

DERMATOMİKOZLU KÖPEKLERİN İTRAKONAZOL İLE TEDAVİSİ

Erman OR¹, Tamer DODURKA¹, Alev AKDOĞAN KAYMAZ¹,
Atilla ILGAZ², Hüseyin TAN¹

ÖZET

Dermatomikozlu köpeklerin tedavisinde itraconazolün etkinliğinin araştırılması ve yan etkilerinin saptanması amaçlanmıştır. 18'i erkek, 7'si dişi olmak üzere toplam 25 dermatomikozlu köpeğin deri kazıntılarının 17'sinden *Microsporim canis*, dördünden *M. nanum* üretilmiş, köpekler 10 mg/kg dozunda itraconazol ile oral olarak tedavi edilmiştir. Tedavi süresince deneklerin ilacı iyi tolere ettikleri ve ortalama 40 gün içinde herhangi bir yan etki olmaksızın klinik iyileşmenin şekillendiği gözlenmiş ve itraconazolün köpeklerin dermatomikozis tedavisinde rahatlıkla kullanılabilecek bir ilaç olduğu kanısına varılmıştır.

SUMMARY

Itraconazole therapy in dogs with dermatomycosis.

The efficacy and side effects of itraconazole in the therapy of the dogs with dermatomycosis were evaluated. From the skin scrapes of 25 dogs, 18 males and 7 females, *Microsporium canis* was isolated from 17 and *M. nanum* from 4 specimens. Dogs were treated with 10 mg/kg oral itraconazole. The drug was well tolerated and all dogs were cured without any side-effect in 40 days. Thus, itraconazole was evaluated as an effective and safe drug in the therapy of dogs with dermatomycosis.

GİRİŞ

Dermatomikoz tedavisinde, lokal ve oral olmak üzere pek çok ilaç kullanılmaktadır. İnsan hekimliğinde sistemik mantar infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan oral antimikotik ilaçlar son yıllarda veteriner sahada da dermatomikoz tedavisinde kullanılmaktadır. Uzun süreden beri sığır, koyun (10-40 mg/kg/gün) ve at (20-40 mg/kg/gün) trikofitisinde kullanılan griseofulvinin, köpek ve kedi dermatomikozunda (15-20 mg/kg/gün) da kullanıldığı, ancak hepatotoksik etkisinden dolayı son yıllarda tercih edilmediği bildirilmektedir (2, 3, 8, 10, 12, 16). Bununla birlikte geniş spektrumlu bir sentetik imidazol türevi olan ketokonazol köpek (10-15 mg/kg/gün) ve kedilerde (10 mg/kg/gün) dermatomikoz tedavisinde kullanılmış ve oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir (1, 13). Kimyasal formülünün diğer antimikotiklere göre daha etkili olduğu vurgulanan flukonazol, köpeklerde (10 mg/kg/gün dozunda) *Microsporium canis* dermatomikozlarında denemiş ve etkin bir tedavi özelliğinin olduğu gözlenmiştir (4, 17).

İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 1-İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
2- Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Avcılar, İstanbul.

Bu ilaçlardan biri olan itrakonazol geniş spektrumlu bir triazol türevidir olup, insanlarda aspergilloz, meningeal kriptokokkoz, koksidioidomikoz, sporotrikoz, onikomikoz gibi hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (5,6,7,18). Veteriner sahada ise fare, tavşan ve kedilerin (10 mg/kg/gün) kriptokokkozunun tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (6,14).

Gucalp (7), itrakonazolün oral olarak iyi absorbe edildiğini, karaciğerde metabolize olduğunu, inaktif olarak idrar ve safra ile atıldığını bildirmiştir. İlacın karaciğer yetmezliğine neden olup olmadığı konusunda yeterli bilgi bulunmamasıyla birlikte, ilacın en önemli yan etkilerinin bulantı, kusma, ishal gibi gastro-intestinal sistem rahatsızlıkları olduğu gözlenmiş, ancak bu belirtilerin semptomatik tedavi ile iyileştiği kaydedilmiştir (8).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma klinik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonucu dermatomikoz tanısı konan çeşitli yaş ve ırktan 18'i erkek, 7'si dişi toplam 25 köpek üzerinde yürütülmüştür.

Dermatomikoz şüpheli köpeklerden aseptik koşullarda alınan deri kazıntısı ve kıl örnekleri % 20'lik NaOH ile 15-20 dakika süreyle muamele edilerek, 10'luk ve 40'luk büyütme ile incelenmiştir. Natif muayene sonrası tekrar aseptik koşullarda deri kazıntıları alınıp, Sabouraud dekstro-agar besiyerine ekim yapılmıştır. Ekimden 15-20 gün sonra üreyen koloniler incelenmiş ve pamuk mavisi boyası ile boyanarak etkenler identifiye edilmiştir.

Biokimyasal analizlerde kullanılmak üzere deney hayvanlarının vena cephalica antebrachium'undan serum için 10 ml kan alınmış ve serumları ayrılmıştır (15). Analiz edilinceye kadar -25 -30°C'de saklanan serumlarda, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında otoanalizer (Technicion) ile serum ALT, GGT, ALP, AST, total protein ve albümin değerleri saptanmıştır.

Tedavi amacıyla her köpeğe 10 mg/kg/gün dozunda oral yolla itrakonazol uygulanmış ve deneklere vitaminden başka herhangi bir ilaç verilmemiştir.

İtrakonazol uygulanmadan önce elde edilen değerler kontrol değeri olarak kabul edilerek, yukarıda belirtilen analizler her köpekte tedavi sonrası tekrarlanmıştır.

Kan serum parametreleri arasındaki istatistiksel farklılıklar t testi ile değerlendirilmiştir (20).

BULGULAR

Klinik bulgular

Polikliniğe getirilen köpeklerde görülen kepekli ve lokal kıl dökülmeleri ile karakterize deri lezyonlarının daha çok ekstremiteler, baş boyun ve karın bölgelerinde yerleşik olduğu, köpeklerden sekizinde şiddetli kaşıntı ve buna bağlı olarak deri üzerinde kanamaların olduğu gözlenmiştir. İtrakonazol ile yapılan ortalama 40 günlük tedavi sonunda tüm köpeklerdeki lezyonların kaybolduğu ve tedavi sırasında dıştan görülebilir herhangi bir yan etkinin ortaya çıkmadığı saptanmıştır.

Laboratuvar bulguları

I. Mikroskopik bulgular: Natif muayenelerde, örneklerin tamamında "mantar sporlarının endotriks ve ektotriks olarak yerleştiği gözlenmiştir.

II. Mikolojik bulgular: Mikolojik tetkikler sonucunda 17 köpekten (%68) *Microsporum canis*, 4'ünde (%16) *M.nanum* izole edilmiş, 4'ünde (%16) ise üreme olmamıştır.

III. Kan-serum bulguları: İtrakonazol ile tedavi edilen köpeklerin kan serum ALT ortalama değerinin tedavi öncesine göre azaldığı, kan serum ALT, AST, ALP, total protein ve albumin değerlerinin ise arttığı saptanıp, yalnız serum AST düzeyinde istatistiki yöntem bir farklılık ($p<0.05$) belirlenmiştir.

Tablo 1. İtrakonazol ile tedavi edilen köpeklerin tedavi öncesi ve sonrası serum ALT, AST, GGT, ALP, total protein ve albumin değerleri (n=25).

Serumda	Tedavi öncesi (X±Sx)	Tedavi sonrası (X±Sx)
ALT (U/L)	37.23 ± 5.58	38.96 ± 3.42
AST (U/L)	24.35 ± 3.62	32.65 ± 1.86 *
GGT (U/L)	3.92 ± 0.56	3.88 ± 0.73
ALP (U/L)	51.70 ± 3.43	56.49 ± 2.74
T.protein (mMol/L)	69.21 ± 2.41	71.38 ± 1.86
Albümin (mMol/L)	20.14 ± 1.29	24.27 ± 2.94

* $p<0.05$

TARTIŞMA

Dermatomikoz tedavisinde topikal (pomad, solüsyon vs.) ve sistemik (kapsül, tablet vs.) olmak üzere iki farklı yöntem uygulanmaktadır. Örneğin fırsatçı mantar infeksiyonlarının tedavisi için kullanılan oral antimikotiklerin yaygın dermatomikoz tedavisi için de kullanılabilmesi belirtilmiştir (6,9). Bu çalışmada yeni bir oral itrakonazolün kullanımı ve yan etkilerinin saptanması amaçlanmıştır.

Geniş spektrumlu oral bir antimikotik olan itrakonazolün, yapılan tedavi denemelerinde özellikle kedilerin kriptokokkozunda 10 mg/kg/gün dozunda etkin olduğu görülmüştür (6,14). Ancak itrakonazolün köpeklerin dermatomikozunda uygulandığına dair bir çalışma bulunmamıştır.

Gucalp (7) itrakonazolün karaciğer metabolize olduğunu, ancak hepatotoksik etkisi hakkında yeterli veri bulunmadığını bildirmektedir. Bu nedenle itrakonazolün hepatotoksik bir etkisinin bulunup bulunmadığını anlamak için tedavi öncesi ve sonrası kan serumunda karaciğer enzim düzeyleri belirlenmiştir. Yapılan istatistiki analiz sonucu karaciğer için spesifik olan enzimlerden hiçbirinin önemli derecede artmadığı, AST değerlerinde ise $p<0.05$ düzeyinde önemli bir artış olduğu saptanmıştır. Bu artış her ne kadar istatistiki olarak anlamlı olsa da, hepatotoksikite olgularında (11, 19, 21) görülen değerlerin çok altında olması nedeni ile hepatotoksikite bulgusu olarak değerlendirilmemiştir.

Ayrıca karaciğere spesifik olan enzim değerleri normal düzeyde iken, sadece AST değerinin artması diğer araştırmacıların (6,13,14) saptadıkları geçici ve hepatotoksik etkiyle ilgili olmayan bir artış olduğu görüşünü desteklemektedir.

Sonuç olarak, yeni bir oral antimikotik olan itrakonazolün köpeklerde dermatomikoz tedavisinde herhangi bir komplikasyona neden olmaksızın güvenilir bir ilaç olarak kullanılabilmesi görüşüne varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Angarano DW, Scott DW: Use of ketoconazole in treatment of dermatophytosis in a dog, *JAVMA* 190: 1433 (1987).
- 2- Arda M: *Mikoloji (Genel ve Özel)*, Ank Üniv Vet Fak Yay 366/264, Ankara (1980).
- 3- Aytuğ CN, Alaçam E, Görgül S: *Sığır Hastalıkları, Tüm Veteriner Yayınları*, 3. baskı, s.208 (1991).
- 4- Brammer KW, Tarbit MH: A review of the pharmacokinetics of fluconazole (UK-49,858) in laboratory animals and man, "Fromtling RA, Prous JR (eds): *Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents*," kitabında s. 141, Science Publ (1987).
- 5- DeBeule K, Lubin G, Cauvenbergh G: Safety aspects of itraconazole therapy in vaginal candidosis, dermatomycosis and onychomycosis: a review, *Curr Ther Res* 49: 814 (1991).
- 6- Esposito R: Current therapeutic regimens for opportunistic fungal infections, "Richardson RG (ed): *Focus on Fluconazole*" kitabında s.47, Royal Soc Med Services (1989).
- 7- Gucalp R: Prevention and management of adverse reactions to systemic antifungals, *Clin Fung* 4: 3 (1993).
- 8- İmren HY, Şahal M: *Veteriner İç Hastalıkları*, s.677, Aydoğdu Ofset, İstanbul (1990).
- 9- Jawetz E: Antifungal agents, "Katzung BG (ed): *Basic ve Clinical Pharmacology*" kitabında s.520, Lange Med Publ, NewYork (1982).
- 10- Kirk RW, Bistner SI: *Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment*, baskı s.510, WB Saunder Co, Philadelphia (1985).
- 11- Kraft W: Köpek ve kedilerde karaciğer tanıları, *J. Türk Alman Günleri*, Tebliğ Kitabı s.1 (1993).
- 12- MarcoMelero JC, Perez G, Saenz FJ: Dermatomycosis ovina causada por Trichophyton verrucosum, *Med Vet* 6: 371 (1989).
- 13- Mason GD, Labato MA, Bachrach A: Ketoconazole therapy in dog with systemic cryptococcosis, *JAVMA* 195: 954 (1989).
- 14- Medleau L, Green CE, Rakich PM: Evaluation of ketoconazole and itraconazole for treatment of disseminated cryptococcosis in cats, *Am J Vet Res* 51: 1454 (1990).
- 15- Schalm OW, Jaiv NC, Carroll EJ: *Veterinary Hematology*, 3. baskı, s. 602, Lea and Febiger, Philadelphia (1975).
- 16- Thomsett LR: Fungal diseases of the skin of small animals, *Br Vet J* 142: 317 (1986).
- 17- Troke PF: Efficacy of fluconazol in animal models of superficial and opportunistic systemic fungal infection, "Fromtling RA, Prous JR (eds): *Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents*" kitabında s. 103, Science Publ (1987).
- 18- Tucker RM, Haq Y, Denning DW: Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy, *J Antimicrob Chemother* 26: 561 (1990).
- 19- Wallach J: *Interpretation of Diagnostic Tests*, 4. baskı, Little Brown Boston, Toronto, Türkçe çeviri: Tuzcu M, Tuzcu S: *Teşhiste Laboratuvar Testleri*, s. 655, Yüce Yayınları, İstanbul (1992).
- 20- Yalçın C: *Biyoistatistik Ders Notları*, İ.Ü. Vet Fak, İstanbul (1986).
- 21- Zilva FJ, Pannal PR: *Clinical Chemistry in Diagnosis and Treatment*, 2. baskı, Lloyd-Luke Ltd. London, Türkçe çeviri: Özgünen T Tanı ve Tedavide Klinik Biyokimya, Güven Kitabevi, Ankara (1978).