

KÖPEKLERDE TETRAMİZOL VE TRİKLORFON'UN KAN PARAMETRELERİNE ETKİLERİ

Arif Kurtdede¹, Emine Baydan², M. Kazım Börkü¹,
Aslan Kalınbacak³

The effects of Tetramisole and Trichlorphone on the blood parameters
of dog

Summary: *The effects of Tetramisole and Trichlorphone which are administred seperately and together were investigated clinically and haematologically. In this study, 24 halfbreed dogs of btok sex aging six months to two years, weighing six to 28 kg bodyweight were used. They were divided into three group. The first group of eight dogs was given Tetramisole 10 mg/kg orally, the second group of eight dogs was given Trichlorphone 75 mg/kg orally and the third group of eight dogs was given 10 mg/kg Tetramisole and 75 mg/kg Trichlorphone together orally following 12 hours fasting. Within 12 hours observation period, no toxication findings were noticed. In group 1 and 2, hematologic findings (pH, PCO₂, PO₂, HCO₃, Sat O₂, base excess, erythrocyte and leucocyte counts, mean corpuscular volume (MCV), hematocrit and hemoglobin values didn't change statistically important level. In group 3, the blood paretmeters except pH, did not change statistically an important level but pH decreased at the first hour of the oral application of medicals.*

According to the results of the study, it is concluded that at therapeutic dose rates, Tetramisole and Trichlorphone can be used together without causing toxication and the decrease in blood pH didn't require therapy.

Özet: *Tedavi dozlarında köpeklere ayrı ayrı ve birarada verilen Tetramizolle Triklorfon'un etkileri klinik ve hematolojik olarak incelendi. Çalışmada, heriki cinsiyetten, altı ay ila iki yaşlı 6-28 kilogram canlı ağırlığında 24*

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

2 Yrd. Doç., A.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, Ankara

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

melez köpek kullanıldı. Köpekler üç guruba ayrıldı. Birinci guruba Tetramizol, ikinci guruba Triklorfon ve üçüncü guruba Tetramizol ve Triklorfon aç karnına ağızdan verildi. Uygulamadan sonra 12 saat süreyle gözetimde tutulan köpeklerde klinik olarak herhangi bir zehirlenme belirtisine rastlanmadı. Birinci ve ikinci grupta hematolojik değerlerde (pH , PCO_2 , PO_2 , HCO_3 , $SatO_2$, baz eksez, eritrosit ve lökosit sayıları, ortalama korpuskuler volüm, hematokrit ve hemoglobin değerleri) istatistiki yönden önemli değişiklikler belirlenmedi. Üçüncü grupta kan pH 'sı hariç diğer parametrelerde önemli bir değişikliğe rastlanamazken, kan pH 'sının önemli düzeyde ($p < 0.01$) düştüğü belirlendi.

Çalışmanın sonucunda heriki ilacın tedavi dozunda birarada köpeklere verilmesinin zehirlenmeye neden olmayacağı ve kan pH 'sında meydana gelecek değişikliğin sağaltım gerektirmeyeceği kanısına varıldı.

Giriş

Geniş spektrumlu bir antelmentik olan Tetramizol, sığır, koyun, keçi, domuz, köpek ve kanatlılarda akciğer ve mide-bağırsak nematodlarına karşı etkilidir (1,17). Köpeklerde tetramizol'un antelmentik etkinliğe sahip izomeri olan Levamizol'un özellikle *D.immitis*'in mikrofilerlerine karşı kullanılabileceği belirtilmektedir (5). Fosforlu bir bileşik olan Triklorfon ise hem insektlerle, hem de evcil hayvanların iç ve dış parazitleriyle mücadelede kullanılan bir bileşiktir (8,9).

Tetramizol, merkezi sinir sisteminde gangliyonlarda ve sinir-kas kavşaklarında kolinerjik reseptörleri aktive etme yeteneğine sahiptir. Bu noktalarda önce orta şiddette uyarı, bunu takiben iletimin blokajına neden olur (7). Parazitler üzerindeki antinematodal etkisini öncelikle bu yolla yapmaktadır (13). Bunun yanısıra fumarat redüktazı inhibe ederek parazitin karbonhidrat metabolizmasını da bozar (4). Triklorfon ise kolinesteraz enzimini inhibe ederek antiparaziter etki gösterir (5). Tetramizolün tedavi indeksi geniştir (3). Tedavi dozlarında hayvanlarda herhangi bir yan etkiye neden olmaz (16). Toksik dozlarında ise zehirlenme belirtilerinin nikotinik ve muskarinik tipte olduğu kaydedilmektedir (14). Buna karşılık Triklorfon'un tedavi indeksi nispeten daha dardır. Hayvanlarda tedavi dozlarında bile bazan zehirlenmelere neden olur. Zehirlenme belirtileri diğer organik fosforlu bileşiklerde olduğu gibi nikotinik ve muskarinik tiptedir (5,6).

Bu çalışmada, Tetramizol ve Triklorfon'un kolinerjik reseptörleri aktive etme yeteneklerinin bulunmasından dolayı birarada kulla-

nalmaları durumunda yan etkilerin görülüp görülmeyeceği, kan parametrelerinde değişikliklerin oluşup oluşmayacağının araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada, karışık ırktan altı ay ile iki yaşlı 6–28 kilogram canlı ağırlıkta, heriki cinsiyetten 24 adet köpek kullanıldı. Köpekler Ankara Keçiören Belediyesi'nden sağlandı. Köpeklere kuduz aşısı uygulandı, türüne özgü gıdalar verildi ve önlerinde devamlı su bulunduruldu. Köpekler sekizerli üç gruba ayrıldı. Birinci gruba etken madde miktarı yönünden kontrol edilmiş (2,15) Tetramisol 10 mg/kg canlı ağırlık tedavi dozunda, ikinci gruba aynı şekilde Triklorfon 75 mg/kg canlı ağırlık tedavi dozunda (5) ve üçüncü gruba aynı tedavi dozlarında Tetramizol ve Triklorfen tabletleri ağız yoluyla aç karnına verildi. Heruç guruptaki köpeklerden ilaç verilmeden önce ve verildikten bir saat sonra (18) hematolojik muayeneler için heparinize edilmiş enjektörlere vena sefalika antebraiki'den ikişer ml kan alındı. Köpekler ilaç uygulamasından sonra 12 saat süreyle gözetim altında tutuldular.

Alınan kan örneklerinden pH, PCO₂, PO₂, HCO₃, SatO₂, ve baz eksez değerleri Corning 170 pH-Blood gase Analyser Cihazın'da, total eritrosit ve lökosit sayıları ile hematokrit ve ortalama korpusküller hacim değerleri Contraves Digicell 3100 h, Hemoglobin değeri ise Contraves Haemocell 400 h Cihazları ile belirlendi.

Sonuçların istatistiki değerlendirmeleri eşlemeye dayalı t testi ile yapıldı (10).

Bulgular

Triklorfon, Tetramizol ve herikisinin birlikte verildiği köpeklerde gözetim altında tutuldukları sürece klinikman zehirlenme belirtisi sayılabilecek bulgulara (Durgunluk, ataksi, salya ve gözyaşı akıntısı, konvülziyon gibi) rastlanmadı.

Köpeklerde ilaç uygulamasından önce ve sonra belirlenen ortalama kan pH, PCO₂, PO₂, HCO₃, SatO₂ ve baz eksez değerleri ile total eritrosit ve lökosit sayıları, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi ve hemoglobin değerleri ve istatistiki karşılaştırmalar Tablo'da gösterildi. Tablodaki kan parametrelerine bakıldığında, Triklorfon ve Tetra-

Tablo : Tetramizol (Grup 1), Triklorfon (Grup 2) ve Tetramizol + Triklorfon (Grup 3) verilen köpeklere ait uygulama öncesi (UÖ) ve uygulama sonrası birinci saatte (US) belirlenen bazı kan parametreleri (Ortalama değer \bar{x} Standart hata).

Parametre	Tetramizol n: 8		Triklorfon n: 8		Tetramizol ve Triklorfon n: 8	
	UÖ	US	UÖ	US	UÖ	US
pH $\bar{x} \pm S\bar{x}$	7.291 \bar{x} 0.028	7.280 \bar{x} 0.023	7.181 \bar{x} 0.030	7.178 \bar{x} 0.050	7.286 \bar{x} 0.040	7.276* \bar{x} 0.040
PCO ₂ (mmHg) $\bar{x} \pm S\bar{x}$	55.14 \bar{x} 3.977	40.80 \bar{x} 2.446	44.38 \bar{x} 3.890	46.65 \bar{x} 4.180	46.92 \bar{x} 2.018	40.27 \bar{x} 1.114
PO ₂ (mmHg) $\bar{x} \pm S\bar{x}$	41.760 \bar{x} 4.265	42.420 \bar{x} 1.391	40.100 \bar{x} 5.110	37.400 \bar{x} 5.920	37.275 \bar{x} 2.734	40.625 \bar{x} 2.242
HCO ₃ (mmol/l) $\bar{x} \pm S\bar{x}$	25.9 \bar{x} 1.01	19.0 \bar{x} 1.61	16.3 \bar{x} 2.55	17.1 \bar{x} 2.00	21.9 \bar{x} 0.85	18.5 \bar{x} 0.65
Sat O ₂ % $\bar{x} \pm S\bar{x}$	62.46 \bar{x} 6.133	66.00 \bar{x} 2.50	55.52 \bar{x} 8.17	50.91 \bar{x} 12.53	55.18 \bar{x} 3.98	61.25 \bar{x} 3.35
BE (mmol/l) $\bar{x} \pm S\bar{x}$	-0.72 \bar{x} 0.979	-6.48 \bar{x} 1.72	-11.31 \bar{x} 2.94	-10.68 \bar{x} 2.63	-3.93 \bar{x} 0.88	6.75 \bar{x} 0.83
RBC (mm ³ /10 ⁶) $\bar{x} \pm S\bar{x}$	5.258 \bar{x} 0.159	5.580 \bar{x} 0.23	3.607 \bar{x} 0.47	3.110 \bar{x} 0.27	3.517 \bar{x} 0.26	2.965 \bar{x} 0.26
MCV $\bar{x} \pm S\bar{x}$	72.4 \bar{x} 2.111	71.4 \bar{x} 1.749	76.4 \bar{x} 1.590	75.1 \bar{x} 2.350	74.7 \bar{x} 1.305	72.8 \bar{x} 1.287
HCT (%) $\bar{x} \pm S\bar{x}$	38.63 \bar{x} 1.476	38.44 \bar{x} 1.760	27.52 \bar{x} 3.770	23.42 \bar{x} 2.230	26.42 \bar{x} 2.282	21.61 \bar{x} 1.990
WBC (mm ³ /10 ³) $\bar{x} \pm S\bar{x}$	6.90 \bar{x} 0.390	7.86 \bar{x} 2.091	7.97 \bar{x} 1.830	8.54 \bar{x} 1.690	9.23 \bar{x} 1.251	9.41 \bar{x} 1.496
Hb (% g) $\bar{x} \pm S\bar{x}$	13.5 \bar{x} 1.724	15.56 \bar{x} 0.823	14.04 \bar{x} 1.270	13.82 \bar{x} 1.100	13.35 \bar{x} 0.694	13.88 \bar{x} 0.397

* - (p < 0.01)

İstatistiki karşılaştırmalar uygulama öncesi ve uygulama sonrası birinci saatte belirlenen değerler arasında yapılmıştır.

mizol'ün birlikte verildiği guruptaki köpeklerin kan pH'sı dışında diğer parametrelerde istatistiki bakımdan önemli değişikliklerin meydana gelmediği görüldü. Triklorfon ve Tetramizol kombinasyonunun yapıldığı grupta deneme öncesi kan pH değerinin denemenin yaklaşık birinci saatinde önemli düzeyde ($p < 0.01$) azaldığı dikkati çekti.

Tartışma ve Sonuç

Paraziter hastalıkların tedavisinde çeşitli antiparaziter ilaçlar birarada kullanılmaktadır (5). Veteriner pratikte yaygın olarak kullanılan Tetramizol ve organik fosforlu antiparaziter ilaçların yapılan çalışmalarda birarada kullanımlarından sözedilmektedir (11,12,13).

İstatistiki karşılaştırmalar uygulama öncesi ve uygulama sonrası birinci saatte belirlenen değerler arasında yapılmıştır.

Yapılan çalışmalarda Tetramizol'ün oluşturduğu toksititenin nikotin benzeri maddeler tarafından artırıldığı, organik fosforlu'ların ise bu toksititeyi artırmadığına işaret edilmektedir (13). Bu çalışmada, tek tedavi dozunda tetramizol ve organik fosforlu bileşiğin birarada verildiği köpeklerde Ford (12) ve Hsu'nun (13) bulgularına uygun olarak herhangi bir zehirlenme belirtisine rastlanmadı. Tetramizol'ün tek tedavi dozunda kan parametrelerinde önemli değişikliklere neden olmadığı bulguları Simkins ve arkadaşlarının (61) yaptıkları araştırma sonuçlarına benzerlik göstermektedir. Tetramizol ve organik fosforunun birarada kullanıldığı sekiz köpekte kan pH'sında deneme öncesine göre belirlenen düşüşün klinik olarak dikkati çekecek bir belirtiye yol açmaması nedeniyle geçici olduğu ve herhangi bir tedavi gerektirmediği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, kan parametrelerinde pH'nın dışında önemli bir değişikliğinin görülmemesi ve hayvanların klinik muayenelerinde de herhangi bir zehirlenme belirtisi göstermemeleri heriki ilacın tedavi dozlarında köpeklerde birarada kullanılmasının belirgin bir yan etkiye neden olmadığını gösterdiği kanısına varılmıştır. Bununla birlikte pH' da görülen istatistikman önemli düzeydeki değişiklik bu ilaçların yüksek dozlarda birarada kullanımlarında dikkatli olunması gerektiği fikrini vermektedir.

Kaynaklar

1. **Anon:** *Evaluation of certain veterinary drug residues in food.* WHO-Geneva, 1990, pp. 31-36.
2. **Anon:** *Specifications for pesticides,* WHO, 1985.
3. **Abdulsalam, E.B. and Ford, E.J.H.** (1987). *The effect of induced liver, kidney, and lung lesions on the toxicity of levamisol and diazinon in calves.* J. Comp. Path., 97: 619-627.
4. **Bossche, H.U., and Janssen, A.J.** (1969). *The biochemical mechanism of action of the antinematodal drug, tetramisol.* Biochem Pharm., 18: 35-42.
5. **Booth, H.N. and McDonald, L.** (1982). *"Veterinary Pharmacology and Therapeutics" Fifth ed.* The Iowa state University Press./Ames.
6. **Cook, W.O., Osweller, G.D., Walter, H. and Stahi, H.M.** (1985). *Levamisol toxicosis in swine.* Vet. Hum. Toxicol., 27: 388-389.
7. **Dobson, R.J., Donald, A.D., Waller, P.J. and Snowdan, K.L.** (1986). *An egg hatch assay for resistance to levamisole in trichostrongyloid nematode parasites,* Vet. Parasit., 19: 77-84.
8. **Drudge, J.H.** (1965). *The use on anthelmintics for parasit controls in the horse.* Vet. Med. Small Anim. Clin., 60: 243-247.
9. **Drudge, J.H., Lyons, E.T.** (1986). *International parasites of equids with emphasis on treatment and control.* Hoechst. Ruassel Agri. Vet. Compy., New Jersey.
10. **Düzgüneş, D., Kesici, T., Gürbüz, F.** (1983). *"İstatistik Metotlar I"*. A.Ü. Ziraat Fak. Yay. 861, A.Ü. Basımevi, Ankara.
11. **Ford, E.J.H., and Abdelsalam, A.B.** (1983). *Combined effect of Levamisole and Organophosphorus compounds on calves.* Vet. Rec., 112: 1106.
12. **Ford, E.J.H., and Abdelsalam, E.B.** (1987). *Combined effect of slow release levamisole and prolate on acetylcholinesterase activity in cattle.* Vet. Rec., 120: 579-580.
13. **Hsu, W.** (1981). *Drug interactions of levamisole With pyrantel tartarate and dichlorvos in pigs.* Am. J. Vet. Res., 42: 1912-1914.
14. **Pretorius, J.L. and Harrow, W.T.** (1967). *The activity of tetramisole in goats.* J.S. Afr. Vet. Med. Ass., 38: 249-251.
15. **Shingbal, D.M., and Joshi, S.V.** (1984). *Colorimetric analysis of tetramisole hydrochloride and its dosage forms.* Indian Drugs., 21: 396-397.
16. **Simkins, K.L., Berger, H., Schumacher, W.G. and Drain, J.J.** (1970). *Safety of levamisole in cattle.* J. Anim. Sci., 35: 193.
17. **Walley, J.K.** (1966). *Tetramisole (d-1-2,3,5,6 tetrahydro-6-phenyl imidazol (2,1-b) thiazole hydrochloride-Nilverm) in treatment of gastrointestinal worms and lungworms in domestic animals.* Vet. Rec., 78: 406-414.
18. **Watson, A.D.I., Sangster, N.C., Church, D.B. and Gogh, H.U.** (1988). *Levamisol pharmacokinetics and bioavailability in dogs.* Res. Vet. Sci., 45: 411-413.