

KÖPEKLERDE DENEYSEL İVERMECTİN TOKSİKASYONUNDA
PİCROTOXİN'İN KULLANIMI

Arif Kurtdede¹ Mehmet Kazım Borkü² Hüseyin Yılmaz İmren²
Aslan Kalınbacak³

The Picrotoxin usage in experimentally induced ivermectin toxication in dogs

Summary: *This study includes the experimentally induced ivermectin toxication by giving 10000 mcg/kg subcutaneously and its therapy by using picrotoxin and/or supportive therapy (Vitamin B complexes intramuscularly and 5 % dextrose and 0.9 % sodium chloride intravenously) in dogs. Early clinical symptoms indicating ivermectin toxication were mydriasis, blindness, and dullness within the 24 to 36 hours of the trail. In the following hours, of the nine dogs four exhibited severe toxication symptoms (Mydriasis, blindness, hypersalivation, ataxia) while six were in comatous state. One of the dog the former was in coma at the sixth day and died at the seventh day of the trail in spite of the commencement of the supportive therapy. The other three dogs got better day by day and were in good condition by the 10th to 12 th days of treatment. The only sequela reminding ivermectin toxication was mydriasis being completely normal by the one month of the trail. Of the six dogs being in coma four were given 0.1 % picrotoxin solution intravenously in 5 % dextrose at a dose rate of 2 ml/5 kg within 10 minutes. It was repeated twice in three dogs, three times in two dogs and four times in a dog 90 minutes intervals. Twenty four hours after the first picrotoxin injection one more dose were given to the four dogs exhibiting still comatous state. Six dogs in coma were given supportive therapy twice daily. These dogs died at the fourth to sixth day of the therapy.*

It is concluded that in the ivermectin toxication in dogs the prognosis is good if coma doesn't develop and bad in comatous state in spite of therapy.

Özet: *Bu çalışma köpeklerde 10000 mcg/kg dozda deri altı ivermectin uygulanması sonu oluşturulan toksikasyonda picrotoxin ve destekleyici sağaltımın (B vitamini kompleksi kas içi, % 5 dextrose ve % 0.9 sodyum klorür damar içi) kullanımını içermektedir. Çalışmanın 24.-36. saatlerinde belirlenen ve ivermectin toksikasyonuna işaret eden bulgular midriaziz, körlük ve durgunluk-*

1 Doç. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara.

2 Prof. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara.

3 Araş. Gör. A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara.

tu. Takip eden saatlerde dokuz köpeğin dördünde şiddetli toksikasyon belirtileri (Midriyazis, körlük, aşırı salya akışı, ataksi) gözlenirken altı köpeğin koma durumunda olduğu belirlendi. Şiddetli toksikasyon gösteren köpeklerden biri denemenin altıncı günü komaya girdi ve yedinci günü destekleyici sağaltıma rağmen öldü. Diğer üç köpeğin genel durumlarının zamanla düzeldiği ve denemenin 10.-12. günlerinde sağlıklı oldukları gözlemlendi. Bu köpekler için ivermectin toksikasyonunu anımsatan tek bulgu midriyazisi ve bu bozukluğun araştırmanın birinci ayı civarında tamamen düzeldiği belirlendi. Koma durumunda olan köpeklerden dördüne % 0.1'lik picrotoxin solüsyonu 2 ml/kg dozda % 5 dekstrose içinde 10 dakikalık sürede damar içi verildi. Picrotoxin uygulaması üç köpekte iki, iki köpekte üç, bir köpekte dört kez 90 dakika aryla tekrarlandı. İlk picrotoxin uygulamasından 24 saat sonra dört köpeğe aynı dozda bir doz picrotoxin daha verildi. Komadaki altı köpeğe günde iki kez destekleyici sağaltım yapıldı, bu köpeklerin hepsi denemenin 4.-6. günleri öldüler.

Köpeklerde ivermectin toksikasyonunda komanın şekillenmediği olgularda prognozun iyi, koma durumunda ise sağaltıma rağmen iyi olmadığı kanısına varıldı.

Giriş

Çeşitli hayvanların endo ve ektoparazitlerinin sağaltımı için üretilmiş bir ilaç olan ivermectinin (22,23 dihidroavermectin B₁) köpeklerin bazı helmintlerine karşı 100-200 mcg/kg ve ektoparazitlerine karşı 200 mcg/kg deri altı dozda etkili olduğu bildirilmektedir (1-3, 10). Ayrıca köpeklerde drofilaria mikrofilerlerine karşı kullanılacak ticari bir spesiyalite bulunmaktadır (2,3). Köpek nematodları ve uyuz etkenlerine karşı ise koyun ve sığırlar için hazırlanmış ivermectin solüsyonu doz ayarlaması yapılarak prospektus dışı kullanılmaktadır (6). Bu uygulamalar sırasında bazı köpek ırklarının ivermectine karşı daha duyarlı olduğu ve deneysel olarak yüksek dozda ivermectin uygulanan köpeklerde şiddetli toksikasyon belirtilerinin görüldüğü ve hatta koma ve ölümün ortaya çıktığı rapor edilmektedir (5,7-9). Ivermectinin etkisini sinir sisteminde GABA salınımını artırarak yaptığı bilindiğinden, köpeklerde gözlenen bu toksikasyon olaylarında bir GABA antagonisti olan picrotoxinin kullanılmasının yararlı olabileceği düşünülmüş (8), Sivine ve ark. (11), ivermectin toksikasyonu belirtileri gösteren bir köpeğe uyguladıkları tek doz picrotoxinin yararlı olduğunu öne sürmüşlerdir. Tranquilli ve ark. (12) ise kolinerajik inhibitörü olan physostigminin ivermectin toksikasyonunda faydalı olabileceğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada 10000 mcg/kg dozda ivermectin uygulanan melez köpeklerde toksikasyon belirtileri ile prognoz arasındaki ilişkinin ve sağaltımda picrotoxin ile destekleyici ilaçların etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada, 1-3 yaşlı, 8-25 kg canlı ağırlıkta ve değişik cinsiyetten on köpek kullanıldı. Ankara Keçiören belediyesinden sağlanan köpeklerin kuduz aşıları yapıldı. Köpekler türüne özgü gıdalarla beslendiler ve önlerinde sürekli su bulunduruldu. Deneme öncesi yapılan klinik muayenelerde sağlıklı oldukları belirlenen köpeklere 10000 mcg/kg dozda ivermectin (İvomec, Topkim) deri altı enjekte edildi. Köpekler deneme süresince gözetim altında tutuldular, toksikasyon belirtilerine göre şiddetli toksikasyon gösteren ve koma durumunda olanlar olmak üzere iki guruba ayrıldılar. Şiddetli toksikasyon belirtisi gösteren dört köpeğe yardımsız ayakta durabildikleri ve yutkunma refleksi de bulunduğu için ilaç uygulaması yapılmadı. Koma durumunda bulunan altı köpekten ikisine sadece destekleyici sağaltım (Günde iki kez 5 ml B vitamini kompleksi-Berovit Roche- kas içi, 100 ml % 5'lik Dextrose-Haver-ve 100 ml % 0.9'luk sodium chloride-Eczacıbaşı- damar içi) uygulanırken, diğer dört köpeğe picrotoxin (Sigma) % 0.1'lik solüsyonu hazırlanarak 2 ml/5 kg canlı ağırlık dozunda % 5'lik Dextrose solüsyonu içinde 10 dakikalık sürede damar içi verildi. Picrotoxin uygulamasından sonraki belirtiler izlendi ve bu uygulamaların tekrarının yararlı olup olmayacağını araştırmak amacıyla bu dört köpekten üçüne ikinci doz, ikisine üçüncü doz, birine dördüncü doz picrotoxin yukarıdaki dozda ve şekilde 90 dakika arayla uygulandı. Bu köpeklere ayrıca günde iki kez destekleyici sağaltım yapıldı. İlk picrotoxin uygulamasından 24 saat sonra komada oldukları için dört köpeğin hepsine bir doz picrotoxin daha uygulandı ve uygulama sonrası belirtiler izlendi. Daha sonra koma durumundaki altı köpeğe sadece günde iki kez destekleyici sağaltım uygulamasına devam edildi. Ölen köpeklerin otopsileri yapıldı.

Bulgular

Denemede kullanılan köpeklerdeki ilk klinik toksikasyon belirtileri ivermectin enjeksiyonundan 24-36 saat gözlenen midriaziz,

körlük ve durgunluktu. Takip eden saatlerde belirtilerin şiddetlen-
diği, denemenin 48. saatinde köpeklerin dördünde şiddetli toksikas-
yon belirtilerinin (Midriaziz, körlük, aşırı salya akışı, ataksi), altı-
sında ise koma durumunun varlığı dikkati çekti. Şiddetli toksikasyon
belirtisi gösteren köpeklerden biri hariç diğerlerinde bu belirtiler
araştırmanın ikinci gününden itibaren hafifledi ve hayvanlar verilen
gıdayı yemeye, sularını içmeye başladılar, 10.-12. günlerinde canlı
ve iştahlıydılar. Bu köpeklerde ivermectin toksikasyonunu hatırlatan
tek bulgu midriazizdi. Bunun da denemenin birinci ayı civarında
tamamen düzeldiği gözlemlendi. Şiddetli toksikasyon belirtisi gösteren
köpeklerden birindeki belirtilerin diğer üç köpektekinin aksine dene-
menin ikinci ve üçüncü günlerinde düzelmemesi nedeniyle bu kö-
peğe destekleyici sağaltım başlatıldı fakat genel durumda bir düzelmeye
izlenemedi ve denemenin altıncı günü komaya girerek yedinci
günü öldü. İvermectin uygulamasından 48 saat sonra koma tablosu
gelişen altı köpekten dördü ilk doz picrotoxin uygulamasından sonra
ayakta durabiliyor, güçlkle de olsa adım atabiliyorlardı. Bunun
yanısıra hayvanlarda konvülzyonlar ve salya akışında artış dikkati
çekiyordu. Bu belirtiler picrotoxin uygulamasının 30.-40. dakika-
larında azalıyor, 60.-90. dakikalarında kaybolarak yeniden koma
halinde yatıyorlardı. Picrotoxin enjeksiyonunun tekrarının yararlı
olup olmayacağını izlemek amacıyla ikinci doz picrotoxin uygulanan
üç köpekte ilk enjeksiyon sonrasında izlendiği gibi hayvanların ayağa
kalktıkları, adım attıkları ve konvülzyonların 60-90 dakika kadar
sürdüğü belirlendi. Bu üç köpekten ikisinde üçüncü doz picrotoxin
uygulamasından sonra da önceki uygulama sonrasında gözlenen be-
lirtiler ortaya çıkmasına rağmen hayvanların konvülzyonlar nedeniyle
bitkinleştikleri, dördüncü dozun uygulandığı bir köpeğin enjeksiyon
sonrası sadece konvülzyonlar gösterdiği, hayvanın ayağa kalkmadığı
dikkati çekti. İlk picrotoxin uygulamasından 24 saat sonra yapılan
klinik muayenede picrotoxin uygulanan dört köpek ile sadece destek-
leyici sağaltım yapılan bir köpek koma halinde yatmaktaydılar. Pic-
rotoxin uygulanan köpekler bu aşamada bir doz daha picrotoxin
uygulanması sonu köpeklerin ayağa kalkamadıkları, yattıkları yer-
den konvülzyon gösterdikleri belirlendi. Picrotoxin ve destekleyici
sağaltım uygulanan köpekler denemenin 5.-6. günleri sadece des-
tekleyici sağaltım yapılan iki köpek ise denemenin 4. günü öldüler.
Ölenlerin otopsilerinde serozalarda kanamalar, mukozalar ve iç or-
ganlarda hiperemi ve akciğerlerde ödem belirlendi.

Tartışma ve Sonuç

Sığır ve koyunlar için hazırlanmış ivermectin preparatının köpek nematodiazizi ve uyuzuna karşı kullanılmaları sırasında toksikasyonların çıktığı belirtilmektedir (6). Bugüne kadar yapılan bildirimler gözönünde tutularak bazı köpek ırklarının ivermectine karşı daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. Buna göre Collie ve Australian shepherd'in en duyarlı ırklar olduğu, bunları German shepherd, Poodle, Labrador retriever, Border collie, Australian Blue heeler, Jack russell terrier ve Pit bulldogg'un izlediği rapor edilmektedir (8). A.Ü. Veteriner Fakültesi klinik kayıtlarından Ankara ve civarında Collie ırkı köpeklerde ivermectin toksikasyonuna rastlandığı anlaşılmaktadır. Bu konuda Ankara civarındaki melez köpeklerde yapılan bir çalışmada (6) 5000 mcg/kg dozda ivermectin verilerek toksikasyon oluşturulan köpeklerden hepsinin, 10000 mcg/kg dozda ise bir köpeğin sağaltım uygulanmaksızın düzelmesi gözönünde tutularak bu köpeklerin ivermectine karşı oldukça dirençli olduklarından söz edilmektedir. Yapılan bu çalışmada da 10000 mcg/kg dozda deri altı ivermectin verilerek şiddetli toksikasyonun oluşturulduğu dört köpekten üçünün sağaltımsız iyileşmesi aynı araştırmacıların önceki bulgularını (6) doğrulamaktadır. İvermectin toksikasyonu gösteren köpeklerde semptomatik sağaltımın yararlı olduğu, ağır toksikasyon durumlarında physostigmine'in kullanılabileceğinden söz edilmektedir (6,12). Svine ve ark.'nın (11), bir köpekteki ivermectin toksikasyonunda tek doz picrotoxin uygulaması sonrası hayvanın ayağa kalktığı, daha sonraki günlerde genel durumunun da düzelmeye başladığı belirtilmektedir. Bu çalışmada picrotoxin uygulaması sonucu koma durumunda olan köpeklerde destekleyici sağaltımın yanısıra yapılan picrotoxin uygulamalarının hayvanların iyileşmeleri yönünde önemli bir katkısının bulunduğunu söylemek güçtür. Ayrıca çalışmada şiddetli toksikasyon gösteren köpeklerden üçünün kendiliğinden ve sağaltım uygulanmaksızın iyileşmesi ivermectin toksikasyonunda bireysel direncin önemli olduğu kanısını uyandırmıştır.

Sonuç olarak, Ankara ve civarındaki melez köpeklerde ivermectin uygulaması sonucu meydana gelen toksikasyonlarda hayvanlar komada değillerse, sağaltım uygulanmaksızın iyileşebilecekleri, koma durumundaki olgularda ise, sağaltıma rağmen prognozun iyi olmadığı kanısına varıldı.

Kaynaklar

1. **Anderson, D.L., and Robertson, E.L.** (1982). *Activiyt of ivermectin against canine intestinal helminths.* Am. J. Vet. Res., 43: 1681-1683.
2. **Barragry, T.B.** (1987). *A review of the pharmacology and clinical uses of ivermectin.* Can. Vet. J., 28: 512-517.
3. **Bauck, S.** (1987). *Ivermectin toxicity in small animals.* Can. Vet. J., 28(9): 563-564.
4. **Bair, L.S. and Campbell, W.C.** (1979). *Efficacy of avermectin B₂ against microfilariae of Dirofilaria immitis.* Am. J. Vet. Res., 40(7): 1031-1032.
5. **Hopkins, K.D., Marcella, K.L. and Strecker, A.E.** (1990). *Ivermectin toxicosis in a dog.* JAVMA., 197 (1): 93-94.
6. **Houston, D.M.** (1987). *Author's reply.* Can. Vet. J., 28 (): 302.
7. **Kurtdede, A., BÖrkü, M.K., İmren, H.Y. ve Atasever, A.** (1990). *Köpeklerde deneyel ivermectin toksikasyonu.* A.Ü. Vet. Fak. Derg., 37 (3).
8. **Lovell, R.A.** (1990). *Ivermectin and piperazine toxicosis in dogs and cats.* Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract., 20 (2): 453-468.
9. **Pulliam, J.D., Seward, R.L., Henry, R.T. and Steinberg, S.A.** (1985). *Investigating ivermectin toxicity in Collies.* Vet. Med., 80 (60): 33-40.
10. **Scheidt, V.J., Medleau, L., Seward, R.L. and Schwartzman, R.M.** (1984). *An evaluation of ivermectin in the treatment of sarcoptic mange in dogs.* Am J Vet Res., 45(): 1201-1202.
11. **Sivine, F., Plume, C. and Ansay, M.** (1985). *Picrotoxin the antidote to ivermectin in dogs.* Vet. Rec., 116(7): 195-196.
12. **Tranquilli, W.J., Paul, A.J., Seward, R.L., Tood, K.S. and Dipletro, J.A.** (1987). *Response to physostigmine administration in Collie dogs exhibiting ivermectin toxicosis.* J. Vet. Pharmacol Therap., 10: 96-100.