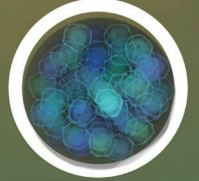
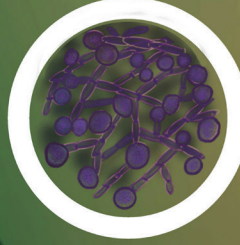
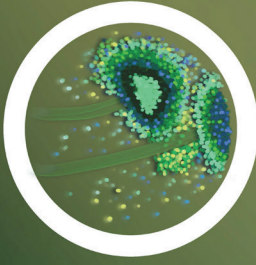


ANTI FUNGAL İLAÇLAR

Editörler

Birgöl KAÇMAZ

İlknur AKKUŞ



ANTİFUNGAL İLAÇLAR

Editör

Birgöl KAÇMAZ

Yardımcı Editör

İlknur AKKUŞ



©2023 Antifungal İlaçlar

ISBN: 978-605-74841-8-5

Tüm hakları saklıdır. 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası gereği; bu kitabın basım, yayın ve satış hakları MediHealth Academy Yayıncılık'a aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bölümler içinde kullanılan resim ve bilgilerin sorumluluğu o bölümün yazar(lar)ına aittir.

Editör

Prof. Dr. Birgül KAÇMAZ

Yardımcı Editör

Dr. İlknur AKKUŞ

Yayıncı

MediHealth Academy

Proje Koordinatörü

Meryem YAVUZ
(MediHealth Academy)

Kapak-Tasarım

Dr. İlknur AKKUŞ

Grafik-Tasarım

Fatih Şamil ULUDAĞ
Özlem ESEN
(MediHealth Academy)

Baskı-Cilt

Ankara Özgür Matbaacılık Basım Yayın Dağ. San. Tic. A.Ş.
1250 Cadde No: 25 Ostim OSB Yenimahalle / Ankara
Sertifika No: 46821



Adres: Emniyet Mah. Yukarı Sok. No:6/1, 06560
Yenimahalle/Ankara, Türkiye

Telefon: +90 312 349 77 77

e-posta: mha@medihealthacademy.com

www.medihealthacademy.com

ÖNSÖZ

Mantar enfeksiyonları, yüzyıllardır insanda önemli bir enfeksiyon hastalığı ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir. Maligniteler, romatolojik hastalıklar, AIDS gibi hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisi için geliştirilen hayat kurtarıcı tedavilerin bir terapötik yan etkisi olarak ortaya çıkan immünosupresyon, hastaları invaziv fungal enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir. Mantar enfeksiyonlarının tedavisi için geliştirilen ilk antifungal sınıfı olan polienler, 1958 yılında piyasaya sürülmüş olup devamında flusitozin, azoller ve son olarak da 2000'li yıllarda geliştirilen ekinokandinler, günümüz antifungal tedavilerinin temel taşlarını oluşturmaktadır. Özellikle bazı mantar türlerinde görülen antifungal direnci ise giderek önemli bir sorun haline gelmektedir.

Kitabımızda, invaziv fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan başlıca antifungal ajanların etki mekanizmalarının, direnç ve aktivite spektrumlarının, klinik endikasyonlarının ve yan etki profillerinin değerlendirilmesini, yeni geliştirilen antifungal ajanların gözden geçirilmesini amaçladık.

Prof. Dr. Birgül KAÇMAZ
Dr. İlknur AKKUŞ
Kırıkkale, 2023



YAZARLAR

Birgöl KAÇMAZ

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Serdar GÜL

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Ayşegül TUNA

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

İlknur AKKUŞ

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Ömer ŞAHİN

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Ferhat ARSLAN

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Hatice BULUT

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Akgün SİYFİ

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Beyza CEBECİ

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Elif KALELİ ERCAN

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale



İÇİNDEKİLER

1. BÖLÜM	1
Mantarlara Giriş	
<i>Birgül KAÇMAZ</i>	
2. BÖLÜM	7
Antifungallere Giriş	
<i>Birgül KAÇMAZ</i>	
3. BÖLÜM	13
Amfoterisin B	
<i>İlknur AKKUŞ, Birgül KAÇMAZ</i>	
4. BÖLÜM	25
Azollere Giriş	
<i>Beyza CEBECİ, Serdar GÜL</i>	
5. BÖLÜM	33
Flukonazol	
<i>Hatice BULUT, Serdar GÜL</i>	
6. BÖLÜM	41
Vorikonazol	
<i>Ferhat ARSLAN, Ayşegül TUNA</i>	
7. BÖLÜM	49
İtrakonazol	
<i>Ömer ŞAHİN, Birgül KAÇMAZ</i>	
8. BÖLÜM	55
Posakonazol	
<i>Akgün SİYFİ, Birgül KAÇMAZ</i>	
9. BÖLÜM	59
İsavukonazol ve Yeni Azoller	
<i>Serdar GÜL</i>	
10. BÖLÜM	69
Ekinokandinler	
<i>Ayşegül TUNA</i>	
11. BÖLÜM	81
Flusitozin	
<i>Elif KALELİ ERCAN, Ayşegül TUNA</i>	
DİZİN	87



MANTARLARA GİRİŞ

FUNGUSLAR

Günümüzde insan immün yetmezlik virüsü epidemisinin ortaya çıkışı ve immünosupresif ilaçların giderek artan kullanımı derin mikoz enfeksiyon insidansını arttırmıştır. Klinisyenler özellikle immünsüpresif hastalarda fungal enfeksiyonları göz ardı etmemelidirler. Tanısal mikrobiyoloji alanındaki hızlı ilerlemeler yeni fungal etkenlerin tanımlanmasında önemli bir role sahiptir.

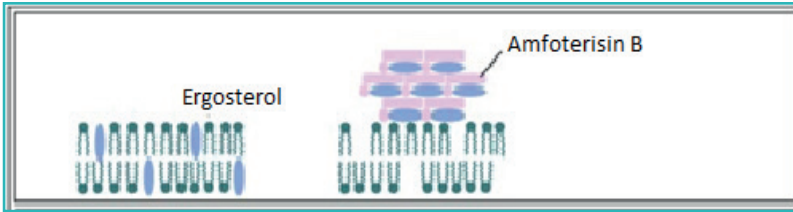
Sağlıklı insan bağırsağında birçok mantar türü tespit edilmiştir. Bağırsakta büyüyen veya kolonize olan mantarların çoğu *Candida* spp. ve *Geotrichum*, *Saprochaete* familyasına aittir. Floradaki diğer mantarların çoğu diyetle vücuda alınırken bazıları da çevresel kontaminasyonla alınır. Ama bu türler vücut ısısında üreyemediği için kolonize olamazlar. Tüm mantarlar ökaryotik organizmalardır. Her mantar hücresinde en az bir çekirdek ve çekirdek zarı, endoplazmik retikülüm, mitokondri ve salgısal aparat vardır. Mantarların çoğu zorunlu veya fakültatif aéroptur. Kemotrof olup çok çeşitli organik materyali eriyik besin maddelerine parçalayan enzimler salgılamaktadırlar. Parçalanmış besin maddeleri pasif absorpsiyon ve aktif transport ile daha sonra hücre tarafından alınır.

Mantarların tanımlanmasında DNA sekanslama koloni morfolojisine göre yapılan identifikasyonun yerini almaktadır. Bu sayede de yeni mantar türlerinin ortaya çıkışı ve türler arasındaki ilişkilerin saptanması gerçekleşmektedir. Örneğin *Penicillium marneffe* *Talaromyces* cinsinde olmalı, yeni keşfedilen enfeksiyonların isimlendirilmesi yapılmalı (*Emergomycetes* türleri) ve mevcut tek tür içinde «Kriptik türler» olarak adlandırılan beklenmedik grupların varlığının ortaya konulması gibi. Sekanslama çalışmaları ile *Aspergillus*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Paracoccidioides*, *Sporothrix* gibi türlerin içinde pek çok kriptik tür saptanmıştır. DNA sekanslama maliyet ve iş gücü yönünden her laboratuvar da ve her izolatta yapılamıyor olması bu işlemin pratikte yaygın kullanımını önlemektedir. Koloni morfolojisine ve biyokimyasal testlere göre tanımlanamayan türler kriptik türler olarak adlandırılır. Türlerin adlandırılmasında kullanılan bir başka yöntem de Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) kütle spektrometresidir. Çok kullanışlı bir cihaz olmasına rağmen oldukça pahalıdır. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda mantarların tanımlanmasında kültür yöntemi yaygın olarak kullanılacak ve bu şekilde tanımlanamayan kriptik suşların varlığı da devam edecektir.

AMFOTERİSİN B

ETKİ MEKANİZMASI

Amfoterisin B, çok çeşitli mantar patojenlerine karşı in vitro aktiviteye sahip bir polien antifungal ajandır. Deoksikolatlı ve lipid ilişkili formülasyonları mevcuttur. Tüm preparatlarda aktif bileşen *Streptomyces nodosus*'un ürettiği Amfoterisin B'dir. Amfoterisin B lipofilik bir moleküldür ve antifungal etkisini, başta ergosterol olmak üzere sterollere bağlanma kabiliyeti ile mantar hücre zarı sentezini bozarak göstermektedir (Şekil 1). Düşük konsantrasyonlarda K⁺ kanal aktivitesini artırarak, yüksek konsantrasyonlarda ise membranda porlar oluşturarak membran geçirgenliğini artırmaktadır. Böylece hücre içi potasyum ve diğer moleküllerin kaybı mantar canlılığını bozmaktadır. Etkisi hızlıdır ve büyüme hızıyla ilişkisizdir. Amfoterisin B ayrıca antifungal aktiviteyi artırabilecek oksidatif yollarla da etkisini göstermektedir. Ek olarak endotel hücrelerine lokalize olarak endotel hücre aktivasyonuna neden olduğu da düşünülmektedir. Amfoterisin B'nin genellikle klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda duyarlı mantarlara karşı öldürücü etkisinin olduğu kabul edilmektedir.



Şekil 1. Amfoterisin B etki mekanizması

ETKİNLİK SPEKTRUMU VE DİRENÇ MEKANİZMALARI

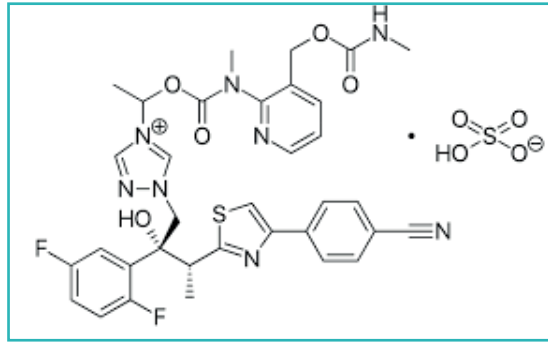
Amfoterisin B çoğu mantara karşı etkilidir ve aktivite spektrumu formülasyon seçiminden etkilenmemektedir. Amfoterisin B'nin, çoğu *Candida*, *Aspergillus*, *Mucorales*, tüm endemik mikozlar ve çoğu hyalen ve kahverengi-siyah küf dahil olmak üzere çok çeşitli klinik mantar izolatlarına karşı in vitro olarak etkinliği gösterilmiştir. *Leishmania* türlerine karşı da etkinlik gösterilmiştir. Direnç, genellikle ergosterol sentezindeki azalmalara ve Amfoterisin B'nin hücre membranına bağlanmasını azaltan alternatif sterollerin sentezinden kaynaklanmaktadır. Direnç gelişiminin sfingolipidler tarafından modüle edildiği ve ayrıca reaktif oksidan temizleyicilerin aşırı üretilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Birincil direnç *Aspergillus terreus*, *Scedosporium* spp. ve *Tricosporon* spp.'de yaygın olarak görülmektedir.

İSAVUKONAZOL ve YENİ AZOLLER

Azollerin sürekli kullanımı sonucunda, hedef enzimdeki, yani CYP51'i kodlayan genlerdeki mutasyonlar, bu genlerin artan ekspresyonu veya membran pompaları tarafından dışarı pompalanma (efluks) azollerde direnç problemlerine (kazanılmış direnç) neden olabilir. Ayrıca, bazı mantar suşları, hem ilacın hedef moleküle zayıf afinitesi hem de/veya efluks nedeniyle azollere intrensek dirençli olabilir. Ek olarak, antifungal ajanların invaziv fungal enfeksiyon (IFI)'lerin profilaksisinde veya tedavisinde yaygın olarak kullanılması, in vitro duyarlılık testlerinde ve in vivo hayvan modellerinde saptanamayan klinik direnç gelişmesine yol açmıştır. Bu nedenle, azol türevlerin yeniden optimize edilmesi ve hatta yeni hibridizasyon yaklaşımları ile ilaç direncinin üstesinden gelmek için azollerin etkinliğini geliştirmeye yönelik araştırmalar sürekli olarak devam etmektedir.

İSAVUKONAZOL

İsavukonazolün veya BAL4815, 2. nesil bir triazol antifungal ilaçtır ve 2015 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde mukormikoz ve invaziv aspergilloz tedavisi için onaylanmıştır. O tarihten itibaren, bu ajan kanıtlanmış geniş etki spektrumu nedeniyle, IFI'lerin profilaksisinde ve diğer mantar suşlarının neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmaktadır. Bu bileşik, in vivo olarak isavukonazol salan ve yüksek bir dağılım hacmine ve biyoyararlanıma sahip olan bir ön ilaç olan isavukonazonyum sülfat olarak oral veya intravenöz yolla uygulanır (Şekil 1).



Şekil 1. İsavukonazol'un kimyasal yapısı