

ANTİFUNGAL

ANTİBİYOTİKLER

VE DİĞER

ANTİFUNGAL İLAÇLAR

Prof. Dr. Gülgün Ayhan-Kılıçgil
2021-2022 Bahar Dönemi

Cilt ve mukozaların lokal mantar enfeksiyonlarının ve/veya çeşitli sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılırlar.

Antibakteriyel etkileri çok zayıftır veya hiç yoktur.

Antibakteriyel ilaçlara göre genellikle daha toksiktirler.

Mantar hücreleri, memeli hücreleri gibi **ökaryotik**dir.

Bakteri hücreleri ise prokaryotiktir.

Bu nedenle antifungal ilaçların, her ikisi de ökaryotik olan mantar ve memeli hücreleri arasındaki **seçiciliği düşük**tür.

Tedavi açısından sınıflandırma

- Dermatofitik mantar enf.
- Mukokütanoz mantar enf.
- Sistemik mantar enfeksiyonları

i) Dermatofitik
(Dermatofitozlar)

mantar

enfeksiyonları

- Cilt, saç, kıl ve tırnaklarda gözlenir.
- Ciltte esas olarak stratum corneum'u tutar.
- Epidermophyton, trichophyton ve microsporum türleri tarafından oluşturulur.

Tinea enfeksiyonları olarak da adlandırılır.

Özel durumlar dışında lokal uygulanan ilaçlarla tedavi edilirler.

ii) Mukokütanoz mantar enfeksiyonları

Candida türü mantarlar tarafından oluşturulur.

Islak kalma olasılığı fazla olan cilt bölgeleri ve mukozalarda görülür.

Parmak araları, ağız boşluğu, bağırsak, anüs çevresi ve vulvovajinal bölge vb.

Genellikle diyabet, uzun süren glukokortikoid veya geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi vb. faktörler eşliğinde ortaya çıkar.

iii) Sistemik mantar enfeksiyonları

Sistemik mikozlar; asperjillozis, blastomikozis, histoplazmozis, kriptokokkozis, sporotrikozis vb.

Bulaşıcı olmaması ile diğer mantar enfeksiyonlarından farklılaşır.

Sistemik mantar infeksiyonları;

- Organ transplantasyonu,
- Kanser tedavisi takiben,
- AIDS hastaları vb. bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde nispeten daha sık görülür, tanısı zordur.

Mantar Enfeksiyonları;

- Tam olarak **iyileşme uzun** sürer,
- **Nüks** olasılığı fazladır,
- Cilt ve mukozaların yüzeysel enfeksiyonları ilaçla tedaviye iyi cevap verir.
- Fakat sistemik enfeksiyonların ilaçla tedavisinin başarı şansı türüne göre değişir, hastanın immun savunma mekanizmaları normalse mutlaka antifungal ilaçla tedavisi gerekmez.

ANTI-FUNGAL İLAÇLAR

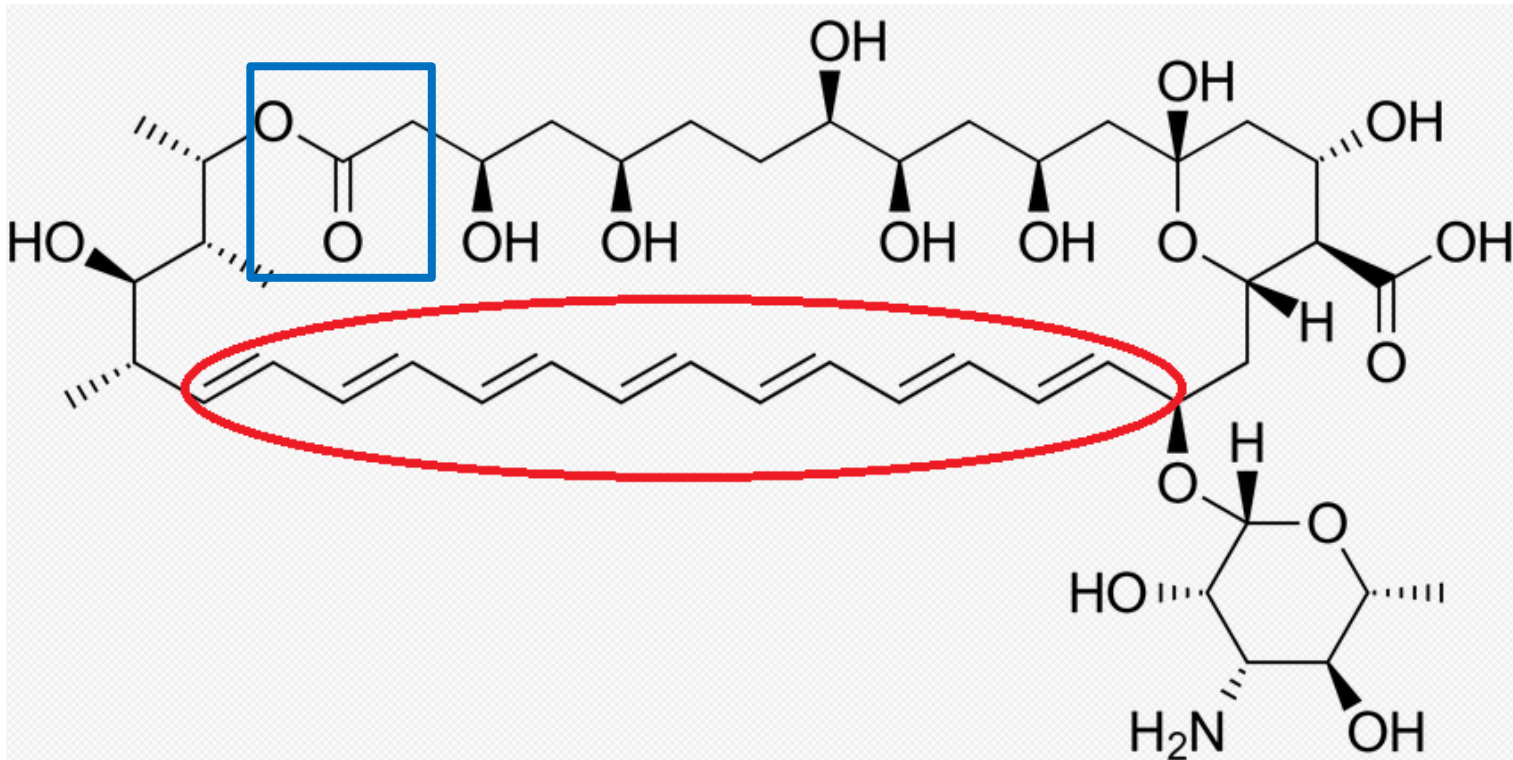
- 1) Antifungal antibiyotikler
- 2) Azoller (imidazoller ve triazoller)
- 3) Allilamin türevleri
- 4) Diğer ilaçlar
 - a) Sistemik
 - b) Lokal

1. ANTİFUNGAL ANTİBİYOTİKLER

A- POLİEN MAKROLİD GRUBU ANTİBİYOTİKLER

- Büyük bir **laktan** halkası taşımaları ile makrolitlere benzerler.
- Farklı olarak, **4-7 konjuge çifte bağ ile lipofilik**; asit, alkol veya şeker ile de **hidrofilik** bölge içerirler.

Amfoterisin-B Sulfat



Streptomyces nodosus'dan elde edilir.

Moleküldeki amino şeker grubundan dolayı bazik bir maddedir, tuzu yapılabilir. HCl tuzu suda çözünmez. Safra ac. ile yapılan kuru kompleks halinde verilir.

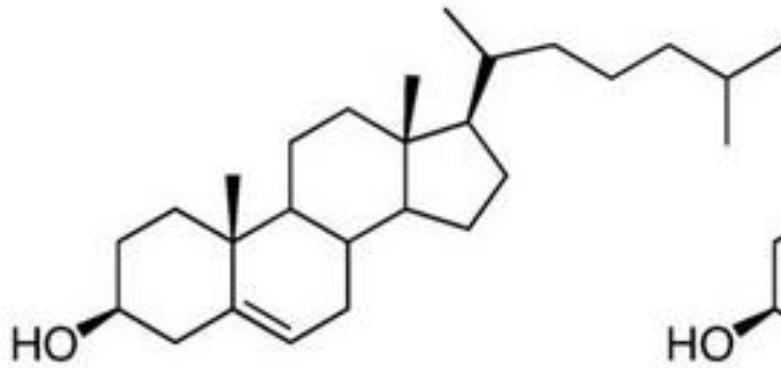
Günümüzde yan etkileri ve doz sınırlayıcı toksisitesi nedeniyle lipid bazlı amfoterisin B formülasyonları geliştirilmiştir.

Antifungal spektrumu nistatin'den daha geniştir. Sistemik kandidiyazis başta olmak üzere sistemik mantar enf. tedavisinde etkilidir.

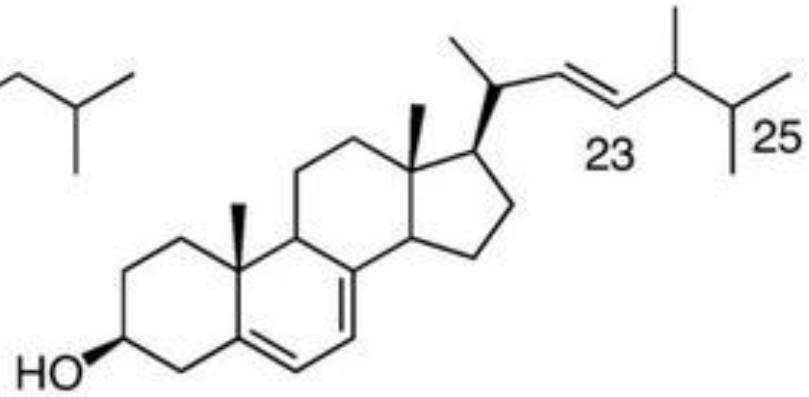
Duyarlı fungusların hücre membranında bulunan (memeli hücre membranında olmayan) sterol (**ergosterol**) ile **irreversibl** bağlanır ve membranın permeabilitesini bozar; fungusit etki gösterir.

İnsan hücre membranında bulunan sterole (**kolesterol**) **afinitesinin yüksek olmaması** sistemik kullanımını açıklamaktadır.

Gastrointestinal kanaldan çok az absorbe olur bu nedenle sistemik mantar enfeksiyonlarında parenteral yolla kullanılır. Parenteral kullanılan tek poliendir.

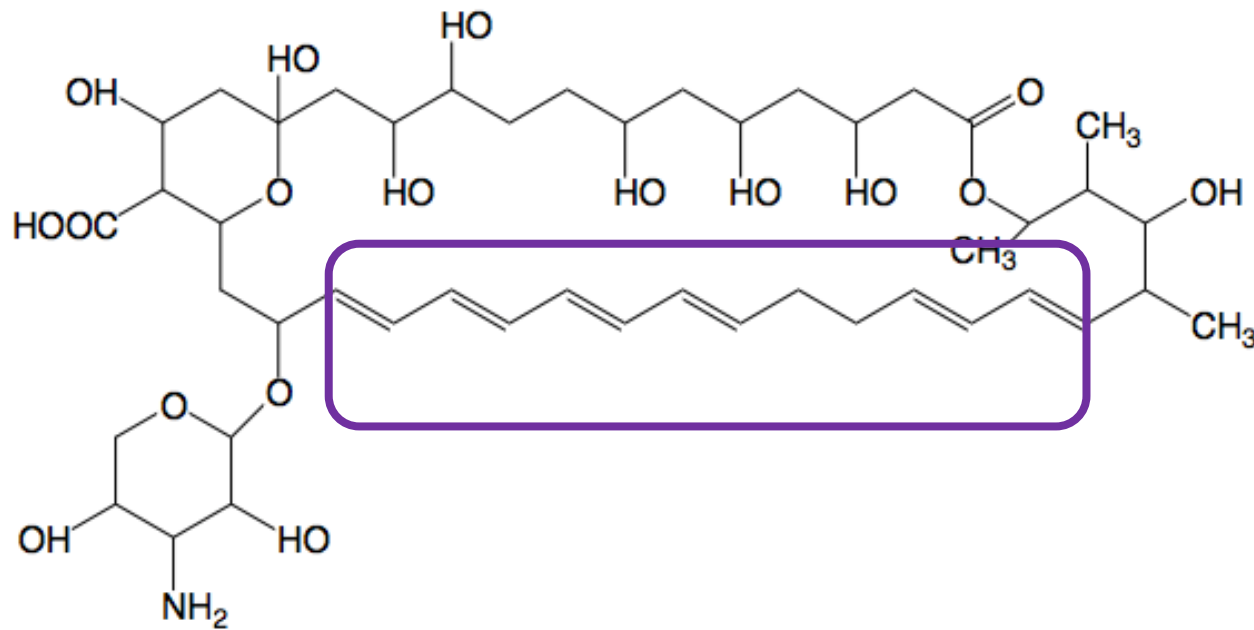


Kolesterol



Ergosterol

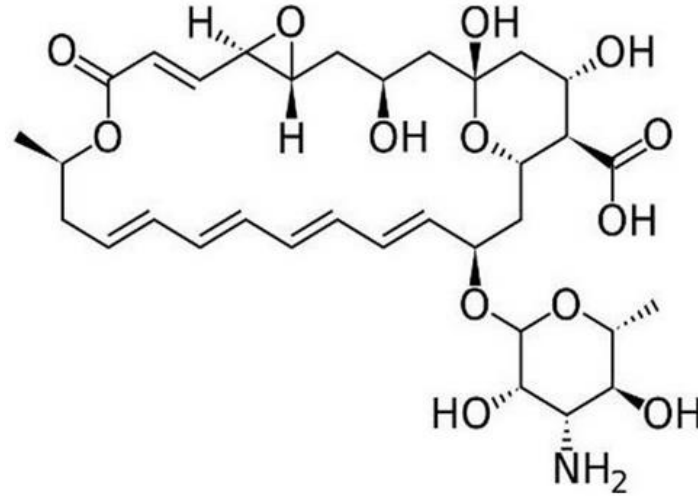
Nistatin



Streptomyces noursei'dan izole edilmiştir.

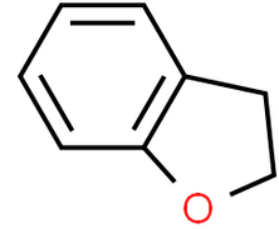
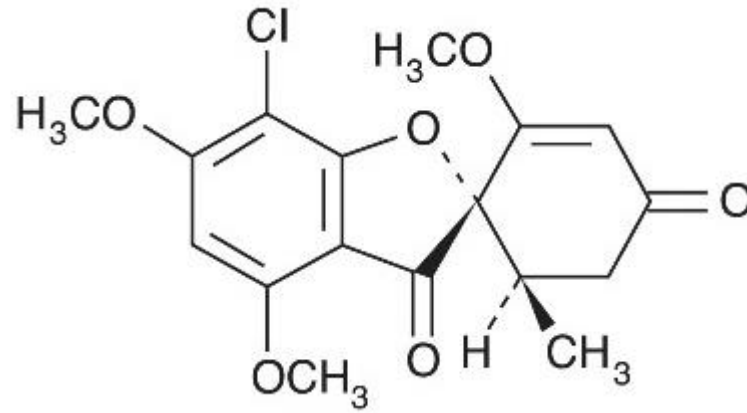
Ağız, bağırsak kandidiyazisinin tedavisinde, bebeklerde pamukçuk tedavisinde kull.

Natamisin (=Primarisin)



- *Streptomyces natalensis* 'den izole edilmiştir.
- 26 Üyeli lakton halkasından oluşmuştur.

Griseofulvin



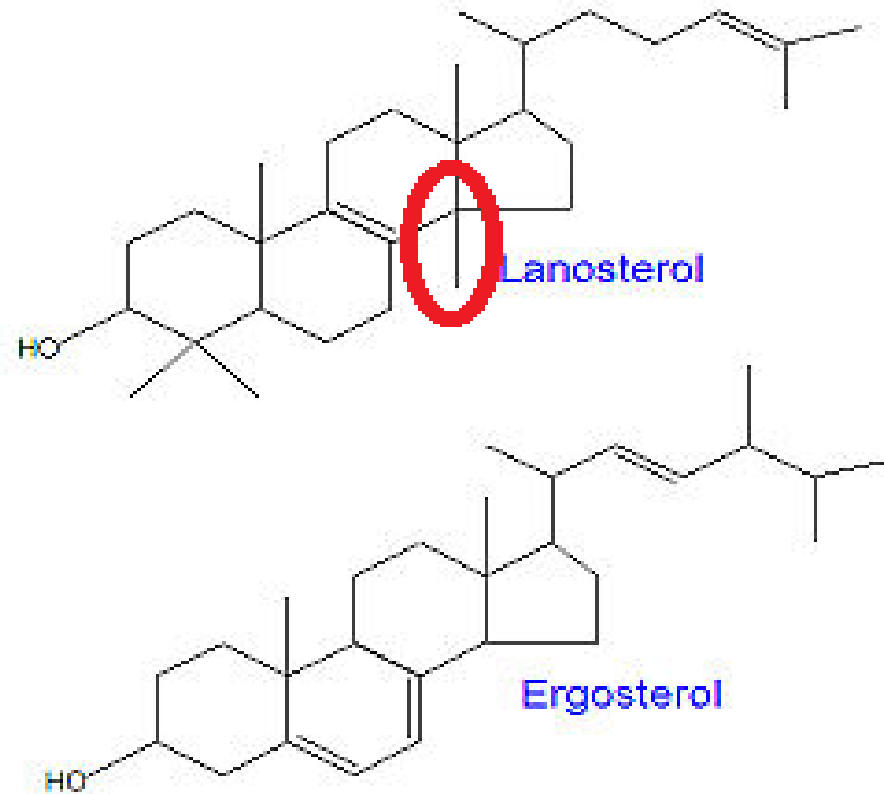
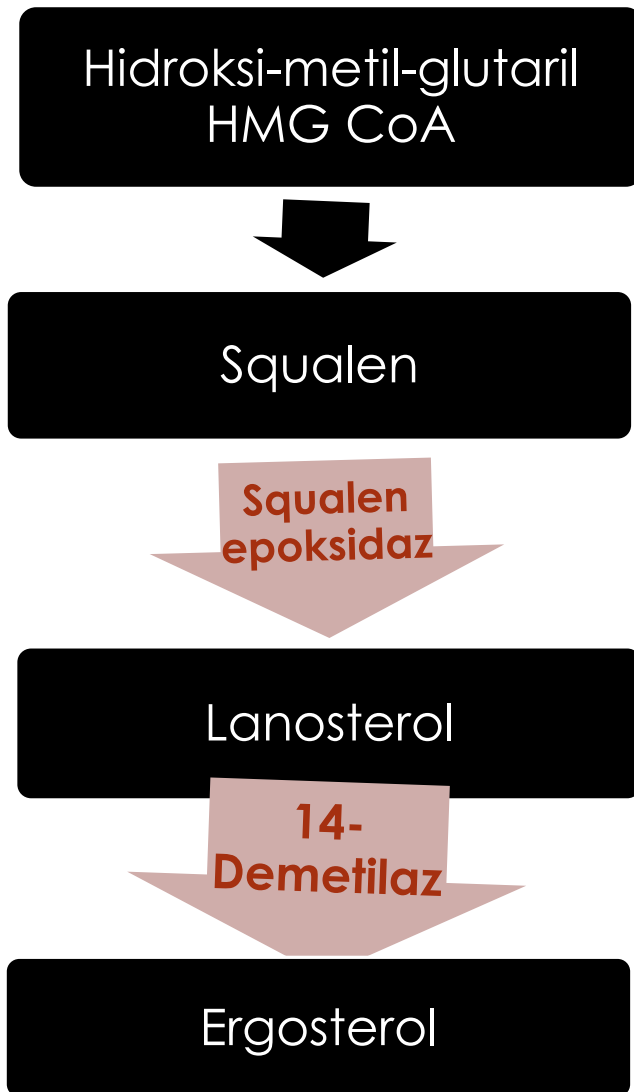
(2S,6'R)-7-kloro-2',4,6-trimetoksi-6'-metilspiro[1-benzofuran-2,1'-siklohek-2-en]-3,4'-dion

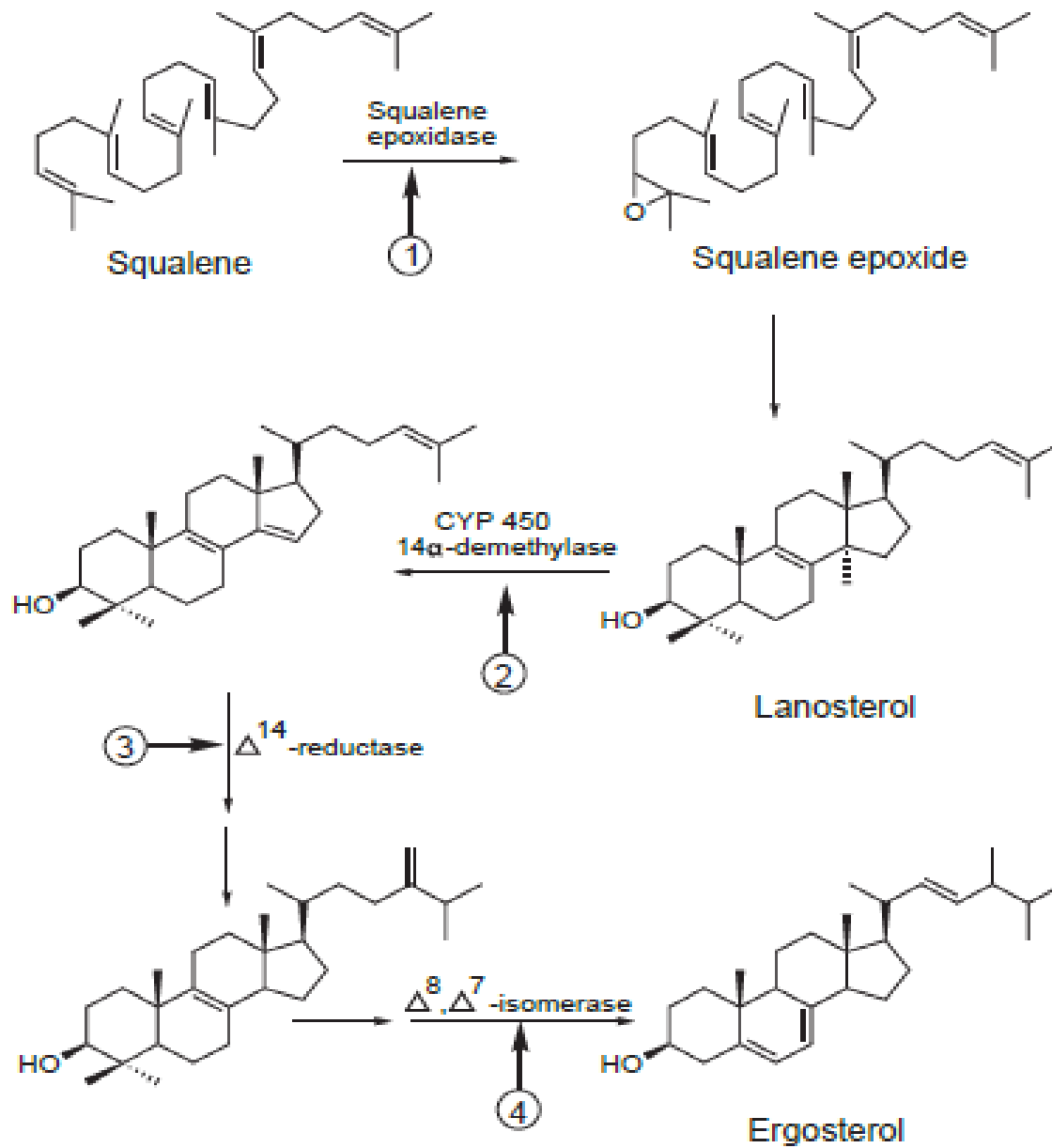
Penicillium griseofulvum' dan izole edilmiştir.

İnsanda microsporum, trichophyton ve epidermophyton gibi dermatofit mantarların yaptığı yüzeysel enfeksiyonlara karşı etkilidir.

2. AZOL GRUBU ANTİFUNGAL BİLEŞİKLER

Bu gruptaki bileşiklerin hepsi, fungus hücre membranının esansiyel hücre bileşeni olan **ergosterolun biyosentezini-**
lanosterol demetilazı- inhibe ederek gösterirler.



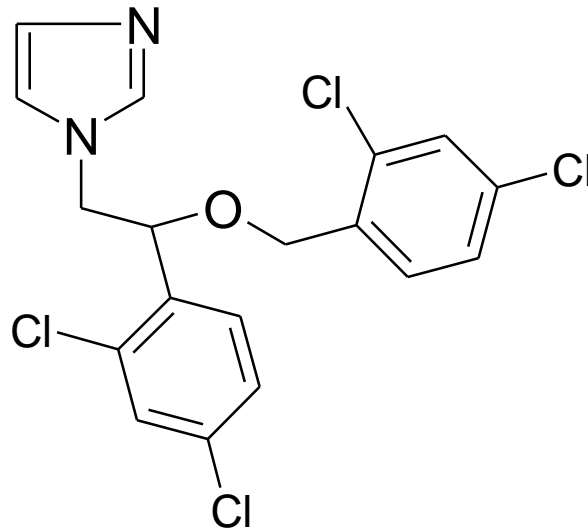


Mikonazol ve klotrimazol (ergosterol biyosentezinin inhibisyonu) ayrıca **sitoplazmik membranının yapısını bozarak** esansiyel hücre bileşenlerinin kaybına da yol açar.

Triazol ve imidazol türevi antifungallere ortak olarak **azol antifungaller** denir. Triazol türevleri imidazol türevleri ile aynı etki mekanizmasına ve aynı antifungal spektruma sahiptir.

İmidazol Yapısı Taşıyan Azoller

Mikonazol

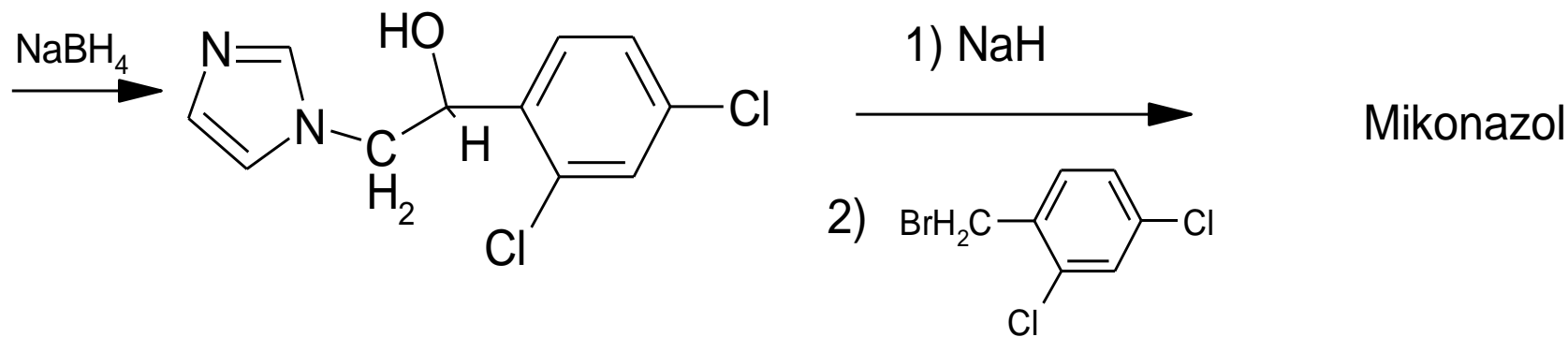
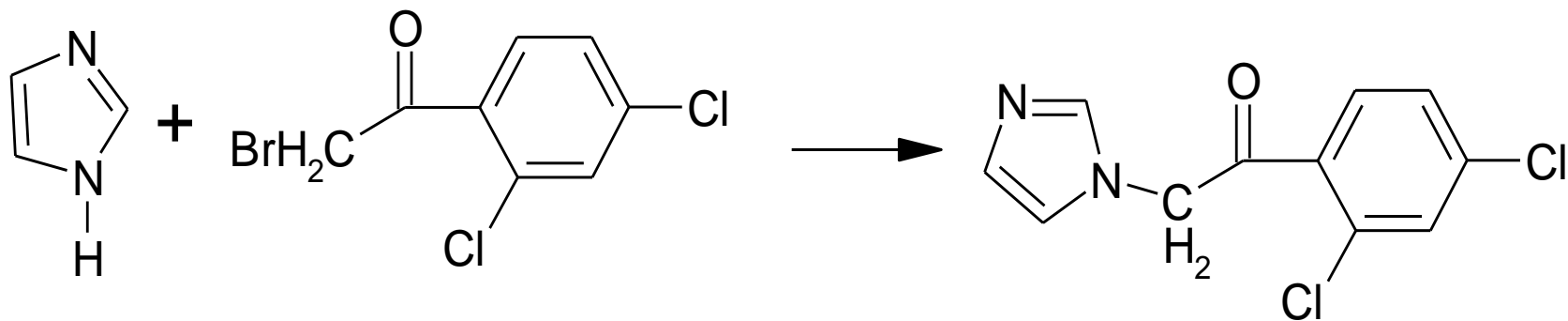


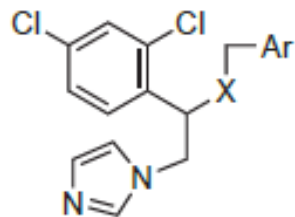
(±) 1-[2-(2,4-Diklorofenil)-2-[(2,4-diklorofenil)metoksi]etil]-1*H*-imidazol

Maya mantarları, kandida ve çeşitli dermatofitlere etkilidir.

Tinea enfeksiyonlarında % 2 lik krem, losyon, sprej veya pudra formunda lokal kull.

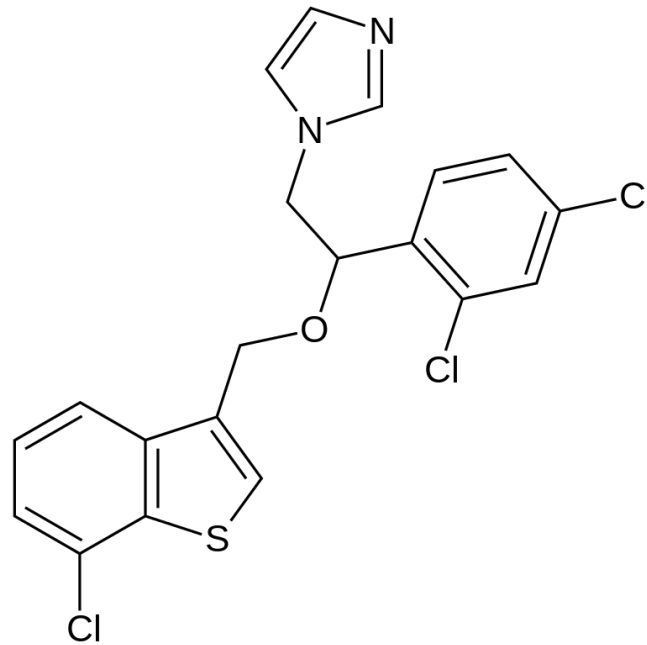
Vajinal kandidiyazisde ise krem ve supp.ları kullanılır.





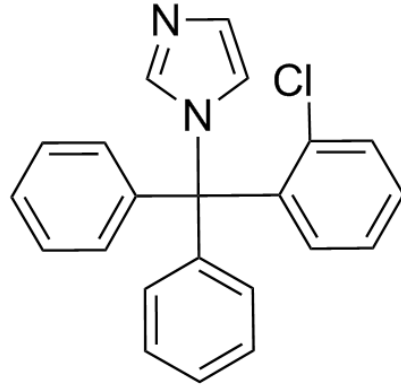
Generic name	X	Ar
Miconazole	O	
Econazole	O	
Sulconazole	S	Same
Fenticonazole	O	
Isoconazole	O	
Sertaconazole	O	
Tioconazole	O	

Sertakonazol



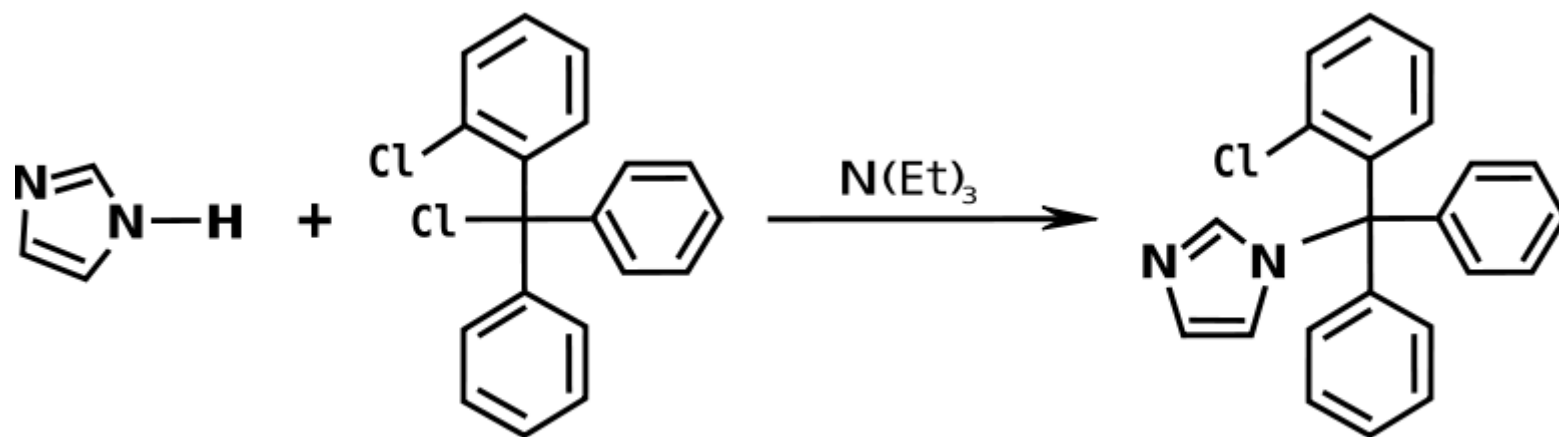
1-{2-[(7-Kloro-1-benzotiyofen-3-il)metoksi]-2-(2,4-diklorofenil)etil}-1*H*-imidazol

Klotrimazol



1-[(2-Klorofenil)(difenil)metil]-1H-imidazol

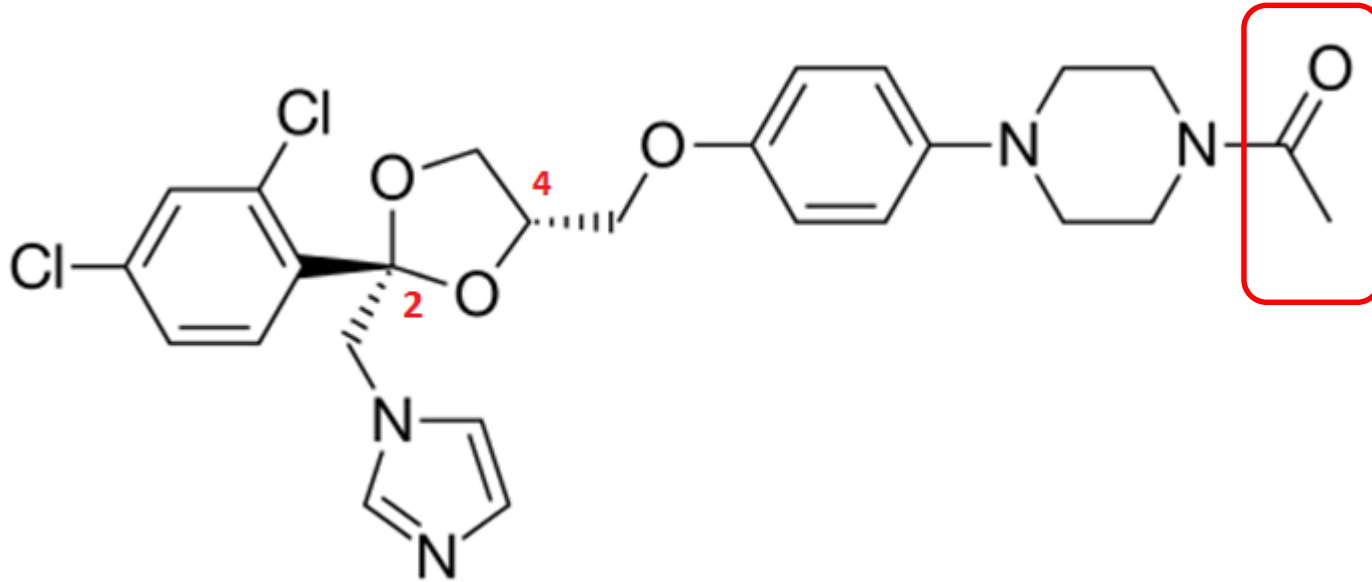
Kandida gibi maya mantarları ve dermatofitlere etkilidir.
Trychomonas vaginalis'e karşı fungusit.



- *Ergosterol sentezinin inhibisyonu*; hücre geçirgenliğini artırarak hücre içinde bulunan fosforlu bileşikler ile potasyumun hücre dışına çıkmasına yol açar.
- İnsanda kolesterol sentezi üzerinde aynı etkiyi göstermez.

- Klotrimazol sistemik olarak kullanılmaz.
- Krem, topikal losyon, vajinal suppozituar gibi farmasötik formlarda preparatları mevcuttur.

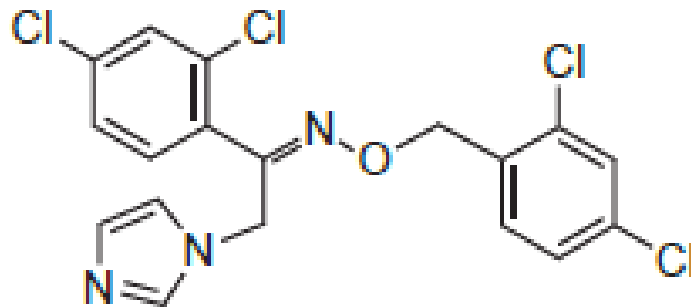
Ketokonazol



1-[4-(4-{{(2R,4S)-2-(2,4-Diklorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il metil)-1,3-dioksolan-4-il}metoksi}fenil)piperazin-1-il]etan-1-on

- Terapötik dozlarda fungostatiktir.
- Aktif üreme dönemindeki mantarlara etkilidir.
- Mide-barsak kanalından çabuk absorbe edilir; dibazik yapıdadır, mide asiditesi ilacın çözünmesinde önemlidir ve absorpsiyonunu artırır.

Oksikonazol

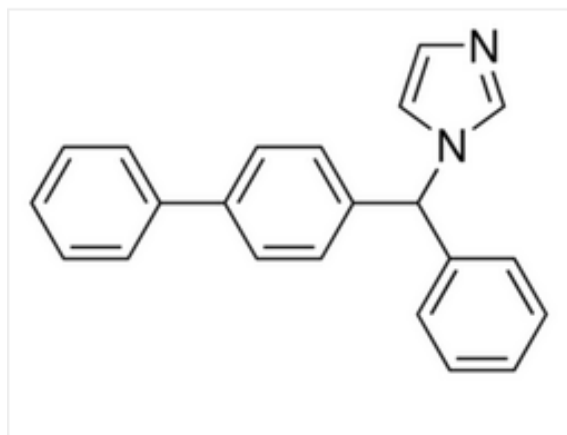


(Z)-1-(2,4-diklorofenil)-N-[(2,4-diklorofenil)metoksi]-2-imidazol-1-il etanimin

(Z)-1-(2,4-Diklorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon O-[(2,4-diklorofenil)metil]oksim

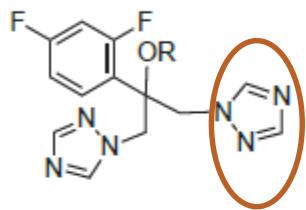
(Z)-1-[2-(2,4-diklorofenil)-2-[[[(2,4-diklorobenzil)oksi]imino]etil]-1H-imidazol

Bifonazol

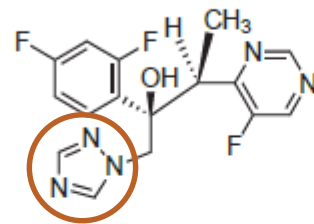


1-(*p*, α -difenil)metil imidazol

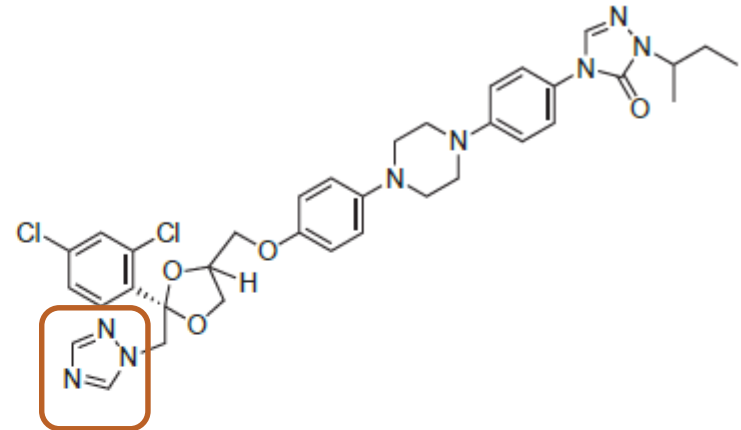
Triazol Yapısı Taşıyan Azoller



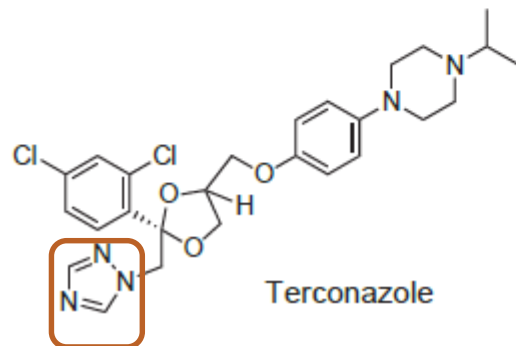
Fluconazole (R = H)
 Fosfluconazole (R = -P(=O)(OH)_2)



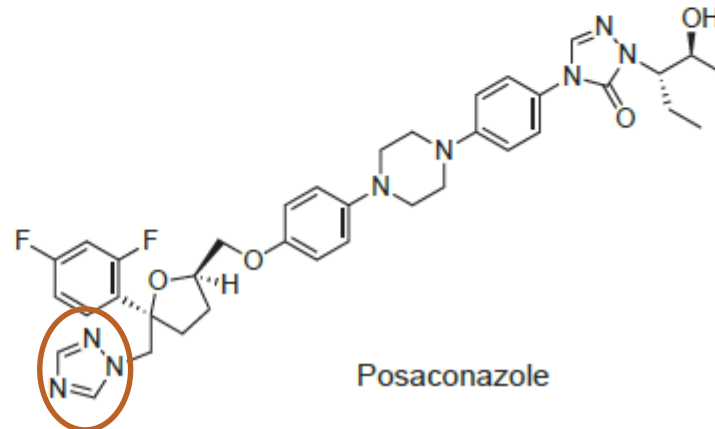
Voriconazole



Itraconazole

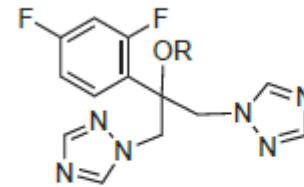
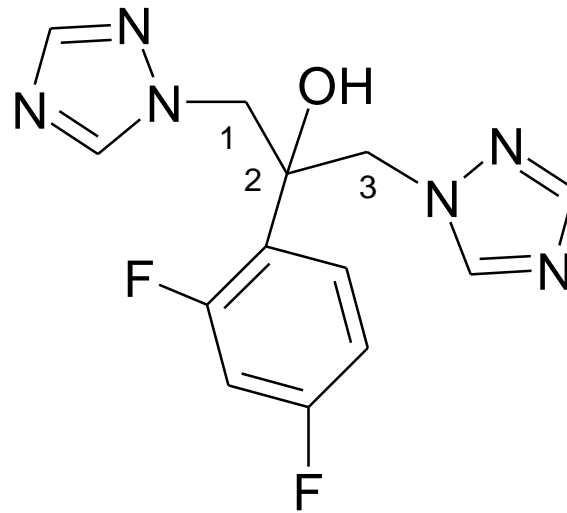


Terconazole



Posaconazole

Flukonazol



Fluconazole (R = H)
Fosfluconazole (R = $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$)

2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-propanol

Florlu bis-triazol türevidir.

Antifungal spektrumu ve etki mekanizması bakımından ketokonazole benzer, daha az toksiktir.

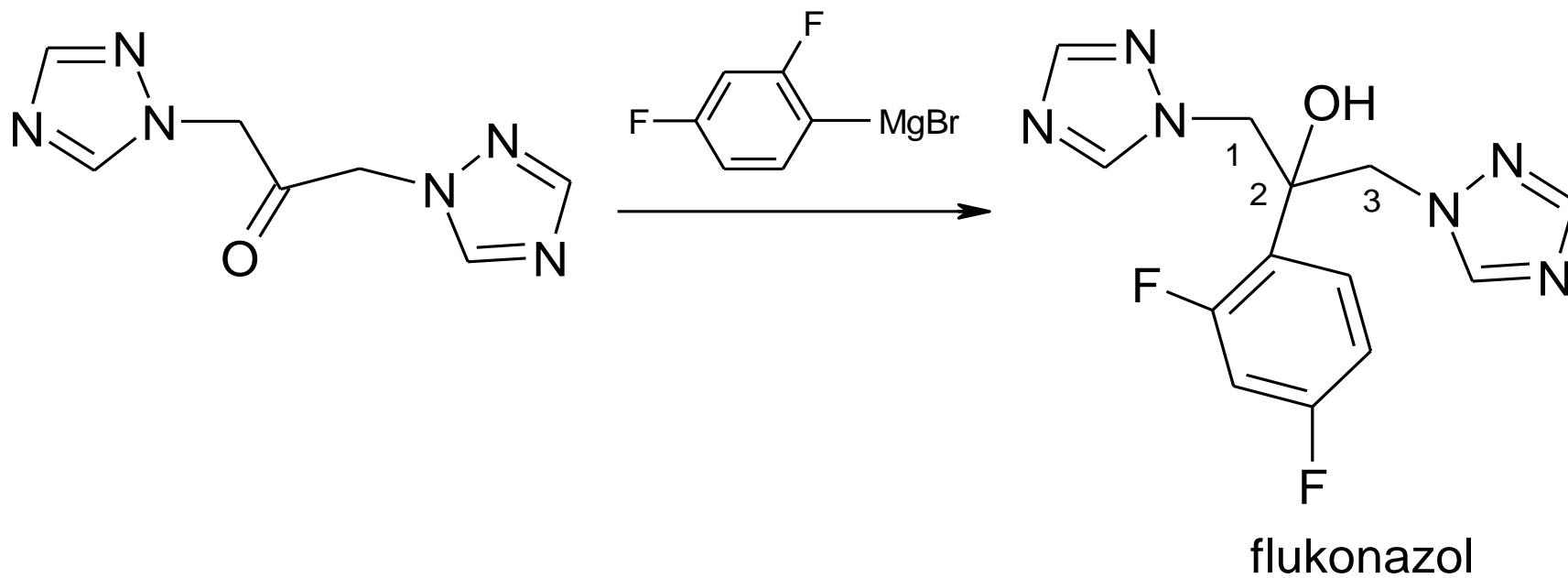
Yeterince **lipofilik** ve ufak moleküllü olduğu için **BOS** ve diğer vücut sıvılarına dağılır.

AIDS hastalarında gelişen mantar enf. da amfoterisin-B kadar etkilidir.

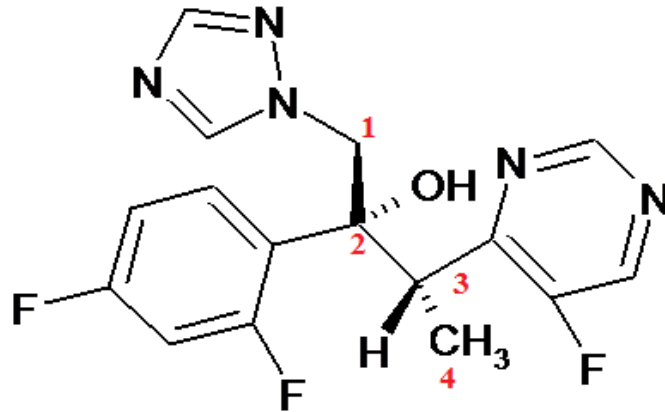
GI kanaldan tam abs. edilir.

Oral ve parenteral (IV) olarak kull.

Lokal ve sistemik kandidiyazis, dermatofitoz ve kriptokoksik (proflaksisinde de) enf.larda endikedir. *Cryptococcus*'ların neden olduğu menenjit tedavisinde de kullanılır.



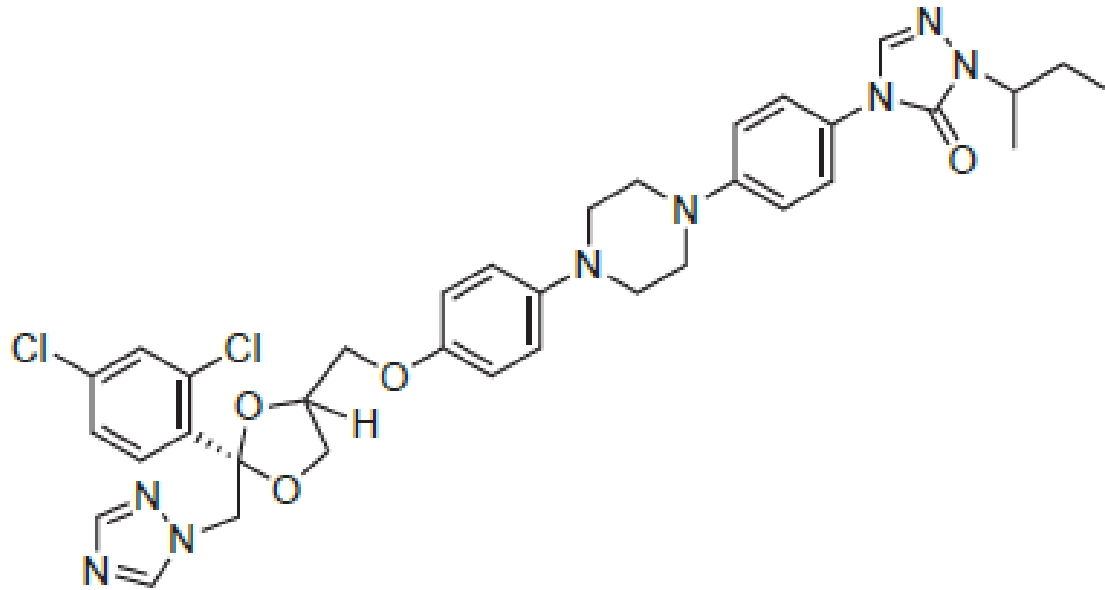
Vorikonazol



(2R,3S) 2-(2,4-diflorofenil)-3-(5-floropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol

Flukonazole duyarlı ve rezistan kandidalar, *Cryptococcus neoformans* ve *Aspergillus* vb. küflere etkilidir.

İtrakonazol



(2*R*,4*S*)-1-(Butan-2-il)-4-{4-[4-(4-[[2*R*,4*S*]-2-(2,4-diklorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoksi}fenil)piperazin-1-il]fenil}-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on

Oral olarak aktiftir.

Aspergillozis, kandidiazis ve kriptokoksik menenjit dahil sistemik enf. da diğer antifungallerin etkisiz olduğu durumlarda kull.

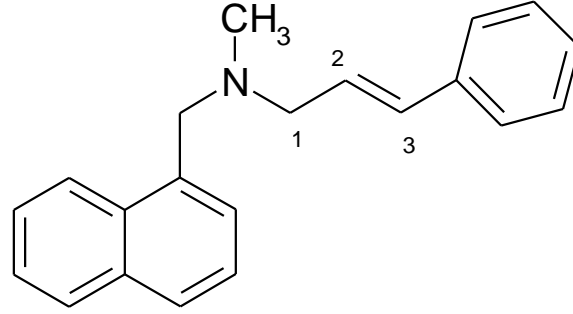
Kriptokokkal enf.da flukonazolden üstün deđil.

AIDS li hastalarda mantar enf. nüksünü önlemek için idame tedavisinde seçenek oluşturur.

3. ALLİLAMİN TÜREVLERİ (SKUALEN EPOKSİDAZ İNHİBİTÖRLERİ)



Naftifin



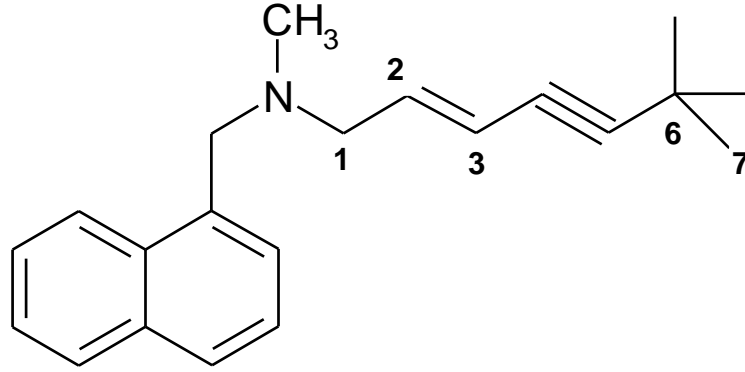
(E)-N-Metil-N-(3-fenil-2-propenil)-1-naftalen metanamin

Tinea pedis vb. tinea enf. kull.

Dermatofitlere karşı düşük konst. da fungusit, maya mantarlarına karşı ise yüksek konsantrasyonda fungustatiktir.

Fungal ergosterol biyosentezinde önemli bir enzim olan squalen epoksidazın spesifik inhibitörüdür.

Terbinafin



(E) N-(6,6-dimetil-2-hepten-4-in-1-il)-N-metil- 1-naftalen metanamin

Oral (günde tek doz) veya topik kull.

Fungusit aktivitesi ve tırnakta konsantre olma öz. nedeniyle onikomikoz (tırnak mantarı) ted. kull. (Griseofulvin ve itrakonazole üstün)

4- DİĞER İLAÇLAR

a- *Sistemik olarak kullanılanlar*

Flusitozin

Ekinokandinler-Kaspofungin asetat

b- *Lokal olarak kullanılanlar*

Yağ asidleri : Undesilenik, benzoik ve salisilik

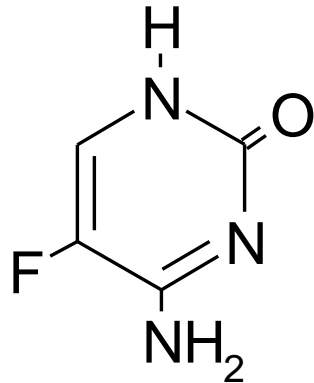
İyot (alkoldeki %1-2 lik solusyonu)

Tolnaftat

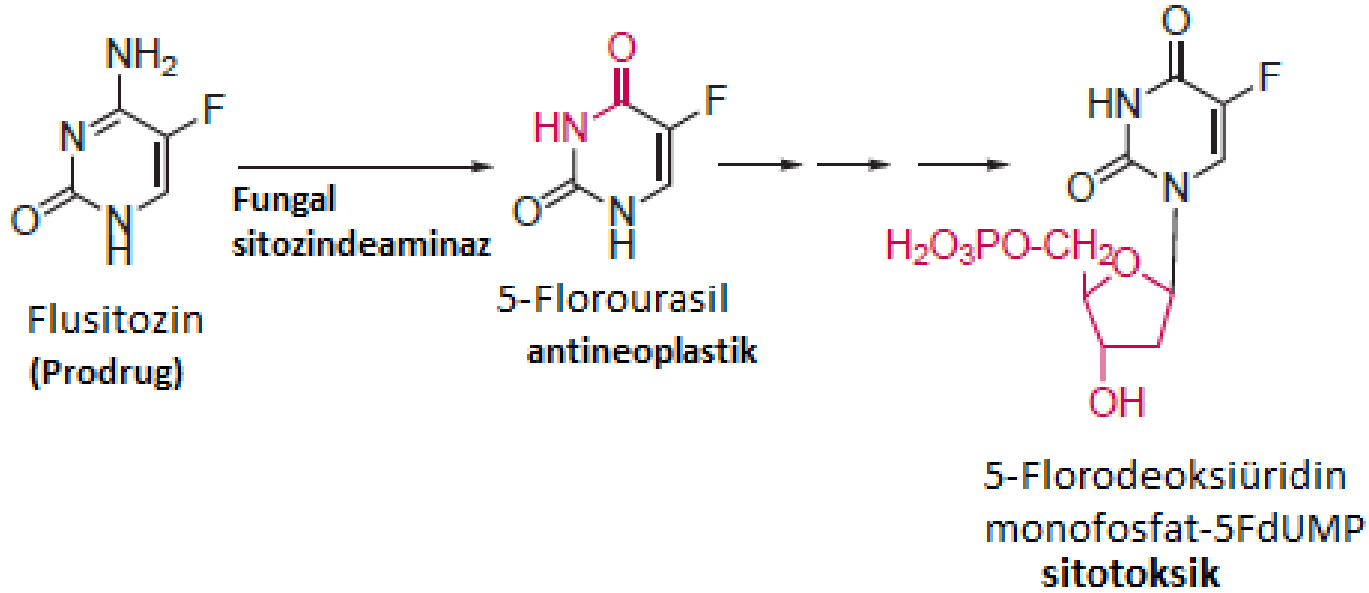
Siklopiroks olamin

a- Sistemik olarak kullanılanlar

Flusitozin (5-florositozin)



4-amino-5-floro-1,2-dihidropirimidin-2-on



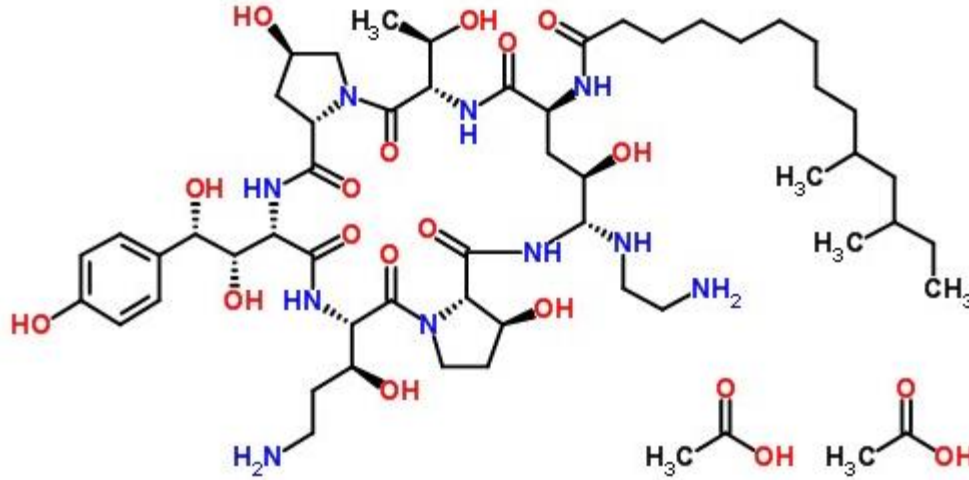
Flusitozinin kendisi toksik değildir, ancak metabolize olduğunda oluşan 5-FdUMP bileşiği toksiktir. İnsan hücresi **sitozindeaminaz enzimi** içermediği için flusitozin, 5FU'e dönüşmez!! Ancak barsak florasında biraz dönüşebilir, toksik etkisi de bundan kaynaklanmaktadır.

Tek başına kullanıldığında rezistans hızlı gelişir, bu nedenle Amfoterisin B ile birlikte kullanılır.

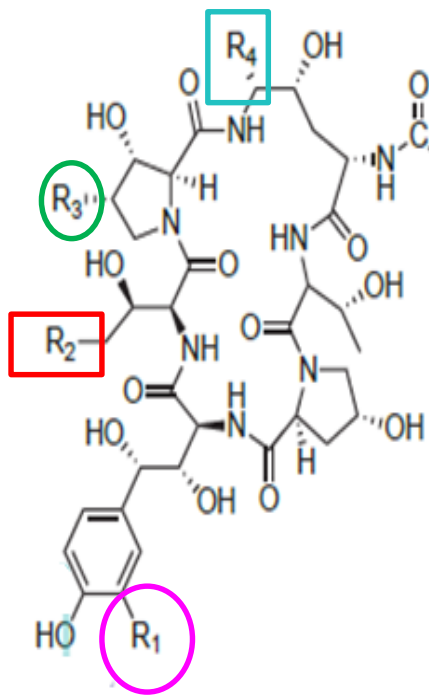
Candida, *Cryptococcus* ve *Aspergillus*lara etkilidir. Sadece sitozin deaminaz üreten funguslar flusitozine duyarlıdır. GI kanaldan absorpsiyonu oldukça iyidir.

Ekinokandinler

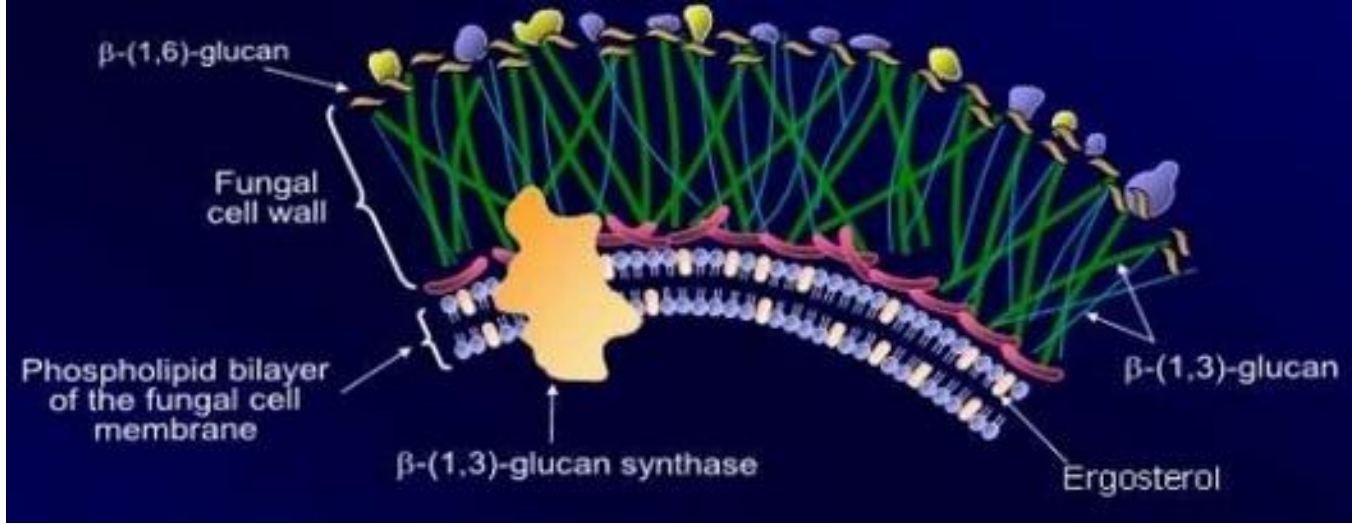
Kasporfungin asetat



Ekinokandinler olarak adlandırılan yarı sentetik bir lipopeptid (ekinokandin)'dir. *Glarea lozoyensis*'in fermantasyon ürününden yarı sentezle elde edilir.



Drug	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Caspofungin (Cancidas)	H	CH ₂ NH ₂	H	NHCH ₂ CH ₂ NH ₂	
Anidulafungin (Eraxis)	H	H	CH ₃	OH	
Micafungin (Mycamine)	OSO ₃ H	CONH ₂	CH ₃	OH	



Fungus hücre duvarının önemli bir bileşeni olan β -1,3-D-glukan sentaz enzimini inhibe ederek β -1,3-D-glukan oluşumunu engeller ve glukan içeriğinin azalması fungus hücre duvarını zayıflatır.

- Kaspofunginin etki mekanizması kendine özgü olduğu için amfoterisin-B ve azoller ile kaspofungin arasında çapraz-rezistans beklenmez.
- *Aspergillus sp.*, *Candida sp.*, karşı etkilidir.
- *Cryptococcus neoformans*'a karşı etkili değildir ancak amfoterisin-B veya flukonazol ile kombine kullanıldığında *C. neoformans*'a karşı sinerjik etki göstermektedir.

b- Lokal olarak kullanılanlar

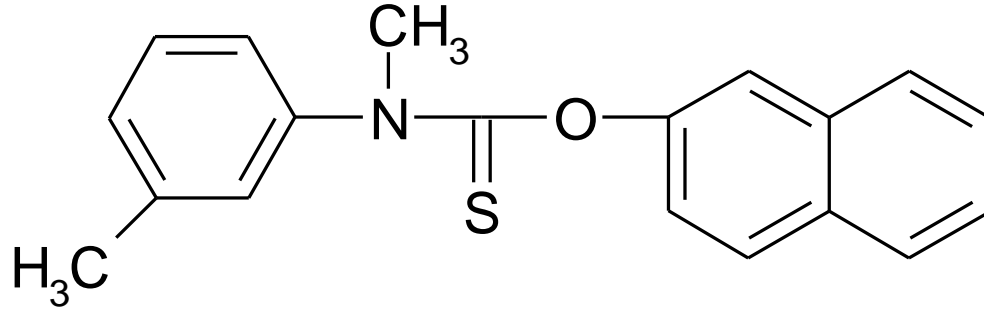
Yağ asitleri

Undesilenik asit



Undesilenik asit, fungusit amaçla lokal olarak kullanılır.

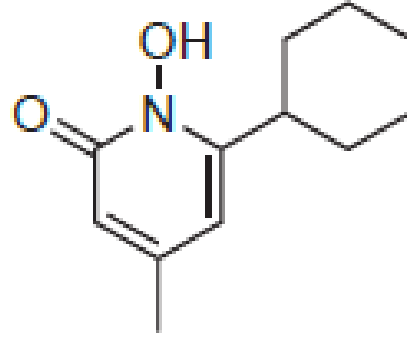
Tolnaftat



O-2-Naftil 3,N-dimetiltiyokarbaniilat

Haricen % 1 lik krem, pudralı spreyleri kullanılmaktadır.

Siklopiroks



6-sikloheksil-1-hidroksi-4-metilpiridin-2(1H)-on

Hidroksillenmiş pirimidon türevidir.

Yüzeyel dermatofit enfeksiyonlarının (Onikomikozis) tedavisinde kullanılır. Fe^{+3} gibi metallerle şelat kompleks yapar ve mantar hücresinde metal bağımlı enzimatik reaksiyonları inhibe eder.