

3. Ulusal Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresinde (7-9 Haziran 1988, Ankara)
"Sistemik mantar infeksiyonlarında kullanılan ilaçlar ve klinik uygulamaları"
Simpozyumu sunularından:

Paper submitted to the Symposium "Drugs for systemic fungal infections and their clinical applications" in the 3rd National Congress of Antibiotic and Chemotherapy (7-9 June 1988, Ankara):

SİSTEMİK ANTİFUNGAL İLAÇLARDAN POLİYEN ANTİBİYOTİKLER VE FLUSİTOSİN

Sezen KOŞAY

Polyene antibiotics and flucytosine as systemic antifungal drugs.

İnsanlarda infeksiyon yapabilme özelliğine sahip olan bir kısım mantarlar keratinize dokuyu infekte ederek yüzeysel infeksiyonlara, bir kısmı ise akciğer, kemikler ve menenjer gibi çeşitli organları tutarak sistemik infeksiyonlara yol açabilirler.

Sistemik infeksiyonlar çeşitli tür mantarlar tarafından oluşturulduğu halde lokal infeksiyonlar daha çok *Candida*'ların oluşturduğu, ağızda, sindirim kanalında ve vaginada lokalize olan infeksiyonlardır.

İster sistemik olsun, ister yüzeysel veya lokal mantar infeksiyonları olsun tedavisinde, nisbeten sınırlı sayıda olan antifungal kemoterapötik ajanlardan yararlanılır.

Bu ilaçların sınırlı sayıda olması seçici toksik etkiye sahip olmamalarından, kısaca mantarlar için sahip oldukları toksisiteyi konak hücreleri için de aynı şekilde göstermiş olmalarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle nisbeten az sayıda ilaçlardır. Bunlar içinde sistemik kullanılanlar arasında en eski olanı nistatin (1949) olmakla beraber daha sonraları tedaviye giren amfoterisin-B (1956) ve en yeni olanı da 5-florositosindir.

Sistemik bir mantar hastalığının tedavisinde uygulama iki yönde gelişmektedir:

1. Predispozan faktörlerin kontrolü
2. Sistemik etkili ilaçlar.

Mantar infeksiyonları genellikle bilinen basit nedenlerle kolayca ortaya çıkabilir. Çoğu kez de infeksiyonun kontrolü ve eliminasyonu tedaviden daha fazla önem taşır.

Sistemik mantar infeksiyonunu hazırlayan nedenler:

- Malignite,
- Üremi,
- Tüberküloz, sarkoidoz,
- Hipoparatiroidizm, diabetes mellitus,
- Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi,
- Glukokortikoid kullanımı,
- Antineoplastik ilaçlar,
- Malnütrisyon, yanık, radyasyon,

olmaktadır (1).

Bu predispozan faktörler, normal vücut florasının bir parçası olan *Candida* infeksiyonlarının gelişmesine yol açar.

Sistemik mantar infeksiyonlarının tedavisi, sınırlı sayıda ilaç olması açısından tatmin edici olmamaktadır. Tedavide başarı şansı, infeksiyonun türüne bağlı olmakla birlikte, uygun bir ilaç seçimi ve bilinçli bir kullanımı ile ancak mümkün olmaktadır.

Şimdi konuşmamda, sistemik mikozlarda kullanılan ilaçlar arasında da poliyen antibiyotiklerin belli başlılarından olan amfoterisin B ve nistatin, ayrıca flusitosinin özelliklerinden söz edeceğim.

Poliyen antibiyotikler:

Makrolid halka yapısına sahip ve bu halka yapısında belirli sayıda konjuge çifte bağ taşıyan antibiyotiklerdir. Makrolid halkada ayrıca karboksil grupları, amino şeker grupları bulunabilir. Bu yapısal değişiklikler, ilacın fiziksel özelliklerini oluşturur. Poliye antibiyotikler, *Streptomyces* türlerinden elde edilen antibiyotiklerdir. Bu grup antibiyotikler, hücre membranlarında sterol bulunan hücreleri etkilerler. Duyarlı olan mantar türlerinde hücre membranındaki sterollere özellikle ergosterole bağlanan bu antibiyotikler hücre membran permeabilitesini bozarak, hücresel elemanların, elektrolitlerin kaybına yol açarak hücrede anormal üreme, metabolizmada yavaşlama, balonlaşma ve erimeye neden olarak fungisidal etki oluştururlar. Membrandaki ergosterol adeta bu ilaçlar için bir reseptör görevi görür. Bunlar suda erimeyen ve sindirim kanalından emilimleri az olan antibiyotiklerdir (5).

Antifungal aktiviteleri:

Poliye antibiyotiklerden amfoterisin B geniş spektrumlu bir antifungal ajandır. Maya ve maya benzeri mantarlara, çeşitli dermatofitlere, difazik mantarlara etkilidir.

Nistatin ise maya ve maya benzeri mantarların yaptığı yüzeysel deri ve mukoza infeksiyonlarında topikal olarak uygulandığı gibi özellikle deri ve mukozalarda *Candida* türlerinin oluşturduğu infeksiyonlarda etkilidir.

Poliye antibiyotiklere karşı direnç, sitoplazmik membranlarındaki sterollerin kimyasal yapılarının değişmesi veya membran sterollerinin azalması ile gelişir. Bunun dışında direnç gelişmez.

Flusitosin ise nisbeten dar spektrumludur ve sistemik infeksiyon yapan mantarları etkiler. Antifungal etkinliği ve toksisitesi amfoterisin B'den azdır. Ancak direnç çabuk gelişir.

NİSTATİN: Solüsyon şekli ile kısa sürede dekompoze olan, kuru şekli ile dayanıklı 4 peptid yapılı bir poliyendir (tetraen).

Farmakokinetiği:

- Cilt, sindirim kanalı ve mukozalardan emilmediğinden ağız yolundan alındığında dışkı ile atılır, kan ve doku düzeyi oluşturmaz, parenteral kullanılmaz.

Klinik kullanımı:

Lokal kullanım için hazırlanmış krem, pudra, oral süspansiyon, oral ve vaginal tablet formları bulunur. Krem ve pomadları, antibakteriyel antibiyotik veya kortikosteroid ile kombine şekilde bulunabilir.

- Cilt, mukoza membranı ve sindirim kanalı infeksiyonlarında vaginitis ve stomatitiste lokal olarak kullanılır. Hematolojik malignitelerde ve immunosupresif tedavi uygulananlarda oral, özofagiyal ve gastrik kandidiazın görüldüğü durumlarda, oral nistatin kullanılır. 100,000 U/ml nistatin içeren süspansiyonları ağızdan uygulamak üzere tedavi 1-2 hafta sürdürülür. Gerekirse tedaviye parenteral yolla amfoterisin B eklenebilir.

- Krem ve pomad şekilleri infeksiyonlu bölgeye bulgular kayboluncaya kadar sabah akşam günde 2 kez sürülebilir.
- Pudra şekli, *Candida*'ların yaptığı intertrigoda kullanılabilir.
- Süspansiyonları ise mikotik keratitte kullanılır.
- Akciğer kandidozu ve aspergillozda, nistatin nebulizör ile uygulanır.

Profilaktik kullanım:

Karın ameliyatlarından sonra ve kolon sterilizasyonunda kullanılır. Tetrasiklin tedavisinden sonra gelişen *Candida* infeksiyonunu önlemek için nistatinli tetrasiklinler verilebilir.

Yan etkileri yoktur. Çok nadir olarak ciltte iritasyon yapar. Ağızdan kullanışta yine ender olarak bulantı ve kusma görülür. Süper infeksiyon oluşturmaz.

Preparatları:

Mikostatin: 500,000 U draje

100,000 U süspansiyon, pomad, vaginal tablet

Misteklin (Nistatin + Tetrasiklin)

AMFOTERİSİN B: Amfoterik bir antibiyotiktir. B şekli ile aktiftir. Parenteral kullanılan ve yapısında yedi peptid (heptaen) taşıyan bu poliyen antibiyotik, suda erimez, ısı ve ışıktta bozulur.

Mikrokristalin şekli lokal kullanılır. Suda erimediğinden enjeksiyonluk şekilleri uygulanacağı zaman sodyum deoksikolatla koloidal bir karışım oluşturulur. Bu karışımın emilimi daha iyi olmasına karşın yan etkileri daha fazladır.

Etki mekanizması:

İlaç hücre membranındaki ergosterole sıkıca bağlanır, permeabiliteyi bozar ve hücre komponentlerinin kaybına yol açar. Makromoleküler iyonlar kaybolur, irreversibl zarar oluşur. Membran ergosterolünde azalma veya yapıda modifikasyon ilaca karşı etkiyi azaltır.

Amfoterisin B'nin sterolsüz membranları da etkilemesi bu mekanizma dışında başka açıklamaların da olabileceğini düşündürmektedir. Hayvan hücrelerinde de amfoterisin B'nin membran kolesterolüne bağlanabilmesi, olasılıkla toksisitesinin bir nedenini oluşturmaktadır. Son çalışmalar küçük konsantrasyonlarda amfoterisin B'nin gerek mantar hücresinde gerekse hayvan hücre proliferasyonuna stimulan bir etki gösterdiği bildirilmektedir. Paradoksal görünen bir etkinin amfoterisin B'nin hücrel ve humoral immunitede immunostimulan etkisine bağlı olduğu farelerde gösterilmiştir. Amfoterisin B, flusitosin ile beraber kullanıldığında etkisi artırılmış olur. Bu etki amfoterisin B'nin hücre membranını bozarak daha fazla flusitosinin hücre içine girmesini sağlaması nedeniyle ortaya çıkar (2).

Farmakokinetiği:

Sindirim kanalından çok az emilir. Topikal ve oral uygulamada emilim azdır. Ağız yolundan ancak sindirim kanalının mantar infeksiyonlarında lokal etkisi için kullanılır. Sistemik olarak damar içi kullanışta kan konsantrasyonunun % 2-3'ü beyin omurilik sıvısına geçer. Plasentayı geçemez. % 90 plazma proteinlerine bağlanır. Yarı ömrü 24-48 saattir. Karaciğerde metabolize olur. Dokulara bağlanır, % 3 değişmemiş şekilde idrarla, gerisi ise safra ve dışkı ile haftalar, aylar süresince atılır. Dokulara geniş ölçüde yayılır. İltihaplı durumlarda vücut sıvılarına yeterli oranda dağılır.

Kullanımı:

Progressif sistemik mikozlarda kullanılan tek uygun ilaçtır. Lokal ve sistemik mantar infeksiyonlarında kullanılır. Parenteral amfoterisin B, ağır infeksiyonlarda, hastalığın önemine ve yan etkilerin görülmesine, gelişen böbrek bozukluğuna göre verilecek aralarla, farklı kullanım süresi içinde uygulanır. Minimal tedavi süresi 4-6 haftadır. Ağır infeksiyonlarda 5-6 ay gerekebilir.

Genel olarak 0.4-0.5 mg/kg/gün doz yeterli olmakla beraber, hızlı gelişen ağır mikozlarda tolere edilen maksimum doz 1 mg/kg/gün'dür. 0.3 mg/kg *Candida*'ya bağlı özofajitlerde ve kriptokokal menenjitte, flusitosinle birlikte verilir.

Damar yolu ile veriliste toz şeklindeki amfoterisin B, sodyum dezoksikolat fosfat tamponu içerisinde, taze olarak hazırlanmaktadır. Kullanılacağı zaman önce 10 ml steril distile suda eritilir ve 1 mg/ml olacak şekilde sulandırılarak uygulanır. Bu şekilde 24 saat stabildir. Gerekirse bir test uygulanır. 1 mg amfoterisin B+20 ml % 5 glukoz içinde yavaş enjeksiyonla verilir. Ateş, nabız, kan basıncı, solunum hızı kontrol edilir. Uygulama sırasında ortaya çıkabilecek yan etki ve böbrek bozukluğunu azaltabilecek çeşitli uygulamalar yapılabilir. Bu amaçla:

- İnfüzyon süresini uzatmak,
- İlacı gün aşırı vermek,
- İdrarı alkalinize etmek veya
- Mannitol kullanmak

gibi yöntemler uygulanabilir.

Yan etkiler:

Sistemik tedavide yan etkiler oldukça sık görülür. Bunlar infüzyon sırasında veya infüzyon kesildikten sonra ortaya çıkar. Kristalize preparatlar solübl olan şekillerinden daha az toksiktir.

- Ateş % 50 oranda görülür, titreme, miyalji, artralji, bulantı, diyare, başağrısı, baş dönmesi, hipotansiyon, terleme görülür.

Ateş ve diğer bulgular aspirin veya asetaminofen veya hidrokortizon vermekle azaltılır. Titreme ve ateşe zamanla tolerans kazanılabilir, bu nedenle hidrokortizon bir süre sonra yavaş yavaş azaltularak kesilmelidir.

- Tromboflebit görülebilir. İnfüzyon hızını yavaşlatarak veya dilüsyonu artırarak ya da infüzyon içine 1000 U heparin kullanılarak azaltılır.

- Nefrotoksisite % 80 oranında görülmekle birlikte kullanılan dozaj ve hastaya göre değişir. İlacın tubuluslara direkt etkisi ayrıca böbrekte vaso-konstriksiyona bağlı, glomeruler filtrasyon hızında azalma ve tubular fonksiyon bozukluğu görülür. Asidoz, hipokalemi gelişir. Bu etkiler mannitol infüzyonu ile azaltulabilir. Proteinüri, hematüri, kanda üre azotu artar. Nefrotoksisite hastaya ve doza bağlı gelişir. Total doz 5 gramın üstünde olduğunda bulgular irreversibl olur. Bu etkiyi azaltmak için çeşitli uygulamalar önerilmiştir: Alternatif gün uygulaması, doz uygulaması gibi.

- Hemolitik anemi yüksek doza bağlı olarak ortaya çıkar. Küçük dozlarda ise normokrom anemi gelişebilir. Lökopeni ve trombositopeni ender görülür.

- Hepatoselüler bozukluk ve sarılıkla seyreden karaciğer yetmezliği görülebilir.

- İntratekal uygulamada,baş ağrısı, baş dönmesi, diplopi, ambliyopi, periferik nöropati, konvulsiyon olabilir. Na, K ve Mg verilışı nörolojik toksisiteyi ve kan toksisitesini azaltır.

- Kardiyak etkiler yüksek dozlarda ve çok ender görülür. Hızlı bir infüzyonla ventriküler fibrilasyon gelişebilir. Yüksek dozları genellikle kalpte büyüme yapabilir.

- Yan etkilere tolerans gelişebilir. Eğer ilaç bu nedenle kesilmişse yeniden düşük dozlarla tedaviye başlanabilir. Ayrıca yan etkiler, kortizon, antipiretikler, H₁ antagonistleri ve antiemetikler kullanılarak azaltılabilir (2).

Tedavi kesildikten sonra yan etkiler kaybolur.

İlaç özellikle krem şekli kullanıldığında cildi sarıya boyayabilir.

Diğer ilaçlarla etkileşimleri :

Mikonazol : Amfoterisin B'nin etkisini invivo azaltır. (Ergosterol sentezini azaltarak)

Rifampin : İn vitro fungustatik etkisi için gereklidir. Amfoterisin B konsantrasyonunu azaltır.

Elektrolitler : Uyumsuzluk gösterir. Na ve K'lu serumlarla karıştırılmaz.

Flusitosin : Amfoterisin B'nin kemik iliği toksisitesini artırır.

Siklosporin ve aminoglikozitler : Amfoterisin B'nin renal toksisitesini artırır.

Digital : Amfoterisin B'nin toksisitesini artırır.

Nöromüsküler blokerler : Amfoterisin B'nin etkilerini artırır.

Klotrimazol : Antifungal aktiviteyi artırır.

Amfoterisin B= (Fungizone) 50 mg toz viyal krem, losyon (topikal kullanım için)

FLUSİTOSİN: (5-fluorocytocine, 5FC) Pirimidon ve sitosin analogu olan bir antifungal ajandır. İlaça en duyarlı olan da *Candida* türleridir. Fakat *Candida*'ların bir kısmı bu ilaca karşı birincil direnç gösterirler.

Etki mekanizması:

Flusitosin mantar hücre membranında bulunan sitosin deaminaz enzimi ile 5-florourasile dönüşür. Daha sonra ise DNA sentezini ve timidilat sentetazı inhibe eden aracı maddelere dönüşerek hücrede DNA sentezini ve protein sentezini bozar.

Memeli hücrelerinde sitosin deaminaz enzimi aktivitesi yoktur veya çok azdır. Bu özellik nedeni ile ilaç mantar hücresine gösterdiği toksisiteyi vücut hücresi için göstermez. Bazı dirençli mantarların ise sitosin deaminaz enziminden yoksun oldukları da bilinmektedir (5).

İlaça karşı direnç çabuk gelişir. Bu nedenle amfoterisin B ile birlikte kullanımı önerilir.

Farmakokinetiği:

Sindirim kanalından emilim çabuk ve tam olur. Vücuda geniş ölçüde yayılır. Etkili kan konsantrasyonuna 4-6 saatte erişir. Etkili kan düzeyi 50-75 µg/ml'dir. Plazma proteinlerine çok az ölçüde bağlanır. Yarı ömrü 4-6 saattir.

Beyin omurilik sıvısına plazmadakinin % 65-90'ı geçer. Atılım böbrekler yolu ile olur ve verilen dozun % 80'i glomeruler filtrasyon ile atılır.

İdrarla 200-400 µg/ml atılır.

Böbrek yetmezliğinde doz azaltılmalıdır. İlaç peritoneal diyaliz ve hemodiyaliz ile kaldırılır.

Yan etkiler:

Bulantı, iştahsızlık, karın ağrıları, kusma yaygın malabsorbsiyon ve nadiren barsak perforasyonu yapar. Karaciğer bozukluğu sonucu SGOT ve alkalen fosfatazlar yükselir. Ayrıca uzun süre kullanımda lökopeni, trombositopeni yapar, konfüzyon, halüsinasyon, baş ağrısı, baş dönmesi olabilir.

Böbrekler kan tablosu ve mide barsak fonksiyonları normal olan hastalarda, ilacın yan etkileri nadiren ortaya çıkar. Karaciğer bozukluğu % 5 olguda görülür. Azotemik hastalarda ve ilacın amfoterisin B ile beraber kullanıldığı durumlarda ortaya çıkan lökopeni ve enterokolit öldürücü olabilir. Bu nedenle hastaların sık olarak lökosit ve trombosit sayımları yapılarak, karın ağrısı ve diyare görüldüğünde ilaç kesilmelidir. Gastrointestinal ve kemik iliği toksisitesi gösteren hastalar ilacı daha düşük dozlarda tolere edebilirler (3).

Hamilelikte kullanılmamalıdır.

Klinik kullanımı:

Birinci derecede etkili bir ilaç olmamakla birlikte derin mantar infeksiyonlarında ayrıca deri altı mantar infeksiyonlarında, akciğer, merkez sinir sistemi ve eklem kriptokokozunda kullanılır. *Candida*'lara bağlı mantar infeksiyonları, idrar yolu infeksiyonları ve menenjitte, mikotik endokarditlerde, amfoterisin B ile birlikte kullanılması ölüm oranını azaltır (4).

Doz 150 mg/kg x 4 gün olarak verilir.

Amfoterisin B ile flusitosin aditif ve sinerjetik etkilidir. Ancak bu etki amfoterisin B'nin tek başına etkisinden fazla değildir.

Birlikte kullanım amfoterisin B'nin de düşük dozlarda kullanımını gerektirdiğinden toksisitesini azaltır. Örneğin nefrotoksisite azalır, fakat flusitosinin yan etkileri görülebilir. Bu şekilde flusitosine karşı oluşacak ikincil direnç önlenmiş ve sağaltım süresi kısaltılmış olur. Böyle bir uygulamada kriptokokal menenjit gibi ciddi infeksiyonlarda iyi sonuç alınmasını sağlayabilir. Ancak iltihabi kolon hastalığı, barsak motilite bozukluğu olan hastalarda kombinasyon daha dikkatle kullanılmalıdır.

Duyarlılık testleri uygulanabilir.

Preparatı:

Flusitosin = (Ancotil), 500 mg tablet, 2.5 g/ml infüzyon.

KAYNAKLAR

1. Drouhet E: Medicaments antifungiques, "J Fabre (ed): *Therapeutique Medicale*" kitabında s.171, Flamaron Med Sci Pub, Paris (1983).
2. Drugs for treatment of deep fungal infections: "*Medical Letter on Drugs and Therapeutics*" 30: Issue 161 (1988).
3. Grassberger M A, Mieth H, Petranyi G, Eyder N S: Aspects of antimycotic research exemplified by the allylamines, *Triangle* 25: 71 (1986).
4. Richard M, Oriel V, Raymond G P: Superficial and deep fungal infections in dermatology, *Triangle* 26: 155 (1987).
5. Sande M A, Mandell G L: Antimicrobial agents: Antifungal and antiviral agents, "A G Gilman, L S Goodman, T W Rall, F Murad (ed): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7. baskı" kitabında s.1219, Mac Millan Publ, New York (1985).