

Sistemik Etkili Antifungal İlaçlar

Üz. Dr. Nazan DALGIÇ*,
Doç. Dr. Erdal İNCE*

İnvaziv mantar enfeksiyonları doğuştan veya kazanılmış immün yetmezliği olan, riskli yenidoğan ve preterm bebeklerde, immünsüpresif tedavi alan hastalarda ve transplant hastalarında önemli morbidite, mortalite nedenidir. Sıklıkla hastanede kazanılan bir enfeksiyondur. Son yirmi yılda nozokomiyal mantar enfeksiyonlarının sıklığı giderek artmıştır. Sıklık artışı kemoterapi, transplantasyon, invaziv tıbbi yöntemler, geniş spektrumlu antibiyotikler, uzun süreli steroid, hemodiyaliz, parenteral beslenme uygulanan hasta sayısının artmasına bağlıdır. Nozokomiyal mantar enfeksiyonlarının %80'i *Candida* türü mantarlara bağlıdır. Bu enfeksiyonların %50'sinden fazlası *C. albicans* ile geri kalanı *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *C. Guilliermondii* ve diğer *Candida* türleri ile oluşur. *Aspergillus* türü mantarlara bağlı invaziv mantar enfeksiyonu tüm invaziv mantar enfeksiyonlarının %4-5'inden sorumludur. Ancak bu ajana bağlı enfeksiyonlarda mortalite %85'e kadar ulaşmaktadır. Diğer bir nazokomiyal enfeksiyon etkeni olan *Fusarium* türleri özellikle hematolojik maligniteli hastalarda, kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda veya şiddetli yanığı olan hastalarda lokal invaziv, kateter ilişkili, allerjik bronkopulmoner ve dissemine enfeksiyona neden olurlar. *Zygomycetes (Mucormycosis)* türleri sıklıkla altta yatan predispozan bir faktörün eşlik ettiği durumlarda beş ayrı klinik tabloya yol açar. En sık rinoserebral ve pulmoner enfeksiyona neden olmakla beraber gastrointestinal, kütanöz ve dissemine enfeksiyon diğer klinik tabloları oluşturur. *Malassezia* türleri ile olan sistemik nazokomiyal enfeksiyonlar özellikle 1980'li yıllardan itibaren düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar ve total parenteral nütrisyona alan çocuklarda artan oranlarda görülmeye başlamıştır. *Cryptococcus neoformans* inhalasyon yolu ile

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Bilim dalı, ANKARA

Tablo 1. İnvaziv mantar enfeksiyonu tedavisinde kullanılan antifungal ilaçlar ve etki mekanizmaları

	İLAÇLAR	MEKANİZMA
POLİENLER	AmB → Konvansiyonel Lipit formülasyonlar Lipozomal nistatin	Mantar hücre duvarı geçirgenliğini bozar
AZOLLER	İmidazoller → Ketokonazol Triazololler → Flukonazol Itrakonazol Vorikonazol Posakonazol Caspofungin	Ergosterol sentez inhibisyonu
EKİNOKANDİNLER	Mikofungin	β (1,3) glukan sentaz inhibisyonu
FLUSİTOZİN		DNA ve RNA sentez inhibisyonu

bulaşan fırsatçı bir mantardır. En fazla merkezi sinir sistemini tutarak alevlenme ve remisyonlarla seyreden kronik bir menenjitte yol açar. *Pseudallescheria boydii* ise immünsüpresif hastalarda yüksek mortalite ile sonuçlanan santral sinir sistemi tutulumu ve progresif diseminasyon enfeksiyona neden olan fırsatçı bir enfeksiyondur.

Amfoterisin B'nin klinik pratiğe girmesinden bu yana yaklaşık 40 yıl geçmesine karşın antifungal tedavide kullanılabilecek ilaç sayısı halen çok sınırlıdır (Tablo 1). Bunda mantar hücrelerine ait özellikler önemli rol oynamıştır. Ökaryotik yapıdaki bu organizmalara etkili, ama memeli hücrelerinde toksik olmayan bileşiklerin bulunması zordur. Yine de son 15 yıl içinde antifungal tedavi alanında gelişmeler tedavide seçilecek ilaç spektrumunu oldukça genişletmiştir. Son yirmi yıldır antifungal tedavinin temelini hücre duvarının bütünlüğünü hedefleyen ilaçlar oluşturmuştur. Bu grup içinde polienler (amphotericin B ve nystatin) ve azol türevleri (flucanazole ve itraconazole) yer almaktadır. Son yıllarda bu ilaçlara karşı direnç gelişiminin gözlenmesi araştırmacıları mevcut ilaçlarda yeniliklere ve farklı mekanizmaları kullanan yeni antifungal ilaçların keşfine yöneltmiştir. Azol grubundaki yenilikleri itraconazolün parenteral formunun geliştirilmesi ve vorikonazol, posakonazol gibi yeni azol türevlerinin klinik kullanıma girmesi oluşturmuştur. Son yıllarda araştırmalar mantar hücrelerinde mevcut ilaçların etki noktaları dışında kalan farklı yapısal komponentleri hedefleyen ilaçlar üzerine odaklanmıştır. Mantar hücre duvarı iyi bir hedeftir ve insanda hastalık nedeni olan birçok mantarın duvarında,

memelilerde bulunmayan, kendilerine özgü komponentler vardır ve bu yapılar yeni antifungallerin hedefleridir. Yeni klinik kullanıma giren ekinokandinler bu grup ilaçların öncülerindedir. Antifungal tedavide en uygun ilacın seçilmesi kararı klinisyenin zorlandığı durumlardan biridir. Bu durumda klinik deneyimler, hastanın bireysel özellikleri, aldığı diğer tedaviler, kullanılacak ilacın yan etkileri ve maliyet hesabı özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde önem kazanmaktadır.

Bu yazıda sistemik etkili ve halen kullanımda olan amfoterisin B, azoller, flusitozin, lipozomal nistatin ve ekinokandin grubu antifungal ilaçlardan bahsedilecektir.

AMFOTERİSİN B (AmB deoksikolat = Konvansiyonel AmB=AmBd)

1955 yılında Gold ve arkadaşları tarafından bir *Streptomyces nodosus* suşundan elde edilmiştir. Hayatı tehdit edici, progresif sistemik mantar enfeksiyonlarında en çok kullanılan ilaçtır. Fakat toksisitesi klinik kullanımını sınırlandıran en önemli faktördür.

Esas etki mekanizmasının membran sterollerile etkileşerek mantarın dış membranında delikler oluşturmak olduğuna inanılmaktadır. Böylelikle mantar hücre içindeki makro moleküller hücre dışına sızar ve mantarın ölümü meydana gelir.

Amfoterisin B oral yoldan alındığında absorbe olmaz, bu nedenle intravenöz uygulama şarttır. Ayrıca santral sinir sistemi enfeksiyonlarında intratekal olarak, ağız içi enfeksiyonlarında ve sis-

Tablo 2. Amfoterisin B kullanımına bağlı yan etkiler ve premedikasyon önerileri

YAN ETKİ	ÖNERİLER
Tromboflebit	İlacın dilüe edilmesi Santral venöz kateter kullanılması Birlikte heparin kullanılması
Titreme, ateş, baş ağrısı, kusma, ishal	Asetaminofen, antihistaminik Hidrokortizon Meperidin Antiemetik
Anemi	Transfüzyon Eritropoetin (?)
Nefrotoksisite	Hidrasyon Total verilen dozun sınırlandırılması
Hipokalemi, hipomagnezemi	Potasyum ve magnezyum replasmanı
Kardiyotoksisite	İnfüzyonun 1 saaten uzun sürede verilmesi

titte mesane irrigasyonunda topikal olarak da kullanılabilir. Amfoterisin B'nin ilk yarı ömrü 24-48 saattir. Ancak terminal yarı ömrü 15 gün kadar uzun olabilir. Bu durum, ilacın perifer dokulardan yavaş salıverildiğini düşündürür. Amfoterisin B'nin doku ve vücut sıvılarındaki dağılımı iyi değildir, fakat akciğer, karaciğer, dalak ve böbrek dokusundaki düzeyleri birçok mantar için minimal inhibitör konsantrasyonun üzerindedir. Beyin omirilik sıvısındaki dağılımı plazma düzeyine göre %2 ile %4 oranında iken yenidoğanlarda bu oran daha yüksek düzeylerde olabilir. İlaç esas olarak böbrekler ve safra yoluyla atılır, ancak yaklaşık %75'inin metabolizması kesin olarak bilinmemektedir.

Yan etki olarak nadiren anafilaksi gelişmektedir, bu nedenle ilaç verilmeden önce olası anafilaksi için gerekli önlemler alınmalıdır. Uygulamada hastaların yaklaşık %20'sinde infüzyona bağlı ateş, titreme, bulantı, kusma, baş ağrısı ve hipotansiyon şeklinde bulguların ortaya çıktığı bir reaksiyon gelişebilir. Bu reaksiyonun nedeni tam olarak bilinmemektedir, ancak sitokin salıverilmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Oluşan bu infüzyon bağımlı reaksiyonu önlemek için çeşitli ön tedavi (premedikasyon) rejimleri uygulanmaktadır (Tablo 2). Hastalara infüzyondan 30 dakika önce ve 4 saat sonra parasetamolün tek olarak veya difenhidraminle kombine uygulanması sıklıkla ateş reaksiyonunu önleye-

bilmektedir. Hidrokortizonun infüzyon solüsyonuna eklenmesi de (amfoterisin her 1 mg için 1 mg, maksimum 25 mg) ateş ve diğer sistemik reaksiyonların önlenmesinde etkili olabilir. Meperidin ve ibuprofen ise bu premedikasyon tedavisine cevap vermeyen çocuklarda alternatif bir tedavi seçeneğidir. Meperidin özellikle titreme reaksiyonunun önlenmesinde etkilidir. Tüm premedikasyon tedavisine rağmen önlenemeyen infüzyon bağımlı reaksiyon durumlarında ilacın 4-6 saat gibi yavaş infüzyonla verilmesi denenebilir. Öte yandan, 45-60 dakika gibi kısa sürede infüzyon ile de yan etkilerin değişmediğini gösteren çalışmalar vardır. Amfoterisin B'nin bir diğer önemli toksisitesi de doz bağımlı oluşan nefrotoksisite ve kemik iliği süpresyonudur. İlacın renal arterler üzerine direkt vazokonstriktör etkisi ile böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon azalır. Tubüler toksisite sıklıkla hipokalemi ve hipomagnezemiyle seyreder. Anemi bir diğer sık rastlanan yan etkidir ve eritropoetin sentezinin baskılanmasına bağlı olabileceğine inanılmaktadır. Bazı çalışmalarda her dozdan önce 10-15 ml/kg serum fizyolojik infüzyonu şeklinde sodyum uygulamasıyla nefrotoksisitenin azaltılabileceği gösterilmesine rağmen bu tedavi ile hipokaleminin şiddetlenmesi klinik uygulamasını sınırlandırmaktadır. Diğer az görülen yan etkiler; deliryum, konfüzyon, konvülsiyon, lökopeni, trombositopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme, sarılık, infüzyon yapılan damarda flebitis ve steatoreidir.

Amfoterisin B'nin başlıca kullanım alanları invaziv kandidiyazis, kriptokokal enfeksiyon, aspergillozis ve endemik mantar hastalıklarıdır. *Candida albicans*'a karşı henüz bir direnç bildirilmemesine rağmen diğer *Candida* türleri özellikle *Candida lusitanae* suşları amfoterisin B'ye dirençli veya tolerandır. Yanı sıra, *Pseudallescheria boydii* ve *Fusarium* türlerinin bu bileşiğe genellikle dirençli olduğu bilinmektedir. Günlük amfoterisin B dozu, konakçının durumuna ve enfeksiyonun yaygınlığına bağlıdır, genellikle *Candida albicans* enfeksiyonlarında 0.5-1 mg/kg/gün şeklinde uygulama yeterlidir fakat albicans türleri dışındaki Candidalar için daha yüksek doz uygulamaları gerekebilir. *Aspergillus* ve *Zygomycetes* (*Mucormycosis*) türlerine bağlı enfeksiyonlarda doz genellikle 1 mg/kg/gün şeklindedir, ancak klinik cevaba göre 1.5 mg/kg/gün dozuna kadar çıkmak gerekli olabilir. Bu şekilde

Tablo 3. Amfoterisin B formülasyonlarının karşılaştırılması

	AmBd	ABLc	ABCD	L-AmB
Moleküler yapı	Miçel	Şerit	Disk	Lipozom
Büyüklik (nm)	<25	500-11 000	120-140	60-79
Taşıyıcı	Deoksikolat	DMPC/DMPG	Kolesteril	DSPG/Kol/HPC
İnfüzyon ilişkili toksisite	+++	++	+++	+
Nefrotoksisite	++++	+	+	+
Hepatotoksisite	+	++	++	++
Olağan günlük doz	1 mg/kg	5 mg/kg	3-4 mg/kg	3-5 mg/kg
Maliyet (10 kg/gün/TL)	2 400 000	209 500 000	-	419 400 000-699 000 000

AmBd: Konvansiyonel amfoterisin B, ABLc: Amfoterisin B lipid kompleksi, ABCD: Amfoterisin B koloidal dispersiyon, L-AmB: Lipozomal amfoterisin B, DMPC: Dimiristoilfosfatidilgiserol, DMPG: Dimiristoilfosfatidilgiserol, HPC: Hidrojene fosfatidilgiserol, Kol: Kolesteril, DSPG: Distearofosfatidilgiserol

yüksek doz uygulamalarında nefrotoksisite daha sık görülür. Tedavi süresi altta yatan hastalığa, klinik ve laboratuvar bulgularındaki değişime göre ayarlanır.

Amfoterisin B'nin Lipid Formülasyonları

Bu bileşikler, amfoterisin B'nin toksisitesinin azaltılması ve daha yüksek dozların verilmesine olanak sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Amfoterisin B'nin üç ayrı lipid formülasyonu vardır: Lipozomal amfoterisin B (AmBosome®), amfoterisin B lipid kompleksi (ABLc® veya Abelcet®), amfoterisin B koloidal dispersiyon (ABCD® veya Amphocil®) bu grupta sayılır. Her formülasyonun AmB içeriği, lipid bileşimi, partikül çapı, yapısı ve farmakokinetik özellikleri farklıdır (Tablo 3). Lipid formülasyonlar intravenöz uygulamadan sonra retikuloendotelial sistemde yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Monositler, makrofajlar ve plazma lipoproteinleri lipid komplekslerin enfeksiyon alanına transportunda rol oynarlar. Bu nedenden dolayı konvansiyonel amfoterisin B'ye göre enfeksiyon alanındaki doku konsantrasyonları daha yüksek buna karşılık serum konsantrasyonu daha düşüktür. Lipit bileşiklerin böbrek dokusundaki dağılımları çok azdır ki bu da böbrek toksisitesinin az olmasında rol oynar.

Lipozomal amfoterisin B (AmBosome®): Klinik çalışmalar yapılan tek gerçek lipozomal preparattır. Klinik çalışmalarda, *Candida* ve *Aspergillus* türleriyle gelişen sistemik enfeksiyonlarda ilacın etkinliği gösterilmiştir. Tavsiye edilen başlangıç dozu 3-5 mg/kg'dır, iki saatin üzerinde infüzyonla verilmesi önerilmektedir, fakat tolere edebilen vakalarda infüzyon süresi bir saate kadar inilebilir. Aspergillozis enfeksiyonlarında ise çok daha yüksek doz uygulamaları gerekebilir.

Amfoterisin B lipid kompleksi (ABLc® veya Abelcet®): Amerika Birleşik Devletleri'nde klinik kullanım için ilk onay alan lipit formülasyondur. Önerilen doz 5 mg/kg'dır. İki saatin üzerinde infüzyonla verilmesi tavsiye edilmektedir. ABLc'nin konvansiyonel amfoterisin B'ye göre daha az nefrotoksik olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmesine rağmen klinik kullanımında serum potasyum seviyesinin ve böbrek fonksiyon testlerinin yakın takibi gerekmektedir.

Amfoterisin B koloidal dispersiyon (ABCD® veya Amphocil®): Amfoterisin B ile kolesteril sülfatın 1/1 oranında kompleksidir. İnsan çalışmaları, nefrotoksisitenin konvansiyonel AmB'ye göre daha az geliştiğini ortaya koymaktadır. Tavsiye edilen başlangıç dozu 3-4 mg/kg'dır, fakat 6 mg/kg'a kadar doz artırımı yapılabilir. İnfüzyon süresi 2.5 mg/kg/saattir. Eğer infüzyon süresi 2 saati geçerse infüzyon torbası her 2 saatte bir sallanmalıdır.

Lipit formülasyonların infüzyonu sırasında konvansiyonel amfoterisin B infüzyonu sırasında görülen yan etkilerin tümü değişik sıklıkta görülebilir. Bütün bu bulgular ele alınıp incelendiğinde, amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarının konvansiyonel amfoterisin B kadar etkili, ama nefrotoksisitenin daha az olduğu söylenebilir. Lipid formülasyonlarla tedavi maliyeti bahsedilen bu avantajı dezavantaja dönüştürmekte ve kullanım kararı verilmesinde üzerinde düşünülmesi gereken en önemli konuyu oluşturmaktadır. Pediatrik yaş grubunda yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda bu ilaçlarla tedavi maliyetinin konvansiyonel amfoterisin B'ye göre 10 ila 60 kez daha masraflı olduğu görülmüştür. Tedavi

Tablo 4. Antifungal tedavide kombine ilaç kullanımı

Kombinasyon	Yorum	Kaynaklar
AmB/Lip AmB +		
Flusitozin	Kriptokokkal enfeksiyonlarda doku temizlenmesinde artan etki, Kandidiyazisde yararlı	(32,40)
Rifampisin	İn vitro etki gözlenmesine rağmen ilaç etkileşiminden dolayı önerilmez	(34)
Flukonazol	Kandidiyazisde yararlı olabilir	(29)
Itrakonazol	İn vitro etki değişkendir, bazı vakalarda antagonizma gözlenmiştir	(34)
Vorikonazol	Potansiyel antagonizma söz konusudur, fakat in vivo gösterilememiştir	(34)
Ekinokandin +		
AmB/Lip AmB	İn vitro ve deneysel çalışmalarda maya ve küf mantarlarına karşı sinerjik etki gözlenmiştir	(20)
Flukonazol	Biofilm modellerde <i>Candida</i> lara karşı in vitro antagonizma gözlenmiştir	(3)
Itrakonazol	Deneysel çalışmalarda aspergillozisin dokudan temizlenmesinde başarılı sonuçlar alınmıştır	(13)
Vorikonazol	Deneysel çalışmalarda aspergillozisin dokudan temizlenmesinde başarılı sonuçlar alınmıştır	(19)

AmB/Lip AmB: Amfoterisin B/ lipozomal amfoterisin B

maliyeti yanı sıra bu bileşiklerin konvansiyonel amfoterisin B'ye göre etkinliklerinin üstün olduğunu gösteren randomize kontrollü çalışmalar da yeterlidir. Bu sonuçlar göz önüne alındığında bu formülasyonların klinikte kullanımları özellikli olgularla sınırlandırılmalıdır. Bu olgular 3 kategoride toplanabilir: 1) Tam doz amfoterisin B deoksikolat tedavisine (10 mg/kg) yanıt vermeyen hastalar, 2) Böbrek fonksiyonları bozuk olan veya amfoterisin B tedavisi altında bozulan (serum kreatinini ≥ 1.5 mg/dL) hastalar, renal transplant alıcıları, 3) Premedikasyon tedavisine rağmen şiddetli infüzyon ilişkili reaksiyon gelişen hastalar. Bu endikasyonlar dışında bu bileşiklerin yaygın bir şekilde kullanımı rasyonel bir yaklaşım değildir.

AZOL GRUBU ANTİFUNGAL AJANLAR

Mantar hücre duvarının önemli yapısal komponentlerinden biri olan ergosterol biosentezinde görev alan lanosterol demetilaz enzimini inhibe ederek etkilerini gösterirler. Bu grup içerisinde imidazol ve triazol olmak üzere iki alt grup vardır. Yan etkileri diğer antifungal ajanlara göre daha azdır, fakat fazla kullanımları direnç oluşumuna yol açmıştır. *C albicans*, *C tropicalis*, *C parapsilosis* ve *C glabrata* enfeksiyonlarında kazanılmış direnç gelişebilir, *C krusei* de ise primer direnç vardır. "Sentry antimicrobial surveillance program 1997" verilerine göre candidaların yalnızca %87'si flukonazole ve %67'si itrakonazole hassastır. Birçok tür bütün azollere çapraz-dirençlidir. Bu durum araştırmacıları azol

grubu antifungal ilaçlarda yenilik arayışına yönlendirmiştir. Vorikonazol ve posakonazol bu grupta yeni geliştirilen ilaçlardır.

İMİDAZOLLER

Ketokonazol

C albicans ve *C krusei*' ye karşı etkili fakat *C tropicalis*'in dirençli olduğu geniş spektrumlu bir antifungal ajandır. *Aspergillus*, *M. Furfur* ve endemik mantar enfeksiyonlarına (*Coccidioides*, *Blastomyces*, *Histoplasma* ve *Paracoccidioides*) karşı da oldukça etkindir. Yeni grup triazolollerin klinik kullanımına girmesinden sonra ketokonazol nadir olarak yalnızca *P boydii* gibi çok az antifungal tedavi seçeneğinin olduğu ajanların tedavisinde kullanılmaktadır.

Ketokonazolün intravenöz formu yoktur ve oral yoldan kullanılır. Gastrointestinal sistemden absorpsiyonu oldukça hızlıdır. Çocukluk yaş grubunda yapılan bir çalışmada 8-10 mg/kg dozunda istenilen minimal inhibitör konsantrasyon seviyesine 2 saat gibi bir sürede ulaşılmış ve bu yaş grubu için tedavide güvenle kullanılabilir doz aralığı olarak ifade edilmiştir.

Sıklıkla rastlanılan yan etkileri iştahsızlık, kusma ve bulantıdır. Özellikle yüksek doz uygulanan tedavilerde görülür. Daha az görülen yan etkileri ise ishal ve geçici karaciğer enzim yükselmesidir. Sıklıkla fatal seyreden karaciğer nekrozu ise 1/10 000 görülen nadir bir komplikasyondur. Ayrıca

Tablo 5. Sistemik mantar enfeksiyonlarında uygun ilacın seçilmesi

Endikasyonlar	İlaç seçimi	Alternatif ilaç
Aspergillozis	AmB ^a (+ cerrahi debridman)	Itrakonazol ^b
Blastomycosis	itrakonazol; AmB (eğer şiddetli ise)	Flukonazol
Candidiasis		
Meningeal	AmB±5-FC	Flukonazol
Sistemik	AmB	Flukonazol: lipid AmB
Mukozal	Flukonazol	
Üriner sistem enfeksiyonu	Flukonazol	AmB ile mesane irrigasyonu; AmB
Coccidioidomycosis		
Meningeal	Flukonazol	AmB±5-FC
Diğer	Itrakonazol; AmB (eğer şiddetli ise)	
Cryptococcosis		
Meningeal	AmB±5-FC	
Diğer	Flukonazol	Itrakonazol
HIV ile beraber	AmB±5-FC	
İdame	Flukonazol	Itrakonazol
Fusarium	AmB	Vorikonazol
Histoplasmosis		
Hafif veya orta	Itrakonazol	Flukonazol
Şiddetli	AmB; ondan sonra itrakonazol	
Malasia furfur	Flukonazol	Itrakonazol
Pseudallescheia boydii	Itrakonazol	Ketokonazol
Sporotrichosis	Itrakonazol ^c	Flukonazol
Zygomycosis	AmB ^a (+ cerrahi debridman)	

AmB, amfoterisin B; 5-FC, 5-flucytosine; HIV, human immunodeficiency virus

^aLipid formülasyon gerekebilir, ^bKısmi invaziv, aspergilloma veya idame tedavisinde, ^cAmB kemik ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarında önerilir.

ketokonazol adrenal enzim sentezinin önemli komponentlerinden biri olan 17 α -hidroksilazı inhibe ederek deoksikortikosteron, kortizol ve aldosteron gibi hormon seviyelerinin azalmasına neden olur, bu etkisi izoseksüel püberte prekoksun tedavisinde kullanılmasına yol açmıştır.

TRİAZOLLER

Bu grup içinde yer alan flukonazol ve itrakonazol *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* ve *Sporothrix schenckii* gibi mantarlara etkili geniş spektrumlu azol deriverleridir. Bu ajanlar ayrıca *C. albicans* ve *C. tropicalis* suşlarına karşı da oldukça etkindirler. *C. krusei* ve *C. glabrata* suşları flukonazole direnç gösterirken, bu grup içinde yer alan itrakonazol ise *Aspergillus* enfeksiyonlarında kul-

lanılabilecek yegane azol derivesini oluşturmaktadır. Triazol grubunda yer alan antifungal ajanların en sık görülen yan etkileri doz bağımlı bulantı, kusma ve diyaredir, fakat bu semptomlar nadiren tedavinin sonlandırılmasına neden olurlar. Geçici karaciğer enzim yüksekliği, alerjik deri reaksiyonları, özellikle AIDS'li hastalarda flukonazol tedavisi sırasında eksofoliyatif dermatit daha nadir görülen diğer yan etkilerdir. Itrakonazol özellikle yüksek dozlarda hipokalemi ve ayak sırtı ödemeine neden olabilir. Triazollerin diğer ilaçlarla olan etkileşimi klinik kullanımda önem kazanmaktadır. Birlikte kullanıldıklarında serum warfarin, fenitoin ve siklosporin düzeyleri yakından izlenmelidir. Ayrıca QT aralığı üzerine etkili sisaprid, terfenadin ve astemizol gibi ilaçlarla birlikte kullanımında ölümcül kardiyak yan etkilerle karşılaşılabilir.

Flukonazol

Son yıllarda özellikle flukonazolün tedavi ve profilaksisinde yaygın şekilde kullanımı maya mantarlarının adım adım direnç geliştirmesine neden olmuştur. Direnç özellikle uzun süreli orofarinks ve özefagusdaki candida enfeksiyonu nedeniyle tedavi alan veya uzun süreli profilaktik flukonazol tedavisi verilen HIV ile enfekte bireylerde ve transplant hastalarında bildirilmiştir.

Lipofilik yapıdaki biyoyararlanımı bozuk olan ketokonazol ve itrakonazole göre nispeten daha küçük, suda eriyebilen bir moleküldür ve hızla yüksek oranda absorbe olur. Oral veya parenteral olarak kullanılır ve serum proteinlerine düşük oranda bağlanır. Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında serebrospinal sıvı konsantrasyonu serum düzeyinin %70-90 seviyelerine ulaşır. Böbreklerde büyük oranda metabolize olur. %80'i değişmeden idrarla atılır ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir. Enfeksiyonun şiddetine göre 2-8 mg/kg/gün, günde tek doz şeklinde uygulanır.

Flukonazol immünsüpresif hastalarda orofarinks ve özefagus kandidiyazisi tedavisinde oldukça etkindir. Amfoterisin B tedavisine cevap vermeyen dissemine veya hepatosplenik kandidiyazisi olan bazı nötropenik hastalarda da bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. AIDS'li hastalarda akut kriptokokal menenjit tedavisinde amfoterisin B'ye alternatif bir ilaçtır ve bu hastalarda relapsın önlenmesinde güvenle kullanılabilir.

İtrakonazol

Farmakokinetik özellikleri flukonazole benzer. Oral ve intravenöz formu vardır. Oral formunun biyoyararlanımı yaklaşık %55'tir. Absorbsiyonu tok karına alınınca artar. Buna karşılık antiasit ve H₂-blokerleriyle azalır. Lipofilik özelliktedir ve %99 oranında plazma proteinlerine bağlanır, santral sinir enfeksiyonlarında bile serebrospinal sıvı konsantrasyonu serum konsantrasyonunun %1'inden daha azdır. Büyük oranda karaciğerde metabolize olur ve inaktif metabolitleri feçesle atılır. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir. Böbrek yetmezliği veya hemodiyaliz farmakokinetiğini etkilememektedir. On iki saatte bir, 2-5 mg/kg/gün dozunda uygulanır.

Siklodekstrin ile kombine edilen itrakonazolün

intravenöz uygulanabilen bir formülasyonu geliştirilmiştir. Bu bileşiğin yeterli serum itrakonazol düzeyi sağladığı, invaziv aspergilloziste %48 oranında yanıt elde edildiği ilk verilerdir. Halen karşılaştırılmalı klinik araştırmalar devam etmektedir.

İtrakonazol yapılan çoğu klinik çalışmada yüzeysel ve sistemik mantar enfeksiyonlarında etkili bulunmuştur. Fakat diğer antifungal ilaçlarla karşılaştırmalı yeterli klinik çalışmalar yoktur. AIDS'li ve immünsüpresif hastalarda yaygın histoplazmozis enfeksiyonlarında oldukça etkindir. Blastomikozis, koksidiodomikozis, parakoksidiodomikozis ve sporotrikozis tedavilerinde de amfoterisin B'ye alternatif bir ilaçtır. Azol grubu içinde in vitro deneylerde ve hayvan modellerinde aspergillozis tedavisinde etkili olan tek antifungal ajandır.

Vorikonazol

Candida, *Aspergillus*, *Cryptococcus* ve *Fusarium* gibi klinik önemi olan fungal patojenlere etkili geniş spektrumlu bir triazol derivativesidir. Vorikonazolün flukonazol ile yapılan karşılaştırmalı klinik çalışmalarda *Candida*'ya karşı 4-16 kat daha etkili. İtrakonazol ile yapılan çalışmalarda *Aspergillus fumigatus* ve *Aspergillus niger*'e karşı itrakonazolden daha etkili, *Aspergillus flavus*'a ise etkinliği daha az bulunmuştur. Birçok zigomikoz için minimal inhibitör konsantrasyonu ise yüksektir. HIV-seropozitif hastalarda orofarinks kandidiyazisi, nötropenik hastalarda akut aspergillozis, nötropenik olmayan hastalarda kronik invaziv aspergillozis tedavisinde ve nötropenik hastalarda ampirik tedavide en az %69 başarı sağlanmıştır.

Vorikonazolün oral ve intravenöz formu mevcuttur. Şu ana kadar yapılan klinik çalışmalar 12 yaş ve üzerindeki hasta gruplarını içermektedir. Tedavi dozu 1. gün 6 mg/kg, on iki saat arayla iki kez verilen yükleme dozunu takiben 4 mg/kg, iki doz şeklindedir.

En önemli yan etkisi doz-bağımlı görme bozukluklarıdır. Bunun yanı sıra karaciğer enzimlerinde artış ve gastrointestinal yan etkiler de gözlemlenmiştir.

Vorikonazolün antifungal tedavide, daha az yan etki ile konvansiyonel ve lipozomal amfoterisin B kadar etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle yakın gelecekte klinik kullanımının giderek yaygınlaşması beklenen bir ilaçtır.

Posakonazol

Yapısal olarak itrakonazole benzemektedir. *Candida* türleri, *C. neoformans*, *Aspergillus* türleri, *Rhizopus* türleri, bazı endemik mantarlara etkilidir. Oral süspansiyon ve tablet formu vardır. Klinik çalışmalar halen devam etmektedir.

FLUSİTOZİN

Flusitozin, ilk kez 1950'li yıllarda potansiyel bir anti-neoplastik ilaç olarak sentezlenen bir florin analogudur. Antitümoral etkisi zayıf olan bu bileşik *in vitro* ve *in vivo* antifungal etkinliği görülmesi nedeniyle antifungal tedavide klinik kullanıma girmiştir.

Flusitozin (5-fluorositozin) fungal bir enzim olan sitozin permeaz tarafından hücre içine alınarak deaminasyona uğrar ve yeni oluşan bu bileşik (5-fluorouracil) RNA sentezinde inhibitör rol oynar. Ayrıca flusitozin DNA sentezinde pürin ve pirimidin ile yarışarak DNA sentezini de inhibe eder.

Oral yoldan alındığında %75-90'ı gastrointestinal sistemden emilir. Biyoyararlanımı son derece yüksek, proteine bağlanması düşük, dokulara dağılımı çok iyidir; serebrospinal sıvıda serum düzeylerinin yaklaşık %70-80'i oranında bulunur.

Sıklıkla rastlanan yan etkileri kusma, ishal gibi gastrointestinal sistem bulguları, baş ağrısı, uyuşukluk ve baş dönmesi gibi santral sinir sistemi bulguları ve eritem, kaşıntı gibi cilt bulgularıdır. Ciddi yan etkileri ise hepatotoksisite, kemik iliği süpresyonu ve enterokolittir. Bu yan etkiler nadir olarak oluşur ve sıklıkla azotemili hastalarda meydana gelir. Gastrointestinal sistem ve hepatik toksisiteyi serum düzeyleri ile ilişkisiz iken miyelosüpresyon toksisitesi doz ve kullanım süresine bağımlı olarak oluşur.

Tek başına kullanımında hızla gelişen direnç sorunu nedeniyle klinik kullanımı kombinasyon tedavisi ile sınırlıdır. *Candida* türlerinin bir kısmı daha tedavi başında flusitozine dirençlidir, bir kısmı ise kullanım sırasında direnç geliştirir. Sıklıkla klinikte yaygın *Criptococ* ve *Candida* enfeksiyonu olan hastalarda amfoterisin B ile kombinasyon tedavisinde kullanılır. Ayrıca doku penetrasyonunun iyi olması nedeniyle santral sinir sistemi, endokardit ve peritonit enfeksiyonlarında da amfoterisin B ile kombine kullanımı

iyi bir seçenektir. Kombinasyon tedavisinin amfoterisin B dozunun düşük tutulması ve oluşabilecek ilaç yan etkilerini sınırlandırma gibi avantajları vardır. Flusitozin tedavide 100-150 mg/kg/gün dozunda, 6 saat arayla oral olarak kullanılır. Yenidoğan döneminde ise enfeksiyonun şiddetine göre 50-100 mg/kg/gün dozunda, 12-24 saatte bir uygulanır.

EKİNOKANDİNLER

Son yıllarda araştırmalar mantarın farklı bir yapısal komponentini hedefleyen ilaçlar üzerine odaklanmıştır. İnsanda hastalık nedeni olan birçok mantarın duvarında, memelilerde bulunmayan, mantar hücresinin kendine özgü komponentleri vardır. Bu duvarın dış yüzünü mannopteinler, iç yüzünü β -(1,3)-glukan/çitin ağı yapar. β -(1,3)-glukan hücre duvarının yapısal bütünlüğünden sorumludur. Mannopteinler, glukan ve çitin yeni antifungallerin hedeflerini oluşturmaktadır. Ekinokandinler β -(1,3)-glukan sentaz enzimini inhibe ederek glukan yapımını bozan yeni antifungal ajanlardır. Bu grup içinde iki ilaç yer almaktadır: Cilofungin ve caspofungin. Cilofungin; *Candida*'lara etkili, faz II çalışmaları yapılan ilk ekinokandindir fakat yapısındaki taşıyıcı molekül olan polietilen glikole bağlı nefrotoksisite ve metabolik asidoz nedeniyle yapımı durdurulmuştur.

CASPOFUNGİN

Glarea lozoyensis mantarından elde edilen bir fermantasyon ürünü olan "pneumocandin B0"ın FDA onaylı semisentetik derivativesidir.

Caspofungin β -(1,3)-glukan sentaz enziminin kompetitif olmayan inhibitörüdür. Bu enzimin inhibisyonu zayıflayan hücre duvarında balonlaşma ve hücrenin lizisi ile sonuçlanır. FKS1 ve FKS2 genleriyle regüle edilen 2 glukan sentez sistemi mevcuttur. Ekinokandinler ikisini de inhibe eder.

In vitro ve *in vivo* çalışmalar çeşitli mantarlara karşı caspofunginin diğer antifungal ajanlarla sinerjistik veya additif etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Doğada caspofungin ve diğer ekinokandinlerle pnömokandinlere karşı, FKS1 ve FKS2 genlerinde mutasyonlar sonucu yüksek derecede direnç görülmüştür. Bugüne kadar faz II ve III caspofungin

klirik çalışmalarında yaklaşık 400 hasta tedavi edilmiş, bunların hiçbirinde caspofungin direnci görülmemiştir.

İn vitro çalışmalar caspofunginin hem amfoterisin B hem de azollere dirençli *Candida*'lara ve *Aspergillus* etkili olduğunu göstermiştir. Tedavi dozu 70 mg/gün yükleme dozunu takiben 50 mg/gün şeklinindedir.

Yan etki açısından amfoterisin B ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda infüzyona bağlı ateş, nefrotoksisite, hipokalemi gibi yan etkiler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur.

LİPOZOMAL NİSTATİN

Nistatin, *Streptomyces noursei*'den elde edilen polien bir antibiyotiktir. Halen rutin klinik kullanıma girmemiştir.

Mantar hücre membranındaki ergosterole bağlanı, hücrenin geçirgenliğini değiştirerek hücre ölümüne neden olur.

Trombofilebit, ateş, üşüme, titreme ve bulantı gibi yan etkileri nedeniyle nistatin sistemik olarak kullanıma girememiştir. Ancak 1980'li yıllarda nistatinin lipozom içine alınması ile daha az toksik bir bileşik olan lipozomal nistatin (AR-21, Nyotran®) geliştirilmiştir. Nefrotoksisite, 6 mg/kg/günün altındaki dozlarda sorun değildir. Faz II ve faz III çalışmalarda hipokalemi (%25) ve ateş (%23) izlenmiştir.

Maya ve küf mantarlarının bir çoğuna etkili olmasına rağmen dermatofitlere karşı etkisizdir. AR-121, diğer tedavilere yanıt vermeyen veya intoleran

aspergillozis ve kandidiyazisli hastalarda bir seçenek olarak görünmektedir.

Son yıllarda mantar enfeksiyon tedavisindeki yeniliklere rağmen özellikle immünsupresif hastalarda halen yüksek mortaliteye rastlanmaktadır. Bu nedenle yeni tedavi yaklaşımı olarak kombine ilaç kullanımı gündeme gelmiştir. Kombine ilaç tedavisinde sinerjik etki ile antifungal etkinlik artmakta, oluşabilecek rezistans azalmaktadır. Bunun en iyi rneği flusitozinin direnç gelişimi nedeniyle ciddi enfeksiyonlarda tek başına kullanılamamasıdır. Özellikle deneysel çalışmalarda *Cryptococcus* ve *Candida* enfeksiyonlarında kombine tedavi ile başarılı sonuçlar alınmasına rağmen invaziv aspergillozis ve diğer nadir fırsatçı mantar enfeksiyonlarında istenilen başarı elde edilememiştir (Tablo 4). İnvaziv mantar enfeksiyonlarının tedavisindeki başarı yalnızca kombinasyon tedavisi ile değil konağın immun sistemini güçlendirecek immun modülatör veya büyüme faktörü gibi ajanların klinik kullanıma girmesiyle de yakından ilişkilidir.

Ökaryotik yapıdaki mantar hücrelerine etkili, ama memeli hücresinde toksik olmayan bileşiklerin bulunması zor olmasına rağmen en az toksik ve en etkili antifungal ajanların bulunmasına yönelik araştırmalar hızla devam etmektedir. şu an elimizdeki mevcut antifungal ajanların yerinde ve zamanında kullanımı ile biz klinisyenler de tedavi maliyeti ve direnç gelişimi açısından bu araştırcılara katkıda bulunabiliriz (Tablo 5). Umuyoruz ki gelecekte bu ökaryotik yapıdaki organizmalarla girişilen savaş insanoğlunun zaferiyle sonuçlanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, et al. Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. *Am J Med* 1991; 91: 142.
2. Ankan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, et al. In Vitro Synergy of Caspofungin and Amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrob. Agents Chemother* 2002; 46: 245.
3. Bachmann SP, et al. Combinations of antifungal agents [Abstract M-1813]. In: 42nd ICAAC. Washington DC: American Society for Microbiology, 2002.
4. Bardera M, Tortorano AM, Pietrogrande MC, et al. Pharmacokinetics of ketoconazole and treatment evaluation in candidal infections. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1068.
5. Barnes RA. Approaches to antifungal therapy in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13(6): 609.
6. Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis* 1990; 12(Suppl 3): 318.
7. Brajburg J, Powderly WG, Kobayashi S, et al. Amphotericin B: Current understanding of mechanisms of action. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 183.
8. Chopra R. AmBisome in the treatment of fungal infections: the UK experience. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (Suppl): 43.
9. Clark TA, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 569.
10. Como JA, Dismukes WE. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 263.

11. Correa AG, Baker CJ. Antifungal agents. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, Long SS, Plckering LK, Prober CG (eds), 2nd ed, Churchill-Livingstone , New York, 2003, s.1511.
12. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (Suppl): 37.
13. Douglas CM, et al. Caspofungin alone or in combination [Abstract M-1819]. In: 42nd ICAAC. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2002.
14. Duarte J, Betts R, Rotstein C et al. Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:200.
15. Fisher MA, Shen SH, Haddad J, et al. Comparison of in vivo activity of fluconazole with that of amphotericin B against *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, and *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1443.
16. Herbrecht R, Denny DW, Patterson TF, et al. Voriconazole Versus Amphotericin B for Primary Therapy of Invasive Aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408.
17. Hoepf I. Clinical use of amphotericin B and derivatives: Lore, mystique, and fact. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (Suppl 1): 114.
18. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: A new Triazole Antifungal Agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 630.
19. Kirkpatrick WR, McAtee RK, Fottergill AW, et al. Caspofungin in a guinea pig aspergillosis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2564.
20. Kohno S, et al. Sinergistic effects of combination [Abstract 1686]. In: 40th ICAAC. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000.
21. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. *Lancet* 2002; 359: 1135.
22. Lianos A, Cieza J, Bernardo J, et al. Effect of salt supplementation on amphotericin B nephrotoxicity. *Kidney Int* 1991; 40: 302.
23. Niederman MS. Appropriate use of antimicrobial agents: Challenges and strategies for improvement. *Crit Care Med* 2003; 31: 608.
24. Ömrüm Üzun. Sistemik Etkili Antifungal Ajanlar. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler, Hakan Leblecioğlu, Gaye Üsluer, Sercan Ulusoy (eds). Bilimsel Tıp Yayınları, Ankara, Ocak 2003, s.469.
25. Patterson TF. Current and future approaches to antifungal therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13(6): 579.
26. Patterson TF. Early use of antifungal therapy in high-risk patients. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 561.
27. Pelletier R, Loranger L, Marcotte H et al. Voriconazole and fluconazole susceptibility of candida isolates. *J Med Microbiol* 2002; 51: 479.
28. Perea S, Patterson TF. Antifungal resistance in pathogenic fungi. *Clin Infect Dis* 2002; 35(9): 1073.
29. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. A randomized, blinded multicenter trial [Abstract J-681a]. In 41 st ICAAC. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2001.
30. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 1st ed, Blackwell Scientific Publications, London, 1993. s.17.
31. Rogers TR. Optimal use of existing and new antifungal drugs. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 238.
32. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 710-718.
33. Sandler ES, Mustafa MM, Tkaczewski I, et al. Use of amphotericin B colloidal dispersion in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 242.
34. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Diseases caused by Aspergillus. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696-709.
35. Walker RW, Rosenblum MK. Amphotericin B-associated leukoencephalopathy. *Neurology* 1992; 42: 2005.
36. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 240.
37. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole Compared with Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in patients with Neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225.
38. Walsh TJ, Seibel NL, Arnott C et al. Amphotericin B lipid complex in pediatric disease with invasive fungal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(8): 702.
39. Wellington M, Gigliotti F. Update on antifungal agent. *Ped Inf Dis* 2001; 20: 993.
40. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 15-21.
41. Vermes A, Mat t RA, van der Sijs H et al. Population pharmacokinetics of flucytosine: Comparison and validation of three models using STS, NPEM and NONMEM. *Therapeutic Drug Monitoring* 2000; 22: 676.