

Sistemik Antifungal İlaçların Güvenilirliği

Kamer Gündüz

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

Sistemik antifungal ilaçlar mantar infeksiyonlarının tedavisinde başlıca kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların güvenilirliği irdelenirken neden oldukları yan etkiler ve allerjik reaksiyonlar, diğer ilaçlarla etkileşimleri, gebelikte ve çocukluk çağında kullanımları tartışılmıştır. Sistemik antifungallerin tümünde en sık bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal sisteme ait yan etkiler gözlenir. Hepatit nadir gözlenen ciddi bir yan etkidir. Sistemik antifungallere bağlı ürtiker, morbilliform erüpsiyonlar, anafaksi, eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz gelişebilir. Sitokrom p-450 enzim sistemi ile etkileştikleri için bazı ilaçlarla kullanımları kontrendikedir, bazılarında ise doz ayarlaması gerekir. Gebelik süresince hiçbir sistemik antifungal kullanımı önerilmezken, laktasyon döneminde flukonazolün verilebileceği bildirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antifungal ilaçlar, sistemik, güvenilirlik, yan etkiler, allerjik reaksiyonlar, ilaç etkileşimleri

Gündüz K. Sistemik antifungal ilaçların güvenilirliği. TÜRKDERM 2003; 37: 294-301

Summary

Systemic antifungals are the principal drugs that are used in the treatment of fungal infections. In order to evaluate the safety of these drugs; their use during pregnancy and childhood, drug interactions, allergic reactions and side effects were discussed. The most common side effects are related to gastrointestinal system such as nausea, vomiting and diarrhea. Hepatitis is a rare but serious side effect, and skin reactions like anaphylaxis and urticaria, morbilliform eruptions, erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis may develop with the use of systemic antifungals. Since some interfere with cytochrom p-450 system, concomitant use with certain drugs are contraindicated and some require readjustment of dose. None of the systemic antifungals should be used during pregnancy but only fluconazole has been reported to be safe during lactation.

Key Words: Antifungal drugs, systemic, safety, side effects, allergic reactions, drug interactions

Gündüz K. Safety of systemic antifungal drugs. TÜRKDERM 2003; 37: 294-301

Mantar infeksiyonlarında sistemik tedavi 1950'li yıllarda griseofulvinin keşfi ile başlamıştır. 1970'lerde bir azol olan ketokonazol, daha sonra triazololler flukonazol ve itra-konazol ile bir allilamin olan terbinafin kullanıma girmiştir. Bugün tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bu ilaçların, her sistemik kullanılan ilaç gibi yan etkileri vardır. Allerjik reaksiyonlara neden olabilirler ve çeşitli ilaçlarla etkileşirler. Bu nedenle sistemik antifungal tedaviye başlamadan önce hastaların özgeçmişleri ve kullandıkları ilaçlar iyice sorgulanmalıdır.

Burada sistemik antifungal ilaçların güvenilirliği irdelenirken, yan etkileri, allerjik reaksiyonlar ve ilaç etkileşimleri gözden geçirilecek; çocukluk çağında ve gebelikte kullanımları tartışılacaktır.

Sitokrom P-450 Enzimleri:

İlaç etkileşimlerini daha iyi anlayabilmek için sitokrom P-450 enzim sistemini tanımak gerekir. Sitokrom P-450 izoenzimleri hem içeren bir grup proteindir. Karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulumunda

Alındığı Tarih: 29.11.2002 **Kabul Tarihi:** 25.06.2003

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Kamer Gündüz, Merkez Efendi Mah. İzmir Cad. No: 300/3 Manisa
Tel: 0. 536. 354 78 22, Fax: 0. 236. 237 02 13, e-mail: turankamer@yahoo.com

Not: Bu konu daha özet şekliyle 3-7 Eylül 2002 tarihinde Kapadokya'da düzenlenen XIX. Ulusal Dermatoloji Kongresinde sunulmuştur.

en yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Aynı zamanda ince barsak hücrelerinde yüksek; böbrekler, akciğer ve beyinde de düşük oranda mevcuttur. Bugün en azından 12 sitokrom P-450 gen ailesi ve 31 fonksiyonel gen ürünü tanımlanmıştır. İnsanlarda ilaçların metabolizasyonunda rol alan başlıca sitokrom P-450 izoformları CYP 3A4, CYP 2D6, CYP 1A2, CYP 2C9 ve CYP 2C19'dur. CYP 3A4 karaciğer ve barsaktaki sitokrom enzimlerinin %60-70'ini oluşturur. Bazı ilaçlar birden fazla izoform ile metabolize olabilirler. Yine bazı ilaçlar substratı olmadığı bir enzimi indükleyebilir, ya da inhibe edebilir¹. Tablo I ve II'de CYP 3A ve CYP 2C enzimleri ile etkileşen pratikte sıkça reçetelenen bazı ilaçlar yer almaktadır.

Griseofulvin

Griseofulvin mitozu metafaz evresinde durdurmak suretiyle etkisini gösteren, dermatofitlere etkili fakat maya ve bakterilere etkisiz, penisilin türlerinden elde edilen dar spektrumlu bir antibiyotiktir². Yemeklerle veya hemen sonra oral olarak alınması önerilir. Özellikle yağlı gıdalar ile birlikte alınması gastrointestinal sistemden emilimini artırır³. Griseofulvin uzun yıllardır tinea kapitis, korporis ve kruris tedavisinde kullanılmaktadır. Onikomikoz tedavisinde 6-12 aylık kullanım gerekmekte, buna karşın şifa oranı düşük, nüks oranı yüksek olmaktadır².

Yan etkiler

En sık bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal

Tablo I: CYP 3A enzimi ile etkileşen bazı ilaçlar⁸.

CYP 3A substratları	CYP 3A'yı indükleyenler	CYP 3A'yı inhibe edenler
Alprazolam	Deksametazon	Diltiazem
Astemizol	Fenobarbital	Eritromisin
Busipron	Fenilbutazon	Flukonazol (yüksek dozda)
Busulfan	Fenitoin	Fluoksetin
Digoksin	Griseofulvin	İndinavir
Eritromisin	Karbamazepin	İtrakonazol
Felodipin	Kortizol	Ketokonazol
Flukonazol (kısmi)	Prednizon	Klaritromisin
İndinavir	Primidon	Mikonazol
İtrakonazol	Rifabutin	Nifedipin
Ketokonazol	Rifampisin	Omeprazol
Kinidin		Propoksifen
Loratadin		Simetidin
Lovastatin		
Mikonazol		
Midazolam		
Nifedipin		
Pimozid		
Prednizon		
Rifampin		
Ritonavir		
Sildenafil		
Simvastatin		
Sisaprid		
Takrolimus		
Terfenadin		
Triazolam		
Vinkristin		
Varfarin		

yan etkiler gözlenir. Hastaların %20-50'sinde baş ağrısı geliştiği bildirilmiştir. Santral sinir sistemi ile ilişkili diğer yan etkiler arasında baş dönmesi, uyku ya meyil ve konfüzyon yer alır. Porfirin metabolizmasını değiştirerek fotosensitiviteye neden olabilir, buna bağlı olarak fotoallerjik reaksiyonlar ve porfiri kutanea tardanın alevlenmesi bildirilmiştir^{2,4}.

Allerjik reaksiyonlar

Nadir olmakla birlikte griseofulvine karşı allerjik reaksiyonlar gelişebilir. Ürtiker, morbiliform döküntü, eritema multiforme ve toksik epidermal nekroliz gibi deri reaksiyonları yanısıra, immun mekanizma ile gelişen lökopeni, nefroz ve hepatit bildirilmiştir^{2,4}.

İlaç etkileşimleri

Griseofulvin sitokrom P-450 enzimlerinin güçlü bir indükleyicisidir. Bu nedenle varfarin ile birlikte kullanıldığında, varfarinin serum düzeyini düşürerek anti-koagülan etkiyi azaltır. Aynı şekilde oral kontraseptiflerle birlikte alındığında, düzensiz kanamalara ve kontrasepsiyon yetersizliğine yol açabilir^{2,4}.

Griseofulvin alkolün etkisini artırır, taşikardi ve kızarma gözlenir⁴.

Fenobarbital gibi barbitüratlar ise griseofulvinin etkinliğini azaltırlar^{2,4}.

Takip

Uzun süreli kullanımda, periyodik olarak karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), renal ve hematopoetik testler yapılmalıdır⁵.

Ketokonazol

Ketokonazol fungostatik etkili imidazol grubu bir antifungaldir; etki mekanizması diğer azoller olan flukonazol ve itrakonazol ile aynıdır. Azol grubu bu antifungaller, mikrozomal sitokrom p450 enzimi olan 14- α -demetilaz enzimini inhibe ederek, mantar hücre membranında lanosterolün ergosterole dönüşümü engellerler. Sonuçta biriken 14-a-metilsteroller hücre membran aktivitesini bozarak mantar hücrelerinin büyümesini engeller².

Ketokonazol vücutta büyük oranda yıkıma uğradığından, renal ve biliyer yolla atılan miktar azdır. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması pek gerekmemektedir⁶.

Yan etkiler

En sık bulantı, kusma, anoreksi ve dispepsi gibi gastrointestinal yan etkiler gözlenir. Yüksek dozlarda kortizol sentezini azaltarak yorgunluk, halsizlik, strese karşı tolerabilite azlığı gibi hipoadrenalizm bulgularına; testosteron sentezini azaltarak ise impotans ve jinekomastiye neden olur^{2,4}.

Tablo II: CYP 2C enzimi ile etkileşen bazı ilaçlar⁸.

CYP 2C substratları	CYP 2C'yi indükleyenler	CYP 2C'yi inhibe edenler
Amitriptilin	Deksametazon	Amiodaron
Diazepam	Fenobarbital	Disulfram
Diklofenak	Karbamazepin	Flukonazol
Glipizid	Rifampin	Fluvastatin
Gliburid		Mikonazol
İbuprofen		Omeprazol
Mefenamik asit		Ritonavir
Naproksen		Zafirlukast
Fenitoin		
Piroksikam		
Propranolol		
Terbinafin		
Tolbutamid		
Zafirlukast		

Ketokonazol kullanan hastaların yaklaşık 10 binde birinde gelişen hepatitin idiyosenkratik bir reaksiyon olduğu düşünülmektedir. İlacı bir aydan uzun süre kullananlarda ve kadınlarda hepatotoksisite riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Karaciğer hasarı sadece enzimlerin yükselmesi şeklinde asemptomatik olabilir ya da semptom verebilir. Hepatit semptomları başladıktan sonra da ilacı kullanmaya devam edenlerde ölüm bildirilmiştir^{3,5}.

Allerjik reaksiyonlar

Ketokonazol kullananlarda ürtiker ya da morbiliform erüpsiyon gelişebilir. Nadir olarak nefeste daralma ve anksiyete ile birlikte anafilaksiyi andıran olgular bildirilmiştir. Bildirilen olgular hafif seyirli olup ya kendiliğinden ya da antihistaminiklerle iyileşmiştir⁴.

İlaç etkileşimleri

Ketokonazolün emilimi için asit ortam gerekir, bu nedenle ilaç antiasitlerle (alüminyum hidroksit, magnezyum hidroksit gibi), H₂ blokerlerle (simetidin, ranitidin, famotidin gibi) ve asit pompa inhibitörleri (omeprazol, lansoprazol) ile alındığında emilimi azalır^{1,4}.

Ketokonazol sitokrom p-450 enzimini inhibe ederek etki gösterir, bu enzim ile katabolize olan ilaçlarla birlikte kullanıldığında bu ilaçların serum düzeyleri yükselir. Özellikle terfenadin, astemizol, sisaprid ve kinidin ile alınırsa kardiyak aritmilerle hayatı tehdit edebilir. Yine kinidin ile kulak çınlaması, sülfonilüre grubu antidiyabetiklerle hipoglisemi, siklosporin ile renal toksisite, kalsiyum kanal blokerleri ile ödem, midazolam ve triazolam ile sedasyonda artış, fenitoin ile baş dönmesi ve ataksi gözlenir⁴.

Ketokonazol kendisi de karaciğerde sitokrom P-450 enzimi ile metabolize olur. Bu enzimleri indükleyen ilaçlarla birlikte alınırsa plazma konsantrasyonları düşerek etkinliği azalır. Fenitoin, rifampisin, rifabutin, izoniazid ve karbamazepin ketokonazolün etkinliğini azaltır⁴.

Takip

Ketokonazol ile tedaviye başlamadan önce ve uzun süreli kullanımlarda ayda bir kez KCFT yapılmalıdır.

Ketokonazol ile tedavide geçici olarak karaciğer enzimlerinde hafif yükselmeler olabilir, eğer bu yükseklikler sebat ederse ya da hastalarda bulantı, kusma, halsizlik gibi erken hepatit bulguları ortaya çıkarsa ilaç hemen kesilmelidir^{3,5}.

Flukonazol

Flukonazol düşük molekül ağırlıklı triazol yapısında bir antifungaldır, oral ya da parenteral kullanılabilir^{2,6}. Yüzde 90'ı plazmada proteinlere bağlanmaksızın serbest olarak dolaşır. Karaciğerde metabolizasyonu azdır, yaklaşık %80'i idrarda değişmeden, %11'i metabolitler halinde atılır. %2'si ise feçesle atılır. Renal bozukluklarda eliminasyonu belirgin olarak azalır, karaciğer sirozlu hastalarda da plazma klirensinin azaldığı saptanmıştır².

Yan etkiler

Yan etkiler daha çok immunsuprese hastalarda, özellikle AIDS'li hastalarda, ve uzun süreli yüksek doz (400mg/gün) flukonazol kullanımında ortaya çıkmaktadır. En sık bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler gözlenir. Nadiren hepatit gelişebilir. Diğer yan etkiler arasında alopesi, konvülsiyonlar, trombositopeni ve lökopeni yer alır^{2,4,7}.

Allerjik reaksiyonlar

Morbiliform döküntü, eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz ve ekfoliyatif dermatit gelişebilir. Flukonazole bağlı ürtiker ve anafilaksi de bildirilmiştir⁴.

İlaç etkileşimleri

Flukonazolün emilimi mide asiditesine bağlı değildir: Aç veya tok alınabilir; antiasitler, H₂ blokerler ve asit pompa inhibitörleri ile etkileşmez^{3,8}.

Flukonazol hem CYP 3A4 hem de CYP 2C9 izoformlarını inhibe eder. Terfenadin, astemizol gibi antihistaminiklerin, GİS motilite ajanı olan sisapridin serum düzeylerini arttırarak kardiyak toksisite ve ölümlere neden olabilir; bu nedenle bu ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir^{1,8,9}.

Flukonazol amitriptilin, nortriptilin gibi trisiklik anti-depresanların, midozolam, triazolam gibi benzodiazepinlerin, oral antidiyabetiklerin, fenitoin, teofilin, siklosporin ve varfarinin serum düzeylerini yükseltir, bu nedenle birlikte kullanımda iyi bir takip ve doz ayarlaması gerekir¹.

Rifampisin flukonazolün serum düzeyini azaltırken, hidroklorotiyazid artırır¹.

Flukonazol endojen testosteron düzeyini etkilemediği gibi oral kontraseptiflerle de etkileşmez².

Takip

Uzun süreli ve yüksek doz kullanımlarda KCFT izlenmelidir⁵.

İtrakonazol

Triazol yapısında olan itrakonazolün etki mekanizması diğer azollerle aynıdır. Yemek sonrası alımda, mide asiditesine bağlı olarak emilimi belirgin olarak artar. Plazmada %99.8'i proteinlere özellikle albumine bağlı olarak bulunur. Karaciğerde metabolize olarak 30'dan fazla metabolite dönüşür. Tek aktif metaboliti hidroksi-itakonazoldür. Metabolize olan ilacın yaklaşık %54'ü feçesle, %34'ü idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde ve hemodiyalize girenlerde ilacın farmakokinetiği değişmez. Karaciğer sirozunda emilim hafifçe artar, ilacın yarı ömrü uzar. Nötropenili hastalarda ve AIDS'li hastalarda gastrik hipoklorhidriye bağlı olarak emilimi azalır².

Yan etkiler

En sık bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal yan etkiler gözlenir. Nadir gözlenen yan etkiler arasında başağrısı, baş dönmesi, halsizlik, somnolans ve impotans yer alır. İlacın kesilmesiyle düzelen hepatit, nadiren de ölümcül seyreden hepatotoksisite bildirilmiştir^{2,4}. Yüksek dozlarda (400-600 mg/gün) hipertrigliseridemi ve hipokalemi, hipokalemiye bağlı ventriküler fibrilasyon, ekstremitelerde ödem ve hafif hipertansiyon bildirilmiştir⁷.

Allerjik reaksiyonlar

Kaşıntı, ürtiker, anafilaksi, morbiliform döküntü, erite-

ma multiforme ve akut generalize ekzantemik püstüloz (AGEP) gelişebilir⁴.

İlaç etkileşimleri

Kapsül formunda alınan itrakonazolün emilimi yiyeceklerle birlikte alındığında artar. Mide asiditesini azaltan ilaçlarla birlikte alınırsa emilimi azalır, bu nedenle antiasit veya H₂ blokerden 1-2 saat önce kullanılmalıdır. Hipoklorhidrisi olanlarda kola gibi asitli bir içeceklerle birlikte alınırsa ilacın biyoyararlanımı artar^{1,4,8}.

CYP 3A4 enzimini indükleyen ilaçlar (rifampisin, rifabutin, izoniazid gibi antitüberküloz ilaçlar; fenitoin, fenobarbital, karbamazepin gibi antikonvülzanlar) itrakonazolün plazma düzeyini düşürerek etkinliğini azaltır^{1,8}.

İtrakonazol CYP 3A4 enzimini inhibe ederek astemizol, terfenadin gibi antihistaminiklerin, simvastatin, lovastatin gibi kolesterol düşürücü ilaçların, triazolam, midazolam gibi benzodiazepinlerin ve GİS motilite ajanı olan sisapridin plazma düzeylerini yükseltir ve ölümlü sonuçlanan toksisite gelişebilir. Bu nedenle itrakonazolün bu ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir^{1,2,4,8,9}. Aynı şekilde digoksin, kinidin, kalsiyum kanal blokerleri, siklosporin, oral antidiyabetikler, sildenafil, vinkristin ve varfarin düzeylerini arttırdığı için bu ilaçlarla birlikte kullanımda dikkatli izlem ve doz ayarlaması gerekir^{1,6,8}.

İtrakonazol oral kontraseptiflerle etkileşmez. Ekzojen steroidlerle birlikte alındığında steroide bağlı yan etkiler (miyopati, diabetes mellitus, Cushing sendromu gibi) artabilir, bu nedenle steroid dozunun azaltılması gerekebilir¹.

Takip

Tedaviye başlamadan önce ve ilaç bir aydan uzun süre kullanılacaksa periyodik olarak, ya da karaciğer hasarını düşündüren herhangi bir semptom gelişirse KCFT yapılmalıdır. İlacın pulse kullanımında KCFT izlemine gerek olmadığı bildirilmektedir^{5,9}.

Terbinafin

Allilamin yapısında fungisidal etkili bir antifungal olan terbinafin skualen epoksidaz enzimini inhibe etmek

suretiyle hücre membran bütünlüğü için gerekli bir sterol olan ergosterol sentezini engelleyerek etki gösterir. Skualen epoksidaz bir sitokrom P450 enzimi değildir, bu nedenle pek çok ilaçla etkileşmez^{2,4}.

İlacın emilimi yemekle değişmez. Karaciğerde az bir grup sitokrom p450 enzimi ile okside olarak 15 metabolite dönüşür. İlacın %80'den fazlası idrarla, kalanı feçesle atılır⁶. Karaciğer yetmezliğinde terbinafinin eliminasyonu %30 oranında azalır. Böbrek yetmezliğinde ilacın emilimi ve dağılımı etkilenmemekle birlikte eliminasyonu sağlıklı bireylere göre daha yavaştır, bu nedenle serum kreatinin düzeyi 300 mmol/L'yi aşarsa doz yarıya düşürülmelidir^{2,10}.

Yan etkiler

En sık bulantı, dispepsi, karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler gözlenir. Diğer yan etkiler arasında baş ağrısı, baş dönmesi, miyalji, lökopeni, trombositopeni, görmede değişiklikler, saç dökülmesi yer alır^{2,4,10-14}. Nadiren geçici tat alma kaybı (özellikle acı ve tuzlu) gelişebilir, bir olguda kalıcı tat alma kaybı bildirilmiştir^{2,4,7,15}.

Nadir olmakla birlikte hem kolestatik tipte hem de hepatoselüler tipte hepatit bildirilmiştir. Olguların %75'inden çoğunun 50 yaş ve üzerinde olması yaştan hepatit gelişiminde bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir^{4,10}.

Nadiren hematüri ve bir olguda böbrek fonksiyon testlerinde geçici bozulma bildirilmiştir^{7,16}.

Allerjik reaksiyonlar

Terbinafin kullanan hastaların yaklaşık %2-4'ünde gelişen erüpsiyonlar arasında ürtiker, fiks ilaç erüpsiyonu, eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz ve AGEP yer alır^{4,7,17,18}. Literatürde yer alan terbinafine bağlı eritema multiforme olgularının bir kısmında SLE, romatoid artrit gibi otoimmün bir hastalık bulunduğu ve bunun eritema multiforme gelişiminde bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür¹⁹.

Terbinafin kullanımının psoriasis gelişimini tetiklediği ya da psoriasis alevlendirdiği bildirilmiştir^{20,21}. Gupta

ve ark.nın bildirdiği 4 olgunun 2'sinde plak tipi psoriasis alevlenmiş, 1'inde plak tipi psoriasis püstüller forma dönüşmüş, 1'inde ise kendisinde veya ailesinde psoriasis öyküsü olmamasına rağmen püstüller psoriasis gelişmiştir²⁰.

Son yıllarda terbinafinin subakut kutanöz lupus eritematozusu tetiklediği ya da alevlendirdiğine dair olgular bildirilmiş, bu nedenle lupuslu hastalarda veya fotosensitivitesi olanlarda terbinafin kullanımından kaçınılması ya da bu konuda uyanık olunması gerektiği öne sürülmüştür²²⁻²⁵.

İlaç etkileşimleri

Terbinafinin emilimi gıdalarla ya da mide asiditesi ile değişmez, bu nedenle aç ya da tok kullanılabilir⁸.

Terbinafin azol grubu antifungallerden farklı olarak sitokrom P-450 enzimleri ile çok az etkileşir. Terfenadin, midazolam, triazolam, nifedipin, digoksin, gliburid, varfarin ve testosteron ile önemli bir reaksiyon gözlenmemiştir¹. Son yıllarda yapılan çalışmalarda terbinafinin CYP2D6'yı inhibe ettiği saptanmıştır, bu enzimle metabolize olan trisiklik anti-depresanlar ve bazı psikotrop ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Nortriptiline bağlı toksisite olguları bildirilmiştir^{4,26}.

Terbinafin kafein ve teofilinin eliminasyonunu azaltır, siklosporin klirensini ise artırır^{1,8}.

Rifampisin ile birlikte kullanılırsa terbinafin klirensi %100 artar. Simetidin ise terbinafin klirensini %30 kadar azaltır^{1,8}.

Takip

Terbinafin 6 haftadan uzun süre kullanılacaksa ya da nedeni açıklanamayan bulantı, iştahsızlık, halsizlik gibi semptomlar varsa karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Yine hastada immun yetmezlik varsa ve terbinafin 6 haftadan uzun süre kullanılacaksa kan tablosu takip edilmelidir^{5,10}. İmmunitesi normal bireylerde terbinafin kullanımı sırasında ateş, boğaz ağrısı gibi infeksiyon düşündürülen bulgular gelişirse olası agranülositoz yönünden araştırılmalıdır^{11,12}.

Gebelik ve Laktasyonda Sistemik Antifungal Kullanımı

Griseofulvin, ketokonazol, flukonazol ve itrakonazol Gebelik C kategorisinde, terbinafin B kategorisinde-dir, bu nedenle gebelik süresince kullanılmamalıdır^{4,10,24}. Griseofulvin kesildikten bir ay sonra, itrakonazol kesildikten iki ay sonra gebeliğe izin verilebileceği bildirilmiştir^{4,27}.

Sistemik antifungaller anne sütüne geçer, laktasyonda önerilmezler. Flukonazol yenidoğanlarda da kullanılan bir ilaç olduğu için laktasyon sırasında kullanılabileceği bildirilmiştir²⁷.

Çocuklarda Sistemik Antifungal Kullanımı

Çocuklarda sistemik antifungal kullanımına dair veriler daha çok tinea kapitis tedavisi konusunda yoğunlaşmıştır.

Griseofulvin uzun yıllardır kullanılan, FDA tarafından tinea kapisteste kullanımı için onaylanmış tek antifungal ilaç olmasına rağmen, klinik tolerans geliştiği için daha yüksek dozda ve daha uzun süre kullanımı gerekmektedir^{5,28-30}.

Ketokonazol tinea kapisteste etkinliğinin az olması ve yan etkileri nedeniyle çocuklukta kullanımı önerilmemektedir^{28,30}.

Flukonazol, itrakonazol ve terbinafin ile çalışmalar yapılmış, bu ilaçların tinea kapitis tedavisinde griseofulvine belirgin bir üstünlüğü saptanmamasına rağmen, tedavi süresinin kısalığının bir avantaj olabileceği bildirilmiştir^{5,28-30}.

Gupta ve ark. nın tinea kapitisli çocuklarda griseofulvini 20/mg/gün 6 hafta süreyle; terbinafini 20 kg.'dan hafif çocuklarda 1/4 tablet, 20-40 kg arası çocuklarda 1/2 tablet, 40 kg üzeri çocuklarda 1 tablet olarak 2-3 hafta süreyle; itrakonazolu 5 mg/kg/gün 2-3 hafta süreyle, flukonazolü 2-3 hafta süreyle kullandıkları çalışmada griseofulvinin etkinliğini %92, terbinafinin %94, itrakonazolun %86, flukonazolun %84 olarak bulmuşlar, ilaçların hiç biriyle önemli bir yan etkiye rastlamamışlardır²⁹.

Kaynaklar

1. Gupta AK, Katz HI, Shear NH: Drug interactions with itraconazole, fluconazole, and terbinafine and their management. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 237-49.
2. Konnikov N: Oral antifungal agents. In: *Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1999: 2847-52.
3. Kölemen F: Oral antimikotik ilaçlar. XII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyum Kitabı (Ana Konular). Ankara, Ayrıntı Ofset, 1995: 210-4.
4. Smith EB: The treatment of dermatophytosis: safety considerations. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: S113-9.
5. Bennett ML, Fleischer AB, Loveless JW, Feldmann SR: Oral griseofulvin remains the treatment of choice for tinea capitis in children. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 304-9.
6. Baktır G, Mat C, Tüzün Y: Antimikotik ilaçlar. *Dermatoloji*. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2. Baskı İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 759-67.
7. Amichai B, Grunwald M: Adverse drug reactions of the new oral antifungal agents-terbinafine, fluconazole and itraconazole. *Int J Dermatol* 1998; 37 (6): 410-5.
8. Katz HI: Drug interactions of the newer antifungal agents. *Br J Dermatol* 1999; 141 (Suppl. 56): 26-32.
9. Gupta AK, Shear NH: A risk-benefit assesment of the newer oral antifungal agents used to treat onychomycosis. *Drug Safety* 2000; 22(1): 33-52.
10. Gupta AK, Shear NH: Terbinafine: An update. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 979-88.
11. Ornstein DL, Ely P: Reversible agranulocytosis associated with oral terbinafine onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 1023-4.
12. Aguilar C, Mueller KK: Reversible agranulocytosis associated with oral terbinafine in a pediatric patient. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45 (4): 632-3.
13. Richert B, Uhoda I, De La Brassinne M: Hair loss after terbinafine treatment. *Br J Dermatol* 2001; 145 (5): 842.
14. Grunwald MH, Amichai B: Thrombocytopenia associated with oral terbinafine. *Int J Dermatol* 1998; 37(8): 634.
15. Bong JL, Lucke TW, Evans CD: Persistent impairment of taste resulting from terbinafine. *Br J Dermatol* 1998; 139: 747-8.
16. Lee MS, Lau AKW, Crosland G, Caterson R: Renal impairment associated with oral terbinafine. *Br J Dermatol* 1996; 134(2): 374-5.
17. Papa CA, Miller FM: Pustular psoriasiform eruption with leukocytosis associated with terbinafine. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 115-7.
18. White SI, Bowen-Jones D: Toxic epidermal necrolysis induced by terbinafine in a patient on long-term anti-epileptics. *Br J Dermatol* 1996; 134(1): 188-9.
19. Goeteyn V, Naeyaert JM, Lambert J, Monbaliu L, Ver-

- mander F: Is systemic autoimmune disease a risk factor for terbinafine-induced erythema multiforme? *Br J Dermatol* 2000; 142: 578.
20. Gupta AK, Sibbald RG, Knowles SR, Lynde CW, Shear NH: Terbinafine therapy may be associated with the development of psoriasis de novo or its exacerbation: Four case reports and a review of drug-induced psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 858-62.
 21. Wilson NJE, Evans S: Severe pustular psoriasis provoked by oral terbinafine. *Br J Dermatol* 1998;139(1): 168.
 22. Brooke R, Coulson IH, Al-Dawoud A: Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1998; 139: 1132-3.
 23. Callen JP, Hughes AP, Kulp-Shorten C: Subacute cutaneous lupus erythematosus induced or exacerbated by terbinafine: A report of 5 cases. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1196-8.
 24. Bonsmann G, Schiller M, Luger TA, Stander S: Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 925-31.
 25. Callen JP: Drug-induced cutaneous lupus erythematosus, a distinct syndrome that is frequently unrecognized. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 315-6.
 26. Kaplan DL: Terbinafine and potential drug interactions. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 882.
 27. Hale EK, Pomeranz MK: Dermatologic agents during pregnancy and lactation: an update and clinical review. *Int J Dermatol* 2002; 41 (4): 197-203.
 28. Johnston KL, Chambliss ML, DeSpain J: What is the best oral antifungal medication for tinea capitis? *J Fam Pract* 2001; 50(3): 206-7.
 29. Gupta AK, Adam P, Dlova N, Lynde CW, Hofstader S, Morar N, et al: Therapeutic options for the treatment of tinea capitis caused by trichophyton species: Griseofulvin versus the new oral antifungal agents, terbinafine, itraconazole and fluconazole. *Pediatr Dermatol* 2001; 18(5): 433-8.
 30. Freidlander SF: The optimal therapy for tinea capitis. *Pediatr Dermatol* 2000; 17 (4): 325-6.