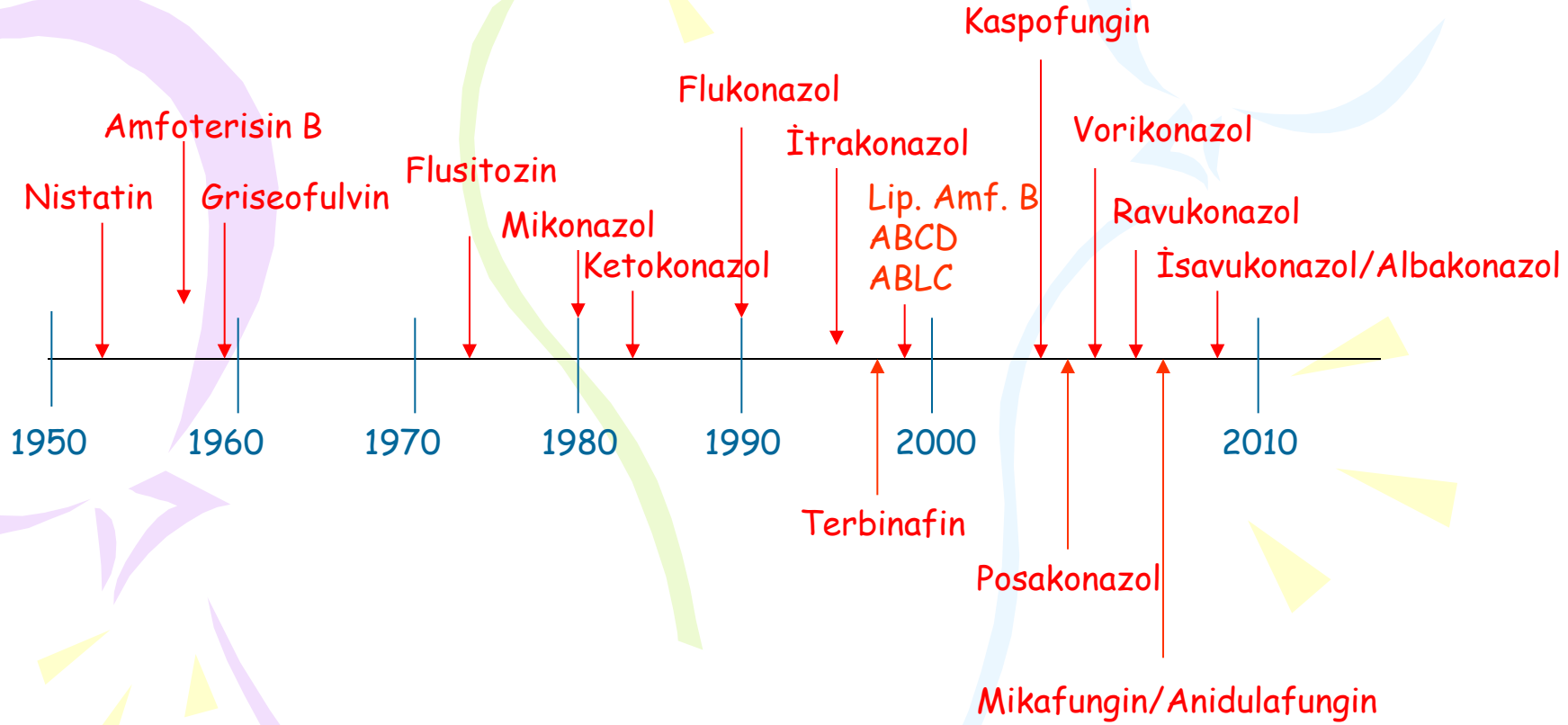


Mantar Sepsisinde Antifungal Tedavi

Dr. M. Bülent Ertuğrul

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Antifungal İlaçların Tarihsel Gelişimi



Antifungal İlaç Sınıfları I

➤ Alilaminler

- ✓ Terbinafin
- ✓ Naftidin
- ✓ Tolnaftat

➤ Azoller

✓ İmidazoller

- Mikonazol
- Ketokonazol
- Klotrimazol
- Mebendazol
- Isokonazol
- Sertakonazol
- Tiabendazol

✓ Triazoller

- Flukonazol
- Ravukonazol
- Vorikonazol
- Isavukonazol

Bifonazol
Butokonazol
Ekonazol
Fentikonazol
Oksikonazol
Sulkonazol
Tiakonazol

Itrakonazol
Posakonazol
Albakonazol
BAL 8567

Antifungal İlaç Sınıfları II

➤ Ekinokandin

- ✓ Kaspofungin
- ✓ Mikafungin
- ✓ Anidulafungin

➤ Poliyenler

- ✓ Amfoterisin B deoksikolat
- ✓ Amfoterisin B kolloidal dispersiyon
- ✓ Amfoterisin B lipid kompleks
- ✓ Lipozomal Amfoterisin B
- ✓ Nistatin

➤ Diğerleri

- ✓ Griseofulvin,
- ✓ KI
- ✓ Morfolinler
- ✓ Nükleozid analogları
- ✓ Flusitozin

Etki Mekanizmaları

Alilamin

Skualen epoksidazı inhibe eder

Azol

Ergosterol sentezini bozar

Ekinokandin

β 1,3 glukon sentezini bozar

Nükleozit analogu

Primidin metabolizmasını bozar

Poliyenler

Ergosterole bağlanır, permeabiliteyi artırır

Diğerleri

Griseofulvin

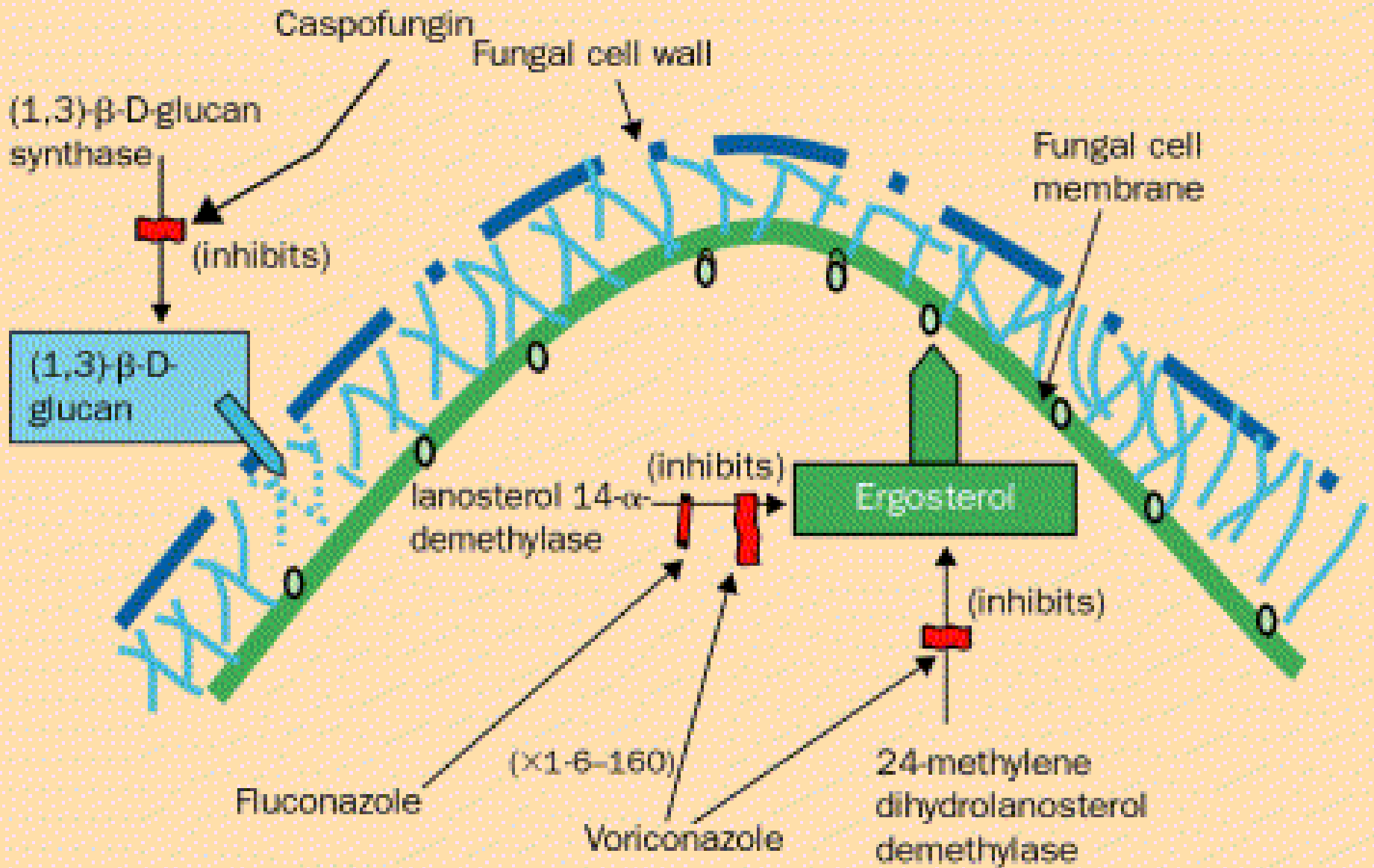
Mikrotübüller ile etkileşir

Satüre potasyum iyodür

Bilinmiyor

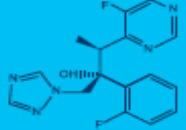
Morfolinler

Ergosterol sentezini bozar

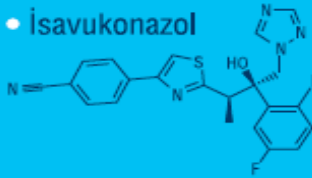


Azoller

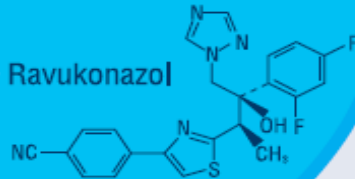
• Vorikonazol



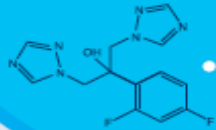
• İsavukonazol



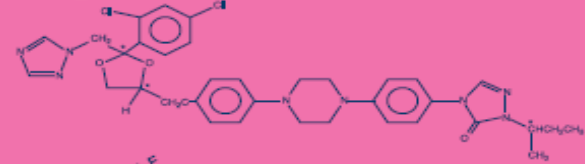
• Ravukonazol



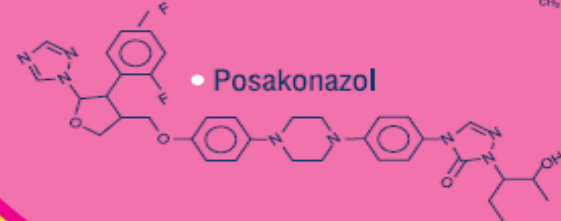
• Flukonazol



• İtrakonazol



• Posakonazol



• Aromatik halka yapısı



• İsobutil yapısı



• Triazololler^{1,2}

Flukonazol

- Kapsül, süspansiyon, İV infüzyon
- Plazma yarı ömrü 25-30 saat
- Dermatofitler, dimorfik mantarlar (*B.dermatitidis*, *C.immitis*, *H.capsulatum*, *P.brasiliensis*), bazı mayalar (*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis* ve *C.neoformans*)
- Flukonazol *C.krusei*'ye doğal direnç nedeniyle etkisizdir. (MİK 128 mg/dl'ye ulaşmaktadır)
- Flukonazolün *C.glabrata*'ya karşı etkinliği değişkendir. (MİK >32 mg/l)
- MDR proteini ile dışa atım (efflux) sadece flukonazole karşı gelişir

Klinik kullanım için İndikasyonlar:

- Mukozal, kutanöz ve sistemik kandidiyaz
- Kandida vajiniti
- Kriptokoksik infeksiyonlar
- Kemik iliği transplant alıcılarının profilaksisinde

Tudela R, Clin Microbiol Infect 2008

White TC, Clinical Microbiology Reviews 1998

İtrakonazol

Kapsül, oral solüsyon, İV infüzyon

Plazma yarı ömrü 20-30 saat

Dermatofitler, dimorfik mantarlar, küfler (*Aspergillus* spp., *Penicillium marneffeii*), mayalar (*Candida* spp., *C. neoformans*)

Klinik kullanım için indikasyonlar;

- Aspergilloz (Amf B'ye refrakter veya intolerans durumunda)
- Dimorfik mantarların etken olduğu sistemik mikoz
- Mukozal ve kutanöz kandidiyaz
- Dermatofitoz
- Subkutanöz mikoz (kromoblastamikoz, sporotrikoz)
- Pitriyazis versicolor

Posakonazol

FDA onayı

- ✓ İmmünsüprese hastalarda İFİ'in profilaksisi
- ✓ HIV (+) hastalarda orofaringiyal kandidiazis

+

Avrupa onayı

- ✓ Amfoterisin/ itrakonazole refrakter İFİ (aspergilloz, fusariosis, coccidioidomycosis)

Proflakside kullanımı

Çalışma Dizayını	Hasta grubu	Posakonazol	Karşılatırılan ilaç	Sonuç/Yorum
Randomize Çift kör Çok merkezli (Ulman et al. NEJM 2007)	Kİ Tx sonrası GVHD	200 mgx3/g n:301	Flukanzol (400 mg/g) n=299	Tüm IFI: P%5,F%9 (p:0.074) İA P%2,F%7 (p:0.006)
Randomize Açık Çok merkezli Cornely et al NEJM 2007)	Nötropenik hematolojik malignite hastaları	200 mgx3/g n:304	Flukanzol (400 mg/g) ya da itrakonazol (200 mgx2/g) n=298	Tüm IFI: P%2,F/I %8 (p<0.001) İA P%1,F%7 (p:0.01)

Kİ Tx: kemik iliği transplantasyonu, GVHD: graft versus host disease, F: flukonazol, P: posakonazol

İnvazif Mantar İnfeksiyonlarında Kullanımı

Çalışma Dizaynı	Hasta grubu	Posakonazol	Karşılatılan ilaç	Sonuç/Yorum
Çok merkezli Açık (Walsh et al. CID 2007)	İnvaziv Aspergillozis	800mg/g n:107	Diğer tedaviler n=86 (VKZ, Kaspofungin)	Klinik yanıt: P%42, kontrol %26 ($p<0.006$)
Açık (Van Burik et al CID 2006)	Zigomikoz	800mg/g n:91	—	Tam ya da parsiyel yanıt %60

Vorikonazol

Film kaplı tablet, liyofilize toz

Plazma yarı ömrü 6 saat

Dimorfik mantarlar, küfler, mayalar (*Candida spp.*,
C.neoformans, *Trichosporon spp.*)

Candida krusei ve *C.glabrata*'ya etkili

Klinik kullanım için indikasyonlar;

✓ Akut-kronik invazif aspergilloz

✓ Ağır invazif kandida infeksiyon (flukonazole dirençli)

✓ Ağır *Scedosporium apiospermum* ve *Fusarium spp.*
infeksiyonları

✓ İnvaziv aspergillozde konvansiyonel amfoterisin B'den daha etkin

➤ Kullanımı sırasında olası yan etkiler ve serum konsantrasyon değişiklikleri önemli dezavantajı

Ravukonazol

- Yapısal olarak flukonazol ve vorikonazole benzer, triazol
- Oral formu var, faz II çalışmaları
- p450 14 α -demetilaz inhibisyonu

Lanosterol → ergosterol sentezi inhibisyonu

- Etki gücü itrakonazol ile benzer. *Candida spp*, *C.neoformans*, *A.fumigatus*, dermatofitler ve esmer mantarlara etkili, *S.schenckii*, *P.boydii*, *Fusarium spp*, *Zygomycetes* grubuna etkisi sınırlı, *Aspergillus spp.* için MİK değerleri itrakonazole göre yüksek, dermatofitlere karşı etkinliği itrakonazolden 2-8 kat, flukonazolden 32 kat fazla

Poliyenler

Amfoterisin B

Nistatin

Mepartricin

Natamycin



Topikal



Amfoterisin B

- ✓ Tablet, oral süspansiyon, İV infüzyon
- ✓ Plazma yarı ömrü 24-48 saat
- ✓ *Aspergillus fumigatus*, *B.dermatitidis*, *Candida spp.*, *C.immitis*, *C.neoformans*, *H.capsulatum*, *S.schenkii*
- ✓ *Leishmania spp.*, *Naegleria* ve *Hartmanella*

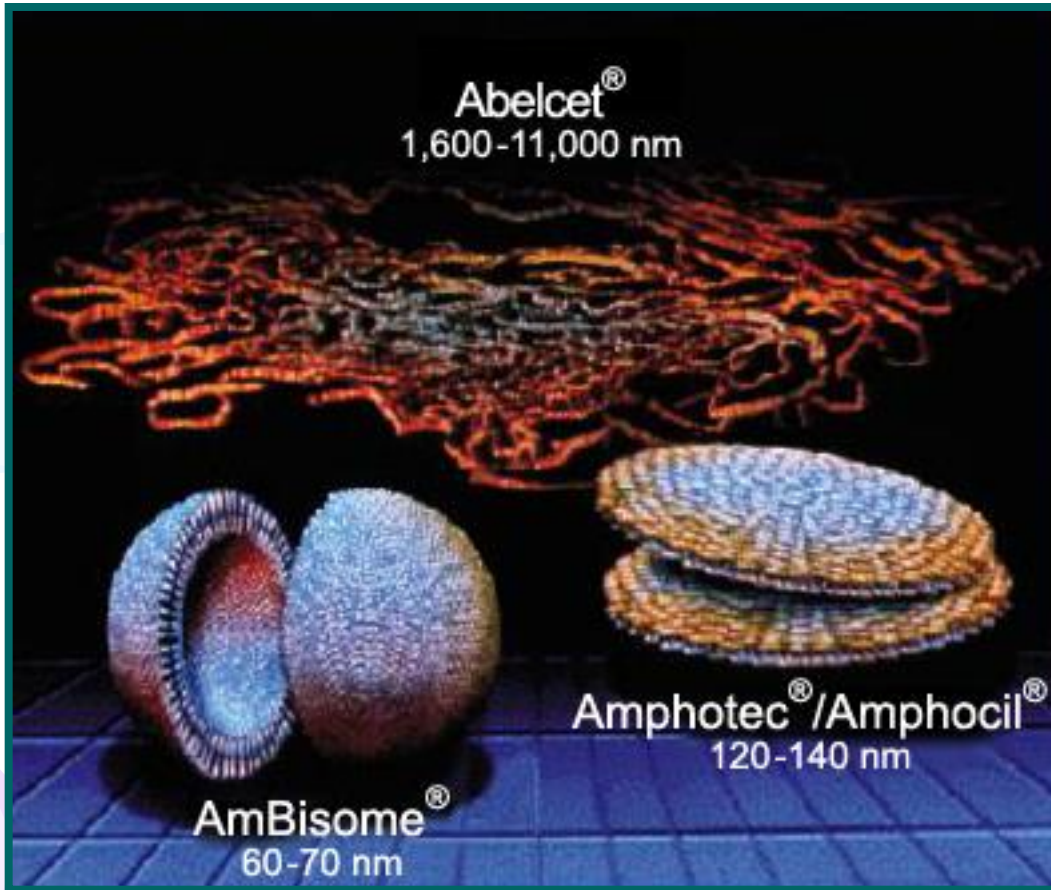
Amfoterisin B Formülasyonları

- Amfoterisin B deoksikolat
- Amfoterisin B kolloidal dispersiyon
- Amfoterisin B lipid kompleks
- Lipozomal Amfoterisin B

Lipid Formülasyonlu Amfoterisin B İndikasyonları

1. Amfoterisin B'ye refrakter veya intolerans gelişen sistemik mikozlar ve özellikle birincil aspergillozu olanlar,
2. Başlangıç serum kreatinin değerinin ≥ 2.0 mg/dL olması veya kreatinin klerensinin < 40 mL/dakika olması ve tedavi sırasında serum kreatininde artma (2.0 mg/dL'ye kadar) veya kreatinin klerensinde azalma (< 40 mL/dakika),
3. Birlikte birden fazla nefrotoksik ajanın kullanılması,
4. Amfoterisin B total dozunun 500 mg'a ulaşmasına karşın hastalığın ilerlemesi
5. Kullanım sırasında kontrol edilemeyen ve tolere edilemeyen ciddi reaksiyonlar olması (maksimum premedikasyona karşın kontrol edilemeyen ve ilacın verilmesini engelleyen infüzyonla ilişkili yan etkiler, maksimum elektrolit replasmanına karşın ağır hipokalemi ve/veya hipomagnezemi vb.)

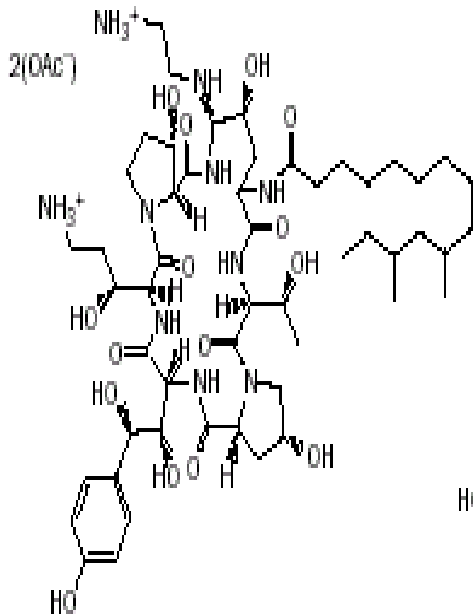
Lipid Formülasyonlu Amfoterisin B



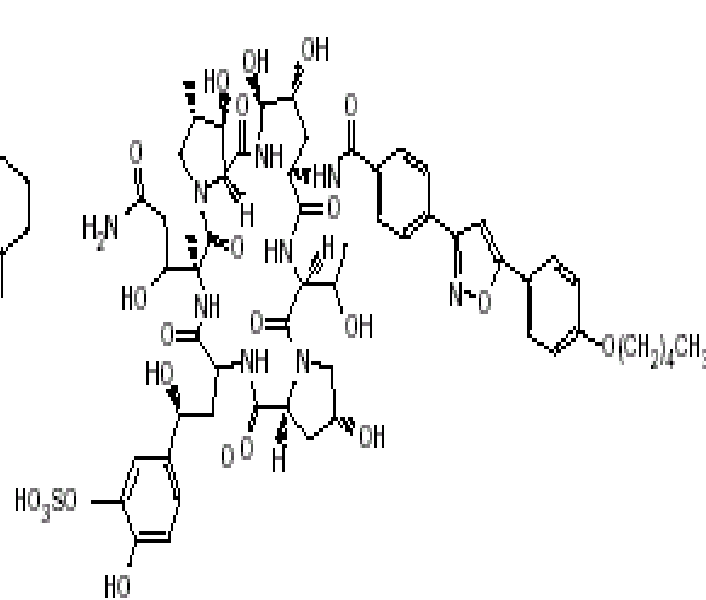
- AmBisome®: lipozomal amfoterisin B
- Abelcet®: amfoterisin B lipid kompleks
- Amphotec®/ Amphocil®: amfoterisin B kolloidal dispersiyon

Ekinokandinler

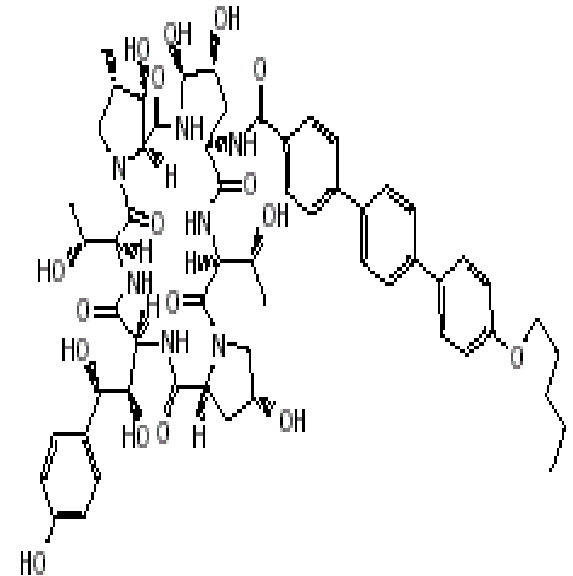
Kaspofungin



Mikafungin



Anidulafungin



Ekinokandinlerin Etkinlikleri

<u>Yüksek aktivite</u>	<u>İyi aktivite</u>	<u>Bazen aktif</u>	<u>İnaktif</u>
<i>C.albicans</i>	<i>C.parapsilosis</i>	<i>Coccidioides immitis</i>	<i>Zygomycetes</i>
<i>C.glabrata</i>	<i>C.gulliemondi</i>	<i>Blastomyces dermatididis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>C.tropicalis</i>	<i>A.fumigatus</i>	<i>Scedosporium spp.</i>	<i>Fusarium spp.</i>
<i>C.krusei</i>	<i>A.flavus</i>	<i>Paecilomyces varioti</i>	<i>Trichosporon spp.</i>
<i>C.kefyr</i>	<i>A.terreus</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>	
<i>P. carini</i>	<i>C.lusitaniae</i>		

Kaspofungin

Klinik kullanım için indikasyonlar:

- ✓ Amfoterisin B'ye yanıtızsız veya intolerans gösteren invazif aspergilloz
- ✓ Febril nütropenide empirik tedavide
- ✓ Kandida infeksiyonları; kandidemi, intraabdominal apse, peritonit, plevral infeksiyonlar, kandida özefajiti
- ✓ Geniş etki spektrumu nedeniyle kombinasyon tedavilerinde uygun bir seçenek

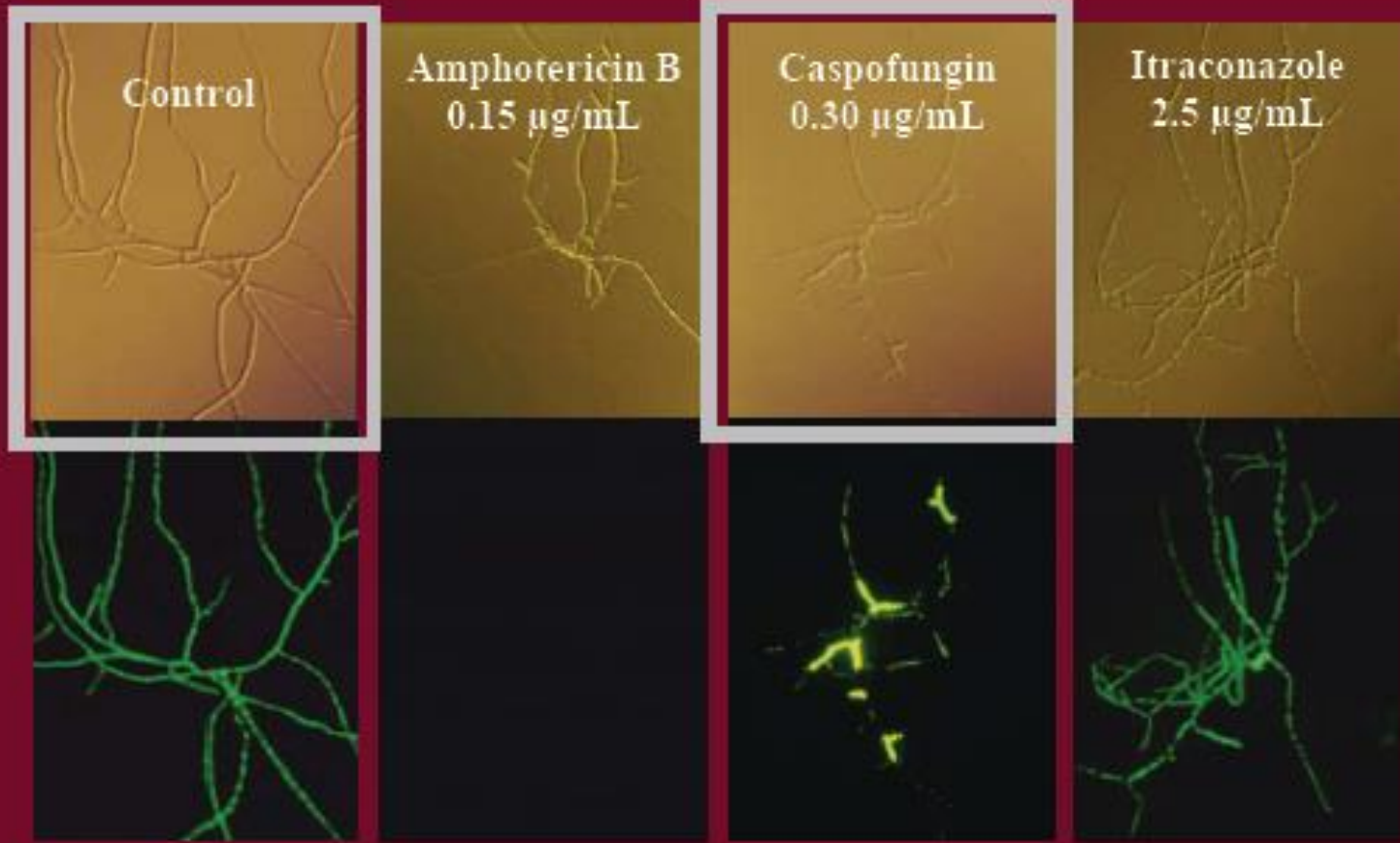
Gubbins PO, et al. *Infectious Disease Special Edition* 2003
Stone EA. *Clin Therapeutics* 2002
Denning DW. *Lancet* 2003
McCormack P, Perry CM. *Drugs* 2005

Kaspofungin

- ✓ Renal yetmezlik kinetiğini deęiřtirmez
- ✓ Başlıca KC'de hidroliz ve N-asetilasyon ile yıkılır
- ✓ Öldürme hızı amfoterisin B'den daha uzun (*Candida* spp.'lere fungusidal, *Aspergillus* spp.'lere fungostatik)
- ✓ Gebelikte C kategorisi içinde
- ✓ Diyaliz hastalarında diyaliz sonrası ek doz gerekmez

Minimum Efektif Konsantrasyon

Viable Stain — Caspofungin Halts Growth of *Aspergillus fumigatus*



Kaspofungin

Yan Etkiler;

- ✓ Baş ağrısı
- ✓ Ateş
- ✓ Döküntü
- ✓ Filebit
- ✓ Histamin salınımı
- ✓ Hemoliz
- ✓ Karaciğer enzimlerinde geçici yükselme

Etkileşim;

- ✓ Efavirenz, fenitoin, nevirapin, nelfinavir, deksametazon ile doz arttırmak gerekebilir (70 mg/gün)
- ✓ Dekstrozla geçimsizdir
- ✓ Rifampisin, takrolimus, siklosporin ile etkileşir

Anidulafungin

Species	No. tested	MIC (90%) ^a (μg/ml)		
		ANID	CASP	MICA
<i>C. albicans</i>	2869	0.06	0.06	0.03
<i>C. glabrata</i>	747	0.12	0.06	0.015
<i>C. tropicalis</i>	625	0.06	0.06	0.06
<i>C. krusei</i>	17	0.12	0.5	0.12
<i>C. parapsilosis</i>	759	2	1	2
<i>C. guilliermondii</i>	61	2	1	1
All <i>Candida</i>	5346	2	0.25	1

Anidulafungin

➤ *Candida* türlerine fungisidal

Species	No. of isolates	MIC range, $\mu\text{g/mL}$	MIC ₅₀ , $\mu\text{g/mL}$	MIC ₉₀ , $\mu\text{g/mL}$
<i>Candida albicans</i>	413	≤ 0.03 –0.25	0.125	0.25
<i>Candida glabrata</i>	275	≤ 0.03 –1	0.25	0.5
<i>Candida parapsilosis</i>	28	0.12 to >2.0	2	4
<i>Candida tropicalis</i>	58	0.06–2	0.25	0.5
<i>Candida krusei</i>	36	0.12–1.0	0.25	0.5
<i>Candida lusitanae</i>	10	0.125–2	0.5	2
<i>Candida guilliermondii</i>	9	1–4	4	...

Anidulafungin

➤ Aspergillus türlerine etkinliği iyi

Antifungal drug	MIC ₅₀ , µg/mL	MIC ₉₀ , µg/mL
Anidulafungin	≤0.03	≤0.03
Amphotericin B	0.5	1
Caspofungin ^a	0.06	0.25
Itraconazole	0.06	0.12
Voriconazole	≤0.03	0.12

Mikafungin

In-vitro etkinliği kaspofungine benzer

➤ *C.albicans*'in biyofilm tabakasına etkili

➤ Nötrofillerin fungisidal aktivitesini arttırıyor

Species	No. tested	MIC (90%) ^a (μg/ml)		
		ANID	CASP	MICA
<i>C. albicans</i>	2869	0.06	0.06	0.03
<i>C. glabrata</i>	747	0.12	0.06	0.015
<i>C. tropicalis</i>	625	0.06	0.06	0.06
<i>C. krusei</i>	17	0.12	0.5	0.12
<i>C. parapsilosis</i>	759	2	1	2
<i>C. guilliermondii</i>	61	2	1	1
All <i>Candida</i>	5346	2	0.25	1

Mantar Sepsisinde Etkenler

- Candida türleri
- Aspergillus türleri
- Mucor türleri
- Diğerleri

Hematojen Kandida İnfeksiyonları

- Kandidemi
- Endoftalmit
- Kateter ile ilişkili infeksiyonlar
- Septik tromboflebit
- Endokardit
- Artrit
- Osteomyelit
- Spondilodiskit
- Menenjit
- Piyelonefrit
- Pulmoner kandidiyazis
- Kronik dissemine kandidiyazis

Hematojen Olmayan Kandida İnfeksiyonları

➤ Yüzeyel infeksiyonlar

- ✓ Kutanöz kandidiyazis
- ✓ Orofarenks kandidiyazisi
- ✓ Vajinit

➤ Derin yerleşimli infeksiyonlar

- ✓ Özefagus kandidiyazisi
- ✓ Sistit
- ✓ Peritonit
- ✓ Trakeit/bronşit

EPIC II - Kandidemiler

- 14414 hasta
- 99 hastada kandidemi - 6.9/1000 hasta
- 61 hastada kandidemi, 38 hastada polimikrobiyal
- *Candida albicans*(70 hasta)
- Kandidemilerde mortalite %42.6

Epidemiyoloji - Kandidemi

- Son 20 yılda yapılan çalışmalarda
 - ✓ 0.1-3.7/1000 hastaneye kabul
 - ✓ 0.17-1.20/10000 hasta yatış günü
 - ✓ 1.12-94/1000 YBÜ'ne kabul
 - ✓ 2.80-22/10000 YBÜ yatış günü
- 2-8/10000 taburcu
- YBÜ-KDİ 3.veya 4.sırada

Eggimann P, et al. Lancet Infect Dis 2003
Fridkin SK, et al. Clin Infect Dis 2005
Trick WE, et al. Clin Infect Dis 2002

Nozokomiyal Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

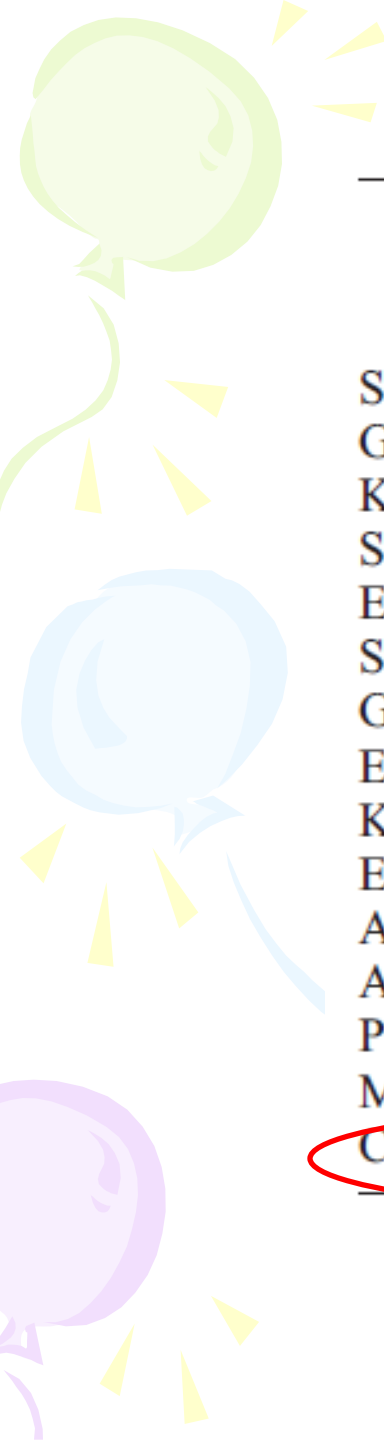
49 hastane, 3 yıllık periyot, 12 243 izolat

İZOLAT MORTALİTE
(%) (%)

1	Koagülaz negatif stafilokok	31.9	21
2	Staphylococcus aureus	15.7	25
3	Enterokoklar	11.1	32
4	<i>Candida</i> türleri	7.6	38
5	<i>Escherichia coli</i>	5.7	24
6	<i>Klebsiella</i> türleri	5.4	27
7	<i>Enterobacter</i> türleri	4.5	28
8	<i>Pseudomonas</i> türleri	4.4	33
9	<i>Serratia</i> türleri	1.4	26
10	Viridans streptokoklar	1.4	23

Causative agents of nosocomial bloodstream infections by year.

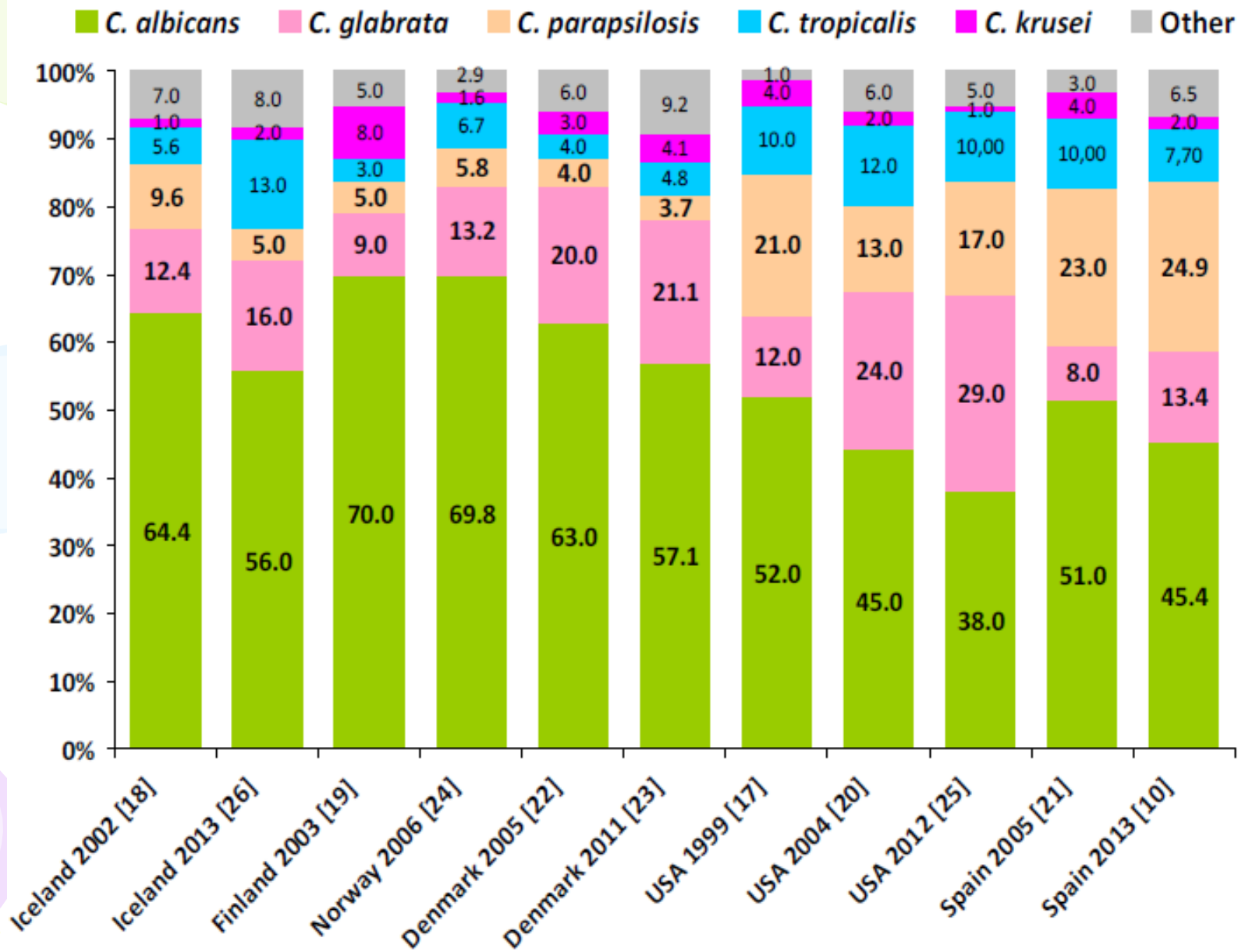
Organism	Number of organisms isolated by year						Total
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
Gram-positive							
MRSA	11	18	25	27	27	34	142
MRCNS	5	16	14	20	6	6	67
<i>E. faecium</i>	1	2	8	6	13	10	40
<i>E. faecalis</i>	4	5	10	5	8	6	38
<i>S. aureus</i>	4	7	4	2	-	1	18
CNS	3	-	1	3	-	-	7
Total	28	48	62	63	54	57	312
Gram-negative							
<i>Acinetobacter</i> spp	14	15	10	20	16	19	94
<i>K. pneumoniae</i>	2	4	2	8	12	14	42
<i>P. aeruginosa</i>	2	8	6	6	8	8	38
<i>E. coli</i>	6	3	4	4	11	9	37
<i>E. cloacae</i>	-	2	3	2	2	4	13
<i>S. maltophilia</i>	1	-	-	1	-	1	3
<i>P. mirabilis</i>	-	-	-	-	-	1	1
Total	25	32	25	41	49	56	228
Fungus							
<i>C. albicans</i>	1	6	2	9	10	11	39



	Tüm olgularda Septik atak sayısı (n = 48)
Septik Olgu Sayısı	44
Gram (+) bakteri	23
Koagülaz negatif staf.	13 (% 27,1)
S. aureus	7 (% 14,6)
Enterococcus spp.	2 (% 4,1)
Strep. Pyogenes	1 (% 2,1)
Gram (-) bakteri	16
Enterobacter spp	7 (% 14,6)
Klebsiella pneumonia	4 (% 8,3)
E. coli	2 (% 4,1)
Acinetobacter spp	1 (% 2,1)
Aeromonas spp.	1 (% 2,1)
Pseu. aeruginosa	1 (% 2,1)
Mantar enfeksiyonu	9
Candida spp.	9 (% 18,8)

Tablo5. İzole edilen sepsis etkenleri, sayı ve yüzdesi

Etken	Sayı (%)
Acinetobacter spp.	10 (13.1)
Candida spp.	5 (6.5)
<i>E.coli</i>	13 (17.1)
Enterobacter spp.	1 (1.3)
Enterococcus spp.(vankomisin duyarlı)	2 (2.6)
Enterococcus spp.(vankomisin dirençli)	1 (1.3)
Klebsiella spp.	4 (5.2)
Metisilin duyarlı KNS*	1 (1.3)
Metisilin dirençli <i>S.aureus</i>	9 (11.8)
Metisilin duyarlı <i>S.aureus</i>	4 (5.2)
<i>P.aeruginosa</i>	11 (14.5)
Pseudomonas spp.	6 (7.8)
Diğer	10 (13.1)



İnvasif Kandida İnfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

Konak

- İleri yaş
- Nötropeni
- Böbrek yetmezliği
- Yüksek APACHE II skoru (>15)
- Travma
- Yanık
- Barsak perforasyonu
- Kandida kolonizasyonu

Risk

- Kemoterapi
- Diyaliz
- Katater
- Antibiyotik kullanımı (>2 hf)
- Cerrahi (abdominal)
- Parenteral beslenme
- Yoğun akımda yatış (>7 gün)
- Allojenik HKN sonrası GVHD

Kandida skoru

≥ 7 gün yoğun bakımda kalan hastada

- Multifokal kolonizasyon 1 puan
- Parantral beslenme 1 puan
- Cerrahi geçirmiş olma 1 puan
- Ağır sepsis 2 puan

≥ 3 ise tedavi ver

(3 puan risk 4 kat, 4 puan risk 7 kat, 5 puan risk 10 kat)

Mantar Endokarditi İçin Riskler

- Konjenital veya romatizmal kapak hastalığı
- Prostatik kapak
- Uzun süreli santral venöz katater
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- IV madde bağımlılığı
- Kemoterapi, HIV gibi bağışıklığı baskılayıcı durumlar
- Önceden bakteriyel endokardit geçirme öyküsü
- Abdominal cerrahi
- TPN

Kandidemi

➤ Risk faktörleri ve skorlama geçerli

➤ Tedavi geciktikçe mortalite artar
(APACHE II >15 ise ve tedavi gecikirse mortalite %45)

✓ Tek şişede üreme varsa bile tedavi

❖ En erken *C.krusei* (20 saat), en geç *C.glabrata* (60 saat) ürer, *C.albicans* 30 ort. 30 saat

✓ Sistemik başla

✓ Katater varsa çıkart (?)

❖ Ekinokandin (özellikle kaspofungin) ve L-Amp-B alanlarda erken dönemde çıkarmanın mortalite üzerine etkisi yok

✓ Süre son negatif kan kültüründen ve klinik düzelmeden sonra 14 gün

❖ Daha önce var olan göz bulguları düzeldi ise tedavi kesilebilir

Nötropenik olmayan hasta

- Flokonazol
- Vorikonazol
- Anidulafungin
- Kaspofungin
- Kritik hasta ve önceden azol öyküsü varsa ekinokandin

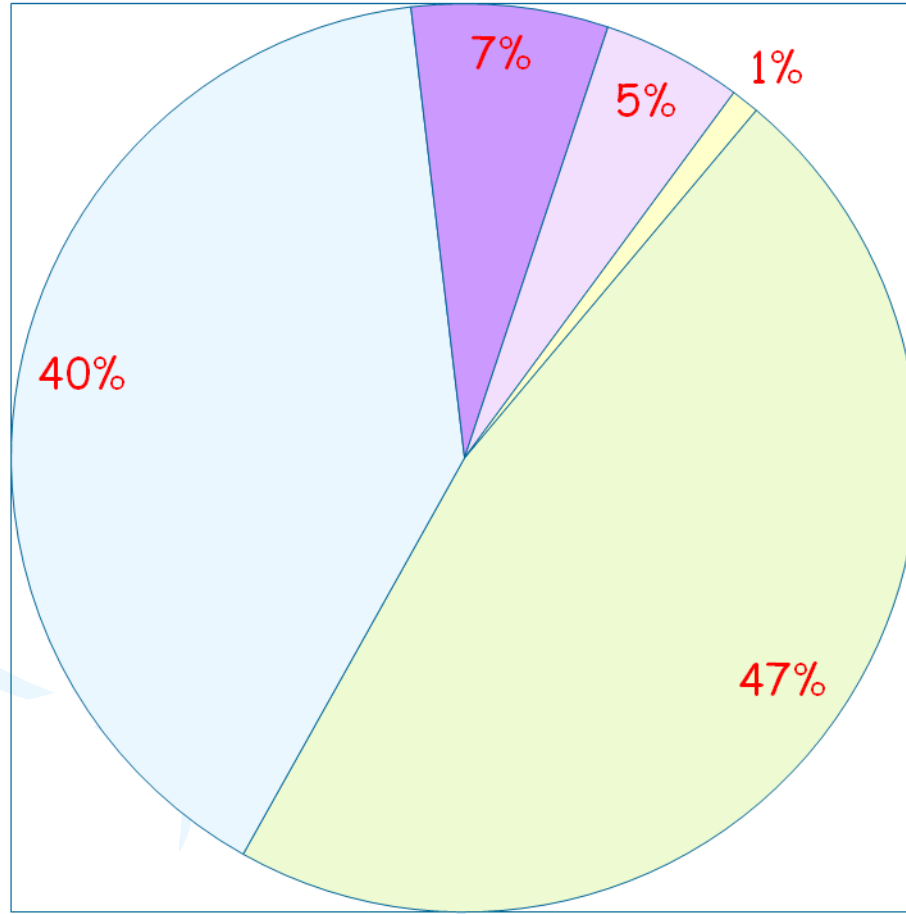
Nötropenik hasta

- Kaspofungin
- Anidulafungin (2012 Avrupa rehberinde yok, yerine mikafungin var)
- Lipozomal amfoterisin B (BII)
- Vorikonazol (BII)
- Flukonazol (CIII)

İnvazif Aspergilloz Risk Faktörleri

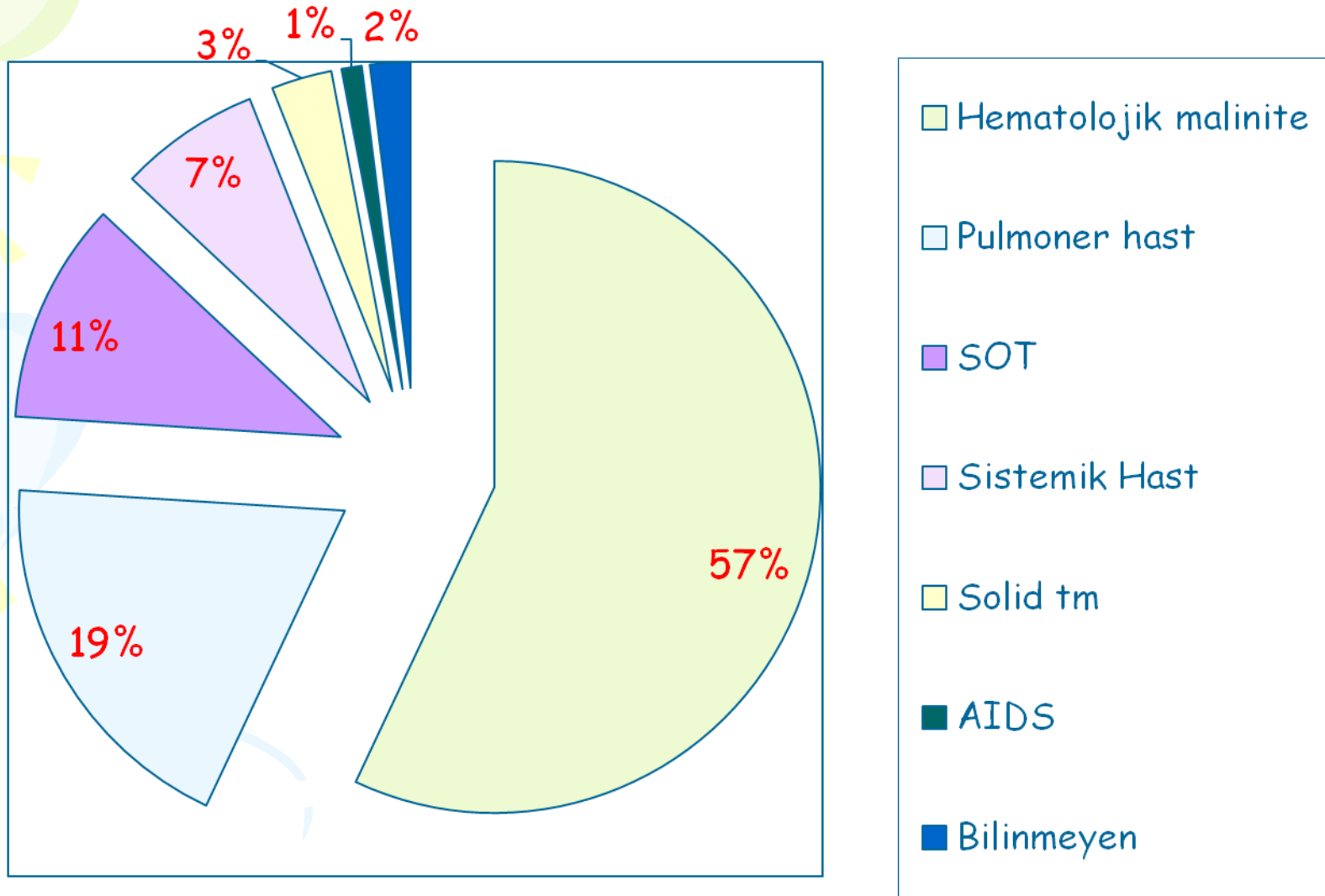
- Nötropeni
- Lenfoma
- Leukemia
- Transplantasyon
- Kronik granülomatöz hastalık
- Steroid kullanımı
- Yanık
- Alkolizm
- Major travma
- Karaciğer yetmezliği
- İV ilaç kullanımı
- Diabetes mellitus

Bölümler



- YBÜ
- Hematoloji
- Enfeksiyon
- Göğüs
- Göğüs Cerr

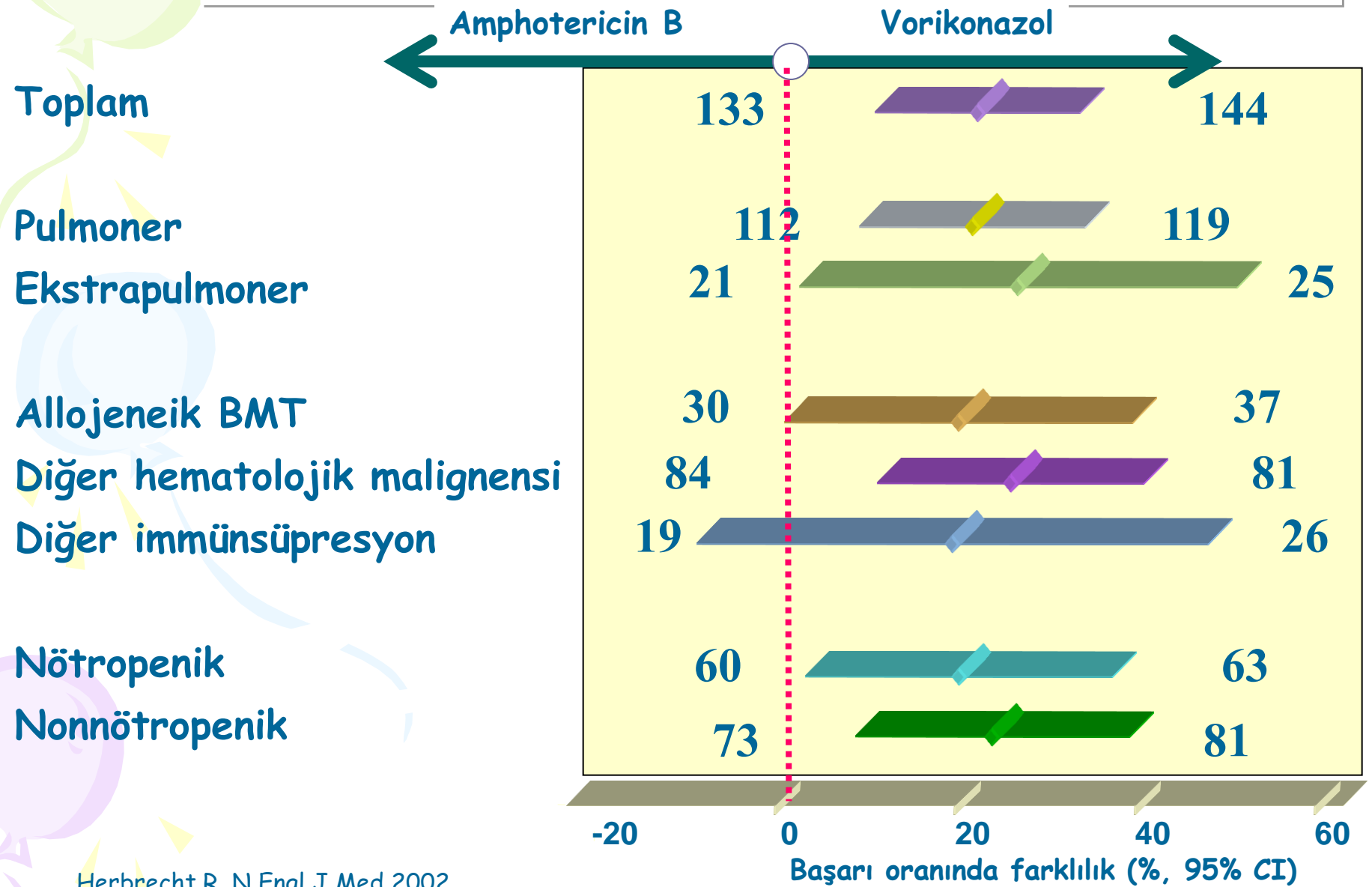
Hastalık



İnvazif Aspergilloz Tanısı

- Kültür (BAL, balgam, idrar, apse drenajı, cilt, derin doku-organ biyopsileri)
- Serolojik testler
- Histopatolojik inceleme
- Görüntüleme yöntemi

Vorikonazole vs Amfoterisin B Alt Gruplarda Etkinlik



Primer Tedavide L-Amp B

➤ Çift kör, L-Amp B 3 mg/kg ile 10 mg/kg karşılaştırması

	3 mg/kg	10 mg/kg
Hasta sayısı	107	94
Median süre (gün)	15	14
Yanıt (EOT), %	50	46
12. hafta sağkalım,%	72	59
Nefrotoksisite, %	14	31

Kaspofungin

Etki	Kaspofungin (N:556) %	Lip. AmB (N:539) %	p
Kanıtlanmış fungal infeksiyonda başarı	51.9	25.9	0.04
Ateş yanıtının alınması	41.2	41.4	>0.05
Yan Etkiler			
Nefrotoksisite	2.6	11.5	<0.001
İnfüzyona bağlı yan etkiler	35.1	51.6	<0.001
Yan etki nedeniyle ilacın kesilmesi	5	8	0.04
Toplam yan etki gelişimi	54.4	69.3	<0.001
En sık yan etkiler			
Klinik	47	59.6	<0.001
Ateş	17	19.4	
Kızarıklık	13.8	24.4	
Döküntü	6.2	5.3	
Baş ağrısı	4.3	5.7	
Laboratuar	22.5	32	<0.001
Azalmış potasyum	7.3	11.8	
Artmış kreatinin	1.2	5.5	
Artmış ALT	8.7	8.9	
Artmış AST	7	7.6	

Kaspofungin ilk gün 70 mg/gün sonrasında 50 mg/gün, Lip. AmB 3mg/kg/gün dozunda kullanılmıştır

Invazif Aspergilloz Tedavisi

	ECIL III	IDSA 2008	BSH2008
Vorikonazol	AI	AI	Önerilir
L-Amp-B	BI	AI	Önerilir
D-Amp-B	DI	-	Önerilmez AI
Kaspofungin	CII	Alternatif	
Mikafungin	-	Alternatif	
Posakonazol	-	Alternatif	
Itrakonazol	-	Alternatif	
Kombinasyon	DIII	Önerilmez BII	Önerilmez AI

Mukormikoz

Mucor spp.



- Rhizopus spp.



Mukormikoz Risk Faktörleri

➤ Diabetes mellitus

- ✓ Diyabetik ketoasidoz

➤ Kronik metabolik asidoz

- ✓ Renal yetmezlik
- ✓ Kronik salisilat zehirlenmesi

➤ İmmünsüpresyon

- ✓ Nötropeni
- ✓ Steroid tedavisi
- ✓ Organ veya KİT
- ✓ HIV infeksiyonu

➤ Deferoksamin tedavisi

➤ Demir birikimi

➤ Deri ve yumuşak doku

- ✓ Yanık
- ✓ Travma
- ✓ Cerrahi yara

➤ Diğerleri

- ✓ İV ilaç kullanımı
- ✓ Prematürite
- ✓ Beslenme bozukluğu
- ✓ Geniş spektrumlu antibiyotik

Mukormikoz ve Klinik

- Sinüs tutulumu %39
- Pulmoner %24
- Kutanöz %19
- Serebral %9
- GIS %7
- Dissemine %3
- Endokardit, peritonit, izole apseler

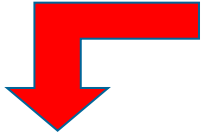
Mukormikoz klinik tanısı

- Klinik şüphe önemli
- Risk faktörleri olan hastada sinüzit, orbital kitle
- Ateş, baş ağrısı,
- Koku duyusu kaybı, yüzde duyu kaybı, fasiyal paralizi
- Akciğer grafisinde kama şeklinde infiltrasyon
- Yanık veya yara üzerinde siyah renk oluşumu

İnvaziv mukormikozda tedavi

Cerrahi debridman

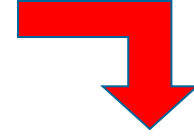
Renal fonksiyon normal



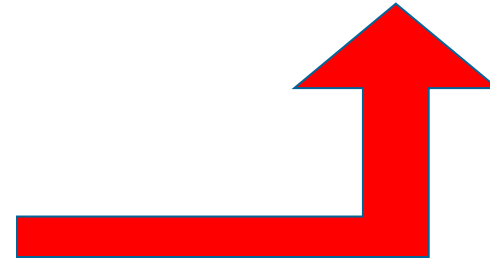
Lipozomal amfoterisin B
<3 mg/kg/gün iv
ya da
Amfoterisin B lipid kompleks
>5 mg/kg/gün iv

Tedavi yetersizliği/intolerans
ya da
Stabil hastanın taburculuğu durumunda

Bozulmuş renal fonksiyon



Posakonazol 800 mg/gün po



Sonuç

- ❖ Fungal infeksiyon tanı ve tedavisi ciddi sorunlar içeriyor
- ❖ Anifungal ilaçlar günümüzde en hızlı gelişen alan
 - Seçenekler 10 yıl öncesine göre belirgin artmış
 - Ancak uygun kullanımın belirlenmesi için daha fazla çalışmaya gerek var

Teşekkür Ederim

