

# Orijinal Soru: Temel Bilimler 112

112.Aşağıdaki antifungal ajanlardan hangisi sadece lokal yolla uygulanır?

- A) İtrakonazol
- B) Nistatin
- C) Amfoterisin B
- D) Griseofulvin
- E) Flusitozin

Doğru Cevap:B

## DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edininip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

514

TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ



### Griseofulvin (oral)

- Griseofulvin oral kullanılır ve **keratin içeren** hücrelerde **depolanır**, bu nedenle **etkisi geç** başlar.
- Saç, deri ve tırnaklarda oluşan **dermotofit** enfeksiyonlarının sistemik tedavisinde kullanılan **fungostatik** ilaçtır. Kandida'ya etkili değildir.

### Etki Mekanizması

- Mantar hücrelerinde mikrotübül proteinlere bağlanarak mitoz içiclerini ve **mitozu inhibe** eder.

### Yan Etkiler

- Disulfiram benzeri reaksiyon

### Terbinafin (oral - krem - sprey)

- **Alilamin** yapısındadır.
- Mantar hücreesindeki **squalen epoksidaz** enzimini bloke ederek mantar için toksik olan squalen birikimine neden olur ve **ergosterol sentezini baskılar**.
- Keratinize dokularda griseofulvin benzeri depolanır. **Dermatofitlerden** özellikle tırnak **onikomikozis** tedavisinde **oral** kullanılır. Fungusit etkilidir.
- **Gebelik kategorisi B'dir**.

## TOPIKAL KULLANILAN MANTAR İLAÇLARI

• **Azol grubu antifungaller:** Mikonazol, Klotrimazol, **Ketokonazol**, Ekonazol, Terkonazol

Temel Bilimler 112. soru

Tusdata Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 514

- **Nistatin:** Amfoterisin B benzeri etki ile **membranda porlar açar**. Keratinize, kalınlaşmış deri ve tırnaklara etkilidir. Çok toksik olduğu için **topikal** kullanılır. **Dermatofit ve sistemik mantar enfeksiyonu tedavisinde kullanılmaz. Sadece orofarengeal ve vajinal candidadiazisin lokal** tedavisinde kullanılır.

- **Haloprogin**

- **Tolnaftate**

- **Siklopiroks olamin**

- **Terbinafin:** Krem formu tinea pedis, cruris ve onikomikoz tedavisinde kullanılır.

- **Naftifin:** Squalen 2, 3-epoksidaz enzimini inhibe ederek topikal mantarların tedavisinde fungusit etki sağlar. Kutanöz candidiazis tedavisinde de kullanılır.

- **Butenafin:** Terbinafine benzer etki mekanizması ve spektrumu vardır.

- Undesilenik asid

- Benzoik asid - salisilik asid

- **Tavaborol:** oksaborol türevidir. Lözil-tRNA sentazı ve **protein sentezini baskılayarak** fungusit etki oluşturur. Onikomikoz tedavisinde topikal kullanılır.



**Candida auris**, kandidemi ve diğer invazif kandidal enfeksiyonlar dahil olmak üzere ciddi enfeksiyonlara neden olan ve **nozokomiyal** salgınlarla ilişkilendirilen, ortaya çıkan **çoklu ilaca dirençli (MDR)** bir patojendir. azol grubu antifungallere ve amfoterisin B'ye dirençlidir. Tedavi de direnç tanımlanmasına rağmen **ekinokandinler** kullanılır.

## İLGİLİ NOTLAR

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz**.

- Posakonazol ve isavuconazol zigomisetlerin tedavisinde kullanılabilen azol grubu ilaçlardır.

Flukonazol direnci	Vorikonazolün etkili olduğu mantarlar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Candida krusei</i> (doğal)</li> <li>• <i>Candida glabrata</i> (%10)</li> <li>• <i>Histoplasma capsulatum</i></li> <li>• <i>Blastomyces dermatitidis</i></li> <li>• <i>Aspergillus</i> (etkisiz)</li> <li>• <i>Fusarium</i> (etkisiz)</li> <li>• <i>Zygomycetes</i> (etkisiz)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Candida</i> spp</li> <li>• <i>Cryptococcus neoformans</i></li> <li>• <i>Trichosporon</i></li> <li>• <i>Aspergillus</i> (primer endikasyon)</li> <li>• <i>Fusarium</i></li> <li>• Dimorfik mantarlar</li> <li>• <i>Zygomycetes</i> (etkisiz)</li> </ul>

### ALLİLAMİNLER (NAFTİFİN, TERBİNAFİN)

- Skualen oksidasyonunu inhibe ederek ergosterol sentezini bozarlar. Onikomikoz tedavisinde kullanılırlar.

### AMFOTERİSİN-B (POLYEN)

- Ergosterole bağlanarak hücre zarı yapısını bozar.
- *Fonsecea pedrosi*, *Cladosporium carronii*, *P.boydii*, *C. lusitaniae* amfoterisin-B'ye doğal dirençlidir.

Temel Bilimler 112. soru  
Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 212

- Protozoonlardan *Leishmania* ve *Naegleria* enfeksiyonlarında da kullanılmaktadır.

### NİSTATİN (POLYEN)

- Deri ve mukozal yüzeylerdeki *Candida* enfeksiyonlarında kullanılan hücre zarına etkili bir polyendir. Sindirim sisteminden emilmez.

### GRİSEOFULVİN

- Hücre bölünmesi aşamasında kromozom ayrılmasını önleyerek (antimitotik) etkili olur.
- Keratinize dokuda birikme özelliği vardır.
- Dermatofit enfeksiyonlarında oral tedavide kullanılmıştır.
- Toksik etkileri nedeniyle artık çok tercih edilmemektedir.

### FLUSİTOZİN

- Bir nükleozid analogudur.
- Nükleik sentezini inhibe eder.
- Tek başına kullanılmaz.
- *Candida* türleri ve *Cryptococcus neoformans* nedenli ciddi enfeksiyonlarda, özellikle de menenjit olgularında amfoterisin-B ile kombinasyonu önerilmektedir.

### GLUKAN SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ (EKİNOKANDİNLER)

- Glukan sentez inhibitörleri 1,3-beta glukan sentetaz enzimini inhibe ederek mantar hücre duvarının önemli bir komponenti olan 1-3-beta-D-glukan sentezini önlerler.
- Bu grupta kaspofungin (pnömokandin), mikafungin yer almaktadır.
- Kaspofungin esas olarak dirençli invaziv aspergilloz ve kandidozların sistemik tedavisinde kullanılmaktadır.

## EK BİLGİLER-10: ANTİFUNGAL İLAÇLAR

### POLYEN YAPILI ANTİFUNGALLER

#### Amfoterisin-B:

- Ökaryotların sitoplazmik membranındaki **sterollere** bağlanarak membran integrasyonunu bozar. **Membranda porlar** oluşur. Potasyumun ve makromoleküllerin hücre dışına sızmasına yol açar.
- Klasik formunun sistemik (IV) ve topikal formilasyonları vardır.
- Etki spektrumu oldukça geniştir. *Candida* (*Candida lusitanae* hariç), *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Cryptococcus* ve *Aspergillus* (*Aspergillus terreus* hariç) türlerine, diğer birçok mantara; ayrıca *Leishmania* ve *Naegleria* gibi protozoonlara etkilidir. Zigomikozda ve ağır-invazif asperjilloz olgularında halen ilk seçenekler arasındadır. Özellikle febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinde seçilecek ilk antifungaldir.
- İnsan kolesterolüne de bağlanabildiği için nefro-, hemato-, nöro- ve kardiyotoksiktir. Lesitin ve kolesterolden ibaret **lipozomlar içine alınan amfoterisin-B'nin**, hedef fungal hücreye spesifitesi ve kontrollü saliverilmesi sağlanmıştır. Lipozomal formu yalnızca sistemik (IV)

Temel Bilimler 112. soru  
Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu. 2. Fasikül Sayfa 740

#### Nistatin:

**Topikal** kullanıma uygundur. Lipozomal formu araştırma aşamasındadır. Maya formları üzerine etkilidir.

### PIRİMİDİN TÜREVLERİ

#### 5-Flusitozin:

- Mantar hücresi içerisine alınan 5-flusitozin, mantarın **sitozin deaminaz** enzimi ile 5-florourasil'e dönüşür. Bu da hücrenin DNA ve protein sentezini inhibe ederek toksik etki yapar.
- **Oral** olarak kullanılır. **Sistemik** etkilidir. Flukonazol gibi, plazma proteinlerine düşük düzeyde bağlandığı ve küçük polar bir molekül olduğu için BOS'a, sinovyal sıvı ve göz ön kamarasına geçişi iyidir. Doku konsantrasyonları ise daha düşüktür.
- Çabucak direnç gelişmesi sorunu nedeniyle **tek başına kullanılmamalıdır**. *Candida* türleri ve *Cryptococcus neoformans* nedenli ciddi enfeksiyonlarda, özellikle de menenjit olgularında amfoterisin-B ile kombinasyonu önerilmektedir.

### LANOSTEROL SENTEZİNE ETKİLİ ANTİFUNGALLER (ALLİLAMİNLER)

#### Terbinafin ve Naftifin:

- Mantar sitoplazmik membranında, lanosterol sentezinde önemli bir enzim olan **skualen epoksidazı** inhibe ederler (Şekil V-20).



Şekil V-20: Lanosterol ve ergosterol sentezi ve inhibisyonu

Sadece mayalara etkili topikal kullanıma göre kurgulanmış bir polyen: Nistatin. Notta az laf çok iş olacak.