



MANTARLARI ETKİLEYEN İLAÇLAR (ANTİFUNGAL İLAÇLAR)

PROF. DR. AYHAN FİLAZİ

Hayvanlarda mantar

- ▶ Patojen mantarlar-ökaryot (filamentli-hifli veya hücre içi mayalar)
- ▶ Düşük invazif ve virülensle karakterize.
- ▶ Katkıda bulunan faktörler; nekroz dokusu, nemli ortam ve bağışıklığın baskılanması

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 infeksiyon 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 immunomodölatör etkisi olmayan antifungal ilacın kullanılması

Sınıflandırma

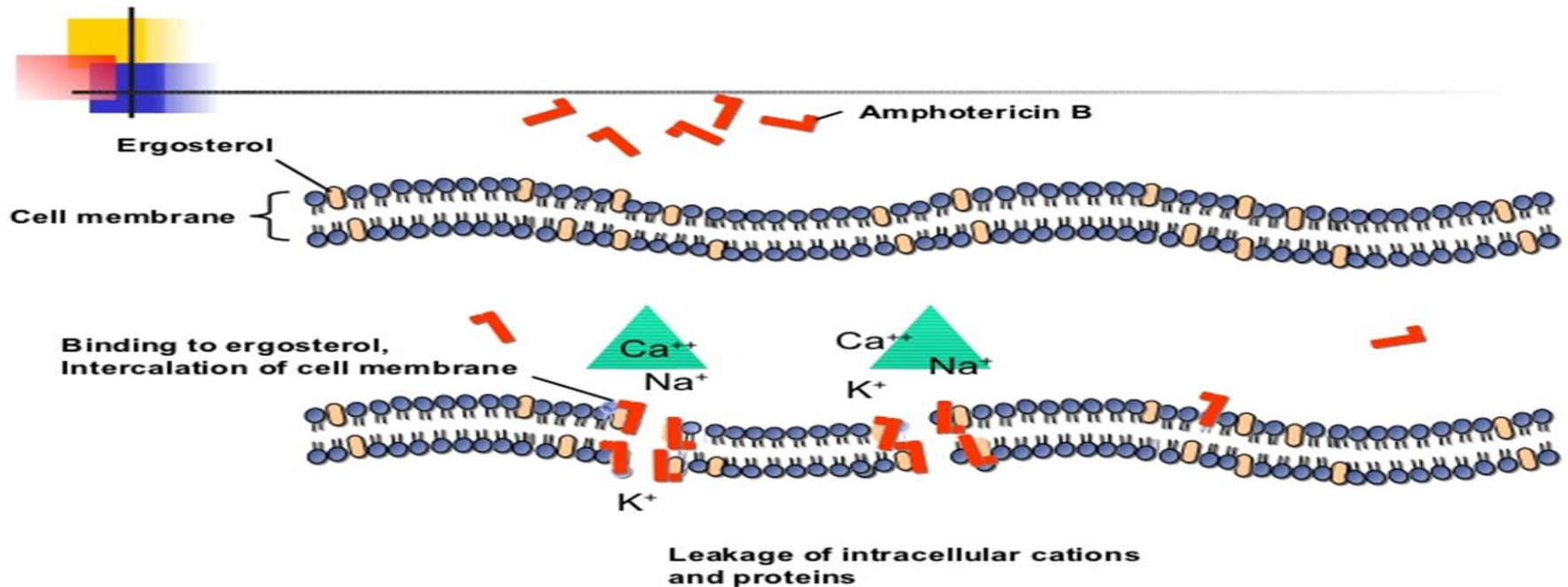
- ▶ Poliyen Makrolit Antibiyotikler
- ▶ İmidazoller
- ▶ Flusitosin
- ▶ Griseofulvin
- ▶ Allilaminler
- ▶ İyodürler
- ▶ Topikal Antifungal Maddeler

Poliyen Makrolit Antibiyotikler

- ▶ Amfoterisin B, nistatin ve pimarisin (natamisin) yalnızca veteriner hekimlikte kullanılır
- ▶ Yağda çözünenler (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 internal 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.

Müstahzarları

- ▶ Amfoterisin B, safra asitleriyle kompleks damar içi çözelti ve yağlı bileşiklerle farklı müstahzarlarda bulunabilir.
- ▶ Retikoloendotelial hücreler yağlı bileşikleri fagosite ettiğinden, mantar infeksiyonu bölgesine doğrudan uygulama kolaylaşır ve böbreklerin maruziyeti azalır.
- ▶ Nistatin- TETRACORT, OTIMIX, ORIDERMYL, CANİREX Kulak Damlası, CANAURAL

NDC 39822-1055-5 AM-VL-03

Amphotericin B for Injection USP

50 mg

FOR INTRAVENOUS INFUSION ONLY

PLEASE READ COMPLETE WARNING PRIOR TO USE.

XGEN
PHARMACEUTICALS INC.

Amphotericin B for Injection should not be given at doses greater than 1.5 mg/kg.

STOP
Verify Drug Name & Dose

EXERCISE CAUTION to prevent inadvertent overdosage, which can result in potentially fatal cardiac or cardiopulmonary arrest (see WARNINGS, OVERDOSAGE, DOSAGE AND ADMINISTRATION). Verify product name and dosage if dose exceeds 1.5 mg/kg.

Route
For intravenous infusion only. Protect from light during administration. Sterile. Store under refrigeration 2° to 8°C (36° to 46°F). See insert for reconstitution and dosage information.

Manufactured by:
XGEN
Big Flats, NY 14814

3 39822 10555 7
006321

MADE IN U.S.A.



COMMERCIALY AVAILABLE AMPHOTERICIN B DRUGS

Generic Name	Trade Name	Manufacturer/ Marketer	FDA
Amphotericin B deoxycholate (AmBD)	Fungizone [®]	Bristol-Myers Squibb	1958
Amphotericin B lipid complex (ABLC)	Abelcet [®]	The Liposome Company	1995
Amphotericin B cholesteryl sulfate complex, amphotericin B colloidal dispersion (ABCD)	Amphotec [®]	SEQUUS Pharmaceuticals	1996
Liposomal amphotericin B (L-AmB)	AmBisome [®]	Fujisawa USA and NeXstar Pharmaceuticals	1997

Table 1

Farmakokinetik Özellikleri

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

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

Nistatin ve pimarisin topik olarak

Nistatin, bağırsak kandidiyazisin tedavisinde ağızdan verilir.

Endikasyonlar ve Doz

- ▶ Amfoterisin B, sistemik mikotik infeksiyonlarının tedavisinde (Dikkat-Nefrotoksik, farklı müstahzarları-lipozomal- kullanılmalı)
- ▶ Nistatin, başlıca mukokutaneöz (deri, orofarenks, vagina) veya bağırsak kandidiyazisin tedavisinde
- ▶ Pimarisin başlıca mikotik keratitisin tedavisinde kullanılır.



Poliyen Makrolitler	Dozaj, Yol ve Sıklık
Amfoterisin B (0.1 mg/mL, %5 dekstroзда)	0.1–1 mg/kg, yavaş Dİ, 3 kez/haftada
Amfoterisin B lipid kompleks injeksiyon (Abelcet®)	Toplam doz: 4–11 mg/kg, 1–3 mg/kg, Dİ, gūnaşırı veya haftada 3 kez.
Amfoterisin B lipozom (AmBisome®)	Toplam doz: 12–24 mg/kg, 3– 4 mg/kg, Dİ, gūn aşırı veya haftada 3 kez
Nistatin	Toplam doz: 12–30 mg/kg, 50,000–150,000 U, PO, gūnde 3 kez (kōpekler)
Pimarisin (5% oftalmik çōzelti)	1 damla, gōze damlatma, her 1-2 saatte bir

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 oranındaki belirgin azalmayı önler.
- ▶ Lipit veya lipozomal taşıtlarla (özellikle lipozomlar) hazırlanan amfoterisin B'nin yeni müstahzarları daha güvenlidir ve etkinliğini sürdürür.

İlaç Etkileşmeleri

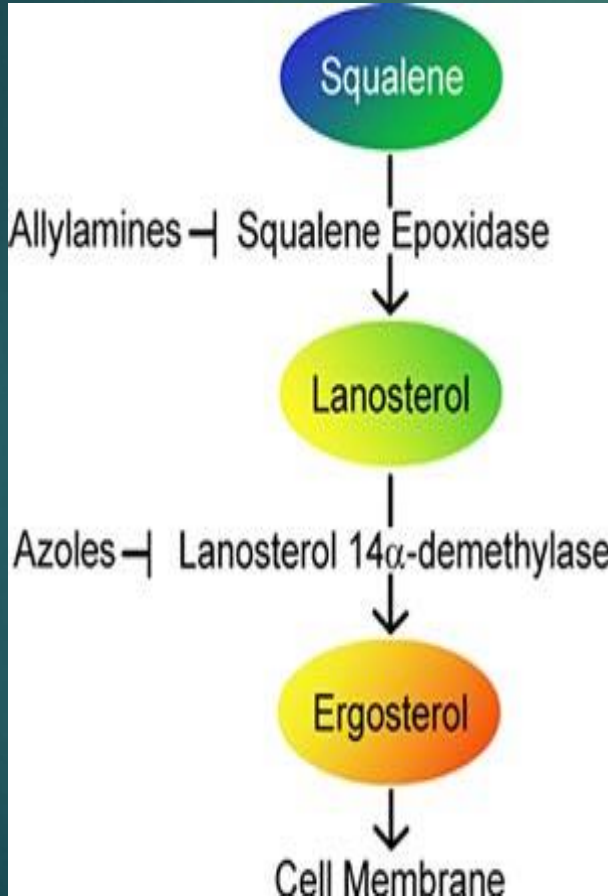
- ▶ 5-flusitosin ve amfoterisin B kriptokokkal meningitisin tedavisinde,
- ▶ Minosiklin ve amfoterisin B koksidiyodomikozisin tedavisinde,
- ▶ İmidazol ve amfoterisin B bazı sistemik mikotik enfeksiyonların tedavisinde kullanılır.
- ▶ Rifampin, ayrıca amfoterisin B'nin antifungal etkinliğini güçlendirir.
- ▶ *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

- ▶ Mantarların başlıca hücre sterolü olan ergosterol sentezini engelleyerek (lanosterolün metilasyonunu engeller) duyarlı maya ve mantarların hücre zarı geçirgenliğini değiştirirler.



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; ekonazol 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 ve Dağılma:

- ▶ 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.
- ▶ İlaç gıdayla birlikte verildiğinde Emilme oranı artabilir ama tartışmalıdır.
- ▶ Oral biyoyararlanım ticari olmayan imidazol ürünleriyle oldukça zayıf olduğundan katkı ürünler kullanılırken dikkat edilmesi önerilir ve katkı bir karışım kullanılırsa izleme yapılması önerilir.

Dağılıma

- ▶ İmidazoller, vücutta genişçe dağılır, tükürük, süt ve kulak sıvısında belirlenebilen derişimlerde dir
- ▶ MSS penetrasyonu, plazma derişiminin %50-90'ına ulaşan flukonazol dışında zayıftır.
- ▶ Flukonazol dışında birçok imidazol, birçoğu albümin olmak üzere sistemik dolaşımdaki prote inlere yüksek oranda (>%95) bağlanır.
- ▶ En yüksek derişimleri karaciğer, adrenal bez, akciğerler ve böbreklerde bulunur.

Biyotransformasyon ve Atılma

- ▶ Başlıca atılma yolları karaciğer metabolizmasıdır.
- ▶ Ketokonazol ve diğer birçok imidazolün metabolizması yaygın olarak oksidatif yolakla olur.
- ▶ Ağızdan verilen bir dozun yaklaşık %2-4'ü idrarla atılmamış bir şekilde atılır.
- ▶ Itrakonazol, önemli bir antimikrobiyel etkinliğe sahip aktif metabolite metabolize olur. Safra yolu başlıca atılma yolağıdır (>%80); metabolitlerin yaklaşık %20'si idrarla atılır.
- ▶ Flukonazol (insanlarda) idrarla değişmemiş bir şekilde (\geq %90) atılır.
- ▶ Vorikonazolün kinetiğı henüz hayvanlarda bilinmemektedir.

Farmakokinetik

- ▶ Ketokonazolün atılma oranı doza bağlıdır; daha yüksek doz daha uzun atılma yarı ömrü.
- ▶ Bifazik atılma modeline sahiptir; ilk 1-2 saat içinde hızlı atılma, sonraki 6-9 saatte yavaş atılma.
- ▶ 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), etkinliğe ulaşma zamanı daha hızlı etkiye sahip ilaçlardan (amfoterisin B gibi) daha hızlı olabilir.

Endikasyonları ve Dozları

- ▶ Griseofulvin veya topik tedaviye yanıt vermeyen dermatofit infeksiyonlarının ve sistemik mantar hastalıklarının, köpeklerde malassezia infeksiyonu, aspergillozis ve hayvanlarda tolere edilemeyen veya sodyum iyodüre yanıt vermeyen sporotrikozisin tedavisinde kullanılır.
- ▶ Ağır infeksiyonlar için amfoterisin B ile kombinasyon önerilir.
- ▶ Flukonazol penetrasyonun zor olduğu dokulara daha kolay dağılabilmektedir.
- ▶ Hem itrakonazol hem de flukonazol, aspergillozis ve sporotrikozis gibi sistemik mantar infeksiyonlarında tercih edilir.
- ▶ Topik olarak uygulanan imidazoller (klotrimazol, mikonazol, ekonazol), yerel dermatofitozlar için kullanılır.
- ▶ Tiyabendazol, maya infeksiyonlarının 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 infeksiyonlarının tedavisi için %0.2'lik çözelti olarak hazırlanır.
- ▶ Aspergillozlu köpeklerin burun boşluğuna uygulandığında, enilkonazol mantar hastalığını tedavi eder ve 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
Enilkonazol	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.

Müstahzarları

- ▶ Enikonazol: HEKANAZOLE %10, MICOSTOP %0,2, FUNGUSOLE %10



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 ayrıca steroid senteziyle ilgili CYP450'yi inhibe ettiklerinden testosteron ve adrenal steroidler (kortizol) gibi seks steroidlerinin metabolizması engellenir.
- ▶ Adrenokortikotropik hormona (ACTH) adrenal yanıt özellikle ketokonazolla azalabilir.
- ▶ 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 birlikte verilen 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.

Flusitosin (5-fluorositosin)

- ▶ Flusitosin, başlangıçta antineoplastik olarak geliştirilmiş fluoroasile yakın florlu bir pirimidindir.
- ▶ Genellikle kapsül şeklinde PO verilir.



Etki mekanizması

- ▶ Mantar hücrelerinin membranında bulunan permeaz 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 hücreleri, flusitosini yüksek miktarlarda florourasile çevirmez 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.

Endikasyon ve Doz

- ▶ Amfoterisin B ile birlikte **kullanıldığında kriptokokkal menengitis** (tedavi sırasında izolatların yaklaşık %30'u direnç geliştirir); **kandidiyazis** (izolatların yaklaşık %90'ı genellikle duyarlı); **aspergillozis** (bazı suşlar <5 mcg/mL'de duyarlı), **kromomikozis** (bazı suşlar oldukça duyarlı) ve **sporotrikozis** (bazı durumlar yanıt verebilir).
- ▶ Genel dozları köpek ve kedilerde sırasıyla 25-50 mg/kg ve 30-40 mg/kg, PO, günde 3-4 defa.
- ▶ Böbrek yetmezliğinde doz değiştirilmelidir.
- ▶ Serum düzeyleri sürekli izlenirse iyi olur.

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, anem, 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.

Emilme

- ▶ Yağlı gıdalar, margarin veya propilen glikol sindirim kanalından emilmesini artırır (özellikle mikrobeyutlu partikülleri)
- ▶ Ağızdan verildikten sonra 4-8 saat içinde keratin öncü hücrelerinde birikir.
- ▶ Mantar içeren keratin dökülürken, yerini normal deri ve kıl alır. Griseofulvinin bir dozunun yalnızca küçük bir kısmı vücut sıvısı veya dokularda kalır.

Biyotransformasyon ve Farmakokinetik

- ▶ Türe bağlı olarak bir doz griseofulvin %10-50 oranında idrarda metabolitleri halinde hemen hemen tamamen atılır ve verildikten sonra yaklaşık 4-5 gün feceste kalır.
- ▶ Endikasyon ve Doz: Köpek, kedi, dana, at ve diğer evcil ve yabani hayvandaki dermatofit infeksiyonları için kullanılır.
- ▶ Birçok dermatofit duyarlıdır ama belli türler diğerlerinden daha fazla tedavi gerektirir.
- ▶ Tam bir kontrol için bazılarına daha yüksek doz gerekebilir.

Griseofulvin-Doz ve uygulama yolu

Tür	Doz, verilme yolu ve sıklık
Köpek, kedi	Mikroboyut: 10–30 (130'a kadar) mg/kg/gün, PO veya günde 2-3 defa bölünür; Ultramikroboyut: 5–10 (50'ye kadar) mg/kg/day, PO
At, sığır	5–10 mg/kg/gün, PO, 3-6 hafta veya gerekirse daha uzun süre

İstenmeyen Etkiler

- ▶ Genellikle nadirdir.
- ▶ İştahsızlık, kusma ve diyare görülebilir.
- ▶ Hepatotoksisite bildirilmiştir. Karaciğer fonksiyonu bozuk hayvanlara verilmemelidir, çünkü biyotransformasyonu azalabilir ve toksik düzeylere ulaşabilir.
- ▶ Kedilerde idiyosinkratik (Tip B veya Tip II olumsuz reaksiyon) toksisite bildirilmiştir.
- ▶ Klinik belirtiler nörolojik, sindirim kanalı ve hematolojiktir. Griseofulvin, gebe hayvanlarda kontrendikedir (özellikle kısıraklarda), çünkü teratojeniktir.

Etkileşmeler

- ▶ Yağlar sindirim kanalından emilmesini artırır.
- ▶ Barbitüratlar emilimini ve antifungal etkisini azaltır.
- ▶ Griseofulvin mikrozomal enzim indükleyicisidir ve birlikte verilen birçok ilacın biyotransformasyonunu hızlandırır. Ketokonazole birlikte verilmesi hepatotoksisiteye neden olur.
- ▶ Tedavi sırasında alkaline fosfataz, AST ve ALT artar. Proteinüri belirlenebilir.

Allilaminler

- ▶ **Terbinafin, naftifin** ve daha eski **tiyokarbamat tolnaftat**
- ▶ Mekanizmaları, skualen epoksidazın yarışmalı inhibisyonuna dayanır.
- ▶ Skualenin lanosterole dönüşümü bloke edilir, böylece hücre zarında skualen birikimi ve ergosterol azalmasına neden olur.
- ▶ Terbinafin, tırnakların fungal enfeksiyonlarında kullanılır. Oral yolla uygulanır. Yan etkileri fazla değildir.
- ▶ Bununla beraber sistemik mantar enfeksiyonları için kullanılmasını destekleyen veriler de ortaya çıkmaktadır.



Allilaminler

- ▶ Terbinafin ayrıca mayalara (*Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida* ve *Pityrosporum* spp) karşı da etkilidir.
- ▶ Terbinafin, etkinliği artırmak için diğer antifungal ilaçlarla kombinasyonda artan bir şekilde kullanılmaktadır.
- ▶ Allilaminler dermatofit infeksiyonlarının tedavisinde griseofulvinden daha etkilidir. Etkinlik ayrıca *S.schenckii* ve *Aspergillus*'a karşı da gösterilmiştir.

Allilaminler

- ▶ Terbinafinin tersine tolnaftatin dermatofitlerin tedavisinde kullanımı sınırlıdır.
- ▶ Allilaminlere direnç nadirdir.
- ▶ Terbinafin oral ve topik müstahzarlar halinde bulunabilir ve ağızdan verildikten sonra iyi emilir (insanlarda %80). Yağlar emilimini kolaylaştırır.

İyodürler

- ▶ Sodyum ve potasyum iyodürler her ikisi de bazı bakteriyel, aktinomiset ve mantar infeksiyonlarının tedavisinde kullanılır ama sodyum iyodür daha çok tercih edilir.
- ▶ İyodürlerin mantar hücrelerine karşı in vivo etkileri tam anlaşılammıştır.
- ▶ İyodür sindirim kanalından kolayca emilir ve hücre dışı sıvı ve bezlere serbestçe dağılır.
- ▶ İyodür, tiroit bezinde konsantre olur (plazma düzeylerine kıyasla 50 katı fazla), daha az miktarda tükürük, göz yaşı ve trakeobronşiyal bezlerde konsantre olur.
- ▶ Yüksek düzeylerde uzun süre kullanımı vücutta birikmeye ve iyot zehirlenmesine neden olur.

İyodürler

- ▶ İyot zehirlenmesinin klinik belirtileri gözyaşı, salya, solunum sekresyonlarında artış, öksürük, iştahsızlık, kuru pul şeklinde deri ve taşikardidir.
- ▶ Kardiyomiyopati kedilerde bildirilmiştir. İmmunoglobulin üretiminde azalma ve lökositlerin fagositoz etkinliğinde azalma gibi konakçı savunma sistemi de bozulur.
- ▶ İyot zehirlenmesi ayrıca abortlara ve kısırlığa neden olabilir.

İyodürler

- ▶ Sodyum iyodür, sporotrikozisin kutaneöz ve kutaneöz/lemfadenitis şekillerinin tedavisinde başarıyla kullanılır.
- ▶ Sodyum iyodür için doz (%20 çözeltisi), köpekler için ağızdan 44 mg/kg ve kediler için ağızdan 22 mg/kg'dır.
- ▶ Atlar için doz %20'lik sodyum iyodür çözeltisinden günlük 125 mL, damar içi, 3 gün, sonra ağızdan 30 gün boyunca 30 gram.
- ▶ Sığırlarda aktinomikoz ve aktinobasillozun tedavisi için doz yavaş damar içi injeksiyonla 66 mg/kg, haftalık tekrarlanır. Potasyum iyodür damar içi injekte edilmemelidir.

Deri mantarlarının tedavisinde kullanılan antifungaller

İlaç	Dozaj
Griseofulvin	Mikroboyut: 25–60 mg/kg, PO, günde 2 defa Ultramikroboyut: 2.5–15 mg/kg, PO, günde 2 defa
Ketokonazol	10 mg/kg/day, PO; 20 mg/kg, PO, her 48 saatte bir
İtrakonazol	5–10 mg/kg/gün, PO
Flukonazol	10–20 mg/kg, PO, günde iki defa
Amfoterisin B	Köpek: 0.25–0.75 mg/kg, IV, 3 kez/hafta, toplam doz 4-8 mg/kg olana veya azotemi gelişene kadar Kedi: 0.1-0.25 mg/kg, IV, 3 kez/hafta, toplam doz 4-6 mg/kg olana kadar
Flusitosin	25–50 mg/kg, PO, günde 3-4 defa
Terbinafin	10–30 mg/kg/gün, PO
Potasyum iyodür	Köpek: 40 mg/kg, PO, gıdayla beraber günde 1-2 defa Kedi: 20 mg/kg, PO, gıdayla birlikte günde 1-2 defa

Topik olarak verilen antifungal maddeler

- ▶ Antifungal etkiye sahip çok sayıda madde yüzeysel mikotik infeksiyonların kontrolü için topik olarak deriye, kulağa, göze veya müköz zarlara (bukkal, nazal, vaginal) uygulanır.
- ▶ Dermatofit infeksiyonların tedavisi için genellikle griseofulvinle sistemik tedavi gerekebilir.
- ▶ Antifungal maddeler uygulanmadan önce etkilenen alandaki kıllar traş edilmeli ve tırnaklar maruz kalan lezyonlara kadar kesilmelidir.
- ▶ Mümkünse hayvan yıkanır.

Topik olarak verilen antifungal maddeler

- ▶ İnfekte hayvanın diğer hayvanlardan ayrılması ve hareketinin kısıtlanması, zoonoz mantarlar söz konusu olduğunda özellikle iyi bir yöntemdir.
- ▶ Deriye uygulanmak için çözelti, losyon, sprey, toz, krem veya merhem şeklinde, vagina içine kullanmak için irrigant çözelti, merhem, tablet veya suppozituar gibi müstahzarları vardır.
- ▶ Bu müstahzarlardaki etken madde derişimi değişkendir ve her maddenin etkinliğine bağlıdır.

Topik olarak verilen antifungal maddeler

- ▶ Yerel uygulanan antifungal maddelere klinik yanıt tahmin edilemez.
- ▶ Mevcut birçok ilaca karşı direnç yaygındır.
- ▶ İnfeksiyonun yayılması ve yeniden infeksiyonun şekillenmesi her zaman mümkündür.
- ▶ İsrar, tedavinin önemli bir elementidir.

Topik olarak verilen antifungal maddeler

- ▶ - İyot karışımları (iyot tentürü, potasyum iyodür, iyodoforlar)
- ▶ - Bakır karışımları (bakır sülfat, bakır naftenat, kuprimiksin)
- ▶ - Kükürt karışımları (monosüfiram, benzoyl disülfid)
- ▶ - Fenoller (fenol, timol)
- ▶ - Yağ asitleri ve tuzları (propiyonatlar, undesilenatlar)
- ▶ - Organik asitler (benzoik asit, salisilik asit)
- ▶ - Boyalar (kristal [gentian] viyole, karbol fuksin),
- ▶ - Hidroksikuinolinler (iyodoklorhidroksikuin)
- ▶ - Nitrofuranlar (nitrofuroksin, nitrofurfurilmetil eter),
- ▶ - İmidazoller (mikonazol, tiyokonazol, klotrimazol, ekonazol, tiyabendazol),
- ▶ - Poliyeen antibiyotikler (amfoterisin B, nistatin, pimarisin, kandisidin, hachimisin),
- ▶ - Allilaminler (naftifin, terbinafin),
- ▶ - Tiyokarbamatlar (tolnaftat),
- ▶ - Çeşitli maddeler (akrisorsin, haloprogin, siklopiroks, olamin, diklorofen, heksetidin, klorfenesin, triasetin, polinoksilin, **amorolfın**).

Amorolfın

- ▶ Onikomikozis ve dermatofitozisin tedavisinde kullanılan topik bir antifungal maddedir.
- ▶ Krem veya tırnak cilası olarak hazırlanır.
- ▶ Mantar hücre zarlarının fonksiyonları için önemli olan sterollerin sentezini etkileyen morfolin türevi bir maddedir.
- ▶ In vitro olarak etkinliği bazı mayalar ve dimorfik, kahverenkli pigmentli (dematiaceous) ve filamentli mantarlara (*Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii* ve *Aspergillus* spp) karşı gösterilmiştir.
- ▶ In vitro etkinliğine rağmen, amorolfın sistemik olarak verildiğinde etkisizdir ve böylece yüzeysel infeksiyonların tedavisinde topik kullanımla sınırlıdır.
- ▶ Hayvanlardaki mantar infeksiyonlarının tedavisindeki rolü belli değildir.



İyot ve Bileşikleri

- ▶ Zayıf iyot tentürü (alkolde %2 iyot+%2.5 sodyum iyodür) (2-3 gün arayla)
- ▶ Güçlü iyot tentürü (alkolde %7 iyot+%5 potasyum iyodür) (5-7 gün arayla)
- ▶ Lugol çözeltisi (suda %5 iyot +%10 potasyum iyodür)
- ▶ Güçlü iyot merhemi (10 g iyot+7.5 g potasyum iyodür+55 g lanolin+17.5 g vazelin)
- ▶ İodoklorohidroksikuin (organik iyot bileşiği-krem, merhem veya serpmeye tozu-%3'lük)

Civa ve bileşikleri

- ▶ Fenil civa asetat
- ▶ Fenil civa nitrat
- ▶ %0.05-%0.1 merhem veya çözelti şeklinde (1-7 gün arayla)

Bakır bileşikleri

- ▶ Bakır sülfat (Bordo bulamacı: 2 k bakır sülfat+2k sönmemiş kireç+180k su)
- ▶ Kuprimiksin (Krem-%5 veya süspansiyon şeklinde-%0.5 kuprimiksin +%1 kortizol, günde 2 kez, yaklaşık 1 hafta)
- ▶ -Deriye uygulandıktan sonra bakır ve miksine ayrışır, rengi yeşilden pembeye döner.
- ▶ -Bakterilerde DNA ve RNA sentezini engeller.

Kükürt bileşikleri

- ▶ Monosülfiram
- ▶ -Mantar, sarkoptik ve demodeks uyuzu, bit, pire, kene ve akarlar da etkili
- ▶ -Büyükbaşlara %25 alkolik çözelti veya %1-2 emülsiyonu
- ▶ -Küçükbaşlara %2.5 alkolik çözelti
- ▶ -2-3 gün arayla hasta kısımlara fırça ile sürülür.
- ▶ -Damla tarzında kulağa da uygulanır.

Organik asitler

- ▶ Benzoik asit (Salisilik asitle birlikte, -vazelinde %6 benzoik asit + %3 salisilik asit-Whitfield's merhemi, trikofitonlara karşı, keratolitik etkilidir)
- ▶ Propiyonik asit (Mycostat toz, sıvı ve Salkil çöz)
- ▶ Undesilenik asit (Fungecyl pomat)
- ▶ Çinko undesilinat (Toz, merhem ve aerosol)
- ▶ Kaprilik asit (Merhem -%5-şeklinde)

Boyalar

- ▶ Kristal viyole (Trikofiton ve mikrosporomlar üzerine statik etki, %1 alkolik çözelti günde 1 kez, 2-3 hafta içinde iyileşme. Kalıcı renktedir).
- ▶ Karbol fuksin çözeltisi (Suda %0.3 fuksin+%4.5 fenol+%10 rezosinol+%5 aseton+%10 etil alkol, günde 1-2 kez, 1 hafta)
- ▶ Jensiyan viyole (%1.35 sulu çözeltisi vajinada candidia tedavisinde)