

SAHA ŞARTLARINDA THEILERIA ANNULATA'DAN İLERİ GELEN
THEILERİOSİS'İN HALOFUGİNONE İLE TEDAVİSİ ÜZERİNE
ARAŞTIRMALAR

Sıtkı Güler*

**Untersuchungen über die Behandlung von Theileria
annulata Infektionen beim Rind, mit Halofuginone**

Zusammenfassung: Die Versuche wurde in Ankara, Aydın, Çorum, Tokat, Bursa und ihrer Umgebung durchgeführt. Die Rinder (Holstein und Brown Swiss) waren mit Theileria annulata natürlich infiziert. Nach dem ersten Fieber wurde bei natürlich infizierten 75 Rinder zwischen 1-13 Tage peros 2 mg/Kg. Körpergewicht Halofuginone in 2 mal Dosis verabreicht. 24-48 Stunde nach der Verabreichung der Medikamente wurde die Fieber von Tieren ausgefallen. Die behandelte Tieren wurden sich bessert.

Die andere infizierte 15 Rinder, die Kreuzungen zwischen Einheimische und Brown Swiss sind, wurden auch mit Halofuginone behandelt. Die Medikamente wurde 15-16 Tage später nach der ersten Fieber verabreicht. 12 Tiere wurden geheilt. Drei Tiere sind gestorben.

Özet: Bu araştırma Ankara, Aydın, Çorum, Tokat, Bursa illeri ve çevrelerinde bulunan, Theileria annulata ile tabii enfekte siyah-beyaz alaca ve Montafon ırkı sığırlar üzerinde yapılmıştır. Hayvanlarda, theileriosis'in ilk semptomu olan ateşin görülmesinden 1-13 gün sonraya kadarki süre içinde müdahale edilen 75 vakada, oral olarak 2 mg/Kg. dozunda Halofuginone 2 defada uygulanmıştır. İlaç verilmesinden 24-48 saat sonra hayvanların ateşi düşmüş ve genel durumları düzelmiş, hepsi de iyileşmişlerdir. Ayrıca yerli ırk-Montafon melezleri olan theileriosis'li 15 sığıra da aynı ilaç tatabikati aynı şekilde yapılmıştır. Ancak bu vakalarda, hayvanlarda ilk ateşin görülmesinden 14-16 gün sonra ilaç verilmiştir. Bunlardan 12 tanesi iyileşmiş, 3 tanesi ölmüştür.

* Doç. Dr. A. Ü. Veteriner Fakültesi Protozooloji Birimi. Ankara-Turkey

Giriş

Theileria annulata'dan ileri gelen theileriosis'in tedavisinde, günümüze kadar pekçok ilaçlar denenmiş ve denenmektedir.

Grimpret (5) Trypaflavin'in % 2 lik solüsyonundan i/v yolla 1-3 gr. verilmesiyle; Tüzdil (18) de Trypaflavin'in % 2 lik solüsyonunun i/v yolla 50-75 cc. verilmesiyle ve gerektiğinde 3 gün ara ile tekrarlandığında iyi netice alındığını bildirmektedirler. Özcan (9) da, bu şekil tedaviyle % 59, 18 oranında şifa sağlandığını ileri sürmektedir.

Cardasis (3) Diguandidin (diguanyl, Paludrine) den 2-3 gr. 24 saat ara ile 2-3 defa tatbik etmiş ve buna trypaflavin'i de eklemiş, böylece 4 theileriosis vakasının hepsinde şifa sağlamıştır. Radkevich (12) ise 3 gün devam eden tedavide trypaflavin ile birlikte sulfantrol, terramycin, aminoacridine, Berenil, Hemosporidin ve Acaprin kullanılmasını önermekte, tek başına Acaprin veya Hemosporidin uygulamasından olumlu netice alamadığını bildirmektedir. Rosenberger (15) de trypaflavin, Resorchine ve acridine derivatlarının beraber kullanılmasını tavsiye etmektedir.

Aygün (2) Acaprin'in theileriosis'in tedavisinde 24 saat içinde iyi netice verdiğini, Özcan (9) da 30 hastada yaptığı denemede, 18 inin iyileştğini, 12 sinin ölmüş veya kesilmiş olduğunu bildirmektedir. Mimioğlu ve arkadaşları (7) Acaprin ve oxytetracyclin tatbik ettikleri 13 hastadan 6 sının iyileşmiş, 6 sının kesilmiş, bir tanesinden netice alamamışlar; Acaprin, oxytetracyclin ve immun gamma globulin uyguladıkları 4 hastadan 2 sinin iyileşmiş, 2 sinin öldüğünü; Acaprin, Berenil ve oxytetracyclin uyguladıkları 10 hastadan 9 unun iyileştğini ve bir tanesinin kesildiğini bildirmektedirler.

Radkevich (13) 1 gr. Acaprin, 1 gr. Hemosporidin, 2 gr. Berenil, 3 gr. Terramycin, 2 gr. Novocain'i 100 cc. suda eriterek, kalp stimulanları ile ve iz elementlerle birlikte, her hastaya 3 gün süre ile 5 cc. /Kg. dozunda uygulamış, gerektiğinde tedavinin 5. ve 6. günlerinde de vermiş, böylece 309 sığırdı % 89,4 oranında şifa sağlamıştır. Özcan (9) ın Camov ve arkadaşlarına atfen bildirdiğine göre Lomidine ile Gonacrine 4 mg. /Kg. dozda birlikte uygulandığında ve semptomatik tedavi de yapıldığında % 80 şifa sağlanmıştır.

Awad (1) Resorchine (chloroquine di phosphate) ile Penisilin kombinasyonunu (% 5 Resorchine solüsyonu 0,2 cc. /Kg. ve 1,5 milyon I.U. Penisilin) 3 gün süre ile 14 theileriosis'li sığra tatbik etmiş,

bunlardan 2 tanesi ve kontrol bırakılan 2 sığır ölmüşler, geri kalanlar ise iyileşmişlerdir.

Rakhimov ve arkadaşları (14) hastalığın birinci günü 5 mg./Kg. Proguanil hydrochlorid'in % 1 lik solüsyonunu i/v ve 3,5 mg./Kg. Azidin'in % 7 lik solüsyonunu s/c uygulamışlar, hastalığın 2., 4. ve 6. günleri aynı dozda Proguanil hydrochlorid; 3., 5. ve 7. günlerde de aynı dozda Azidin tatbik etmişler, 245 theileriosis vakasından 225 inde şifa sağlamışlardır.

Perepanov ve Nechaev (10) theileriosis'li 41 sığıra ilk 3 gün 1 mg./Kg Primaquine; 4. ve 5. günler peros 1,25 gr./Kg. dozda Bigumal uygulamışlar, hastalığın erken devresinde yapılan bu tedavi neticesinde bütün hastalar iyileşmişlerdir. Nechaev (8) de theileriosis tedavisinde Primaquin ve Bigumal'in etkinliğini araştırmış, sığırlara günde bir olmak üzere hastalık mevsiminde 1-1,5 mg./Kg. dozda 200-300 cc. su içinde peros vermiş ve koruyucu etki gösterdiğini saptamıştır.

Perepanov (11) yaptığı bir çalışmada hastalığın ilk başlangıcında 1 mg./Kg. Quinocide, 3 gün, 5. 6. günler 12,5 mg./Kg. Bigumal uyguladığı 6647 hastadan 6423 ünün şifaya kavuştuğunu ve iyileşme oranının % 97,7 olduğunu bildirmektedir.

Mimioğlu ve arkadaşları (7) yaptıkları bir çalışmada Berenil ile beraber immun serum kullandıkları 4 vakadan hepsinin iyileştiğini; Berenil ile immun serum ve oxytetracyclin uyguladıkları 6 vakadan 5 tanesinin iyileştiğini; yine Berenil ile beraber Aureomycin ve oxytetracyclin uyguladıkları 11 hastadan 9 unun iyileştiğini ileri sürmektedirler.

Gill ve arkadaşları (4) yaptıkları bir çalışmada, *Hyalomma anatolicum* keneleriyle sığırlara *Theileria annulata*'yı vermiş ve aynı zamanda 20 mg./Kg. dozda oxytetracyclin'i 8 gün müddetle vermişler, hayvanlarda theileriosis'in şekillenmediğini gözlemişlerdir.

Mc Hardy (6) yaptığı invitro ve invivo denemelerde bir naphtoquinone olan Menoctone'un, *Theileria annulata*'ta schizontlarına karşı oldukça etkili olduğunu, fakat maddenin üretilmesi çok pahalı olduğundan, pratikte kullanılmasının henüz mümkün olamayacağını bildirmektedir.

Schein ve arkadaşları (16,17) yaptıkları bir çalışmada, Stenorol ismiyle coccidiosis'de kullanılmış ve coccidiostatik olarak oldukça etkin olan Halofuginone'u *Theileria annulata* enfeksiyonuna karşı

kullanmışlar; bu maksatla 4 sığır *Theileria annulata*'nın Ankara suşu ile enfekte edilmiş, 2 sığır da kontrol olarak bırakılmış; hayvanlarda ateş yükselmesi (40° C.), lenf yumrularında schizont'ların görülmesiyle ortaya çıkan klinik tablodan sonra Halofuginone, 1,2 mg. /Kg. dozda 2 veya 4 günde peros verilmiş, kontrol bırakılan sığırlar enfeksiyondan 15-21 gün sonra theileriosis klinik tablosu göstererek ölmüş, tedaviye alınan 4 sığırdan 3 tanesine ilk ilaç tatbikatından sonra tekrar 0,6 mg. /Kg. dozda Halofuginone verilmiş ve ilacın verilmesinden 48 saat sonra hayvanlarda ateş normale düşmüş, 96 saat sonra schizont'ların dejenere olarak çok az sayıda lenf yumrularında buldukları saptanmıştır. Böylece hayvanlar 1,8 mg. /Kg. dozda Halofuginone'un verilmesiyle şifaya kavuşmuş, ancak parazitin alyuvar formları 1 /1000 oranında görülmeye devam etmiş, böylece de portörlükleri kalmış, yalnız tedaviden 4-6 hafta sonra aynı suşla yapılan reeneksiyonlarda klinik tablo şekillenmemiştir.

Materyal ve Metot

Yaptığımız bu araştırmada *Theileria annulata* ile tabii olarak enfekte, halk cline bulunan 90 adet siyah-beyaz alaca, Montafon, Montafon-yerli ırk melezi sığırlar kullanılmıştır. Hayvan sahiplerinin, theileriosis'in ile semptomu olan ateşin görülmesinden sonra, kaç gün içinde Veteriner hekime müracaat edecekleri gözetilerek, theileriosis'li hayvanlar aşağıdaki şekilde gruplandırılmışlardır.

- I. Grup. (50 hayvan): : Hayvanlarda ilk ateşin görülmesinden 1-6 gün sonra yapılan baş vurular.
- II. Grup. (15 hayvan): : Hayvanlarda ilk ateşin görülmesinden 7-10 gün sonra yapılan baş vurular.
- III. Grup. (10 hayvan) : Hayvanlarda ilk ateşin görülmesinden 11-13 gün sonra yapılan baş vurular.
- IV. Grup. (15 hayvan) : Hayvanlarda ilk ateşin görülmesinden 14-16 gün sonra yapılan baş vurular.

Theileriosis'li hayvanların tedavisinde kullanılan Halofuginone, I (Stenrol) (Roussel-Uclaf Paris /Hoechst AG) dl-trans-7-bromo-6-chloro 3-3 (3-hydroxy-2-piperidyl) acetonyl-4 (3 H)- chinazolinon-hydrobromid ($C_{16}H_{18}O_3N_3ClBr_2$) I formülündedir. Sığırlara 3,6 mg. /Kg. dozunda oral verildiğinde, genel durumda bozukluk, iştihanın kaybolması, diare gibi bozukluklar ortaya çıkmakta, ilaç verilmesi dur-

durulduğundan 3-5 gün sonra hayvanlar normal hallerine dönmektedirler. Bu dozun üzerine çıkıldığında, ölümler şekillenmektedir. Normal doz olarak 1,2 - 2 mg /Kg kullanılmaktadır.

Araştırmacıların (16,17) deneysel çalışmalarında ilaç 1,8 mg /Kg. dozunda kullanılmıştır. Biz yaptığımız çalışmada 2 mg. /Kg. dozunda kullandık. Hasta hayvan sahiplerinin, hastalık semptomlarının görülmesinden çok geç müracaat etmelerinden dolayı, tedavide bu doz tercih edilmiştir.

Halofuginone, suda eriyip, peros kullanıldığından, denemelerde tablet şeklindeki ilaç, 100-200 cc. çeşme suyunda eritilerek, bir şişeyle veya mide sondasıyla içirilmiştir. İlaç dozu, 1, 2 veya 3'e bölünerek verilebildiğinden, biz çalışmamızda ilaç dozunu ikiye bölerek 2 günde kullandık.

Hayvanların klinik muayenelerinde, kulak uçlarının kesilmesiyle elde edilen kandan, ince frotiler hazırlanmış, şişkin lenf yumrularına ponksiyon yapılarak elde edilen materyalden frotiler hazırlanmış ve bunlar Giemsa metoduyla boyanmıştır. Bu işlemler, tedaviye başlanılmasından sonraki bir hafta içinde de hergün yapılmıştır.

Bulgular

Dört grupta toplanan toplam 90 adet theileriosis'li sığra ağızdan 2 mg. /Kg. dozunda Halofuginone, iki günde verilmiştir. Hayvanlardan 87 sinde ilaç tatbikatından 24 saat sonra ateş normale düşmüş, genel durumları düzelmiş, ayağa kalkıp yem yeme ihtiyacı duymuşlardır. Lenf yumrularının ponksiyonunda, tedaviden 3-4 gün sonra Koch cisimcikleri çok az sayıda görülmüştür. Erythrocyte'ler içinde bulunan gametocyte formları, tedaviden bir hafta sonra azalmaya başlamış ve çok az sayıda bulunabilmiştir (2 /100). Elde edilen bu sonuca göre, hayvanlarda theileriosis'in ilk semptomu olan ateşin görülmesinden sonra 1-13 gün içinde tedaviye alınan 87 hastanın hepsi de iyileşmiştir. Yalnız IV. grupta bulunan ve ilk ateşin görülmesinden sonraki 14-16 gün içinde tedaviye alınan hayvanlardan 3 tanesi ölmüşlerdir.

Tartışma

Theileria annulata'dan ileri gelen theileriosis'in tedavisinde birçok araştırmacılar çeşitli ilaçları, yalnız veya kombine şekilde denemişler, bunlardan Perepanov (11) 6647 hastaya 1 mg. /Kg. dozunda Quino-

cide'i 3 gün süreyle, 5., 6. günlerde 12, 5 mg. /Kg dozunda Bigumal uygulamış, hayvanlardan 6423 ü iyileşmiş, böylece % 97,7 oranında şifa sağlamıştır.

Rakhimov ve arkadaşları (14) da 245 theileriosis'li sığira, birinci gün 5 mg. /Kg. Proguanil hydrochlorid'in % 1 lik solüsyonunu i/v ve 3,5 mg. /Kg. Azidin'in % 7 lik solüsyonunu s/c uygulamışlar, hastalığın 2., 4. ve 6. günleri aynı dozda Proguanil hydrochlorid; 3.,5. ve 7. günlerde de aynı dozda Azidin tatbik ederek 225 hayvanın şifaya kavuştuğunu, böylece % 91 oranında iyi netice aldıklarını bildirmişlerdir.

Gill ve arkadaşları (4) ise deneysel olarak sığırlara Hyalomma anaticum'larla *Theileria annulata*'yı vermişler fakat aynı zamanda 20 mg. /Kg. dozda 8 gün müddetle oxytetracyclin tatbik etmişler, hayvanlarda theileriosis'in şekillenmediğini saptamışlardır.

Mc Hardy (6) de in vivo ve in vitro denemelerde, naphtoquinone olan Menoctone'u kullanmış ve iyi netice almıştır.

Perepanov (11), Rakhimov ve arkadaşları (14) yaptıkları denemede kombine ilaç kullanmışlar; Gill ve arkadaşları (4) enfeksiyonla beraber yüksek dozda oxytetracyclin uygulamışlar, böylece theileiosis olaylarından oldukça iyi neticeler almışlardır. Mc Hardy (6) ise Menoctone'un üretilmesinin çok pahalı olması dolayısıyla, kullanma ve ilacı üretme işlemlerinin kolay olamayacağını belirtmektedir.

Schein ve arkadaşları (16,17) deneysel olarak theileriosis oluşturdukları 4 sığira 1,8 mg. /Kg. dozunda Halofuginone'u peros verdiklerinde hastalarda 24-48 saat sonra ateş düşmüş, genel durumları düzelmiş, tedaviden 3 gün sonra lenf yumrularında çok az dejenere schizont'lar bulunmuş olduğunu bildirmekte, hayvanların tümünün iyileştiğini ileri sürmektedirler. Ancak, hastalığın seyri esnasında aliyuvar formları (gametocyte'ler) oluştuğundan, iyileşmeden sonra hayvanların portör olarak kaldıkları, fakat aynı suşla yapılan reenfeksiyona karşı dirençli oldukları bildirilmekte ve ilacın tabii şartlarda enfekte olmuş hayvanlar üzerinde denenmesinin uygun olacağını ileri sürmektedirler.

Yurdumuz sığırları için önemli bir hastalık olan theileriosis'in tedavisinde, Halofuginone'u saha şartlarında biz denedik ve araştırmamızı Ankara, Aydın, Çorum, Tokat, Bursa illeri ve çevrelerindeki theileriosis'li sığırlarda yaptık. Hasta sahipleri, hayvanlarında hasta-

lığın ilk semptomu olan ateşin görülmesinden çok geç veteriner hekime müracaat ettiklerinden ve ilacın kolay doze edilebilmesinden dolayı Halofuginone hayvanlara 2 mg./Kg. dozunda, 2 defada peros verilmiştir. İlacın verilmesinden bir gün sonra hayvanlarda ateşin düştüğü, genel durumlarının düzeldiği saptanmıştır. Hastalığın ilk semptomu olan ateşin görülmesinden 1-13 gün sonrasına kadar olan süre içinde müdahale edilen 75 hastadan hepsi de iyileşmişlerdir. 14-16 gün sonrasına kadar süre içinde tedaviye alınan 15 hastadan 12 si iyileşmiş, 3 tanesi ölmüştür. Ancak bu son grubu teşkil eden sığırlar, yerli ırkla Montafon melezleriydi, diğer grupları teşkil eden 75 sığır ise siyah-beyaz alaca ve Montafon ırklarındandı. Yerli ırkların hastalığa daha dayanıklı olacakları göz önüne alınırsa (7) tedavide ulaşılan netice daha sıhhatli olur. Buna göre, theileriosis'de ilk semptom olan ateşin görülmesinden sonraki 1-13 gün içinde 2 mg./Kg. dozunda Halofuginone peros kullanılacak olursa hayvanlarda şifa sağlanabilmektedir.

Literatür

1. Awad, F.İ. (1962): *Combined chemotherapy of Gonderia annulata infection on cattle*. Zbl. Vet. Med., 9, 52-58.
2. Aygün, S.T. (1935): *Yurdumuza yabancı ülkelerden damızlık olarak getirilen Merinos, Karagül, v.s. koyunlarla sığır ve beygirlerin piroplasmose'a karşı korunması*. Türk. Bayt. mecm. 6, 807-815.
3. Cardasis, J. (1956): *Essais de traitement de la Theileriose bovine Grecque par quelques antipaludiques de synthese: La Quinacrine et Paludrine*. Bull. Acad. Vet. France. 29, 66-72.
4. Gill, B.S., Bhattacharyulu, Y., Kaur, D., Singh, A. (1977): *Chemoprophylaxis with tetracycline drugs in the Immunisation of cattle against Theileria annulata infection*. International J. Parasitol. 8, 467-469.
5. Grimpret, J. (1952): *Valuer et indication des differents treatment de la Theileriose bovine*. Bull. Acad. Vet. France. 25, 133-136.
6. Mc Hardy, N.C. (1978): *In vitro studies on the action of Menoetone and other compounds on Theileria parva and Theileria annulata*. Ann. Trop. Med. Parasit. 72, 501-511.
7. Mimioglu, M., Özcan, C., Keskintepe, H., Güler, S., Ulutaş, M. (1972): *Sığır theileriosis'inin yayılışı ve tedavisi üzerinde araştırmalar*. A.Ü. Vet.Fak. Derg. 19, 4, 471-487.
8. Nechaev, P.A. (1966): *Aus der Praxis der Theileriose bekamp fung*. Zurn. "Ch-vo Tadzikistana". 6, 60-61. (Ref.: Landw. Zbl. 4-68/03-662.).
9. Özcan, C. (1961): *Ankara ve civarında evcil hayvanlarda görülen Piroplasmose vakaları ve tedavileri üzerinde araştırmalar*. Tez. A.Ü. Vet. Fak. Yay. 143.

10. **Perepanov, G.A., Nechaev, P.A.** (1963): *Treatment of Theileria infection in cattle with quinocide (Primaquine) combined with Bigumal (Mecaprine)*. Mater. Konf. Brobl. Prot. (Samarkand Uzbek. Nauchno-Issled. Vet. İnsy) 82-83. (Ref.: Vet. Bull. 34, 8, 459, 1964).
11. **Perepanov, G.A.** (1967): *Efficacy of quinocide (Primaquine) and Bigumal in Theileriosis*. Veterinariya, Moscow 1967. 4, 50-51. Viev Moskva 24-378. (Ref.: Landw. Zbl. 4, 68 /01-0675).
12. **Radkevich, P.E.** (1960): *Combined therapy with antibiotics and chemotherapeutic agents of Theileria annulata infection in cattle*. Veterinariya Moscow. 6, 23-25. (Ref.: Landw. Zbl. 4, 61 /02-281).
13. **Radkevich, P.E.** (1961): *Specific and symptomatic therapy in Theileria annulata infection in cattle*. Veterinariya Moscow. 38, 5, 26-28. (Ref.: Landw. Zbl. 4, 62 /06-1230).
14. **Rakhimov, T., Shmunk, K.** (1974): *Treatment of Theileriosis in animals*. Veterinariya, Moscow. 10, 78-79.
15. **Rosenberger, G.** (1970): *Krankheiten des Rindes*. Verlag-Paul Parey. Berlin.
16. **Schein, E., Voigt, W.P.** (1979): *Chemotherapy of bovine theileriosis with Halofuginone*. Acta Tropica. 36, 391-394.
17. **Schein, E.** (1980): *Report given at the 9 th annual meeting of the "Deutsche Gesellschaft für Parasitologie" in Giessen, 26-28 March, 1980*.
18. **Tüzdil, A.N.** (1954): *Memleketimiz sığırlarında Theileria annulata'dan (Dschunkowsky ve Luhs, 1904) husule gelen Theileriosis*. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 1, 2, 43-52.