



## Topikal Takrolimusun Veteriner Dermatolojide Kullanımı

Ezgi KAYA<sup>1</sup>, Abdullah KAYAR<sup>1</sup>, Banu DOKUZEYLÜL<sup>1</sup>, Mehmet Erman OR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Avcılar-İstanbul

Geliş Tarihi / Received  
09.12.2019

Kabul Tarihi / Accepted  
26.02.2020

Yayın Tarihi / Published  
30.04.2020

**Özet:** Takrolimus (FK506), organ nakillerinden sonra doku reddini önlemek için yaygın olarak kullanılan, kalsinörin inhibitörü, makrolid grubu, immunsupresif bir ajandır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda atopik dermatitis, kedilerin idiyopatik dermatiti, proliferatif nekrotize otitis eksterna, eozinofilik granuloma kompleks, lupus eritematozus, pemfigus eritematozus gibi deri hastalıklarının tedavisinde topikal takrolimus kullanımının etkili olduğu saptanmıştır. Bu derlemede takrolimusun farmakolojik özellikleri ve veteriner dermatolojideki kullanımının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Takrolimus (FK506), veteriner, dermatoloji

## Use of Topical Tacrolimus in Veterinary Dermatology

**Abstract:** Tacrolimus (FK506) is a calcineurin inhibitor, macrolide group, immunosuppressive agent, commonly used to prevent tissue rejection after organ transplants. In recent studies, the use of topical tacrolimus has been shown to be effective in the treatment of atopic dermatitis, idiopathic dermatitis of cats, proliferative and necrotizing otitis externa, eosinophilic granuloma complex, lupus erythematosus and pemphigus erythematosus. This review aims to review the pharmacological properties of tacrolimus and its use in veterinary dermatology.

**Keywords:** Tacrolimus (FK506), veterinary, dermatology

**Sorumlu yazar:** Ezgi KAYA

**Adres:** İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Avcılar-İstanbul

**e-posta:** ezgiaysu1@gmail.com

## GİRİŞ

Takrolimus (FK506); siklosporin gibi makrolid lakton grubu, kalsinörin inhibitörü immunsupresif bir ajan olup ilk kez 1984 yılında Japonya'da *Streptomyces tsukubaensis* isimli bir mantardan izole edilmiştir (1-3). Solid organların aynı cinsten farklı bireyler arasında yapılan doku transplantasyonundan sonra akut ve kronik organ reddini önlemek için kullanılmakta olup siklosporine benzer etki göstermekle birlikte siklosporine oranla daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır (4). Veteriner hekimlikte takrolimus öncelikli olarak keratokonjunktivitis sikka tedavisinde kullanılmaktadır (5). Son zamanlarda yapılan çalışmalar topikal takrolimusun atopik dermatitis, pemfigus eritematozus, lupus eritematozus, eozinofilik granuloma kompleks gibi deri hastalıklarının tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir (2, 6). Bununla birlikte topikal steroid kullanımında sık görülen bir yan etki olan atrofi, kollajen sentezini etkilemediği için topikal takrolimus uygulanmasında görülmemektedir (7).

## Etki Mekanizması

Takrolimus molekülü fonksiyonel olarak bağlanma halkası ve efektör bölge olarak isimlendirilen iki kısımdan oluşmaktadır.

Bağlanma bölgesi aracılığı ile FK506 bağlanma proteini (FKBP)'ne bağlanarak bir kompleks yapar. Bu kompleks efektör kısım aracılığı ile kalsinörine bağlanmaktadır (8). Takrolimus, kalsinörin fosfataz aktivitesini inhibe ederek T hücresi proliferasyonunu ve IL-2, IL-4, IL-5 gibi sitokinlerin üretimini engellemektedir (2, 9).

Topikal takrolimus veteriner dermatolojide atopik dermatitis, pemfigus eritematozus, feline idiyopatik fasiyal dermatitis, eozinofilik granuloma kompleks, lupus eritematozus, kedilerin proliferatif nekrotize otitis eksternası gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (10-22).

## Atopik Dermatitisi

İnsanlarda topikal takrolimus atopik dermatitisi tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (10). Yapılan çalışmalarda (10-12) köpeklerde de atopik dermatitisi tedavisinde takrolimusun farklı konsantrasyonlarda uygulanmasının etkili olduğu gösterilmiştir. Marsella ve Nicklin (12), atopik dermatitisi 8 köpekte %0,3'lük takrolimus pomadının etkinliğini değerlendirmişler, kaşıntı ve eritemin anlamlı derecede azaldığı, tam kan sayımı ve biyokimyasal parametrelerde bir

değişiklik saptanmadığı, kandaki konsantrasyonun toksik seviyenin altında olduğu saptanmıştır. Bensignor ve Olivry (11), her iki ön bacak bölgesinde lezyon bulunan 20 atopik dermatitisli köpeğe %0,1'lik takrolimus pomadının günde iki kez 6 hafta boyunca uygulanmasının hastaların %75'inde lokalize lezyonların iyileşmesinde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada takrolimus uygulanan bölgelerde minör iritasyon görülmüştür. Atopik dermatitisli 12 köpekte yapılan başka bir çalışmada (10) ise %0,1'lik takrolimus pomadının klinik etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiş, çalışmanın sonunda lokalize lezyonları olan köpeklerin generalize atopik dermatit saptananlara oranla daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir.

### **Pemfigus Eritematozus**

Griffies ve arkadaşları (14), 10 diskoid lupus eritematozus ve 2 pemfigus eritematozus hastası köpekte %0,1'lik takrolimus pomadının 8 hafta boyunca topikal uygulanması sonucunda etkinliği değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda diskoid lupus eritematozuslu köpeklerin 8 tanesi, pemfigus eritematozuslu köpeklerin her ikisi de iyileşmiş ve yan etki gözlemlenmemiştir. Yapılan başka bir çalışmada (13), pemfigus eritamatozus hastası 6 yaşında dişi bir Jindo köpeğinde

%0,03'lük takrolimus pomadının 4 ay boyunca topikal uygulanması sonucunda etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiş ve tedavi sonunda tam bir iyileşme gözlenmese de lezyonlarının önemli ölçüde azaldığı, alopesik alanlarda tüylerin tekrar çıkmaya başladığı, yan etki gözlemlenmediği bildirilmiştir.

### **Feline İdiyopatik Fasiyal Dermatitis**

Feline idiyopatik fasiyal dermatitis etiyojisi tam olarak bilinmeyen nadir bir hastalıktır (15). Persian ve Himalayan ırkı kediler bu hastalığa predisposedir ve yüz bölgesinde atopik dermatite benzer lezyonlar görülmektedir. Hastalığın kalıtsal kökenli olduğu düşünülmektedir (20, 21). Chung ve arkadaşları (15), idiyopatik fasiyal dermatit saptanan kısırlaştırılmış 3 yaşında bir Persian ırkı kedide %0,1'lik takrolimus pomadının günde 2 kez uygulanması sonucu etkinliğini değerlendirmişler ve tedaviye başladıktan 8 hafta sonra lezyonların yavaş ama önemli ölçüde azaldığını ve yan etki gözlemlenmediğini bildirmişlerdir.

### **Eozinofilik Granuloma Kompleks**

Moon ve arkadaşları (16), eozinofilik granuloma kompleks tanısı konulan kısırlaştırılmış 2 yaşında bir Bengal ırkı kedide yaptıkları çalışmada oral

prednizolon ile topikal takrolimusun beraber kullanılmasının etkinliğini değerlendirmişler ve çalışma sonucunda prednizolon tek başına kullanıldığında 1 ay sonra hastalığın nüks ettiğini, prednizolon ve takrolimus kombine kullanıldığında nüks riskini azaltmakta etkili olduğunu bildirilmişlerdir.

### **Lupus Eritematozus**

Köpeklerin vesiküler kutanöz lupus eritematozusu Shetland sheepdog ve Collie ırklarında ventrum ve pinnada eroziv dermatitisle seyreden otoimmün deri hastalığıdır . Lehner ve Linek (18), kısırlaştırılmış 8 yaşında vesiküler kutanöz lupus eritemazusu olan Border collie ırkı bir köpekte güneş ışığından korunma, nikotinamid-tetrasiklin ve %0,1'lik takrolimus pomadı kombinasyonunun etkinliğini değerlendirmişler, 2.5 ay süren tedavi sonucunda tam bir iyileşme olduğunu bildirilmişlerdir. Diskoid lupus eritemazusu olan 21 köpekte yapılan başka bir çalışmada rastgele plasebo veya % 0,03'lük takrolimus pomadının günde 2 kere kullanımı sonucu etkinliği değerlendirilmiş ve takrolimus kullananların %72'sinde, plasebo alanların ise %17'sinde iyileşme olduğu, ayrıca laboratuvar sonuçlarında anlamlı bir değişiklik görülmediği bildirilmiştir (19).

Yapılan başka bir çalışmada (17) vesiküler kutanöz lupus eritemozusu olan 11 köpekte sistemik (CsA) ve/veya topikal (takrolimus/pimekrolimus) kalsinörin inhibitörlerinin kullanımının etkinliği değerlendirilmiş ve çalışma sonunda 3 köpek ötenazi edilmiş, oral siklosporin kullanan 8 köpekte %100 iyileşme, topikal takrolimus/pimekrolimus kullanan 8 köpekte %50 iyileşme bildirilmiştir. Griffies ve arkadaşları (14), 10 diskoid lupus eritematozus ve 2 pemfigus eritematozus hastası köpekte yaptıkları çalışmada % 0,1'lik takrolimus pomadını kullanıp diskoid lupus eritematozuslu köpeklerin 8 tanesinin, pemfigus eritematozuslu köpeklerin ise her ikisinin iyileştiğini ve yan etki gözlemlenmediğini belirtmişlerdir.

### **Kedilerde Proliferatif Nekrotize Otitis Eksterna**

Proliferatif nekrotize otitis eksterna etiyolojisi bilinmeyen nadir bir hastalıktır (22). Deri biyopsisi aracılığı ile proliferatif nekrotize otitis eksterna tanısı konulan üçü erişkin birisi yavru toplam dört kedide yapılan bir çalışmada (23), yetişkinlerin hepsine %0,1'lik takrolimus pomadı uygulanmış ve lezyonlar bir kedide sadece topikal takrolimus diğerinde ise topikal takrolimusa ek olarak oral prednisolon kullanımı ile tamamen ortadan kalkmıştır.

### **Yan Etkileri**

Takrolimusun topikal olarak kullanıldığında birkaç yan etkiyle birlikte iyi tolere edildiği ancak topikal preparatlar oral yolla alındığında gastrointestinal rahatsızlıklar meydana getirebildiği bildirilmiştir (2). Bazı köpeklerde uygulanmaya bağlı yanma veya batma hissi oluşabilmektedir (1). Köpeklerde topikal takrolimusun kan serum konsantrasyonu üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, %0,03'lük takrolimus pomadı iki hafta boyunca günde 2 defa uygulanmış ve önemli bir sistemik absorpsiyon meydana gelmediği bildirilmiştir (28). Sistemik kullanımda ratlarda kilo kaybı, timik medullar atrofi, tokluk kan glikoz konsantrasyonunda doza bağlı artışlar gibi birkaç yan etkisi rapor edilmiştir (24). Renal doku transplantasyonu olan köpekler üzerine olan çalışmalarda (25-27), anoreksi ve çeşitli organlarda vaskülit başta olmak üzere iki yan etki gözlemlenmiştir. Babunlarda ise anoreksi, letarji, şiddetli ishal ve hiperglisemi gözlemlenmiştir (3).

### **SONUÇ**

Günümüzde immun kaynaklı deri hastalıklarının tedavisinde çoğunlukla sistemik veya lokal olarak steroidler kullanılmakta ancak uzun süreli steroid kullanımına bağlı olarak birçok yan etki

görülebilmektedir. Yan etkilerinin daha az olması ve daha güçlü etki göstermeleri ile topikal kullanımda takrolimus, steroidlere oranla daha güvenli bir alternatif olarak görülmektedir. Veteriner dermatolojide topikal takrolimus kullanımının endikasyon ve yan etkilerinin belirlenebilmesi için daha çok çalışma yapılması ile kullanımının artacağı kanısındayız.

### **KAYNAKLAR**

1. **Noli C, Foster AP, Rosenkrantz W. (2014).** Veterinary Allergy. Wiley Blackwell; West Sussex, UK. p.97-8.
2. **Thacker EL. (2010).** Immunomodulators, immunostimulants, and immunotherapies in small animal veterinary medicine, Vet Clin North Am Small Anim Pract; 40(3): 473-83.
3. **Wallemacq PE, Reding R. (1993).** FK(506)Tacrolimus,a novel immunosuppressant in organ transplantation:clinical,biomedical,an d analytical aspects. Clin Chem; 39(11), 2219-28.
4. **Misseghers BS, Binnington AG, Mathews KA. (2000).** Clinical observations of the treatment of canine perianal fistulas with topical tacrolimus in 10 dogs. Can Vet J; 41(8), 623.

5. **Moore CP. (2004).** Ocular therapeutics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 34:XI.
6. **Koch SN, Torres SMF, Plumb DC. (2012).** Topical Agents. In: *Canine and Feline Dermatology Drug Handbook, First Edition.* Blackwell Publishing Ltd. 322-23.
7. **Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkkö P, Elg P et al. (1998)** Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis; results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol;* 111: 396-98.
8. **Çiftçi HŞ, Ayna TY, Çalışkan Y, Güney İ, Gürtekin M. (2011).** Farmakogenetik ve kalsinörin inhibitörleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Nephrology;* 6.2: 62-68.
9. **Jovanović M, Golušin Z. (2016).** Nonsteroidal Topical Immunomodulators in Allergology and Dermatology. *Biomed Res Int;* 1-11.
10. **Marsella R, Nicklin CF, Saglio S, Lopez J. (2004).** Investigation on the clinical efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment (Protopic®) in canine atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *Vet Dermatol;* 15(5), 294-303.
11. **Bensignor E, Olivry T. (2005).** Treatment of localized lesions of canine atopic dermatitis with tacrolimus ointment: a blinded randomized controlled trial. *Vet Dermatol;* 16(1), 52-60.
12. **Marsella R, Nicklin CF. (2002).** Investigation on the use of 0.3% tacrolimus lotion for canine atopic dermatitis: a pilot study. *Vet Dermatol;* 13(4):203-10.
13. **Bhang D, Choi U, Jung Y, Kim M, Choi E, Seo K et al (2008).** Topical 0.03% Tacrolimus for Treatment of Pemphigus Erythematosus in a Korea Jindo Dog. *J Vet Med Sci;* 70(4): 415-17.
14. **Griffies JD, Mendelsohn CL, Rosenkrantz WS, Muse R, Boord MJ, Griffin CE. (2004).** Topical 0.1% Tacrolimus for the Treatment of Discoid Lupus Erythematosus and Pemphigus Erythematosus in Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc;* 40(1) 29-41.
15. **Chung T, Ryu M, Kim D, Yoon H, Hwang C. (2009).** Topical tacrolimus (FK506) for the treatment of feline idiopathic facial dermatitis. *Aust Vet J;* 87:417-20.

16. **Moon M, Suh G, Kwon Y, Kim H. (2017).** Effective treatment of eosinophilic granuloma in a cat using tacrolimus with prednisolone. *J Biomed Transl*; 18(3):118-20.
17. **Banovic F, Robson D, Linek M, Olivry T. (2017).** Therapeutic effectiveness of calcineurin inhibitors in canine vesicular cutaneous lupus erythematosus. *Vet Dermatol*; 28(5):493-e115
18. **Lehner GM, Linek M. (2013).** A case of vesicular cutaneous lupus erythematosus in a Border collie successfully treated with topical tacrolimus and nicotinamide-tetracycline. *Vet Dermatol* ;24(6):639-41
19. **Messinger L, Strauss T, Jonas L. (2017).** A Randomized, Double-Blinded Placebo Controlled Crossover Study Evaluating 0.03% Tacrolimus Ointment Monotherapy in the Treatment of Discoid Lupus Erythematosus in Dogs. *SOJ Vet Sci*; 3(1): 1-6.
20. **Bond R, Curtis CF, Ferguson EA, Mason IS, Rest J. (2000).** An idiopathic facial dermatitis of Persian cats. *Vet Dermatol*; 11:35-42.
21. **Paradis M, Scott D. (1990).** Hereditary primary seborrhea oleosa in Persian cats. *Feline Pract*;18(1):17-20.
22. **Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. (2005).** Necrotizing diseases of the epidermis. In: *Skin Diseases of the Dog and Cat*, 2nd edn. Ames, IA: Blackwell Science Ltd; 79-81.
23. **Mauldin EA, Ness TA, Goldschmidt MH. (2007).** Proliferative and necrotizing otitis externa in four cats. *Vet Dermatol*; 18(5), 370-77.
24. **Nalesnik MA, Todo S, Murase N, Gryzan S, Lee PH, Makowka L, Starzl TE. (1987).** Toxicology of FK-506 in the Lewis rat. *Transplant Proc*;19(5 Suppl 6):89-92.
25. **Yokota K, Takishima T, Sato K, Osakabe T, Nakayama Y, Uchida H, Aso K, Masaki Y, Ohbu M, Okudaira M. (1989).** Comparative studies of FK506 and cyclosporine in canine orthotopic hepatic allograft survival. *Transplant Proc*;21(1 Pt 1):1066-68.
26. **Todo S, Demetris AJ, Ueda Y, Inventarza O, Okuda K, Casavilla A, Cemaj S, Ghalab A, Mazzaferro V, Rho BS, Tonghua Y, Makowka L, and Starzl TE.**

- (1987).** Canine kidney transplantation with FK-506 along or in combination with cyclosporine and steroids. *Transplant Proc*; 19(5 Suppl 6): 57-61.
27. **Collier DS, Thiru S, Calne R.** **(1987).** Kidney transplantation in the dog receiving FK-506. *Transplant Proc*;19(5 Suppl 6):62.
28. **Adkins EA, Hendrix DVH, Stuffle L, Ward DA, Skorobohach BJ.** **(2003).** An investigation of the safety and efficacy of topical ophthalmic application of tacrolimus in dogs (Abstract). Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists; 34: 39.