

FARELERDE DENEYSEL TOXOCARA CANIS LARVA MİGRANSINA KARŞI LEVAMİZOL HİDROKLORİD, İVERMEKTİN VE ALBENDAZOLÜN ETKİLERİ *

Fatma Çiğdem PİŞKİN**

Anthelmintic Effect of Levamisole hydrochloride, Ivermectin and Albendazole on the Migration of Toxocara canis Larvae in Mice

Summary: *This study was carried out to investigate the effects of levamisole hydrochloride, ivermectin and albendazole on experimental visceral larva migrans of T. canis in mice.*

This study was performed as two experiments, in the first experiment, each drug and the control groups consisted of 20 mice. All of the mice were infected with approximately 2000 embryonated T. canis eggs. In experiment 1, between 2 and 7 days of infection, levamisole hydrochloride and ivermectin were given subcutaneously and albendazole was given orally at the doses of 15 mg per kg, 0.6 mg per kg and 100 mg per kg respectively. In this experiment, 5 mice from each drug groups and from the control group were necropsied on the days of 5, 8, 15 and 28 of infection. In experiment 2, each drug and the control groups consisted of 10 mice. The mice in this experiment were also infected with approximately 2000 embryonated T. canis eggs. In the experiment 2, between 8 and 14 days of infection, the same drugs were applied at the same doses as mentioned in experiment 1 and 5 mice from each drug groups and from the control group were necropsied on the days of 15 and 28 of infections.

It was found that, the organs and tissues containing larvae were limited and the number of larvae in these organs and tissues were decreased depending on the group of drugs as well as the doses. In addition, the mean number of larvae in early treatment (Experiment 1) was found lower than the late treatment period (Experiment 2). In both experiments, levamisole hydrochloride was found the most effective drug and this was followed by ivermectin and albendazole.

Özet: *Bu çalışma, farelerde deneysel olarak oluşturulan T. canis içorgan larva göçüne levamizol hidroklorid, ivermektin ve albendazolün etkisini incelemek amacıyla yapılmıştır.*

Çalışma iki deneme halinde yürütülmüş ve ilk deneme her ilaç ve kontrol grubunda 20' şer fare olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Bütün fareler ortalama 2000 embriyolu T. canis yumurtası ile enfekte edilmişlerdir. Deneme 1' de enfeksiyon oluşturulduktan sonra 2 ve 7. günler arasında ilaçlar, levamizol

* Aynı başlıklı doktora tezinden özetlenmiştir. A.Ü. Araştırma Fonunca 93.30.00.11 nolu proje olarak desteklenmiştir.

** Dr., T.K.İ.B. Etlik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Parazitoloji Laboratuvarı, Ankara.

hidroklorid 15 mg/kg deri altı, ivermektin 0.6 mg/kg deri altı ve albendazol 100 mg/kg ağız yoluyla olacak şekilde kullanılmıştır. Bu grupta enfeksiyonun 5, 8, 15 ve 28. günlerinde, ilaç gruplarından ve kontrolden 5' er fareye otopsi yapılmıştır. Deneme 2 ise her ilaç grubunda ve kontrolde 10' ar fare bulunacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Bu denemedeki fareler de ortalama 2000 embriyolu *T. canis* yumurtası ile enfekte edilmişlerdir. Deneme 2' de enfeksiyon oluşturulduktan sonra ilaçlar aynı dozlarda ancak enfeksiyonun 8 ve 14. günleri arasında uygulanmış ve otopsiler 15 ve 28. günlerde ilaç gruplarından ve kontrollerden 5' er fare olacak şekilde yapılmıştır.

İlaç gruplarına ve dozlarına bağlı olarak larva bulunan organ ve doku çeşidinin sınırlı kaldığı ve buralardaki larva sayılarının azaldığı saptanmıştır. Ayrıca erken dönemdeki sağaltımda (Deneme 1) ortalama larva sayısı, geç dönemdeki sağaltımdan (Deneme 2) daha düşük bulunmuştur. Her iki denemede de levamizol hidroklorid en etkili ilaç olmuş, bunu ivermektin ve albendazol izlemiştir.

Giriş

Toxocara canis (Werner, 1782), başta köpek olmak üzere tilki, kurt, çakal gibi etçil hayvanların ince bağırsaklarında yaşayan bir nematoddur. Ovipar olan parazitin yumurtaları 75-95 µ büyüklükte, yuvarlağa yakın ovalimsidir (11,13).

Visceral larva migrans (içorgan larva göçü), bazı helmintlerin özellikle de nematod larvalarının başta insan olmak üzere, normal olmayan konakların içorgan ve dokularında yapmış olduğu göç olayıdır. İnsanlarda içorgan larva göçü oluşturan birçok helmint bulunmasına karşın, bu olaydan asıl sorumlu olan *T. canis*' tir (11,13,26,28).

İçorgan larva göçü konusunda yapılan deneysel çalışmalarda farelerin iyi bir deney hayvanı olduğu bildirilmiştir (15,25). Farelerde *T. canis* larvalarının göç yollarının ortaya konması amacıyla yapılan çalışmalarda (4,5,7) enfeksiyonun ilk günlerinde, larva yoğunluğunun karaciğer ve akciğerlerde olduğu, ancak ilerleyen günler içinde bu yoğunlaşmanın diğer organlarla beraber beyin ve kaslarda da görüldüğü belirtilmiştir. Burcun (7), gözlerde larvaların 5. günden itibaren görüldüğünü, Ghafoor ve ark. (12) ise 6. günde başladıkları otopsilerde bu günden sonra larva görüldüğünü bildirmekteler.

Toxocara canis larvalarından ileri gelen visceral larva migransa karşı çeşitli ülkelerde ilaç denemeleri yapılmış ve halen de yapılmakta

olup, Türkiye' de bu konuda çok sınırlı sayıda çalışma olduğu dikkati çekmektedir.

Toxocara canis ile deneysel olarak enfekte edilen ve içorgan larva göçü oluşturulan farelerin sağaltımında değişik gruplardan birçok ilaç, çeşitli dozlarda ve değişik sürelerde denenmiştir (1,2,3,8,9,10,29). Bu farklı ilaç seçimi ve prosedürlerden ötürü, bu çalışmada elde edilen sonuçlarla diğer araştırmacıların bildirdiği sonuçları net olarak karşılaştırmak pek mümkün değildir. Ancak, genel anlamda farelerde yapılan çalışmalarda, organ ve dokulardaki larva sayılarının ilaç kullanımına bağlı olarak kontrollere oranla giderek azaldığı kaydedilmektedir (1,2,3,8,10,21,27).

Bu çalışmada *T. canis* ile deneysel olarak enfekte edilen farelerde levamizol hidroklorid, ivermektin ve albendazol etken maddelerinin, içorgan larva göçü üzerine etkilerini incelemek amaçlanmıştır. Bir model olarak seçilen fareden alınacak sonuçlar, gerek hayvanlarda gerekse de insanlarda, bu parazitten kaynaklanan içorgan larva göçünün sağaltımına yarar sağlayacaktır. Ayrıca, belirlenecek etkili bir ilaçla enfekte gebe köpeklerin sağaltımı ve bunlardan doğacak yavruların prenatal veya galaktojen yolla enfeksiyona yakalanmaları önenebilecektir.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada kullanılan *Toxocara canis* yumurtaları, Ankara Keçiören Belediyesinin sokak köpekleri ile mücadele programı çerçeve-

sinde öldürülen 120 köpeğin bağırsakları kontrol edilerek toplanan dişi *T. canis*' lerin uteruslarından elde edilmiştir. Elde edilen yumurta süspansiyonu kapalı bir plastik kap içinde ve % 0.5' lik formol içinde kullanılacağı güne kadar + 4 °C' da buzdolabında saklanmıştır.

Önceden hazırlanan ve formol içinde tutulan *T. canis* yumurtaları, enfeksiyon öncesi 26-28 °C'a ayarlı etüve konulmuş ve yumurtalar içinde ikinci dönem enfektif larva gelişinceye kadar 4-5 hafta süreyle etüvede tutulmuştur.

Çalışmada deney hayvanı olarak 3-5 haftalık, beyaz, erkek fareler (*Mus musculus* var. *albinos*) kullanılmıştır. Denemelerde kullanılan tüm fareler Ankara Serum Çiftliği Deney Hayvanları Ünitesinden temin edilmiş, araştırma süresince Ankara Yem Fabrikasının özel fare yemi ile beslenmiştir.

Farelerin enfeksiyonu için, içinde enfekte ikinci dönem larva bulunan yumurtalar formolden arındırılmış ve fizyolojik tuzlu su içine alınmıştır. Enfeksiyondan önce farelere çalışma sonucunu etkileyebilecek herhangi bir ilaç uygulanmamıştır.

Çalışma iki deneme halinde yürütülmüş ve deneme 1'de her ilaç grubu ve kontrol grubu için 20' şer fare, deneme 2'de ise her ilaç grubu ve kontrol grubu için 10' ar fare olmak üzere toplam 120 fare kullanılmıştır.

Deneme 1' in amacı erken dönemde, deneme 2' nin amacı ise geç dönemde (larva göçü olduktan sonra) seçilen ilaçların etkisini araştırmaktır.

Her iki denemede de ilaç ve kontrol grubu farelere 0.5 cc fizyolojik tuzlu su içinde ortalama 2000 larvalı yumurta, kıvrık ve ucu düğmeli kanül takılı 1 cc. lik bir enjektörle ağız yoluyla verilmiştir.

Çalışmada kullanılan ilaçlardan levamizol hidroklorid 15 mg/kg deri altı, ivermektin 0.6 mg/kg deri altı ve albendazol 100 mg/kg ağız yolu ile verilmiştir. Her ilaç grubu için iki ayrı deneme yapılmıştır.

Deneme 1' de enfeksiyon oluşturulduktan sonra 2 ve 7. günler arasında ilaçlar

uygulanmış ve enfeksiyonun 5, 8, 15 ve 28. günlerinde ilaç gruplarından ve kontrol gruptan 5' er farenin otopsi yapılmıştır. İkinci denemede ise enfeksiyon oluşturulduktan sonra 8 ve 14.günler arasında ilaçlar uygulanmış ve enfeksiyonun 15 ile 28. günlerinde ilaç gruplarından ve kontrol gruptan 5' er fareye otopsi yapılmıştır. Otopsiler, larvaların enfeksiyonu takiben belirli organ ve dokulara ulaşabilecekleri günler ve larva göçünün sona erdiği yaklaşık süre dikkate alınarak enfeksiyonun 5, 8, 15 ve 28. günlerinde yapılmıştır (4,5,6,7,18,22).

Otopsi yapılacak fareler eterle öldürülmüştür. Otopsi sonrası beyin ve gözler fizyolojik tuzlu su içine alınmış ve bu organlardan hazırlanan ezme preparatlar ışık mikroskopta incelenmiştir. Karın ve göğüs boşlukları fizyolojik tuzlu su ile yıkanmış ve yıkama sıvıları ile mide ve bağırsak içeriği doğrudan stereomikroskopta incelenmiştir. Karaciğer, akciğer, kalp, dalak, böbrekler, mezenter lenf yumruları, testisler, mide, bağırsak, arka ve ön bacak kasları ile göğüs kasları ayrı ayrı içinde pepsin solüsyonu (988 cc % 0.85 Fizyolojik tuzlu su + 5 gr pepsin + 7 cc HCl) bulunan petri kutularına konulmuştur. Bu organ ve kaslarda bulunan larvaları toplamak için Sprent' in tekniği (23) esas alınmıştır. İçinde pepsin bulunan petri kutularında ayrı ayrı tutulan organlar ve kaslar bisturi ve makas yardımıyla iyice parçalanmıştır. Bu organlar ve kaslar dokuların erimesi ve larvaların açığa çıkması için 37 °C' lık etüvede 10-12 saat bekletilmiştir. Bu süre sonunda dokular yeniden iyice ezilmiş ve göz açıklığı 750 µ olan bir süzgeç ve huni yardımıyla ayrı ayrı tüplere süzölmüştür. Bu süzöntüler 2000 devirde 5 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra üstteki sıvı kısım atılarak dipte kalan larvalı tortu üzerine % 6' lık formol ilave edilerek inceleninceye kadar + 4°C' da buzdolabında muhafaza edilmiştir.

Larvaların sayımı için tüpler 2000 devirde 5 dakika santrifüj edilmiş ve üstte kalan formol bir pipetle alınmıştır. Dipte kalan larvalı tortu bir petri kutusuna aktararak stereomikroskopta sayımlar yapılmıştır.

Bu çalışmada, her iki denemede ilaç gruplarında bulunan fareler ilaçların uygulandığı günler ve otopsi günleri gözönünde tutularak larva sayıları ve larvaların organlara/dokulara dağılımları yönünden kontrollerle karşılaştırılmış ve çalışma sonuçları değerlendirilmiştir. Her iki denemede de ilaç grupları ile kontrolleri arasındaki farklılık varyans analizi ile incelenmiş ve farklılık gösteren gruplar Duncan önemlilik testi ile belirlenmiştir (14,17).

Bulgular

Bu çalışma sırasında denemelerde *T. canis* yumurtaları ile enfekte edilen ve belirlenen doz ve sürelerde seçilen ilaçlarla sağaltımı yapılan fare gruplarında gerek enfeksiyona gerekse ilaç uygulamasına ilgili herhangi bir klinik belirti gözlenmemiş, ölüm olayları kaydedilmemiştir.

Her iki denemede ilaç grupları ile kontrol gruplarında bulunan farelerin larva sayısı ve yüzdesi Tablo 1' de verilmiştir. Tablo 1' den de görülebileceği üzere hem deneme 1 hem de deneme 2 kontrol grubunda bulunan farelerin organ ve dokularındaki ortalama larva sayıları ilaç gruplarından fazla olmuştur.

Ayrıca her iki denemede de kullanılan ilaçlardan ortalama larva sayısında en fazla azalmaya levamizol hidroklorid neden olmuş, bunu ivermektin ve albendazol izlemiştir.

Otopsi günlerine göre her iki denemede de ilaç gruplarında ortalama larva sayıları kontrollerden daha düşük bulunmuştur (Tablo 2).

Göç eden larvaların, organ, doku ve vücut boşluklarına göre dağılımları hem deneme 1' de hem de deneme 2' de ilaç ve kontrol grupları arasında farklılık göstermiştir (Tablo 3). Bu tablodan da anlaşılacağı gibi larvalara

deneme 1 kontrol grubu farelerinin tüm organ ve dokularında rastlandığı halde, deneme 1 ilaç grupları ile deneme 2 kontrol ve ilaç grubu farelerde karın ve göğüs boşluğu sıvılarında, mide ve bağırsaklarda larvaya rastlanmamıştır. Ayrıca, deneme 2 levamizol hidroklorid grubunda testis ve mezenter lenf yumrularında da larva kaydedilememiştir. Larvaların her iki denemede de hem ilaç gruplarında hem de kontrollerde en çok bulunduğu organ beyin olmuştur. Bunu göğüs kası, ön bacak kasları, arka bacak kasları, karaciğer ve akciğer izlemiştir.

Deneme 1 ve 2' de otopsi günlerine göre ilaç ve kontrol gruplarında bulunan farelerin organ, doku ve vücut boşluklarındaki ortalama larva sayısı ve yüzdeleri Tablo 4 ve 5' de verilmiştir. Bu tablolardan da görülebileceği üzere ilaç uygulama gruplarında kontrol gruplarına oranla ilaç dozlarına ve kullanım zamanlarına bağlı olarak hem larva bulunan organ ve doku çeşidinin sınırlı kaldığı hem de buralardaki larva sayılarının azaldığı saptanmıştır. Ayrıca, erken dönemde sağaltım uygulanan deneme 1' in, geç dönemde sağaltım uygulanan deneme 2' ye oranla daha başarılı olduğu ve kullanılan ilaçlardan en etkilisinin her iki denemede de levamizol hidroklorid olduğu, bunu ivermektin ve albendazolün izlediği belirlenmiştir.

Yapılan istatistiksel incelemeler sonucunda; deneme 1' de tüm otopsi günlerinde ilaç grupları ile kontrol grubu arasındaki farklılık $p < 0.001$ düzeyinde önemli bulunmuştur. Deneme 2' de ise tüm otopsi günlerinde levamizol hidroklorid ve ivermektin ile kontrol grubu arasındaki farklılık $p < 0.001$ düzeyinde önemli bulunduğu halde, albendazol ile kontrol grubu arasında böyle bir fark tespit edilememiştir.

Tablo 1. Denemelerde ilaç ve kontrol gruplarında saptanan ortalama larva sayısı ve yüzdesi (%)

Table 1. The average number and percentage of larvae found in the medicated and control groups used in the experiments

	İlaç grupları ve dozu	Ortalama larva sayısı	Yüzdesi (%)
Deneme I	Levamisol hidroklorid 15 mg/kg	53.95	2.69
	İvermektin 0.6 mg/kg	63.2	3.16
	Albendazol 100 mg/kg	102.7	5.13
	Kontrol	147.15	7.35
Deneme II	Levamisol hidroklorid 15 mg/kg	97.4	4.87
	İvermektin 0.6 mg/kg	101.8	5.09
	Albendazol 100 mg/kg	115.0	5.75
	Kontrol	121.4	6.07

Tablo 2. Denemelerde ilaç ve kontrol gruplarında otopsi günlerine göre ortalama larva sayıları

Table 2. The average number of larvae according to the necropsy days in the medicated and control groups used in the experiments

	Otopsi günü	Kontrol	Levamisol HCl	İvermektin	Albendazol
Deneme 1	5	175.6	71.2	71.0	120.0
	8	166.0	53.2	62.4	111.8
	15	125.0	47.4	60.8	94.0
	28	122.0	44.0	58.6	85.0
Deneme 2	15	116.8	84.8	96.4	109.0
	28	126.0	110.0	107.2	121.0

Tartışma ve Sonuç

Toxocara canis ile deneysel olarak enfekte edilen hayvanlarda oluşturulan larva göçü konusunda yapılan çalışmalarda, bazı araştırmacılar (5,6,7,19) larvaların bağırsaklardan en geç 2 gün içinde ayrıldığını bildirirken, bazıları (18,22) ilk 6 gün boyunca bağırsakta larva görülebildiğini kaydetmektedir. Bu çalışmada, larvaların daha uzun süre bağırsakta kalabildiğini kaydeden çalışmalara benzer şekilde enfeksiyonun 8. gününde kontrol grubunda bağırsakta larvaya rastlanmış, ancak bu günden sonra bağırsakta larva görülmemiştir. Larvaların ikinci günden itibaren karaciğerde, üçüncü günden itibaren ise akciğerde bulunabildiği ve 5. güne kadar karaciğerde, 8.güne kadar ise akciğerde yüksek olan sayının bu günlerden itibaren hızla azaldığı, ancak larva bulunma durumunun devam ettiği bildirilmektedir (6,7,16,18,22). Bu çalışmada da benzer

tarzda kontrol grubunda karaciğer ve akciğerde en yüksek larva bulunma durumunun 5 ile 8. gün otopsisinde olduğu görülmüştür. Yine 15. gün ve 28. gün otopsisinde akciğer ve karaciğerde larva bulunma durumu devam etmiş ancak sayıları büyük oranda düşmüştür. Bazı araştırmacılarca (7,24), larvaların beyinde genellikle 5. günden itibaren görülmeye başladığı ve 15. günde maksimum düzeye ulaştığı kaydedilmektedir. Bu çalışmada da kontrol grubunda 5. günden itibaren beyinde larvaya rastlanmış ve hem 8. gün hem de 15. gün otopsisinde beyinden yüksek sayıda larva elde edilmiştir. Kaslarda ise larvaların 5. günden itibaren görülmeye başladığı, 28. veya 30. günlerde maksimum düzeye ulaştığı bildirilmektedir (22,24). Bu çalışmada da kontrol grubunda kaslarda larvaya en fazla 28. gün otopsisinde rastlanmış ve diğer çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermiştir.

Tablo 3. Farklı ilaç grupları ve kontrol gruplarında bulunan farelere ait organ, doku ve vücut boşluklarındaki ortalama larva sayıları
 Table 3. The average number of larvae found in the organs, tissues and body cavities of the mice in different medication and control groups

	İlaç grubu ve dozu	Kontrol edilen organ, doku ve vücut boşlukları															
		Mi.	Bağ.	A.c.	Ka.	Tes.	M.l.y.	K.c.	Da.	Böb.	G.k.	A.b.k.	Ö.b.k.	Bey.	Göz.	K.b.	G.b.
Deneme I	Levamisol hidroklorid 15 mg/kg			10.2	0.7	0.2	0.5	13.6	0.05	2.05	5.65	4.85	3.3	12.6	0.6		
	İvermektin 0.6 mg/kg			7.2	0.9	0.2	0.45	11.2	0.5	2.65	7.75	5.75	6.15	19.6	0.85		
	Albendazol 100 mg/kg			7.15	1.6	0.4	0.7	9.9	0.8	4.45	11.75	7.0	8.1	49.65	1.2		
	Kontrol	0.1	1.15	15.35	3.45	0.55	1.05	8.8	1.55	7.8	17.3	7.75	12.25	68.3	1.65	0.05	0.05
Deneme II	Levamisol hidroklorid 15 mg/kg			2.0	0.2			2.0	0.3	1.2	14.9	6.6	14.0	55.2	1.0		
	İvermektin 0.6 mg/kg			2.1	0.4	0.1	0.1	2.3	0.3	1.2	15.4	7.7	14.1	57.0	1.1		
	Albendazol 100 mg/kg			2.1	0.7	0.1	0.1	2.6	0.5	1.5	16.2	8.0	14.7	67.0	1.5		
	Kontrol			2.2	0.7	0.1	0.1	2.4	0.5	1.7	18.0	8.7	15.4	69.6	2.0		

Mi. : Mide Bağ. : Bağırsaklar A.c. : Akciğerler Ka: Kalp Tes. : Testisler M.l.y. : Mezenter lenf yumruları K.c. : Karaciğer Da. : Dalak Böb. : Böbrekler G.k. : Göğüs kasları A.b.k. : Arka bacak kasları
 Ö.b.k. : Ön bacak kasları Bey. : Beyin Göz. : Gözler K.b. : Kann boşluğu G.b. : Göğüs boşluğu

Tablo 4 . Deneme 1' de otopsi günlerine göre ilaç grupları ve kontrol grubunda bulunan farelere ait organ, doku ve vücut boşluklarında ortalama larva sayıları ve yüzdeleri
 Table 4. The average number and percentage of larvae found in the organs, tissues and body cavities of the mice in different medication and control groups according to the necropsy days in experiment 1

Otopsi günü	İlaç grubu ve dozu	Kontrolü yapılan organ, doku ve vücut boşlukları															Ortalama larva		
		Mi.	Bağ.	A.c.	Ka.	Tes.	M.l.y.	K.c.	Da.	Böb.	G.k.	A.b.k.	Ö.b.k.	Bey.	Göz.	K.b.	G.b.	Sayısı	Yüzdesi
5. gün	Levamisol hid. (15 mg/kg)			25.0	1.0		0.6	31.2		3.4	3.2	2.2	2.0	2.4	0.2			71.2	3.56
	İvermektin (0.6 mg/kg)			13.8	1.4	0.2	1.0	24.6	0.8	4.4	6.0	2.6	4.2	11.8	0.2			71.0	3.55
	Albendazol (100 mg/kg)			13.0	3.4	0.4	1.6	21.8	1.2	7.8	10.6	3.0	5.4	51.6	0.2			120.0	6.0
	Kontrol	0.2	4.4	40.6	10.0	0.4	2.4	20.0	3.0	13.4	14.4	3.4	6.6	56.2	0.2	0.2	0.2	175.6	8.78
8. gün	Levamisol hid. (15 mg/kg)			9.2	1.2		0.4	13.0	0.2	3.6	5.2	4.0	2.8	12.8	0.8			53.2	2.66
	İvermektin (0.6 mg/kg)			8.8	1.2	0.2	0.6	11.8	0.8	4.4	7.6	5.0	5.6	15.2	1.2			62.4	3.12
	Albendazol (100 mg/kg)			10.2	1.2	0.6	1.0	10.8	1.4	7.4	10.0	6.2	7.4	54.0	1.6			111.8	5.59
	Kontrol	0.2	0.2	16.8	2.2	1.4	1.4	9.8	2.6	14.4	16.6	8.8	11.6	78.0	2.0			166.0	8.3
15. gün	Levamisol hid. (15 mg/kg)			5.4	0.4	0.2		7.8		0.6	7.0	6.2	4.0	14.8	1.0			47.4	2.37
	İvermektin (0.6 mg/kg)			4.8	0.8	0.2		6.4	0.2	1.2	9.6	6.8	6.6	22.6	1.6			60.8	3.04
	Albendazol (100 mg/kg)			4.2	1.6	0.4		5.6	0.4	1.8	14.2	8.2	9.4	45.6	2.6			94.0	4.7
	Kontrol			2.4	1.4	0.4	0.2	4.4	0.4	2.2	16.2	7.4	10.6	75.8	3.6			125.0	6.25
28. gün	Levamisol hid. (15 mg/kg)			1.2	0.2	0.2		2.4		0.6	7.2	7.0	4.4	20.4	0.4			44.0	2.2
	İvermektin (0.6 mg/kg)			1.4	0.2	0.2	0.2	2.0	0.2	0.6	7.8	8.6	8.2	28.8	0.4			58.6	2.93
	Albendazol (100 mg/kg)			1.2	0.2	0.2	0.2	1.4	0.2	0.8	12.2	10.6	10.2	47.4	0.4			85.0	4.25
	Kontrol			1.6	0.2		0.2	1.0	0.2	1.2	22.0	11.4	20.2	63.2	0.8			122.0	6.1

Tablo 5. Deneme 2' de otopsi günlerine göre ilaç grupları ve kontrol grubunda bulunan farelere ait organ, doku ve vücut boşluklarındaki ortalama larva sayıları ve yüzdeleri

Table 5. The average number and percentage of larvae found in the organs, tissues and body cavities of the mice in different medication and control groups according to the necropsy days in experiment 2

Otopsi günü	İlaç grubu ve dozu	Kontrolü yapılan organ, doku ve vücut boşlukları															Ortalama larva		
		Mi.	Bağ.	A.c.	Ka.	Tcs.	M.l.y.	K.c.	Da.	Böb.	G.k.	A.b.k.	Ö.b.k.	Bey.	Göz.	K.b.	G.b.	Sayısı	Yüzdesi
15. gün	Levamisol hid. (15 mg/kg)			2.6	0.2			3.4	0.4	1.6	12.6	4.0	7.8	51.0	1.2			84.8	4.24
	İvermektin (0.6 mg/kg)			2.4	0.6	0.2	0.2	3.8	0.4	1.6	12.2	5.6	8.6	59.2	1.6			96.4	4.82
	Albendazol (100 mg/kg)			2.6	1.0	0.2	0.2	4.2	0.8	2.2	13.2	6.4	9.4	66.6	2.2			109.0	5.45
	Kontrol			2.8	1.2	0.2	0.2	4.0	0.8	2.4	15.6	7.0	10.2	69.2	3.2			116.8	5.84
28. gün	Levamisol hid. (15 mg/kg)			1.4	0.2			0.6	0.2	0.8	17.2	9.2	20.2	59.4	0.8			110.0	5.5
	İvermektin (0.6 mg/kg)			1.8	0.2			0.8	0.2	0.8	18.6	9.8	19.6	54.8	0.6			107.2	5.36
	Albendazol (100 mg/kg)			1.6	0.4			1.0	0.2	0.8	19.2	9.6	20.0	67.4	0.8			121.0	6.05
	Kontrol			1.6	0.2			0.8	0.2	1.0	20.4	10.4	20.6	70.0	0.8			126.0	6.3

Burren (7), gözlerde larvaların 5. günden itibaren görüldüğünü belirtirken, Ghafoor ve ark. (12) ise 6. günde başladıkları otopsielerde bu günden sonra gözde larvaya rastlandığını kaydetmektedirler. Bu çalışmada ise kontrol grubunda larvalara gözde ilk kez 5. gün otopsinde rastlanmış, bu bulgu Burren' inki (7) uygunluk göstermiştir.

Toxocara canis ile deneysel olarak enfekte edilen ve içorgan larva göçü oluşturulan farelerin sağaltımında değişik gruplardan bir çok ilaç, çeşitli dozlarda ve değişik sürelerde denenmiştir (1,2,3,8,9,10,29). Bu farklı ilaç seçimi ve prosedürlerden ötürü, bu çalışmada elde edilen sonuçlarla diğer araştırmacıların bildirdiği sonuçları net olarak karşılaştırmak pek mümkün değildir. Ancak, genel anlamda farelerde yapılan çalışmalarda, organ ve dokulardaki larva sayılarının ilaç kullanımına bağlı olarak kontrollere oranla giderek azaldığı kaydedilmektedir (1,2,3,8,10,21,27). Bu çalışmada da kontrol grubundaki farelerin organ ve dokularındaki larva sayıları ilaç gruplarındakinden fazla olmuştur. Ayrıca erken dönemde sağaltım uygulanması (Deneme 1), geç dönemde sağaltım uygulanmasına (Deneme 2) oranla daha başarılı bulunmuştur. İlaç gruplarında otopsi günlerine göre ortalama larva sayısı yönünden kontrollere en yakın sayı hem deneme 1' de hem de deneme 2' de sırasıyla albendazol, ivermektin ve levamizol hidroklorid gruplarında saptanmıştır.

Abo-Shehada ve Herbert (3), visceral larva migrans oluşturdukları farelerde denedikleri dört anthelmintikten levamizol hidroklorid ile ivermektini en etkili bulduklarını, albendazolün ise fenbendazolden daha etkili olmakla birlikte levamizol hidroklorid ve ivermektinin ardında kaldığını kaydetmektedir. Bu çalışmada da benzer tarzda kullanılan ilaçların etki sırası her iki denemede de levamizol hidroklorid, ivermektin ve albendazol şeklinde olmuştur.

Samanta (20), *T. canis* ile deneysel enfekte farelerde kullanılan anthelmintiklerden etki yönünden ivermektini en iyi bulduğunu ve bunu albendazolün izlediğini bildirmektedir. Bu çalışmada da gerek deneme 1' de gerekse deneme 2' de farelerden toplanan larva sayısı,

ivermektin grubunda albendazol grubundan az olmuştur.

Delgado ve ark. (10), *T. canis* ile enfekte fareleri iki farklı prosedürde ancak toplam olarak eşit dozda albendazol ile sağalttıklarında larvaların beyine ulaşmasının engellenemediğini bildirmektedir. Bu çalışmada da 100 mg/kg dozda ağız yoluyla uygulanan albendazol hem deneme 1' de hem de deneme 2' de benzer şekilde larvaların beyine ulaşmasını engelleyememiştir.

Yalçınkaya (29), *T. canis* ile deneysel olarak enfekte ettiği farelere enfeksiyondan çeşitli süreler önce ve sonra uyguladığı 100 mg/kg dozda tiabendazolün ancak erken dönemde uygulandığında göçü önleyebileceğini bildirmektedir. Bu çalışmada da albendazolün ve levamizol hidroklorid ile ivermektinin erken dönemde kullanılması ile alınan sonuçlar genel olarak geç döneme göre daha başarılı bulunmuştur.

Sonuç olarak : ilaç uygulama gruplarında kontrol gruplarına oranla ilaç dozlarına ve kullanım zamanlarına bağlı olarak hem larva bulunan organ ve doku çeşidinin sınırlı kaldığı hem de buralardaki larva sayılarının azaldığı belirlenmiştir. Kullanılan ilaçlardan en etkilisinin levamizol hidroklorid olduğu, bunu ivermektin ve albendazolün izlediği saptanmıştır. Ayrıca erken dönemdeki sağaltımın (Deneme 1) geç dönemdeki sağaltıma (Deneme 2) oranla daha başarılı olduğu ve yukarıdaki sırayı izlediği kaydedilmiştir.

Türkiye' de visceral larva migransın sağaltımı konusunda başvurulacak çok sınırlı sayıda araştırma bulunduğundan, bu çalışma önemli bir bilimsel açığı dolduracak ve gelecekte insan ve hayvanlarda görülebilecek içorgan larva göçüne karşı etkili ilaç, etkili doz ve uygun sağaltım aralığını belirlemede seçenек sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

1. **Abdel-Hameed, A.A.** (1984) *Effect of thiabendazole on the migration of Toxocara canis larvae in the mouse.* J Parasit, 70 : 226-231.
2. **Abdel-Hameed, A.A.** (1984) *Effects of benzimidazole anthelmintics on the survival and migratory behaviour of Toxocara canis larvae in the mouse.* Am J Vet Res, 45 : 1430-1433.

3. Abo-Shehada, M.N., Herbert, I.V. (1984) *Anthelmintic effect of levamisole, ivermectin, albendazole and fenbendazole on larval Toxocara canis infection in mice*. Res Vet Sci, 36 : 87-91.
4. Abo-Shehada, M.N., Herbert, I.V. (1984/85) *The migration of larval Toxocara canis in mice. II. Postintestinal migration in primary infections*. Vet Parasitol, 17 : 75-83.
5. Abo-Shehada, M.N., Al-Zubaidy, B.A., Herbert, I.V. (1984/85) *The migration of larval Toxocara canis in mice. II. Migration through the intestine in primary infections*. Vet Parasitol, 17 : 65-73.
6. Bisseru, B. (1969) *Studies on the liver, lung, brain and blood of experimental animals infected with Toxocara canis*. J Helminthol, 43 : 267-272.
7. Burren, C.H. (1968) *Experimental toxocariasis. I. Some observations on the histopathology of the migration of Toxocara canis larvae in the mouse*. Z Parasitenkd, 30 : 152-161.
8. Carillo, M., Barriga, O.O. (1987) *Anthelmintic effect of levamisole hydrochlorid or ivermectin on tissue toxocariasis of mice*. Am J Vet Res, 48 : 281-283.
9. Dafalla, A.A. (1972) *A study of the effect of diethylcarbamazine and thiabendazole on experimental Toxocara canis infection in mice*. J Trop Med Hyg, 75 : 158-159.
10. Delgado, O., Botto, C., Mattei, R. (1989) *Effect of albendazole in experimental toxocariasis of mice*. Ann Trop Med Parasitol, 83 : 621-624.
11. Dunn, A.M. (1978) *Veterinary Helminthology*. 2 nd. ed., William Heinemann Medical Books Ltd., London.
12. Ghafoor, S.Y.A., Smith, H.V., Lee, W.R., Quinn, R., Girdwood, R.W.A. (1984) *Experimental ocular toxocariasis: A mouse model*. Brit J Ophth, 68 : 89-96.
13. Güralp, N. (1981) *Helmintoloji*. 2. baskı, A.Ü. Vet. Fak. Yayın., 368/266. Ankara.
14. Heperkan, Y. (1981) *Tip' ta İstatistik Yöntem ve Uygulamaları*. Ankara Üniv. Tıp Fak. Yayın., Sayı : 415, Ankara.
15. Kayes, S.G., Omholt, P.E., Grieve, R.B. (1985) *Immune responses of CBA/J mice to graded infections with Toxocara canis*. Infect Immun, 48 : 697-703.
16. Kondo, K. (1970) *Experimental studies on "Larva Migrans"*. J Kyoto Prefect Univ Med, 79 : 32-56.
17. Kutsal, A., Alpan, O., Arpacık, R. (1990) *İstatistik Uygulamalar*. Bizim Büro Basımevi, Ankara.
18. Oshima, T. (1961) *Standardization of techniques for infecting mice with Toxocara canis and observations on the normal migration routes of the larvae*. J Parasit, 47 : 652-656.
19. Öge, S. (1995) *Toxocara canis yumurtalarına ve visceral larva migrans' a radyasyonun etkileri*. Ankara Univ Vet Fak Derg, 42 : 327-335.
20. Samanta, S. (1989) *Studies on some aspects of experimental infection of Toxocara canis (Werner, 1782) larvae in albino mice*. J Vet Parasit, 3 : 163.
21. Samanta, S., Ansari, M.Z. (1990) *Anthelmintic effect of ivermectin, albendazole, fenbendazole and thiabendazole on larval Toxocara canis infection in mice*. Indian J Anim Sci, 60 : 1195-1196.
22. Sinha, B.N. (1966) *The migratory behaviour of the larvae of Toxocara canis (Werner, 1782) in the mice*. Indian Vet J, 43 : 1101-1105.
23. Sprent, J.F.A. (1952) *On the migratory behaviour of the larvae of various ascaris species in white mice. I. Distribution of larvae in tissues*. J Infect Dis, 90 : 165-176.
24. Sprent, J.F.A. (1953) *On the migratory behaviour of the larvae of various ascaris species in white mice. II. Longevity of encapsulated larvae and their resistance to freezing and putrefaction*. J Infect Dis, 92 : 114-117.
25. Sprent, J.F.A. (1955) *On the invasion of the central nervous system by nematodes. II. Invasion of the nervous system in ascariasis*. Parasitol, 45 : 41-55.
26. Sprent, J.F.A. (1963) *Visceral larva migrans*. Aust J Sci, 25 : 344-354.
27. Stoye, M., Sonnen, P. (1981) *Zur Wirkung verschiedener Benzimidazol carbamate auf somatische Larven von Ancylostoma caninum Ercolani 1859 (Ancylostomidae) und Toxocara canis Werner 1782 (Anisakidae). I. Untersuchungen an der weissen Maus*. Zentralbl Veterinaermed, 28 : 226-240.
28. Urquarth, G.M., Armour, J., Duncan, J.L., Dunn, A.M., Jennings, F.W. (1987) *Veterinary Parasitology*. Longman Scientific and Technical, England.
29. Yalçinkaya, F. (1977) *Larva migransın tedavisinde deneysel çalışmalar*. Türk Hij Tecr Biyol Derg, 37 : 3.