

Yeni Bir Oral Antimikotik Olan Terbinafinin Veteriner Alanda Klinik Kullanımı

Burçak ÖZKAN(*), Tamerçan MORKOÇ(**), M. Erman OR(*)

(*) İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul
(**) Interhas Tıbbi ve Kimyevi Malzemeler A.Ş., Ankara

ÖZET

Evcil hayvanlarda en sık görülen hastalıkların başında gelen ve zoonotik özellikleri nedeniyle ayrıca önem kazanan dermatomikozların tedavileri, gerek uzun süremeleri gerekse pahalı olmaları nedeniyle hasta sahipleri tarafından aksatılmakta, bu da tedavide yeni arayışlara yol açmaktadır. Bu nedenle diğer ilaçlara (griseofulvin, ketokonazol, flukonazol ve itrakonazol) oranla her iki açıdan da avantajlı görünen terbinafin (Lamisil®) dermatomikoz tedavisinde daha fazla kullanım alanı bulmaya başlamıştır. Bu derlemede veteriner alanda terbinafin kullanımı hakkında bilgiler verilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Terbinafin, dermatomikoz, oral antimikotik

SUMMARY

Clinical Use of Terbinafin, a New Antimycotic, in Veterinary Medicine

Dermatomycotic diseases which are one of the mostly seen diseases in pets and also which became more and more important because of their zoonotic influences are to be one of the cases that the cure is delayed because of their long term asking and expensive therapy and that's why new researchs are developing. Terbinafin (Lamisil®) which seems to be more effective regarding to the other drugs (griseofulvin, ketoconazole, fluconazole and itraconazole) is more oftenly used in veterinary medicine. This article aims to give further information about terbinafin's clinical effects and use.

Key Words: Terbinafine, dermatomycose, oral antimycotic

GİRİŞ

Dermatomikoz, evcil hayvanlarda çok sıklıkla görülen ve genellikle baş, sırt ve ayaklarda yerleşen lezyonlarla karakterize olan zoonoz bir hastalıktır (1,2).

Hastalığın etyolojisinde özellikle *Microsporum*, *Trichophyton* ve *Epidermophyton* cinslerinden mantarlar saptanmıştır (1).

Özellikle baş, boyun, sırt ve bacakların distal kısımlarında şekillenen kepekli oval lezyonların yanı sıra şiddetli alopesi en belirgin klinik semptomları oluşturur (1,2,3)

Wood lambası, nativ muayene ve kültür muayeneleri hastalığın teşhisinde sıklıkla kullanılan metotlardır (1,2,4,5). Hastalığın tedavisinde farklı oral ve lokal ilaçlar denenmiştir (4,6,7). Özellikle griseofulvin, ketokonazol, flukonazol ve itrakonazol gerek beşeri hekimlikte gerekse veteriner hekimlikte başarıyla kullanılan oral antimikotiklerdir (1,4,8,9).

Son zamanlarda kullanılmaya başlanılan terbinafin de dermatomikoz tedavisinde kullanılan ve klinik etkinliği olan yeni bir oral antimikotiktir (10,11,12,13,14,15). Derlemede ilacın veteriner alanda klinik kullanımı ile ilgili bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

Deneyisel olarak *Microsporum canis* ile infekte edilen 19 erkek ve bir dişi olmak üzere toplam 20 laboratuvar kedisi üzerinde yürütülen bir çalışmada üç hafta süreyle 8.25 mg/kg günlük doz şeklinde terbinafin kullanılmış ve tüm kediler tedavi edilmiştir (10).

İnfeksiyonun doğal yollardan geliştiği 15 kedi üzerinde yürütülen bir başka çalışmada ise her hayvana 30 mg/kg günlük doz şeklinde tek sefer olmak üzere iki hafta süreyle terbinafin uygulanmıştır. Tedavinin son günü, tedaviden bir ay ve üç ay sonra yapılan muayenelerin hiçbirinde mantar etkenine rastlanmamıştır (11).

İlacın *invivo* ve *invitro* etkisinin karşılaştırılmasının amaçlandığı bir diğer çalışmada *M. canis* ile infekte edilen 11 kediye 30 mg/kg.lık günlük terbinafin 14 gün süreyle verilmiştir. Tedavinin son günü, tedaviden bir, iki ve üç ay sonrasında muayeneler yapılmıştır. Mikrodilüsyon yöntemiyle saptanan sonuçlara göre, *invitro* duyarlılık ve *invivo* klinik yanıt arasında bir korrelasyon olduğu belirlenmiştir (12).

İlacın yan etkilerini ve biyolojik ömrünü saptamaya yönelik olarak gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise deneysel olarak *M. canis* infeksiyonu oluşturulmuş 27 kedi iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba 10-20 mg/kg, diğerine ise 30-40 mg/kg'lık günlük dozlarda terbinafin verilmiş, tedavi öncesi ve sonrasında AST, ALT,ALP, LDH ve kreatinin düzeyleri ölçülmüştür. Üç aylık zaman zarfında kan bulgularında hiçbir anlamlı değişim şekillenmemiştir. Bununla beraber, yüksek doz terbinafin uygulamasının hayvanların eritrosit, hematokrit ve lenfosit değerlerinde bir düşüğe neden olduğu ancak bunun anlamlı olmadığı belirlenmiştir.Uygulanan dozaj denemelerinin hiçbiri kemik iliği süpresyonuna yol açmamıştır. Bunun yanı sıra, ilaç kullanımına bağlı olduğu belirtilen hafif gastrointestinal bulgular, kanlı dışkı ve kusma gibi semptomlar nadiren ortaya çıkmıştır. Ancak bu etkiler ne çok şiddetli olmuş ne de ilaç kullanımına ara verdirecek kadar uzun süre devam etmiştir (13).

İlacın vücuttaki miktarını belirlemek amacıyla geliştirilmiş olan bir yöntem de "Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi" metodu olmuştur (14). Hayvanlardan alınan saç ve kıl numunelerinin muayenesine dayandırılan bu yöntemi uygulamak amacıyla deneysel olarak *M. canis* infeksiyonunun oluşturulduğu kedilere terbinafin 30 mg/kg. dozunda verilmiştir. Aynı deneyin insanlara da uygulandığı çalışmada, kedilere uygulanan dozun beşeri dozdan altı- sekiz kat fazla olmasına rağmen, saç muayenesinde ilaç miktarının kedilerin kıllarında insan saçına oranla üç-yedi kat fazla olduğu saptanmıştır.

İlaç sadece *M.canis* infeksiyonlarının çok sıklıkla görüldüğü kedilerde değil, kobaylarda da denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır (15,16).

Chaeyoung ve Changwoo (15), deneysel olarak *Microsporum gypsum* infeksiyonu oluşturulan kobay-

larda ilacın tedavi edici etkinliğini belirlemişlerdir. Kobaylarda infeksiyon, akut fazı izleyen ani bir iyileşme dönemiyle karakterize olmaktadır. Post inokulasyonu izleyen proliferasyon fazı 5-11 gün devam etmektedir. Bu zaman zarfında tedavi günlük tek doz terbinafin uygulaması şeklinde yürütülmüş ve klinik muayenelerle de saptanan iyileşme bildirilmiştir.

Albinismuslu kobaylarda yürütülen bir başka çalışmada hayvanlara *M.gypseum* inokule edilmiştir. Gelişen şiddetli kaşıntı ve yangı semptomlarının tedavisi amacıyla 20,40 ve 80 mg/kg.lık günlük dozlarda oral tedavi uygulanmıştır. Dokuz günlük tedavi sonucunda hayvanlarda % 97-%100 oranında değişen iyileşme sağlanmıştır (16).

Ayrıca terbinafinin, gerek yan etkilerinin son derece düşük olması ve gerekse fungal direnç ve idyosenkratik entolerans söz konusu olduğunda griseofulvine kıyasla daha etkin ve daha hızlı bir terapötik sonuç vereceğinin bilinmesi nedeniyle kullanımı yaygınlaşmaktadır (11,13).

Sonuç olarak, bir zoonoz olan dermatomikozisin evcil hayvanlarda çok sık görülmesi ve tedavilerinin gerek uzun zaman alması gerekse masraflı olması gibi nedenlerle hasta sahipleri tarafından tedavileri aksatılmaktadır. Bu açıdan bakıldığında terapötik gücü daha fazla olan ve yan etki oluşturmayan terbinafin kullanımının özellikle kedilerde tercih edilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Leib M S, Monroe W E: Internal Medicine. p 42, W.B.Saunders Co (1997).
2. Blood D C, Henderson : Medecine Veterinaire. p 478, W.B.saunders Company J.A. (1976)
3. Thomsett L R : Fungal diseases of the skin of small animals. Br Vet J 142: 317 (1986).
4. Khosla R et al: Clinical diagnostic features of dermatophytoses in dogs with particular reference to therapeutic measures. Indian Vet J 11:57 (1989).
5. Sagmeister H: Diagnostic der dermatomycoses. Wiener Tierarztl 76: 196 (1989).
6. Sparkes A H, Robinson A, Mackay A D, Shau S E: A

study of the efficacy of topical and systemic therapy for the treatment of feline *M.canis* infection. *J Feline Med Surg* 2 : 135 (2000).

7. Mancinati F, Pedonese F, Zullino C: Efficacy of oral administration of itraconazole to cats with dermatophytosis caused by *M. canis*. *JAVMA* 213: 993 (1998).

8. Boothe D M: Drug Therapy In Cats : A Therapeutic Category Approach. *JAVMA* 196 : 1659 (1990).

9. Hall E J et al: Ketakonazole treatment of generalized dermatophytosis in a dog with hyperadrenocorticism., *JAVMA* 20: 597 (1984).

10. Castanon-Olivares L R et al: Effectiveness of terbinafine in the eradication of *Microsporum canis* from laboratory cats. *Mycoses* 44: 95 (2001).

11. Manclanti F et al: Efficacy of oral terbinafine in feline dermatophytosis due to *Microsporum canis*. *J Feline Med Surg*. 1: 37 (1999)

12. Millanta F et al: Relationship between *in vivo* and *in vitro* activity of terbinafine against *Microsporum canis* infection in cats. *J Myc Med* 10: 30 (2000).

13. Kotnik T: Treatment with terbinafine of experimentally infected cats with *M.canis*: tolerability and side effects of the drug. *Slovenian Vet Resch* 37: 67 (2000).

14. Kuzner J, et al: Determination of terbinafine hydrochloride levels in hair of cats and children infected with *M.canis* and treated with Lamisil® tablets. *Slovenian Vet Resch* 37: 107 (2000).

15. Chaeyoung L, Changwoo L: Efficacy of terbinafine in Guinea pigs experimentally infected with *Microsporum gypseum* isolated from naturally infected dog 1 . The biological cycle of *M. gypseum* in experimentally infected Guinea pigs. *Korean J Vet Clin Med* 17: 1 (2000).

16. Chaeyoung L, Changwoo L : Efficacy of terbinafine in Guinea pigs experimentally infected with *Microsporum gypseum* isolated from naturally infected dog 2. Clinical and mycological efficacy. *Korean J Vet Clin Med* 17: 6 (2000).