

# ANTİFUNGAL DİRENCİ GÖSTEREN MANTARLAR

Yıldız YEĞENOĞLU

İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikoloji Bilim Dalı, İSTANBUL  
yezenoglu2002@yahoo.com

## ÖZET

Son otuz yılı aşkın süredir, immün yetmezlikli hasta sayısının giderek yükselmesi mantar infeksiyonlarının da artışına neden olmuştur. Zaman içinde gelişen antifungal direnci üç temel mekanizma ile açıklanmıştır: 1- Mantar hücresi içinde ilaç birikimini azaltarak, 2- İlacın hedefine afinitesini azaltarak, 3- Metabolizmada değişiklikler yaparak.

**Anahtar sözcükler:** antifungal direnci, immün yetmezlikli hastalar, mantar infeksiyonu

## SUMMARY

### Fungi with Antifungal Resistance

Over the past three decades a drastic rise in fungal infections was observed when growing number of immunodeficient cases were increased. In the course of time developing antifungal resistance of fungi were revealed with three major mechanisms: 1- Reducing the accumulation of the drug within the fungal cell, 2- Decreasing the affinity of the drug for its target, 3- Modifications of metabolism.

**Keywords:** antifungal resistance, fungal infection, immunodeficient patients

Bakterilerden kaynaklanan epidemiler, 20. yüzyıl başlarında tüm dünyada insanlık için ciddi bir tehdit konusu iken, mantar infeksiyonları henüz gündemde değildi. 1960'lı yılların sonlarından başlayarak antibiyotiklerin kullanım alanına girmesi ve yoğun kullanımı; mantar hastalıklarının önemli bir sağlık sorunu olmasına katkıda bulunmuş, infeksiyon insidensindeki bu artış aynı zamanda AIDS ve hücre sel bağışıklığı bozan benzeri hastalıklar, organ nakilleri, kistik fibroz, kanser, yoğun invazif girişimler, diyabet, ileri yaş grubu v.b. ile yakından ilişkilendirilmiştir.

Özellikle bağışıklığı bozulmuş veya baskılanmış hasta grubunda *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida*, *Trichosporon*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* cinsleri, *Pneumocystis jirovecii* v.b. gibi mortalitesi yüksek olabilen primer ve fırsatçı patojen mantarların yaşamsal açıdan ne denli etkin olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. İnfeksiyon insidensindeki bu artış ve yüksek morbidite/mortalite verileri beraberinde tedavi sorununun ve öneminin de gündeme taşınması-

na neden olmuştur.

Antifungallerin uygulanım alanına girmesi 1950'li yıllarda başlamış, ancak sayıca artışları infeksiyon hızı ile aynı paralelliği göstermemiştir. Ökaryotik özellikteki mantarlar, aynı özelliği taşıyan memeli konakta hastalık oluşturmaları nedeni ile, tedavi edici maddelerin biyokimyasal ve fizyolojik farklılıklara bağlı olarak üretimleri son 10-15 yıla kadar sınırlı kalmıştır<sup>(5,6,7,12,14,20)</sup>.

Günümüzde invazif mikoz tedavisinde kullanılan ve 2000'li yıllar öncesine göre sayıca % 30 artış gösteren antifungaller, floropirimidin analogları, poliyenler, azoller ve ekinokandinler olmak üzere dört ana grupta yer alırlar<sup>(13,15,16,19,20)</sup>.

İnvazif mikoz tedavisinde mevcut antifungallerin etki mekanizması dört esas ve farklı temele dayanır.

1- DNA veya RNA sentezinin inhibisyonu (flusitozin)

2- Membran fonksiyonunun değişmesi (amfoterisin-B)

3- Ergosterol biosentezinin inhibisyonu

(azoller)

4- Glukan sentezinin inhibisyonu (ekinokandinler)

### Floropirimidinler

Primidin türevi sitostatik ilaç olup, DNA nükleotid sitozinin sentetik yapısal analoglarıdır. Mantar hücresi RNA'sında urasil antagonisti olarak yer alırlar. 5-florositozin (5-FC) ve 5-flourourasil (5-FU) olmak üzere insan hastalıklarında kullanılan iki kimyasal formülü bulunur.

1957'de Duscehinsky ve ark. tarafından anti tümör tedavisinde kullanılmak üzere sentezlenmiş, kriptokokkoz ve kandidozlu fare modellerinde yapılan çalışmalar sonucu 1963 yılında antifungal etkinliği saptanarak, yıllar sonra (1972) mikoz tedavisinde başarı ile kullanılmıştır.

Nükleik asit sentezini inhibe ederek mantar hücresinin ölümüne neden olurlar, fungistatik etkilidir. Monoterapik amaçlı kullanıldığında hızla gelişen sekonder direnç oluşturabileceğinden kombine tedavi programı içerisinde uygulanması gerekir<sup>(16,20,21)</sup>.

### Poliyenler

*Streptomyces* türlerinden elde edilmiştir ve fungisidal özelliklidir. Amfoterisin-B (Amf-B) nistatin ve natamisin bu grupta yer alan antifungallerdir. Nistatin 1951'de *S.noursei*, natamisin 1956'da *S.natalensis*'den elde edilmiş olup, çok sınırlı sistemik aktiviteye sahip oldukları için sadece lokal ya da oral yolla kullanılırlar.

Amf-B (Amf-B, deoksikolat: AmBd) Gold ve arkadaşları tarafından 1955'de *S.nodosus*'dan üretilmiş ve 1960'da uygulama alanına girmiştir.

Günümüzde yaşamı tehdit eden invazif mikoz tedavisinde halen altın standart olarak kabul edilen Amf-B'nin uzun süreli kullanımlarda mevcut olabilecek toksik etkilerinden dolayı yan etkileri minimuma indirgenmiş lipozomal Amf-B (AmBisome; Vestar), amf-B lipid kompleksi [(ABLC) (Abelcet:Enzon)], amf-B kolloidal dispersiyon [(ABCD) ABD'de: Amphotec, diğer ülkelerde: Amphocil] olmak üzere üç lipoidal formu geliştirilmiştir (1997). Amf-B hücre membranının geçirgenliğini bozarak membran fonksi-

yonunun değişmesine yol açar. Ergosterollere bağlanan antifungal, mantar hücre duvarında porlar oluşturup, hücre geçirgenliğinin artmasına, makromoleküllerin dışarı sızmasına neden olur ve mantarın ölümü gerçekleşir<sup>(3,9,19,20)</sup>.

### Azoller

Mükemmel antifungal aktivitesi, geniş etki spektrumu ve yan etkilerinin azlığından dolayı klinik kullanımda sıklıkla tercih edilirler. İlk kez 1944'de Wooley tarafından sentez edilmiş, 1981'de bir imidazol olan ketokonazol, 1990'da flukonazol (Flu), 1992'de, itrakonazol (Itra), 2002'de vorikonazol (Vori) ve 2006'da posakonazol (Posa) triazol bileşikleri olarak FDA'dan onay alarak uygulama alanına girmişlerdir. Fungistatik ve fungisidal özellik gösterirler. Flu, Itra ve Vori *Candida*'ya; Itra *Aspergillus*'a fungistatik, vorikonazol, *Aspergillus*'a fungisidal etkilidir.

Mantar hücre duvarının önemli yapısal komponentlerinden biri olan ergosterol biosentezinde görev alan C14 lanosterol demetilaz enzimini inhibe ederek aktivite gösterirler (ergosterol biosentez inhibitörü)<sup>(3,5,16,20)</sup>.

### Ekinokandinler

Mayalar için fungisidal, küfler için ise fungistatik özellik gösterirler. *Aspergillus rugulovolvus*'dan elde edilen kaspofungin (FDA: 2001, EMEA: 2002), mikafungin (FDA: 2005) ve anidulafungin (FDA:2006) bu grupta yer alır ve lipopeptitlerin sentetik derivelileridir.

$\beta(1-3)$ -glukan sentazın nonkompetitif inhibitörleridir. Enzim sentezinin inhibisyonu hücre duvar bütünlüğünün ve morfolojisinin bozulmasına, hücre içi bileşenlerinin dışarı sızmasına ve sonuçta hücre ölümüne yol açar<sup>(5,13,20)</sup>.

### Antifungallere direnç

Antifungallerin tedavi ve profilaksi amaçlı olarak gelişigüzel ve sık kullanımı bazı mantar türlerinde direnç gelişimine neden olmuştur. Antifungal direnç gelişimi mevcut olduğunda klinik, in vitro (mikrobiyolojik) ve moleküler açıdan inceleme ve izlem yapılması gerekir.

Klinik direnç, gerekli antifungal tedavi uygulansa bile infeksiyonun devam etmesi (tedavi başarısızlığı) olarak tanımlanmıştır.

Antifungallere karşı oluşan primer (intrensek) ve sekonder (kazanılmış) direnç, in vitro (mikrobiyolojik) direnci oluşturur ve son 30 yılı aşkın süredir artış gösteren mantar enfeksiyonu ile yakından ilişkilidir. Minimal inhibitör konsantrasyonda artma in vitro direnç olarak tanımlanmış olsa bile belirlenmiş olan MİK değeri her zaman direncin en optimal düzeyi olarak kabul edilmez. Özellikle ekinokandinlere duyarlılık durumu belirlenirken mantar hücrelerinde morfolojik değişim yapan ilaç konsantrasyonunu belirleyici MEK (minimum efektif konsantrasyon)'in daha uygun olduğu gösterilmiştir. Klinik direncin her zaman in vitro dirence paralel olarak uyumu gerçekleşmez<sup>(2,8,20)</sup>.

Antifungal direnç genellikle yavaş gelişir ve esas olarak ya ilaç hedeflerinde veya transkripsiyon faktörlerindeki nokta mutasyona bağlıdır. Konu ile ilgili çalışmaların çoğu *Candida* türleri, daha az olarak da *Aspergillus* cinsi ve *Cryptococcus neoformans* ile yapılmıştır. Antifungallerin fungisidal veya fungistatik etkilerine karşı, mantarlar üç temel mekanizma ile yanıt verirler: 1-Hücre içinde ilaç birikimini azaltarak, artmış efluks etkisi, a- ATP binding cassette (ABC) taşıyıcılar: CDRI, CDR2, b- Major facilitator superfamiliya (MFS) taşıyıcı: MDR(BEN), 2- Hedef enzimde değişiklik yaparak (enzimin aşırı yapılması ile ilacın hedefine afinitesini azaltarak), 3- Metabolizmada değişiklik yaparak (ergosterol biyosentez yolunun değişimi, plazma membran sterol ve/veya fosfolipid bileşiminde değişikliğe yol açarak, geçirgenliği azaltarak, biofilm oluşturarak v.b.)

Mayalarda azol direnci konusunda oldukça yoğun çalışmalar yapılmış ve yapılmakta olup temeli dört esas kategoriye dayanır: a-Azollerin hedefine afinitesini azaltarak, b-Azollerde hedef kopya sayısını artırarak, c-Azollerin etkisinden sonra ergosterol biyosentez yolunu değiştirerek, d-Hücre içi azol birikimini azaltarak (CDRI veya MDRI genlerinin mRNA seviyesindeki artış sonucunda azol birikimi azalır).

Bazen uzun süre tedavili hastaların çok dirençli klinik izolatlarında çeşitli direnç mekanizmaları bir arada bulunabilir.

ERGII geninde tek nokta mutasyon, lanosterol demetilaz değişimine; ERGII geninin aşırı üretimi, lanosterol üretimin artmasına; ERG3 veya ERG6'da değişiklik, düşük afiniteli sterol üretimine; CDR veya MDR genlerinin mRNA düzeyinin artışı; mantar hücresinde azol birikiminin azalmasına yol açar<sup>(5,10,17,18,20)</sup>.

*Aspergillus*'da azol direnci; efluks pompaları (itrakonazol konsantrasyonunu azaltır) ve CYP5IA, CYP5I B'nin mutasyonu (14 $\alpha$  demetilaz enziminin değişimine, itrakonazol ve posakonazol arasında çapraz dirence neden olur) ile gerçekleşir. Triazol direnci *Aspergillus* türlerinde sıklıkla görülmez<sup>(1,11,20)</sup>.

İnvazif mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan temel antifungal ilaçların hedefi, etki ve direnç mekanizmaları Tablo 1'de, bazı mantarların tedavide kullanılan majör antifungallere karşı oluşturdukları direnç mekanizmaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

İmmun sistemi baskılanmış hastalarda

**Tablo 1.** Tedavide kullanılan temel antifungal ilaçların hedefi, etki ve direnç mekanizmaları<sup>(20)</sup>.

Antifungal madde	Hedef ve etki mekanizmaları	Direnç mekanizmaları
Poliyenler	Ergosterole bağlanma, ergosterol azalması	Ergosterol harabiyeti, ERG-3 veya ERG-6'da mutasyon, sterol içeriğinde değişiklik
Azoller (CDRI ve CDR2'nin aşırı ekspresyonu, ERGII mutasyonu, ERGII miktar artışı flukonazol- vorikonazol çapraz direncine neden olur)	Stokrom p450'nin inhibisyonu- 14 $\alpha$ -lanosterol demetilaz (ERGII) sterol içerik değişikliği (ERG5)	Efluks pompaları, çoklu ilaç taşıyıcıları, (ERGII) mutasyonu, ergosterol biyosentezi yolunda değişiklik
5-florositozin	Nükleik asit sentezinin inhibisyonu	Sitozin permeaz kaybı, sitozin deaminaz kaybı, UPRTaz aktivitesi kaybı [UPRT az'1 kodlayan FCY genlerinde (FCY1, FCY2) mutasyon]
Ekinokandinler (direnç gelişimi nadir olup, diğer antifungaller ile çapraz direnç belirlenmedi) Mutantlarda kaspofungin, mikofungin ve anidulafungin arasında çapraz direnç görüldü.	1,3- $\beta$ -D glukoz sentaz inhibisyonu	FKSI ve FKS2 genlerinin HS1 ve/veya HS2 bölgelerinde nokta mutasyon

**Tablo 2.** Bazı mantarların tedavide kullanılan majör antifungallere karşı oluşturdukları direnç mekanizmaları<sup>(13)</sup>.

Mantar	Amfoterisin- B	Flusitozin	İtrakonazol	Flukonazol	Ekinokandinler
A.fumigatus			Hedef enzimde değişik- lik (14 $\alpha$ demetilaz azal- ması), azol birikimi		
C.albicans	Ergosterol azalması, poliyen bağlayıcı sterollerin yer değiş- tirmesi, ergosterolün maskelenmesi	Permeaz aktivitesinin kaybı, sitozin deaminaz aktivitesi- nin kaybı, urasil fosforibozil transferaz (UPRTaz) aktivi- tesinin kaybı		14 $\alpha$ demetilazın aşırı salgılanması veya FKSI geninde mutasyonu, efluks pompalarının CDR mutasyon ve MDR genlerini aşırı salgılanması (CDR genlerinin aşırı salgılanması tüm azolle- re, MDR genlerinin aşırı salgılanması sadece flukonazole dirence yol açar)	
C.glabrata	Ergosterol içeriğinin değişmesi veya azalması	Permeaz aktivitesinin kaybı		Efluks pompalarının aşırı salgılanması (C gCDR) genleri	FKSI geninde mutasyon
C.krusei	Ergosterol içeriğinin değişmesi veya azalması			Efluks etkisi, hedef enzim (14 $\alpha$ -deme- tilaz) için azalmış afinite	FKSI geninde mutasyon
C.lusitaniae	Ergosterol içeriğinin değişmesi veya azalması Modifiye sterol üretimi				
C.neoformans	Sterol sentezinde yıkım, ergosterol azalması, modifiye sterol üretimi	Üridin-5-monofosfat piro- fosforilaz veya urasil fosfo- ribozil transferaz veya sito- zin permeaz/dezaminazı		Hedef enzimde değişiklik, MDR efluks pompalarının aşırı salgılanması	

mortalitesi % 38'lerde olan *Candida* infeksiyonları, invazif mikoz etkenleri sıralamasında halen ilk sıradaki yerini korumakta (% 80) tüm nozokomiyal kandidozların % 50-60'ında birincil etken olarak *C.albicans* izole edilmektedir. Kuzey ve Latin Amerika'da yapılan üç yıllık bir çalışmanın sonucunda kandidemi olgularından üretilen mayaların % 54'ünün *C.albicans*, % 16'sının *C.glabrata*, % 15'inin *C.parapsilosis*, % 8'inin *C.tropicalis*, % 1.6'sının *C.krusei* ve % 4.6'sının diğer *Candida* türleri olduğu bildirilmiştir. *C.albicans* ve *C.dubliniensis*'in azollere en duyarlı iki tür olduğu; *C.parapsilosis*, *C.lusitaniae* ve *C.guilliermondii* kompleksin genellikle duyarlı; *C.glabrata*, *C.tropicalis* duyarlılığının azaldığı ve *C.krusei*'nin intrinsek dirençli olduğu belirtilmiştir. İn vitro duyarlılık testleri sonucunda *Candida* türlerinin flukonazol direnci < % 2.5, itrakonazol direnci ise < % 9 olarak saptanmıştır<sup>(15)</sup>. Flukonazol direnci, genellikle orofarenks ve özofagustaki *Candida* infeksiyonu nedeni ile uzun süreli flukonazol tedavisi alan HIV'li ve transplantlı hastalarda görülmüş, *C.albicans*'da % 1-2.1, *C.parapsilosis*'de % 0.4-4.2, *C.tropicalis*'de % 1.4 - 6.6, *C.glabrata*'da % 7-12 olarak belirlenmiştir.

Bir çalışmada *Candida* türlerinin % 87'sinin flukonazole, % 67'sinin itrakonazole duyarlı olduğu, flukonazole dirençli suşlardan bazılarının itrakonazol ve vorikonazol ile tedaviye yanıt verdikleri gösterilmiştir. Flukonazolun sıklıkla profilaktik ampirik kullanımı bazı *Candida* türleri ve *C.neoformans*'da direnç artışına neden olmuştur. Özellikle transplantasyonlu, kanserli ve benzeri bağışıklık sisteminde hasar olan bireylerde saptanan ve yaşamı tehdit eden bir infeksiyon olan aspergilloz çoğunlukla granulositopenisi olan hastalarda görülmekte olup (% 4-5) mortalitesinin % 80-85'lerde olduğu bildirilmiştir. *Aspergillus* türleri genel olarak flukonazol dışındaki azol bileşiklerine (itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) duyarlı olarak bulunmuşlardır<sup>(4,5,16,18)</sup>.

*Candida* türleri ve *C.neoformans*'ın 5-FC direnci çoğunlukla monoterapi esnasında gelişir. 5-FC ve Amf-B kombinasyonunun uygulanması direnç oluşumunu engeller. *Candida* türlerinin % 7-8'i, *C.neoformans*'ın % 1-2'sinin 5-FC'ye dirençli olduğu gösterilmiştir<sup>(16,21)</sup>.

Poliyenlere direnç artışı çoğunlukla konak faktörlerinden kaynaklanır ve kısmen nadir ola-

rak bildirilmiştir. Amf-B'ye direnç, mayalar arasında *C.lusitaniae* (% 5-20) dışında genellikle görülmez, ancak çok seyrek olarak, *C.krusei* (% 10-15), *C.quilliermondii* (% 5-10), *C.glabrata*, *C.rugosa* ve *Trichosporon* türlerinin bazı suşlarında, belirlenmiştir. *Aspergillus terreus* ve *Scedos-*

*porium* türlerinin Amf- B'ye dirençli oldukları, vorikonazol ve amf-B'nin koksidiyoidomikoz ve sporotrikoz olgularında sınırlı aktivitesi bulunduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir<sup>(2,3,5,13,16)</sup>.

Ekinokandinlere direnç gelişimi nadir olarak görülmüş, diğer antifungaller ile çapraz

**Tablo 3.** İnvazif infeksiyon etkeni olabilen mayaların kaynakları, predispozan faktörler ve bazı antifungallere karşı duyarlılık paterni<sup>(15)</sup>.

Candida türleri	Kaynak	Predispozan faktörler	Azoller					
			Flukonazol	İtrakonazol	Vorikonazol	Amfoterisin-B	Flusitozin	Ekinokandinler
<i>C.albicans</i>	Endojen (GIS), ekzojen	Nötropeni, mukozal hasar, vasküler katater uygulanması	DU	DU	DU	DU	DU-Di	DU
<i>C.glabrata</i>	Endojen	Solid tümör, abdominal cerrahi, azol profilaksisi	DBD-Dİ	DBD-Dİ	DU-OD	DU-OD	DU	DU
<i>C.parapsilosis</i>	Ekzojen, endojen	Vasküler kateter uygulanması, protez kalp kapağı, hiperalbuminemi	DU	DU	DU	DU	DU	DU-OD
<i>C.tropicalis</i>	Endojen	Nötropeni, mukozal hasar	DU	DU	DU	DU	DU	DU
<i>C.krusei</i>	Endojen	Nötropeni, flukonazol profilaksisi	Dİ	DBD-Dİ	DU-OD	DU-OD (% 8)	OD-Dİ (% 4)	DU
<i>C.lusitaniae</i>	Endojen, ekzojen	Nötropeni, hematolojik malignite	DU	DU	DU	DU-Dİ	DU	DU
<i>C.quilliermondii</i>	Endojen	Nötropeni	DU	DU	DU	DU-Dİ		DU
<i>C.dubliniensis</i>	Endojen	Nötropeni, mukozal hasar, HIV infeksiyonu	DU	DU	DU	DU	DU	DU

DU: Duyarlı, OD: Orta duyarlı, DBD: Doza bağlı duyarlı, Dİ: Dirençli.

Not: *Trichosporon* cinsinden mayaların ve *C.neoformans*'ın duyarlılık özellikleri; vorikonazole duyarlı, ekinokandinlere dirençli ve amfoterisin-B'ye sekonder direnç geliştirebilmeleri açısından benzerlik göstermektedir.

**Tablo 4.** İnvazif infeksiyon etkeni olabilen küflerin bazı antifungallere karşı duyarlılık paterni<sup>(12)</sup>.

Küfler	A z o l l e r				Poliyenler	E k i n o k a n d i n l e r		
	Flukonazol	İtrakonazol	Vorikonazol	Posakonazol	Amfoterisin B	Kasopfungin	Anidulafungin	Mikafungin
<i>Aspergillus</i> cinsleri								
<i>A.fumigatus</i>	Di	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
<i>A.niger</i>	Di	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
<i>A.flavus</i>	Di	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
<i>A.terreus</i>	Di	↓	Du	Du	Di	Du	Du	Du
<i>A.nidulans</i>	Di	Du	Du	Du	Du	Du	Du	Du
<i>A.lentulus</i>	Di	↓	↓	Du	↓	↓	↓	↓
<i>A.ustus</i>	•	↓	↓	•	↓	•	•	•
<i>A.calidoustus</i>	•	↓↓	↓↓	↓↓	•	•	•	•
Dematiaceous mantarlar Ochroconis, Exophiala, Chaetomium, Bipolaris, Wangiella cinsleri	Di	Du	Du	Du	Du	Di	Di	Di
<i>S.prolificans</i>	Di	↓↓	↓↓	Di	Di	Di	Di	Di
<i>S.apiospermum</i>	Di	↓	↓	↓	Di	Di	Di	Di
<i>Fusarium</i> cinsleri								
<i>F.solani</i>	Di	↓	↓	Du	↓	Di	Di	Di
<i>F.oxysporum</i>	Di	↓	↓	Du	↓	Di	Di	Di
<i>F.proliferatum</i>	Di	↓	↓	Du	↓	Di	Di	Di
Mucorales								
<i>R.arrhizus</i> (oryzae)	Di	Di	Di	Du	↓	Di	Di	Di
<i>R.pusillus</i>	Di	Di	Di	Du	↓	Di	Di	Di
<i>Lichtheimia</i> ( <i>Absidia corymbifera</i> )	Di	Di	Di	Du	↓	Di	Di	Di
Mucor türleri	Di	Di	Di	Du	↓	Di	Di	Di
<i>Cunninghamella bertholletiae</i>	Di	Di	Di	Du	↓	Di	Di	Di

Du: Duyarlı, DBD: Doza bağlı duyarlı, Di: Dirençli, ↓: Sınırlı etkinlik, ↓↓: Çok sınırlı etkinlik, •: Yapılmadı.

direnci belirlenmemiştir. İn vitro koşullarda, *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.kefyr* ve *P.jirovecii*'ye yüksek etkili; *C.parapsilosis*, *C.guilliermondii*, *C.lusitaniae*, *A.fumigatus*, *A.flavus*, *A.terreus*'a etkili; *C.immitis*, *H.capsulatum*, *B.dermatitidis*, *S.apiospermum*, *S.prolificans*, *Cladophialophora*, *Paecilomyces variotii*'ye az etkili, *Zygomycetes* sınıfı mantarlar, *C.neoformans*, *Fusarium* ve *Trichosporon* türlerine etkisiz olduğu belirlenmiştir. Kaspofungin kullanımının *Candida* infeksiyonlarını artırdığı; *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.krusei* ve *C.parapsilosis* direncinin tedavi sırasında geliştiği gösterilmiştir.

Ekinokandinlerin, azol bileşikleri ve Amf-B ile sonuç alınamayan invazif mantar infeksiyonlarının inatçı tedavisinde tercih edilen alternatif antifungaller olduğu, Amf-B veya azollerle sinerjistik (çok nadiren aditif) etki gösterdikleri saptanmıştır<sup>(5,8,13,16,20)</sup>.

İnvazif infeksiyon etkeni olabilen bazı mayaların kaynakları, predispozan faktörler ve bazı antifungallere karşı duyarlılık paternleri Tablo 3'de, küflerin antifungal duyarlılık paternleri ise Tablo 4'de gösterilmiştir.

Giderek artmakta olan antifungallere direnç konusu, özellikle immun sistemi baskılanmış hastalar açısından yaşamsal özellik taşımakta, genetik çalışmalar sonucunda her geçen gün yeni veriler elde edilerek kapsamlı sonuçlara ulaşılmaktadır. Yapılan yoğun çalışmaların yakın bir gelecekte bu karmaşık soruna çözüm bulacağı beklenmekte ve anlaşılmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Alcazar-Fuoli L, Mellado E, Cuenca-Estrella M, Sanglard D. Probing the role of point mutations in the cyp51A gene from *Aspergillus fumigatus* in the model yeast *Saccharomyces cerevisiae*, *Med Mycol* 2011;49(3):276-84.  
<http://dx.doi.org/10.3109/13693786.2010.512926>  
PMid:20831364
2. Arıkan S, Ostrosky-Zeichner L et al. In vitro activity of nystatin compared with those of liposomal nystatin, amphotericin-B and fluconazole against clinical *Candida* isolates, *J Clin Microbiol* 2002;40(4):1406-12.  
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.4.1406-1412.2002>  
PMid:11923365 PMCID:140327
3. Canuto MM, Rodero FG. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes, *Lancet Infect Dis* 2002;2(9):550-6.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00371-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00371-7)
4. Dalgıç H, İnce E. Sistemik etkili antifungal ilaçlar, *Klin Pediatr* 2005;4(3):90-8.
5. Gubbins P O, Anaissie EJ. Antifungal therapy, "Anaissie EJ, McGinnis MR (eds). *Clinical Mycology*, 2th ed" kitabında s.161-95, Churchill Livingstone, Printed in China (2009).
6. Güngel H, Eren MH, Pınarcı EY et al. An outbreak of *Fusarium solani* endophthalmitis after cataract surgery in an eye training and research Hospital in Istanbul, *Mycoses* 2011;54(6):e767-74.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2011.02019.x>  
PMid:21627695
7. Hagen EA, Stern H, Porter D. High rate of invasive fungal infections following nonmyeloablative allogeneic transplantation, *Clin Infect Dis* 2003; 36(1):9-15.  
<http://dx.doi.org/10.1086/344906>  
PMid:12491195
8. Iwata K. Drug resistance in human pathogenic fungi, *Eur J Epidemiol* 1992;8(3):407-21.  
<http://dx.doi.org/10.1007/BF00158576>  
PMid:1397205
9. Kantoyiannis DP, Lewis RE. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi, *Lancet* 2002; 359(9312):1135-44.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08162-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08162-X)
10. Manastır L, Ergon MC, Yücesoy M. Investigation of mutations in Erg11 gene of fluconazole resistant *Candida albicans* isolates from Turkish hospitals, *Mycoses* 2011;54(2):99-104.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01766.x>  
PMid:19732347
11. Mellado E, Garcia-Effron G, Alcazar-Fuoli L et al. A new *Aspergillus fumigatus* resistance mechanism conferring in vitro cross-resistance to azole antifungals involves a combination of cyp51A alterations, *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(6):1897-904.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01092-06>  
PMid:17371828 PMCID:1891382
12. Miceli MH, Lee SA. Emerging moulds epidemiological trends and antifungal resistance, *Mycoses* 2011;54(6):666-78.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2011.02032.x>  
PMid:21672045
13. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*, 6th, s.701-13, Mosby Elsevier, Philadelphia (2009).

14. Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients, *Clin Microbiol Rev* 2007;20(4):695-704.  
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00014-07>  
PMid:17934079 PMCID:2176050
15. Perea S, Patterson TF. Antifungal resistance in pathogenic fungi, *Clin Infect Dis* 2002;35(9):1073-80.  
<http://dx.doi.org/10.1086/344058>  
PMid:12384841
16. Reiss E, Shadomy HJ, Lyon GM. *Fundamental Medical Mycology*, s.75-103, Wiley-Blackwell, Hoboken New Jersey (2012).
17. Sanglard D, Ischer F, Calabrese D, Majcherczyk PA, Bille J. The ATP binding cassette transporter gene CgCDRI from *Candida glabrata* is involved in the resistance of clinical isolates to azole antifungal agents, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(11):2753-65.  
PMid:10543759 PMCID:89555
18. Sanglard D, Kuchler K, Ischer F, Pagani JL, Monod M, Bille J. Mechanisms of resistance to azole antifungal agents in *Candida albicans* isolates from AIDS patients involve specific multidrug transporters, *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(11):237-86.
19. Vanden H, Dromer E, Improvisi I, Lozano-Chiu M, Rex JH, Sanglard D. Antifungal drug resistance in pathogenic fungi, *Med Mycol* 1998;36(1):119-28.
20. Vandeputte P, Ferrari S, Coste AT. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections, *Int J Microbiol* 2012;2012:713687.
21. Vandeputte P, Pineau L, Larcher G et al. Molecular mechanisms of resistance to 5-fluorocytosine in laboratory mutants of *Candida glabrata*, *Mycopathologia* 2011;171(1):11-21.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11046-010-9342-1>  
PMid:20617462