

**FARELERDE HYMENOLEPİS NANA'YA
BAZI ANTELMENTİKLERİN ETKİSİ**

**THE EFFECTS OF SOME ANTHELMINTICS
AGAINST HYMENOLEPİS NANA IN MICE**

Ayşe Burgu*

Semih Öge*

Bahadır Gönenç*

ÖZET

Bu çalışmada *Hymenolepis nana* ile doğal enfekte farelerde albendazole, niclosamide ve febantel'in etkileri incelenmiştir. Farelerin dışkı kontrolleri Fülleborn flotasyon yöntemi ile yapılmıştır. Enfekte fareler 9 ar hayvanlık 5 sağaltım 1 kontrol grubu olarak ayrılmıştır.

Albendazole 40 mg/kg, febantel 6 mg/kg ve niclosamide 25, 40, 50 mg/kg (ayrı ayrı olacak şekilde) dozda 1000 gr yem + 20 gr arap zımkı + 600 ml distile su karışımına katılmıştır. Bu ilaçlı karışım farelere 5 gün süreyle verilmiştir. Kontrol grubu fareler ilaçsız yem ile aynı süre beslenmişlerdir. Son sağaltım gününü izleyen 7. günde kontrol ve sağaltım grubu farelerin otopsilileri birlikte yapılmış ve bağırsaklar açılarak parazitler sayılmıştır.

Farelerde *H.nana* sağaltımında febantel in 6 mg/kg dozda % 50.82, albendazole'ün 40 mg/kg dozda % 100 tesirli olduğu görülmüştür. Niclosamide 25 mg/kg (% 74.89) ve 40 mg/kg (% 69.70) dozlarda istenilen düzeyde etkili bulunmamış, 50 mg/kg dozda ise % 100 sağaltıcı olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Albendazole, niclosamide, febantel, Hymenolepis nana, fare.

SUMMARY

In this study, the effects of albendazole, niclosamide and febantel were investigated naturally infected mice with *Hymenolepis nana*. The examination of the feces in mice was performed by Fulleborm Flotation Technique. The infected mice were separated five treatments and one untreated control group having nine animals each.

* A.Ü. Veteriner Fakültesi, Helminoloji Bilim Dalı, Ankara

Albendazole (40 mg/kg)febantel (6 mg/kg) and niclosamide (25, 40, 50 mg/kg) were separately added into the mixture of 1000 gr. feed + 600 ml distilled water + 20 gr. gum arabique. Each dose mixture was given the mice for five days. The mice of control group were fed with unmedicated feed in same period.

The mice of treated and untreated groups were autopsied on 7 days after the last treatment. The intestines were opened and the parasites were counted.

Febantel (6 mg/kg) and albendazole (40 mg/kg) were found to be effective 50.82 % and 100 % at the treatment of *H. nana* infection in mice, respectively. While the doses of 25 mg/kg (% 74.89) and 40 mg/kg (% 69.70) of niclosamide were not effected to be demanded level, the dose as 50 mg/kg of niclosamide was determined to be effective 100 % at the treatment of *H. nana* infection in mice.

Key words: Albendazole, niclosamide, febantel, *Hymenolepis nana*, mice.

GİRİŞ

İnsan ve hayvan sağlığı alanında yapılan çalışmalarda kullanılan laboratuvar hayvanı farelerin en yaygın helmintlerinden birisi *Hymenolepis nana*'dır. Farelerde, enfeksiyonun semptom ve lezyonları parazit sayısına bağlı olup, ağır enfeksiyonların bazen ölüme neden olabileceği, daha az şiddetli enfeksiyonlarda kataral enteritis ve ağırlık kaybının gözlemlendiği belirtilmektedir (6, 7). *Hymenolepis nana*, farelerin fizyolojik fonksiyonları ile kan tablosunda önemli değişikliklere yol açtığından çalışmalarda kullanılan farelerin bu parazitte enfekte olmaması istenmektedir (26). Cüce şerit olarak da bilinen *H.nana* aynı zamanda zoonoz olup (13, 22), laboratuvarlarda çalışan personelin sağlığı açısından da önem taşımaktadır (6).

Flynn (6) ve Loew(15), bazı yazarlara atfen çeşitli laboratuvar kemiricilerinde *H. nana*'nın yayılışının % 21-100 olduğunu kaydetmişlerdir. Türkiye'de fare ve rat yetiştiren yada barındıran deney hayvanı merkezlerinde *H. nana* enfeksiyonunun % 13.3 - 100 gibi küçümsenmeyecek düzeyde olduğu saptanmıştır. (2, 3, 9, 20, 29). İnsanlarda kozmopolit yayılış gösteren *H. nana* enfeksiyonu dana çok tropikal ve subtropikal bölgelerde yoğunlaşmaktadır (13, 22). Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda (1, 12, 24, 28), *H. nana*'nın insanlarda % 0.02-14.38 yaygın olduğu kaydedilmiştir.

Kemirici hayvanlarda Hymenolepis sağaltımında değişik antelmentikler denenmiş, çeşitli hayvanların cestod sağaltımında kullanılan bithionol ile paramomycin sülfat 100 mg/kg dozda *H.nana*'ya etkili bulunmazken (17), praziquantel ile yapılan çalışmaların (10, 30), sonucunda farelerdeki parazitlerin tamamının 25-50 mg/kg dozda elimine edildiği belirtilmiştir. Hopkins ve ark. (11), daha çok trematod sağaltımında kullanılan oxyclozanide'in 120 mg/kg dozda farelerde *H.diminuta*'ya % 100 etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Bir salisilanid asit türevi olan parazitlerde enerji oluşumunu engelleyen niclosamide, insan ve evcil hayvanlardaki hemen hemen tüm cestodlara etkiyen bir antelmentiktir (4, 5, 21, 25). Deneysel enfekte farelerle çalışan Gupta ve Katiyar (10), niclosamidin *H.nana*'ya karşı 400 mg/kg dozda % 100 etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Benzimidazole grubu ilaçlar öncelikle nematod sağaltımında kullanılmalarına karşın bazıları cestod sağaltımında da uygulama alanına sahiptir. Thiabendazole % 0.3 ve parbendazole % 0.05 oranlarında yeme katılarak uygulandığında doğal enfekte farelerde *H.nana*'ya sırasıyla % 100 ve % 87.5 etkili oldukları kaydedilmiştir (14, 26, 27). Oxibendazole'ün 150 mg/kg (18) ve mebendazole'ün 100 mg/kg dozda (19) *H. diminuta*'ya %100 sağaltıcı bulunduğu saptanırken, flubendazole'ün ise *H. nana*'ya karşı 100 mg/kg dozda etkili olmadığı (% 22.5) bildirilmiştir (16). Bu grup ilaçlardan biri olan albendazole enerji metabolizmasını bozarak parazitin ölümüne neden olmaktadır (4). Ratlarda *H.diminuta*'ya karşı 12.5, 25 ve 50 mg/kg dozda kullanılan albendazole'ün sırasıyla % 78, % 93 ve % 100 etkili olduğu kaydedilmiştir (18).

Probenzimidazole grubunda yer alan febantel'in ise organizmada fenbendazole ve oxfendazole dönüşerek ve parazitler üzerine benzimidazole grubu ilaçlara benzer tarzda etki yaptığı belirtilmiştir (4, 25). Nematodlara etkili olan febantel, cestod enfeksiyonlarından koyunlardaki *Moniezia expansa*'ya 5 mg/kg dozda % 90 (8), kanatlılardaki *Raillietina sp.*'ye 30 mg/kg dozda % 92.3 etkili olup (23), farelerde cestod enfeksiyonuna karşı denenmemiştir.

Hymenolepis sağaltımı için kullanılan ilaçların tek doz uygulanması yerine 5-7 gün süreyle kullanılmalarının daha iyi sonuçlar verdiği belirtilmiştir (21). McCracken ve ark. (19), farelerde *H. microstoma*'ya karşı tek doz 50 mg/kg verilen albendazole'ün etkisiz kaldığını, aynı dozun 3 gün uygulanmasının parazit sayısında % 50 azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Kunk-

le ve Theodorides (14) ile Taffs (26) parbendazole (%0.05 oranında) ve thiabendazole (% 0.3 oranında) ile 7 günlük sağaltım sonrası farelerde *H.nana* sayısında sırasıyla % 87.5 ve % 100 azalma olduğunu kaydetmişlerdir. Benzer biçimde insanlarda da *H.nana* sağaltımında niclosamidin 5-7 gün kullanılması önerilmektedir (4, 21).

Bu çalışmada, niclosamide, albendazole ve febantel'in yeme katılarak belirli bir süre farelere verilmesiyle *H. nana* enfeksiyonuna etkilerini belirlemek ve laboratuvar hayvanlarında helmint enfeksiyonlarının sağaltımı konusuna katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

MATERYAL METOT

Çalışmada kullanılan beyaz farelerin (*Mus musculus* var. *albinos*) dışkı kontrolleri Fülleborn doymuş tuzlu su flotasyon yöntemi ile yapılmış, *H.nana* ile doğal enfekte, ağırlıkları 25-37 gr. (ort. 33 gr.) toplam 54 fare kullanılmıştır. Farelerden 9'ar hayvanlık 6 grup oluşturulmuş ve bunlardan 5'i sağaltım, 1'i kontrol olarak ayrılmıştır. Çalışma süresince fareler, üzeri tel muhafazalı 43x27x15 cm lik seffaf makrolan kafeslerde barındırılmıştır.

Kontrol grubu fareler Ankara Yem Fabrikasının özel fare yemi ile beslenmişlerdir. Aynı fabrikanın fare yemi, yem öğütme makinasında toz haline getirildikten sonra 1000 gr yem + 600 ml distile su + 20 gr arap zıncı karışımına ayrı ayrı albendazole (Valbazen® - Pfizer) 40 mg/kg, febantel (Rintal® - Bayer) 6 mg/kg, niclosamide (Mansonil® - Bayer) 25, 40, 50 mg/kg olacak şekilde katılmış ve karışım bulamaç haline getirilmiştir. Sonra pelet haline getirilerek oda ısısında güneşsiz ortamda 3-4 gün süreyle kurutulmuş ve fareler 5 gün süreyle bu yem ile beslenmişlerdir.

Otopsiler, sağaltım gruplarında son ilaçlı yem verilme gününü izleyen 7. günde kontrol grubu farelerle beraber yapılmıştır.

Uzun süreli eter inhalasyonu ile öldürülen farelerin parafin blok üzerinde karın bölgesi açılmış, mide - rektum arası kesilerek çıkarılmıştır. Bağırsaklar, içerisinde fizyolojik tuzlu su (% 0.9) bulunan petri kutularına alınarak 37 °C de 30 dakika etüvde tutulmuştur. Daha sonra bağırsaklar fizyolojik tuzlu su ile yıkanmış ve ucu küt küçük bir makas ile açılmıştır. Bağırsak ve içerik steromikroskopta muayene edilerek parazitler toplanmış ve sayılmıştır.

Kullanılan antelmentiklerin etki düzeyleri Kontrol Test'e* (31) göre hesaplanmış, ortalama parazit sayılarının hesaplanmasında geometrik ortalama esas alınmıştır.

*** Kontrol Test:**

$$\text{Etki \% si} = \frac{\text{Kontrol grubu ortalama parazit sayısı} - \text{Sağaltım grubu ortalama parazit sayısı}}{\text{Kontrol grubu ortalama parazit sayısı}} \times 100$$

BULGULAR

Albendazole, niclosamide ve febantel'in 5 gün yem ile verilmesiyle, farelerdeki sağaltım ve kontrol grubu sonuçları Tablo 1. de verilmiştir. Albendazole'ün 40 mg/kg ve niclosamide'in 50 mg/kg doz uygulamalarında farelerde *H.nana* bulunmazken, niclosamide'in 25 ve 40 mg/kg dozlarında sırasıyla 6 ve 10, febantel'in 6 mg/kg dozunda 28 *H.nana* saptanmıştır.

Kullanılan ilaçlardan albendazole'ün 40 mg/kg ile niclosamide'in 50 mg/kg dozları *H.nana*'ya karşı % 100 etkili bulunmuş ancak niclosamide'in 25 ve 40 mg/kg dozlarında etkisi sırasıyla % 74.89 ve % 69.70 olarak belirlenmiştir. Febantel 6 mg/kg dozda % 50.82 ile en az etkili ilaç olmuştur.

Çalışmada kullanılan ilaçların fareler üzerinde herhangi bir toksik etkisi görülmemiştir.

Tablo 1. Farelerde *H. nana*'ya albendazole, niclosamide ve febantel'in etkisi

Table 1. The effect of albendazole, niclosamide and febantel against *H.nana* in mice

İlaç grupları	Doz (Gmg/kg)	Tedavi sonrası parazit sayıları		Geometrik Ortalama	Etki (%) si
		Toplam	Min-Max		
Albendazole	40	0	0	0	100
Niclosamide	25	6	1-3	1.21	74.89
	40	10	2-4	1.46	69.70
	50	0	0	0	100
Febantel	6	28	2-11	2.37	50.82
Kontrol		63	1-23	4.82	-

TARTIŞMA VE SONUÇ

Zoonoz helmintlerden *H. nana* dünyada (6, 13, 15, 22) olduğu gibi Türkiye’de de gerek insanlarda (1, 12, 24), gerekse kemiricilerde (2, 3, 9, 20, 29) oldukça yaygındır.

Fare ve rat gibi laboratuvar hayvanlarına ait helmintlerin sağaltımında ilaçlar oral veya parenteral kullanılabilen ancak etken maddelerin su veya yem ile birlikte verilmesinin uygulamada kolaylık oluşturduğu vurgulanmaktadır (2, 26, 27). Bu çalışmada da ilaçların yeme katılarak verilmesi uygulama yönünden kolaylık sağlamış, özellikle fazla sayıda laboratuvar hayvanı bulunan ünitelerde sağaltım için tercih edilmesinin yararlı olacağı görüşüne varılmıştır.

Niclosamide, albendazole ve febantel’in farelere 5 gün verildiği bu çalışmada, niclosamid ve albendazole’den parazitleri elimine edici sonuçların alınması, Hymenolepis sağaltımında bir kez ilaç uygulaması yerine 5-6 gün süren bir sağaltım periyodunu öneren çeşitli araştırmacıların (10, 14, 17, 19, 26, 27) görüşlerini desteklemektedir.

Cestod sağaltımında etkin biçimde kullanılan niclosamide’i *H.nana* ile enfekte farelerde 400 mg/kg dozda kullanan Gupta ve Katiyar (10), sağaltımdan % 100 sonuç aldıklarını kaydetmişlerdir. Bu çalışmada 5 gün süreyle verilen niclosamide’in *H.nana*’ya 25 mg/kg dozda % 74.89, 40 mg/kg dozda % 69.70 ve 50 mg/kg dozda % 100 etkili olduğu ve ilgili literatürde (10), belirtildiği kadar yüksek dozlara gerek olmadığı saptanmıştır.

Cestod sağaltımında da kullanım alanı bulabilen albendazole’ün farelerde *H.microstostoma*’ya kısmen (%50) ve ratlarda *H.diminuta*’ya % 100 etkili bulunan 50 mg/kg dozuna (18, 19) yakın olan 40 mg/kg doz bu çalışmada *H.nana*’nın farelerden tamamen eliminasyonunu sağlamıştır.

Aslında nematod ilacı olan febantel’in koyunlarda *M.expansa*’ya %90 ve kanatlılardaki *Raillietina sp.*’ye % 92.3 etkili olduğu belirtilmekte (8,23), bu çalışmada farelere 6 mg/kg dozda 5 gün verilerek kullanılan febantel’in ise *H.nana* sağaltımında ancak orta derecede (% 50.82) bir etkinlik sağladığı dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak; bilimsel çalışmalarda deneme hayvanı olarak çok kullanılan farelerin, koloni düzeyinde *H.nana* enfeksiyonlarının sağaltımlarında niclosamide'in 50 mg/kg ve albendazole'ün 40 mg/kg dozda yeme katılarak 5 gün süre ile verilmesinin % 100 etkili olduğu ve kolay uygulama özelliği taşıdığı belirlenmiş, yalnızca sağaltım değil profilaktik amaçla da kullanılabilceği vurgulanarak, febantel ile yeni doz denemelerinin yapılması gerektiği kaydedilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Altıntaş N, Karacasu F, Yurdağül C, Yazar S (1996). 1991-1994 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Poliklinik Laboratuvarlarına başvuran hastalarda barsak parazitlerinin dağılımı. T Parazitol Derg, 20, 395 - 400.

2. Burgu A, Doğanay A, Umur Ş (1990). Ratlarda *Trichosomoides crassicauda*'ya bazı antelmentiklerin etkisi. Ankara Üniv Vet Fak Derg 37, 192 - 203.

3. Burgu A, Doğanay A, Yılmaz H. (1986). Laboratuvar beyaz fare ve ratlarında *Syphacia obvelata* ve *S.muris* enfeksiyonları. Ankara Üniv Vet Fak Derg, 33, 434 - 451.

4. Campbell WC, Rew RS (1986). Chemotherapy of Parasitic Diseases. Plenum Press, New York and London.

5. Evans WS, Gray B, Novak, M (1979). Effect of mebendazole on the larval development of three hymenolepis cestodes. J Parasitol, 65, 31-34.

6. Flynn R J (1973). Parasites of Laboratory Animal. The Iowa State University Press, Ames.

7. Fox J G, Cohen BJ, Loew FW (1984). Laboratory Animal Medicine. Academic Press Inc, Orlando, Florida.

8. Garippa G, Cortis C (1986). Efficacy of febantel against *Moniezia expansa* in the sheep. Vet Med Rew, 2, 164-166 (Ref: Vet Bull, 1988, 58, 1435).

9. **Göksu K, Alibaşoğlu M, Dinçer Ş** (1972). Beyaz fareler (*Mus musculus* var. *albinos*) ve beyaz kemelerde (*Rattus norvegicus* var. *albinos*) helminthiasisler. Ankara Üniv Vet Fak Derg, 19, 117 - 126.
10. **Gupta S, Katiyar JC**. (1983). Comparative activity of anticestode drugs praziquantel, niclosamide and compound 77-6, against *Hymenolepis nana*. J Helminthol, 57, 31-36.
11. **Hopkins CA, Grant PM, Stallard H** (1973). The effect of oxclozanide on *Hymenolepis microstoma* and *H. diminuta*. Parasitol 66, 355 - 365.
12. **Işık K** (1996). Karşıyaka - Menemen, Aliğa ve çevresinde oturanlarda barsak parazitleri araştırması. T. Paratizol Derg. 20, 401-405.
13. **Katz M, Despommier DD, Gwadz R** (1988). Parasitic Diseases. Springer - Verlag, Newyork, Berlin, London.
14. **Kunkle DW, Theodorides VJ** (1971). Activity of parbendazole against cestodes in mice. J Parasitol, 57, 319.
15. **Loew F M** (1968). A review of some helminths of laboratory animals. Cornell Vet, 58, 408-421.
16. **Maki J, Yanagisawa T** (1983). A comparison of the effects of flubendazole and thiabendazole on the larvae of *Angiostrongylus cantonensis*, *Trichinella spiralis*, *Diphyllobothrium erinacei* and *Hymenolepis nana* in mice. Parasitol 87, 525 - 531.
17. **Maki J, Yanagisawa T** (1985). Anthelmintic effects of bithionol, paramomycin sulphate, flubendazole and mebendazole on mature and immature *Hymenolepis nana* in mice. J. Helminthol, 59, 211 - 216.
18. **McCracken RO, Lipkowitz KB** (1990). Experimental and theoretical studies of albendazole, oxibendazole and tioxidazole. J. Parasitol, 76, 180-185.
19. **McCracken RO, Lipkowitz KB, Dronen NO** (1992). Efficacy of albendazole and mebendazole against *Hymenolepis microstoma* and *Hymenolepis diminuta*. Parasitol res, 78, 108 - 111.
20. **Merdivenci A** (1962). İstanbul'da insan zooparazitleri bakımından kemelerde bir araştırma. Türk Vet Hek Dern Derg 32, 227 - 238.

21. Pearson R D, Hewlett E L (1985). Niclosamide therapy for tape-worm infections. *Ann Int Med*, 102, 550 - 551.

22. Piekarski G (1989). *Medical Parasitology*. Springer - Verlag, Berlin, New - York, London.

23. Rusev I, Vladimirova A, Tomov I (1987). Anthelmintic treatment for poults with a mixed infection with *Ascaridia galli*, *Heterakis gallinarum* and *Raillietina* spp., using levamisole or rintal(febantel) 2.4 % premix. *Veterinaria Sbirka*, 85, 26-28 (Ref: *Vet Bull*, 1988, 58, 1435).

24. Saygı G (1992). Son yirmibir yılda bağırsak parazitleri ile ilgili olarak yapılan yayınların irdelenmesi. *T. Parazitol Derg.* 3-4, 161-189.

25. Şanlı Y, Kaya S. (1991). *Veteriner Farmakoloji ve ilaçla Sağaltım Seçenekleri*. Medisan Yayınları, No: 4, Ankara.

26. Taffs L F (1975). Continuous feed medication with thiabendazole for the removal of *Hymenolepis nana*, *Syphacia obvelata* and *Aspicularis tetraptera* in naturally infected mice. *J Helminthol* 49, 173-177.

27. Taffs L F (1976). Further studies on the efficacy of thiabendazole given in the diet of mice infected with *H.nana*, *S. obvelata* and *A. tetraptera*. *Vet Rec*, 99, 143 - 144.

28. Taşçı S (1994). Manisa Halk Sağlığı Laboratuvarında 1989 - 1993 yılları arasında saptanan barsak parazitlerinin epidemiyolojik olarak değerlendirilmesi. *T Parazitol Derg.* 18, 452 - 455.

29. Terzioğlu M (1995). Ankara'daki Laboratuvar Beyaz Farelerinde (*Mus musculus* var. *albinos*) *Hymenolepis* Enfeksiyonlarının Yayılışı ve Deneysel Enfeksiyonu. Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

30. Tınar R, Burgu A, (1978). Praziquantel (Droncit, Embay 8840)'in farelerdeki *Hymenolepis nana*'ya etkisi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 15, 366-371.

31. Wood I B, Amoral NK, Barinden KK, Duncan JI, Kassai T, Malone JB, Pankavich JA, Reinecke RK, Slocombe O, Taylor SM, Vercurysse J (1995). World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminant (bovine, ovine, caprinae). *Vet Parasitol*, 58, 181 - 213.