

BİR KÖPEKTE AKUT TETRAMİZOL ZEHİRLENMESİ

Hikmet Ünsüren¹

Emine Baydan²
A. Arda Sancak⁴

B.Cem Liman³

Acute Tetramisole Poisoning in a Dog

Summary: *In this study a dog died due to an acute tetramisole poisoning was examined and investigated clinically, pathologically and toxicologically.*

The dog was given atropine sulphate at therapeutic doses but the dog was died. Autopsy findings supported poisoning case. Twentysix ppm tetramisole residues determined in dog's liver by thin-layer chromatographic methods.

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

Özet: *Bu çalışmada, akut tetramizol zehirlenmesinden ölen bir köpekte olgu klinik, patolojik ve toksikolojik yönden incelenmiştir.*

Kliniğe agoni halinde getirilen köpeğe sağaltım dozunda atropin sülfat uygulandı. Bununla birlikte hayvan kısa sürede öldü. Yapılan otopside zehirlenme olayını destekleyen bulgulara rastlandı. Karaciğerde İ.T.K yöntemiyle yapılan toksikolojik yöndeki analizlerde 26 ppm düzeyinde tetramizol varlığı saptandı.

-
- 1 Prof. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.
 - 2 Araş. Gör. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara.
 - 3 Araş. Gör. Dr., Atatürk Üniversitesi Kars Veteriner Fakültesi Farmoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kars.
 - 4 Araş. Gör., A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Klinik, patolojik bulgular ve toksikolojik analizler sonucunda olayın akut tetramizol zehirlenmesi olduğu sonucuna varıldı.

Giriş

Tetramizol (dl-2,3,5,6-tetrahydro-6-phenylimidazo (2,1-b) thiazole) hidroklorid (23), geniş spektrumlu güçlü bir antelmentiktir. Gerek midebarsak, gerekse akciğer nematodlarına karşı oldukça etkilidir (19). Parazitler üzerindeki etkisini fumarat redüktazı inhibe ederek gösterir (8). Daha sonra yapılan çalışmalarla tetramizolün l-izomerinin asıl antelmentik aktiviteye sahip olduğunun anlaşılmasından sonra levamizollü preparatlar üreilmeye ve sağıtımda kullanılmaya başlamıştır (9). Levamizolün bu antelmentik etkisinin yanısıra immun sistemi potansiyalize edici etkisi de söz konusudur(21).

Tetramizol veteriner hekimlikte antelmentik olarak özellikle sığır, koyun, keçi ve kanatlılarda yaygın olarak kullanılır (6). Buna karşılık at, köpek ve kedide kullanımı nisbeten daha seyrekdir (17). Köpeklerde başta *Drofilaria immitis* infeksiyonları olmak üzere microflariae'ya karşı da kullanılır (25). Günde üç kere beş gün süreyle ağızdan 5mg/kg dozda verildiğinde etkin bir sağıtım sağlanabilmektedir(13).

Tetramizol köpeklere ağızdan verildikten kısa bir süre sonra sindirim sisteminde hızla emilir. Atılımı da emilimi kadar hızlı olur. İlacın %80'i biyolojik olarak aktif şekilde idrarla atılır. Bu da tetramizolün köpeklerde çok az metabolik değişime uğradığını gösterir. (26).

Tetramizolün sağıtım amacıyla uygulamaya konmasından beri sağıtım dozlarında veya doz aşımına bağlı olarak hem insanlarda, hem de hayvanlarda yan etkilere sebep olduğuna dair pek çok kayıtlar bulunmaktadır (4, 7, 12, 15, 16). 1980-83 yıllarında Uluslararası Veteriner Zehir Danışma Merkezine yapılan başvurulardaki zehirlenme vakalarının 105'inden 56'sını tetramizolle ilgili zehirlenmeler oluşturmuştur (20). Yapı bakımından nikotin benzeri bir madde olan tetramizol, ganglionlarda, nöromüsküler kavşaklarda ve santral sinir sisteminde kolinerjik reseptörleri aktive etme yeteneğine sahiptir. Kolinerjik reseptörlerde nikotinic ve muskarinic etkiler gösterir. Önce uyarılma, daha sonra ganglion ve iskelet kası iletimlerinin blokajı şekillenir (11). Tetramizolün hayvanlarda gö-

rülen başlıca yan etkileri depresyon, anoreksi, kusma, ishal, ataksi, parazi, davranışlarda hipereksitabilite şeklindedir (14). Köpeklerde ise yapılan deneysel çalışmalar ve zehirlenme raporlarına göre tetramizol köpek karaciğerinde özellikle mitokondriasında ve beyinde kristaloid oluşumlara (24, 27, 28), yine köpek santral sinir sisteminde, beyin ve beyin zarında perivasküler mononükleer yığılmaya (26), hemolitik anemiye (3,11) ve ateşli poliartritise (lupus benzeri sendrom) neden olmaktadır (18). Ayrıca yine ilacın yan etkisi olarak bazı köpeklerde eritroderma, eritema multiform ve toksik epidermal nekrolizise neden olduğu (14) kaydedilmektedir. Yapılan deneysel çalışmalar tetramizolün köpek kardiovasküler sistemini deprese ettiğini göstermiştir (5).

Bu çalışmada, İç Hastalıkları Anabilim Dalına tetramizol zehirlenmesi olarak getirilen bir köpekte klinik, patolojik ve toksikolojik yönden incelemeler yapılarak, ilacın köpeklerde toksik etkilerine kısaca değinilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmada hayvan materyalini oluşturan bir adet 4 yaşındaki dişi Setter köpek, hayvan sahibi tarafından Nilverm fort isimli ilacın uygulanması ve toksik etkilerin görülmesi üzerine A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalına getirilmiştir. Atropinle yapılan tedaviye cevap vermeyerek kısa sürede ölen hayvanın otopsisi yapılarak makroskopik değişimler ve histopatolojik bulgular alınmıştır. Toksikolojik yönden analiz için karaciğer dokusu Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalına gönderilmiştir.

Numunenin toksikolojik yönden analizinde ALLEWİJİN ve MARSBOOM tarafından bildirilen kanatlı hayvan dokularında tetramizol aranmasına ilişkin yöntem, dokunun kıyılmasından sonra susuz sodyum sülfatla ezilmesi ve fazların daha kolay ayrılması için santrifüj işleminin uygulanması gibi küçük değişikliklerle uygulandı(2).

Antelmentik amaçla köpekte kullanılan Nilverm-fort isimli Veteriner spesiyalite etken madde miktarı yönünden analiz edildi (22).

Bulgular

İç Hastalıkları Kliniğine agoni halinde gelen hayvana 0.044 mg/kg dozunda atropin sülfat ve ağızdan tıbbi kömür uygulandı. Bu uygulamadan cevap alınamadı ve hayvan kısa sürede öldü. Ölen hayvanın yapılan otopsisinde ölüm sertliğinin mevcut olduğu, karın boşluğunda kırmızımtırak renkte sıvı, mide ve barsakların serozal damarlarının dolgunluğu, lumenlerinde az miktarda mukus ile karışmış koyu renkte içerik bulunduğu görüldü. Karaciğer solgun görünüşte ve gevrek kıvamda, üst yüzünde tek tük beyaz renkte toplu iğne başı büyüklüğünde odaklar dikkati çekmekte idi. Histopatolojik bulgularda karaciğerin tüm damarları hiperemik ve sinuzoidlerin eritrositlerle dolu olması yanında bir kısım sinuzoidler ise ödemli görünümde idi. Remark kordonlarının yapısı bozulmuş, çoğu hepatositler şişkin ve stoplazmalarında tek yada köpük manzarasında vakuollere rastlanmıştır. Beyin, akciğer, böbrek başta olmak üzere viseral organlardaki damarlar hafif veya şiddetli hiperemikti.

Toksikolojik yönden yapılan incelemelerde, özellikle tetramizolün metabolize edildiği organ olan karaciğerde İ.T.K. yöntemle yapılan analizler sonucunda 26 ppm düzeyinde çok belirgin portakal sarısı renginde tetramizol varlığına rastlandı. İlaç örneğinin etken madde miktarı yönünden yapılan analizinde prospektüste bildirilen miktarla bir uygunluk gösterdiği görüldü.

Tartışma ve Sonuç

İmidatiazol grubu bir antelmentik olan tetramizolün köpeklerde emildikten sonra plazma yarılanma ömrü 1.3 saattir (26). Başlıca metabolize edildiği organ ise karaciğerdir. Tetramizol metabolitlerine göre daha toksik etkiye neden olduğu için analizlerde metabolitlerinden ziyade kendisi aranır (4).

Tetramizolün sığır, koyun, keçi ve kanatlılardaki tedavi indeksi oldukça geniştir (25). Bununla birlikte tedavi dozlarında bile bu hayvanlarda yan etkilere sebep olabilmektedir. Kedi, köpek ve atlarda ise ilacın tedavi indeksi oldukça dardır (17). Köpeklerde ilaç uygulanmasından önce hayvanlara yiyecek verilmesi ilacın yan etkilerini kısmen hafifletebilmekle birlikte, bu durum aynı zamanda ilacın biyoyararlanımını da azaltmaktadır (26), Prednizolon, aspi-

rin, antibiyotik, digoksin ve prazosin gibi ilaçlarla tetramizolün kombinasyonu kısmen ilacın kardiyovasküler sistem üzerindeki yan etkilerini önleyerek, sistemi daha dayanıklı kılmaktadır. Ayrıca bu kombinasyon denemeleri sonucunda yan etki olarak ortaya çıkan pulmoner inflamasyonun da giderilebildiği belirtilmektedir (3).

Tetramizolün yan etkilerini artırıcı ilaç kombinasyonları üzerine yapılmış bazı çalışmalar olmakla birlikte genel anlamda kabul edilebilir spesifik bir bilgi yoktur (9). Tetramizolün özellikle karaciğer yetmezliği olan hayvanlarda kullanılmaması önerilmekle birlikte (10) ABDELSALAM ve FORD tarafından buzağılarda yapılan bir çalışmada karaciğer, akciğer ve böbrek lezyonlarının tetramizolün toksik etkisini artırmadığı belirtilmektedir (1). Buna karşılık köpeklerde buna benzer bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Tetramizol ile zehirlenmelerde ilacın bazı toksik etkileri atropin sülfat ile giderilebilir, Fakat, tetramizol kolinesteraz inhibisyonuna neden olmadığından atropin sülfat bu ilaçla zehirlenmelerde spesifik bir antidot görevi göremez ve ölüm oranını azaltmaz (11). Nitekim bu çalışmada da olayın da gecikmiş olmasının da etkisiyle atropin tedavisine cevap alınamamıştır. Gerek otopsi bulguları ve gerekse toksikolojik yönden yapılan analiz sonucunda bulunan 26 ppm düzeyindeki tetramizol varlığı bu zehirlenme nedeninin tetramizole bağlı olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

1. **Abdelsalam, E.B. and Ford, E.J.H.** (1987): *The effect of induced liver, kidney and lung lesions on the toxicity of levamisole and diazinon calves.* J. Comp. Path. 97, 619-627.
2. **Allewijn, F. and Marsboom, R.** (1967): *Relative deposition of the anthelmintic tetramizole in eggs and poultry tissues.* Poultry Sci. 46, 388-391.
3. **Atwell, R.B., Johnstone, I., Read, R., Reilly, J. and Wilkins, S.** (1979): *Haemolytic anaemia in two dogs suspected to have been induced by levamisole.* Australian Veterinary Journal. 55, 292-294.
4. **Babish, J. G., Coles, G.C., Tritschler, J.P., Gutenmann, W.H., Lisk, D, J.** (1990): *Toxicity and tissue residue depletion of levamisole hydrochloride in young goats.* Am. J. Vet. Res. 51, 1126-1130.
5. **Barke, E.** (1985): *Cardiovascular effects of levamisole in dogs after administration into the intestines.* Deutsche Tierärztliche Wochenschrift. 92, 142-144.

6. **Bogan, J.A., Marriner, S.E., Galbraith, E.A.** (1982): *Pharmacokinetics of levamisole in sheep*. Research in Veterinary Science. 32, 124-126.
7. **Bomb, B.S., Bedi, H.K., Modi, A.P. and Sahai, R.N.** (1979): *Transient optic neuritis following tetramisole*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 73, 110.
8. **Bossche, H.V.D. and Janssen, P.A.J.** (1969): *The biochemical mechanism of action of the antinematodal drug tetramisole*. Biochemical Pharmacology. 18, 35-42.
9. **Booth, N.** (1982): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Fifth Edt. Iowa State., 819-824.
10. **Clarke, M.L., Harvey, D.G. and Humphreys, D.J.** (1981): *Veterinary Toxicology*. Second Edt. Bailliere Tindall, London, 100.
11. **Cook, W.O., Osweller, G.D., Hyde, W. and Sthahr, H.M.** (1985): *Levamisole toxicosis in swine*. Vet. Hum. Toxicol. 27, 388-389.
12. **Dunne, T.C.** (1969): *Western Australia. Annual report of the department of agriculture for the year ended june. 30, 1968* (Animal division. pp. 7-22).
13. **Hayasaki, M. and Ohishi, I.** (1985): *Prophylactic effects of levamisole hydrochloride by intermittent medication against Dirofilaria immitis infection in dogs*. Journal of the Japan Veterinary Medical Association 38, 154-157.
14. **Hees, I.V.** (1985): *Levamisole-induced drug eruptions in the dog*. Journal of the American Animal Hospital Association. 21, 255-260.
15. **Kaemmerer, K. and Budden, R.** (1966): *Side effects of the anthelmintic tetramisole*. Dt. tierarztl. Wschr. 73, 235-243.
16. **Kaya, S. ve İmren, H.Y.** (1984): *Adana yöresinde keçilerde tetramizolle sağtım esnasında karşılaşılan zehirlenme olgusu*. A.Ü. Vet. Fak. Dergisi 31, 107-113.
17. **Marriner, S.** (1986): *Anthelmintic drugs*. The Veterinary Record. 118, 181-184.
18. **Monier, J.C., Lapras, M., and Flewy, C.** (1978): *Effect of levamisole on the lupus-like syndrome of mice and dogs*. Developmental and Comparative Immunology. 2, 361-365.
19. **Mourot, D., Delepine, B., Boisseau, J. and Gayot, G.** (1979): *High pressure Liquid chromatographic analysis of veterinary anthelmintics I: Quantitative determination of tetramisole hydrochloride*. Journal of Pharmaceutical Sciences. 68, 796-797.
20. **Nahas, K., Viscardi, S. and Lorgue, G.** (1985): *Toxicology of tetramisole in cattle*. Point Vétérinaire. 17, 521-526.
21. **Sharma, L.K., Jagadish, S., and Mulbagal, A.N.** (1990): *Effects of heamorrhagic septicemia vaccination and levamisole administration on the humoral response in cross-bred calves*. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 13, 23-28.
22. **Shingbal, D.M. and Jashi, S.V.** (1984): *Colorometric analysis of TMH and its dosage forms*. Indian drugs. 21, 396-397.
23. **Shone, D.K. and Philip, J.R.** (1967): *Anthelmintic and toxicity studies tetramisole: I. Anthelmintic efficacy*. J.S. Afr. Vet. Med. Ass. 38, 165-176.

24. **Simpson, C.F., Bradley, R.E. and Jackson, R.F.** (1974): *Crystalloid inclusions in hepatocyte mitochondria of dogs treated with levamisole*. *Vet. Path.* 11, 129-137.
25. **Walley, J.K.** (1966): *Tetramisole (d 1-2, 3, 5, 6-tetrahydro-6-phenyl-imidazo (2, 1-b) thiazole hydrochloride-Nilverm) in the treatment of gastrointestinal worms and lungworms in domestic animals*. *The Veterinary Record*. 78, 406-414.
26. **Watson, A.D.J.** (1988): *Levamisole pharmacokinetics and bioavailability in dogs*. *Research in Veterinary Science*. 45, 411-413.
27. **Vandevelde, M., Boring, J.G. and Edwin, J.H.** (1978): *The effect of levamisole on the canine central nervous system*. *Journal of Neuro-pathology and Experimental Neurology*. 37, 165-173.
28. **Verheyen, A. and Borgers, M.** (1976): *Effects of levamisole on the ultra structure of mitochondria in the liver of beagle dogs*. *Vet. Pathol.* 13, 131-137.