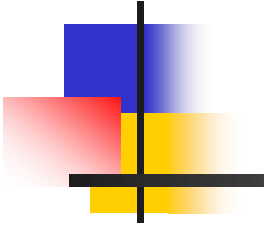


# Diğer Fırsatçı Mantar İnfeksiyonları



# Fırsatçı Küf Mantarları

- **Çevrede** ↑

- Virülansları ↓

- Predispozan faktörler → **AIDS, organ transplantasyonu,**  
radyasyon, sitotoksik tedavi, kateter, protez, geniş spektrumlu  
antibiyotik kullanımı

- Bulaşma → solunum

travma, kontamine araçlar

⇒ **hastane infeksiyonu**





## Fırsatçı Küf Mantarları-2

---

- saprofit küflerin üremesi → dikkatle değerlendirilmeli !

### **kontaminasyon?**

- immunsupresse kişilerde → **ölümcül infeksiyon oluşabilir !**

- kültür pozitifliğin değerlendirilmesi

→ örneğin direkt **mikroskopisinde pozitiflik,**

küfün **birkaç kez farklı zaman /örneklerde üremesi**

**37°C**'de üreyebilme yeteneği

**Klinik** durum

**Dokuda mantar elemanlarıyla invazyonun görülmesi**

# Aspergilloz-1

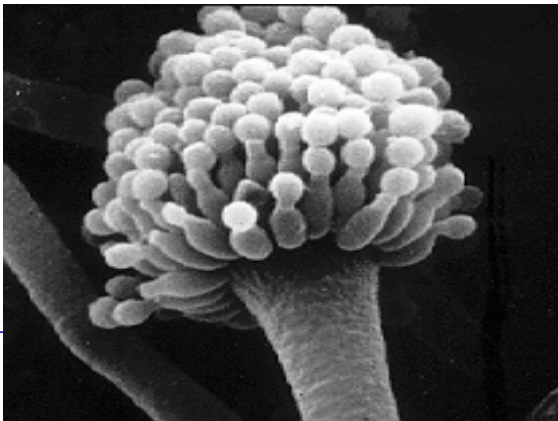
-**ikinci en sık fırsatçı mantar infeksiyonu**

-Toprak, toz, çürümüş maddelerde<sup>↑</sup>→ havaya

-Nötropenik kanser hastaları, transplant alıcıları →

**inşaat çalışmaları sonucu salgınlar**

-En sık etken türler → **Aspergillus fumigatus**



A. flavus

A. niger

A. terreus

# Aspergilloz-2

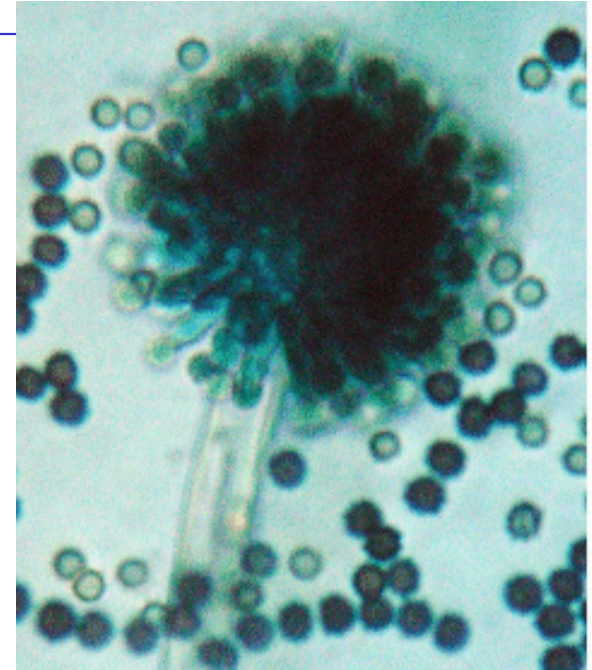
## Bulaşma :

- < 5µm sporların **inhalasyonu**



**Akciğerler**, paranasal sinuslar

-Deri ve gözden **inokülasyon**



# Aspergillozun Klinik Şekilleri

## I. SAĐLIKLI KIŐİLERDE

**1. Mikotoksikoz** → aflatoksin  
(A. flavus)



**2. Alerji** → rinit, sinüzit...

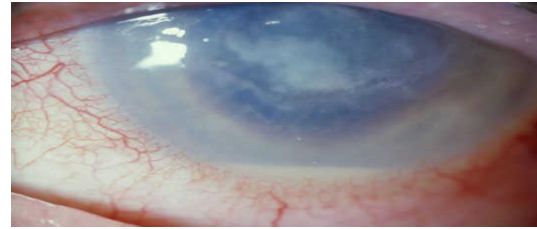


**3. Yüzeyel infeksiyonlar** → deri,  
otomikoz (eksternal otit → A.niger)...

# Aspergillozun Klinik Şekilleri-2

## II. DOKU ZARARI/YABANCI CİSİM EŐLİK ETTİĞİNDE

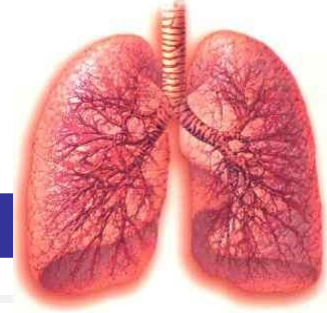
1. Keratit
2. Yanık yarası infeksiyonları
3. Osteomiyelit
4. Aspergilloma



## III. BAĐIŐIKLIĐI BASKILANMIŐ HASTALARDA

**İnvazif, dissemine infeksiyon**

# Akciğer Aspergillozu



## I. Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz (ABPA)

- **atopik** kişilerde bronşiyal alerjik reaksiyon
- **spor antijenlerine karşı** immunolojik reaksiyon
- özellikle → **astımlı, kistik fibrozlu** kişiler
- Spor koyu mukus içerisinde hapsolür ⇒ immunolojik reaks.
- en sık etken türler → A. fumigatus, A. flavus





# Akciğer Aspergillozu-2

## II. Aspergilloma :

- Akciğerlerde var olan **kavitede kolonizasyon**  
→**tüberküloz**, kist, bronşektazi, abse, karsinomatöz kavite
- sinüslerde de oluşabilir
- invazyon yoktur, çoğunlukla **apikal, tek taraflı** yerleşim
- mantar hifleri top yapar → **MANTAR TOPU**
- çoğu kişi asemptomatik , **hemoptizi** olabilir⇒ fatal
- ≥ % 10 olguda→ **spontan lizis**

# ASPERGILLOMA





# Akciğer Aspergillozu-3

## III. İnvazif Akciğer Aspergillozu

### a) Akut invazif Aspergilloz:

- en sık şekli, **mortalite**↑
- **İmmun yetmezliği** olanlarda
- Arter invazyonu/tromboz → pulmoner infarktlar
- **Kanla yayılım** → GİS, böbrekler, KC, beyin'de  
**abse ve nekrotik lezyonlar**



# Akciğer Aspergillozu-4

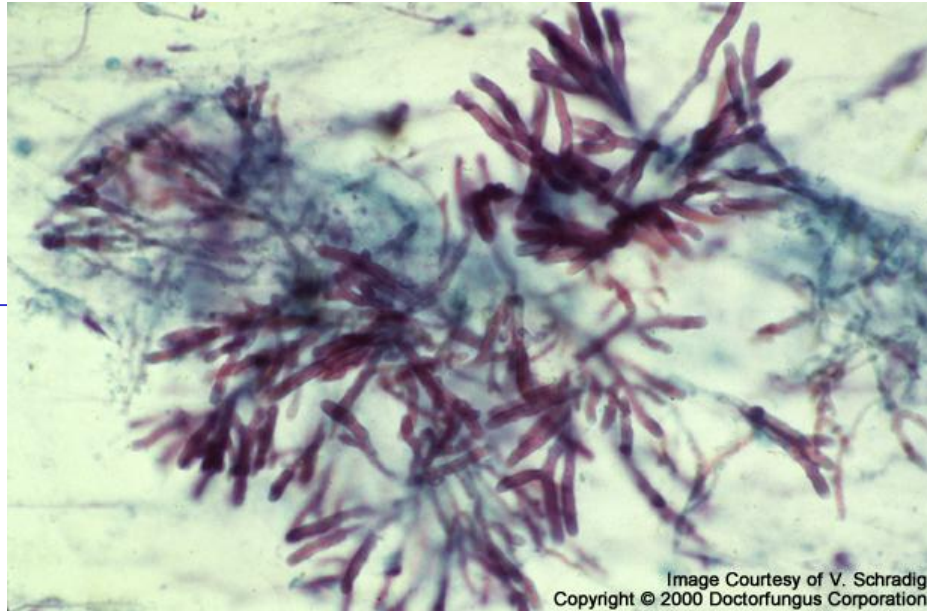
## **b) Kronik nekrotizan pulmoner Aspergilloz**

- orta/ileri yaşlardaki **kronik/önceden tedavi edilen Akciğer hastalığı** olanlarda → Tbc, D. Mellitus, alkolizm...
- plevraya sıçrama nadir, akciğer dışına yayılmıyor
- **Kavitasyon** sık → ***fungus topları gelişebilir !***

# Aspergillozda laboratuvar tanı

-**Klinik örnek** → balgam, BAL, cerahat, aspirat, **BİYOPSİ..**

**1) Direkt mikroskopik inceleme** → bölmeli, 4 $\mu$ m genişliğinde



dar açılı (dikotom) dallanan  
parallel/radyal uzanan hifler

**DİKKAT: %3-17 başka küf**

# Aspergillozda laboratuvar tanı-2

## II) Kültür:

-Sabouraud dekstroz agar → sikloheksimidsiz!

-Czapek-dox agar, malt agar

**-Kan, idrar, BOS → nadiren izolasyon**

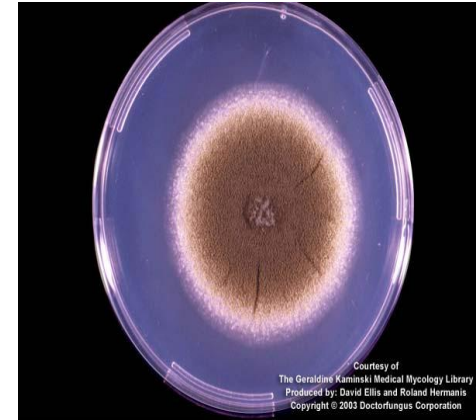
**-Pozitiflik dikkatle değerlendirilmeli**

→ **kontaminasyon?**

→ **solunum yolunda kolonizasyon yapabilir!**

**- BAL'dan izolasyon → immunsupresyonda önemli**

**-invazif aspergilloz → dokuda mantar invazyonunun gösterilmesi+ uyumlu pozitif kültür**





# Aspergillozda laboratuvar tanı-3

## III) Deri testleri:

**Alerjik bronkopulmoner Aspergilloz (ABPA)**'da yararlı:

- astım
- tekrarlayıcı akciğer infiltratları
- balgam ve kanda **eozinofili**
- balgam **kültürü (+)**
- serumda total **IgE**, spesifik IgE ve IgG ↑
- öksürükle çıkan **mukus tıkaçlarında hifler ve dejenere eozinofiller** (Charcot-Leyden kristalleri)



# Aspergillozda laboratuvar tanı-3

## IV) İnvazif aspergillozda vücut sıvılarında markırlar:

### a) Galaktomannan antijeni

- **Serum** (idrar, BAL, BOS) → lateks aglütinasyon, **ELISA**
- Risk altındaki hasta düzenli monitorize edilmeli → haftada iki

### b) (1→3)-β-D-glukan

- Aspergillus dahil **birçok mantarın hücre duvarında**

(Kriptokokkoz ve zigomikoz tanısını sağlamaz)

**Bu Testler yalancı (+)/(-) olabilir → tek başına tanıda kullanılmaz !!**





# Aspergillozda laboratuvar tanı-4

---

## **V) Moleküler yöntemler:**

- En sık **PCR**
- **Henüz standardizasyon sağlanamadı**
- **Rutin kullanımda henüz önerilmemektedir**

# Aspergilloma'nın tanısı

- **Radyoloji** → **hilal**
- Balgam **kültürü** sıklıkla (+)
- Hastaların çoğunda aspergillus **antikoru** (+)



# Aspergillozun tedavisi/korunma

- ◆ ABPA → **kortikosteroid**
- ◆ Aspergilloma → **cerrahi rezeksiyon**
- ◆ İnvazif aspergilloz → **antifungal** (**Aspergillus flukonazol Di**)  
**A. terreus → amfoterisine Di**

## **Korunma:**

- hava filtrasyonu
- inşaat/odada bitki bulunmaması
- ziyaretçi ↓ , profilaktik antifungal



# Mukormikoz=Zigomikoz

-Çevrede ↑, çok hızlı üreyen, ↑ spor yapan küfler:

**Rhizopus, Rhizomucor, Absidia, Mucor,**

**Cunninghamella, Saksena**

-En sık etken → **R. arrhizus**

-Bulaşma: **a) İnhalasyon** ⇒ **nazal sinüsler**, akciğerler

**b) deriden inokülasyon**

-Majör predispozan faktörler:

**DM, diğer metabolik asidozlar, yanıklar, nötropeni**

- Kan damarlarını invaze ederler → **tromboz, infarkt, nekroz**

# Zigomikozun klinik şekilleri

## ◆ Rinoserebral: **En sık görülen şekli!!**

- **kontrosüz diabetik ketoasidoz**, nütropenik lösemililer
- hızlı ilerler⇒ **fulminan**
- **nazal mukoza →sinuslar →orbita →damak →BEYİN**





# Zigomikozun klinik şekilleri-2

- ◆ **Pulmoner:** - aspirasyon, hematojen, inhalasyon
  - nekroz → **kavitasyon** → **mantar topu gelişebilir**
- ◆ **Gastrointestinal:** - ağır **malnutrisyonlu** YD'larda
  - GİS'de nekrotik **ülserler**
- ◆ **Kutanöz:**- geniş yanıklılar, diabetliler, kortikosteroid alanlarda travma sonrası
- ◆ **Dissemine:**- öz. Pulmoner infeksiyonlu nötropeniklerde
  - **beyin tutulumu sık**

# Zigomikozun laboratuvar tanısı

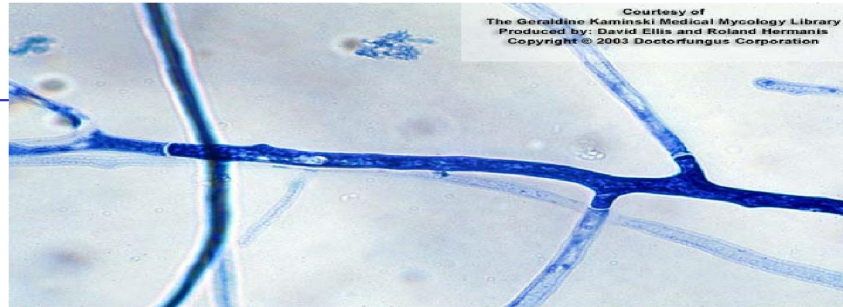
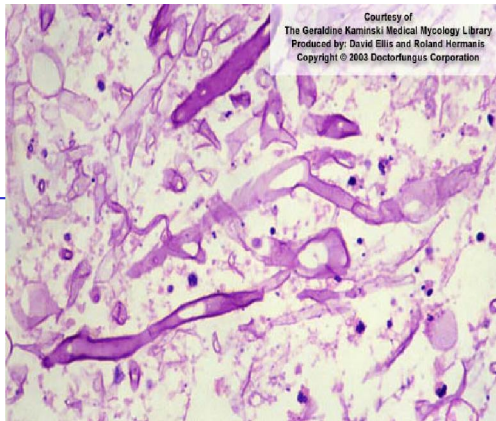
-**Örnek:** cerahat, balgam...

En uygun → **biyopsi:** kurumamalı, hızlı ulaştırılmalı,

**formalin içinde olmamalı, zedelenmemeli**

-**Direkt Mikroskopi** → karakteristik hif yapısı

**septumsuz, geniş**



# Zigomikozun laboratuvar tanısı-2

**-Kültür:** Rutin mikolojik besiyerlerinde iyi/hızlı üreme  
dikkatle değerlendirilmeli

→ **sık laboratuvar kontaminantı**







# Zigomikozun tedavisi

---

- Altta yatan **nedenin kaldırılması**
- İnfekte dokunun **cerrahi** olarak uzaklaştırılması
- **Antifungal** tedavi ( Amfoterisin B)



# Hiyalohifomikoz

---

- **Aspergillus'a benzer bulaş/klinik tablo**

→İmmunkompetanlarda alerji, sinüzit, otomikoz..

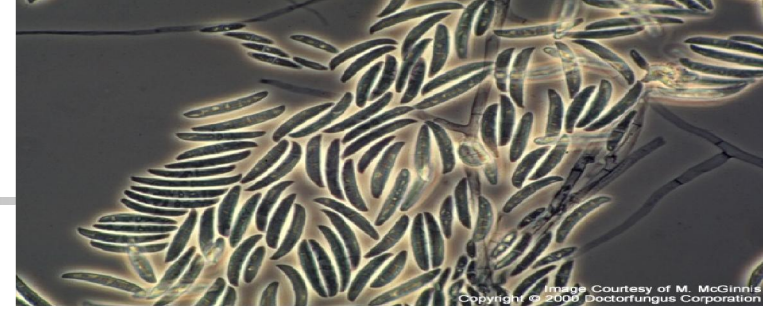
→İmmunsupreselerde invazif enfeksiyon

Etkenler: **Fusarium , Scedosporium apiospermum**

**Acremonium, Penicillium, Scopulariopsis**

**Paecilomyces**

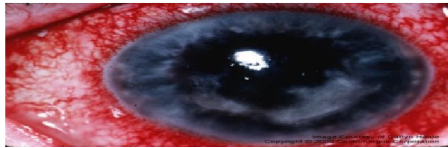
# Fusarium cinsi



- toprak, bitkiler, hastane sularında

- En sık etken: **F.solani, F.oxysporum, F.moniliforme**

- En sık → **korneal infeksiyon** ⇒ 2006'da yumşak kontakt lensi



kullananlarda **salgın**, >100 kişi

- endoftalmit, yanık yara kolonizasyonu, osteomiyelit, sinüzit...

- immunsupresse kişilerde **dissemine infeksiyon** → deride lezyonlar

- **damar invazyonu** → nekroz → %70 olguda **nekrotik ülserler**

- dissemine infeksiyonda **yüksek oranda kandan izole edilir!!**

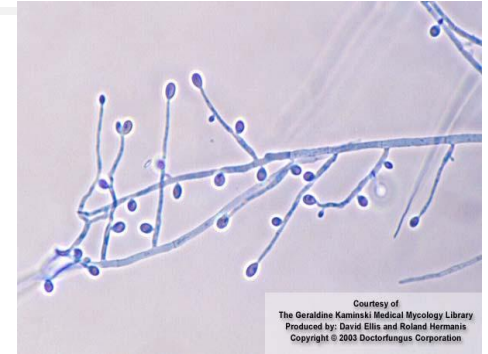
# Scedosporium apiospermum

- eşeyli şekli **Pseudallescheria boydii**
- Sıcak bölgelerde yaşayanlarda → **ömiçetoma**
- İkinci sık tutulan bölge → **akciğerler** ⇒ *pnömoni*

kavite varlığında *mantar topu*

kronik akciğer hastalığında *kolonizasyon*

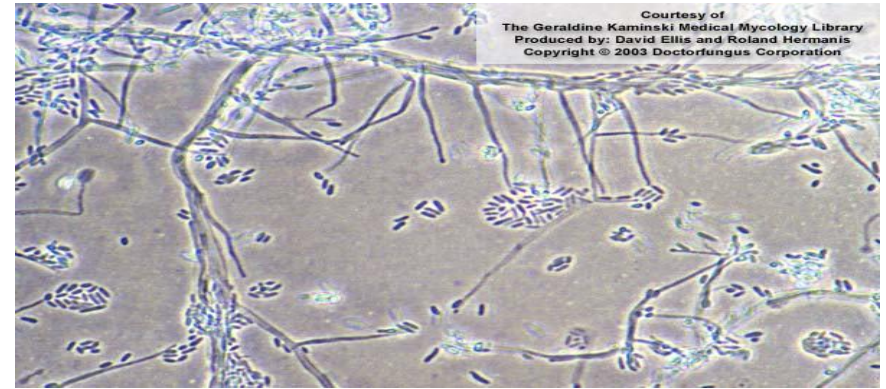
- immunsupreselerde → **dissemine infeksiyon**
- Kan damarlarını invaze eder
- **suşların çoğu Amfoterisin B'ye dirençli!**



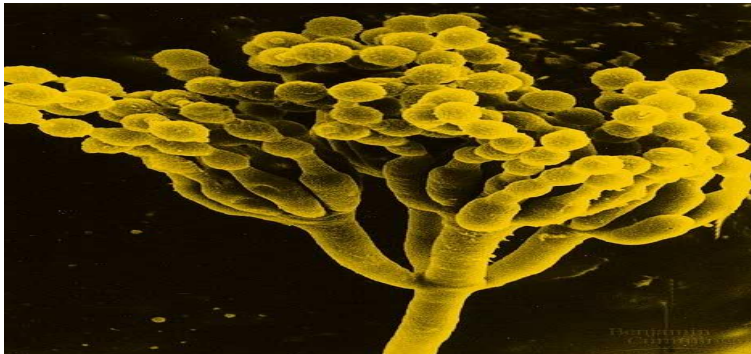
Courtesy of  
The Geraldine Kaminski Medical Mycology Library  
Produced by: David Ellis and Roland Hermanis  
Copyright © 2003 Doctorfungus Corporation

# Hiyalohifomikoz-diğer etkenler

- ◆ **Acremonium** → ömiçetoma  
onikomikoz  
keratit.



- ◆ **Penicillium** → **saprofit türler sıklıkla kontaminant !**  
( *gerçek patojen* → *P. marneffe*)

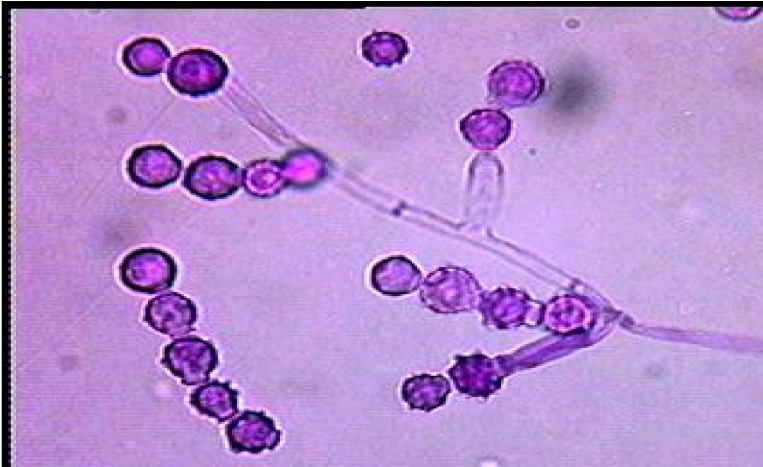


# Hiyalohifomikoz-diğer etkenler-2

## ◆ Scopulariopsis: onikomikoz

sinonazal infeksiyon

nötropeniklerde fatal dissemine infeksiyon





# Feohifomikoz

---

-> 100 küf mantarı, **hücre duvarında melanin** bulunur

-Etkenler → **Alternaria, Bipolaris, Curvularia**

**Exophiala, Exerohilum, Phialophora**

**Cladophialophora, Curvularia, Wangiella**

**Scedosporium prolificans**

-Bulaş: kırsal alanda travma → **subkutan** infeksiyon

inhalasyon → en sık **paranasal sinüs** infeksiyonu

- **dissemine infeksiyon, serebral infeksiyon.....**

# Feohifomikoz-2





# Feohifomikoz-tanı

-Örnek →cerahat, kazıntı, biyopsi

Direkt mikroskopi → **pigmentli septumlu hifler**

kültür → 30°C'de **1-3 hafta** inkübasyon

**Hemokültür → S. prolificans %80 olguda pozitif**





# Feohifomikoz-tedavi/korunma

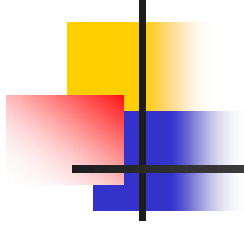
---

- **Cerrahi + antifungal** (amfoterisin B)
- **Scedosporium prolificans birçok antifungale dirençli !**
- Serebral feohifomikoz → öldürücü, antifungal etkisi ↓
- **Erken tanı önemli**
- **travmadan korunmalı** → çıplak ayakla gezilmemeli  
kol/bacak örtülmeli

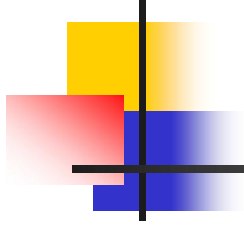


# Antifungaller

---



- \* **Ökaryot !**
- \* **Sayıları antibakteriyel maddelerden daha az !**
- \* **Araştırmaları uzun süreli !**
- \* **Maliyet !**



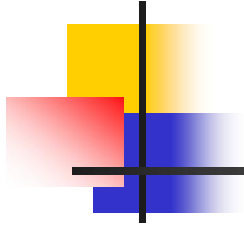
- **Sistemik fungal infeksiyonların insidensi** ↑
- **Etkenlerin spektrumundaki deęişiklik**
- **Antifungal direncin yaygınlaşması**
- **Tedavide kullanılacak antifungalın seçimi**

- 
- **1982 NCCLS (CLSI) → Alt komite**

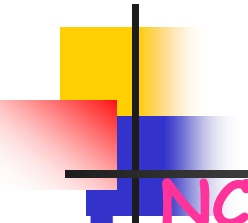


## **1985 NCCLS M20-CR**

- **Standart yöntem makrodilüsyon**
- **Sentetik besiyeri**
- **Antibakteriyal duyarlılık deneyleri için geliştirilen stok solüsyon hazırlama ve dilüsyon yöntemlerinde minör değişiklikler**



- **1992 → M27-P**
- **1995 → M27-T**
- **1997 → M27-A**
- **2002 → M27-A2**



NCCLS. Reference method for broth dilution  
antifungal susceptibility testing of yeasts;  
Approved standard-second edition. NCCLS document  
M27-A2. Wayne, PA, 2002.



**Candida suşları (C. glabrata dahil)**  
**Cryptococcus neoformans**



- **NCCLS. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; Approved standart. NCCLS document M38-A. Wayne, PA, 2002.**



**Aspergillus türleri**

**Fusarium türleri**

**Rhizopus türleri**

**Pseudallesheria boydii**

**Sporohtrix schenckii (miçel formu)**

**Diğer fırsatçı patojen küfler ??**



## **Polyenler**

**Amfoterisin-B (1950'ler)**

**Nistatin**

**Pimarisin**

**Natamisin**

## **Triazololler**

**Flukonazol (1980'ler)**

**Itrakonazol (1980'ler)**

**Bifonazol**

**Ketokonazol(1980'ler)**

**Ekonazol**

**Klotrimazol (1970'ler)**

**Mikonazol (1970'ler)**

**Tiyokonazol**



**Morfolinler**

**Amorolfin**

**Alilaminler**

**Naftifin**

**Terbinafin(1990'lar)**

**Nükleozid analogları**

**5-Fluorositozin(1970'ler)**

**Tiyokarbamatlar**

**Tolsiklat**

**Tolnaftat**

**Griseofulvin (1960'lar)**

## Yeni antifungaller

\* Vorikonazol

\* Ravukonazol

\* Posakonazol

→ İkinci kuşak triazololler

2000'ler

## Kandinler

- Anidulafungin
- Kaspofungin ( Cancidas<sup>®</sup>) (2000'ler)

Sordarinler

Nikkomisin-Z

Piradimisinler

Liposomal nistatin(Niyotran<sup>®</sup>)

# POLYENLER

## Etki mekanizması

Mantar hücre duvarının asal sterolü olan ergosterole bağlanarak hücre duvarında aköz porlar oluşturup, zarın seçici geçirgenliğini bozarak fungusid etki gösterirler. Katyonlar ve nükleoproteinler → hücre dışına → metabolizma bozulur ve hücre ölümü.

- \*Oksidatif zarar
- \*Birincil ve ikincil direnç nadir, ikincil direnç daha çok kanser hastalarında.

\* **Pseudallecheria boydii, Scopulariopsis,  
Fusarium,**

**Candida guilliermondii, C.lusitaniae, T.beigelii,  
için primer direnç bildiriliyor (Amp-B)**

- \* **Amp-B sistemik tedavide altın standart olarak kabul ediliyor.**
- \* **Nefrotoksik etkisi var.**
- \* **Bu nedenle Amp-B nin lipozomlara inkorporasyonu ile Amp-B + kolesterol kompleksleri oluşturuldu (1990'lar).**
- \* **Amp-B lipit kompleks (ABLÇ,Abelcet)**
- \* **Amp-B kolloidal dispersiyon (ABCD,Amphocil)**
- \* **Liposomal Amp-B (AmBisome)**

## ■ **Nanosferik Amp-B**

**Bir başka taşıyıcı sistem biyolojik olarak parçalanabilen **nanopartikül** gibi polimerik bileşikler.**

**Bu yapıdaki lipid nanosferler → saflaştırılmış soya fasülyesi yağı- yumurta kaynaklı lesitinden oluşur.**

**Lipid nanosferler → 25-50 nm kalınlığında, retikuloendotelyal sistemde düşük düzeyde emilime uğrama ve inflamasyon alanında iyi dağılma özelliğine sahipler.**

**Bu şekilde hazırlanan nanosferik amp-B bileşiği=**

**NS-718 (Nippon Shinyaku Co.Ltd.,Japonya)**



**Nanosferik amp-B'nin, *C.neoformans***

**infeksiyonlarında amp-B'nin diğer bileşiklerinden daha fazla in-vitro etkinliği olduğu;**

- ***A.fumigatus*'un NS-718'e diğer liposomal amp-B formlarından daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.**



## ■ Direnç gelişimi

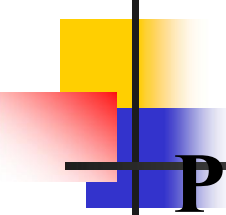
**Mantar hücresi hücre duvarındaki ergosterol miktarını azaltarak direnç geliştirebilir. Ancak 30 yıllık kullanımlarına rağmen amp-B ve nistatine direnç gelişimi nadirdir.**

**Dirençli izolatlarda bulunan değişmiş sterol yapılarına nistatinin düşük oranda bağlandığı görülmüştür.**

- **Daha önce polyen tedavisi veya sitotoksik kemoterapi görmüş olma, amp-B ye direnç gelişmesinde önemli.Örneğin daha önce bir başka polyen olan nistatini kullanmış olma bu hastada dirençli suşların seleksiyonunu sağlıyor.**

**Flukonazol ve amp-B dirençli suşların HIV ile infekte hastalardan izole edilmesinin sebebi , bu hastaların uzun süre azol grubu ile antifungal profilaksi alması.**

- **Daha önce azol grubu antifungallerle tedavi görmüş hastalarda( Candida spp. ve C.neoformans'da) hücre duvarı komponentlerinin değişmesine bağlı olarak amp-B ye direnç gelişebilir.**



**Polyen direncinin genetik temeli sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır. *S.cerevisiae* pol genleri ile polyen direnci arasında ilişki gösterilmiştir.**

**CMR 1999; 12:501-517.**

## AZOLLER

### Etki mekanizması

**Mantar hücre duvarındaki ergosterolün sentezinde rol oynayan ve ERG 11 geni tarafından kodlanan sitokrom p-450 bağımlı 14-alfademetilaz enzimini inhibe ederek 14-alfa demetilaz basamağını durdururlar.**

**Bunun sonucunda hücre duvarında ergosterol yerine metillenmiş bir sterol olan lanosterol birikir.**

**Lanosterol - 14 metil grubu → Ergosterol**

- **Yüksek konsantrasyonda çok çabuk etki ;  
ergosterol sentezinin inhibisyonuna ek olarak,  
direkt membran fosfolipitlerine bağlandığı da  
varsayılıyor.**

- **Düşük konsantrasyonda pseudohif oluşumunun  
inhibisyonu**

**Hücre duvarında doymamış yağ asitleri bulunan  
hücreler → imidazollere duyarlı !**

- \* **Mantarlar + Gr (+) bakteriler → duyarlı**
- \* **Gr (-) bakteriler + memeli hücreleri → dirençli**

## DİRENÇ GELİŞİMİ (Biyokimyasal temeli)

### 1. Hedefte (14 $\alpha$ -demetilaz enziminde) deęişiklik.

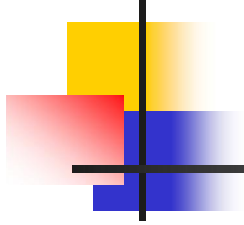
Baęlanma bölgesinde değişikliğe yol açan mutasyonlar olabilir,enzim hala aktiftir ancak azollerin afinitesi azalır ve bağlanma gerçekleşmez.

### 2. Sterol biyosentezinde deęişiklik

$\Delta^{5(6)}$  desaturazda deęişiklik

Bu değişiklik sonucu membranda ergosterol yerine 14 $\alpha$ -metil fekosterol birikir. Sterol kompozisyonu veya fosfolipidlerde değişiklik (fosfolipid/esterlenmiş sterol oranı değişir = membran geçirgenliği azalır) , azollere geçirgenlik azalır.

### 3. Hedef enzimin hücre içi konsantrasyonunun azalması ve spesifik efflux pompalarının aşırı sentezlenmesi→efflux pompası aktif hale geçer.



**Bir başka direnç gelişimi,**  
**4. 14-alfa-demetilaz enzimi aşırı sentezlenirse,**  
**membranda ergosterol miktarı yükselir ve**  
**azollerin enzime ilgisi azalır (C.glabrata !).**  
**Flukonazol-ıtrakonazol arasındaki çapraz**  
**direnç bu yolla meydana gelir.**

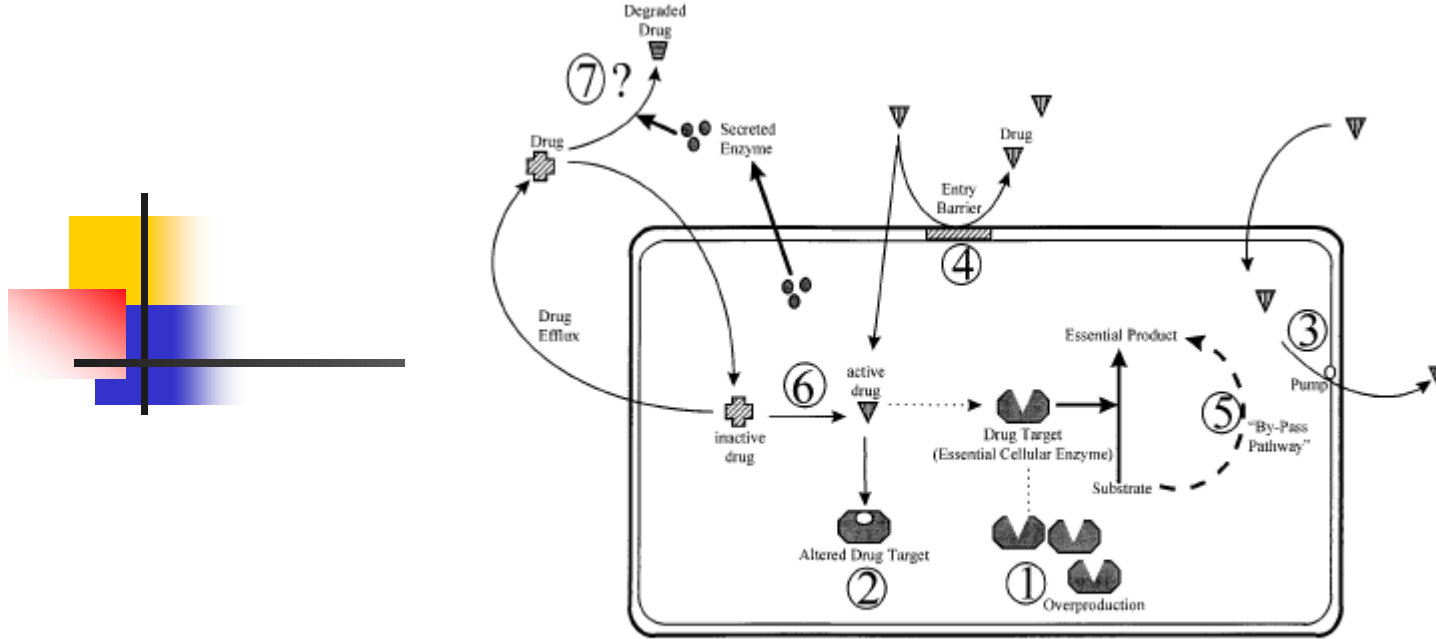


FIG. 3. Mechanisms by which microbial cells might develop resistance. 1, The target enzyme is overproduced, so that the drug does not inhibit the biochemical reaction completely. 2, The drug target is altered so that the drug cannot bind to the target. 3, The drug is pumped out by an efflux pump. 4, The entry of the drug is prevented at the cell membrane/cell wall level. 5, The cell has a bypass pathway that compensates for the loss-of-function inhibition due to the drug activity. 6, Some fungal "enzymes" that convert an inactive drug to its active form are inhibited. 7, The cell secretes some enzymes to the extracellular medium, which degrade the drug.

1. Hedef enzim aşırı sentezlenir, ilaç biyokimyasal reaksiyonu tamamen inhibe edemez.
2. Hedef bölge değişikliğe uğrar ve ilaç hedefe bağlanamaz.
3. İlaç efflux pompası ile dışarı atılır.
4. İlacın girişi hücre zarı/duvarı aşamasında engellenir.
5. İlacın aktivitesine bağlı olarak hücre, inhibisyonu engelleyecek bir yan yol geliştirmiştir.
6. İnaktif ilacı aktif forma çevirecek bazı fungal enzimler inhibe edilir.
7. Hücre dışına ilacı degrade edecek bazı enzimler salgılanır.



## Azol direncinin moleküler mekanizması

Çoklu ilaç direncini oluşturan moleküler mekanizmalardan en önemlisi farklı ailelerden enerji bağımlı efflux pompalarına ait membran proteinlerindeki değişikliktir.

Membran proteinleri ökaryot hücrede,

### 1.ATP Bağlayıcı Kaset ailesi (ABC)

C.albicans'da tanımlanan Candida Drug Resistance(CDR)1-2 genlerinin kodladığı proteinler bu ailedendir.

CDR1 geninin kodladığı protein flukonazol, itrakonazol, ketokonazol direnci ile ilişkili.

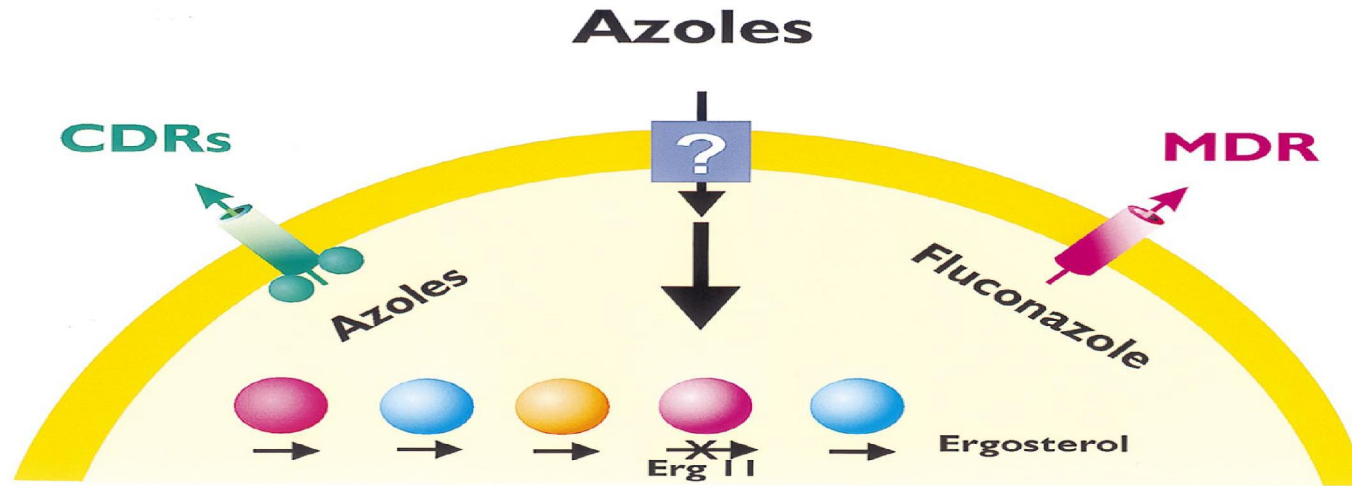
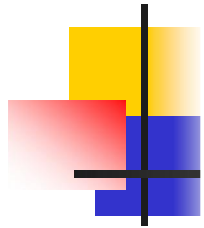


---

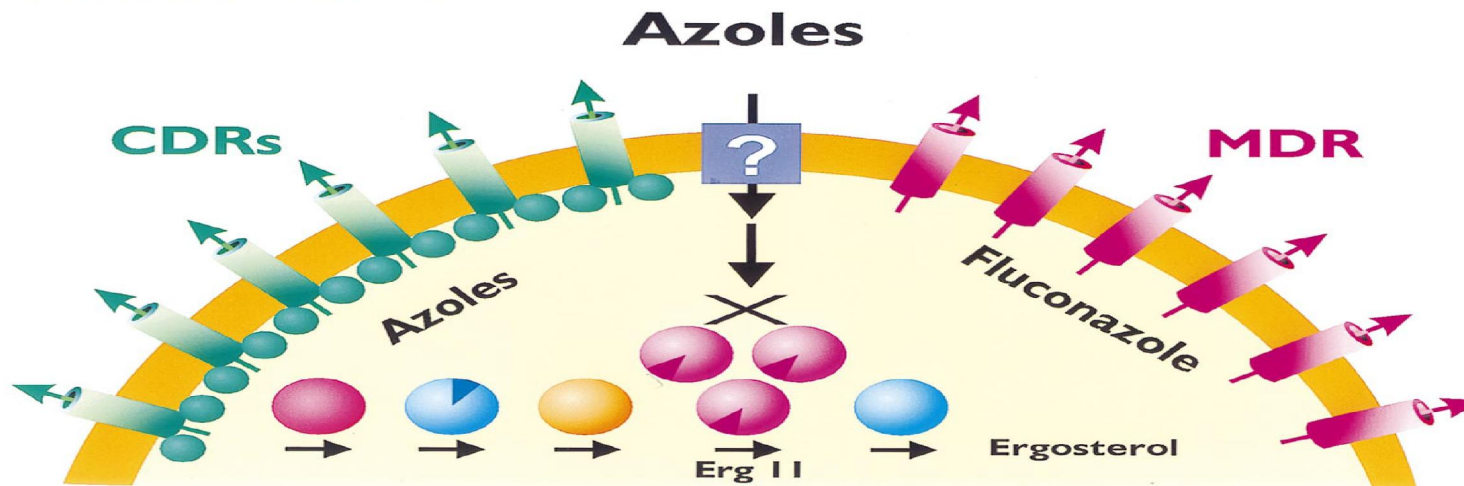
## 2. Majör Kolaylaştırıcı Aile (Major Facilitator Superfamily; MFS) proteinleri.

**C.albicans Multi Drug Resistance (CaMDR1) geni C.albicans türlerinde tanımlanmıştır. C.albicans'da son yıllarda tanımlanan FLU1 ile CaMDR1 geni benzer. Bu genin bulunduğu suşlar flukonazol ve sikloheksimite dirençli.**

# SUSCEPTIBLE



# RESISTANT



# 5-FLUOROSİTOZİN (5-FU)

**Etki mekanizması**

**Sitozin permeaz → hücre içine alınım**

**Sitozin deaminaz → 5-FU ( 5 fluorourasil)**

**Pirofosforilaz → 5-fluorouridilik asit**

**Urasil fosforiboziltransferaz → fosforillenme**

**RNA'daki urasilin yerine geçerek protein sentezini inhibe eder.**

**5-FC aynı zamanda → fluoro deoksi üridin monofosfata da dönüşerek**

**Timidilat sentaz → İnhibe ederek timidin sentezini engeller → DNA sentezinde ve nükleer bölünmede gerekli !**

- **Etki alanı dar**
- **Özellikle C.neoformans (% 99) ve C.albicans'a etkili**
- **Sıklıkla tedavi sırasında ikincil direnç gelişir**
- **Bu nedenle Amp-B ile kombine tedavi önerilir**
- **Klinikte izole edilen Candida türlerinin % 10'u intrinsek dirençli; %30'unda sekonder direnç gelişiyor.**

# DİRENÇ GELİŞİMİ

İlacın hücre içine alınımının azalması ( permeaz aktivitesinin kaybı) *S.cerevisiae*-*C.glabrata*

5-fluoro üridilik aside dönüşümü sağlayan enzimatik aktivitenin kaybı(Bu blokaj sitozin deaminaz veya urasil fosforiboziltransferaz enziminin kaybı ile ilgili ve 5-FC'ne direnç gelişmesi için yeterli)



## MORFOLİNLER

---

\*  $\Delta^{14}$  redüktaz

\*  $\Delta^{3,4}$  izomeraz

**Enzimlerde inhibisyon  $\rightarrow$  lanosterolden metil grubunun ayrılması bloke edilerek membran kompozisyonunda bozukluk**



## ALİLAMİNLER

**Ergosterol sentezinde önemli bir enzim olan skualen epoksidazın işlevini inhibe ederek hücre duvarında skualen birikmesine ve hücre duvarının parçalanmasına neden olur.**

- **Dermatofitlere etkili, azol dirençli bazı C.albicans ve C.neoformans suşlarına yüksek aktivite gösteriyor**
- **İnsanlardan izole edilen patojen mantarlarda Henüz direnç bildirilmedi**



# GRİSEOFULVİN

**Dermatofit tedavisinde kullanılan ilk oral antifungal**

## **Etki mekanizması**

- \* Mikrotübül fonksiyonu ve hücre duvarı bileşiklerinin sentezini inhibe eder**
- \* Nükleik asit sentezini engeller**
- \* Mitozu metafaz safhasında durdurur (kolsişin benzeri etki)**  
**İlk olarak küçük bir miktar son derece basit ve enerji gerektirmeyen bir absorpsiyonla hücre içine alınır**  
**Bunun sonucunda mantar hücresinde total DNA ve fosfor miktarı artar.Lipid , K.h, protein, RNA miktarı değişmez**



## ULTRASTRÜKTÜREL ÇALIŞMA SONUÇLARI

- **Hifler şişer**
- **Sitoplazmik membran büzülür**
- **Endoplazmik retikulum organizasyonu engellenir**
- **Mitokondriler kaybolur**
- **Membran kalınlığı 3-4 kat artar**

**Direnç sorunu hala yok !**

# YENİ ANTİFUNGALLER

**Vorikonazol, posakonazol, ravukonazol**

**Etki spektrumları ve etki mekanizmaları diğer azoller ile aynı**

- **Özellikle flukonazole dirençli C.albicans, C.krusei ve C.glabrata suşlarına etkili**



**Avantaj ve gereklilik**

# KANDİNLER

**Ekinokandin-B nin sentetik türevleri**

**beta- (1,3)-D glukon sentetaz enzimini inhibe**

**ederek nükleik asit ve mannan sentezini engellemeksizin, asal hücre duvarı komponenti olan glukonun sentezini engellerler (Pseudohif şeklinde üremenin engellenmesi, hücre duvarında incelme, ana-yavru hücrenin ayrılamaması).**

**Kaspofungin → Özellikle polyen ve azol dirençli Candida türlerine ve Aspergillus türlerine fungisidal etkili**



**En büyük avantaj**

## DİRENÇ GELİŞİMİ

Laboratuvarıda oluşturulan mutant suşlarla çalışmalar var.

*S.cerevisiae*'de glukoz sentetaz, **FKS1** ve **RHO1** genleri tarafından kodlanıyor.

Bu m.o. da **FKS1** ile homolog olan **FKS2**'de var.

**FKS1** genindeki mutasyon lipopeptidlere yüksek düzey in-vitro dirençle ilgili, **FKS2**'deki mutasyon direnç yol açmıyor.

## SORDARINLER

Sadece mantar hücresindeki protein sentezinde rol oynayan “**elongasyon faktör 3**” ün keşfi ile bu hedefe yönelik antifungal bileşikleri geliştirilmeye başlandı.

Sordarinler yüksek düzeyde özgüllük gösteren protein sentezi inhibitörleri.

Azollere dirençli *Candida* türleri de dahil olmak üzere birçok *Candida* türüne etkili.

*C.parapsilosis*-*C.krusei* → dirençli



## NIKKOMİSİN-Z

**Mantar hücre duvarı polisakkariti olan **kitinin** biyosentezini engeller ve hücre duvarında kitin eksikliği ozmotik lizisle sonuçlanır.**

**Fungusidal olması ve azollerle sinerjistik etki göstermesi kombinasyon tedavisinde yeri olacağını gösteriyor.**

## ANTİFUNGAL DUYARLILIK DENEYLERİ NE ZAMAN UYGULANMALI ?

1. **AIDS'te gelişen orofaringeal kandidozda, tedaviye yanıt vermeyen Candida suşlarında flukonazol ve itrakonazole karşı**
2. **İnvaziv kandidozda, C.albicans dışındaki diğer Candida suşlarına tedaviyi yönlendirmek amacıyla**
3. **Epidemiyolojik çalışmalar (Belirli merkezlerde , belirli periyotlarda uygulanarak duyarlı-dirençli suş paterni belirlenmeli → ampirik tedaviyi yönlendirmek amacıyla)**