

Bir Köpekte Nazal Aspergillozis ve Sağıltımda Flukonazol Kullanımı

M Kazım BÖRKÜ¹ Murat GÜZEL² Şükrü KOCASARI¹ Yunusemre ÖZKANLAR³

¹Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara / Türkiye

²Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Hatay / Türkiye

³Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Erzurum / Türkiye

ÖZET

Bu olgunun materyalini dört aydır hapsirik, hırıltılı solunum, iştahsızlık, seröz burun akıntısı ve kaşıntısı bulunan beş yaşında, dişi, İrlanda Seter'i bir köpek oluşturdu. Olgunun klinik muayenesinde seröz burun akıntısı, sinüs maksillaris ve burun üzerinde palpasyonda ağrı veren hafif şişlik, konjunktivada hiperemi ve lakrimasyon gözlemlendi. Burun boşluğu ve sinüslerin direkt radyografisinde doku dansitesinin normal olduğu, radyopak kitlesel bir yapı ve türbinatlarda yıkımlanma bulunmadığı gözlemlendi. Hastanın hematolojik ve serum biyokimyasal değerleri normal sınırlardaydı. Burun akıntısından sabouraud-dextroz agara yapılan mikolojik ekimlerde *A. fumigatus*'un ürediği belirlendi. Hastalığın sağıltımında sekiz hafta süreyle oral 2,5 mg/kg/gün dozda flukonazol kullanıldı. Sağıltım uygulamalarından sonra şikayetlerin kaybolduğu, hastanın klinik olarak iyileştiği, burun akıntısından yapılan mikolojik ekimlerde herhangi bir üreme ve kan serumu enzim değerlerinde bir artış olmadığı tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Flukonazol, köpek, nazal aspergillozis

Nasal Aspergillosis and Use of Fluconazole in Treatment of a Dog

SUMMARY

A 5 years old female Irish setter was presented with a history of sneezing for 4 months duration, wheezing respiration, anorexia, serous nasal discharge and itching. Clinical examination of the case revealed serosal nasal discharge, mild swelling with pain on palpation of the sinus maxillaris and nose, hyperemia in conjunctiva and lacrimation. Direct radiography of the nasal cavity and sinuses revealed normal tissue density, with no radioopaque mass structure and nor turbinate destruction. Hematological and serum biochemical values were in normal ranges. Mycological cultures from the nasal discharge into sabouraud's dextrose agar revealed *Aspergillus fumigatus*. Treatment included 2,5 mg/kg/day peroral fluconazole for 8 weeks. After treatment complaints were disappeared, clinical improvement was seen, a mycological culture from the nasal discharge was negative and no enzyme increase in the serum was detected.

Key words: Dog, fluconazole, nasal aspergillosis,

GİRİŞ

Burun mukozası bakteriyel, viral, fungal, alerjik ve neoplazik nedenler, dental bozukluklar ve yabancı cisimlere bağlı olarak yangılanabilmekte, uzun süreli etki söz konusu olduğunda kronik nazal hastalıklar şekillenmektedir (1,9,11,15).

Aspergillozis visseral organlar, kemikler ve solunum sisteminde *Aspergillus fumigatus* tarafından oluşturulan sistemik bir fungal hastalıktır. Burun boşluğu ve paranasal sinüsler etkilendiğinde şiddetli nazal bozukluk (15,18), submukozal damarlarda vaskülit, vasküler nekroz sonucu trabeküler yıkımlanma ve buna bağlı tek yada çift taraflı kronik, mukopürüent veya sanguinopürüent nazal akıntı oluşmaktadır. Ayrıca burun kaşıntısı, ülserasyon, kanama, nazal ağrı, hırıltılı solunum, hapşırma, depigmentasyon, temporal kaslarda atrofi ve fasiyal deformite görülmektedir. Nazal aspergillozis klinik semptomlarına göre birden dörde kadar derecelendirilmektedir (Tablo 1). Burun akıntısı hastalığın birinci ve ikinci evresinde seröz, daha ileri evrelerinde mukopürüent karakterde olmaktadır (6,8,16,18). Fungal rinitiste radyografide türbinatlarda yıkımlanma ve rostral bölgede opasite artışı, olguların % 80'inde frontal sinüste osteomyelit (13,15,18), rinoskopide türbinatlarda spesifik sarı, beyaz veya açık yeşil fungal plaklar görüleceği bildirilmektedir. Tanıda burun akıntısının kültürel muayeneleri en önemli yöntemleridir (15).

Köpeklerde nazal aspergillozis sağıltımında lugol solüsyonları, nistatin, tiabendazol, amfoterisin B, ketokonazol, itrakonazol ve flukonazol gibi antifungal ilaçlar kullanılmaktadır. Antifungal ajanlardan çoğunun etkinliği oldukça düşüktür. Yapılan çalışmalarda tiabendazol (5) ve ketokonazol'un (14) % 50'den daha az

Tablo 1: Nazal aspergilloziste semptomların puanlandırılma kriterleri (Sharp ve ark., 1991)

| Semptomlar | Verilen Puan | Sol taraf | Sağ taraf |
|--|--------------|-----------|-----------|
| 1. Sistemik belirti ve depresyon | 1 | | |
| 2. Temporal kas atrofi | 1 | | |
| 3. Sanguinopürüent nazal akıntı | | | |
| Intermitent | | 1 | 1 |
| Devamlı | | 2 | 2 |
| 4. Epistaksis | 2 | | |
| 5. Palpasyonda burunda ağrı veya distorsiyon belirtileri | 1 | | |
| 6. Burunda ülserasyon | 1 | | |
| 7. Türbinatlarda yıkımlanma | | | |
| <1/2 | | 1 | 1 |
| >2/2 | | 2 | 2 |
| 8. Radyografide frontal sinüs osteomyelit'i | | 1 | 1 |
| 9. Rinoskopide fungal kolonilerin görülmesi | | | |
| Aşırı | 3 | | |
| Az | 2 | | |
| Toplam | 20 | | |

1. derece: 1-5, 2. derece: 6-10, 3. derece: 11-15, 4. derece: 16-20

klirik iyileşme sağladığı, buna karşın suda iyi çözünen, yüksek plazma ve ekstrasvasküler seviyeye ulaşabilen ve plazma yarılanma ömrü daha uzun olan flukonazol'un nazal aspergillozisli köpeklerde % 60'dan daha fazla etkin olduğu ileri sürülmektedir (15).

Bu olguda nazal aspergillozisin klinik sunumu, önemi ve sağaltımında flukonazol'un etkinliğinin gözlenmesi amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Bu olgunun materyalini dört aydır hapşırık, hırıltılı solunum, iştahsızlık, seröz burun akıntısı ve kaşıntısı bulunan beş yaşında, dişi, İrlanda Seter'i bir köpek oluşturdu. Olgunun klinik muayenesinde seröz burun akıntısı, sinüs maksillaris ve burun üzerinde palpasyonda ağrı veren hafif şişlik, konjunktivada hiperemi ve lakrimasyon gözlemlendi. Burun boşluğu, sinüs frontalis ve maksillarisin direkt radyografisinde ilgili bölgelerde doku dansitesinin normal olduğu, radyopak kitlesel bir yapı ve türbinantlarda yıkımlanma bulunmadığı tespit edildi (Resim). Olgunun Sharp ve ark. (1991)'nin puanlama kriterlerine göre ikinci derecede klinik semptom gösterdiği belirlendi. Hematolojik muayenelerde 7.3×10^6 /ml eritrosit, 10×10^3 /ml lökosit, 315×10^3 /ml trombosit, %40 hematokrit, 13.2g/dl hemoglobin, 65 fL MCV, 35g/dl MCHC, kan serumu analizlerinde 25mg/dl üre, 0.7mg/dl kreatinin, 105 mg/dl glukoz, 6.2 mg/dl total protein, 30 IU/L ALT, 25 IU/L ALP ve 80 IU/L AST olduğu belirlendi. Burun akıntısından kanlı agara yapılan bakteriyolojik ekimlerde herhangi bir üreme olmazken, sabouraud-dextroz agara yapılan mikolojik ekimlerde *A. fumigatus*'un ürediği belirlendi.

Hastalığın sağaltımında sekiz hafta süreyle oral 2,5 mg/kg/gün dozda flukonazol (Zolax®150mg tablet) kullanıldı. Sağaltım uygulamalarından sonra şikayetlerin kaybolduğu hastanın klinik olarak iyileştiği ve yapılan mikolojik ekimlerde herhangi bir üremenin olmadığı, biyokimyasal muayenelerde kan serumunda üre 40 mg/dl, kreatinin 1,3 mg/dl, ALT 34 U/L, ALP 21 U/L ve AST 120 U/L olduğu belirlendi.



Resim: Olguda nazal bölgenin radyografik görünümü (ventrodorsal, fokusa 45°açı verilerek).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Köpeklerde enfeksiyöz ve neoplazik nazal hastalıklarda kronik seyirli seröz, mukopurürent ve kanlı burun akıntısı, hapşırma, ülserasyon ve fasiyal ağrı bulunabileceği, aspergillozis, neoplazi ve periapikal apselerde fasiyal ağrının önemli bir klinik bulgu olduğu ileri sürülmektedir (9,15,18). Bu olguda da dört aydır devam eden hapşırık, seröz burun akıntısı sinüs maksillaris ve burun üzerinde palpasyonda ağrı veren hafif şişlik ve konjunktival hiperemi bulunması, hastalığın kronik seyirli enfeksiyöz yada neoplazik karakterde bir rinitis olabileceğini düşündürdü.

Radyografide opasite artışı ile karakterize kitlesel bir oluşuma rastlanmaması, fungal hastalıklarda şikayetlerin ortalama 4-6 ay devam ettiği yönündeki bildirimler (16) göz önünde bulundurulduğunda bu olguda da fungal bir rinitis olabileceği düşünüldü. Olguda burun akıntısının seröz yapıda olması hastalığın klinik derecesinin düşük ve oluşma süresinin kısıllığından kaynaklanabilmektedir. Hastalık süresi daha uzun olanlarda burun akıntısı sanguinopurürent yada hemorajik karakterde ve diğer bulgular daha şiddetli olabilmektedir (6,18).

Rinitisin tanısında kültürel muayenelerin önemli tanı yöntemlerinden olduğu ileri sürülmektedir (15). Sağlıklı köpeklerde burun akıntısından yapılan kültürlerin yaklaşık % 40'ında Aspergillusların etkenlerinin izole edildiği bildirilmektedir (18). Ancak klinik semptom gösteren köpeklerde Aspergillus türlerinin ürediğinde hastalığın aspergillozis olabileceği ileri sürülmektedir (15). Bu olguda yapılan bakteriyolojik ekimde herhangi bir etken üremezken mikolojik kültürde *A. fumigatus*'un üremesi olguda fungal bir rinitis olabileceği kuşkusunu artırdı.

Köpeklerin nazal aspergillozisinde kullanılan antifungal ajanlardan çoğunun etkinliği azdır (10). Topikal antifungal ilaç uygulamalarının mümkün olmadığı durumlarda flukonazol'un iyi tolere edildiği, 2,5-5 mg/kg/gün dozda herhangi bir komplikasyona rastlanmadığı bildirilmektedir (7,14,15). Bu olguda da flukonazol'un 2,5 mg/kg/gün dozda 2 ay süren sağaltım sonucunda karaciğer enzimlerinde yükselmeye ve herhangi bir komplikasyona neden olmadığı, hastalık bulgularını yok ettiği ve daha sonra hastalığın nüks etmediği belirlendi.

Bu olguda aspergillozide bildirilen burunda deformasyon, türbinantlarda yıkımlanma ve sanguinopurürent burun akıntısı olmaması, burunda ağrı, burun akıntısının seröz karakterde olması, hapşırık ve hırıltılı solunum gibi klinik belirtilerin bulunması ve mikolojik ekimlerde *A. fumigatus*'un belirlenmesi, flukonazol ile yapılan antifungal sağaltımda şikayetlerin kaybolması ve benzer bulguların tekrar gözlenmemesi olguda nazal aspergillozis olabileceği yönündeki kuşakları haklı çıkardı.

Sonuç olarak kronik rinitis şikayeti ile kliniklere getirilen köpeklerde nazal aspergillozis'in göz önünde bulundurulması gerektiği, klinik semptom gösteren

köpeklerde burun akıntısı kültürlerinin tanıya katkı sağlayacağı, iki ay süreyle 2.5 mg/kg/gün dozda flukonazol kullanımının sağaltımda başarılı olacağı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1.Arda M (1980): Mikoloji. 185-191, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları: 366. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara.

2.Arıkan S (1990): İmmun yetmezliği olan hastalarda görülen infeksiyonlar. Mikrobiyoloji Bülteni, 24: 279-294.

3. Defernandez EP, Patino MM, Graybill JR, Tarbit MH (1986): Treatment of cryptococcal meningitis in mice with fluconazole. J. Antimicrobial Chemotherapy, 18: 261-270.

4.Graybill JR, Sun SH, Ahrens J (1986): Treatment murine coccidioid meningitis with fluconazole (UK-49,858). J. Med. Vet. Mycology, 24: 113-119.

5.Harvey CE (1984): Nasal aspergillozis-penicillozis. 236-240, In: Current Veterinary Therapy VIII. RW Kirk (Editor), W.B. Saunders Company, Philadelphia,

6.Mathews KG, Davidson AP, Koblik PD, Richardson EF, Komtebedde J, Pappagianis D, Hector RF, Kass PH (1998): Comparison of topical administration of clotrimazole through surgically placed versus nonsurgically placed catheters for treatment of nasal aspergillozis in dogs: 60 cases (1990-1996). J.A.V.M.A., 213: 501-6.

7. McCullough SM, McKiernan BC, Grodsky BS (1998): Endoscopically placed tubes for administration of enilconazole for the treatment of nasal aspergillozis in dogs. J.A.V.M.A., 212: 67-70.

8.Moore AH, Hanna FY (1995): Mycotic osteomyelitis in a dog following nasal aspergillozis. Vet. Rec., 30: 349-350.

9.Mutlu G (1999): Aspergillus ve aspergilloz. 17-35, I.Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Tutanaklar, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir,

10.Pavletic MM, Clark GN (1991): Open nasal cavity and frontal sinus treatment of chronic canine aspergillozis. Vet. Surg., 20: 43-48.

11.Perez J, Mozos E, Lara FM, Paniagua J, Day MJ (1996): Disseminated aspergillozis in a dog: An immunohistochemical study. J. Comp. Path., 115: 191-196.

12.Roger TE, Galgiani JN (1986): Activity of fluconazole (UK-49,858) and ketoconazole against candida albicans in vitro and in vivo. Antimic. Agent Chemoth., 30: 418-422.

13. Russo M, Lamb CR, Jakovljevic S (2000): Distinguishing rhinis and nasal neoplasia by radiography. Vet. Rad. Ultr., 41: 118-124.

14.Sharp NJH, Sullivan M (1989): Use of ketoconazole in the treatment of canine nasal aspergillozis. J.A.V.M.A., 194: 782-786.

15. Sharp NJH, Harvey CE, O'Brien JA (1991): Treatment of canine nasal aspergillozis/penicillozis with fluconazole (UK-49, 858) J. Small Animal Practice, 32: 513-516.

16.Tasker S, Knottenbelt CM, Munra EAC, Stonehewer J, Simpson JW, Markin AJ (1999): Etiology and diagnosis of persistent nasal disease in the dog: a retrospective study of 42 case. J. Small Animal Practice, 40: 473-478.

17.Troke PF, Andrews RJ, Marrigt MS, Richardson K (1987): Efficacy of fluconazole (UK-49, 858) against experimental aspergillozis and cryptococcosis in mice. J Antimicrobial Chemotherapy, 19: 663-670.

18.Van Pelt DR, Mckiernan BC (1994): Pathogenesis and treatment of canine rhinitis. Vet. Clin. North Am: Small Animal Practice, 24: 789-805.

19.Watt PR, Robins GM, Galloway AM, O'Boyle DA (1995): Disseminated opportunistic fungal disease in dogs: 10 cases (1982-1990). J.A.V.M.A., 207: 67-70.