

KOYUNLARDAKİ MİDE - BARSAK NEMATODLARININ TEDAVİSİNDE MARETİN*

Nevzat Güralp **

Şükran Dinçer ***

Giriş

Yeni, değişik, ucuz ve daha etkili antelmentikler bulmak hususunda kuvvetli biyolojik aktivitesi olan kimyevi preparatlar arandığı bir devirde, organik fosfor bileşikleri üzerinde fazlaca durulmuş bulunmaktadır. Aslında bu maddelerin çoğu veteriner hekimlik sahasında ilk defa insektisit olarak ilgililerin dikkatine arzedilmiş, ancak denemeler esnasında antelmentik değer taşıdıkları da tesbit edilerek bir kısmı iç parazitlere karşı başarı ile kullanılmıştır.

Schrader'e (8) göre, organik fosfor bileşikleri halen ziraatta geniş mikyasta insektaların kontrolunda kullanılmakta, bundan ayrı olarak epidemilerden korunmada, malarya, tifüs ve veba nakillerinin imhasında; ekto ve endoparasitik olarak veteriner hekimlikte, insekta ve sıcak kanlı hayvanların değişik anzim ve ferment sistemleri üzerindeki araştırmalarda ve insan hekimliğinde myasthenia, felçler, glaucoma ve habis tümörlerde ilaç olarak istimal edilmektedir.

Ancak bu maddelerin ziraatte kullanılmaları dünya ölçüsünde olmakta ve artan istekleri karşılamak için yeni bir çok fabrikalar kurulmaktadır. Resmi istatistiklere göre, 1960 yılında Amerikada Parathion istihali 8690 ton olmuştur. Bunun yuvarlak bir hesaplama değeri 160 milyon Türk lirasıdır.

İnsan ve hayvan hekimliği ile ziraatte faydalı bir unsur olarak kullanılan bu bileşiklerin, ikinci dünya harbinde, biyolojik savaş için istimali muhtemel çok zehirli maddeler olarak üzerinde fazlaca durulmuştur. Jones'a (7) göre bu bileşikler halâ potansiyel bir askeri silâh

* Farbenfabriken Bayer AG, firmasının müseccel ticari markası. Bazı memleketlerde Rametin adı altında da piyasaya arzedilmiştir.

** A. Ü. Veteriner Fakültesi Parazitoloji ve Helminтологи Kürsüsü Profesörü. Ankara - Türkiye.

*** Aynı Kürsüde Uzman Adayı Vet. Hek.

telâkki edilmekte ve gelecek bir savaşta kullanılmalarının insan ve veteriner hekimliği alanlarında ciddi ve değişik bir çok problemler meydana getireceğine kesin olarak inanılmaktadır.

Muhtelif maksatlar için kullanıldığını yukarıda bildirdiğimiz organik fosforların bazı kombinasyonları, veteriner hekimlikte özellikle sığır ve koyunların gastro - intestinal nematodiasis'lerinde istimal edilmek üzere piyasaya arz edilmiş ve bunların terapötik dozları ile toksik miktarları arasındaki indeksleri geniş olduğundan yukarıda bildirdiğimiz alanlarda başarı ile tatbik edilmişlerdir. Bunlardan Haloxon ve Maretin bu vasıfları tam olarak taşıyan ilâçlar arasında sayılmaktadır.

Maretin, 0,0 - diethyl - 0 - naphthaloximido phosphate terkinde, sarı beyaz renkte, lezzetsiz bir toz olup, Schrader'e (9) göre aktif maddesi suda erimemektedir. Firmanın bildirdiğine nazaran, ilâç Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus, Nematodirus ve Cooperia türlerinin olgun şekilleriyle, dört ve beşinci gelişme safhasındaki larvaların çoğuna yüksek bir etki gösterdiği halde, kalın barsak nematodlarına tesiri değişik olmaktadır. İlâç parazitlerin anzim-sistemini inhibe ederek bunlara etki göstermektedir. Tedaviden evvel ve sonra su ve gıda bakımından hayvanlara ayrıca bir tahdit veya rejim uygulamaya lüzum yoktur. Tedavi dozunun üç mislinin verildiği olaylarda koyunların adale ve iç organlarında Maretin kalıntısına rastlanmaması, ilâcın kullanıldığı hayvanların etlerinin istihlâkinde bir sakınca olmadığını göstermektedir. Mezkûr bileşik, memeli hayvanlarda çok düşük bir toksite göstermekte olup, ratlardaki akut oral LD₅₀ her kiloya 1000 mg. dir. Normal dozun üstünde verildiği olaylarda hayvanlarda salivasyon ve diyare görülmekte, bu hallerde atropine sulphate kullanılması tavsiye edilmektedir. Sığır ve keçiler Maretin'e, koyunlara nazaran daha fazlâ bir hassasiyet göstermektedir.

Debackere'e (1) göre, ağız yoluyla alınan organik fosfor bileşikleri mide - barsak sisteminde çabucak absorbe olarak yarım saat içinde kanda görülmektedir. Bu mürekkepler ve bunların ayrışım mahsulleri başlıca böbrekler tarafından dışarı atılmakta ve bu hal absorpsiyondan sonraki 6 - 12 saat içinde azamisini bulmaktadır. Süt veren hayvanlarda ayırım mahsüllerine sütde de rastlanmaktadır. Organik fosfor bileşikleri en çok böbreklerde birikmekte, bundan başka karaciğer, deri, vücut yağında ve az miktarda da sinir nesiçlerinde toplanmaktadır. Ancak bu bileşikler genel olarak vücutdan çabuk dışarı atılmaktadır. Aynı yazara (1) göre, organik fosfor zehirlenmelerinde görülen umumi araz yanında muhtelif hayvan türlerine ait spesifik semptomlar belirlemekte olup, koyunlar bu hallerde bilhassa

artan salivasyon ve miosis, sonradan da neurömuskuler karışıklıklar göstermektedirler. Gordon (3) bir organik fosfor bileşiği olan Neguvon'un küçük dozlarının parazitlerin yumurta istihsalinde geçici olarak bir azalma meydana getirdiğini bildirerek, yumurta sayımı ile tedavi sonucu tesbit edilecekse bu hususun dikkate alınması icab ettiğini yazmaktadır. Aynı yazara göre (4) organik fosforların kâfi antelmantik bir etki göstermeleri ve toksik etkilerini asgari hadde indirmek için, kullanılacak dozların vücut ağırlığına göre tam olarak tanzim edilmesi şarttır. Bununla beraber Gordon'a göre (4) bu bileşiklerin tavsiye edilen doz hudutları dahilinde kullanıldığı bazı hallerde dahi beklenmeyen toksik etkiler görülmektedir. Genel olarak organik fosfor bileşikleri Oesophagostomum türleriyle, Chabertia ovina ve Nematodirus nevilerine etkili değildir (4).

Thomas (12) Yeni Zelanda'da yaptığı deneylerde koyunların her kilo sikletine 50 mg. hesaplanarak verilen Maretin'in, Haemonchus contortus'un hem olgun ve hemde 12 günlük larva şekilleriyle, olgun Ostertagia circumcincta, Cooperia türlerine, Trichostrongylus colubriformis, T. axei ve Nematodirus nevilerine yüksek bir etki gösterdiğini bildirmektedir. Kilo siklete 75 mg. verilen ilâç ise abomasustaki olgunlaşmamış O. circumcincta ve T. axei ile, ince barsaklardaki T. colubriformis'e kuvvetli bir tesir göstermiştir. İlâç yukarıdaki dozda kalın barsaklardaki Chabertia ovina'ya az, Oesophagostomum venulosum'a ise orta derecede tesirli olmuş, Trichuris ovis, Maretin'e kalın barsak parazitleri içinde en çok hassasiyet göstermiştir. Yukarıda bildirilen dozlarda kullanılan ilâç, koyunlarda toksik bir reaksiyon meydana getirmemiştir. Smith ve Thomas (10) Maretin'le toksik deneyler yaparak her kilo siklete verdikleri 150 - 250 mg. ilâcın koyunlarda her hangi bir araz meydana getirmediğini, buna mukabil kilograma 200 mg. verdikleri üç koyunluk ayrı bir gurubun ikisinin öldüğünü bildirmektedirler. Ancak bu gurubtaki hayvanlar zayıf bir merada otlamışlardı. İyi bir merada bulundurulan altı koyunun her kilosuna verilen 200 mg. Maretin ise bu gurubtaki hayvanlarda her hangi bir reaksiyon meydana getirmemiştir. İlâcın toksitesi üzerinde araştırmalarına devam eden yazarlar, muhtelif dozlarda ve her kiloya 450 miligrama kadar verdikleri Maretin'in koyunların bazılarında diyare meydana getirdiğini, ancak bu hayvanlarda ölüm görülmediğini bildirmektedirler. Kilo siklete 450 mg. verdikleri bir koyun ise aşırı bir susuzluk alâmeti ve boyunda bükülme göstererek beş gün sonra ölmüştür. Kilograma 1 grama kadar hesaplanarak verilen Maretin ise, bazı hayvanlarda aşikâr kötü bir araz meydana getirmemiştir. Bu sonuçlar, tedaviye tabi tutulan koyunların besî ve kilo farklarından ötürü ve doz tayinlerinde meydana gelebilecek hatalar

dolayısıyla zehirlenmelerin önüne geçmek için ilâcın kâfi bir terapötik spektrum taşıdığını göstermektedir.

Federmann (2), tabii şartlarda ve suni olarak enfekte edilmiş kuzu ve koyun gurublarında kilo sıklıte 50 mg. aktiv madde isabet edecek şekilde Maretin'i ağızdan vererek denemiş ve hayvanlardaki olgun Haemonchus, Cooperia ve Trichostrongylus'ların vasati % 90 dan fazlasına tesir ettiğini, buna mukabil Ostertagia'ya terapötik etkisinin % 85 - 90 arasında değiştiğini görmüştür. Yazara (2) göre ilâç, kolonlardaki Oesophagostomum ve Chabertia'ya hiç bir tesir göstermemiştir.

Stöber ve Ende (11), sığırlarda Maretin ve Thiabendazol'u mukayeseli olarak denemişlerdir. Birinci ilâç bu hayvanların her kilo sıklıetine 50 mg. ikincisi ise 100 mg. verilerek kullanılmıştır. Maretin sığırlardaki Ostertagia, Cooperia, Trichostrongylus, Strongyloides ve Nematodirus türlerine iyi bir etki göstermiştir. Mezkûr ilâç Thiabendazol'e narazan Cooperia türlerine daha yüksek bir tesir yapmıştır. Bununla beraber Ostertagia, Strongyloides ve Nematodirus türlerine Thiabendazol'un etkisi daha yüksek olmuştur.

Hebden ve Hall (6) Maretin'le aynı terkipte olan Rametin'i koyunların her kilo sıklıetine 50 mg. vererek yaptıkları deneylerde olgun H. contortus'a % 99.5 - 100, T. colubriformis'e % 98.8 - 99.5, Ostertagia türlerine % 100, T. axei'ye % 100, Nematodirus nevilerine ise % 83 - 93.5 müsbet sonuç elde etmişlerdir. Aynı ilâcı koyunların her kilosuna 75 mg. verdikleri deneylerinde yazarlar (6) H. contortus'a % 100, Ostertagia türlerine % 99.5, T. axei ve T. colubriformis'e % 100 bir etki gördükleri halde Nematodirus türlerine bu tesir % 37.5 bulunmuş ve bu suretle ilâcın son nematod türlerine gayri muntazam ve erratik bir etki gösterdiği tesbit edilmiştir. Her kiloya 50 mg. verilen Rametin, O. venulosum'a % 28.8, O. columbianum'a ise % 53.8 nisbetinde tesir etmiştir. Yazarların (6) her kilo sıklıetlerine 100 ve 200 mg. mezkûr ilâçtan verdikleri iki merinos koyununda toksik bir hal görülmemiş, her kiloya 400 mg. verdikleri iki merinosta ise orta şiddette ve dört gün devam eden bir diyare tesbit edilmiştir. Avusturalyada Hall (5) Rametin'in koyun antelmintiği olarak emniyet hududu üzerinde geniş denemeler yapmıştır. Bunun için her kiloya 50, 100, 180, 240, 300 ve 750 mg. ilâç vererek yaptığı deneylerde kilo sıklıetlerine 240 mg. verdiği yirmi koyunun ikisinde organik fosfor zehirlenmesi ile ilgili hafif araz görülmüştür. Bu semptomlar da herhangi bir antidot kullanılmadan kendi kendine ortadan kalkmıştır. Terapötik dozun on beş mislinin (750 mg. / kg.) kullanıldığı on koyunun biri, ilâcın verilisinden 25 - 30 dakika sonra, komayı müteakip

ihtilâçlar göstererek ölmüştür. Süt emen birer aylık 181 kuzunun her kilosuna verilen 50 mg. Maretin, bu hayvanların iştahalarında belirli herhangi bir azalma meydana getirmediği gibi, her hangi toksik bir araza da sebep olmamıştır.

Kilogram sıklere 50 mg. Maretin verilmeden 6, 24 ve 48 saat aç bırakılan koyunlarda da kötü bir hal müşahede edilmemiştir. Çalışmasına devam eden Hall (5), 50 mg. / kg. Maretin'le tedaviden bir hafta evel, bir hafta sonra veya aynı zamanda verilen 2 cc. tetrachlorure de carbone'un bu hayvanlarda herhangi toksik bir reaksiyon meydana getirmediğini bildirmektedir. Her gün devamlı halde kilogram sıklere 50 mg. Maretin verilen koyunlarda meydana gelebilecek kronik toksisite üzerinde de duran yazar (5), bu şekilde ilaç verdiği hayvanların ikisinde 15 inci gün, birinde ise 17 inci gün iştahsızlık görmüş, ilaçlamaya 21 gün devam ettiği halde ölen koyun olmamıştır.

Yukarıdaki deneye beş koyunluk ikinci bir gurubta devam eden yazar (5), kronik toksisite arazını üç koyunda, günlük ilaçlamaya başladıktan sonraki 11 gün içinde gördüğünü bildirmekte ve bu hayvanlardan ikisinin öldüğünü yazmaktadır. Bundan ayrı olarak Hall (5) 50 - 100 mg. / kg. Maretin vererek değişik saha şartlarında tedavi ettiği 12. 255 koyundan sadece üçünün öldüğünü bildirmekte, ancak bu olayları da normal ve ilaçla ilgisi olmayan başka sebeplere bağlamaktadır.

Materyel ve Metot

Deneylerimizde karışık cinsiyette ve toplam olarak 31 akkaraman koyun kullanılmıştır. Bu hayvanlar Ankara hayvan pazarından satın alınmış olup 27 - 64 kilo ağırlığındaydılar. Koyunlar tecrübe devresinde altı beton ve her gün temizlenen ahırlarda muhafaza edilmek suretiyle refeksiyonlardan korunmuşlardır. Deney esnasında bunlara % 22 proteini havi pellet yem ve kuru ot verilmiştir.

Bu koyunlar altı guruba ayrılarak deneye tabi tutulmuşlardır. Yedi koyunluk birinci gurubun her kilo sıkletine 50 miligram aktif madde isabet edecek şekilde Maretin, aynı miktar koyun taşıyan ikinci gurubun her kilosuna 75 mg. ve yine benzer miktar koyunu havi üçüncü gurubtaki hayvanların kilo sıkletine 100 mg. aktif madde isabet edecek şekilde aynı ilaçtan verilmiştir. Dördüncü gurubtaki dört koyun kontrol olarak bırakılmışlar ve bunlar Maretin'le tedavi edilmemişlerdir. Beşinci gurubtaki üç koyunun birisinin her kilo sıkletine 150 mg., ikincisinin 200 mg. ve diğerinin ise 250 mg. aktif

madde isabet edecek şekilde mezkûr ilâç kullanılarak toksik sonuçlar üzerinde durulmuştur. Üç koyunluk altıncı gurubun her kilosuna 50, 75 ve 100 mg. Maretin isabet edecek şekilde tedavi dozu kullanılarak bu miktarların hayvanlarda kilo kaybına sebep olup olmadığı araştırılmıştır.

Tedaviden bir hafta evvel ilk üç gurubtaki 21 koyunun gaitaları modifiye edilmiş Stoll tekniğiyle muayene edilerek taşıdıkları nematod yumurtaları ve bunların her gram gaitadaki türleri tesbit edilmiştir.

Kullanılan Maretin % 80 aktif maddeyi ihtiva etmekte olup, hayvanlara verilmeden hemen evvel dokuz misli su ile karıştırılarak suspansiyon halinde koyunlara Hauptner'in Suco adlı cihazı ile ağızdan verilmiştir.

Tedaviden evvel ve sonra bu hayvanlar gıda ve su bakımından herhangi bir tahdide tabi tutulmamışlardır. Tedavi edilen koyunların, ilâçlamadan sonra birer haftalık aralıklarla dört defa gaitaları muayene edilerek kontrollerle mukayesesi yapılmıştır.

Kontrol olarak bırakılan hayvanların gaitaları, esas gurubların tedavisinden bir hafta evvel ve ilâçlanmalarından dört hafta sonra olmak üzere iki defa yukarıda bildirilen teknikte muayene edilmiştir.

Maretin verilen koyunlar daimi kontrol altında bulundurulmuş olup, bu ilâca reaksiyon gösterenlerin klinik muayeneleri yapılarak; hararet dereceleri, nabız ve teneffüsleri göz önüne alınmış ve görülen diğer değişiklikler kaydedilmiştir.

Sonuç

Kilo sıklıklarına 50 mg. aktif madde isabet edecek şekilde Maretin verilen yedi koyunun tedaviden sonra birer hafta aralıklarla dört defa yapılan her gram gaitadaki yumurta sayımları sonucunda elde edilen rakamların alınan ortalamalarına göre, mezkûr dozda verilen ilâç, bu hayvanlardaki *Ostertagia* türlerine % 85.8, *Haemonchus contortus*'a % 90.8, *Trichostrongylus* nevelerine % 92.5 ve bu gurubta bir koyunda rastlayabildiğimiz *Nematodirus*'lara ise % 100 bir etki göstermiştir. Bu dozdaki ilâcın genel olarak koyunlardaki *trichostrongylose*'a tesiri ise % 92.2 bulunmuştur.

Aynı tedavinin bu gurubta iki hayvanda görülen *Strongyloides papillosus*'a etkisi % 100, *Trichuris* türlerine % 20.5 bulunmuştur. *Chabertia ovina* enfeksiyonlarına yukarıdaki dozda verilen ilâcın herhangi bir etkisi görülmemiş, aksine tedavi sonucundaki muayene-

lerde bu hayvanlarda bu türe ait yumurta sayımında eskisine nazaran altı misli bir artış kaydedilmiştir.

Her kilo sıklıklarına 75 mg. aktif madde isabet edecek şekilde yedi koyunluk ikinci guruba verilen Maretin'den sonra, yukarıda bildirilen şekilde gram gaitadaki yumurtalarının sayımları yapılan bu hayvanlardaki *Ostertagia* türlerine ilâcın etkisi % 88.9, *Haemonchus contortus*'a % 89.7, *Trichostrongylus* nevelerine % 95.7 ve bir koyunda görülen *Nematodirus*'a ise % 100 olmuştur. Toplam olarak bu tedavinin, bu gurubtaki koyunların *Trichostrongylidae* nevelerine % 93.6 tesiri tesbit edilmiştir. Aynı tedavinin bir hayvanda bulabildiğimiz *Strongyloides papillosus*'a etkisi ise % 97.9 olmuştur. *Trichuris* türlerine ait yumurtalarda % 76.9 bir azalma, *Chabertia ovina* yumurtalarında ise tedaviden sonra, bir buçuk misline yakın bir artış kaydedilmiştir.

Kilo sıklıklarına 100 mg. aktif maddeyi kapsayacak şekilde hesablayarak, yedi koyunluk üçüncü guruba verdiğimiz Maretin'in yukarıda bildirdiğimiz muayene tekniği sonucu *Ostertagia* nevelerine % 94.7, *Trichostrongylus* türlerine % 97, *Haemonchus contortus*'a % 97.6 ve bir koyunda bulduğumuz *Nematodirus* türlerine ise % 92.5 bir tesiri tesbit edilmiştir. Bu gurubtaki koyunların *Trichostrongylose*'una bu ilâcın etkisi % 95.4 bulunmuştur. *Trichuris* türlerinde bu etki % 38.1 olmuş, *Chabertia ovina* yumurtalarında ise tedaviden evvelki sayıma nazaran dört buçuk misli bir artış kaydedilmiştir. (Tablo I)

Tablo 1.

Nematod türleri	Maretin 50 mg./kg. Etkisi % ola- rak	Maretin 75 mg./kg. Etkisi % ola- rak	Maretin 100 mg./kg. Etkisi % ola- rak
<i>Ostertagia</i> spp.	85.8	88.9	94.7
<i>H. contortus</i>	90.8	89.7	97.6
<i>Trichostrongylus</i> spp.	92.5	95.7	97
<i>Nematodirus</i> spp.	100	100	92.5
<i>S. papillosus</i>	100	97.9	—
<i>Trichuris</i> spp.	20.5	76.9	38.1
<i>Chabertia ovina</i>	Yumurtalarda tedaviden sonra eksilme kaydedilmemiştir.		

Kontrol gurubundaki dört koyunun her gram gaitasında ise 2 adet *Haemonchus contortus*, 2 *Nematodirus* spp., 3 *Strongyloides papillo-*

sus, 64 *Chabertia ovina*, 17 *Ostertagia* spp., 16 *Trichostrongylus* spp. ve 260 *Trichuris* spp. yumurtaları sayılmıştır.

Yirmi bir koyunu kapsayan üç gurub hayvanın kilo sıkletine 50, 75 ve 100 mg. Maretin verdiğimiz hallerde dahi, bu hayvanların hepsinde ilaçlamadan sonraki 24 saat içinde, on yedisinde hafif, dördün de daha şiddetli olmak üzere bir durgunluk ve iştahsızlık dikkati çekmiştir. Bu durum, son dört koyun hariç diğerlerinde, müteakip 24 saat sonra ortadan kalkmıştır.

Kilo sıkletlerine 75 mg. Maretin verdiğimiz iki koyunla aynı ilaçtan 100 mg. kullandığımız diğer iki koyunda bu durgunluk ve iştahsızlık hali daha uzun müddet devam ederek iyileşmeleri ilaç verildikten 4 gün sonra olabilmıştır.

Gebeliğin 133 üncü gününde kilo sıkletine 100 mg. Maretin verilen bir koyun normal müddet içinde doğumunu yapmış, anne ve kuzusunda anormal herhangi bir hal görülmemiştir. Toksik etkisini denemek için bir koyunun her kilosuna 150 mg., diğerine 200 mg. ve üçüncüsüne ise 250 mg. aktif madde isabet edecek şekilde Maretin vererek, ilâcın bu hayvanlarda meydana getirdiği reaksiyonlar üzerinde de durduk.

Kilo sıkletine 150 mg. verdiğimiz koyunda, 24 saat içinde teşekkül eden durgunluk ve istahsızlıktan başka, 48 saat sonra gelişen fena kokulu bir ishal dikkati çekmiştir. Diyarenin şekillendiği gün, bu hayvandaki nabız adedi 160 bulunmuştur. Maretin verildikten iki gün sonraki tartımda 3700 gramlık bir eksilme müşahede edilmiş, hayvan 8 gün kilo kaybetmeye devam ederek bu müddet sonunda kayıp 6200 gramı bulmuştur. Görülen ishal herhangi bir tedavi yapılmadan, başlangıcından iki gün sonra durmuş, iştahsızlık ise dört gün sonra kaybolmuştur.

Her kilo sıkletine 200 mg. ilaç verdiğimiz koyunun durumu ise şöyle olmuştur. İlaçlamadan sonraki 24 saat içinde, bu hayvanda durgunluk, iştahsızlık ve salivasyonla birlikte, nabız ve teneffüste yükselme kaydedilmiştir. 48 saat sonra salivasyon azalmaya başlamış, nabız ve teneffüs yüksekliğini muhafaza etmiştir. Bu müddet içinde gaita hafif sulu bir hal almış ve bu hayvanda bir gün devam eden timpani teşekkül etmiştir. 53 saat sonra fena kokulu bir ishal şekillenmiş ve bu hal beş gün devam etmiştir. İştahsızlık ise beşinci günde kaybolarak koyun normal yem yemeye başlamıştır. Maretin verildikten sonraki 48 saat içinde bu hayvanda, 3000 gramlık bir kayıp kaydedilmiş, sekizinci güne kadar bu düşüş 7700 gramı bulmuştur.

Kilo sıkletine 250 mg. Maretin verdiğimiz koyunda, ilk 24 saat içinde hafif durgunluk ve teneffüs artışı, 48 saat içinde ise kısa süren yumuşak gaita görülmüş ve salivasyon başlamıştır. Bu hayvanda diğerlerinde dikkati çeken pis kokulu diyare gelişmemiştir. Umumi durumu ise 72 saat sonunda düzelmiştir. Ancak tedaviden sonraki 48 saat içinde 3500 gramlık bir ağırlık kaybı dikkati çekmiş, bu kayıp beşinci günde 9200 grama yükselmiştir.

Her kilosuna 50, 75 ve 100 mg. Maretin verilen üç koyunun, ilâçlamadan ikişer gün sonra olmak üzere üç defa yapılan tartılarından yukarıdaki dozların bu hayvanlarda kilo kaybına sebep olmadığı anlaşılmıştır.

Tartışma

Mide - barsak nematodları yurdumuz koyunlarında çok yaygın bir durum arz etmektedir. Yapılan bir araştırmaya göre, bu nematodlar arasında bulunan Trichostrongylidae familyasına bağlı türlerin Anadolu koyunlarındaki yayılışı % 100 dür. Muayene edilen bu parazitlerin, muhtelif 14 türe ait oldukları anlaşılmıştır. Trichostrongylidae nevilerinden başka, Ancylostomidae familyasına bağlı Bunostomum trigonecephalum'un Ankara mezbahasında kesilen koyunlardaki yayılışı % 20 bulunmuş, Chabertia ovina'ya bu tür hayvanlarda % 53 , dört ilde yapılan bakılarda Oesopgahostomun venulosum'a ise % 15.16 nisbetinde rastlanmıştır.

Yayılış oranını izah etmeye çalıştığımız mide - barsak nematodlarına, ucuz ve özellikle etkili bulunduğu iddiasıyla bir çok antelmentik halen piyasada mevcut olmakla beraber, her gün bir yenisi bunlara ilâve edilmektedir. Bu yeni ilâçlar arasında Thiabendazole, Haloxon ve Maretin'i bilhassa zikredebiliriz. Özellikle Thiabendazole, ruminantların mide - barsak nematodiasis'inin tedavisinde ideal denecek nisbette etkili bir ilâç olduğu halde, fiyatının fazla yüksekliği geniş olarak kullanılmasını kısıtlamaktadır. Halen bu antelmentigi kullanabilen memleketler Avusturalya ve mahdut bölgelerinde olmak üzere Amerikadır.

Bir organik fosfor mürckkebi olan Maretin'in yukarıda bildirilen parazitlerin bir çoğuna yüksek bir etki gösterdiği hususunda son yıllarda artan neşriyat dikkatimizi çekmiş olup, bu ilâcı, biz de temin edebildiğimiz 31 koyunda deneyerek aldığımız sonuçları neşre karar verdik.

Schrader (9) in bahsettiği şekilde Maretin'in aktif maddesi suda erimediğinden biz de bu ilâcın suspansiyonunu yaparak koyunlarda

kullandık. Thomas (12) Yeni Zelanda da koyunların her kilo sıkletine 50 mg. hesabıyla verdiği Maretin'in bu hayvanlardaki *H. contortus*, *O. circumcincta*, *Cooperia* neveleriyle, *T. colubriformis*, *T. axei* ve *Nematodirus* türlerine yüksek bir etki gösterdiğini bildirmektedir. Aynı ilâcı kiloya 75 mg. verdiği hallerde *Chabertia ovina*'ya az bir tesir müşahede etmiştir. *Trichuris ovis* ise , kalın barsak parazitleri içinde bu ilâca en çok hassasiyet gösteren nevi olmuştur.

Biz de 14 koyunda kiloya 50 ve 75 mg. aktif madde isabet edecek şekilde verdiğimiz Maretin'in bu hayvanlardaki *Trichostrongylidae* türlerine sırasıyla % 92. 2 ve % 93. 6 bir etkisini müşahede ettik. Ancak ilâcın 50 mg. /kg. kullanıldığı hallerde *Trichuris* türlerine % 20.5; 75 mg. /kg. verildiği olaylarda ise aynı tür nematodlara % 76.9 bir tesir göstermesine mukabil, 100 mg. / kg. verilen deneylerimizde bu etki % 38. 1 olmuştur. Bu sonuç ilâcın *Trichuris* nevelerine sabit olmayan bir tesir meydana getirdiğini göstermektedir. Biz yukarıda bildirilen üç dozda da kullandığımız Maretin'in *Chabertia ovina*'ya her hangi bir tesirini göremedik. Aksine, her üç tedavi deneyi sonunda bu türe ait yumurtaların eskisine nazaran daha da arttığını daima müşahede ettik.

Kanaatimize göre tedaviden sonra yumurta sayımında görülen bu artışın başlıca sebebi, Maretin kullanılışı esnasında koyunlarda olgunları yanında ilâca mukavim gelişme safhasında *C. ovina* larvalarının da bulunmasından ötürüdür.

Thomas (12) 50 ve 75 mg. / kg. Maretin verdiği hallerde ilâcın bu hayvanlarda toksik bir reaksiyon meydana getirmediğini yazmaktadır. Biz yukarıda bildirilen dozlarda aynı ilâcı verdiğimiz 14 koyun hepsinde de tedaviden sonraki ilk 24 saat içinde bir durgunluk ve iştahsızlık hali müşahede ettik. Bu tali reaksiyonlar 75 mg. / kg. verdiğimiz yedi koyunun ikisinde daha şiddetlice olmuş ve iyileşmeleri için de dört gün geçmesi icab etmiştir.

Federmann (2) 50 mg. / kg. verdiği Maretin'in, kuzu ve koyunlardaki *Haemonchus*, *Cooperia* ve *Trichostrongylus*'ların % 90'ından fazlasına tesir ettiğini, buna mukabil *Ostertagia*'lara terapötik etkisinin % 85 - 90 arasında değiştiğini bildirmekte, ilâcın *Oesophagostomum* ve *Chabertia*'ya hiç bir tesir göstermediğini yazmaktadır. Biz deneylerimizde *Cooperia* ve *Oesophagostomum* taşıyan koyunlara rastlayamadık. Yukarıdaki ilâcı yazarın kullandığı dozda verdiğimiz hallerde, *Ostertagia* türlerine vasatı % 85. 8, *Haemonchus*, *Trichostrongylus* ve *Nematodirus* nevelerine ise % 90.8 - 100 arasında bir etki gördük. *Chabertia ovina*'ya ise evvelce de bildirdiğimiz gibi Maretin'in hiç bir

etkisini göremedik. Bu bulgular, Stöber ve Ende'nin (11) sığır Trichostrongylidae'lerine karşı aynı ilâçla aldığı sonuçlara da uymaktadır. Hebden ve Hall (6), 50 ve 75 mg. / kg. Maretin verdikleri deneylerinde, birinci dozda Nematodirus türlerine karşı % 83 - 93,5 bir sonuç elde ettikleri halde, daha yüksek doz olarak 75 mg. / kg. kullandıkları olaylarda aynı tür parazitlere % 37,5 bir sonuç aldıklarını bildirerek ilâcın bu nematodlara erratik bir etki gösterdiğini yazmaktadırlar. Biz 50, 75 ve 100 mg. / kg. kullandığımız üç deney gurubunun ikisinde ilk iki dozda verdiğimiz Maretin'in Nematodirus nevilerine etkisini % 100, üçüncü dozda ise % 92,5 bulduk. Ancak metin içinde de belirttiğimiz gibi üç tedavi gurubundaki toplam 21 koyunda bu nematodu taşıyan sadece üç hayvana raslayabildik. Aynı yazarlar (6) kilo sıkletlerine 100 ve 200 mg. Maretin verdikleri iki merinos koyununda toksik bir reaksiyon görmediklerini de bildirmektedirler. Biz kiloya 50, 75 ve 100 mg. Maretin verdiğimiz hallerde bu hayvanların bir çoğunda hafif, az bir kısmında ise şiddetlice durgunluk ve iştahsızlık gördük. Bütün bu yan etkiler en çok dört gün içinde ortadan kalkmıştır. Ancak 150, 200 ve 250 mg. / kg. verdiğimiz üç koyunun ikisinde yukarıdaki semptomlardan başka fena kokulu bir ishal ve her üçünde de kilo kaybı gördüğümüz gibi iki tanesinde salivasyon dikkatimizi çekmiştir. Bu hayvanların birinde nabız artışı ve teneffüste yükselme, diğerinde sadece nabız artışı, üçüncüsünde ise teneffüste çoğalma görülmüştür.

Bu semptomlar da Hall (5) in işaret ettiği gibi antidot kullanmadan kendiliğinden ve zamanla kaybolmuştur.

Organik fosfor zehirlenmelerinde koyunlarda görülen spesifik araz arasında Debackere (1) nin bildirdiği salivasyona biz 200 ve 250 mg./kg. Maretin verdiğimiz iki hayvanda da rastladık. Yazarın bu semptom yanında bahsettiği miosis ve neuromuskuler karışıklığa biz deneylerimizde tesadüf etmedik. Gordon (3) Neguvon'un küçük dozlarının parazit yumurtalarının istihsalinde geçici olarak bir azalma meydana getirdiğini, bu bakımdan yumurta sayımı ile tedavi sonucu tesbit edilecekse bu hususun dikkate alınmasını tavsiye etmektedir. Bu durumu göz önünde bulundurarak biz de deney serisindeki koyunların gaita muayenelerini tedaviden sonra birer hafta aralıkla dört defa tekrarlayarak bu mahzurun önüne geçmeye çalıştık. Aynı yazara göre (4) organik fosfor bileşikleri genç olarak Oesophagostomum türleriyle, Chabertia ovina ve Nematodirus nevilerine bir etki göstermemektedir. Evvelce de arzettiğimiz gibi biz deneylerimizde kullandığımız koyunlarda Oesophagostomum yumurtalarına rastlayamadık. Ancak bir organik fosfor bileşiği olan Maretin'in de Gordon'un (4) ileri sürdüğü

şekilde *Chabertia ovina*'ya tesir etmediğini biz de gördük. *Nematodirus*'a etkisini ise % 92.5 - 100 arasında tesbit ettik.

Smith ve Thomas (10) yaptıkları deney sonunda Maretin'le tedaviye tabi tuttıkları koyunların besi ve kilo farklarından ötürü ve doz tayinlerinde meydana gelebilecek hatalar dolayısıyla zehirlenmelerin önüne geçmek için ilâcın kâfi bir terapötik spektrum taşıdığı nı bildirmektedirler. Deneylerimizde biz de, 27 - 64 gibi farklı kiloda, muhtelif cinste ve aralarında gebe de bulunan 31 koyun üzerinde Maretin'i 50 - 250 mg. / kg. olarak kullandık. Bu hayvanlarda yukarıda bildirilen ve antidot kullanılmadan geçen yan etkiler hariç herhangi bir ölüm hali göremedik. Ancak terapötik doz olarak tavsiye edeceğimiz 50 mg. / kg. Maretin verdiğimiz hallerde dahi, bu hayvanlarda 24 saat devam eden durgunluk ve iştahsızlık müşahede ettik.

Önemsiz olan bu yan etkilerin kısa bir zaman içinde ortadan kalkması, özellikle yurdumuz koyunlarında yaygın olan *Trichostrongylidac* türlerine yüksek bir etki göstermesi ve bu hususta Almanya, Avustralya ve yeni Zelanda da bu ilâçla yapılan çalışma ve tedaviler sonunda beliren kanaatlerin bizim deneylerimizde aldığımız sonuçlara büyük bir nisbette benzemesi, koyunlarımızda kiloya 50 mg. aktif madde isabet edecek şekilde Maretin verilmesiyle bu hayvanlardaki önemli mide - barsak nematodlarına karşı olumlu sonuçlar alınacağına bizi inandırmaktadır.

Özet

Bir organik fosfor bileşiği olan Maretin'i, muhtelif dozlarda (50, 75 ve 100 mg. / kg.) koyunlara vererek bu hayvanlardaki mide - barsak nematodlarına etkisini denedik.

İlâç bu hayvanlardaki *Ostertagia*, *Hacmonchus*, *Trichostrongylus* ve *Nematodirus* türleriyle, *Strongyloides papillosus*'a yüksek bir etki göstermiş, *Trichuris* türlerine tesiri ise değişik olmuştur. Asgari doz olarak kullandığımız 50 mg. / kg. Maretin'le yukarıdaki parazitlere karşı iyi sonuçlar aldık. Ancak bu dozda dahi ilâç koyunlarda geçici bir durgunluk ve iştahsızlık meydana getirmiştir.

Toksik doz olarak kilo sıklıklarına 150, 200 ve 250 mg. Maretin verilen üç hayvanın ikisinde salivasyon artışı ve fena kokulu bir ishal görülmüş, ancak bu haller herhangi bir antidot kullanılmadan kendiliğinden geçmiştir. Yukarıdaki arızadan başka, bu hayvanların üçünde de kilo kaybı kaydedilmiştir.

Summary

Maretin, a New Drug Against Gastro - Intestinal Nematodes in Sheep.

Maretin, an organic phosphorus compound has been used at different dose ranges (50, 75 and 100 mg. / kg.) against gastro - intestinal nematodes in sheep.

The drug was found highly effective against *Ostertagia*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Nematodirus* species and *Strongyloides papillosus*. Its activity against *Trichuris* spp. was irregular. Good results were obtained with the minimum therapeutic dose of the drug, but even at this dose level Maretin caused transient listlessness and loss of appetite in the animals.

In two of the three sheep increased salivation and foul - smelling diarrhoea were noticed when the drug was used at 150, 200 and 250 mg. / kg. These symptoms disappeared in 2 - 5 days without using an antidot. At these dose levels all three sheep lost weight.

Literatür

- 1 - **Debackere, M.** (1963): *Toxicology of organic phosphorus compounds in domestic animals*. Vla. Dierg. Tijdschr., 32, 361. (Vet. Med. Rev., 1964, 2, 109 - 118.)
- 2 - **Federmann, M.** (1964): *Maretin ein neues Anthelminthicum, experimentelle Untersuchungen an Schaf und Rind*. Dtsch. tierärztl. Wschr., 71, 62 - 67.
- 3 - **Gordon, H. McL.** (1958): *Studies on anthelmintics for sheep. Some organic phosphorus compounds*. Aust. vet. J., 34, 104 - 110.
- 4 - **Gordon, H. McL.** (1963): *The efficiency of new anthelmintics for sheep*. XVII. Welt - Tierärztekongress. Kongressberichte., 1, 717 - 724. Hahn - Druckerei, Hannover.
- 5 - **Hall, C. A.** (1965): *Investigations into the safety of Rametin [Bayer S 940 (9002)] when used as a sheep anthelmintic in Australia*. Vet. Med. Rev., 1, 21 - 29.
- 6 - **Hebden, S. P. and Hall, C. A.** (1965): *Rametin as an anthelmintic for sheep*. Vet. Rec., 77, 207 - 210.
- 7 - **Jones, L. M.** (1965): *Veterinary pharmacology and therapeutics*. Iowa State University Press, Sah. 319 - 324 ve 712 - 718.

- 8 - **Schrader, G.** (1963): *Insecticidal phosphoric acid esters and their significance for enzyme research, plant protection and veterinary medicine.* Vet. Med. Nachr., 2/3, 142 - 154.
- 9 - **Schrader, G.** (1965): *Maretin, a new phosphoric acid ester of cyclic oximides.* Vet. Med. Rev., 1, 17 - 21.
- 10 - **Smith, B. F. and Thomas, P. L.** (1964): *Toxicity of 0, 0 - diethyl - 0 - naphthal - oximido - phosphate (Bayer S. 940).* N. Z. vet. J., 12, 21.
- 11 - **Stöber, M. und Ende, H.** (1964): *Behandlungsversuche mit Maretin beim Magendarmwurmbefall des Rindes.* Berl. MÜch . tierärztl. Wschr., 77, 100 - 105.
- 12 - **Thomas, P. L.** (1964): *Bayer S. 940. (0, 0 - diethyl - 0 - naphthal - oximido - phosphate): an anthelmintic for sheep.* N. Z. vet. J., 12, 20.

Yazı "Dergi Yazı Kurulu"na 5. 3. 1966 günü gelmiştir.