandığı yönündedir (28). Günümüzde AIDS hastalarında *P. carinii*'ye karşı kullanılan ilaçlar etki ya da toksisite problemleri nedeniyle

sınırlıdır. Pek çok sağlıklı bireyin erken yaşlarda *P. carinii*'ye maruz kalması (29) nedeniyle geniş çapta immunizasyon mümkün değildir. Ancak risk oranı yüksek olan bireylerin, örneğin; CD4 değerleri > 500 olan HIV-pozitif hastalar, yeni teşhis edilmiş kanserli hastalar, organ transplantasyonu yapılmış hastalar ya da immun fonksiyonlarının çoğu durmuş hastaların immunizasyon ile pnomosistozis'e karşı koruma sağlanabileceği, hastalığın geciktirilebileceği veya şiddetinin azaltılabileceği düşüncesi ile çalışmalar yapılmaktadır. Bu alandaki ilk çalışmalar 1970'li yıllara dayanmaktadır (30). 1973 yılında yapılan bir araştırmada, immun yetersiz bireylerde önemli bir sonuç elde edilememiş ancak sonraki yıllarda fareler üzerinde yapılan çalışmalarda canlı *P. carinii*'nin intratrakeal inokülasyonu ile olumlu sonuçların elde edildiği bildirilmiştir (31,32). Son yıllarda immunizasyon çalışmalarının olumlu sonuçlar vermiş olması, mikroorganizmanın neden olduğu enfeksiyonun profilaksisinde ve tedavisinde immunolojik yaklaşımların ışık tutabileceği yönündedir (33).

Cryptococcus neoformans insanlarda ve hayvanlarda enfeksiyona neden olan bir patojendir. Ancak bu enfeksiyon sonucu ölüm nadiren görülmektedir. *C. neoformans* ile vücudun tamamı etkilemekle birlikte özellikle akciğerler, SSS, deri, prostat ve gözler enfekte olmaktadır (17). AIDS, lenfoma ve lösemi gibi immün sistemin baskılandığı durumlarda kriptokokkozis önem arz etmektedir (17). Kriptokokkozis tedavisinde genellikle amfoterisin B-flusitozin kombinasyonu tercih edilmektedir (34). Ancak her iki ilacın da toksik etkileri söz konusudur. Amfoterisin B'nin nefrotoksik etkisi % 80 hastada gözlenmektedir (35). Buna ilave olarak lökopeni, trombositopeni vb. yan etkileri de söz konusudur. Gerek toksik etkileri gerekse oral absorpsiyondaki yetersizlik kriptokokkozis ve diğer fırsatçı enfeksiyonların tedavisinde yeni sistemik antifungal ilaçlara olan ihtiyacı göstermektedir.

Sitomegalovirüs (CMV) ise organ transplantasyonlarından sonra en sık rastlanan patojendir (36). Bu patojenin neden olduğu enfeksiyonun profilaksisinde en iyi sonuçlar uzun süreli gansiklovir uygulaması ile elde edilmiştir (37). Gansiklovir, oral olarak 3g/gün doz ile kullanıldığında (38) AIDS'li hastalarda ve CD4 düzeyi 100 cells/mL'nin altındaki hastalarda, CMV enfeksiyonunun önlenmesinde etkili bulunmuştur (39,40). Uzun süre iv gansiklovir tedavisine bağlı olarak AIDS'li hastalarda gansiklovir-rezistan CMV suşları meydana gelebilmektedir (41). Bu duruma organ transplantasyonunun ardından sürdürülen tedavi ile daha az rastlanmakla birlikte transplant alıcılarında gansiklovir rezistansına ait raporlar da mevcuttur (42).

Mycobacterium marinum'un böbrek ve akciğer transplantasyonunu takiben çeşitli enfeksiyonlara neden olduğu tespit edilmiştir (43). Bu enfeksiyonların tedavisinde trimethoprim-sulfametoksazol = etambutol > klaritromisin>minosiklin>amikasin sırası ile önerilmekte olup rifampin marjinal olarak etkilidir. *M. marinum*, izoniazid'e dirençlidir (44). Cerrahi müdahaleyi takiben ethambutol, azithromisin ve minosiklin tedavisi ile nüks ihtimalinin azaldığı bildirilmektedir (45).

Çocuklar, yaşlılar ve HIV enfekte hastalarda, non-tüberküloz bir mikobakterium olan *Mycobacterium avium*'un neden olduğu fırsatçı enfeksiyonun görülme oranı giderek artmaktadır. Günümüzde *M. avium*'un neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde amikasin, rifampin, etambutol ve klaritromisin önerilmektedir (46-50). Ancak ethambutol günümüzde rutin olarak kullanılmamaktadır. Rezistans oluşumundan kaçınmak için tercih edilen kombinasyon klaritromisin veya amikasin ile etambutol ve rifampin ya da rifabutin gibi bir rifamisin türevidir (47,49). Horgen ve ark., (50,51) amikasin, rifampin ve klaritromisin'in doza bağımlı, sparfloksazin ve klofazimin'in ise ilaç konsantrasyonundan bağımsız olarak postantibiyotik etkiye sahip olduğunu bildirmektedirler.

Tüberkülozdan sonra en yaygın fırsatçı enfeksiyonlar olan salmonellozis, isosporiazis, serebral toksoplazmozis ve bakteriyal pneumonia, trimethoprim-sulfametoksazol (co-trimoksazol) tedavisi ile önlenmektedir ve ölümcül sepsise neden olan bu patojenler co-trimoksazol'e duyarlıdır (52).

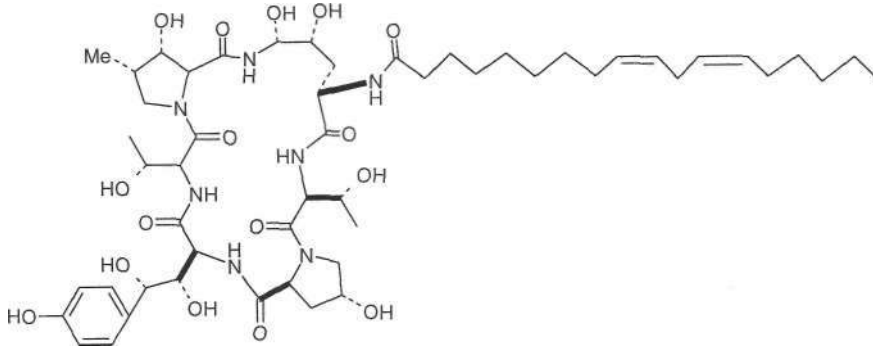
ANTIFUNGAL HEDEFLER VE YENİ BİLEŞİKLER

Yeni sistemik antifungal ilaçlara ulaşmada aranabilecek kriterler arasında fungal hücre duvarı biyosentezini inhibe etmek, amfoterisin B'den daha etkili, güvenilirliği flukonazol ile kıyaslanabilir ve *in vitro* ve *in vivo* fungisidal aktiviteye sahip olmak yer alabilir. Ancak etkili bileşiklere ulaşmada ele alınması gereken önemli diğer bir konu ise yeni etki mekanizmalarının araştırılması yönünde olacaktır. Bu da fungus hücre yapısının ve metabolik yollarının detaylı olarak incelemesi ile mümkün olabilecektir.

Fungus hücreleri bakteri hücrelerinin (prokaryotik) aksine, memeli hücresi gibi ökaryotiktir. Bu nedenle antifungal ilaçlar antibakteriyal ilaçlar ile kıyaslandığında daha toksiktirler. Günümüzde yeni ve etkili antifungal ilaçlara ait çalışmalar sürdürülmekte olup hücre yapılarındaki benzerlikten kaynaklanan bu toksisiteyi ortadan kaldırabilmek için fungus ve memeli hücreleri arasındaki farklar göz önünde bulundurulmakta ve fungus hücresi için

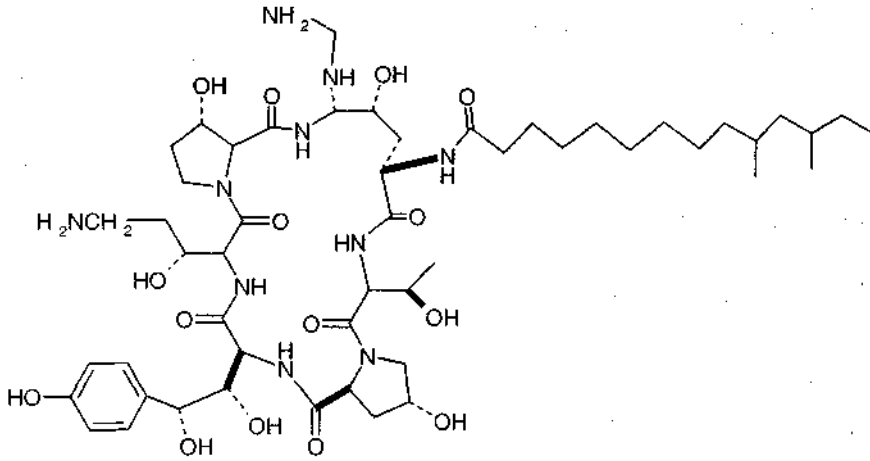
seçici etki mekanizmalarına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu mekanizmalar ve etkili antifungal bileşiklere ulaşmak üzere yapılan çalışmalar aşağıda yer almaktadır.

Fungus hücre duvarındaki spesifik bileşenlerin sentezinde rol oynayan enzimler insan hücresinde bulunmadığı için pek çok fırsatçı enfeksiyonun tedavisinde hedef teşkil etmektedir (53). Fungus hücre duvarının % 60'ını polisakkarid β -glukan oluşturmaktadır ve bunun fungus hücresini çevre şartlarına karşı koruduğu düşünülmektedir. Polisakkarid β -glukanın yanı sıra manno proteinler ve kitin gibi biyopolimerik yapılar da hücre duvarında bulunmaktadır ve bunların biyosentezlerinin inhibisyonu funguslar için seçici olmaktadır, çünkü burada rol oynayan enzimlerin karşılığı insan hücrelerinde mevcut değildir. 1970'lerde bulunmuş olan echinocandinler (Formül 1) ve benzeri siklik lipopeptidler, 1,3- β -D-glukan sentetaz'ın güçlü inhibitörleri olup hayvanlar üzerinde önemli bir toksisitelerinin olmadığı bildirilmektedir (54). LY 303366, flukonazol ve itrakonazole rezistan *Candida* ve *Aspergillus* türleri de dahil olmak üzere pek çok *Candida* ve *Aspergillus* türlerine karşı *in vitro* ortamda ($MIC = 0.08-5.12 \mu\text{g/ml}$) ve hayvan modellerinde mükemmel etkiye sahip ve halen Faz II klinik çalışmaları devam eden bir echinocandin türevidir (18,55). FK-463 de Faz II klinik çalışmaları devam eden bir diğer echinocandin türevidir (18).



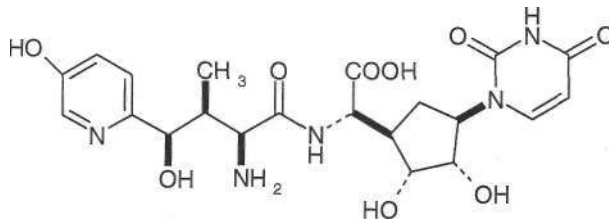
Formül 1: Echinocandin B

Pneumocandinler, echinocandin analogu olup siklik heksapeptid yapısındadırlar. Bu grup bileşikler de 1,3- β -D-glukan sentetaz'ın güçlü inhibitörleridir (56). *P. carinii*'ye karşı etkili olmaları nedeniyle pneumocandinler adını almış olmalarına rağmen *Candida* ve *Aspergillus* türlerine karşı da etkilidirler (56). MK-0991 (L-743872)'m (Formül 2) flukonazole duyarlı ve rezistan *Candida* türleri karşı *in vitro* ortamda $\leq 0.004-0.03 \mu\text{g/ml}$ MIC değerine sahip, hayvan modellerinde ise asperjilozis, kandidiyozis ve kriptokokkozis tedavisinde mükemmel etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (18,57,58). Halen faz III klinik çalışmaları devam etmektedir (18).



Formül 2 : MK 0991 (L-743872)

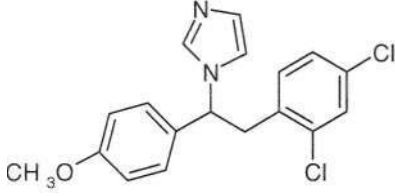
Nikkomisinler ve polimiksinler (nükleotid-peptid antibiyotikler) ile fungus hücre duvarının majör bileşenlerinden biri olan N-asetilglukozamin'in polimerizasyonunu katalizleyen kitin sentetaz enziminin kompetatif inhibisyonu mümkün olabilmektedir (18). Dolayısı ile bu enzimin inhibisyonu antifungal ilaç dizaynında önemli bir hedef olarak karşımıza çıkmaktadır (53). Nikkomisin Z (SP-920704)'nin (Formül 3) *in vitro* ve *in vivo* *Coccidioides immitis* ve *Blastomyces dermatitidis*'e karşı oldukça etkili, *Candida albicans*, *C. neoformans* ve *Histoplasma capsulatum*'a karşı ise makul bir etkiye sahip olduğu (59), flukonazol veya itrakonazol ile kombine kullanımda ise *Candida* türleri, *C. neoformans* ve *Aspergillus fumigatus*'a karşı *in vitro* ve *H. capsulatum*'a karşı *in vivo* sinerjik etki gösterdiği bildirilmektedir (59,60).



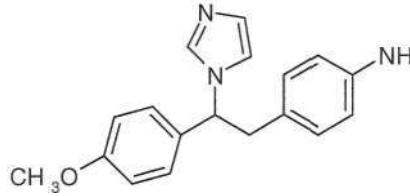
Formül 3 : Nikkomisin Z

Ergosterol pek çok fungusta birincil sterol olarak bahsedilmekle birlikte tüm funguslar tarafından sentezlenmez. Ayrıca ergosterol sentezi sadece funguslara da özgü değildir. Ancak fırsatçı enfeksiyonlara neden olan pek çok fungus ergosterolü birincil sterol olarak sentezlemektedir. Azoller, lanosterolün ergosterole çevrilmesinden sorumlu olan fungal sitokrom P₄₅₀ 3A'ya bağımlı C 14-demetilaz enzimini inhibe ederler. Böylece fungal hücre membranında ergosterol biyosentezi durdurulmuş olur (53).

Östrojenik aktiviteye sahip non-steroidal bir hormon olan dietilstilbestrole yapısal benzerliklerinden dolayı 1,2-diariletan yapısı taşıyan imidazol türevlerinin lanosterol ve ergosterol biyosentezinde rol oynayan enzimleri etkiledikleri hipotezinden hareketle yapılan çalışmada 1-(1H-imidazol-1-il)-1,2-diariletan türevleri insan patojenik funguslarına karşı inhibitör etkiye sahip bulunmuşlardır (61). Aşağıda formülleri (Formül 4,5) yer alan türevlerin

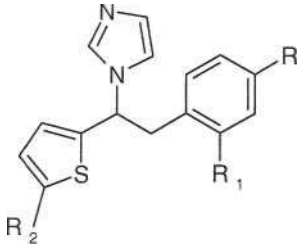


Formül 4



Formül 5

mikonazol, ketokonazol ve bifonazol ile kıyaslanabilir antifungal aktivite sergiledikleri bildirilmektedir (62). Bu türevlerde yer alan fenil halkalarından bir tanesi pirrol ya da tiyofen ile yer değiştirildiğinde antifungal aktivitenin azaldığı, ancak 5-sübstitüe tiyofen ile *Candida* türlerine ve *C. neoformans'a* karşı etkili türevlere ulaşıldığı, fenil halkasında yer alan 2,4-dikloro ve 4-amino sübstitüentlerinin antifungal aktivite için gerekli olduğu bildirilmektedir. Bu yeni imidazol türevlerinin (Formül 6,7) ancak referans bileşiklerle eşdeğer toksisiteye sahip oldukları da bildirilmektedir (63).

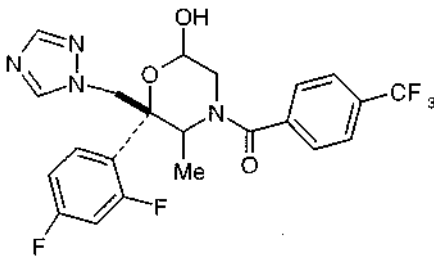


Formül 6

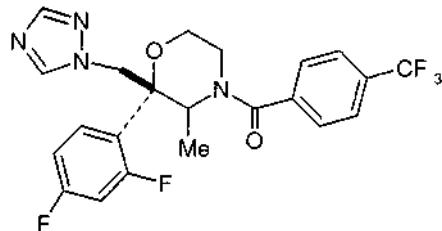


Formül 7

Morfolin halkasının etkili antifungal bileşiklerin yapısında yer almasından hareketle tasarlanan UR-9746 (Formül 8) ve UR-9751 (Formül 9) kodlu azol türevi bileşiklerin (64) *in vitro* antifungal aktivitelerinin flukonazol ile kıyaslanabilir olduğu (65) ve aynı zamanda bu türevlerin oral olarak koksidioidomikozis'e karşı etkili oldukları da bildirilmektedir (66).

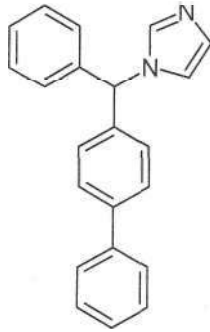


Formül 8 : UR-9746

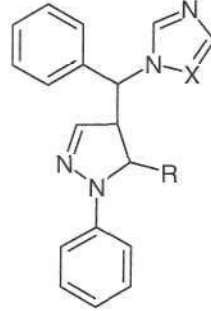


Formül 9 : UR-9751

Topik olarak mikoz ve dermatomikoz tedavisinde kullanılan azol türevi bir ilaç olan bifonazol (67) molekülü (Formül 10) üzerinde, yapısal modifikasyonlar ile daha etkili türevlere ulaşmak üzere yapılan çalışmalarda fenil halkalarından bir tanesi pirrol çekirdeği ile yer değiştirdiği zaman *in vitro* oldukça iyi antifungal aktivite elde edildiği bildirilmiştir (67,68). Menozzi ve ark., (69) alifatik ya da aromatik süstitüe fenil pirazol türevlerinin antimikotik, antibakteriyal ve anti-HIV-1 etkilerini incelediklerinde bifenil yapısının fenilpirazol ile yer değiştirmesi ile (Formül 11) antimikotik etkinin azaldığını, en etkili türevin pirazol halkasının 1 ve 5. konumlarında aromatik halkalar taşıyan türev olduğunu, hacimli alkil grupları ile de iyi etkilerin elde edildiğini ve imidazol halkası triazol ile yer değiştirdiğinde zayıf antimikotik elde edildiğini ve bu bulguların mevcut azol antifungal bileşikler ile yapılan moleküler modelleme çalışmaları (68) ile uyumlu olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, diğer bir çalışmalarında ise izoksazol ve pirimidin çekirdeklerini taşıyan bifonazol analoglarını sentezlemiş ve etkileri araştırdıklarında bu yeni türevlerin yeterli antifungal etkiye sahip olmadıklarını bildirmişlerdir (70).



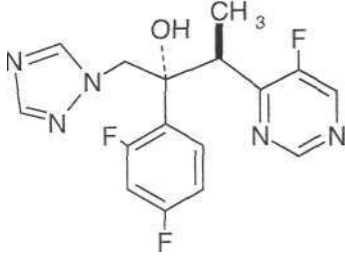
Formül 10 : Bifonazol



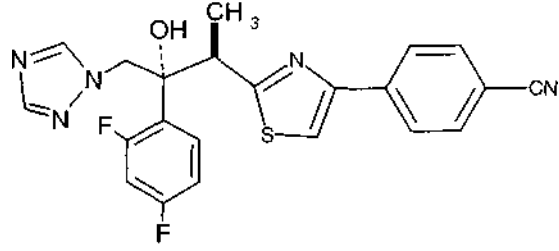
Formül 11 : X=CH,N

R= H, CH₃, C₂H₅, (CH₂)₂CH₃,
CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, Ph

Vorikonazol (UK-109-496) (Formül 12) klinik öneme sahip tüm patojenler de dahil olmak üzere oldukça geniş bir antifungal spektruma sahip Faz III klinik denemeleri devam eden yeni bir azol türevidir (18,71). Halen incelemeleri devam eden diğer azol türevleri ise BMS-207147/ER-30346 (Formül 13), SCH-56592 (posakonazol) (Formül 14), TAK-187, UR-9746, UR-9751, UR-9825, T-8581, SYN-2835, SYN-2869, SYN-2903, SYN-2921 ve SSY-726'dır (72-76).

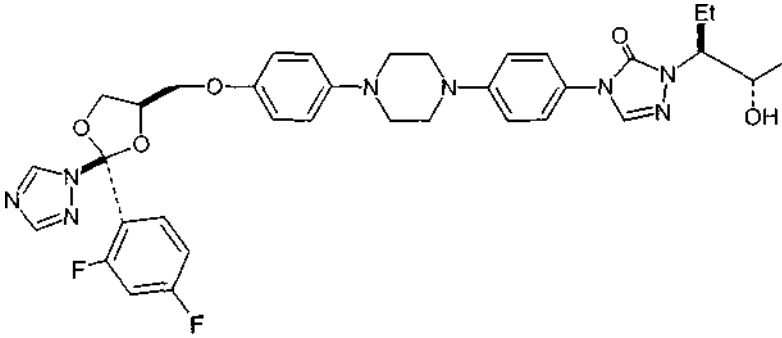


Formül 12 : Vorikonazol



Formül 13 : ER-30346

Vorikonazol yapıca flukonazol'e benzemektedir ve *Aspergillus* türleri de dahil olmak üzere *in vitro* ve *in vivo* geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Vorikonazol'ün oral ve iv formülasyonlarının beyin omurilik sıvısı da dahil olmak üzere vücut sıvılarına oldukça iyi dağıldığı bildirilmiştir (72). BMS-207147 (ER-30346) (Formül 13) de, *Candida* türleri, *C. neoformans*, *A. fumigatus* ve *Trichosporon beigelli*'ye karşı mükemmel *in vitro* ve *in vivo* etkilere sahip bir triazol türevidir (74,75). SCH-56592 (Formül 14), *in vitro Candida* ve *Aspergillus* türlerine karşı mükemmel, hayvan modellerinde ise pulmoner blastomikozis, sistemik kandidiyozis ve sistemik koksidioidomikozis'e karşı potent etkiye sahip bir triazol türevi olarak bildirilmektedir (77-79).



Formül 14 : SCH-56592 (posakonazol)

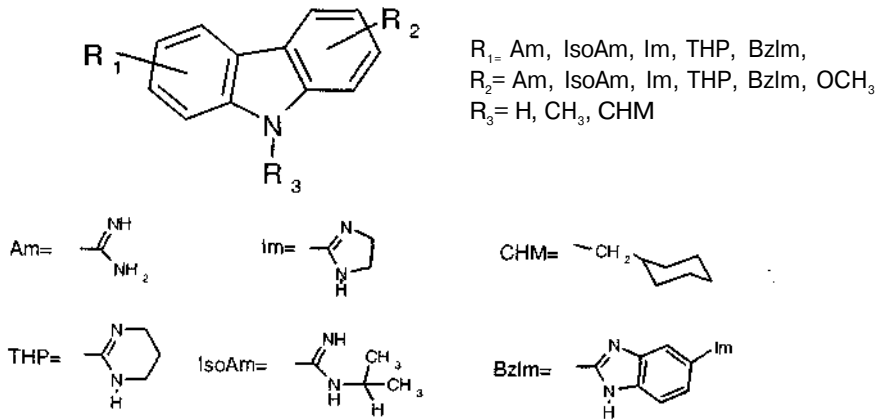
Topoizomerazlar sadece funguslar değil insanlar da dahil olmak üzere hem bitkiler hem de hayvanlarda bulunmaktadır. Topoizomerazların bakterilerdeki prokaryotik karşılığı DNA-jirazdır ve kinolon grubu antibakteriyal ilaçlar bu enzimin inhibisyonunda oldukça etkilidir. Son gelişmeler belirli inhibitörlerin fungal Topoizomeraz I için selektif olduğunu ve fungal büyümeyi durdurduğunu göstermektedir (80,81). Pentamidin (Formül 15) ve analoglarının kesin etki mekanizmaları henüz açıklanamamış olmakla birlikte bu tip moleküllerin öncelikle DNA çift sarmalının AT'ce zengin minor kavitesine bağlandıkları (82-89), daha sonra da topoizomerazlar ve nükleazlar gibi DNA'ya bağımlı enzimleri inhibe ettikleri (82,90-92) düşünülmektedir.



Formül 15 : Pentamidin

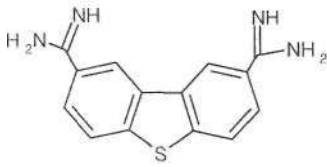
Dikatyonik moleküllerin antimikrobiyal etkileri 1930'lardan bu yana çalışılmaktadır (93). Bu türevlerin *Cryptosporidium parvum* (94), *Giardia lamblia* (95), *Leishmania spp.* (96), *Plasmodium spp.* (96), *P. carinii* (86,97,98), *Toxoplasma gondii* (99), *Trypanosoma sp.* (100), *C. albicans* (101-103), *Aspergillus sp.* (101-103), ve *C. neoformans'a* (101-103) karşı etkileri araştırılmıştır. Bu diamidin türevleri geniş bir etki spektrumuna sahip olmalarına rağmen bu sınıftan sadece pentamidin (Formül 15) klinik kullanıma sahiptir. Pentamidin klinikte AIDS'li hastalarda görülen PCP tedavisinde tercih edilmektedir ve bunun yanı sıra *Afrikan trypanosomiasis* ve antimonya rezistans leishmaniasis'e karşı da kullanılmaktadır (104). Ancak pentamidin'in ciddi yan etkilere sahip olması klinikteki kullanımını kısıtlanmaktadır.

Patrick ve ark., (105) karbazol yapısı taşıyan dikatyonik moleküllerin (Şekil 1) potent anti-PCP aktivitesine sahip olduklarını bildirmektedirler. Bileşiklerin çoğunun pentamidinden daha etkili olduğu ve bu gruptan sadece iki bileşiğin ratlarda toksisite gösterdiği de bildirilmektedir.

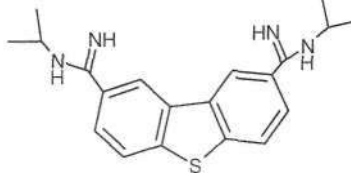


Şekil 1 : Karbazol türevi dikatyonik bileşikler

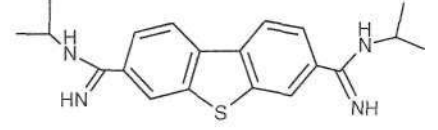
Aşağıda formülleri yer alan dikatyonik dibenzotiyofen türevlerinin (Formül 16-18) pentamidinden daha etkili oldukları ve hatta iv tatbik ile pentamidin dozunun yarısından daha düşük dozda etki gösterdikleri bildirilmektedir (106). Ayrıca, bu çalışmada yer alan türevlerin, ratlarda 10 µmol/kg doz ile kayda değer bir toksisite göstermediği de bildirilmiştir.



Formül 16



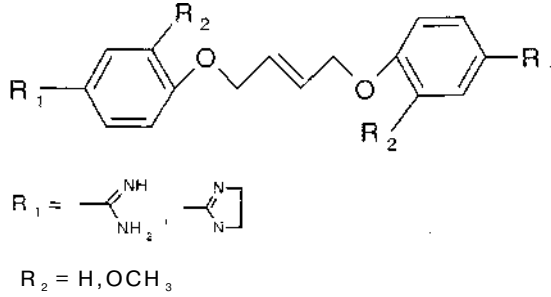
Formül 17



Formül

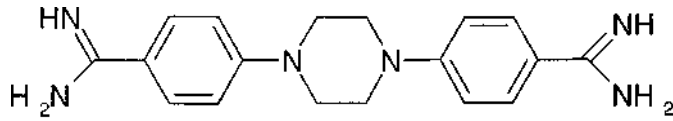
18

Donkor ve Clark (107), cis ve trans butamidin analogu bileşikler (Şekil 2) sentezleyip PCP başta olmak üzere *C. neoformans*, *C. albicans*, *A. fumigatus* ve *Mycobacterium intracellulare*'ye karşı etkilerini incelemişlerdir. Bu yeni analoglar, AIDS'le ilişkili fırsatçı patojenler olan *C. albicans* ve *C. neoformans*'a karşı incelendiğinde en iyi sonuçların cis izomerlerle ve R₁ = amidin, R₂ = H olduğunda elde edildiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki aktif türevlerin radarda *P. cariniye* karşı pentamidinden daha etkili ve daha az toksik olduğu da bildirilmektedir. *C. albicans*, *C. neoformans* ve aynı zamanda *P. cariniye* karşı etkili olmaları nedeniyle AIDS'li hastalarda hayatı tehdit eden enfeksiyon etkenlerine karşı çoklu tedavi olanağı sağlamaları nedeniyle ümit verici oldukları bildirilmektedir.



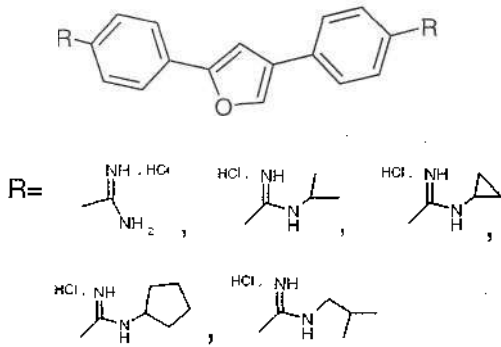
Şekil 2 : Butamidin analogları

Yine benzer bir çalışmada pentamidin'in serbest rotasyona açık pentil zinciri trans-siklopropil, fenil, piridinil, piperazinil, ya da homopiperazinil ile yer değiştirilerek serbest rotasyonun önlendiği moleküllerin, *P. cariniye* karşı etkileri ve DNA'ya bağlanma ilgileri araştırılmıştır. Bu çalışmada yer alan pek çok türev pentamidin'den çok daha aktif olmakla birlikte aşağıda formülü yer alan ve N,N'-bis(4-amidinofenil)piperazin yapısı taşıyan bileşik (Formül 19) en etkili türev olarak bildirilmektedir. Ancak bu çalışmada anti-*P. carina* aktivitesi ile DNA'ya bağlanma arasında net bir ilişkiye rastlanmadığı da bildirilmektedir (108).

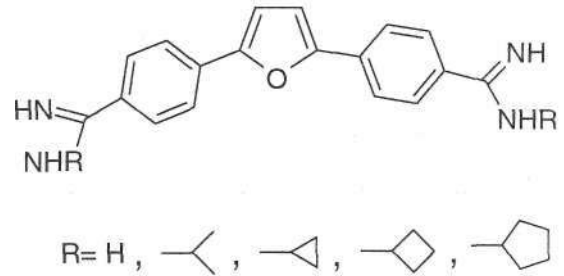


Formül 19

2,4-Difenilfuran (Şekil 3) ve 2,5-difenilfurandiamidinler (Şekil 4) hayvan modellerinde *P. carinii* (109-112) ve *C. parvum* (113)'un neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde pentamidin ile karşılaştırmalı olarak incelendiklerinde aşağıda formülleri yer alan türevlerin pentamidin'den 100-200 kez daha etkili ve toksisitelerinin ise çok daha az olduğu bildirilmiştir (89,97,98,113). Aynı zamanda bu diamidinlerin *in vitro* *C. albicans* ve *C. neoformans'* a karşı antifungal aktiviteye sahip oldukları da bildirilmektedir (101-103).

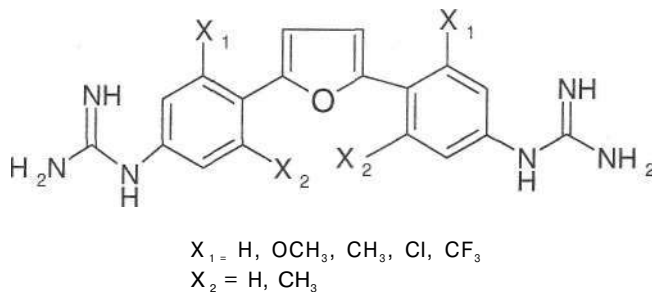


Şekil 3



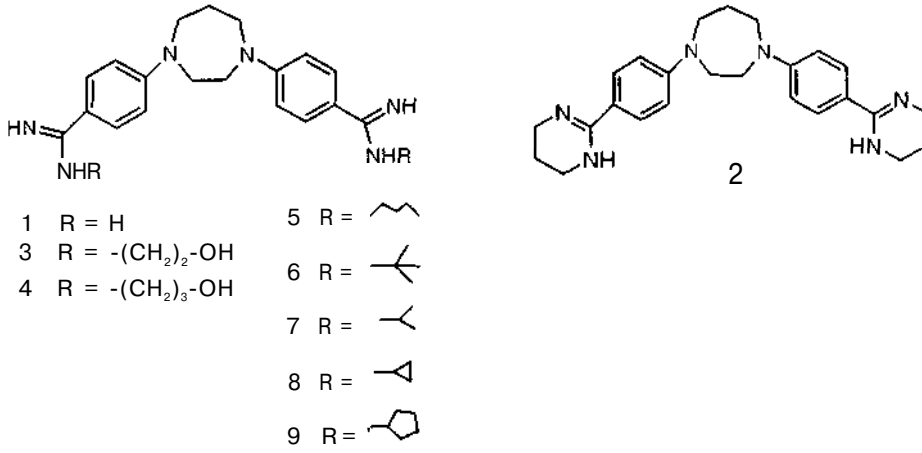
Şekil 4

Diğer bir çalışmada ise diguanido-2,5-difenilfuran türevlerinin (Şekil 5) DNA'ya bağlanma ilgileri, antifungal ve antimikobakteriyal etkileri oldukça iyi olarak bildirilmektedir (114).



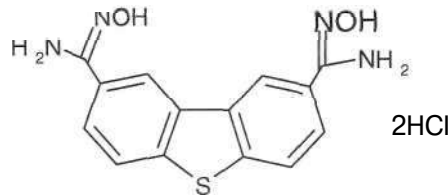
Şekil 5 : Diguanido 2,5-difenil furan türevleri

N,N'-bis[4-(N-alkilamidino)fenil]homopiperazin türevi bileşiklerden (Şekil 6) 2 ve 8 nolu türevlerin doku kültür modellerinde 1 μ M konsantrasyonda *P. carinii'nin* büyümesini %70 oranında inhibe ettikleri, 1 nolu türevin ise pentamidin ve ko-trimoksazol gibi *P.carinii'nin* büyümesini tamamen inhibe ettiği bildirilmektedir (115).



Şekil 6

Pentamidin ve amidoksim türevlerinin metabolizması incelendiğinde (116-118); amidoksimlerin, farmakolojik aktif amidinlerin oral biyoyararlanım ile elde edilebilen etkili prodrugları olduğu gözlenmiştir (119). Karbazol diamidinoksimler ise ilgili diamidinlerinin aksine oral ya da iv verilmiş ile PCP'ye karşı önemli bir aktiviteye sahip bulunamamıştır (120). Diğer bir çalışmada ise, dibenzofuran diamidin türevlerinin iv yoldan verildiğinde pentamidine kıyaslanabilir bir aktiviteye sahip olduğu ancak bunların, diamidoksimlerinin oral olarak verildiğinde ise kayda değer bir etki elde edilemediği bildirilmektedir (121). Formül 16 'da yer alan bileşik ile bunun amidoksim türevinin (Formül 20) PCP'ye olan etkileri aynı dozda iv olarak incelendiğinde, amidoksim türevinin, diğer bileşiğe oranla daha az etkili olduğu gözlenmiş, ancak pentamidin dozunun yarısında pentamidine eşdeğer etki elde edilmiştir. Aynı zamanda bu amidoksim türevinin oral aktivitesi, aynı dozda pentamidoksiminkinden oldukça yüksek olarak bulunmuştur (106,120). Karbazol diamidoksimlerin aksine, dibenzotiyofen diamidoksim (Formül 20), diamidin türevinin etkili prodroğu olarak bildirilmektedir (106).

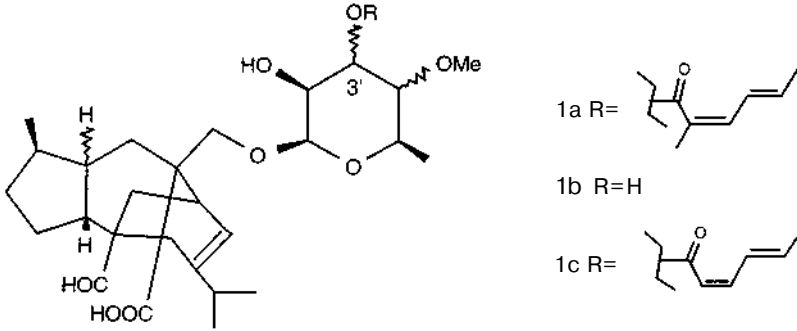


Formül 20

Protein sentezi de antifungal ilaç dizaynında önemli bir hedefi oluşturmaktadır. Hücre bütünlüğü için gerekli olan çeşitli fonksiyonları yerine getirmek üzere tüm hücreler spesifik bazı proteinleri sentezlerler. Protein sentezi esnasında elongation faktörleri 1 ve 2 (EF-1 ve EF-2) polipeptid zincirinin uzamasına yardım edebilmek için ribozomlarla etkileşirler. Bunlar hem

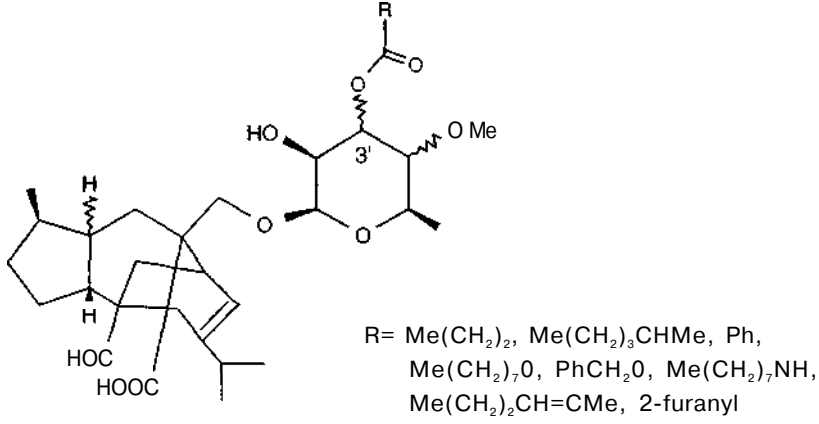
memeli hem de fungus hücrelerinde bulunurlar. Ancak pek çok fungus hücresi, bunlara ilave olarak memeli hücresinde bulunmayan elongation faktör 3 (EF-3)' e de ihtiyaç duyar (122). EF-3, fungus hücre bütünlüğü için esansiyeldir ve yapısının bozulmasının ya da işlevinin durdurulmasının organizma için letal olduğu bildirilmektedir (123). Henüz günümüzde EF-3 için mevcut bir inhibitör olmamasına rağmen bu hedef yeni antifungal bileşiklerin dizaynında önemli bir yere sahip olabilir.

Sordarinler, fungal protein sentezinin potent ve selektif inhibitörü olan, yeni bir antifungal bileşikler sınıfıdır. Sordarinler, EF-2 (Elongation Factor-2) ve ribozomal bir protein olan PO'ya bağlanarak protein sentezini inhibe etmektedirler (124). Bileşik 1a (GR 135402) (125), önceden bilinen antibiyotikler olan sordarin (1b) (126) ve zofimarin'in (1c) analogudur (Şekil 7) (127). *Graphium putredinis*'den biyosentez yolu ile elde edilen bileşik 1a'nın *C. albicans* protein sentezinin potent ve selektif bir inhibitörü olduğu ($IC_{50} = 0.03 \mu\text{g/ml}$) ve *C. albicans*'in çoğalmasını $MIC = 0.03 \mu\text{g/ml}$ ile inhibe ettiği bildirilmektedir(125). Bununla birlikte, bu türevin 1a, fungostatik etkili, etki spektrumunun dar olduğu ve 3'-süstitüsyonun EF-2 ve PO'ya bağlanmada rolü olabileceği bildirilmektedir (125,128).

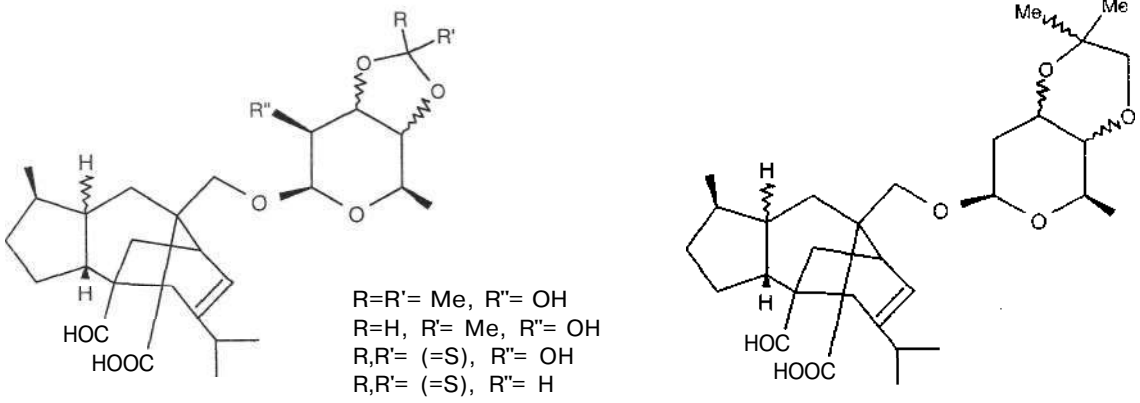


Şekil 7 : Sordarin ve türevleri

3'-O-açıl ve alkil sordarinler (Şekil 8) ve sordarin halkasının 3',4'-konumlarında dioksolan ve dioksan halkalarını kaynaşmış olarak taşıyan türevlerin (Şekil 9) antifungal etkileri incelendiğinde pek çok türevin *Candida* türlerine ve *C. neoformans*'a karşı etkili olduğu bildirilmiştir (129).



Şekil 8

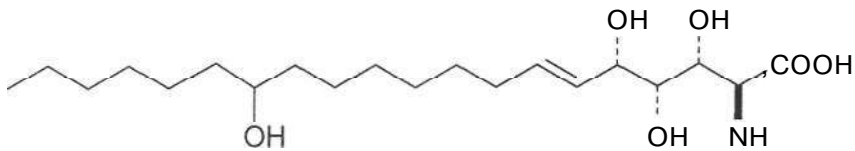


Şekil 9

Halen bu alanda yoğun çalışmalar yürütülmekte olup yeni sordarin analogları arasında GM-191519, GM-211676, GM-222712, GM-237354 ve GR-135402 yer almaktadır (130-132). Bu bileşiklerden bir kısmı *Candida* ve *Aspergillus* türlerine, *C. neoformans* ve *P. carinii*'ye karşı *in vitro* etkiye sahiptir (124,133,134).

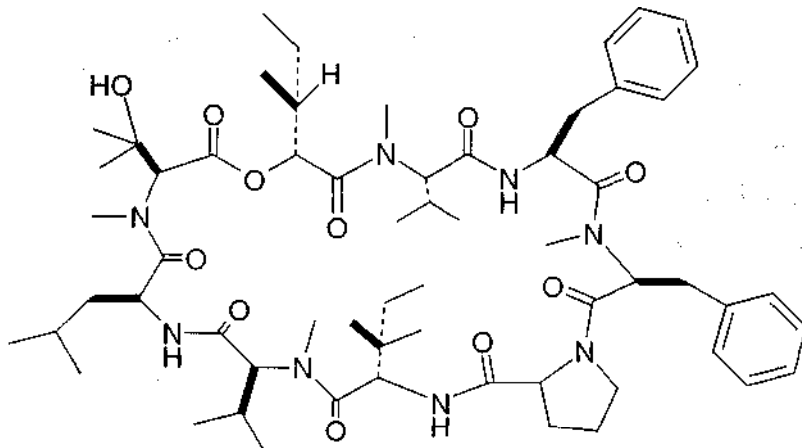
Muhtemel diğer bir hedef ise N-Mristol-Transferaz (NMT) dir. Protein sentezinde rol oynayan NMT'nin inhibisyonu da yeni antifungal bileşiklerin dizaynında selektif bir hedef oluşturmaktadır. Çünkü NMT substrata bağımlıdır ve peptid substrat özellikleri memeli ve fungus enzimleri için farklıdır. Bu enzimin *C. neoformans* için esansiyel olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (135).

Sfingolipid biyosentez yolağı da diğer bir antifungal hedefi oluşturmaktadır. Sfingolipid bivosentezi *Saccharomyces cerevisiae*, *H. capsulatum* ve *C. albicans* gibi funguslar için esansiyel bir biyokimyasal yolaktır. unk sfingolipidler bu mikroorganizmaların büyümesi ve hücre bütünlüğü için yaşamsal bileşenlerdir (136). Sfingofunginler (Formül 21), sfingolipid biyosentezinde rol oynayan serin palmitol transferaz enziminin nanomolar konsantrasyonlarda spesifik inhibitörleridir (137).



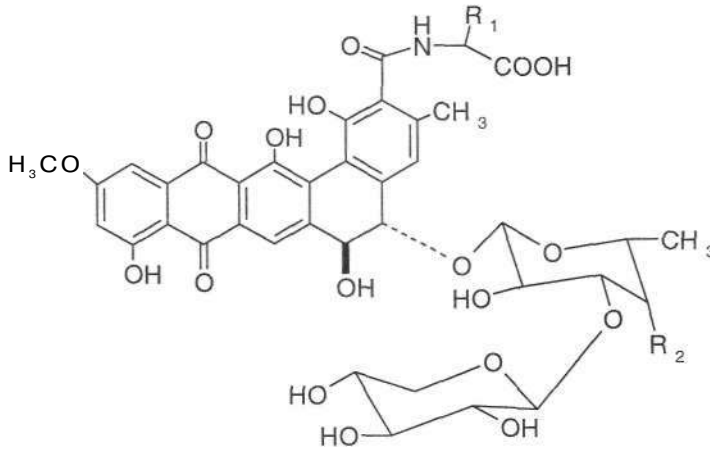
Formül 21 : Sfingofungin B

Diğer bir enzim, inositol fosforilseramid sentetaz (Inositol Phosphorylceramide Synthase = IPC synthase) dir. IPC sentezinde fosfatidilinositolden seramide fosfoinositol transferini katalizler (138). Fosfoinositol içeren sfingolipidler funguslarda mevcut iken insanda bulunmaması nedeni ile insanlarda önemli bir toksik etkiye sahip olmayan IPC sentetaz inhibitörü ilaçlar da önemli bir yere sahip olacaktır. Ayrıca, aureobasidin A (Formül 22)'nin, *C. albicans*, *C. neoformans*, *H. capsulatum* ve *B. dermatitidis*'in de içinde bulunduğu geniş bir grup fungusun büyümesini inhibe etmesi, diğer *Candida* türlerine ve *S. cerevisiae*'ye karşı fungusid olması nedeniyle IPC sentetaz inhibisyonunun da ilaç dizaynında önemli bir yer tutacağı bildirilmektedir (138,139).



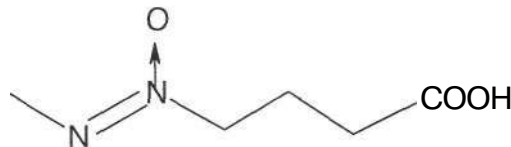
Formül 22 : Aureobasidin A (LY-295337)

1980'lerin sonlarında piradimisinler yeni bir antifungal bileşik grubu olarak rapor edilmişlerdir (140). Bu grubun ilk türevi olan piradimisin A ve analogları (Şekil 10), oldukça ilgi çekmektedir. Piradimisinler, fungus hücre yüzeyindeki mannan bileşenlerine seçici olarak bağlanırlar ve bu şekilde etkilerini gösterirler. Kalsiyum iyonlarının varlığında piradimisin'in mannan komponentlerine selektif bağlanması, potasyum iyonlarının ve diğer hücre bileşenlerinin hızla hücre dışına sızmasına neden olur. Bu nedenle piradimisin ve analogları fungisidal etki gösterirler (140). Bu bileşik grubunun, geniş antifungal etkiye sahip olmakla birlikte *Candida*, *Cryptococcus* ve *Trichophyton* türlerine, dermatofitlere ve pek çok *A. fumigatus* suşlarına karşı da fungisidal etki gösterdiği bildirilmektedir (140-142).



Şekil 10 : Piradimisin A CH_3 NHCH_3
 Piradimisin C (=Benanomisin B) CH_3 NH_2
 N,N-Dimetilpiradimisin C CH_3 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$
 Benanomisin A CH_3 OH

Pek çok fungus için önemli olan bir diğer yolak ise sülfat özümseme yolağıdır. Biyokimyasal çalışmalar sülfat iyonunun sülfide redüklendiğini ve bunu takiben de kükürt atomunun homosistein sentezine katıldığını göstermektedir. Sülfat özümseme yolağı olarak adlandırılan bu yolak funguslarda mevcutken memelilerde bulunmamaktadır (143,144). Fungusların bu yolağı kükürt içeren amino asidleri sentezlemek üzere kullandığı düşünülmektedir. Bu yolağın herhangi bir aşamasında durdurulması, selektif ve geniş etki spektrumlu antifungal bileşiklerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Azoksibasilin (Formül 23), sülfat özümseme yolağının geniş antifungal spektruma sahip bir inhibitörüdür (145).



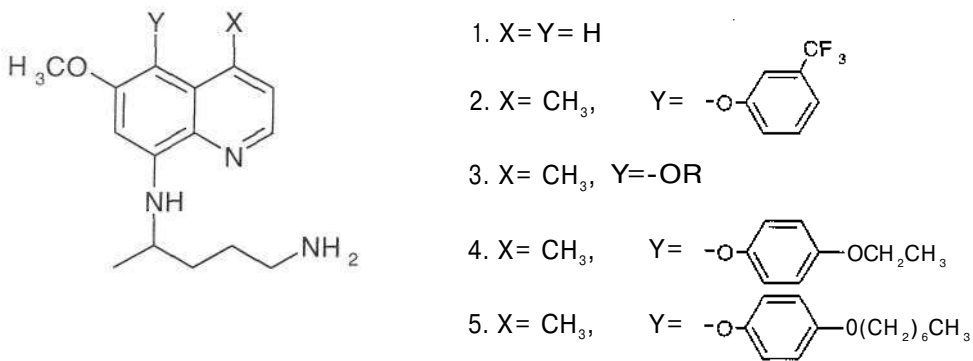
Formül 23 : Azoksibasilin

DİĞER ÇALIŞMALAR

Hem doğal olarak var olan hem de sentetik yolla elde edilen katyonik peptidler fungal hücre membranlarında bulunan ergosterol ve kolesterole bağlanarak hücre bütünlüğünün kaybolmasına neden olurlar (146,147). Bu peptidler *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium* türlerine ve *C. neoformans*'a karşı antifungal aktivite göstermektedirler (146,147). Doğal olarak bulunan katyonik peptidler arasında dermaseptinler, indolisin, laktoferrin, defensinler, baktericidal permeability-increasing factor (BPI) ve histatinler sayılabilir (146,148).

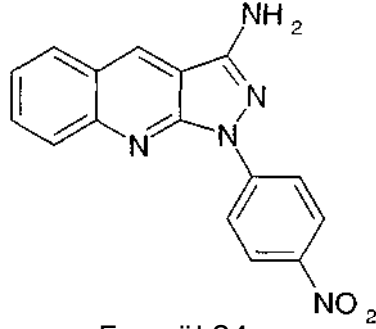
İnsan tükürüğü bir grup histatince zengin peptidleri içerir (149). Önceki yıllarda histatinlerin, ketokonazol gibi *C. albicans*'a karşı potent fungisidal etki gösterdiği rapor edilmiştir (150). Aynı zamanda histatinler azol-rezistans *C. albicans* suşlarına (151), *C. glabrata*, *C. krusei* ve *C. tropicalis* ve *Trichosporon pullulans*'a karşı da etkili olduğu bildirilmiştir (152). Bu bilgiler ışığında Tsai ve Bobek yaptıkları çalışma sonucunda histatinlerin, fırsatçı bir fungal patojen olan *C. neoformans*'a karşı potent antifungal bileşikler olduklarını bildirmişlerdir (153).

8-Aminokinoiin türevi bir bileşik olan antimalaryal etkili primakin'in (1) (Şekil 11), antibakteriyal klindamisin ile kombine olarak *in vitro* ve *in vivo* *P. carinii* pneumonia'ya karşı etkili olduğu ve bu tedavinin AIDS'li hastalarda başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir (154). Bu alanda yeni ve etkili türevlere ulaşmak üzere yapılan çalışmalar sonucunda 2 nolu türevin, hem *in vitro* ortamda hem de ratlarda primakinden daha etkili , 3 nolu türevin ise ratlarda *P. carinii*' ye karşı oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. 4 ve 5 nolu türevlerin ise *P. carinii* enfeksiyonuna karşı ratlara intraperitoneal veya oral olarak verilmiş ve primakinden daha etkili oldukları bildirilmiştir (155).



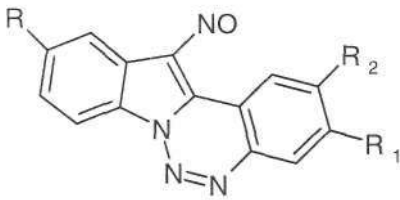
Şekil 11 : 8-aminokinoiin türevleri

El-Sayed ve ark. (156), pirazolo[3,4-b]kinolin halkası taşıyan bir seri yeni molekülün antimikrobiyal etkilerini incelediklerinde, aşağıda formülü verilen türevin (Formül 24) *C. albicans*'a karşı ketokonazol ile kıyaslanabilir bir etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

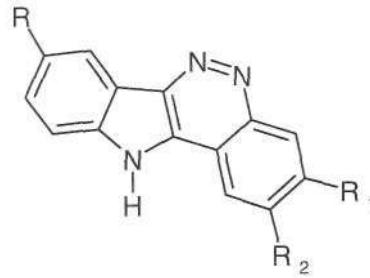


Formül 24

Barraja ve ark., (157) indolo[1,2-c]benzo-[1,2,3]triazin ve indolo[3,2-c]cinnolin türevlerinin (Şekil 12) bazı funguslara karşı antifungal aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada yer alan bileşiklerin *streptokok* ve *stafilokoklar*'a karşı oldukça yüksek aktivite gösterdiğini ve bu türevlerin referans ilaç olan streptomisin'den 80 kat daha etkili olduğunu da bildirmişlerdir. Bazı indolo[3,2-c]cinnolin türevlerinin ise özellikle *C. neoformans*'a karşı oldukça iyi antifungal etkiye sahip oldukları bulunmuştur. Şekil 12'de yer alan indolo[3,2-c]cinnolin türevlerinden $R = NO_2$ ve $R_1 = R_2 = H$ olan bileşiğin mikonazolle kıyaslanabilir bir etkiye sahip olduğu ve bu türev de dahil olmak üzere pek çok türevin $MIC = 0.1-1.6 \mu M$ ile *C. neoformans*'a karşı etkili olduğu bildirilmiştir.



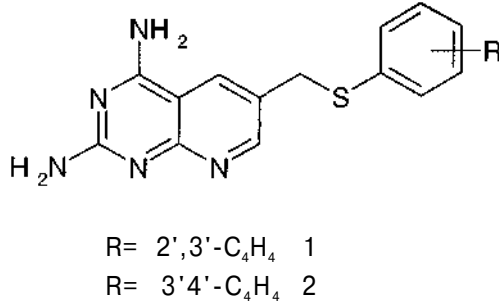
$R = H, OMe, Cl, NO_2$
 $R_1 = H, Cl$
 $R_2 = H, Cl, Me$



$R = H, OMe, Cl, Br, NO_2$
 $R_1 = H, Cl$
 $R_2 = H, Cl, Me$

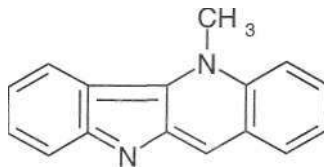
Şekil 12 : İndolo[1,2-c]benzo-[1,2,3]triazin ve indolo[3,2-c]cinnolin türevleri

Lipofilik, nonklasik dihidrofolat redüktaz (DHFR) inhibitörleri PCP ve toksoplazmozis enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Metotreksat gibi klasik inhibitörler, yan zincir olarak polar bir L-glutamik asid yapısı taşırlar ve bu nedenle hücre içine geçişleri özel taşıyıcılar aracılığı ile olmaktadır. Nonklasik bileşiklerde polar yan zincir, hücre geçirgenliğinin artmasını sağlamak üzere lipofilik yan zincir ile yer değiştirmiştir. Primethamine ve trimethoprim (158) günümüzde klinik kullanıma sahip non-klasik DHFR inhibitörleridir. Her ikisi de patojenik DHFR'a karşı makul bir seçiciliğe sahiptir. Ancak her ikisi de zayıf inhibitörlerdir ve sulfonamidlerle kombine kullanım ile klinik yarar sağlanabilmektedir (159). Kombine kullanımlar sonucu ciddi yan etkilerin görülmesi kullanımlarını kısıtlamaktadır. Gangjee ve ark. (160) 2,4-diaminopirido[2,3-d]primidin türevi yeni bileşikler sentezleyip *P. carinii* ve *T. gondii* DHFR inhibitör aktivitelerini incelemişler ve Şekil 13'de yer alan α -naftil türevi 1 *P. carinii* ve *T. gondii* DHFR'ına karşı oldukça seçici, β -naftil türevi 2 ise oldukça etkili olarak bildirilmektedir.



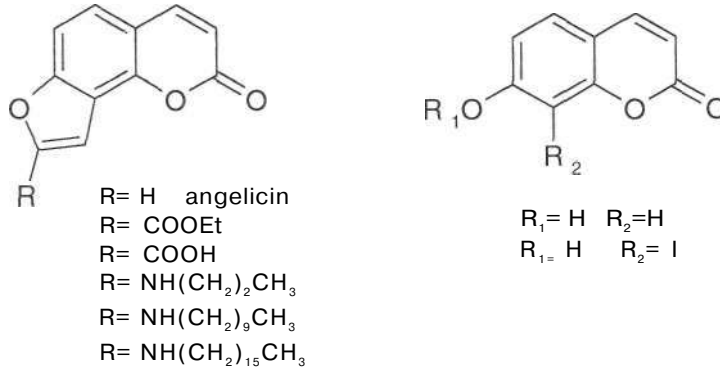
Şekil 13

Yeni antibakteriyal ve sistemik antifungal bileşiklerin eldesine yönelik çalışmalarda *Cryptolepis sanguinolenta*'dan izole edilen indolokinolin alkaloidi olan kriptolepin (Formül 25)'in, potent antibakteriyal ve antifungal etkili bir bileşik olduğu belirlenmiştir. Kriptolepin, amfoterisin B ile kıyaslandığında toksisitesi daha az, sudaki çözünürlüğü daha fazla ve agar difüzyon yönteminde daha etkili bulunmuştur (161). Bu nedenlerden dolayı kriptolepin ve analogları üzerindeki çalışmalar yoğunluk kazanmaktadır.



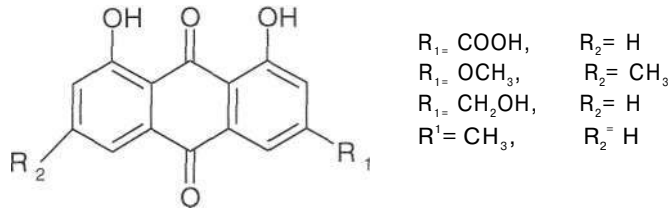
Formül 25 : Kriptolepin

Angelisin, *Diplotaenia damavandica*'dan izole edilen antifungal etkili bir bileşiktir. Furanokumarin halkası taşıyan bu türevden hareketle daha etkili türevlere ulaşmak üzere kumarin ve furano kumarin halkası taşıyan türevler (Şekil 14) sentezlenmiş ve *C. albicans*, *C. neoformans*, *Aspergillus niger* ve *S. cerevisiae*'ye karşı etkileri incelenmiştir. Kumarin halkasının 6. konumundaki serbest hidroksil sübstitüentinin antifungal, 7. konumundaki serbest hidroksil grubunun ise antibakteriyal aktivite açısından önemli ve bu etkili türevlerin de aynı zamanda non-toksik olduğu bildirilmiştir (162).



Şekil 14

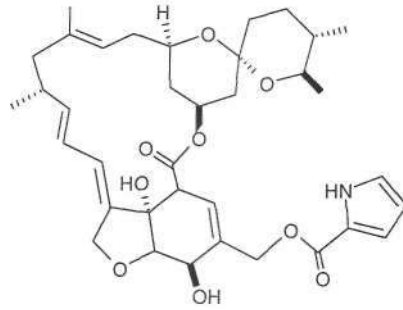
Doğal kaynaklardan izole edilen antrakınon ve naftokinon türevlerinin de antifungal etki gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur (163). *Rheum emodi*'den izole edilen antrakınon türevlerinin (Şekil 15) *C. albicans*, *C. neoformans*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *A. fumigatus*'a karşı etkili oldukları bildirilmektedir (164).



Şekil 15

Günümüzde yeni antifungal bileşiklere ulaşmak üzere, çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmekle birlikte, antifungal bileşiklere karşı gelişen rezistans mekanizmaları da araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Bu rezistans mekanizmaları arasında antibiyotik modifikasyonu, hedef modifikasyonu, hedef inhibisyonunu takiben fonksiyonel telafi ve intrasellüler ilaç birikmesinde farklılaşma sayılabilir. Bunlardan ilki antibiyotik sınıfları için

yaygın olmakla birlikte, hedef modifikasyonu ise azol antifungaller de dahil olmak üzere 5-fluorositozin, sordarinler ve aureobasidinler için bildirilmektedir. Azol türevlerine karşı gelişen rezistansın muhtemel nedeni; hücre dışına aktif akış sonucu, intrasellüler ilaç konsantrasyonundaki azalma ile açıklanmaktadır. Patojenik funguslara karşı antifungal aktivite göstermemekle birlikte *dışa akış pompa inhibitörleri* olarak nitelendirilen bu bileşikler üzerindeki çalışmalar oldukça yeni bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır (18). Bu konudaki ilk raporlar *C. albicans* ve *C. glabrata*'da. belirlenen pompa sistemlerini inhibe eden ve milbemycin α -9 (MC-510,027) (Formül 26)'in de içinde yer aldığı bileşiklere aittir (18). MC-005,172 kodlu bileşiğin (kimyasal formülü henüz yayınlanmamıştır) ise *in vivo* flukonazol'ün aktivitesini artırmak üzere dışa akış pompa inhibitörü olarak sentezlendiği ve yapılan incelemeler sonucunda 100 mg/kg'lık dozunun flukonazol'ün etkili MIC değerini 128 den 5 μ g/ml'ye düşürdüğü bildirilmektedir (18).



Formül 26 : Milbemisin α -9 (MC-510,027)

SONUÇ

AIDS, kemik iliği ve organ transplantasyonları, antineoplastik ilaç kullanımı, uzun süreli kortikosteroid kullanımı gibi immun sistemin baskılanması ile fırsatçı mantar enfeksiyonların görülme oranı ve buna bağlı olarak da sistemik antifungal bileşiklere olan ihtiyaç artmaktadır. Mevcut antifungal bileşiklerin toksik etkilerinin görülmesi ya da rezistans gelişiminin söz konusu olması yeni bileşiklere olan ihtiyacı göstermektedir.

Daha selektif ve potent antifungal bileşiklere ulaşmak fungus hücresinin ve fonksiyonlarının tanımlanabilmesi ile mümkün olabilecektir. Yeni araştırmalara ışık tutabilmesi açısından, bu makalede gerek antifungal hedefler gerekse yeni antifungal bileşiklere ulaşmak üzere son yıllarda yapılan çalışmalar ele alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Wamock, D.W.** "Amphotericin B: an introduction" *J. Antimicrob. Chemother.*, 28, 27-38 (1991).
2. **Grunberg, E., Titsworth, E., Bennett, M.** "Chemotherapeutic activity of 5-fluorocytosine" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **161**, 556-558 (1963).
3. **Como, J.A., Dismukes, W.E.** "Oral azole drugs as systemic antifungal therapy" *New Engl. J. Med.*, **330**, 263-272 (1994).
4. **Koletar, S.L., Russel, J.A., Fass, R.J., Plouffe, J.F.** "Comparison of oral fluconazole and clotrimazole troches as treatment for oral candidiasis in patients with human immunodeficiency virus" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34, 2267-2268 (1990).
5. **Hay, R.J.** "Overview of studies of fluconazole in oropharyngeal candidiasis" *Rev. Infect. Dis.*, 12, 334-337 (1990).
6. **Richardson, M.D.** "Opportunistic and pathogenic fungi" *J. Antimicrob. Chemother.*, **28**, 1-11 (1991).
7. **Pfaller, M.A., Wenzel, R.** "The impact of changing epidemiology of fungal infections in the 1990s" *Eur. J. Microb. Infect. Dis.*, 11, 287-291 (1992).
8. **Anaissie, E.J.** "Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review" *Clin. Infect. Dis.*, 14, 43-53 (1992).
9. **Anaissie, E.J., Darouiche, R.O., Abi-Said, D., Uzun, O., Mera, J., Gentry, L.O., Williams, T., Kontoyiannis, D.P., Karl, C.L., Bodey, G.P.** "Management of invasive candidal infections: results of a randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature" *CID*, 23, 964-972 (1996).
10. **Hay, R.J., Dupont, B., Graybill, J.R.** "First international symposium on itraconazole: a summary" *Rev. Infect. Dis.*, 9, 1-3 (1987).
11. **Blatchford, N.R.** "Treatment of oral candidiasis with itraconazole: a review" *J. Am. Acad. Dermatol.*, 23, 565-567 (1990).
12. **White, A., Goetz, M.B.** "Azole-resistant *Candida albicans*: report of two cases of resistance to fluconazole and review" *Clin. Infect. Dis.*, 19, 687-692 (1994).
13. **Hostetler, J.S., Hanson, L.H., Stevens, D.A.** "Effect of cyclodextrin on the pharmacology of antifungal oral azoles" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **36**, 477-480 (1992).

14. **Prentice, A.G., Warnock, D.W., Johnson, S.A., Phillips, M.J., Oliver, D.A.** "Multiple pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in autologous bone marrow transplant recipients" *J. Antimicrob. Chemother.*, **34**, 247-252 (1994).
15. **Graybill, J.R., Vazquez, J., Darouiche, R.O., Morhart, R., Greenspan, D., Tuazon, C., Wheat, L.J., Carey, J., Leviton, I., Hewitt, R.G., MacGregor, R.R., Valenti, W., Restrepo, M., Moskovitz, B.L.** "Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients" *The American Journal of Medicine*, **104**, 33-39(1998).
16. **Goodman, J.L., Winston, D.J., Greenfield, R.A., Chandrasekar, P.H., Fox, B., Kaizer, H., Shadduck, R.K., Shea, T.C., Stiff, P., Friedman, D.J., Powderly, W.G., Silber, J.L., Horowitz, H., Lichtin, A., Wolff, S.N., Mangan, K.F., Silver, S.M., Weisdorf, D., Ho, W.G., Gilbert, G., Buell, D.** "A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation" *N. Engl. J. Med.*, **326**, 845-851 (1992).
17. **Burgess, D.S., Hastings, R.W.** "A comparison of dynamic characteristics of fluconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Cryptococcus neoformans* using time-kill methodology" *Diagn. Microbio. Infec. Dis.*, **38**, 87-93 (2000).
18. **Watkins, W.J., Renau, T.E.** "Progress with Antifungal Agents and Approaches to Combat Fungal Resistance" in *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Doherty, A.M. (Ed.) Academic press, NY, **35**, 157-166 (2000).
19. (a) **Redding, S., Smith, J., Farinacci, G., Rinaldi, M., Fothergill, A., Rhine-Chalberg, J., Pfaller, M.** "Resistance of *Candida albicans* to fluconazole during treatment of oropharyngeal candidiasis in a patient with AIDS: documentation by in vitro susceptibility testing and DNA subtype analysis" *Clin. Infect. Dis.*, **18**, 240-242 (1994). (b) **Boschman, C.R., Bodnar, U.R., Tornatore, M.A., Obias, A.A., Noskin, G.A., Englund, K., Potelnic, K.M.A., Suriano, T., Peterson, L.R.** "Thirteen-year evolution of azole resistance in yeast isolates and prevalence of resistant strains carried by cancer patients at a large medical center" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 734-738 (1998).
20. **Rex, J.H., Rinaldi, M.G., Pfaller, M.A.** "Resistance of *Candida* species to fluconazole" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **39**, 1-8 (1995).

21. **Sangeorzan, J.A., Bradley, S.F., He, X., Zarins, L.T., Ridenour, G.L., Tiballi, R.N., Kauffman, C.A.** "Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment and emergence of fluconazole resistance" *Am. J. Med.*, **97**, 339-346 (1994).
22. **Jarvis, W.R., Martone, W. J.** "Predominant pathogens in hospital infections" *J. Antimicrob. Chem.*, **29**, 19-24(1992).
23. **Van Meter, F., Gallo, J.W., Garcia-Rojas, G.** "A study of oral candidiasis in HIV-positive patients" *J. Dent. Hyg.*, **68**, 30-34 (1994).
24. British Society for antimicrobial chemotherapy working party, "Antifungal chemotherapy in patients with acquired immunodeficiency syndrome" *Lancet*, **340**, 648 (1992).
25. **Kasper, L.H., Buzoni-Gatel, D.** "Some opportunistic parasitic infections in AIDS: candidiasis, pneumocystosis, cryptosporidiosis, toxoplasmosis" *Parasitology Today*, **14**, 150-156(1998).
26. **Davey, R.T., Masur, H.** "Recent advances in the diagnosis, treatment and prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **34**, 499-504 (1990).
27. **Kwan, D.J., Lowe, F.C.** "Genitourinary manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome" *Urology*, **45**, 13-27 (1994).
28. **Schonwald, S., Begovac, J., Skerk, V.** "Urinary track infections in HIV disease" *Int. J. Antimicrob. Agents*, **11**, 309-311 (1999).
29. **Keely, S.P., Stringer, J.R., Baughman, R.P., Linke, M.J., Walzer, P.D., Smulian, A.G.** "Genetic variation among *Pneumocystis carinii hominis* isolates in recurrent pneumocystosis" *J. Infect. Dis.*, **172**, 595-598 (1995).
30. **Hughes, W.T., Kim, H.Y., Price, R.A., Miller, C.** "Attempts at prophylaxis for murine *Pneumocystis carinii* pneumonitis" *Curr. Ther. Res.*, **15**, 581-588 (1973).
31. **Harmsen, A.G., Chen, W., Gigliotti, F.** "Active immunity to *Pneumocystis carinii* reinfection in T-cell depleted mice" *Infect. Immun.*, **63**, 2391-2395 (1995).
32. **Gigliotti, F., Harmsen, A.G.** "*Pneumocystis carinii* host origin defines the antibody specificity and protective response induced by immunization" *J. Infect. Dis.*, **176**, 1322-1326(1997).

33. **Theus, S.A., Smulian, A.G., Steele, P., Linke, M.J., Walzer, P.D.** "Immunization with the major surface glycoprotein of *Pneumocystis carina* elicits a protective response" *Vaccine*, 16, 1149-1157(1998).
34. **Espinel-Ingroff, A., White, T., Pfaller, M.A.** "Antifungal agents and susceptibility tests" in *Manual of Clinical Microbiology*, Murray, P.R., Baron, E.J., Tenover, F.C., Tenover, R.H.(Eds.) ASM press, Washington D.C., 1640-1652 (1999).
35. **Sabra, R., Branch, R.A.** "Amphotericin B nephrotoxicity" *Drug safety*, 5, 94-108 (1990).
36. **Patel, R., Snyderman, D.R., Rubin, R.H., Pescovitz, M., Martin, M., Paya, C.C.** "Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients" *Transplantation*, 61, 1279-1289(1996).
37. **Winston, D.J., Wirin, D., Shaked, A., Busuttill, R.W.,** "Randomised comparison of ganciclovir and high-dose acyclovir for long-term cytomegalovirus prophylaxis in liver-transplant recipients" *Lancet.*, **346**, 69-74 (1995).
38. **Spector, S.A., Busch, D.F., Follansbee, S., Squires, K., Lalezari, J.P., Jacobson, M.A., Connor, J.D., Jung, D., Shadman, A., Mastre, B., et al.** "Pharmacokinetic, safety and antiviral profiles of oral ganciclovir in persons infected with human immunodeficiency virus: a phase I/II study " *J. Infect. Dis.*, 171, 1431-1437 (1995).
39. **Spector, S., McKinley G., Lalezari J.P., Samo, T., Andruczk, R., Follansbee, S., Sparti, P.D., Havlir, D.V., Simpson, G., Buhles, W., Wong, R., Stempien, M.** "Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in patients with AIDS" *N. Engl. J. Med.*, **334**, 1491-1497(1996).
40. **Gane, E., Saliba, F., Valdecassas, G.J.C., O'Grady, J., Pescovitz, M.D., Lyman, S.** "Randomised trial of efficacy and safety of ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients" *Lancet*, **350**, 1729-1733 (1997).
41. **Erice, A., Chou, S., Biron, K.K., Stanat, S.C., Jr. Balfour, H.H., Jordan M.C.** "Progressive disease due to ganciclovir-resistant cytomegalovirus in immunocompromised patients" *N. Engl. J. Med.*, **320**, 289-293 (1989).
42. **Lurain, N.S., Ammons, H.C., Kapell, K.S., Yeldandi, V.V., Garrity, E.R., O'Keefe, J.P.** "Molecular analysis of human cytomegalovirus strains from two lung transplant recipients with the same donor" *Transplantation.*, **62**, 497-502 (1996).

43. **Farooqui, M.A., Berenson, C, Lohr, J.** "Mycobacterium marinum infection in a renal transplant recipient" *Transplantation*, 67, 1495-1496 (1999).
44. **Flynn, CM., Kelley, CM., Barrett, M.S., Jones, R.N.** "Application of the E-test to the antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacterium marinum* clinical isolates" *J. Clin. Microbiol.*, 35, 2083-2086 (1997).
45. **Torres, F., Hodges, T., Zamora, M.R.** "Mycobacterium marinum infection in a lung transplant recipient" *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 20, 486-489 (2001).
46. **Baron, E.J., Young, L.S.** "Amikacin, ethambutol, and rifampin for treatment of disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infections in patients with AIDS" *Diag. Microbiol. Infect. Dis.*, 5, 215-220 (1986).
47. **Chaisson, R.E., Keiser, P., Pierce, M., Fessel, J.W., Ruskin, J., Lahart, C, Benson, C.A., Meek, K., Siepman, N., Craft, J.C** "Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease in patients with HIV infection" *AIDS*, 11, 311-317 (1996).
48. **Hoy, J., Mijch, A., Sandland, M., Grayson, L., Lucas, R., Dwyer, B.** "Quadruple-drug therapy for *Mycobacterium avium-intracellulare* bacteremia in AIDS patients" *J. Infect. Dis.*, 161,801-805(1990).
- 49 **Kemper, C.A., Havlir, D., Haghghat, D., Dube, M., Bartok, A.E., Sison, J.P., Yao, Y., Yangco, B., Leedom, J.M., Tilles, J.G., McCutchan, J.A., Deresinski, S.C.** "The individual microbiologic effect of three antimycobacterial agents, clofazimine, ethambutol, and rifampin, on *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with AIDS" *J. Infect. Dis.*, 170, 157-164 (1994).
50. **Horgen, L., Legrand, E., Rastogi, N.** "Postantibiotic effects of rifampin, amikacin, clarithromycin and ethambutol used alone or in various two-, three- and four-drug combinations against *Mycobacterium avium*" *FEMS Immunology and Medicinal Microbiology*, 23, 37-44 (1999).
51. **Horgen, L., Legrand, E., Rastogi, N.** "Postantibiotic effects of amikacin, rifampin, sparfloxacin, clofazimine and clarithromycin against *Mycobacterium avium*" *Res. Microbiol.*, 148,673-681 (1997).

52. **Wictor, S.Z., Sassan-Morokro, M., Grant, A.D., Abouya, L., Karon, J.M., Maurice, C., Djomand, G., Ackah, A., Domoua, K., Kadio, A., Yapi, A., Combe, P., Tossou, O., Roels, T.H., Lackritz, E.M., Coulibaly, D., De Cock, K.M., Coulibaly, I.-M., Greenberg, A.E.** "Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised controlled trial" *Lancet*, **353**, 1469-1475 (1999).
53. **Georgopapadakou, N.H., Walsh, T.J.** "Antifungal agents: chemotherapeutic targets and immunologic strategies" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **40**, 270-291 (1996).
54. **Sawistowska-Schroder, E.T., Kerridge, D., Perry, H.** "Echinocandin inhibition of 1,3-beta-D- glucan synthase from *Candida albicans*" *FEBS Letters*, **173**, 134-138 (1984).
55. a- **Petratis, V., Petratiene, R., Groll, A.H., Bell, A., Callender, D.P., Sein, T., Schaufele, R.L., McMillian, C.L., Bacher, J., Walsh, T.J.** "Antifungal efficacy, safety, and single-dose pharmacokinetics of LY303366, a novel echinocandin B, in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 2898-2905 (1998). b- **Petratis, V., Petratiene, R., Candelario, M., Fiel-Ridley, A., Groll, A., Sein, T., et al.** "Efficacy of LY303366, a semisynthetic echinocandin, against fluconazole-resistant esophageal candidosis" *In Program and Abstracts of the Thirty-Eight Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, 1998. Abstract J72, p. 471. American Society for Microbiology, Washington, DC.* (1998).
56. **Abruzzo, G.K., Flattery, A.M., Gill, C.J., Kong, L., Smith, J.G., Krupa, D., Pikounis, V.B., Kropp, H., Bartizal, K.** "Evaluation of Water-soluble pneumocandin analogs L-733560, L-705589, and L-731373 with mouse models of disseminated candidosis and cryptococcosis" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **39**, 1077-1081 (1995).
57. **Abruzzo, G.K., Flattery, A.M., Gill, C.J., Kong, L., Smith, J.G., Pikounis, V.B., Balkovec, J.M., Bouffard, A.F., Dropinski, J.F., Rosen, H., Kropp, H., Bartizal, K.** "Evaluation of the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,872): efficacies in mouse models of disseminated aspergillosis, candidosis and cryptococcus" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **41**, 2333-2338 (1997).

58. **Chiller, T., Farrokhsad, K., Brummer, E., Stevens, D.A.** "The interaction of human monocytes, monocyte-derived macrophages, and polymorphonuclear neutrophils with caspofungin (MK-0991), an echinocandin, for antifungal activity against *Aspergillus fumigatus*" *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 39, 99-103 (2001).
59. **Groll, A.H., Piscitelli, S.C., Walsh, T.J.** "Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development" *Advances in Pharmacology*, 44, 343-500 (1998).
60. **Graybill, J.R., Najvar, L.K., Bocanegra, R., Hector, R.F., Luther, M.F.** "Efficacy of nikkomicin Z in the treatment of murine histoplasmosis" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 42,2371-2374(1998).
61. **Massa, S., Di santo, R., Retico, A.** "Antifungal agents. 1. Synthesis and antifungal activities of estrogen-like imidazole and triazole derivatives" *Eur. J. Med. Chem.*, 27, 495-502(1992).
62. **Artico, M., Massa, S., Di Santo, R.** "Antifungal agents. 5. Chloro and amino derivatives of 1,2-diaryl-1-(1H-imidazol-1-yl)ethane with potent antifungal activities" *Eur. J. Med. Chem.* 28,715-720(1993).
63. **Di Santo, R., Costi, R., Artico, M., Massa, S., Musiu, C., Scintu, F., Putzolu, M., La Colla, P.** "Antifungal estrogen-like imidazoles. Synthesis and antifungal activities of thienyl and 1H - pyrrolyl derivatives of 1- arly-2-(1H-imidazol-1-yl)ethane" *Eur. J. Med. Chem.* 32, 143-149(1997).
64. **Bartroli, J., Turmo, E., Alguero, M., Boncompte, E., Vericat, MX., Garcia-Rafenell, J., Forn, J.** "Synthesis and antifungal activity of new azole derivatives containing an N-acylmorpholine ring" *J. Med. Chem.*, 38, 3918-3932 (1995).
65. **Stevens, D.A., Aristizabal, B.H.** "In vitro antifungal activity of novel azole derivatives with a morpholine ring, UR-9746 and UR-9751 and comparison with fluconazole" *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 29, 103-106 (1997).
66. **Clemons, K.V., Stevens, D.A.** "Efficacies of two novel azole derivatives each containing a morpholine ring, UR-9746 and UR-9751, against systemic murine coccidioidomycosis" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 41, 200-203 (1997).

67. **Plempel, M., Regel, E., Büchel, K.H.** "Antimycotic efficacy of Bifonazole in vitro and in vivo" *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **33**, 517-524 (1983).
68. a- **Massa, S., Stefancich, G., Corelli, F., Silvestri, R., Mai, A., Artico, M., Panico, S., Simonetti, N.** "Synthesis and antifungal activities of 1-{p-methyl- α -[1H-pyrrol-1-yl]phenyl]benzyl]azoles and some related products" *Arch. .Pharm., (Weinheim)* **322**, 369-373 (1989). b-**Tafi, A., Anastassopoulou, J., Theophanides, T., Botta, M., Corelli, F., Massa, S., Artico, M., Costi, R., Di Santo R., Ragno, R.** "Molecular modeling of azole antifungal agents active against *Candida albicans*!. A comparative molecular field analysis study" *J. Med. Chem.*, **39**, 1227-1235 (1996).
69. **Menozi, G., Mosti, L., Bruno, O., Lo Presti, E., Musiu, C., Longu, S., La Colla, P., Filippelli, W., Falcone, G., Piucci, B.** "Synthesis and biological evaluation of [α -1,5-disubstituted 1H-pyrazol-4-yl]benzyl]azoles, analogues of bifonazole" *Farmaco*, **54**, 416-422(1999).
70. **Menozi, G., Mosti, L., Fossa, P., Musiu, C, Murgioni, C, La Colla, P.** "Synthesis and biological evaluation of azole derivatives, analogues of bifonazole, with a phenylisoxazolyl or phenylpyrimidinyl moiety" *Farmaco*, **56**, 633-640 (2001).
71. **Dickinson, R.P., Bell, A.S., Hitchcock, C.A., Narayanaswami, S., Ray, S.J., Richardson, K., Troke, P.F.** "Novel antifungal 2-aryl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol derivatives with high activity against *Aspergillus fumigatus*" *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**, 2031-2036 (1996).
72. **George, D., Minitier, P., Andriole, V.T.** "Efficacy of UK-109496, a new azole antifungal agent, in an experimental model of invasive aspergillosis" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **40**, 86-91 (1996).
73. **Perfect, J.R., Cox, G.M., Dodge, R.K., Schell, W.A.** "In vitro and in vivo efficacies of the azole SCH56592 against *Cryptococcus neoformans*" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **40**, 1910-1913(1996).
74. **Fung-Tome, J.C., Huczko, E., Minassian, B., Bonner, D.P.** "In vitro activity of a new oral triazole, BMS-207147 (ER-30346)" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 313-318 (1998).

75. **Hata, K., Kimura, J., Miki, H., Toyosawa, T., Nakamura, T., Katsu, K.** "In vitro and in vivo antifungal activities of ER-30346, a novel oral triazole with a broad antifungal spectrum." *Antimicrob. Agents Chemother.*, 40, 2237-2242 (1996).
76. a- **Schell, W.A., De Almeida, G.M.D., Dodge, R.K., Okonogi, K., Perfect, J.R.** "In vitro and in vivo efficacy of the triazole TAK-187 against *Cryptococcus neoformans*." *Antimicrob. Agents Chemother.*, 40, 2630-2632 (1998). b- **Kitazaki, T., Tasaka, A., Hosono, H., Matsushita, Y., Itoh, K.** "Optically active antifungal azoles. IX. An alternative synthetic route for 2-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-4-[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)phenyl]-3(2H,4H)-1,2,4-triazolone and its analogs" *Chem. Pharm. Bull.*, 47, 360-368 (1999).
77. **Connolly, P., Wheat, L.J., Schnizlein-Bick, C, Durkin, M., Kohler, S., Smedema, M., Goldberg, J., Brizendine, E., Loebenberg, D.** "Comparison of a new triazole, posaconazole, with itraconazole and amphotericin B for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in immunocompromised mice" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 44, 2604-2608 (2000).
78. **Cacciapuoti, A., Loebenberg, D., Corcoran, E., Menzel, F Jr., Moss, E L Jr., Norris, C, Michalski, M., Raynor, K., Halpern, J., Mendrick, C, Arnold, B., Antonacci, B., Parmegiani, R., Yarosh-Tomaine, T., Miller, G H., Hare, R.S.** "In vitro and in vivo activities of SCH 56592 (posaconazole), a new triazole antifungal agent, against *Aspergillus* and *Candida*" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 44, 2017-2022 (2000).
79. **Perfect, J. R., Cox, G. M., Dodge, R. K., Schell, W. A.** "In vitro and in vivo efficacies of the azole SCH56592 against *Cryptococcus neoformans*" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 40, 1910-1913 (1996).
80. **Chen, A. Y., Chiang, Y., Gatto, B., Liu, L.F.** "DNA Minor Groove-binding Ligands : a Different Class of Mammalian DNA Topoisomerase I inhibitors" *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, 90, 8131-8135 (1993).
81. **Beerman, T.A., McHung, M. M., Sigmund, R., Lown, J.W., Rao, K.E., Bathini, Y.** "Effects of analogues of the DNA minor groove binder Hoechst 33258 on topoisomerase I and II mediated activities." *Biochim. Biophys. Acta*, 1131, 52-61 (1992).

82. **Bailly, C, Dassonneville, L, Carascal, C, Lucasi, D., Kumar, A., Boykin, D.W., Wilson, W.D.** "Relationships between topoisomerase II inhibition, sequence specificity and DNA binding mode of dicationic diphenylfuran derivatives." *Anti-Cancer Drug Design.*, **14**,47-60(1999).
83. **Wilson, W.D., Tanious, F., Ding, D., Kumar, A., Boykin, D.W., Colson, P., Houssier, C, Bailly, C.** "Nucleic acid interactions of unfused aromatic cations:Evaluation of proposed minor-groove major-groove and intercalation binding modes" *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 10310-10321 (1998).
- 84 **Trent J.O., Clark, G.R., Kumar, A., Wilson, W.D., Boykin, D.W., Hall, J.F., Tidwell, R.R. Blagburn B.L., Neidle, S.** "Targeting the minor groove of DNA: Crystal structure of two complexes between furan derivatives of berenil and the DNA dodecamer d(CGCGAATTCGCG)₂" *J. Med. Chem.*, **36**, 4554-4562 (1996).
85. **Laughton, C.A., Tanious, F., Nunn, CM., Boykin, D.W., Wilson, W.D., Neidle, S.A.** "cystallographic and spectroscopic study of the coplex between d(CGCGAATTCGCG)₂ and 2,5-bis (4-guanylphenyl) furan an analogue of berenil.Stuctural origins of enhanced DNA-binding affinity" *Biochemistry*, **35**, 5655-5661 (1996).
86. **Boykin, D., Kumar, A., Spychala, J., Zhou, M., Lombardy, R.J., Wilson, W.D., Dykstra, C.C., Jones, S.K., Hall, J.E., Tidwell, R.R., Laughton, C.A., Nunn, CM., Neidle, S.** "Dicationic diarylfurans as anti-Pnemocystis carinii agents" *J. Med..Chem.*, **38**, 912-916(1995).
87. **Das, B.P., Boykin, D.W.** "Synthesis and antiprotozoal activity of 2,5-bis(4- guanylphenyl) furans" *J. Med. Chem.*, **20**, 531-536 (1977).
88. **Kumar, A., Boykin, D.W., Wilson, W.D., Jones, S.K., Bender, B.K., Hall, J.E., Tidwell, R.R.** "Anti-Pneumocystis carini pneumonia activity of dicationic 2,4-diarylpyrimidines" *Eur. J. Med. Chem.*, **31**, 767-773 (1996).
89. **(a) Lombardy, R.J., Tanious, F.A., Ramachandran, K., Tidwell, R.R.,Wilson, W.D.** "Synthesis and DNA interactions of benzimidazole dications which have activity against opportunistion infection" *J. Med. Chem.*, **36**, 912-916 (1996). **(b) Tidwell, R.R., Jones, S.K., Naiman, N.A., Berger, L.C, Brake, W.B., Dykstra, C C , Hall, J.E.** "Activity of cationically substituted bisbenzimidazoles against experimental *Pneumocystis carinii* pneumonia" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **37**, 1713-1716 (1993).

90. **Fitzgerald, D.J., Anderson, J.N.** "Selective nucleosome disruption by drugs that bind in the minor groove of DNA" *J. Biol. Chem.*, 274, 27128-27138 (1999).
91. **Bell, C.A., Dykstra, C.C, Naiman N.N., Cory, M., Fairley, T.A., Tidwell, R.R.** "Structure activity studies of dicationic substituted bis-benzimidazoles against *Giardia lamblia*: Correlation of anti-giardial activity with DNA binding affinity and giardial topoisomerase II inhibition." *Antimicrob. Agents Chemother.*, 37, 2668-2673 (1993).
92. **Dykstra, C.C, McClernon, D.R., Elwell, L.P., Tidwell, R.R.** "Selective inhibition of topoisomerases from *Pneumocystis carinii* compared with that of topoisomerases from mammalian cells." *Antimicrob. Agents Chemother.*, 38, 1890-1898 (1994).
93. **King, H., Lourie, E., Yorke, W.** "Studies in chemotherapy. XIX. Further report on new trypanocidal substances" *Ann. Trop. Med. Parasitology*, 32, 177-192 (1938).
94. **Blagburn, B.L., Sundermann, C.A., Lindsay, D.S., Hall J.E., Tidwell, R.R.** "Inhibition of *Cryptosporidium parvum* in neonatal Hsd: (TCR)BR Swiss mice by polyether ionophores and aromatic amidines" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 35, 1520-1523 (1991).
95. **Bell, C.A., Cory, M., Fairley, T.A., Hall, J.E., Tidwell, R.R.** "Structure activity relationships of nitidine analogues against *Giardia lamblia* and correlation of anti-giardial activity with DNA- binding affinity" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 35, 1099-1107 (1991).
96. **Bell, C.A., Hall, J.E., Kyle, D.E., Grogl, M., Oliemeng, K.A., Allen, M.A., Tidwell, R.R.** "Structure-activity relationships of analogues of pentamidine against *Plasmodium falciparum* and *Leishmania mexicana amazonensis*" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34, 1381-1386(1990).
97. **Boykin, D.W., Kumar, A., Xiao, G., Wilson, W.D., Bender, B.C., Mc Curdy, D.R., Hall, J.E., Tidwell, R.R.** "2,5-Bis[4-(N-alkylamidino)phenyl] furans as *mti-Pneumocystis carinii* agents" *J. Med. Chem.*, 41, 124 -129 (1998).
98. **Francesconi, I., Wilson, W.D., Tanious, F.A., Hall, J.E., Bender, B.K., McCurdy, D.R., Tidwell, R.R., Boykin, D.W.** "2,4-Diphenyl furan diamidines as novel anti-*Pneumocystis carinii* pneumonia agents" *J. Med. Chem.*, 42, 2260-2265 (1999).
99. **Lindsay, D.S., Blagburn, B.L., Hall, J.E., Tidwell, R.R.** "Activity of pentamidine and pentamidine analogues against *T.gondii* in cell cultures" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 35, 1914-1916(1991).

100. **Das, B.P., Boykin, D.W.** "Synthesis and antiprotozoal activity of 2,5-bis(4-guanyl phenyl) furans" *J. Med. Chem.*, 20, 531-536 (1976).
101. **Del Poeta, M., Bixel, A. S., Barchiesi, F., Tidwel, R.R., Boykin, D.W., Scalise, G., Perfect, J.R.** "In vitro activity of dicationic aromatic compounds and fluconazole against *Cryptococcus neoformans* and *Candida* species" *J. Antimicrob. Chemother.*, 44, 223-228 (1999).
102. **Del Poeta, M., Schell, W. A., Dykstra, C.C, Jones, S., Tidwell, R.R., Czarny, A., Bajic, M., Kumar, A., Boykin, D.W., Perfect, J.R.** "Structure-in vitro activity relationships of pentamidine analogues and dicationic substituted bis benzimidazoles as new antifungal agents" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 42, 2495-2502 (1998).
103. **Del Poeta, M., Schell, W.A., Dykstra, C.C, Jones, S.K., Tidwell, R.R., Kumar, A., Boykin, D.W., Perfect, J.R.** "In vitro antifungal activities of a series of dication substituted carbazoles, furans, and benzimidazoles" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 42, 2503-2510 (1998).
104. **Apted, F.I.C** "Present status of chemotherapy and chemoprophylaxis of human trypanosomiasis in the eastern hemisphere" *Pharmacol. Ther.*, 11, 391-413 (1980).
105. **Patrick, D.A., Boykin, D.W., Wilson, W.D., Tanious, F.A., Sychala, J., Bender, B.C., Hall, J.E., Dykstra, C.C, Ohemeng, K.A., Tidwell, R.R.** "Anti-*Pneumocystis carinii* pneumonia activity of dicationic carbazoles" *Eur. J. Med.Chem.*, 32, 781-793 (1997).
106. **Patrick, D.A., Hall, J.E., Bender, B.C., McCurdy, D.R., Wilson, W.D., Tanious, F.A., Saha, S., Tidwell, R.R.,** "Synthesis and *anti-Pneumocystis carinii* pneumonia activity of novel dicationic dibenzothiophenes and orally active prodrugs" *Eur. J. Med. Chem.* 34, 575-583(1999).
107. **Donkor, I.O., Clark, A.M.** "In vitro antimicrobial activity of aromatic diamidines and diimidazolines related to pentamidine" *Eur. J. Med. Chem.*, 34, 639-643 (1999).
108. **Tao, B., Huang, T.L., Zhang, Q., Jackson, L., Queener, S.F., Donkor, I.O.** "Synthesis and *dnti-Pneumocystis carinii* activity of conformationally restricted analogues of pentamidine" *Eur. J. Med. Chem.*, 34, 531-538 (1999).
109. **Mann, J., Baron, A., Opoku-Boahen, Y., Johansson, E., Parkinson, G., Kelland, L.R., Neidle, S.,** "a new Class of Symmetric Bisbenzimidazole-Based DNA Minor Groove-Binding Agents showing Antitumor Activity" *J. Med. Chem.*, 44, 138-144 (2001).

110. **Boykin, D.W., Kumar, A., Spychala, J., Zhou, M., Lombardy, R.J., Wilson, W.D., Dykstra, C.C., Jones, S.K., Hall, J.E., Tidwell, R.R., Laughton, C, Nunn, C.M., Neidle, S.** "Dicationic Diarylfurans as Anti - *Pneumocystis carinii* Agents " *J. Med. Chem.*, 38,912-916(1995).
111. **Boykin, D.W., Kumar, A., Xiao, G., Wilson, W.D., Bender, B.C., McCurdy, D.R., Hall, J.E., Tidwell R.R.** "2,5-Bis[4-(N-alkylamidino)phenyl]furans as Anti - *Pneumocystis carinii* Agents" *J. Med. Chem.*, 41, 124-129 (1998).
112. **Francesconi, I., Wilson, W.D., Tanious, F.A., Hall, J.E., Bender, B.C., Tidwell, R.R., McCurdy, D., Boykin D.W.** "2,4-Diphenyl Furan Diaraidines as Novel Anti-*Pneumocystis carinii* Pneumonia Agents " *J. Med. Chem.*, 42, 2260-2265 (1999).
113. **Blagburn, B.I., Drain, K.L., Land, T.M., Moore, P.H., Lindsay, D.S., Kumar, A., Shi, J., Boykin, D.W., Tidwell, R. R.** " Dicationic furans inhibit development of *Cryptosporidium parvum* in HSD/ICR suckling mice" *J. Parasitol.*, 84, 851-856 (1998).
114. **Stephens, C.E., Tanious, F., Kim, S., Wilson, W.D., Schell, W.A., Perfect, J.R., Franzblau, S.G., Boykin, D.W.** "Diguanidino and Reversed Diamidino 2,5-Diarylfurans as Antimicrobial Agents" *J. Med. Chem.*, 44, 1741-1748 (2001).
- 115 **Huang, T.L., Tao, B., Quarshie, Y., Queener, S.F., Donkor, I.O.** "N,N-Bis[4-(N-alkylamidino)phenyl]homopiperazines as *Anti-Pneumocystis carinii* agents " *Bioorg. Med.Chem. Letters*, 11,2679-2681 (2001).
116. **Berger, B.J., Lombardy, R.J., Marbury, G.D., Bell, C.A., Dykstra, C.C., Hall, J.E., Tidwell, R.R.** "Metabolic N-hydroxylation of pentamidine in vitro" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34, 1678-1684 (1990).
117. **Clement, B., Immel, M., Terlinden, R., Wingen, F.J.** "Reduction of amidoxime derivatives to pentamidine in vivo" *Arch. Pharm., (Weinheim, Ger.)* 325, 61-62 (1992).
118. **Berger, B.J., Naiman, N.A., Hall, J.E., Peggins, J., Brewer, T.G., Tidwell, R.R.** "Primary and secondary metabolism of pentamidine by rats" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 36, 1825-1831 (1992).
119. **Clement, B., Immel, M., Schmitt, S., Steinmann, U.** "Biotransformations of benzamidine and benzamidoksime in vivo" *Arch. Pharm., (Weinheim, Ger.)* 326, 807-812 (1993).

120. **Hall, J.E., Kerrigan, J.E., Ramachandran, K., Bender, B.C., Stanko, J.P., Jones, S.K., Patrick, D.A., Tidwell, R.R.** "Anti-Pneumocystis activities of Aromatic diamidoxime prodrugs" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 666-674 (1998).
- 121 **Wang, S., Hall, J.E., Tanious, F.A., Wilson, W.D., Patrick, D.A., McCurdy, D.R., Bender, B.C., Tidwell, R.R.** "Dicationic dibenzofuran derivatives as anti-Pneumocystis carinii pneumonia agents: synthesis, DNA binding affinity, and anti-P. carinii activity in an immunosuppressed rat model" *Eur. J. Med. Chem.*, **34**, 215-224 (1999).
122. **Kamath, A., Chakraborty, K.** "Role of yeast elongation factor 3 in the elongation cycle" *J. Biol. Chem.*, **264**, 15423-15428 (1989).
123. **Qin, S.L., Xie, A.G., Bonato, M.C., McLaughlin, C.S.** "Sequence analysis of the translational elongation factor 3 from *Saccharomyces cerevisiae*" *J. Biol. Chem.*, **265**, 1903-1912(1990).
124. **Dominguez, J.M., Martin, J.J.** "Identification of elongation factor 2 as the essential protein targeted by sordarins in *Candida albicans*" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 2279-2283(1998).
125. **Kennedy, T.C., Webb, G., Cannell, R.J., Kinsman, O.S., Middleton, R.F., Sidebottom, P.J., Taylor, N.L., Dawson, M.J., Buss, A.D.** "Novel inhibitors of fungal protein synthesis produced by a strain of *Graphium putredinis*. Isolation, characterisation and biological properties" *J. Antibiot.*, **51**, 1012-1018 (1998).
126. **Hauser, D., Sigg, H.P.** "Isolation and decomposition of sordarin" *Helv. Chim. Acta*, **54**, 1178- 1190(1971).
127. **Ogita, T., Hayashi, T., Sato, A., Furuya, K.** "Antibiotic zofimarine manufacture by *Zoefila marina* and its antifungal activity" Patent 62-40292, 1987; *Chem. Abstr.* **107**, 5745 (1987).
128. **Arribas, E.M., Castro, J., Clemens, I.R., Cuevas, J.C, Chicharro, J., Fraile, M.T., Garcia-Ochoa, S., Heras, F.G., Ruiz, J.R.** "Antifungal Sordarins. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 3'-O-Substituted Derivatives" *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 117-120(2002).
129. **Bueno, J.M., Cuevas, J.C, Fiandor, J.M., Garcia-Ochoa, S., Heras, F.G.** "Antifungal Sordarins. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 3',4'- Fused Dioxolane and Dioxane Derivatives" *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **12**, 121-124 (2002).

130. **Tse, B., Balkovec, J.M., Blazey, C.M., Hsu, M.-J., Neilsen, J., Schmatz, D.** "Alkly Side-Chain Derivatives of Sordaricin as Potent antifungal Agents Against Yeast" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8, 2269-2272 (1998).
131. **Cuevas, J.C., Martos, J.L.** "Synthesis of a monocyclic core of the antifungal sordarins" *Tetrahedron Letters*, 39, 8553-8556 (1998).
132. **Cuevas, J.C., Lavandera, J.L., Martos, J.L.** "Design and synthesis of simplified sordaricin derivatives as inhibitors of fungal protein synthesis" *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, 103-108(1999).
133. **Dominguez, J.M., Kelly, V.A., Kinsman. O.S., Marriott, M.S., De Las Heras, G.F., Martin, J.** "Sondarins: a new class of antifungals with selective inhibition of the protein synthesis elongation cycle in yeasts" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 42, 2274-2283 (1998).
134. **Herrerros, E., Martinez, CM., Almela, M.J., Marriott, M.S., De las Heras, G.F., Gargallo-Viola, D.** "Sordarins: in vitro activities of new antifungal derivatives against pathogenic yeasts, *Pneumocystis carinii*, and filamentous fungi" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 42, 2863-2869 (1998).
135. **Lodge, J.K., Jackson-Machelski, E., Toffaletti, D.L., Perfect J.R., Gordon, J.I.** "Targeted Gene Replacement Demonstrates that Myristoyl-CoA: Protein N-Myristoyltransferase is Essential for Viability of *Cryptococcus neoformans*" *Proceed. Nat. Acad. Sci.*, 91, 12008-12012 (1994).
136. **Wells, G.B., Dickson, R.C., Lester, R.L.** "Isolation and composition of inositolphosphoryl-cremide-type sphingolipids of hyphal forms of *Candida albicans*" *J. Bacterial.*, 178, 6223-6226 (1996).
137. **Zweerink, M.M., Edison, A.M., Wells, G.B., Pinto, W., Lester, R.L.** "Characterization of a novel, potent, and specific inhibitor of serine palmitoyltransferase" *J. Biol. Chem.*, 267,25032-25038(1992).
138. **Nagiec, M.M., Nagiec, E.E., Baltisberger, J.A., Wells, G.B., Lester R.L., Dickson, R.C.** "Sphingolipid Synthesis as aTarget for Antifungal Drugs" *J. Biol. Chem.*, 272, 9809-9817 (1997).

139. **Zhong, W., Jeffries, M.W., Georgopapadakou, N.H.** "Inhibition of Inositol Phosphorylcer-amide Synthase by Aureobasidin A in *Candida* and *Aspergillus* Species" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 44, 651-653 (2000).
140. **Ueki, T., Numata, K., Sawada, Y., Nishio, M., Ohkuma, H., Toda, S., Kamachi, H., Fukagawa, Y., Oki, T.** "Studies on the mode of antifungal action of pradimicin antibiotics, D- mannopyranoside-binding site and calcium-binding site" *J. Antibiot.*, 46, 455-464 (1993).
141. **Karlowsky, J.A., Zhanel, G.G., Balko, T.V., Zelenitsky, S.A., Kabani, A.M., Hoban, D.J.** "In vitro Antifungal Activity of BMS-181184 against Systemic Isolates of *Candida*, *Cryptococcus*, and *Blastomyces* Species" *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 28, 179-182 (1997).
142. **Fung-Tonic, J.C., Minassian, B., Huczko, E., Kolek, B., Bonner, D.P., Kessler, R.E.** "In vitro antifungal and fungicidal spectra of a new pradimicin derivative" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 39, 295-300 (1995).
143. **Renosto, F., Martin, R.L., Wailes, L.M., Daley L.A., Segel, I.H.** "Regulation of inorganic sulfate activation in filamentous fungi. Allosteric inhibition of ATP sulfurylase by 3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate" *J. Biol. Chem.*, **265**, 10300-10308 (1990).
144. **Cherest, H., Surdin-Kerjan, Y.** "Genetic analysis of a new mutation conferring cysteine auxotrophy in *Saccharomyces cerevisiae*: updating of the sulfur metabolism pathway" *Genetics*, **130**, 51-58 (1992).
145. **Aoki, Y., Kondoh, M., Nakamura, M., Fujii, T., Yamazaki, T., Shimada, H., Arisawa, M.** "A new methionine antagonist that has antifungal activity: mode of action" *J. Antibiotics*, 47, 909- 916 (1994).
- 146 **Hong, S.Y., Oh, J.E., Kwon, M., Choi, M.J., Lee, J.H., Lee B.L., Moon, H.M., Lee, K.H.** "Identification and characterization of novel antimicrobial decapeptides generated by combinatorial chemistry." *Antimicrob. Agents Chemother.*, 42, 2534-2541 (1998).
147. **Pettit, R.K., Pettit G.R., Hazen, K.C.** "Specific activities of dolastatin 10 and peptidate derivatives against *Cryptococcus neoformans*" *Antimicrob., Agents Chemother.*, 42, 2961-2965(1998).

- 148 **De Luca, A.J., Bland, J.M., Jacks, T.J., Grimm, C., Walsh, T.J.** "Fungicidal and binding properties of the naturel peptides cecropin B and Dermaseptin" *Medical Mycology*, 36,291-298(1998).
149. **Oppenheim, F.G., Xu, T., McMillian, F.M., Levitz, S.M., Diamond, R.D., Offner, G.D., Troxler, R.F.** "Histatins, a novel family of histidine-rich proteins in human parotid secretion" *J.Biol. Chem.*, **263**, 7472-7477 (1998).
150. **Pollock, J.J., Denepitiya, L., Mackay, B.J., Iacono, V.J.** "Fungistatic and fungicidal activity of human parotid salivary histidine-rich polypeptides on *Candida albicans*" *Infect. Immun.*, **44**, 702-707 (1984).
151. **Tsai, H., Bobek, L.A.** "Studies of the mechanism of human salivary histatin-5 candidacidal activity with histatin-5 variants and azole-sensitive and -resistant *Candida* species" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **41**, 2224-2228 (1997).
152. **Rayhan, R., Xu, L., Santarpia R.P., Tylenda, C.A., Pollock, J.J.** "Antifungal activities of salivary histidine-rich polypeptides against *Candida albicans* and other oral yeast isolates" *Oral Microbial. Immunol.*, 7, 51-52 (1992).
153. **Tsai, H., Bobek, L.A.** "Human salivary histatin-5 exerts potent fungicidal activity against *Cryptococcus neoformans* " *Biochim. Biophys. Acta*, **1336**, 367-369 (1997).
154. **Queener, S.F., Bartlett, M.S., Richardson, J.D., Durkin, M.M., Jay, M.A., Smith, J.W.** "Activity of clyndamicin with primaquine against *Pneumocystis carinii* in vitro and in vivo" *Antimicrob. Agents Chemother.* **32**, 807 (1998).
155. **Goodwin, T.E., Boylan, C.J., Current, W.L., Byrd, J.C., Edwards, C.B., Fuller, D.A., Green, J.L., Larocca, C.D., Raney, K.D., Ross, A.S., Tucker, W.A.** "Enhanced *Pneumocystis carinii* activity of New Primaquine Analogues" *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, 2205-2208 (2000).
156. **El-Sayed, O.A., Aboul-Enein, H.Y.** "Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Pyrazolo[3,4-b]quinoline Derivatives" *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **334**, 117-120 (2001).
157. **Barraja, P., Diana, P., Lauria, A., Passannanti, A., Almerico, A.M., Minnei, C., Longu, S., Congiu, D., Musiu, C., La Colla, P.** "Indolo[3,2-c]cinnolines with Antiproliferative, Antifungal, and Antibacterial Activity" *Bioorg. Med. Chem.*, 7, 1591-1596(1999).

158. **Sattler, F.R., Cowan, R., Nielsen, D.M., Ruskin, J.** "Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with pentamidine for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective non-crossover study" *Ann. Intern. Med.*, 109,280-287(1988).
159. **Walzer, P.D., Foy, J., Steele, P., White, M.** "Synergistic combinations of Ro 11-8958 and other dihydrofolate reductase inhibitors with sulfamethoxazole and dapsone for therapy of experimental pneumocystosis" *Antimicrob. Agents Chemother.*, 37, 1436-1443 (1993).
160. **Gangjee, A., Adair, O., Queener, S.F.** "Synthesis of 2,4-Diamino-6-(thioarylmethyl)pyrido [2,3-d]-pyrimidines as Dihydrofolate Reductase Inhibitors" *Bioorg. Med. Chem.*, 9, 2929-2935 (2001).
161. **Ablordeppey, S.Y., Fan, P., Clark, A.M., Nimrod, A.** "Probing the N-5 Region of the Indologuinoline Alkaloid, *Cryptolepine* for Anticryptococcal Activity" *Bioorg. Med. Chem.*, 7,343-349(1999).
162. **Sardari, S., Mori, Y., Horita, K., Micetich, R.G., Nishibe, S., Daneshtalab, M.** "Synthesis and Antifungal Activity of Coumarins and Angular Furanocoumarins" *Bioorg. Med. Chem.*, 7, 1933-1940 (1999).
163. **Agarwal, J.S., Rastogi, R.P., Srivastava, O.P.** "In vitro toxicity of constituents of *Rumex maritimus* Linn, to ring worm fungi." *Current Science*, 45, 619-620 (1976).
164. **Agarwal, S.K., Singh, S.S., Verma, S., Kumar S.** "Antifungal activity of anthraquinone derivatives from *Rheum emodi*" *Journal of Ethnopharmacology* , 72, 43-46 (2000).

Başvuru Tarihi: 08.03.2002

Kabul Tarihi: 10.05.2002