



MANTARLARI ETKİLEYEN İLAÇLAR (ANTİFUNGAL İLAÇLAR)

Mantar hastalıkları

► Yüzeysel ve irkiltici -keratinize yapılarda

Dermatofitler (En sık görülen mantar-yaşam boyu yakalanma sıklığı %10-20)

- Trikofiton; deri, saç, tırnakta,
- Mikrosporum; deri ve saçta,
- Epidermofiton; deri ve tırnak .

► Sistemik ve yaşamı tehdit eden (dimorfik yapıllılar- Candida spp, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Sporothrix schenckii ve Rhinosporidium)

Tedavide başarısızlık

- ▶ 1) İlacın mantara ulaşamaması
 - Konakçı bağışıklık sistemi engeli
 - Korunmuş yapılar-beyin, göz gibi
 - Mantar hücre duvarı-serttir ve kitin tabakası vardır
 - Mantar hücre zarı-ergosterol içerir
 - Kriptokok ve *Sporothrix schenckii* yapışkan tabakalarıyla bir araya gelir
 - Hücre içinde yerleşen mantarlar, hücre lipit zarı ile korunur

Tedavide başarısızlık

- ▶ 2) Klinik bulgular giderildikten, ama enfeksiyon eradike edilmeden tedavinin bırakılması
 - Çoğu antifungal ilaç fungostatiktir ve konakçının bağışıklık sistemine ihtiyaç duyar. Bu yüzden tedavi uzun sürmelidir.
 - Antibakteriyel tedavide temel ilke "çabuk, sert vur ve hızlı çık", antifungal tedavide geçerli değildir. (Konakçı toksisitesine dikkat- memeli hücresi ile mantar hücresi – ökaryot-birbirine benzer)
- ▶ 3) Konakçı bağışıklık sistemi yetersiz olduğunda immunomodülatör etkisi olmayan antifungal ilacın kullanılması

Sınıflandırma

- ▶ Poliyen Makrolit Antibiyotikler
- ▶ İmidazoller
- ▶ Flusitosin
- ▶ Griseofulvin
- ▶ Allilaminler
- ▶ İyodürler
- ▶ Topikal Antifungal Maddeler

Poliyen Makrolit Antibiyotikler

- ▶ Veteriner hekimlikte kullanılan bileşikler: **Amfoterisin B, nistatin ve pimarisin (natamisin)**
- ▶ Yağda çözünürler (hidrofilik)
- ▶ Amfoterisin B (amfoterik özellik- hem zayıf baz hem de zayıf asidik)
- ▶ Taze olarak hazırlanmış sulu süspansiyonları parenteral yolla (%5 dekstroзда seyreltilmiş) verilmelidirler.
- ▶ Stabiliteleri olmadığından seyreltiklerinde hemen kullanılmalıdır
- ▶ Amfoterisin B, lipozomal ve lipit bazlı karışımlar olarak hazırlandığında stabil kalabilir

Etki mekanizmaları

- ▶ Mantar hücrelerinin fosfolipit-sterol zarlarındaki sterol bileşenlerine bağlanırlar
- ▶ Amfoterisin B, mantar zarındaki ergosterole, konakçı hücre zarı kolesterolünden daha fazla ilgi duyar.

Etki mekanizmaları

- ▶ Böylece mantar hücre zarının geçirgenliğini bozarak mantar için önemli moleküllerin dışarı sızmasına neden olur.
- ▶ Mantar hücrelerinden potasyum çıkışı ve hidrojen girişi, hücre içinde asidifikasyona neden olur ve enzimatik fonksiyonlar durur.
- ▶ Mantar hücrelerinden ayrıca şekerler ve aminoasitler de çıkar.
- ▶ Normal dozlarda fungistatik, yüksek dozlarda ve ortamın pH'sı 6.0-7.3 olduğunda fungusidal etki.
- ▶ Amfoterisin B, ayrıca hem humoral hem de hücre aracılı bağışıklık sistemini uyarır.

Antifungal Spektrum

- ▶ Geniş spektrumlu
- ▶ **Dermatofitlere karşı etkileri yoktur.**
- ▶ Birçok alg ve bazı protozoonlara (Leishmania, Trypanosoma, Trichomonas ve Entamoeba spp) etki
- ▶ Amfoterisin B, mayalar (Candida spp, Rhodotorula spp, Cryptococcus neoformans), dimorfik mantarlar (Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis) ve küflere karşı etkilidir.
- ▶ Nistatin başlıca mukokutaneöz kandidiyazisin tedavisinde , ama diğer mayalar ve mantarlara karşı da etkilidir.
- ▶ Pimarisin'in antimikrobiyel etkinliği başlıca kandidiyazis, trikomoniazis ve mikotik keratitisin yerel tedavisinde kullanılmasına rağmen nistatininkine benzer.

Farmakokinetik Özellikleri

► **Emilme:** Sindirim kanalından zayıf emilirler.

Amfoterisin B genellikle damar içi veya topik olarak ve bazen intratekal (L3-L4 arası) veya introokuler olarak verilir.

Nistatin ve pimarisin topik olarak

Nistatin, bağırsak kandidiyazisin tedavisinde ağızdan verilir.

İstenmeyen Etkiler

- ▶ Nistatin-oral; iştahsızlık ve sindirim bozuklukları
- ▶ Amfoterisin B- Dİ infüzyon; mast hücre degranülasyonu nedeniyle anaflaktik reaksiyon (ön test- H1 antihistaminiklerle ve kısa etkili glukokortikoidlerle)
- ▶ Amfoterisin B, damar dışına çıkarsa tromboflebitis oluşabilir.
- ▶ Amfoterisin B- primer toksisitesi nefrotoksisitedir. Ayrıca iştahsızlık, bulantı, kusma, aşırı duyarlılık, ilaç ateşi, normositik normokromik anemi, kalpte aritmi (ve hatta kriz), karaciğer bozukluğu, MSS belirtileri

Amfoterisin B'nin olumsuz etkilerini azaltmak için

- ▶ Antiemetik ve antihistaminiklerle ön tedavi mide bulantısı, kusma ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını önler.
- ▶ Dİ kortikosteroidlerin verilmesi ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarını sınırlar.
- ▶ Amfoterisin B'nin her dozuyla birlikte mannitol (Dİ, 1 g/kg) veya sodyum bikarbonat (2 mEq/kg, Dİ veya PO, günlük), asidifikasyon bozukluklarını, metabolik asidozu ve azotemiye önleyebilir.
- ▶ Saralasin (6–12 mcg/kg/dk, Dİ) ve dopamin (7 mcg/kg/dk, Dİ) köpeklerde amfoterisin B'nin neden olduğu oligüri ve azotemiye önler.
- ▶ Amfoterisin B'den önce Dİ sıvılar ve furosemidin verilmesi, böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızındaki belirgin azalmayı önler.
- ▶ Lipit veya lipozomal taşıtlarla (özellikle lipozomlar) hazırlanan amfoterisin B'nin yeni müstahzarları daha güvenlidir ve etkinliğini sürdürür.

İlaç Etkileşmeleri

- ▶ 5-flusitosin ve amfoterisin B kriptokokkal meningitisin tedavisinde,
- ▶ Minosiklin ve amfoterisin B koksidiyodomikozisin tedavisinde,
- ▶ İmidazol ve amfoterisin B bazı sistemik mikotik enfeksiyonların tedavisinde kullanılır.
- ▶ Rifampin, ayrıca amfoterisin B'nin antifungal etkinliğini güçlendirir.
- ▶ *Amfoterisin B ile aminoglikozitler (nefrotoksisite), digital türevi ilaçlar (toksisitesini artırır), kürarize maddeler (nöromuskuler blokaj), mineralokortikoidler (hipokalemi), tiyazit diüretikler (hipokalemi, hiponatremi), antineoplastik maddeler (sitotoksisite) ve siklosporin (nefrotoksisite) gibi ilaçlar verilmemelidir.*

İmidazoller

- ▶ Antibakteriyel, antifungal, antiprotozoal ve antelmentik etkinlik
- ▶ Antelmentik tiyabendazol ayrıca antifungal özellikli bir imidazoldür.
- ▶ Klotrimazol, mikonazol, ekonazol, ketokonazol, itrakonazol ve flukonazol bu grubun en önemli üyeleridir.
- ▶ Posakonazol ve vorikonazol en yeni ilaçlardır; vorikonazol insanlardaki aspergillozisin tedavisi için onaylanmıştır.

Etki Şekilleri

- ▶ Hedef enzim bir fungal sitokrom P450 (CYP450)'dir.
- ▶ Yağ asidi sentezi için gereken diğer enzim sistemleri de hasara uğrar.
- ▶ Oksidatif ve peroksidatif enzim etkinliğini değiştirdiklerinden hücre içinde hidrojen peroksidin toksik derişimleri birikir.
- ▶ Yaygın etki hücre zarı ve iç organellerin hasarı ve hücre ölümüdür.
- ▶ Bazıları konakçıdaki bazı steroidlerin ve ilaç metabolize eden enzimlerin sentezini hasara uğratır ama konakçı hücrelerindeki kolesterolü etkilemezler.
- ▶ Sentezi hasara uğrattıklarından etkinlikleri gecikmelidir.

Spektrum

- ▶ **Mikonazol (geniş)**: Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Histoplasma capsulatum, Candida spp, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans ve Aspergillus fumigatus duyarlıdır. Bazı Aspergillus ve Madurella spp çok az duyarlıdır.
- ▶ **Ketokonazol, mikonazole benzer** ama C.immitis ve bazı diğer mayalar ve mantarlara karşı daha etkilidir.
- ▶ **Itrakonazol ve flukonazol**, antifungal imidazollerin en etkilileridir. Spektrumları, dimorfik mantar organizmaları ve dermatofitleri kapsar. Ayrıca bazı aspergilloz vakaları (%60-70) ve deri sprotrikozisine karşı etkilidirler.
- ▶ **Klotrimazol ve ekonazol** yüzeysel mikozisler (dermatofitoz ve kandidiyazis) için kullanılır; enikonazol ayrıca okulomikozis için kullanılır.

Spektrum

- ▶ **Tiyabendazol**, Aspergillus ve Penicillium spp'ye karşı etkilidir ama diğerleri varken kullanılmaz
- ▶ **Vorikonazol**, nisanlardaki Aspergillus'un tedavisinde onaylıdır ama diğer organizmalara karşı da etkilidir.
- ▶ **Posakonazol**, itrakonazol veya flukonazol'den daha etkili olabilir ama daha olumsuz etkilere neden olur.

Emilme

- ▶ Sindirim kanalından hızla ama düzensiz bir şekilde emilirler; ağızdan verildikten sonra plazma düzeyleri 2 saat içinde maksimuma ulaşır.
- ▶ Flukonazol hariç, ağızdan verildikten sonra %100'e yakın biyoyararlanım gösterirler.
- ▶ Flukonazol hariç, imidazollerin çözünmesi için asidik ortam gereklidir ve mide asidindeki azalma ağızdan verildikten sonraki biyoyararlanımı azaltır.
- ▶ İlaçlar, gıdayla birlikte verildiğinde emilme oranı artabilir ama tartışmalıdır.

Farmakokinetik

- ▶ Ketokonazolün atılma oranı doza bağlıdır; daha yüksek doz daha uzun atılma yarı ömrü.
- ▶ Ketokonazol, genellikle günde 2 defa verilir. Itrakonazol'ün yarı ömrü daha uzundur (kedilerde 48 saat), böylece günde 1 veya 2 kez tedaviye izin verir.
- ▶ Uzun yarı-ömrü ve etki mekanizması nedeniyle (mantar hücre zarının sentezinde hasar) etkisini göstermesi biraz uzundur.

Endikasyonları ve Dozları

- ▶ Griseofulvine veya topik tedaviye yanıt vermeyen dermatofit enfeksiyonlarının ve sistemik mantar hastalıklarının, köpeklerde malassezia enfeksiyonu, aspergillozis ve hayvanlarda tolere edilemeyen veya sodyum iyodüre yanıt vermeyen sporotrikozisin tedavisinde kullanılır.
- ▶ Ağır enfeksiyonlar için amfoterisin B ile kombinasyon önerilir.
- ▶ Flukonazol penetrasyonun zor olduğu dokulara daha kolay dağılır.
- ▶ Itrakonazol ve flukonazol, aspergillozis ve sporotrikozis gibi sistemik mantar enfeksiyonlarında tercih edilir.
- ▶ Topik olarak uygulanan imidazoller (klotrimazol, mikonazol, ekonazol), yerel dermatofitozlar için kullanılır.
- ▶ Tiyabendazol, maya enfeksiyonlarının tedavisi için bazı otik müstahzarda bulunur.

Endikasyonları ve Dozları

- ▶ **Enilkonazol**, aspergilloz ve dermatofitozun tedavisi için topik olarak uygulanır.
- ▶ Kedi, köpek, sığır, at ve tavuklarda güvenli bir şekilde kullanılır ve derideki mantar enfeksiyonlarının tedavisi için %0.2'lik çözelti olarak hazırlanır.
- ▶ **Enilkonazol**, Aspergillozlu köpeklerin burun boşluğuna uygulanır ve hastalığın tekrarlamasını önler.
- ▶ **Enilkonazol**, köpek ve kedilerin tüylerine topik olarak uygulandığında en çok 2 uygulamada mantar gelişmesini engeller (diğerlerinde 4-8 kez uygulama gerekir).

Tablo: İmidazollerin dozları



İmidazol	Doz, verilme yolu ve sıklığı
Enikonazol	10 mg/kg, 5-10 mL'de, günde iki kez, 7-14 gün
Flukonazol	5-10 mg/kg, PO, günde 1-2 kez
Itrakonazol	5-10 mg/kg, PO, günde 1-2 kez
Ketokonazol	5-20 mg/kg, PO, günde 2 kez (köpek)
Tiyabendazol	44 mg/kg/gün, PO veya 22 mg/kg, PO, günde 2 kez.

İstenmeyen Etkiler

- ▶ Ağızdan verilen imidazollerin çok az olumsuz etkisi vardır ama iştahsızlık, kusma ve karaciğer bozukluğu gelişebilir.
- ▶ **Ketokonazol özellikle kedilerde karaciğer toksisitesine neden olabilir.**
- ▶ İmidazoller , steroid senteziyle ilgili CYP450'yi inhibe ettiklerinden testosteron ve adrenal steroidler (kortizol) gibi seks steroidlerinin metabolizması engellenir.
- ▶ Köpeklerde ketokonazol uygulamasına bağlı olarak reproduktif bozukluklar görülebilir.
- ▶ Vorikonazol, insanlarda görmede bozukluk gibi çok sayıda olumsuzluklara neden olabilir.

Etkileşmeler

- ▶ Birçok ilacın metabolizmasını inhibe ederler (En çoktan aza doğru; Ketokonazol, flukonazol ve itrakonazol)
- ▶ Karaciğer tarafından metabolize edilen ve potansiyel toksik olan diğer ilaçlarla birlikte verilirken **dikkat**
- ▶ İmidazoller, ayrıca P-glikoprotein taşıt proteini için substrattır. Örneğin; P-glikoprotein substratı olan rifampin, mikrozomal enzim indüksiyonu nedeniyle serum ketokonazol derişimini azaltır.

Etkileşmeler

- ▶ Flukonazol dışında imidazollerin emilimi simetidin, ranitidin, antikolinergik maddeler ve mide antasitlerinin birlikte verilmesiyle engellenir.
- ▶ Ketokonazol ve griseofulvin birlikte uygulandıklarında hepatotoksisite riski artar.
- ▶ İmidazoller sinerjistik etkinliği kolaylaştırmak için diğer antifungallerle birlikte verilebilirler.

Etki mekanizması

- ▶ Mantar hücrelerinin membranında bulunan permeazlar vasıtasıyla hücre içine alınır.
- ▶ Hücre içinde sitozin deaminaz vasıtasıyla **5-florourasile** çevrilir. Bu da mantar RNA'sı içine katılır.
- ▶ Florourasil, timidilat sentetazın inhibitörü olan **5-florodeoksiuridilik aside** metabolize olur. Daha sonra protein sentezi ve nükleik asit sentezi inhibe olur.
- ▶ **Memeli hücrelerinin, flusitosini florourasile çevirmesi zayıftır ve böylece normal dozlarda etkilenmezler.**

Direnç

- ▶ Tedavi süresi sırasında bile hızla direnç gelişebilir. Bu durum mikotik infeksiyonlarda tek başına kullanılmasını engeller. Direncin mekanizması bilinmemektedir.
- ▶ *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, diğer *Candida* spp, *Torulopsis glabrata*, *Sporothrix schenckii*, *Aspergillus* spp ve kromoblastomikozis etkenleri (*Phialophora*, *Cladosporium*) duyarlıdır.
- ▶ Sistemik mikozislere ve dermatofitlere neden olan mantarlar dirençlidir.

İstenmeyen Etkiler



- ▶ Genellikle uzun süre kullanıldığında iyi tolere edilir, ama serum düzeyleri yüksek olduğunda toksik etkiler (>100 mcg/mL) görülebilir.
- ▶ Sindirim kanalına yönelik belirtiler (iştahsızlık, kusma, diyare) ve geri dönüşümlü karaciğer ve hematolojik etkiler (artan karaciğer enzimleri, anemi, nötropeni, trombositopeni) görülebilir.
- ▶ Köpeklerde, eritem ve alopesik dermatit görülebilir ama ilaç kesildiğinde geçer.
- ▶ Amfoterisin B ve ketokonazole sinerjistik etkilidir ve kombinasyon flusitosine direncin ortaya çıkışını geciktirebilir.
- ▶ Amfoterisin B'nin böbreğe etkileri, flusitosinin atılmasını uzatır.
- ▶ Flusitosinle birlikte immunosupresif ilaçların verilmesi, kemik iliği fonksiyonlarında ağır depresyona neden olabilir.

Etki Mekanizması

- ▶ Duyarlı organizmaların içine etkin taşınmayla alınır.
- ▶ Mantarlarda mitotik iğciği etkileyerek mitozu engeller.
- ▶ Daha çok keratinize dokulara dağılır ve orada kalır ve bulunduğu yerdeki dokuların mantarlarla enfekte olmasını engeller.
- ▶ Özellikle tırnak ve saç fungal enfeksiyonlarında kullanılır.
- ▶ Oral yolla uygulanır. Alerjik sendroma, serum hastalığına, karaciğer bozukluklarına, jinekomasti ve disülfiram benzeri reaksiyonlara ve porfirialı hastalarda kötüleşmeye neden olabilir.
- ▶ CYP3A4 indükleyicisidir.
- ▶ Genç etkin hücreler dışında daha çok fungistatik etkilidir.

Griseofulvin

- ▶ Direnç: İn vitro ortamda dermatofitler griseofulvine direnç geliştirmişlerdir.
- ▶ Spektrum: : Microsporum, Epidermophyton ve Trichophyton spp'ye karşı etkindir. Bakterilere (Actinomyces ve Nocardia spp gibi), diğer mantarlara veya mayalara etkisi yoktur.