

Agresif Köpeklerin Tedavisinde Amitriptilin ve Klomipraminin Karşılaştırılması

Ebru YALÇIN*

Hasan BATMAZ**

Geliş Tarihi: 26.01.2009

Kabul Tarihi: 18.03.2009

Özet: Bu çalışmanın amacı, agresyon problemi olan köpeklerin sağaltımında amitriptilin ve klomipraminin etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.

Çalışmada saldırganlık gösteren ve sahibinin sağaltımı kabul ettiği 24 köpek kullanıldı ve köpekler 3 eşit gruba ayrıldı. Altı hafta süresince, ağız yolu ile bir gruba 2 mg/kg dozda amitriptilin hidroklorid, bir gruba 1 mg/kg dozda klomipramin hidroklorid ve diğer gruba da plasebo uygulandı ve ikişer haftalık periyotlarla hasta sahipleriyle görüşülerek davranış değişiklikleri takip edildi.

Çalışmanın sonunda, amitriptilin uygulanan grupta, 4 hastada hayvan sahiplerinin şikayetlerinin ortadan kalktığı ve 3 hastada bu durumun kısmi olduğu saptanmış ve grup içinde $p < 0.01$ düzeyinde istatistiki farklılık bulunmuştur. Klomipramin uygulanan grupta 5 hastada hayvan sahiplerinin şikayetlerinin ortadan kalktığı ve 2 hastada da bu durumun kısmi olduğu görülmüş olup, grup içinde $p < 0.001$ düzeyinde istatistiki farklılık gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise 2 hastada hayvan sahiplerinin şikayetlerinin ortadan kalktığı, 2 hastada bu durumun kısmi olduğu görülmüş olup, 4 hastada ise şikayetlerin sürdüğü gözlenmiş ve grup içinde istatistiki farklılık saptanmamıştır. Gruplar arasında değerlendirme yapıldığında aynı haftaların karşılaştırılmasında önemli farklılık saptanmamıştır. Agresyon gösteren her 3 gruptaki köpeklerde sağaltım öncesi ve sonrasında total lökosit, hematokrit, üre ve ALT düzeylerinde farklılık tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak, saldırganlık belirtisi gösteren köpeklerin sağaltımında amitriptilin ve klomipraminin kullanımının etkili olabileceği ve bu iki ilacın birbirlerine belirgin bir üstünlüğünün olmadığı kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Agresyon, köpek, amitriptilin, klomipramin.

Comparative Effect of Amitriptyline and Clomipramine on the Treatment of Aggression in Dogs

Abstract: The objective of the present study was to determine the comparison of amitriptyline and clomipramine for treatment of dogs with aggression.

This study involved a total of twenty-four dogs with the complaint of aggression and the dogs were divided into three equal groups. During six weeks, 2 mg/kg amitriptyline hydrochloride was given orally to the one group and 1 mg/kg clomipramine hydrochloride was given orally to other group and placebo was administered to controls. Behavioral changes were followed at two-week interval with the cooperation of the owners. At the end of the study, based on the owners' complaints, in amitriptyline group complaints diminished totally in 4 cases and partially in 3 cases with a statistical difference of $P < 0.01$. In clomipramine group the treatment results of 5 dogs were detected as successful and 2 as partially successful related to the owners complaints with a statistical difference of $P < 0.001$. No difference was observed among the groups examined at the same week. Total leukocyte, hematocrit, urea and ALT levels did not reveal any significant differences among the dogs of these 3 groups before and after the treatment.

As a result it was concluded that the use of amitriptyline and clomipramine are both effective for the treatment of aggression and that these two drugs have no priority upon each other.

Key Words: Aggression, dog, amitriptyline, clomipramine.

* Yrd. Doç. Dr., U.Ü., Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye. yalcine@uludag.edu.tr

** Prof. Dr. , U.Ü., Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye.

Giriş

Agresyon, köpeklerde en sık görülen ve sahiplerinin sık şikayetçi oldukları davranış problemidir. İnsan ve diğer canlıların hayatını tehdit etmesi ve agresif köpeğin ötenazisine kadar gidebilen sonuçları olduğu için acilen çözüm bulunması istenir^{2,9,17}. Bu sebepler nedeniyle davranış problemlerinin sağaltımı veteriner hekimlik alanında hızla ilerleyen bir konu olmaya başlamıştır. İnsan, primat ve rodentlerde yapılan birçok çalışmanın sonucunda agresif davranışlar ile serotonin arasında bir ilişki saptanmış ve serotonin konsantrasyonunu arttıran ilaçların agresif davranışların sıklığını ve şiddetini azalttığı saptanmıştır⁶. Klomipramin hidroklorid hayvanlarda kullanım lisansına sahip tek antidepresan olup, bazen klinisyenler tarafından lisans dışı olarak diğer davranış problemleri için de kullanılmaktadır³. Klomipraminin köpeklerde stereotipik davranışların azaltılmasında etkili olduğu bulunmuş^{7,8,11} ve agresyon, anksiyete, fobiler ve ayrılık kaygısı gibi diğer birçok davranış probleminin tedavisinde de faydalı olduğu rapor edilmiştir^{3,12,13}. Bunun yanında amitriptilin hidroklorid de klomipramine benzer şekilde veteriner hekimlik alanında özellikle ayrılık kaygısının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır^{9,12,16,17}. Hewson ve ark.⁷ köpeklerin kompulsif bozukluklarında klomipraminin ciddi yan etki yaratmaksızın etkili olduğunu bildirmelerine rağmen White ve ark.¹⁸ ayrılık kaygısı için önerilen dozun aile üyelerine karşı gelişen agresifliği azaltmadığını saptamışlardır.

Bu çalışmanın amacı agresyon ile ilişkili davranış problemlerinin tedavisinde klomipramin ve amitriptilin etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve Metot

Köpekler: Çalışmadaki tüm köpekler Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinikleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na getirilen agresyon şikayeti olan hastalar arasından seçildi. Çalışmaya bir yaşından büyük ve haftada en az 3 kez saldırganlık gösteren köpekler dahil edildi. Tüm köpeklere fiziksel muayene, tam kan sayımı ve bazı serum biyokimyasal analizler yapıldı. Köpeklerin agresif davranışları tedavi süresi boyunca her hafta hasta sahipleri tarafından verilen formlara kaydedildi.

Köpekler 3 tedavi grubuna ayrıldı ve grupların dağılımı yapılırken yaş ve cinsiyet

dağılımına özen gösterildi. Amitriptilin grubunu 1-9 yaş aralığında, 5'i erkek, 3'ü dişi olan 4 melez, 2 Terrier, 1 Husky, 1 Alman çoban köpeği oluşturmakta iken, klomipramin grubunu 2-10 yaş aralığında 4'ü dişi, 4'ü erkek olan 2 melez, 2 Terrier, 2 Cocker, 1 Labrador ve 1 Kangal oluşturmaktaydı. Plasebo grubu ise 1-10 yaş aralığında, 5'i erkek, 3'ü dişi 5 melez, 2 Terrier, 1 Pekinges köpekten oluşmaktaydı. Sekiz köpeğe amitriptilin (2 mg/kg, günde 1 kez oral yolla, Anafranil draje, 10 mg, Novartis®), 8 köpeğe klomipramin (1 mg/kg, günde 1 kez oral yolla, Laroxyl draje, 10 mg, Roche®) ve 8 köpeğe de sakarin içeren kapsüller plasebo olarak 6 hafta süresince verildi. Çalışmanın başında köpekler tartılarak ilaç dozları ayarlandı. Hasta sahiplerinden köpeklerinin agresif davranışlarını gözlemlemeleri sonucunda her hafta elde ettikleri sonuçları, ikişer haftalık 3 periyotta skorlandırmaları istendi. Hasta sahiplerinden, şikayetlerin ortadan kalktığı gözlenen köpeklere 4, kısmi çözüm bulunan köpeklere 2, çözüm elde edilememiş olanlara da 1 değeri verilerek skorlandırma yapmaları istendi. İkişer haftalık her periyotun sonunda hasta sahipleri kliniğe çağrılarak görüşüldü. Çalışmanın dizaynı yapılırken White ve arkadaşlarının¹⁸ dominant agresif köpeklerin tedavisinde klomipraminin etkilerini araştıran ve benzer şekilde Dodman ve arkadaşlarının⁴ dominant agresif köpeklerin tedavisinde fluoksetinin kullanımını inceleyen çalışmaları dikkate alınmıştır.

Laboratuvar Muayenelerinin Değerlendirilmesi: Köpeklerin sağaltım öncesi ve sağaltım sonrası antikoagulanlı kanlarından total lökosit ve hematokrit değerleri otomatik kan sayım cihazı (Hematologic Analyser System 9000, Serono Diagnostic) ile saptandı. Antikoagulansız alınan kanlardan elde edilen serumlardan ise ilaçların karaciğer ve böbrekler üzerine oluşabilecek yan etkilerini takip etmek için üre ve ALT (alanin amino transferaz) düzeyleri otoanalizör (Aeroset 1, Abbott) ile ölçüldü.

İstatistik Değerlendirmeler: Her grupta sağaltım öncesi ve sonrası elde edilen total lökosit, hematokrit, üre ve ALT düzeyleri Student-t testi ile ve sağaltım süresinin sonunda elde edilen skorlandırma sonuçları Instatistik programında Wilcoxon's Nonparametrik Test ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farkların kontrolü Dunn's Multiple Comparison Test ile yapıldı¹⁵.

Bulgular

Tablo I’de görüldüğü gibi, amitriptilin uygulanan grupta, 4 hastada hayvan sahiplerinin şikayetlerinin ortadan kalktığı ve 3 hastada bu durumun kısmi olduğu saptanmış ve 2. hafta ile 6. hafta arası $p<0.01$ ve 4. hafta arası $p<0.05$ düzeyinde farklılık bulunmuştur. Klomipramin uygulanan grupta 5 hastada hayvan sahiplerinin şikayetlerinin ortadan kalktığı ve 2 hastada da bu durumun kısmi olduğu görülmüş olup, 2. hafta ile 6. hafta arası $p<0.01$ ve 4. hafta arası $p<0.05$ düzeyinde farklılık bulunmuştur. Plasebo grubunda 2 hastada hayvan sahiplerinin şikayetlerinin ortadan kalktığı, 2 hastada bu durumun kısmi olduğu görülmüş olup, 4 hastada ise şikayetlerin sürdüğü gözlenmiş ve grup içinde istatistiki farklılık saptanmamıştır. Gruplar arasında değerlendirme yapıldığında aynı haftaların karşılaştırılmasında önemli farklılık saptanmamıştır.

Tablo I. Sağaltım gruplarında skorlandırma sonuçları

Table I. Results of scoring in treatment group

Köpeğin Numarası	2. hafta	4. hafta	6. hafta
Amitriptilin			
1	1	2	4
2	1	2	4
3	1	2	2
4	1	4	4
5	1	4	4
6	1	2	2
7	1	1	1
8	1	2	2
X	1 ^a	2.3 ^b	2.8 ^{b**}
Klomipramin			
1	1	1	1
2	1	2	2
3	1	4	4
4	1	2	4
5	1	2	4
6	1	2	4
7	1	2	4
8	1	2	2
X	1 ^a	2.1 ^b	3.1 ^{b**}
Plasebo			
1	1	2	4
2	1	2	2
3	1	1	1
4	1	1	1
5	1	1	2
6	1	1	2
7	1	2	4
8	1	2	2
X	1	1.5	2.2

Grup içlerinde farklı harf (a, b) taşıyan değerler arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur. * $p<0.05$; ** $p<0.01$

Gruplar arasında ise istatistiki fark bulunmamıştır.

Tablo II. Grupların hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin istatistiki sonuçları

Table II. Statistical results of haematological and serum biochemistry of groups

Parametre	Amitriptyline Grubu		Clomipramine Grubu		Plasebo Grubu	
	Sağaltım öncesi X ± S _x	Sağaltım sonrası X ± S _x	Sağaltım öncesi X ± S _x	Sağaltım sonrası X ± S _x	Sağaltım öncesi X ± S _x	Sağaltım sonrası X ± S _x
Total lökosit (x 10 ³ /mm ³)	9.40 ± 2.71	10.25 ± 3.97	9.90 ± 3.25	7.57 ± 1.75	12.27 ± 3.01	12.46 ± 2.33
Hematokrit (%)	43.50 ± 8.53	42.00 ± 8.33	43.62 ± 5.52	45.00 ± 4.37	42.50 ± 7.05	42.37 ± 3.99
Üre (mg/dl)	21.37 ± 12.96	19.62 ± 8.19	23.62 ± 12.78	26.00 ± 14.62	27.25 ± 14.57	22.12 ± 11.49
ALT (U/L)	24.25 ± 11.80	21.00 ± 5.97	15.62 ± 8.43	24.37 ± 19.73	24.37 ± 15.22	23.87 ± 9.44

Agresyon gösteren her 3 gruptaki köpeklerde sağaltım öncesi ve sonrası total lökosit, hematokrit, üre ve ALT düzeylerinin ortalama değerleri ve standart hataları Tablo II’de gösterilmiş, 3 grupta hiçbir parametrede sağaltım öncesi ve sonrasında istatistiki düzeyde farklılık görülmemiştir.

Tartışma ve Sonuç

Çalışmada saldırganlık gösteren 24 köpeğin yaşları 1-10 arasında değişirken, benzer şekilde White ve arkadaşları¹⁸ dominant agresif köpeklerin tedavisinde klomipraminin etkilerini incelemiş ve 1-10 yaş aralığına sahip, kısırlaştırılmış 28 köpek kullanmışlardır. Dodman ve arkadaşları⁴ da dominant agresif köpeklerin tedavisinde fluoksetinin kullanımını araştırırken, farklı yaş, ırk ve cinsiyetlerde 9 köpek üzerinde çalışmıştır. Bu çalışmada sağaltım yapılan 24 köpeğin yaş aralığı 1-10 arasında olup, farklı ırk ve cinsiyete sahiplerdi.

Tablo I’de görüldüğü gibi her iki ilacın agresyonun sağaltımında etkili olabileceği ve klomipraminin amitriptiline göre biraz daha olumlu sonuçlar verdiği görülmüş; ancak denek sayısının az olduğu düşünüldüğünde bu sayının artırılması ile daha net sonuçlar alınabileceği düşünülmüştür. Plasebo uygulanan grup içinde istatistiki farklılık saptanmaması hasta sahiplerinden kaynaklanan problemleri ve subjektif bakış açısının minimuma indirildiğini gösterebilir. Her iki ilacın trisiklik antidepresan olduğu ve bu ilaçların hayvanlarda etkisinin 2 hafta sonra başladığı, uzun süreli kullanımlarının serotoninin taşıma bölgelerinin artan sayılarına

bağlı olarak postsinaptik serotonin reseptörlerinin duyarlılığını arttırabildiği ve ilaç sağaltımının en az 6 hafta sonra sonlandırılması görüşü¹ ile paralellik göstererek; bu ilaçların 2. hafta sonunda etkisinin kısmen gözlemlendiği ve 4. haftaya göre 6. hafta sonunda istatistiki farkın daha çok olduğu dikkati çekmiştir.

Amitriptilin, köpeklerde ayrılık kaygısında ve aşırı bağıрма problemlerinde kullanıldığı¹², normal köpeklerde 0.5-1.5 mg/kg dozunda oral yolla kullanıldığında, heyecanlanma ve korkuya etkisinin farkedilebilir olmadığı; ancak ayrılık kaygılı köpeklerde 2.2-4.4 mg/kg dozda oral yolla uygulanabildiği bildirilmiştir¹³. Kendini yaralama davranışlarında^{5,12} davranış modifikasyonu ile birlikte per os yolla günde iki kez 1-2 mg/kg dozda¹², ayrılık kaygısı tedavisinde ise per os yolla günde bir kez 2.2-4.4 mg/kg dozda kullanılması önerilmiştir^{12,13}. Ayrıca amitriptilinin dominant ve erkekler arası agresyonda ve kuyruk kovalama gibi problemlerde de kullanabileceği bildirilmiştir⁵. Çalışmada da agresif köpeklerin sağaltımında amitriptilinin olumlu sonuçlar vermesi literatüre paralellik göstermektedir.

White ve arkadaşları¹⁸ ayrılık kaygısının sağaltımında kullanılan klomipraminin aile üyelerine karşı gösterilen agresyonu azaltmadığını saptamışlardır. Bu sonuç, çalışmada klomipraminin olumlu etkisine paralellik göstermemektedir. Klomipraminin erkeklerin idrarla işaretleme, havlama ve erkekler arası agresyon gibi dimorfik davranışlarının, korku ve korku agresyonlarında, gürültü fobilerinin ve kendini yalama, aşırı bağıрма ve stereotipler gibi obsesif kompulsif davranış bozukluklarında günde iki kez 1 mg/kg dozda 2 hafta, takiben 2 mg/kg dozda 2 hafta ve 3 mg/kg dozda 4 hafta tedaviye devam edilmesi ile olumlu sonuçlar alınabileceği ve etkilerinin 4-6 hafta içinde gözlenebileceği bildirilirken¹², Dodurka⁵ stereotipik ve kompulsif davranışlar altında topladığı yalama dermatitisi, böğür emme ve kuyruk kovalama ve kendini yaralama problemlerinde de kullanabileceğini rapor etmiştir. Klomipraminin 0.5-2 mg/kg dozda ayrılık kaygısında da kullanabileceği belirtilmiştir¹⁰.

Trisiklik antidepresanların insanlarda hepatik anormalitelere neden olabildiği için uzun süreli kullanımlarda karaciğer enzim düzeylerinin kontrolü önerilmektedir¹². Bu düşünce ile, agresyon gösteren her 3 grup köpekte sağaltım öncesi ve sonrası ALT aktivitesi ile total lökosit, hematokrit ve üre düzeyleri incelenmiştir. Total lökosit, hematokrit, üre ve ALT düzeylerinin

normal olması sağaltıma alınan köpeklerin sağlık durumlarının iyi olduğu hakkında fikir vermesi ve incelenen parametrelerde sağaltım öncesi ve sonrasında farklılık görülmemesi, bu ilaçların kullanılan dozlarda 6 hafta gibi bir sürede kan parametrelerini ve enzim düzeylerini değiştirmediğini göstermektedir. Bu sonuca göre sağaltımda kullanılan ilaçların bu sürelerde kullanılmamasının rutin hematolojiye, karaciğer ve böbreklerde probleme yol açmayacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, agresyonun sağaltımında amitriptilin ve klomipraminin etkili olabileceği ve bu iki ilacın birbirlerine belirgin bir üstünlüğünün olmadığı kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. Beaver, B., 1992. Canine behavior: A guide for veterinarians, 1th Ed., WB Saunders Co, Philadelphia.
2. Blackshaw, J.K., 1991. An overview of types of aggressive behaviour in dogs and methods of treatment. Applied Animal Behaviour Science, 30, 351-361.
3. Booth, D.M., 2001. Small animal clinical pharmacology and therapeutics, 1th Ed., WB Saunders Co, Philadelphia.
4. Dodman, N.H, Donnelly, R., Shuster, L., Mertens, P., Rand, W., Micze, 1996. Use of fluoxetine to treat dominance aggression in dogs. Journal of the American Veterinary Medicine Association, 209, 1585-1587.
5. Dodurka, T., 2003. Köpeklerde davranış bozukluklarının tedavisinde uygulanan davranış terapi yöntemleri. V. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi Kitapçığı, Van, 6- 10.
6. Fuller, R.W., 1996. The influence of fluoxetine on aggressive behavior. Neuropsychopharmacology, 14, 77-81.
7. Hewson, C.J., Conlo, P.D., Luescher, U.A., Ball, R.O., 1998. The pharmacokinetics of clomipramine and desmethylclomipramine in dogs. Parameter estimates following a single oral dose and 28 consecutive daily oral doses of clomipramine. Journal of Veterinary Pharmacology Therapy, 21, 214-222.
8. Hewson, C.J., Luescher, U.A., Parent, J.M., Conlon, P.D., Ball, R.O., 1998. Efficacy of clomipramine in the treatment of canine compulsive disorder. Journal of the American Veterinary Medicine Association, 213(12), 1760-1766.
9. Houpt, K.A., Reisner, I.R. 1995. Behavioral disorders, volume 1, In. Ettinger, S.J., Feldman,

- E.C. (Eds.), *Veterinary Internal Medicine*. 4th Ed. Philadelphia: WB Saunders Co. pp.179-187.
10. King, J.N., Simpson, B.S., Overall, K.L., Appleby, D., Pageat, P, Ross, C., Chaurand, J.P., Heath, S., Beata, C., Weiss, A.B., Muller, G., Pari, T, Bataille, B.G., Parker, J., Petit, S., Wren, J., CLOCSA study group, 2000. Treatment of separation anxiety in dogs with clomipramine: results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, paralel-group, multicenter clinical trial. *Applied Animal Behaviour Science*, 67, 255-275.
 11. Moon-Fanelli, A.A., Dodman, N.H, 1998. Description and development of compulsive
 12. tail chasing in terriers and response to clomipramine treatment. *Journal of the American Veterinary Medicine Association*, 212, 1252-1257.
 13. Plump, D.C. 1999. *Veterinary Drug Handbook*, 3th Ed., Iowa: Iowa State University Press.
 14. Simpson, B.S., Simpson, D.M. 1996. Behavioral pharmacotherapy. In. Voith, V.L., Borchelt, P.L. (Eds). *Readings in companion animal behavior*. Trenton: Veterinary Learning Systems, pp. 100-115.
 15. Simpson, B.S, 2000. Canine separation anxiety. *Compendium on Continuing Education for the Practiting Veterinarian*, 22(4), 328-338.
 16. Sümbüloğlu, K., Sümbüloğlu, V., 1995. *Biyoistatistik*, 6.Baskı, Özdemir Yayıncılık, Ankara.
 17. Voith, V.L., Borchelt, P.L.,1996. *Readings in companion animal behavior*. Veterinary Learning Systems: Trenton.
 18. Voith, V., 1989. Behavioral disorders, volume 1, In. Ettinger, S.J., Feldman, E.C., (Eds.) *Veterinary Internal Medicine*. 3th Ed. Philadelphia: WB Saunders Co. pp. 227-238.
 19. White, M.M., Neilson, J.C., Hart, B.L., Cliff, K.D., 1999. Effects of clomipramine hydrochloride on dominant aggression in dogs. *Journal of the American Veterinary Medicine Association*,215, 1288-1291.