

Antimikotik Tedavide Yenilikler

THE UPDATES IN SYSTEMIC ANTIMYCOTIC THERAPY

Ahu BİROL*, Yavuz PEKSARI**

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Araştırma Görevlisi

** Yrd.Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Öğretim Üyesi, ANKARA

Özet

Sistemik antifungal ajanlar farklı farmakokinetik özellik, etki mekanizması ve toksik etkilere sahiptirler. Uzun yıllar boyunca birkaç ajan ile sınırlı kalan antimikotik tedavide azol grubu ilaçların ve terbinafinin kullanıma sunulmasından sonra önemli gelişmeler sağlanmıştır.

Azol grubu antifungal ajanlar tolerasyonu iyi, geniş etki spektrumuna sahip ilaçlardır. İmidazol ve triazol olmak üzere başlıca iki grupta incelenirler. Ketokonazol (imidazol) ve itraconazol (triazol) yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır ve karaciğerde metabolize edilir. Flukonazol (triazol) ise düşük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Amfoterisin B invaziv mikozların tedavisinde tercih edilen ajandır. Lipid formülasyonların geliştirilmesi ile toksisitede azalma sağlanmıştır. Günümüzde oportunistik enfeksiyon sıklığında artış nedeni ile bu konudaki çalışmalar yoğunlaştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antifungal tedavi, Terbinafin, Amfoterisin B

T Klin Dermatoloji 2000, 10:262-269

Summary

Systemic antifungal agents have different pharmacokinetic profiles, mechanisms of actions and toxicities. For a long time antimycotic therapy used for fungal infections have been limited with a few agents. After the invention of azol type drugs and fungucidal agent terbinafine good results have been obtained in therapy of fungal infections.

The antifungal azoles are well tolerated; they have broad spectrum of antifungal activity. They have two main groups named imidazole and triazole. Ketoconazole (imidazole) and itraconazole (triazole) are highly bound to plasma proteins and metabolised by liver. By comparison fluconazole (triazole) weakly binds to plasma proteins. Amphotericin B is the drug of choice for most of the invasive mycoses. Lipid formulations are able to diminish its toxicities. Researches for new antimycotic agents have been increased because of the increase in opportunistic infections.

Key Words: Antifungal therapy, Terbinafine, Amphotericine B

T Klin J Dermatol 2000, 10:262-269

Antimikotik Tedavide Yenilikler

Funguslar tarafından meydana getirilen sistemik enfeksiyonlar özellikle yoğun bakım ünitelerinde, HIV pozitif veya immünsupresif tedavi gören kişilerde giderek artan sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (1). Fungal enfeksiyonların tedavisi uzun yıllar boyunca birkaç ajan ile sınırlı kalmıştır. Kullanılan ajanların toksisitelerinin yüksek olması, ilaç rezistansı ve farmakokinetik eksik-

likler ilaçların etkinliğini azaltmakta ve kullanımını kısıtlamaktadır.

1988 yılında AIDS'li hastaların yaklaşık %58'inin mikotik enfeksiyon geçirdiği saptanmışken; 1997 yılında yaklaşık %90 AIDS'li hastanın orofaringeal ya da ösefagial kandidiyazis nedeni ile tedavi gördüğü bildirilmiştir. Fırsatçı enfeksiyonların artması araştırmacıları efektif, yan etkisi az, kolay kullanılabilen ajanlar geliştirmeye yöneltmiştir (2).

Geliş Tarihi: 01.07.1999

Yazışma Adresi: Dr.Ahu BİROL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, ANKARA

Sistemik Antifungal Ajanlar

1. Griseofulvin
2. Amfoterisin B
3. Flusitozin

4. Azol grubu

- * İmidazol Ketokonazol
- * Triazol İtrakonazol, flukonazol, saperkonazol
- * Diğerleri SCH 393İ4, ICI 195739, SDZ 89-485, BAY-R3783

5. Allilamin grubu: Terbinafin

6. Yeni araştırılanlar: Ekinokandinler
Nikkomisin

Topikal Antifungal Ajanlar

1. İmidazol grubu antimikotikler
2. Nonimidazol grubu antimikotikler

* Allilamin grubu: Naftifin, terbinafin, butenafin

- * Sikloproksalamin
- * Tolnaftat

Antifungal ajanlar farklı mekanizmalar ile etkili olmaktadır (Şekil 1).

Amfoterisin B

Yaklaşık 40 yıldır kullanılmakta olan sistemik antifungal ajandır. Aspergillozis, koksoyidomikozis, histoplazmozis, AIDS ve organ transplantı yapılan kişilerde azol grubu ilaçlara cevap vermeyen kandida enfeksiyonlarında tercih sırasında halen ilk sıralarda yer almaktadır (3,4).

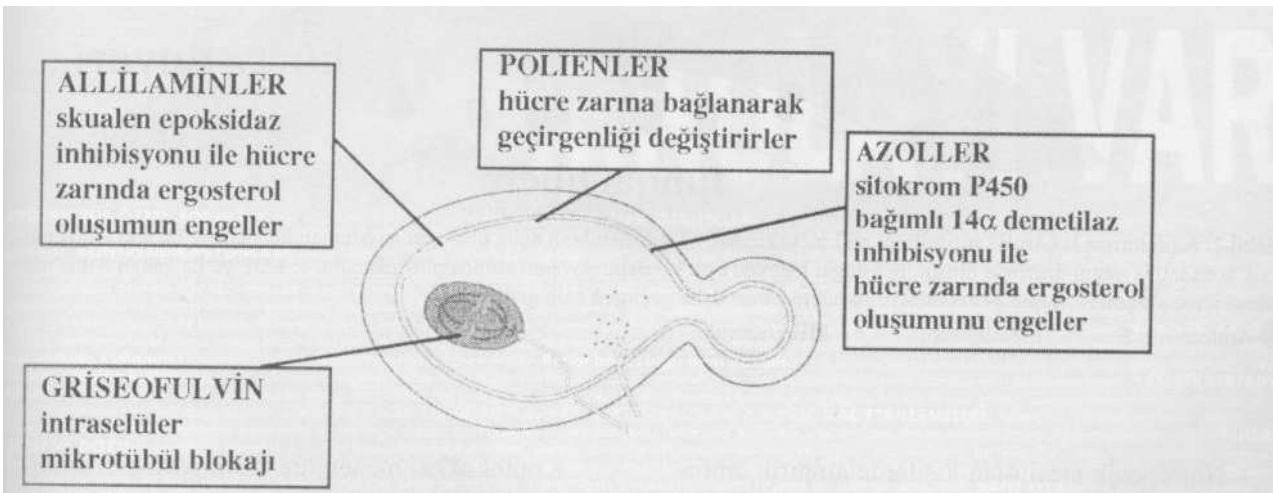
Polien makrolid yapısında olan bu molekül; *Streptomyces nodosus*dan elde edilen doğal bir üründür (1,3,5). Suda çözünmemesi nedeni ile oral veya intramüsküler olarak uygulanamaz. İntravenöz olarak uygulanması için deoksikolat ile süspanse edilmesi gerekir (1).

Amfoterisin B, fungus hücre zarında ergosterole bağlanarak hücre zarının özelliğini değiştirir. Bu bağlanma sonucunda hücre içerisinden Na, K ve H atomları hücre dışına çıkararak hücre ölümüne neden olmaktadır (1,4) (Şekil 2).

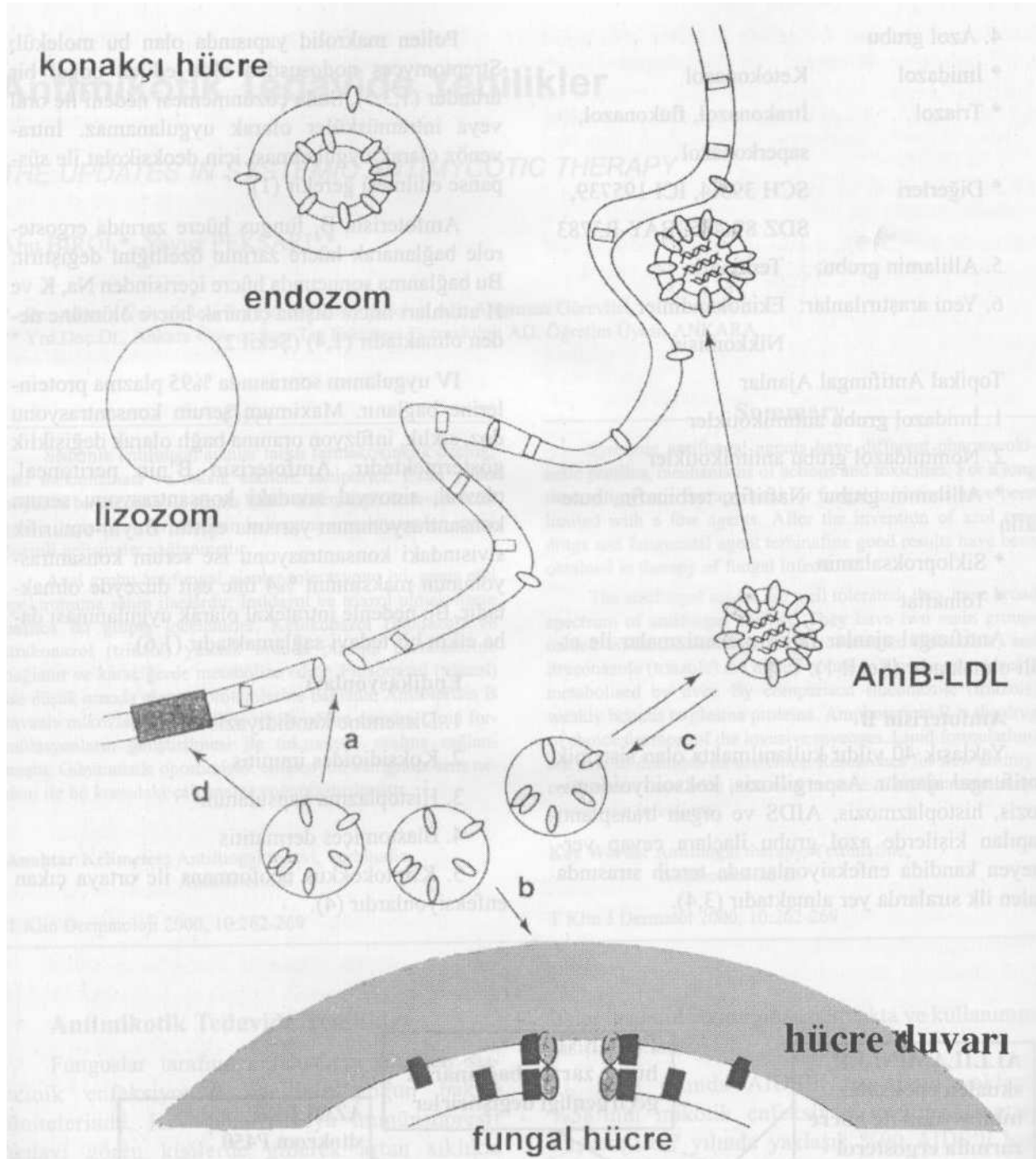
IV uygulanım sonrasında %95 plazma proteinlerine bağlanır. Maximum serum konsantrasyonu doz, sıklık, infüzyon oranına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Amfoterisin B'nin peritoneal, plevral, sinovyal sıvıdaki konsantrasyonu serum konsantrasyonunun yarısına eşittir. Beyin-omurilik sıvısındaki konsantrasyonu ise serum konsantrasyonunun maksimum %4'üne eşit düzeyde olmaktadır. Bu nedenle intratekal olarak uygulanması daha etkin bir tedavi sağlamaktadır (1,6).

Endikasyonları

1. Dissemine kandidiyazis
2. Koksidioides immitis
3. Histoplazma kapsulatum
4. Blastomiçes dermatitis
5. Kriptokokkus neoformans ile ortaya çıkan enfeksiyonlardır (4).



Şekil 1. Antifungal ilaçların etki mekanizması.



Şekil 2. Amfoterisin B (AmB) antisellüler etki mekanizması: Transmembran delik oluşumu. a: Memeli hücresinde bu etki AmB'nin eşik konsantrasyonunun üzerinde oluşur. b: Fungal hücrede eşik konsantrasyonun altında oluşmaktadır. c: LDL'ye bağlanan AmB'nin hücre içine alınımı. d: Lipid peroksidasyonu hücre zarını daha geçirgen hale getirir.

○ Amfoterisin B □ Kolesterol ■ Ergosterol

Nötropenik ateşi olan kişilerde ampirik amfoterisin B tedavisi uygulandığında invaziv fungal enfeksiyon gelişme riski azalmaktadır (1).

Kriptokokkal menenjitte 0.3 mg/kg/gün amfoterisin +150 mg/kg/gün flusitozinin 6 ay süre ile uygulanması önerilmektedir. HIV (+) olan kişilerde

ise önerilen belirli bir protokol olmamakla birlikte; flusitozine karşı intolerans sıklıkla görülebildiğinden; amfoterisin B ile birkaç hafta tedavi uygulandıktan sonra 400 mg/gün flukonazol ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. İdame tedavisinde ise 200 mg/gün flukonazolün 1 mg/kg/hafta dozda amfoterisine göre daha etkili olduğu saptanmıştır (6).

Amfoterisin B'nin kullanımını sınırlayan en önemli faktör nefrotoksisitedir. Glomerüler filtrasyon hızında azalma, hipokalemi, hipomagnezemi, renal tübüler asidoz ve anemi görülebilir. İlaç uygulandıktan 1-3 saat sonra; monositlerden TNF, IL1 salınımı olması nedeni ile; hastalarda ateş ve titreme ortaya çıkabilir. Tedavi öncesinde aspirin veya 25 mg hidrokortizon tedavisinin İV olarak uygulanması reaksiyonun şiddetini azaltır. Yan etkiler genellikle ilaç kesildiğinde normale dönmektedir (1,7).

Deoksikolat yerine taşıyıcı olarak başka maddelerin kullanımının toksisiteyi azaltacağı düşünülmüş ve amfoterisin B'nin lipid formülasyonları geliştirilmiştir (7). Günümüzde 3 farklı lipid kombinasyonu mevcuttur. AmBisome; amfoterisin B'nin lipozom içerisinde bulunduğu formudur. Abelcet; amfoterisin B lipid kompleksi, üçüncü formülasyon olan Amphocil veya Amphotec ise amfoterisin B kolloidal dispersiyondur (3,4). Her lipid formülasyonu farklı farmakokinetik özelliğe sahiptir. Bu formülasyonun renal doku dışında karaciğer, dalak gibi retiküloendotelial sistemde yüksek oranda dağılması, kan proteinlerine düşük oranda bağlanması nedeni ile nefrotoksisitenin daha düşük olduğu düşünülmektedir (1). Etkinlik olarak ise yeni formülasyonlar ile yapılan uygulamalarda klasik formülasyona benzer sonuçlar elde edilmiştir (4). Lipid formülasyonlardan sadece abelcet FDA tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım onayı almıştı. Ambisome ve amphocil ise ülkemizde kullanılmakta olan ürünlerdir (3,4).

Flusitozin: Sitozinin florinli analogudur. Potent antineoplastik ajan olarak üretilmiştir. Antineoplastik özelliğinin olmadığı; fakat antifungal etkiye sahip olduğu gösterildikten sonra ise sistemik antifungal ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. Sekonder rezistans gelişimi nedeni ile flusitozinin tedavide tek ajan olarak kullanılması önerilmemektedir. Amfoterisin B fungal membran

geçirgenliğini arttırarak flusitozinin hücre içine alımını arttırdığı için sıklıkla amfoterisin B ile birlikte kullanılmaktadır (1).

İntrasellüler olarak flusitozin; sitozin deaminaz aracılığıyla 5-FU'e dönüşmektedir. Meydana gelen 5-FU ise uracil yerine geçerek protein sentezini bozmaktadır. Birçok fungus aktif metabolite dönüştürecek enzimlerinin olmaması nedeni ile flusitozine dirençlidir (1).

Endikasyonları

Kriptokokkal menenjit

Dissemine kandida enfeksiyonu

Kromomikozis

Kriptokokkal intraserebral kitle olarak sayılabilir (1).

İlacı aktif metabolite dönüştürecek enzim eksikliği, ilaca karşı geçirgenliğin azalması veya ilaç ile yarışa giren birtakım maddeler sentezlenmesi nedeni ile flusitozine karşı rezistans gelişebilir.

Başlangıç dozu genellikle 150 mg/kg/gün'dür. Glomerüler filtrasyon hızı takibi ile uygulanacak doz planlanabilir. Flusitozin tedavisinin en önemli yan etkisi bulantı, kusma, doza bağımlı kemik iliği supresyonudur. Bunun yanısıra diffüz saç dökülmesi, hepatotoksisite ve fotoallerjik reaksiyon görülebilir (8).

Azoller

İçerdikleri nitrojen atomu sayısına göre imidazol veya triazol olarak adlandırılan sentetik moleküllerdir. Etki mekanizması fungus hücre duvarında bulunan ergosterol oluşumunu inhibe ederek gerçekleşmektedir. Bu inhibisyon lanosterol ergosterol dönüşümü için gerekli olan CytP450 bağımlı 14 alfa demetilaz enzim inhibisyonu ile olmaktadır (5).

Ketokonazol: 1981 yılında kullanıma sunulan ketakonazol; oral olarak kullanılabilen ilk imidazol grubu antifungal ajandır. Geniş antifungal spektruma sahiptir. Oral yolla alındıktan 2-4 saat sonra maksimum serum konsantrasyonuna ulaşır. Otoindüksiyon özelliği yoktur. Yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanma özelliğine sahiptir. Tükürük, salya ve idrarla düşük oranda itrah edilir. Gastrik asiditesi düşük olan kişilerde biyoyararlanımı oldukça düşük olmaktadır. Parenteral formu

olmayan ilacın serebrospinal sıvıya geçiş özelliği yoktur (1,5).

En sık görülen yan etkisi bulantı-kusmadır. Antiandrojen etki (jinekomasti, libido azalması, oligospermi gibi) memelilerde cyt-P450 enzimini inhibe etmeleri nedeni ile oluşmaktadır (6). Hepatotoksisite doza bağımlı değildir. Geçici karaciğer enzim yüksekliğinden fulminant hepatite kadar değişen hepatotoksisite görülebilir. Fulminant hepatit gelişme riski 1/1000 olarak bildirilmiştir (5).

Endikasyonları

Dermatofit enfeksiyonu
Tinea versikolor
Parakoksoidomikozis
Blastomikozis
Mukozal kandidiyazis

Kronik kaviter ve dissemine histoplazmozis tedavisinde kullanılabilir.

Endemik mikozlarda 400-800 mg/gün dozda kullanımı önerilmektedir (1). Yüzeyel mantar enfeksiyonlarında önerilen doz 200 mg/gün'dür. Vajinal kandidiyazis tedavisinde 200 mg/gün 5 gün süre ile önerilir. Tinea versikolorlarda topik tedaviye dirençli vakalarda tedavi süresi 14 gündür. Onikomikozis ve tinea kapitisde ise süre daha uzun olmaktadır (9).

Triazol; çözünürlüğü imidazollere göre daha fazla, protein bağlanması düşük olan ajanlardır.

İtrakonazol: Oral olarak kullanılan triazol türevi antifungal ajandır; parenteral formülasyonu bulunmaz. Spektrumu ketokonazole göre daha geniştir. Suda çözünmeyen itrakonazolün emilimi asidik ortamda daha fazla olmaktadır. Karaciğerde metabolize olup safra ile atıldığından renal fonksiyon bozukluğunda doz azaltımı gerekmemektedir.

İtrakonazol kullanan kişilerde en sık karşılaşılan yan etki gastrointestinal sistem bozukluğu, baş dönmesi, baş ağrısıdır. Lökeni, karaciğer enzim yüksekliği görülebilen diğer yan etkilerdir. Hepatotoksisite gelişme riski oldukça düşüktür. Testiküler ve adrenal steroidogenezis üzerine etkisi bulunmamaktadır. Tedavi kesildikten 4 hafta sonra stratum korneumda tespit edilebilir (1,4,5,10).

Endikasyonları

Dermatofit enfeksiyonu
Tinea versikolor
Blastomiçes dermatitis
Histoplazmozis kapsulatum
Mukokutanöz ve dissemine kandidiyazis
Koksidioides immitis
Sporotrikozis

Aspergillus tedavisinde son yıllarda başarılı sonuçlar bildirilmektedir (10-12).

Tinea korporis, tinea kruris tedavisinde 100 mg/gün 15 gün süre ile, tinea pedis, tinea manum da 100 mg/gün itrakonazolün 30 gün süre ile uygulanmasının %80'in üzerinde başarı sağladığı bildirilmektedir. Onikomikoz tedavisinde ise 3-6 ay süre ile kullanımı önerilmektedir (10). Tinea versikolorlarda önerilen 200 mg/gün dozda-5 gün süre ile itrakonazol uygulanmasıdır. %90 üzerinde başarı sağlamak ve erken relapsı engelleyici etkisi bulunmaktadır. Vajinal kandidiyazisde ise 200 mg/gün 3 gün süre ile uygulandığında lökore, pruri, dizüri yakınmalarının %90'ın üzerinde gerilediği saptanmıştır.

Kronik mukokutanöz kandidiyazisde ise uzun süreli 100 mg/gün dozda itrakonazol önerilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde parenteral kullanımı ve oral solüsyonu ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (11).

Ketokonazol ve itrakonazol kullanılan HIV (+) ve kemik iliği transplantı yapılan kişilerde biyoyararlanım düşüktür. CytP450 ile metabolize olan ilaçlar ile birlikte kullanıldığında ciddi toksik etki görülebilir. Terfenadin, astemizol, alprozolam, midazolam gibi ilaçlar ile alındığında yan etkiler açısından dikkatli takip edilmelidir (4).

Flukonazol: Triazol yapısında antifungal ajandır. Oral ve parenteral yol ile uygulanabilir (5). Suda çözünen bu molekülün beyin omurilik sıvısına geçişi çok iyi olmaktadır (5). Ketokonazol memeli sitokrom P450 enzimlerini inhibe ederken flukonazol terapötik konsantrasyonun üzerindeki dozlarda bile minimal etki göstermektedir. Bu sayede steroid hormon üretimini etkilememektedir. Hepatotoksisite gelişme riski çok düşüktür.

Oral olarak alındığında biyoyararlanım %90'ın üzerinde olmaktadır. Yiyecek ya da antiasitler ile etkileşim göstermemektedir (1,13,14).

Flukonazol kullanımından sonra en sık görülen yan etkiler gastrointestinal sistem ile ilgilidir. Bulantı, kusma, ishal meydana gelebilir. KCFT'de asemptomatik yükselme, AIDS'li hastalarda Steven-Johnson sendromu gelişebildiği de bildirilmiştir (1,5).

Endikasyonlar

Dermatofit enfeksiyonu

Tinea versikolor

Kandidiyazis

Koksoidal menenjit

Kriptokokkal menenjit tedavisinde kullanılabilir.

Orofaringeal veya ösefagiyal kandidiyazis tedavisinde önerilen doz 200 mg/gün flukonazolün ardından minimum 2 hafta süre ile 100 mg/gün dozda tedaviye devam edilmesidir. AIDS hastaları veya malignitesi bulunan kişilerde; orofaringeal kandidiyazis tedavisinde; 100 mg/gün dozda flukonazolün 8 hafta süre ile kullanılmasının %88-100 arasında başarı oranına sahip olduğu bildirilmektedir. Doz 400 mg/güne kadar yükseltilebilir. Hangi azol grubu ilaç kullanılırsa kullanılsın kandida enfeksiyonunda özellikle immünespresif kişilerde idame tedavisi gerekmektedir (14). Bugüne kadar tüm azol grubu ilaçlara karşı rezistans çok nadirken özellikle immünespresif hastalarda flukonazole karşı hem invitro hem de klinik olarak vajinal kandidiyazis tedavisinde 150 mg tek doz flukonazol, kullanım kolaylığı nedeni ile tercih edilmektedir (4,15).

AIDS hastalarında kriptokokkal menenjit tedavisinde 200-400 mg/gün flukonazolün 0.4-0.5 mg/kg/gün amfoterisin ile eşdeğer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (4). Flukonazol uygulanan grupta serebrospinal sıvının steril hale gelmesi daha uzun süre almakla birlikte mikroorganizmaların tamamen kaybolduğu gösterilmiştir (4,5,14). Tedavi kesildikten sonra; minimum 12 hafta; 200 mg/gün flukonazol ile relapsın engellenmesi açısından tedaviye devam edilmelidir (13). İdame tedavisinde amfoterisin B yerine flukonazol kullanımının daha etkili olduğu gösterilmiştir (4,5,16).

Primer tedavide birkaç hafta amfoterisin B ile tedaviye devam edilip daha sonra flukonazole geçilmesi önerilen bir başka tedavi protokolüdür (17).

Hastanın kliniğine göre uygulanması gereken doz 50-400 mg/gün arasında değişiklik göstermektedir. Menenjit olgularında intratekal amfoterisin ile birlikte flukonazolün birlikte uygulandığı vakalar da mevcuttur (4,14).

Dermatofit enfeksiyonları veya pitriyozom enfeksiyonlarında ise 50 mg/gün flukonazolün 200 mg/gün ketokonazole eşdeğer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Onikomikoz tedavisinde 150 mg/hafta flukonazol ile 6 ay süre ile yapılan uygulama sonucunda tamamen kür elde edildiği bildirilmiştir (18).

Ketokonazole daha fazla olmak üzere tüm azol grubu ilaçlarda siklosporinin kan düzeyini artırıcı etki mevcuttur (5).

Diğer Azoller

Saperkonazol: İtrakonazol benzeri, suda çözünmeyen lipofilik bir ajandır.

SCH 39314: Geniş spektrumlu bir triazoldür. Oral, parenteral ve topikal olarak kullanılabilir. Serebrospinal sıvıya geçişi oldukça iyidir. Granülositopenik tavşan modelinde; diseminan kandidiyazisde; 2 mg/kg/gün dozda uygulandığında koroid, vitreus ve beyin dokusunda mikroorganizmaları temizleyebilmektedir. Kandida, aspergillus, kriptokokkus, blastomikozis ve koksoidomikozis tedavisinde kullanılabilir. Hayvan modelinde hepatosellüler karsinomaya neden olduğu gösterilmiştir (1).

Allilaminler: Naftifine ve terbinafin allilamin grubu antimikotikler içerisinde yer almaktadır. Terbinafin (E)-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthalenemethamine hydrochloride) bir naftifin analogudur. Skualen epoksidazı inhibe ederek ergosterol sentezini inhibe etmektedir. Benzer mekanizma tiokarbamat grubu için de geçerlidir. Bu grup içerisinde bulunan tolnaftat ile naftifin ise sadece topikal olarak kullanılabilen antimikotik ajanlardır (19).

Terbinafine: Terbinafin oral olarak kullanılabilen lipofilik bir ajandır. Karaciğerde metabolize olur ve idrar ile atılır; bu nedenle karaciğer ve renal

hastalığı olan kişilerde dozun %50 azaltılması önerilmektedir. Absorbsiyonunda yiyeceklerin rolü yoktur. Keratin ve adipoz dokuda yüksek oranda depolanma özelliğine sahiptir (19).

Skualen epoksidaz inhibisyonu ile ergosterol sentezini engellemektedir. Skualen hücre içinde depolanması toksik etki gösterir ve terbinafinin fungusid etkisinden sorumludur. Bu etki azol grubu ilaçlarda mevcut değildir. Skualen epoksidaz aynı zamanda memelilerde kolesterol sentezinden de sorumludur. Patojenik mantarlarda MIC 0.5-2,10 iken memelilerde MIC: 300 mikrom üzerindedir (19). Yüzeysel mantar enfeksiyonlarında %1'lik konsantrasyonda kremin 5 hafta süre ile uygulanması hastalarda %88 oranında tedavi sağlamaktadır. 250 mg/günlük dozda 1.5 ile 6 ay süre ile oral terbinafin kullanımı ise onikomikoz tedavisinde %50-100 arasında tedavi sağlamaktadır. Keratinize dokuda depolanma özelliği nedeni ile tedavi sonrasında da etkili olmaktadır (20).

Hastaların %2-7'sinde görülen yan etkiler başlıca gastrointestinal sistem ile ilgilidir. Tad kaybı, asemptomatik KCFT'de yükselme, deri döküntüleri, baş ağrısı görülebilir. Lenfositopeni ve nötrojeni gelişen vakalar bildirilmiş olup hastalar bu açıdan takip edilmelidir. Steroid metabolizması ile ilgili cytP450 enzimlerini etkilemediğinden dolayı ketokonazolde görülen antiandrojenik etkilere rastlanılmaz (19).

Onikomikoz tedavisinde el tırnağında 250 mg/gün 6 hafta süre ile, ayak tırnağında ise 250 mg/gün 3 ay süre ile kullanımı önerilmektedir (19).

Griseofulvin tırnağa lunula kısmından girdiği için tırnak büyüdükçe etkili olmaktadır; terbinafin ve itrakonazol tırnak yatağından penetre olduğu için daha hızlı etkiye sahiptir. Onikomikoz tedavisinde 250 mg/g terbinafin ve 200 mg/gün itrakonazol ile yapılan çalışmada 12 hafta sonunda terbinafin ile %80, itrakonazol ile ise %63 düzelme saptanmıştır (13).

Dermatofitlere karşı maksimum etkiye sahiptir. Kandida enfeksiyonu, kriptokokkus, malazesia furfur, aspergillus, sporotrikozis tedavisinde de kullanılabilirdiği belirtilmekle birlikte bu konuda araştırmalar devam etmektedir (4).

Yüzeysel mantar hastalıklarının çoğunda sadece topikal tedavi yeterli olmaktadır. Güvenilir

ve etkili bir tedavi ekli olduğundan birçok hekim tarafından tercih edilir; fakat hastalar genellikle semptomlar gerilediğinde tedaviyi bıraktıklarından relapslar sık görülebilmektedir. Terbinafinin fungusidal etki göstermesi ve stratum korneumda diğer azol grubu ilaçlara oranla daha yüksek konsantrasyonda bulunması nedeni ile %1'lik krem formülasyonu birçok dermatofit enfeksiyonunda yeterli olmaktadır. Oral terbinafin tedavisi özellikle onikomikoz ve tinea kapitisde endikedir. Tinea kapitis tedavisinde 250 mg/gün 6 hafta süre ile, onikomikozis tedavisinde 250 mg/gün 3 ay süre ile kullanımı önerilmektedir.

Azol grubu ilaç kullanan kişilerde terbinafine karşı da direnç gelişimi olabilmektedir (19).

Hidroksipiridonlar: Son yıllara kadar ciklopirox olamine tek ajan olarak kabul edilirken rilopirox bu gruba katılmıştır. Dermatofit ve kandida enfeksiyonlarında başarı ile kullanılabilirlerdir.

Hidroksipiridonlar zayıf asit yapısında, geniş antimikrobiyal spektruma sahip moleküllerdir. Ciclopirox etanolde çok iyi çözünürken; rilopirox bu özelliğe sahip değildir. Diğer antifungallerden farklı olarak fungusun sterol sentezini etkilemezler. Etkileri gerekli maddelerin alımının inhibe edilmesi ve hücre geçirgenliğinin azalması yolu ile olmaktadır. Konsantrasyona bağlı olarak fungustatik veya fungusid aktivite göstermektedirler. İn-vitro olarak birtakım gram pozitif ve negatif bakteriye karşı da etkili olmaktadır. Yan etkiyi saptamak amacı ile yapılan çalışmalarda hayvan modellerinde lokal veya sistemik yan etki görülmediği belirtilmiştir. Farelere 20 gün süre ile yapılan uygulamada maksimum görülen yan etkinin lokal eritem olduğu belirtilmektedir. Karsinojenik ve de mutajenik özellik göstermedikleri saptanmıştır.

Yapılan klinik çalışmalar sonucunda ciklopirox olaminin dermatomikoz ve mukozal mantar hastalıklarının tedavisinde güvenilir şekilde kullanılabileceği saptanmıştır (21).

Yeni Antifungal Ajanlar

Ekinokandinler: Fungus duvarında bulunan beta-glukan sentezini inhibe ederek fungusidal etki göstermektedir. Çalışmaların sonucunda elde edilen veriler bu ajanın birçok kandida türüne, histoplazma kapsulatam dahil olmak üzere birçok

endemik mantar hastalığına, aspergillus türleri, pnömosistis karini enfeksiyonuna etkili olduğunu göstermiştir. Kriptokokkus neoformansa karşı etkili değildir. Bu ilaç ile yapılan faz 1 ve 2 çalışmalar tamamlanmıştır. Özellikle flukonazole dirençli kandida türleri için ümit vaat eden bir ajandır (1).

Nikkomisin Z: Fungus duvarında bulunan kitin sentezini inhibe ederek fungusid etki göstermektedir. İn-vitro ve hayvan çalışmaları koksoidioides immitis, blastomiyces dermatitidis ve histoplazma kapsulatuma karşı etkili olduğunu göstermektedir. Hem oral hem de iv formülasyonu bulunan ajanın ilk kullanımının koksiidiomikozisli hastalar olması planlanmaktadır (1).

KAYNAKLAR

1. Lyman CA, Walsh TJ. Systemically administered antifungal agents. *Drugs* 1992; 44(1):9-35.
2. Alexander BD, Perfect JR. Antifungal resistance trends towards the year 2000. *Drugs* 1997; 54(5):657-8.
3. Hartsel S, Bolard J. Amphotericin B: new life for an old drug. *TİPS* 1996; 17:445-9.
4. Kauffman CA, Carver PL. Antifungal agents in the 1990s. *Drugs* 1997; 53(4):539-49.
5. Wood AJJ. Drug therapy. *N Engl J Med* 1994; 330(4):263-72.
6. Terrell CL, Hughes CE. Antifungal agents used for deep-seated mycotic infections. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:69-90.
7. Systemic Antifungal Drugs. *The Medical Letter* 1997; 39(1009):86-8.
8. Peksarı Y. Dermatolojide sistemik antimikotik tedavi. XIII. Prof.Dr.A.Lütfü Tat Simpozyumu. *Nurol Matbaacılık* 1997; 4448.
9. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Toraman ve Ulucan Matbaası 1987; 781-3.
10. Grant SM, Clissold SP. Itraconazole: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 1989; 37:310-44.
11. Dismukes WE, Bradsher RW, Kauffman CA, Chapman SW, George RB, Stevens DA, Girard WM, Saag MS, Patton-Bowles C. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis. *Am J Med* 1992; 93:489-97.
12. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Stevens DA. Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. *Am J Med* 1989; 86:791-800.
13. Hecker D. Current trends in onychomycosis therapy. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 1997; 64:399-405.
14. Grant SM, Clissold SP. Fluconazole a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 1990; 39(6):877-916.
15. Boyvat A. Kandidiazis. *Aktüel Tıp* 1998; 11:590-5.
16. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, Robinson P, Meyer RD, Jacobson JM. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326(12):793-7.
17. Larsen RA, Leal MAE, Chan LS. Fluconazole compared with amphotericin B plus flusytosine for cryptococcal meningitis in AIDS. *Ann Int Med* 1990; 113:183-7.
18. Nahass GT, Sisto M. Onychomycosis: successful treatment with once weekly fluconazole. *Dermatology* 1993; 186:59-61.
19. Abdel-Rahman SM, Nahata MC. Oral terbinafine: a new antifungal agent. *Ann Pharmacother* 1997; 31:445-54.
20. Erdi H, Kaya Tİ. Yüzeysel mantar enfeksiyonlarının tedavisi. *Aktüel Tıp* 1998; 11:610-4.
21. Korting HC, Kollmann MG. The hydroxypyridones: a class of antimycotics of its own. *Mycoses* 1997; 41:243-7.