

## ANTİFUNGAL İLAÇLAR: GENEL BAKIŞ

Nuran YULUĞ

Fungal infeksiyonlar, dermatofitoz gibi yüzeysel infeksiyonlardan, aspergilloz, kandidoz gibi invaziv ve sistemik infeksiyonlara dek geniş bir yelpazedeki klinik tablolar şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda özellikle fırsatçı fungusların neden olduğu fungal infeksiyonların insidansında ciddi bir artış izlenmiştir (1). Bu artışın nedenleri AIDS, kanser kemoterapisi ve transplantasyon için uygulanan immunsupresif sağaltıma bağlı olarak immun yetmezlikli olgulardaki artma, geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçlar ve glukokortikosteroid sağaltımı, cerrahi, protez kullanımı, kateter uygulanımı gibi invaziv işlemler ve parenteral beslenme ile diyalizdir (2,4). Buna paralel olarak antifungal ilaç kullanımında da belirli bir artma söz konusu olmuştur (7). Bu durumun bir başka yönü de antifungal ajanlara karşı gelişen dirençtir. Tüm noktalar ele alındığında antifungal ajanların her açıdan iyi tanınması ve doğru kullanılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Tanı konulmuş fungal infeksiyonların sağaltımı yanında, bu infeksiyonların tanısındaki ve antifungal duyarlılık testlerindeki sorunlar düşünülünce empirik sağaltımın da büyük önem taşıdığı bir gerçektir. Öte yandan gerek tanı konulmuş infeksiyonların sağaltımı ve gerekse empirik sağaltım açısından, şu an eldeki antifungal ajanların her yönüyle medikal gereksinimi karşıladığı söylenemez. İlaçların etki spektrumlarında, güvenilirliklerinde, farmakokinetik özelliklerinde zayıf noktalar söz konusudur (3). Örneğin çok kullanılan azol türevleri fungistatiktir ve direnç gelişimine açıktır; ayrıca, polyen grubunun da toksisite sorunları bulunmaktadır (3).

Panelimizde, tüm mantar infeksiyonlarının sağaltımında kullanılan antifungaller ile araştırma aşamasında olan veya olabilecek ajanları her yönü ile ele almak istedik. Bu ilaçları genel olarak sistemik mantar infeksiyonlarında kullanılan antifungaller ve yüzeysel mantar infeksiyonlarında kullanılan ajanlar olarak iki gruba ayırarak incelemek istedik. Ancak yine de bu iki grubun keskin sınırlar ile birbirinden ayrılmadığı belirtilmelidir.

A- Sistemik mantar infeksiyonlarının sağaltımında kullanılan antifungal ajanlar: Bu gruptaki ilaçlar belli başlı dört gruba ayrılabilir. Bunlar:

1- Polyen antibiyotiklerden amfoterisin B: *Streptomyces nodosus* tarafından üretilen bu ajan, fungisidal etkili olup, mantar hücre membranındaki sterollere etki ederek, zarın geçirgenliğini bozar. Bunun sonucunda hücre içi katyonların ve diğer maddelerin kaybı ile ölüm gerçekleşir. Ancak bu ajanın toksik etkileri fazladır. Bu amaçla amfoterisin B'nin lipid formülasyonları üretilmiştir (3,5).

2- Azol derivelere: 1960'lı yıllarda bulunan azoller tamamen sentetik ajanlardır. Sitokrom P450 sistemlerinde yer alan lanosterol demetilazı inhibe ederek, ergosterol sentezini bozarlar. Fungistatik etkilidirler ve imidazoller ve de triazololler olarak incelenirler. Sistemik ve topikal kullanılan derivelere yanında araştırma aşamasında olan türevler de söz konusudur (3).

3- Nükleik asit sentez inhibitörlerinden 5-flusitozin: Bu ajan hücre içinde 5-florourasile çevrilir ve bu madde DNA sentezini ve sonuçta protein sentezini inhibe eder. Direnç gelişimi nedeni ile daha çok kombine sağaltımlarda kullanılır.

4- Hücre duvarına etkili ajanlar: Burada yer alan ilaçlar genel olarak araştırma aşama-

sındadır. Bu ilaçlar glukan, kitin ve mannan sentez inhibitörleri olarak ele alınabilir. Glukan sentez inhibitörleri, akulesinler, ekinokandin ve pnömokandin ile papulakandinlerdir ve beta (1,3) glukan sentezi nonkompetitif inhibe ederler. Kitin sentez inhibitörleri ise pol-yoksinler ve nikkomisinler olup, kitin sentezini kompetitif olarak inhibe ederler. Mannan sentez inhibitörleri ise pradimisin ile benanomisinlerdir. Etkileri, mannoprotein ile kalsiyum bağımlı kompleks oluşturarak plazma membranının bozulması ve hücre içi potasyum kaybı şeklinde ortaya çıkar (6).

B- Yüzeysel mantar infeksiyonlarının sağaltımında kullanılan antifungal ajanlar: Bu ilaçlar başlıca dört gruba ayrılabilir. Bunlar:

1- Antifungal antibiyotikler: Bu grupta yer alan nistatin, *Candida* türlerine etkilidir. Ayrıca pimarisin ve griseofulvin de bu grupta yer alır. Griseofulvin, mikrotubullerin proteinine bağlanarak mitozu ve nükleik asit sentezini inhibe eden bir antifungal ajandır.

2- Azol türevleri: Ketokonazol, flukonazol, itrakonazol.

3- Alilamin türevleri: Skualen epoksidazı inhibe ederek mantarların ergosterol sentezini engeller. Bu gruptan en sık kullanılan ajanlar terbinaftin ve naftitindir.

4- Diğer topikal antifungal ajanlar: Bunlar özgün olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılabilirler:

a) Özgün olanlar: Kliokinol, tiyabendazol, tolnaftat, siklopiroksalaman.

b) Özgün olmayanlar: Whitefield pomadı, amonyum klorid, jansiyen moru, undesilamik asit, potasyum permanganat.

Panelimizde, sistemik ve yüzeysel mikozların sağaltımında kullanılan ve kısaca özetlediğim antifungal ajanlar ile ilgili olarak geniş açıklamalar yapılacaktır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Anaissie EJ: Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review, *Clin Infect Dis* 14:43 (1992).
- 2- Beck-Sague CM, Jarwis WR: Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990, *J Infect Dis* 167:1247 (1993).
- 3- Georgopapadakou NH: Antifungals: mechanism of action and resistance, established and novel drugs, *Curr Opin Microbiol* 1:547 (1998).
- 4- Georgopapadakou NH, Walsh TJ: Human mycoses: Drugs and targets for emerging pathogens, *Science* 264:371 (1994).
- 5- Payne NI, Cosgrove RF, Green AP, Liu L: In vivo studies of amphotericin B liposomes derived from proliposomes; effects of formulation on toxicity and tissue disposition of the drug in mice, *J Pharm Pharmacol* 39:24 (1987).
- 6- Ueki T, Numata K-I, Sawada Y, Nishio M, Ohkuma H, Toda S, Kamachi H, Fugawa Y, Oki T: Studies on the mode of antifungal action of pramicin antibiotics. II. D-Mannopyranoside-binding site and calcium-binding site, *J Antibiot* 46:455 (1993).
- 7- Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy: Therapy of deep fungal infection in haematological malignancy, *J Antimicrob Chemother* 40:779 (1997).