

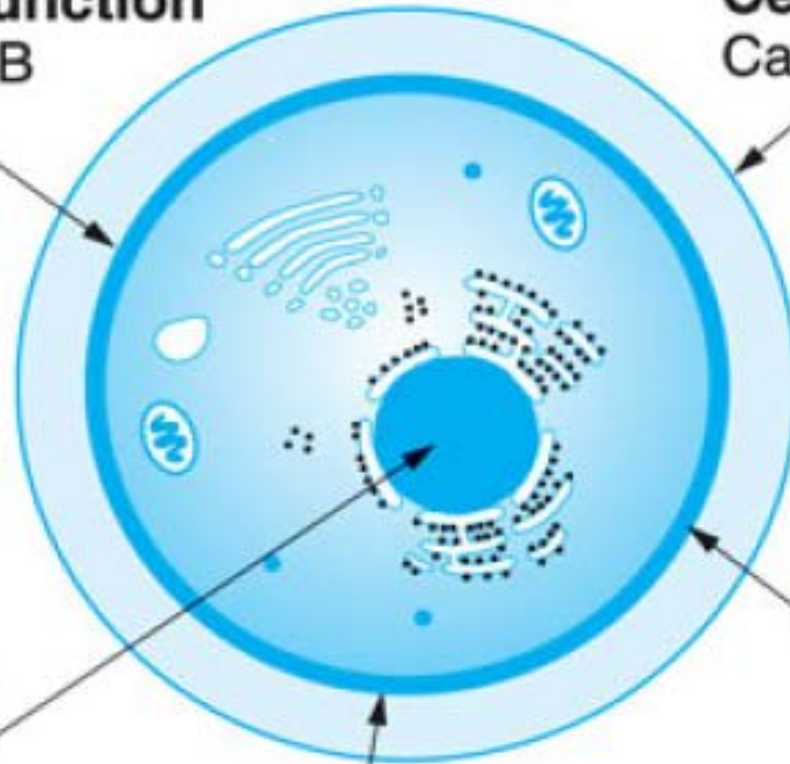
Mantar hücre membranının yapısı

- “Sterol” adı verilen lipid partikülleri, membran ağırlığının % 25 ini kapsar.
- Sterol içeriği memeli hücresi ve mantarda farklıdır.
- Memeli hücre membranı **kolesterol** içerir
- Patojenik mantarlardaki sterol türü **ergosteroller**dir
- Kolesterol ve ergosterolün kimyasal yapısı farklıdır.
- Bu farklılık antifungalleri kullanmamızı olanak verir

Etki mekanizmaları

Membrane function
Amphotericin B

Cell wall synthesis
Caspofungin



Nucleic acid synthesis
5- Flucytosine

Ergosterol synthesis
Fluconazole
Itraconazole
Voriconazole

Lanosterol synthesis
Naftifine
Terbinafine

Poliyen antifungaller

membran fonksiyonunu etkileyenler

- Amfoterisin mantar hücrelerinde ergosterole bağlanarak etki meydana getirir.
- Bu bağlanma ile membran depolarize olur ve por şeklini artırır ve proteinlere, çift ve tek değerli iyonlara geçirgenlik artar. Bu da hücre ölümüne neden olur.
- Amfoterisin, mantar hücrelerinde oksidatif hasara da yol açabilir
- Amfoterisin ayrıca konakçı immün sistemini stimüle edebilir. Toksik etkileri bu etkinin uzantısı şeklindedir.
- Ateş, üşüme, titreme, bulantı, kusma, kas ve eklem ağrısı gibi etkilere monositlerce yangısel sitokinler neden olur
- Amfoterisin yüksek konsantrasyonlarda böbrek hücrelerinin membranlarındaki kolesterol'e bağlanır ve toksik etki meydana gelir.

Azol antifungaller

ergosterol sentezini etkileyenler

- Mantarda bulunan CYP-3A enzimini (14- α demetilaz) inhibe ederek etki meydana gelir, **ergosterol** sentezi bozular.
- Bu enzimin inhibisyonu, ergosterol yetmezliğine yol açar ve bu yetmezlik ile membran geçirgenliği artar ve büyüme inhibe olur
- Azol'ler memeli sitokrom p-450 enzimlerini de inhibe eder ve birçok ilacın metabolizması etkilenebilir. İlaç etkileşimleri çok önemlidir.
- **Alilaminler** de aynı mekanizma ile etkirler. Bu ilaçlar **skualen epoksidaz** enzimini inhibe eder ve ergosterol sentezi erken basamakta bozular.

- Azol grubu ilaçlar; İmidazoller ve Triazoller.
- İmidazoller;
 - Klotrimazol
 - Ekonazol
 - Ketokonazol
 - Sulkonazol
 - Oksikanazol
 - Mikonazol

- Triazoller;

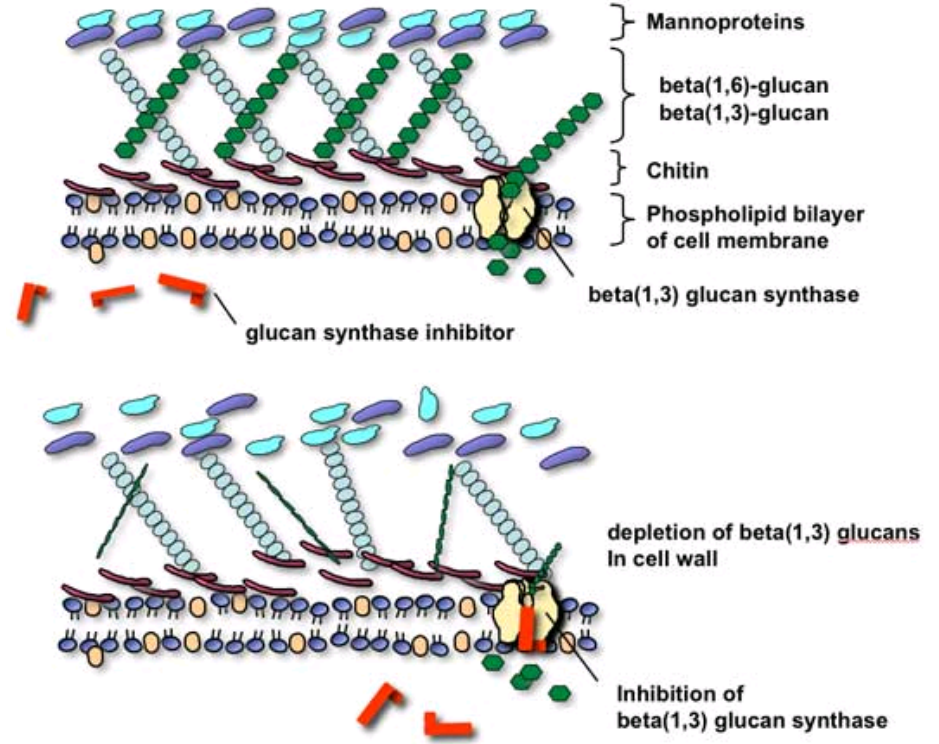
- Flukonazol
 - İtrakonazol
1. Kuşak triazoller

- Vorikonazol
 - Posakonazol
 - Ravukonazol
 - İsavukonazol
 - Albakonazol
2. Kuşak triazoller

Glukan sentez inhibitörleri

hücre duvarı sentezini etkileyenler

- Bu ilaçlar **1,3- β -glukan sentaz** enzimini inhibe ederler.
- Mantar hücrelerinde glukan polimer yetmezliğine, azlığına neden olur.
- Bu şekilde mantar hücrelerinde çok zayıf bir hücre duvarı oluşur ve ozmotik strese dayanamaz ve ölürlür



caspofungin
micalofungin
anidulafungin

DNA/RNA sentezi -Antimetabolitler

- Mantar ve memeli hücrelerindeki DNA-RNA sentezi çok benzerdir.
- Bu sentezi inhibe eden sadece bir grup ilaç klinik kullanımındadır.
- Flusitozin 1950'lerde potansiyel bir antineoplastik ilaç olarak geliştirildi ve daha sonra antifungal aktivitesi bulundu.

Poliyen antifungaller

- Aktinomiset türlerinden izole edilen çok fazla türü vardır
- Sadece **amfoterisin B, nistatin ve pimarisin** veteriner
- hekimlikte kullanılır(kullanımları azaldı).
- Suda ve organik çözücülerde az çözünürler
- Dietilformamit ve dimetilsülfoksit ile kolay çözünürler
- Amfoterisin B, Na deoksikolat gibi safra tuzları ile kombine edilirse % 5'lik glukozda misellar süspansiyon şeklinde kolay çözünür
- Bu kolloidal preparat IV verilebilir
- Poliyeen antibiyotikler su, asidik ve alkali ortamda stabil değildirler.
- Kuru halde, ısı ve ışıktan korunduğunda stabil kalabilir.
- Taze hazırlanmış % 5'lik dekstrozdaki çözeltileri parenteral verilebilir, soğukta 1 hafta stabil olabilirler

Antifungal Spektrumları

- Algler, bazı protozoalar (Leishmania, Trypanosoma, Trichomonas ve Entamoeba spp)
- **Mayalar**
 - Candida spp , Rhodotorula spp , Cryptococcus neoformans
 - Dimorfik mantarlar (Histoplasma capsulatum , Blastomyces dermatitidis , Coccidioides immitis),
 - Dermatofitler (Trichophyton , Microsporum , Epidermophyton spp) ve küfler
 - Yaygın sporotrichosis, fitoziz, zigmomikozis
- **Nistatinler**
 - Mukokutanöz candidiasis
 - Diğer maya ve mantarların oluşturduğu infeksiyonlar
 - Pimarisin nistatin gibidir. Fakat lokal kandidiazis, trichomoniasis ve mikotik keratitis tedavisinde kullanılır

Poliyen antifungaller

- **Emilim**

- Oral yolla emilimleri zayıftır
- Amfoterisin B genelde İV olarak kullanılır
- *Nistatin ve piramisin lokal kullanılır*
- *Nistatin intestinal kandidazis için oral kullanılabilir*

- **Dağılım**

- İV infüzyondan sonra kolayca vücuda dağılırlar
- Membranlar'ın kolesterol içeriği dolayısıyla bu dağılım gerçekleşir
- MSS, tükrük, aköz humor ve vitröz humor'e dağılımı sınırlıdır
- Plazma lipoproteinlerine % 95 oranında bağlanır

Poliyen antifungaller

- **Biyotransformasyon ve atılım**

- Günlük toplam dozun % 5'i idrarla değişmeden atılır.
- 2 haftalık periyotta ilacın % 20'si idrarda bulunabilir
- Safra ile atılım % 20-30 dolaylarındadır
- Kalan kısmını atılımı bilinmemektedir.

- İki fazlı bir eliminasyon biçimi gösterir.

- Başlangıç fazı 24 saat sürer
- İkinci faz atılım 15 günlük bir yarı ömre sahiptir.
- Amfoterisin B genellikle IV infüzyonla 48-72 saatte bir herhangi bir toksik etki gözlenmeden verilebilir

Poliyen antifungaller

- Amfoterisin B
 - Prensip olarak sistemik mikotik enfeksiyonların tedavisinde kullanılır
 - Nefrotoksik özelliklerine rağmen güçlü etkili olduğundan kullanımı vardır
- Nistatin
 - Mukokutanöz (deri, farenks, vajina) ve
 - İntestinal kandidiazis tedavisinde
- Pimarisin mitotik keratit tedavisinde

Poliyen antifungaller

- Nistatin oral uygulamayı takiben anoreksi ve GI bozukluklar mg.
- İV amfoterisin B'nin başlıca istenmeyen etkisi **nefrotoksisitedir**.
- IV uygulamayı takiben 15 dk içinde böbrek damarlarında daralma mg ve 4-6 saat devam eder
- Bu renal kan akımında ve glomeruler filtrasyonda azalmaya neden olur
- Amfoterisin B, distal tubul membranlarında kolesterol bileşenlerine bağlanır ve bu hücrelerde geçirgenliğin değişmesine neden olur, bu da poliüri, polidipsi, idrarda konsantrasyon ve asidifikasyon bozuklukları mg.
- Net sonuç **Distal renal tubuler asidoz** sendromudur
- Metabolik asidoz kemiklerden kan dolaşıma aşırı kalsiyum salınmasına neden olur ve sonuçta distal tubullerin asidik ortamında kalsiyum çökmesi sonucu **nefrokalsikozis** oluşur.

Poliyen Makrolit Antibiyotikler

- Her hayvana amfoterisin uygulanabilir ve nefrotoksik olabilir
- Renal yetmezlik derecesi toplam verilen doza bağlıdır
- Anoreksi, kusma, bulantı, aşırı duyarlılık reaksiyonları, ilaç ateşi, anemi, aritmi (hatta arrest), hepatik disfonksiyon, MSS semptomları, injeksiyon yerinde tromboflebit görülebilir
- Yan etkiler bazı ilaçlarla ön tedavi ile azaltılabilir
 - Antiemetik, antihistaminikler, kortikosteroidler verilebilir
 - Her İV amfoterisin verilişinde Mannitol (1 g/kg, IV),
 - Na bikarbonat (2 mEq/kg, İV veya Oral günlük) asidifikasyon bozukluklarını düzeltebilir, ancak klinik etkinlikleri tam ispatlanmamıştır
 - Saralasin (6-12 µg/kg/min, IV) ve dopamin (7 µg/kg/min, IV) infüzyonları köpeklerde oligüri ve azotemiye önleyebilir
 - Önceden İV sıvı veya furasemit verilmesi renal kan akımı azalmasını önler.
 - Yeni liposomal preparatlarla bu yan etkiler daha az ortaya çıkar ancak pahalıdırlar

Poliyen Makrolit Antibiyotikler

- Bu antifungallerle ilaç etkileşmeleri çok önemlidir
- Diğer antibiyotiklerle sinerjiktirler, bu şekilde doz ve yan etkiler azaltabilir
 - Kriptokokkal menenjitis tedavisinde 5-flusitozin ve Amfoterisin B
 - Koksidiyomikozis için minosiklin ve amfoterisin B
 - Diğer sistemik mikozlar için imidazol ve amfoterisin B
 - Rifampin, amfoterisin B 'nin etkisini potansiyalize eder
 - Amfoterisin B verilirken aşağıdaki ilaçlar kullanılmamalıdır
 - Aminoglikozitler (nefrotoksik),
 - Dijitalikler (toksisite artar),
 - Kürarizanlar (nöromuskuler blokaj),
 - Mineralokortikoidler (hipokalemi),
 - Tiazid diuretikler (hipokalemi, hiponatremi),
 - Antineoplastik ilaçlar (sitotoksisite), ve siklosporin (nefrotoksik)
- Bazı laboratuvar test sonuçlarını etkileyebilir.

AZOL GRUBU ANTIFUNGALLER

İmidazoller

- Antibakteriyel, antifungal, antiprotozoal ve anthelmintik aktiviteye sahiptir
- Yüzeysel ve sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılırlar
- Antelmentik *tiabendazol* de antifungal etki oluşturur
- **Klotrimazol, mikonazol, ekonazol, ketokonazol, itrakonazol, ve flukonazol** klinik açıdan önemli türevlerdir.
- Suda az çözünürler
- Kloroform, propilen glikol gibi organik çözücülerde kolay çözünür
- Polietoksilli kastor yağında da çözünür ancak köpeklere toksik
- Zayıf dibazik bileşiklerdir.
- Yan zincir yapısı etkiyi ve toksisiteyi belirler

İmidazoller

- Antifungal spektrumu
- Mikonazol veteriner öneme sahip çoğu maya ve mantara etkili
 - Blastomyces dermatitidis ,
 - Paracoccidioides brasiliensis ,
 - Histoplasma capsulatum , Candida spp , Coccidioides immitis , Cryptococcus neoformans ve Aspergillus fumigatus .
 - Bazı Aspergillus ve Madurella türleri kısmen duyarlıdır.
- Ketokonazol'un spektruma da mikonazol'e benzer
 - C. immitis ve diğer maya ve mantarlara daha etkilidir
- İmidazollerin en aktif üyeleri itrakonazol ve flukonazol'dür.
 - Üsttekilere ek olarak dimorfik mantarlara ve dermatofitlere etkirler.
 - Kutanöz spirotrichosis ve Aspergillosis etkenleri % 60-70 duyarlı
- Klotrimazol ve ekonazol yüzeysel mikozlara etkilidir
 - Dermatofitozis ve kandidiazis
- Tiabendazol Aspergillus ve Penicillium türlerine etkilidir
 - Ancak daha etkili imidazoller bunun yerini almıştır

- **Flukonazol**
- En sık kullanılan sistemik antifungal ilaç!!!
- **Fluconazole for the management of candidiasis:**
- **Charlier C et al. JAC 2006;57:384-410**

- Candida türlerinin bir çoğu
- **C.glabrata, C.guilliermondii,C.rugosa**
- **C.krusei,**
- **Cryptococcus neoformans**
- **Aspergillus türlerine etkisiz !!!!**
- ***Therapeutic guidelines in systemic fungal infections, 4th edition,2007***

- KLİNİK KULLANIM
- Mukozal ve Kutanöz kandida
- Kandida profilaksisi
- İLAÇ ETKİLEŞİMİ
- Birçok antifungal ilaçta olduğu gibi başka tedavi alanlarındaki ilaçlarla kullanımında çok dikkatli olunmalıdır. Örneğin terfenadin ile ölümcül aritmi oluşturabilir!!!

İmidazollerin klinik kullanımları

Sistemik mantar enfeksiyonları, griseofulvinlere ve lokal tedaviye yanıt vermeyen dermatomikozlara karşı

- Köpeklerde *Malassezia (Pityrosporum)* tedavisinde
- Na iyodüre yanıt vermeyen veya bu ilacı iyi tolere edemeyen hayvanlarda *Aspergillosis* ve *sporotrichosis*
- Ciddi enfeksiyonlarda amfoterisin B ile kombine edilmesi önerilir
- Sistemik enfeksiyonlarda itrakonazol ve flukonazol diğerlerinden daha üstündür
- Topik imidazoller (klotrimazol, mikonazol, ekonazol) lokal dermatofitozis de tercih edilirler
- Enilkonazol deri enfeksiyonlarında % 0.2'lik kullanılabilir
 - 2 kez uygulama yeterli gelebilir

Farmakokinetik özellikleri

Emilim ve Dağılım

- GI kanaldan hızla emilir ve düzensizce emilir, Flukonazol % 100 emilir,
- Flukonazol hariç diğerlerinin emilimi azdır. Asidik ortam dissolüsyonları için gereklidir. Gastrik asiditenin azalması oral yararlanımı azaltabilir, emilim gıdalarla artırılabilir
- Vücutta salya, süt ve kulak kirinde saptanabilir düzeylerde dağılır
- Flukonazol hariç (% 50-90) MSS az geçerler

Biyotransformasyon ve atılım

- Hepatik metabolizma ana eliminasyon yoludur
- Oksidasyonla metabolize edilir
- Dozun % 2-4'ü idrarda değişmeden atılır
- İtrakonazol belirgin antibakteriyel aktivitesi olan aktif metabolite çevrilir
- Ana atılım yolu safradır (% 80), kalanı idrarla elimine edilir
 - Ketokonazol atılım hızı doza bağlıdır. Yüksek dozda yarı-ömür uzar
 - 2 fazlı olarak atılım gösterir, ilk 1-2 saat hızlı daha sonraki 6.-9. saatte atılımları yavaşlar
 - İtrokonazol yarı ömrü kedilerde 48 saattir

İmidazoller (yan etki ve toksisite)

- Oral yolla, bulantı, kusma, ishal ve hepatik yetmezlik (ketokonazol ile)
- Özellikle ketokonazol ile testosteron ve kortizol metabolizması, ve ACTH'a adrenal yanıtta azalma
- Ketokonazol ile köpeklerde üreme sistemi bozuklukları görülebilir
- Diğer imidazoller lokal olarak kullanılırlar

Etkileşmeler

- Amfoterisin B veya 5-flusitozin ile kombine edilebilirler
- İmidazollerin emilimi (flukonazol hariç) simetidin, ranitidin, antikolinergikler ve gastrik asiditede azalma yapan ilaçlarla azalır
- Rifampin enzim indüksiyonu nedeniyle ketokonazol'un serum düzeylerini azaltır
- Ketokonazol ve griseofulvin birlikte verilirse hepatotoksisite riski artar

- • İtrakonazol → Simvastatin, lovastatin gibi kolesterol düşürücü ilaçlarla, terfenadin, midazolam,
- astemizol ve kinin ile birlikte
- **KULLANILMAMALI !!**

- AZOL GRUBU ANTİFUNGAL İLAÇ KULLANIMINI SINIRLANDIRAN DURUMLAR
- **Azollere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu**
- • **Ağır karaciğer ve kalp yetmezliği**
- • **Gebeler!!! → BÜTÜN ANTİFUNGAL İLAÇLARDA OLDUĞU GİBİ!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!**

Griseofulvin

- Griseofulvin tüm türlerde dermatofit infeksiyonlarında kullanılır
- Griseofulvin **sistemik bir antifungaldir**
- Yaygın dermatofitlere karşı kullanılır
- Suda çözünmez , az olarak organik çözücülerde çözünür
- İki farklı partikül büyüklüğü ile üretilir
 - 2.7 μm (ultramikronize)
 - 10 μm (mikronize)

Griseofulvin

- Mikrotubulilere bağlanarak mitozu inhibe eder
- Fungostatik
- Lipofilik, dermiste yüksek konsantrasyona erişir
- Yalnızca dermatofitlere etkili
- İtrakonazol ve terbinafinden sonra tedavide kullanımı azalmıştır

Griseofulvin

Emilim

- Emilim düzensizliklerini çözmek için mikronize ve ultramikronize partikül olarak kullanılır
- Mikronize partiküllü ise yüksek yağlı diyet, propilen glikol emilimi artırır

Dağılım

- Oral uygulama sonrası 4-8 saat içinde **keratin prokürsörü** hücrelerde depo edilir
- Ter ve transdermal sıvı kaybı stratum korneumda griseofulvin transferinde önemli rol oynar
- Hücreler farklılaştığında griseofulvin bağlı şekilde keratinde kalır böylece **hücrede fungal invazyona** dayanıklılık artar.
- Bu nedenle kıllar, boynuz ve tırnak yeniden büyürken mantar infeksiyonundan arı olarak çıkar
- Mantar içeren kısımlar dökülür ve yerini sağlam kıl ve sağlam deri alır.

Biotransformasyon ve farmakokinetik

- Türe bağlı olarak dozun % 10-50'si idrarda metabolitler şeklinde atılır
- Kalan kısmı verilimden sonraki 4-5 günde dışkı ile atılır.

Griseofulvin - Yan etki ve toksisite

- Nadiren görülür
- Bulantı kusma ve diare görülebilir
- Hepatotoksisite rapor edilmiştir
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda verilmemelidir
 - Biyotransformasyon yetersizleşir ve ilaç düzeyi toksik düzeylere çıkabilir
 - Kedilerde idiyosinkrazik toksisite bildirilmiştir.
 - Griseofulvin gebe hayvanlarda teratojendir, kullanılmamalı

Etkileşmeler

- Yağlar GI Emilimi artırabilir,
- Barbituratlar aktiviteyi ve Emilimi azaltır
- Griseofulvin mikrozomal enzim indükleyicisidir.

İyodürler - Na ve K iyodür

- Bazı bakteriyel ve aktinomiset, fungal infeksiyolarda kullanılır
- İn vivo etkinliği tam anlaşılamamıştır
- GI kanaldan iyi emilir ve ekstraselüler sıvı ve glandular sekresyonlara iyi dağılım gösterir
- Tiroid bezinde plazmaya göre 50 kat fazladır, trahebronşial sıvı, gözyaşı, tükürük bezlerinde de bulunur
- Uzun süreli kullanımlarda iodyizm mg
 - İyodyizm belirtileri gözyaşı artması, tükürük salgısında artma, öksürük, iştahsızlık, pullu kuru deri, taşikardidir.
 - Kedilerde kardiomyopati bildirilmiştir.
 - İmmun sistemi baskılar ve abort ve infertilite görülebilir

İyodürler - Na ve K iyodür

- Na iyodür kutanöz mantar enfeksiyonlarında
- % 20'lik çözeltisinden
 - 44 mg/kg, oral günde 1 kez köpeklere
 - 22 mg/kg, oral günde 1 kez kedilere
 - Atlara İV olarak 125 ml, 3 gün günde 1 kez, klinik belirtilerde azalma sonrası 30 gram oral olarak 1 ay boyunca
 - Sığırlarda **aktinomikoz** ve **aktinobasiloz** için 66 mg/kg, İV olarak haftada bir tekrarlanarak verilir.
 - **Potasyum iyodür kesinlikle İV verilmemelidir.**

Lokal antifungaller

- **Tedavide sabır ve ısrar çok önemlidir.**
 - İyot tentürü, KI ve iyodoforlar),
 - Bakır preparatları (bakır süfat, bakır naftenat, kuprimiksin),
 - Sülfür preparatları (monosulfiram, benzoyl disulfit),
 - Fenoller (fenol, timol),
 - Yağ asidi ve tuzları (propiyonatlar ve undesilinatlar),
 - Organik asitler (benzoik asit, salisilik asit),
 - Boyalar (gentian viole),
 - Hidroksikinolinler (iodoklorhidroksikuin),
 - Nitrofuranlar (nitrofuroksin, nitrofurfurylmetil eter),
 - İmidazoller (mikonazol, tikonazol, klotrimazol, ekonazol, tiabendazol),
 - Polyen antibiyotikler (Amfoterisin B, nistatin, pimarisin, kandisidin),
 - Alilaminler (naftifen, terbinafin),
 - Tiyokarbamatlar (tolnaftat), ve
 - Diğerleri (akrisorsin, haloprogin, siklopiroks, olamin, diklofen, heksetidin, klorofenesin, tiasetin, polinoksilin ve amorolfın).

Lokal antifungaller

- **Amorolfın lokal bir antifungaldır. Sistemik olarak inaktiftir.**
 - Onychomycosis ve dermatophytosis. Krem şeklinde preparatları vardır
 - Bazı mayalar ile dimorfik ve filamentöz mantarlara etkilidir.
 - Filamentöz mantarlar
 - Blastomyces dermatitidis , Candida spp , Histoplasma capsulatum ,
 - Sporothrix schenckii , and Aspergillus spp).
- **Terbinafine bir alilamin türevidir**
 - Dermatofitlerin tedavisinde
 - Trichophyton , Microsporum ve Aspergillus spp
 - Terbinafin mayalara da etkilidir
 - Blastomyces dermatitidis , Cryptococcus neoformans , Sporothrix schenckii , Histoplasma capsulatum , Candida ve Pityrosporum spp).
 - Hayvanlarda bilgi sınırlıdır
- Kitin sentezini inhibe edebildiği için **lufenuron** da dermatofitler ve atlarda uterusun fungal infeksiyonlarında kullanılır

- VETERİNER HEKİMLİĞİMİZDE EN ÇOK KULLANILANLAR
- FLUKONAZOL
- KETOKONAZOL