

ADANA YÖRESİNDE KEÇİLERDE TETRAMİZOLLA SAĞITIM ESNASINDA
KARŞILAŞILAN ZEHİRLENME OLGUSU

Sezai Kaya*

Hüseyin Y. İmren**

The cases of poisoning encountered during the therapy with anthelmintic tetramisole in the goats on the area of Adana

Summary: *The aim of this study was to examine and to investigate of poisoning and treatment ways of anthelmintic drug tetramisole in the goats that occurred during recent years in Kireçocağı region of Adana, in Turkey.*

Therapeutically, 15 mg/kg body weight of tetramisole (Nilverm Forte) were administered orally to 120 goats. Twenty goats (16.6 %) showed the symptoms of poisoning. Clinical poisoning symptoms usually began within 30 minutes after dosing. Twelve of the twenty goats were slight, five were mild and three were severe. The symptoms were as follows: excitation, salivation, uneasiness, stamping, bleating, gnashing, shaking of tail, tympanie, frequent urination and defecation, increased rate of respiration, the sings of oedema pulmonum and dyspnoea, depression, partial amourosis and mydriasis. Immediately, the animals with sings of mild and severe poisoning were dosed intravenously with atropin sulfate at a dose rate of 0.044 mg/kg body weight. Seven goats were recovered. But, one of these could not be cured and the goat was slaughtered compulsorily. This goat was subjected to post-mortem examination. In autopsy, congestion and mild oedema of the lung and petechies on the epicard were seen as macroscopic lesions. Histopathologically, mononuclear cell infiltration in the surrounding of bronches and bronchioli areas and hyperplastic regions in the muscles of the bronches were observed. There was a little nemotod invasion in the digestive tract, while parasite invasion in the lung was not seen. Any agent that increase the sensitivity of the animals to toxicity of tetramisole could not be found in the materials taken slaughtered animal and in the plant samples obtained from the pasture of the area in toxicological analysis.

According to clinical symptoms, investigation and the results of laboratory analysis, it is concluded that the cause of poisoning in goats would be tetramisole.

* Dr., A.Ü.Veteriner Fakültesi, Farmakoloji - Toksikoloji Bilim Dalı. Ankara.

** Doç.Dr., A.Ü.Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı. Ankara.

Özet: *Bu çalışmada, Adana'nın Kireçocağı köyünde keçilerde, özellikle imidazotiyazol türevi antelmantik ilaçlarla tedavi sırasında yıllardır karşılaşılan zehirlenme olaylarının incelenmesi ve bu zehirlenmelere karşı etkili bir tedavi uygulanması amaçlanmıştır.*

Tedavide uygulama için Nilverm Fort isimli veteriner spesiyalite kullanıldı. Bundan 15 mg/kg dozda 120 keçiye ağızdan içirildi. İlacın verilmesini izleyen 30 dakika içinde hayvanların 12'sinde hafif, 5'inde orta ve 3'ünde de şiddetli derecede zehirlenme belirtileri görüldü. Bu belirtilerin başlıcaları şunlardı: huzursuzluk, tepinme, eksitasyon, meleme, diş gıcırdatması, kuyruk sallama, karın şişmesi, sık su içeme ve pisleme, solunum hızlanması, solunum güçlüğü, akciğer ödemi, depresyon, görme bozukluğu, göz ve pupilla refleksinin kaybolması ve midriasis. Orta ve ileri derecede toksisite gösteren hayvanlara hemen damar için 0.044 mg/kg dozda atropin sülfat uygulandı ve başarılı bir sağıtım sağlandı. Ancak, keçilerden birisi kurtarılamayarak zorunlu olarak kesildi. Bu hayvanda yapılan otopside, hafif bir akciğer ödemi ve konjesyonu ile epikard üzerinde kanama alanları görüldü. Histopatolojik muayenede, bronş ve bronşiyoller çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu ve bronşiyoler kas tabakasında hiperplazi dikkati çekti. Sindirim kanalında hafif bir nematod invazyonu ile karşılaşıırken, akciğerde parazite rastlanmadı.

Mevcut literatür bilgileri, yapılan saha uygulaması ve gerek parazitler gerekse solunum sistemi hastalıkları ve bazı bitkisel zehirler (alkaloid, glikozid v.s.) yönünden yapılan çeşitli laboratuvar analizlerinden elde edilen bulguların değerlendirilmesi sonucunda, normal tedavi uygulamaları sırasında karşılaşılan tetramizol toksisitesinin, ilacın doğrudan konakçıya olan toksik etkisinden ileri gelebileceği sonucuna varıldı.

Giriş

Bir imidazotiyazol türevi olan rasemik tetramizol'un (d,l- 2, 3, 5, 6-tetrahydro-6-phenylimidazol (2, 1-b) thiazol-Nilverm) çok geniş spektrumlu bir antelmantik olduğu ilk kez 1966 yılında kaydedilmiştir (11). Bundan birkaç yıl sonra, rasemik karışımın antelmantik etkisinin çoğunun levo-izomerinden (Levamizol) ileri geldiği anlaşılmıştır. Bu nedenle, bugün, çoğu ülkede tetramizol sadece levamizol ihtiva eden preparatları şeklinde piyasaya sunulmaktadır (2).

Levamizol'un hidroklorür tuzu beyaz, kristalize, dayanıklı bir tozdur. Suda kolay çözünür. Asidik sulu çözeltileri halinde dayanıklıdır. Alkali çözeltilerde deksamizol ve levamizol hidrolize olarak OMPI (d,l-2-oxo-3-(2-mercapto-ethyl)-5-phenyl imidazolin) diye bilinen, suda çözünmeyen türevi şekillenir (5).

ABD'nde FDA'nın (Food and Drug Administration) raporunda (7), tedavide uygulanan miktarlarda tetramizol ve izomerleri, klinik olarak istenmeyen yan ya da toksik etkileri bakımından incelenen ilaçlar arasında en fazla sayıda yan etkiye yol açan ilaçlar arasında nitelenmişlerdir.

Levamizol'un toksisitesi, ilk kez, tedavi amacıyla kullanılırken koyun ve keçilerde görülmüştür (1, 9, 10, 12). Daha sonra diğer hayvan türleri ile insanlarda da zehirlenmelere yol açtığı gözlemlenmiştir (7, 8). Hayvanlarda tetramizol ya da levamizol ile zehirlenmenin klinik belirtileri, ilaç verildikten sonra, genellikle, 5-15 dakika içinde başlamakta ve 30 dakika içinde de belirtilerin şiddeti en üst düzeye ulaşmaktadır. Zehirlenmelerde görülen başlıca klinik belirtiler şöylece sıralanabilir: başın sallanması, bulantı, kusma, tükrük salgısı artışı, sık sık işeme ve pisleme, sancı, kas titremeleri, ataksi, uyku hali, konvulziyonlar, solunumun hızlanması, solunum güçlüğü, kollaps ve yere boylu boyunca uzanma ve en sonunda ölüm. Ayrıca, ölen ya da zorunlu olarak kesilen hayvanlarda ince barsaklar, karaciğer, dalak, böbrekler, epikard ve deri altında kanamalar, akciğerde fokal kanama alanları, karaciğerde dejenerasyon ve nekroz gibi histopatolojik bulgular da görülür (6, 7, 9).

Bu çalışmada, Adana merkez Kireçoçağı köyünde, yıllardır keçilerde, özellikle tetramizol olmak üzere, antelmentik ilaç uygulaması esnasında karşılaşılan zehirlenme olaylarının incelenmesi ve etkili bir tedavi yönteminin uygulanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Keçiler: Araştırma materyalini Adana ili merkez ilçesi Kireçoçağı köyünde yetiştiricilik yapan bir yetiştiriciye ait 250 başlık kıl keçisi oluşturmuştur. Hayvanların 2-6 yaşlarında 35-45 kg (ortalama 40 kg) ağırlıkta oldukları saptanmıştır.

Tetramizol: Nilverm-fort (4500 mg/l paket) isimli veteriner spesiyaliteden % 10'luk (ağırlık/hacım) olarak hazırlandı.

Veriliş şekli ve dozu: Suyla % 10'luk olarak hazırlanan tetramizol, 15 mg/kg dozda ağızdan içirildi.

Analitik çalışmalar: Keçi sürüsünün barındığı ağılın çeşitli yerlerinden gaita örnekleri alındı ve parazitler yönünden muayene edilmek üzere Adana Bölge Veteriner ve Kontrol Laboratuvarına gönderildi. Ayrıca, merada bulunan bitki florasından örnekler toplandı

ve zorunlu olarak kesilen bir keçiden mide-barsak içeriği ile karaciğer, akciğer ve böbrek dokusu örnekleri alındı. Anılan bu maddelerde A.Ü.Veteriner Fakültesi, Farmakoloji-Toksikoloji Bilim Dalı'nda alkaloid ve glikozidler gibi bazı bitkisel zehirler bakımından toksikolojik analiz; akciğer ve böbrek dokusunda aynı fakültenin Patoloji Ana Bilim Dalı'nda histopatolojik inceleme ve akciğer dokusunda gene aynı fakültenin Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'nda bakteriyolojik muayene yapıldı.

Nilverm-fort isimli veteriner spesiyalite etken madde bakımından analiz edildi (3).

Orta ve ileri derecede zehirlenme belirtileri gösteren hayvanlara damar içi olarak 0.044 mg/kg dozda atropin sülfat verildi.

Bulgular

Hayvanlara önerilen tedavi dozunda ilaç verilmeye başlandıktan 20-30 dakika sonra, ilk klinik zehirlenme belirtileri görülünce, ilaç verilmesi durduruldu. Bu süre esnasında 120 keçiye ilaç uygulandıği tesbit edildi. İlaç verilen hayvanların 20'sinde ilaca bağlı zehirlenme belirtileri görüldü. Bunların 12'si hafif, 5'i orta ve 3'ü de ilaçtan şiddetli derecede etkilendiler. Hayvanlarda başlangıçta huzursuzluk, tepinme, eksitasyon, meleme, diş gıcırdatması, tükrük salgısı artışı, kuyruk sallama, timpani, sık sık işeme ve pisleme, solunum hızlanması ve hafiften ileri dereceye kadar solunum güçlüğü şekillendi. Daha sonra, akciğer ödemi, depresyon ile görme bozukluğu ortaya çıktı. Göz ve pupilla refleksi kayboldu. Midriazis oluştu. Orta ve ileri derecede zehirlenme gösteren 8 hayvana hemen atropin sülfat uygulandı. Bu uygulamadan sonra, atropin sülfat verilen hayvanların birisi hariç hepsi de 30-35 dakika içinde iyileştiler. Söz konusu bir keçide belirtiler daha da şiddetlendi ve tetramizol'un verilmesinden yaklaşık bir buçuk saat sonra, solunum yetmezliği sonucu gelişen asfeksi nedeniyle zorunlu kesime tabi tutuldu. Hafif şekilde etkilenen hayvanlar 20-30 dakika içinde kendiliklerinden iyileştiler.

Kesilen hayvanın yapılan otopsisinde, hafif akciğer ödemi ve konjesyonu ile kalp kasında peteşiyel kanamalardan başka makroskopik bir bozukluk bulunamadı. Akciğerin histopatolojik muayenesinde, bronş ve bronşiyollerin çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu ve bronşiyollerin kas tabakasında hiperplazi dikkati çekti. Akciğerde kıl kurdu invazyonu ile karşılaşılmadı. Sindirim kanalında az sayıda

nematod bulunduğu tesbit edildi. Ayrıca, gaita muayenesinde çok sayıda nematod yumurtası görülmedi.

Kesilen hayvandan alınan akciğer dokusu örneğinde, salgın solunum sistemi hastalıkları yönünden yapılan bakteriyolojik yoklamada patojenik etkenler üremedi. Diğer yandan, gerek bölgeden toplanan bitki, gerekse kesilen hayvandan alınan mide-barsak içeriği ile karaciğer ve böbrek örneklerinde alkaloid ve glikozidler gibi bazı bitkisel zehirler yönünden yapılan toksikolojik analizlerde, herhangi bir zehirli madde bulunamadı.

Nilverm-fort isimli spesiyalitede, etken madde yönünden yapılan analizde, prospektüsünde belirtilen miktarda etken madde bulunduğu anlaşıldı.

Tartışma ve Sonuç

Antelmantik etkili bileşikler arasında en fazla sayıda iç parazite karşı etkinlik gösterdiği ve tedavi indeksinin güvenle kullanılacak kadar geniş olduğu kabul edilen (2, 4, 9) tetramizol'un, tedavi dozunda verildikten sonra da toksisiteye neden olduğu bilinmektedir (6, 10). ABD'nde Besin ve İlaç İdaresi'nin (Food and Drug Administration-FDA) raporunda (7), levo-tetramizol verilen sığır, domuz, at, köpek ve kediden oluşan toplam 1558 hayvanın 240'unda (yaklaşık % 21.8) ilaca bağlı zehirlenme belirtileri görüldüğü ve bunların 211'inin öldüğü kaydedilmiştir. Halhead (6) tarafından *Nilverm* isimli veteriner spesiyalite ile yapılan bir saha uygulaması esnasında, 200 koyunun 8'inde klinik belirtiler görülmüş ve bunların 3'ünde ölüm şekillenmiştir. Aynı araştırmacı (6), Avusturalya'da tetramizol uygulamasından sonra bazı zehirlenme olayları bildirmiş ve bunlarda da % 1-2 dolayında ölüm görüldüğünü kaydetmiştir.

Adana bölgesinde tetramizol uygulaması esnasında keçilerde görülen, ilacın toksisitesine ilişkin rakamsal değerler yukarıdaki literatür verileriyle karşılaştırıldığında, zehirlenme insidensi ve ölüm oranları arasında benzer bir ilişkinin bulunduğu gözden kaçmamaktadır.

Tren ya da herhangi bir vasıta ile uzun süreli nakil, organik fosforlu insektisid'lerle sık sık banyo yapma ya da başka bir antiparaziter ilaç kullanma, açlık, susuzluk gibi çeşitli stres doğurucu faktörlerin, hayvanları tetramizol toksisitesine karşı duyarlı kılmadıkları belirtilmiştir (9). Tetramizol karaciğer yetmezliği olan hayvanlarda daha sık zehirlenmeye neden olmaktadır (4).

Tetramizol toksisitesinin temel nedeni bilinmemekle beraber, bu büyük bir ihtimalle ilacın otonom sinir sistemi gangliyonlarını uyar-masından ileri gelmektedir. Zira, tetramizolun yol açtığı zehirlenme belirtileri ve görülen lezyonların çoğu nikotin zehirlenmesinde karşı-laşılanlarla benzerlik arz etmektedir (7). Levo-tetramizol hegzame-tonyum ve mekamilamin gibi gangliyon blokan ilaçlarla önlenen an-cak atropin ile önlenemeyen vazopressor ve solunum güçlüğü etkilerine neden olur. Levo-tetramizol'un anılan bu vazopressor etkisi alfa-ad-renerjik reseptör blokörleri ile önlenirken, solunuma olan etkisi bu ilaçlarla antagonize edilememektedir. Ayrıca, tetramizol ve nikotin arasında kimyasal olarak yapısal bir benzerlik de vardır. Sıralanan bu özellikleri nedeniyle tetramizol ya da levamisol'un nikotin benzeri bir gangliyonik stimulan olduğu ve akut toksisitesinin bu temel etki-sinden kaynaklandığı ifade edilmiştir (7).

Tetramizol'den orta ve ileri derecede etkilenen hayvanlarda, sağıtıcı olarak damar içi atropin sülfat uygulamasından başarılı sonuç alındı. İleri derecede etkilenenlerden bir keçi hariç, atropin sülfat verilen hayvanların tümü iyileştirildi.

Yöreden toplanan bitki florası ve kesilen hayvandan alınan marazi maddelerde, toksikolojik ve mikrobiyolojik yönden hayvan-ları tetramizol toksisitesine duyarlı kılabilen herhangi bir etkenin bulunamaması; hayvanlarda, özellikle akciğer dokusunda, ilacın et-kisi sonucu felç olarak bronş ve bronşiyolları tıkağıp asfeksiden ya da ölen parazit larvalarının parçalanmaları sonucu açığa çıkan larval antijenlerin yol açabileceği allerjik bir reaksiyondan ölüm meydana getirebilecek derecede parazit invazyonu ile karşılaşılmamış olması; ilaca bağılı toksisite gösteren hayvanlarda, literatürdekilere benzer klinik ve otopsi bulgularının saptanması (7, 9, 10) ve uygulanan sağıt-tımın başarılı olması, keçilerde görülen bu zehirlenme nedeninin, denemede kullanılan ilaç olabileceği sonucuna varıldı.

Literatür

- 1- **Baker, N.F., Fisk, R.A. and Douglas, J.R.** (1970): *A study of dl-tetramisole in lambs: Anthelmintic efficacy and toxicity.* *Am. J. Vet. Res.*, 31: 977-980.
- 2- **Brander, G.C., Pugh, D.M. and Bywater, R.J.** (1982): *Veterinary applied pharmacology and therapeutics.* 4th ed. Bailliere Tindall: London.
- 3- **Clarke, E.G.C.** (1980): *Tetramisole.* In isolation and identification of drugs. Vol.1. The pharmaceutical press: London.
- 4- **Clarke, M.L., Harvey, D.G. and Humphreys, D.J.** (1981): *Veterinary toxicology,* 2nd ed. Bailliere Tindall: London.

- 5- **Guerrero, J.** (1980): *Parasit host interactions relative to levamisole*, J.A.V.M.A., 176: 1163-1169.
- 6- **Halhead, W.A.** (1968): *Tetramisole toxicity in sheep infected with Muellerius capillaris*. Vet.Rec., 83: 58.
- 7- **Hsu, W.H.** (1980): *Toxicity and drug interactions of levamisole*. J.A.V.M.A., 176: 1166-1169.
- 8- **O'Brien, J.J.** (1970): *Toxicological aspects of some modern anthelmintics*. Aust. Vet.J., 46: 297-300.
- 9- **Philip, J.R. and Shane, D.K.** (1967): *Anthelmintic and toxicity studies with tetramisole: II. toxicity studies in sheep and and goats*. J.S.Afr.Vet.Med.Ass., 38: 287-293.
- 10- **Smith, J.P. and Bell, R.R.** (1970): *Toxicity of the levo form of tetramisole in Angora goats*. Am.J.Vet.Res., 32: 871-873.
- 11- **Thienpoint, D., Vanpariis, O.F.J., Raeymaekers, A.H.M., Vandenberk, J., Demoen, P.J.A., Allenwiin, F.T.N., Marshboom, R.P.M., Niemegeers, C.J.E., Schellekens, K.H.L. and Janssen, P.A.J.** (1966): *A new potent broad spectrum anthelmintic*. Nature, 209: 1084-1086.
- 12- **Wally, J.K.** (1966): *Tetramisole (dl-2, 3, 5, 6-tetrahydro-6-phenylimidazo (2,1-b) thiazol hydrochlorid- Nilverm) in the treatment of gastro-intestinal worms and lungworms in domestic animals*. 1. Sheep and goats. Vet.Rec. 78: 406-414.