

KÖPEK ve TOKLULARDA WARFARİN ile EXPERİMENTAL  
AKUT ZEHİRLENME DENEMELERİ ve BUNLARIN  
TEDAVİSİNE İLİŞKİN ARAŞTIRMALAR\*

*The experimentally investigations on acute warfarine Poisoned  
dogs and lambs and its treatment*

Veysi ASLAN (\*\*)

**SUMMARY :** This study has been made in order to find out the effect of Transamin (an antifibrinolytic medicine) with Vitamin K<sub>1</sub> and to observe clinical and haematological changes on dogs and one year old lambs which experimentally poisoned by an anticoagulant rodentisit warfarin.

During experimentally studies 60 dogs and 16 one year old lambs were used, 50 mg/kg warfarin was given to lambs clinical symptoms, bleeding time coagulation time and protrombin time, erythrocyte and leucocyte counts, haemoglobin contents, haematocrit values and leucocyte formula were determined.

Experimentally poisoned dogs were grouped and following treatments were applied. a) Vitamin K<sub>1</sub>, b) Transamin, c) Vitamin K<sub>1</sub>+Transamin. The most succesfull treatment in dogs was applied to lambs.

The begining of symptoms and severity was changed with species, age and condition of animal. During the period of increased symptom protrombin, coagulation, bleeding times and total leucocyte count were quite higher (P 0.001) than normal. In countrast, erythrocyte count, haemoglobin contents and haematocrit values were decreased (P 0.001). Changes were determined in leucocyte formula; lymphocyte 10 %, eosinophyl, 33 % decreased; neutrophyl 9.6 % increased.

Treatment with Vitamin K<sub>1</sub>+Transamin combination were more succesfull in both species and we believe this combination will be useful.

---

(\* ) Aynı adlı doktora tezinin özetidir.

(\*\*) Yrd. Doç. Dr. S. Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Bilimdalı, Konya -  
TÜRKİYE

**ÖZET :** Bu çalışma, kumarin türevi antikoagulant rodentisitlerden warfarin ile eksperimental olarak zehirlenmiş köpek ve toklularda klinik ve hematolojik tabloyu tetkik etmek ve zehirlenmelerin tedavisinde Vitamin K<sub>1</sub>'le beraber antifibrinolitik bir ilaç olan transaminin endike olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Eksperimental denemelerde toplam olarak 60 köpek, 16 toklu kullanılmıştır. Köpeklerin hepsine 24 saat aralıkla iki kez 50 mg/kg, toklulara ise bir defada 100 mg/kg warfarin ağız yoluyla verilmiştir. Bu hayvanlarda zehirlenme semptomları, kanama, pıhtılaşma ve protrombin zamanları saptanmış, kan muayenelerinde; eritrosit sayımı, lökosit sayımı, hemoglobin miktarı, hematokrit değeri ve lükosit formülü tetkikleri yapılmıştır.

Zehirlenmiş köpekler üzerinde üç çeşit tedavi uygulanmıştır a) Vitamin K<sub>1</sub>, b) Transamin, c) Vitamin K<sub>1</sub>+Transamin. Tokluların tedavisinde sadece Transamin+Vitamin K<sub>1</sub> kombinasyonu uygulanmıştır.

Zehirlenme semptomlarının başlama süresi ve şiddeti, hayvanın nevine, yaşına ve besin durumuna göre değişiklikler göstermiştir. Köpek ve toklularda zehirlenme semptomlarının şiddetlendiği dönemde normale kıyasla protrombin, pıhtılaşma ve kanama zamanları ile total lökosit sayımında önemli (P 0.001) derecede artışlar görülmüş, buna karşın eritrosit sayısında, hemoglobin miktarında ve hematokrit değerinde önemli derecede (P 0.001) artışlar görülmüş, buna karşın eritrosit sayısında, hemoglobin miktarında ve hematokrit değerinde önemli derecede (P 0.001) azalma saptanmıştır.

Köpek ve toklularda formül lökosit oranlarında da değişimler tespit edilmiş, lenfosit oranında %10, eosinofil oranında %33 azalma, neutrofil granulosit oranında ise %9.6 artış saptanmıştır.

Warfarinle zehirlenen köpek ve tokluların sağıtımında Transamin+Vitamin K<sub>1</sub> kombinasyonu diğer tedavi gruplarından daha başarılı sonuçlar vermiştir. Pratikte bu kombinasyonun yararlı olacağı kanısındayız.

## GİRİŞ

Antikoagulant rodentisitlerden kumarin türevleri son 30-35 yıl içinde gerek insan hekimliğinde gerekse rodentlere, özellikle ev ve tarla farelerine karşı geniş çapta kullanılmaya başlamıştır. Entansif tarımın yapılmakta olduğu bölgelerde tarla zararlılarına karşı kullanılan bu rodentisitler, başta kedi ve köpeklerde olmak üzere evcil hayvanlar arasında büyük ölçüde zehirlenme olaylarına yol açmaktadır.

Kümarin türevleri; etkimeleri, kullanım kolaylıkları ve ucuz olmalarından dolayı çokca kullanılmaktadır. Bu türevler içerisinde en çok kullanılan ise sodyum warfarindir.

Başta kedi, köpek ve kanatlı hayvanlar olmak üzere diğer evcil hayvanların ve kuşların gerek kazaen gerekse kötü maksatla kullanılmalarından ötürü warfarinle zehirlenme olaylarına pratikte sıkça rastlanmaktadır.

Ev ve tarla zararlılarının kontrolünün zor olması, rodentisitlerin rastgele ve bilgisizce kullanılması nedeniyle toksikasyonlar meydana gelmektedir. Son yıllarda tarım alanlarında ve barınaklarda rodentisit ilaçların dikkatsizce kullanılmasının çevre kirliliğine neden olduğu, insan ve hayvan sağlığını tehlikeye soktuğu bildirilmektedir. Köpeklerde 200-400 mg/kg, kedilerde 19-30 mg/kg, koyunlarda 50 mg/kg miktarındaki dozların toksikasyonlara ve ölümlere neden olduğu belirtilmektedir (6, 9, 15, 16, 17).

Kümarin türevlerinin karaciğerde, protrombin, faktör VII, IX ve X'un sentezini durdurdukları, kan plazmasındaki mevcut protrombin ve pıhtılaşma faktörleri üzerinde herhangi bir etkilerinin olmadığı bildirilmektedir (8, 10, 11, 14).

Karaciğerde protrombin sentezi için Vitamin K'nın gerekli olduğu bildirilmekte (5, 10, 11, 13, 23), kümarin türevi verilen hayvanlarda philokinon oksidin aktif K<sub>1</sub>'e dönüşümünün engellendiği belirtilmektedir (5, 22).

Aynı araştırmacılar (5, 20) tarafından, protrombin, faktör VII, IX ve X'un sentezi için gerekli olan Vitamin K<sub>1</sub>'in epoksidaz redüktaz siklusuna girerek önce philokinon akside (Vit. K epoxide), sonra tekrar Vit. K<sub>1</sub>'e dönüşerek protrombin sentezini stümüle ettiği belirtilmekte ve warfarin verilen hayvanlarda philokinon oxid Vitamin K<sub>1</sub>'e dönüşmediğinden protrombin sentezinde gecikmelerin olduğu, warfarinin invivo olarak bu siklusu durdurduğu bildirilmektedir.

Kümarin türevleri ile zehirlenen hayvanlarda görülen en belirgin semptomlar, sindirim ve dolaşım sisteminde meydana gelmektedir. Bu semptomların en önemlileri; salivasyon, bulantı, kusma, enterit ve hemorajik diatezdir. Hastalık ilerledikçe; ağız, burun, rektum ve vaginada kanamalar görülmekte, gebe hayvanlarda abortlar şekillenmekte, baş boyun ve çene altında şişlikler, bacaklarda hematomlar meydana gelmektedir.

Zehirlenmenin tanısında anemnez, klinik ve laboratuvar bulgularından yararlanılmaktadır (4, 10). (F. : 10)

Blood ve ark. (8) tarafından, warfarinle zehirlenmelerde protrombin zamanının, pıhtılaşma ve kanama zamanlarından önce uzamasının erken teşhis ve prognoz açısından büyük önem taşıdığı bildirilmektedir.

Clack (12), kümarin türevleri ile zehirlenmelerde protrombin zamanının normalin 4-5 katında, Green ve ark. (16), zehirlenmenin dördüncü gününde protrombin zamanı normalin 6 katı kadar uzadığını belirtmektedir.

Tüm zehirlenme vakalarında lökositosis şekillenmekte, eritrosit sayısı, hematokrit değer ve hemogloblin miktarında azalmalar görülmektedir (2, 4, 7, 17).

Kümarin türevleriyle zehirlenmelerin tedavisinde kanamanın durdurulması ve pıhtılaşma mekanizmasının yeniden düzenlenmesi amaçlanmaktadır. Bu nedenle; kümarin türevlerinin fizyolojik antidotu olan Vitamin K<sub>1</sub> 1-5 mg/kg miktarında intravenöz ya da intramusküler olarak verilmektedir (1, 3, 4, 8, 11, 21, 23).

Yurdumuzda kümarin türevi rodentisitlerin hayvanlardaki toksik etkilerine ilişkin herhangi bir yayına rastlayamadık. Bu nedenle, bu konu üzerinde durmakta yarar gördük. Köpek ve toklularda eksperimental olarak akut warfarin zehirlenme tablosu meydana getirerek bu rodentisitlerin ne gibi klinik semptomlara yol açtığını incelemek ve zehirlenen hayvanların sağlığında yeni bir yöntem arama amacını güttük.

#### *MATERYAL ve METOD*

Denemelerde 20 dişi, 40 erkek olmak üzere toplam 60 köpek ve 16 toklu kullanılmıştır. Kullanılan hayvanlar biri kontrol, üçü tedavi ve biri de toklu olmak üzere beş gruba ayrılmıştır. Kontrol grubunda 10, tedavi gruplarında 50 köpek kullanılmış, toklular ise tek tedavi grubunda incelenmiştir.

Denemelerimizde İstanbul İlaç Laboratuvarından temin ettiğimiz kümarin türevlerinden saf sodyum warfarin kullanılmıştır. Çabuk etkimesi ve piyasada yaygın olarak kullanılması nedeniyle bu ilaç tercih edilmiştir. Warfarin, sodyum hidroksit ihtiva eden hafif alkali bir solusyonda eritilip deneme hayvanlarına sonda ile içirilmiştir. Denemeye alınan köpeklerden 7 tanesine sonda yutturulamamış, bu hayvanlara warfarin et içine konularak yedirilmiştir. Köpeklere günde 50 mg/kg olmak üzere iki gün ard arda toplam 100 mg, toklulara ise bir defada 100 mg/kg'lık doz warfarin verilmiştir.

### 1 - Klinik Muayeneler

Denemede kullanılan hayvanlar, denemeye alınmadan önce genel kontrolden geçirilmiş, sağlıklı olmayanlar deneme dışı bırakılmıştır. Denemeye alınan hayvanların tümü zehir verilmeden önce bir gün süreyle klinik kontrol altında tutulmuş, beden ısıları, nabız, solunum sayıları ve beden ağırlıkları ölçülmüştür. İlk zehirlenme semptomlarının başlama günü, semptomların nitelikleri ve klinik tablodaki gelişmeler kaydedilmiştir.

### 2 - Laboratuvar Muayeneleri

Warfarin verilmeden önce, warfarin verildikten sonra ve tedaviden sonraki iyileşme gününe dek hergün denemeye alınan hayvanlardan kan alınmış, yöntemlerine göre; protrombin, pıhtılaşma ve kanama zamanları, eritrosit, lökosit formülü, lökosit sayımları, hematokrit ve hemoglobin miktarları ölçülmüştür.

### 3 - Tedavi Uygulamaları

Hayvanlar zehir verildikten sonra dikkatle kontrol edilmiş, ilk zehirlenme semptomları görüldüğünde müdahale edilmeyip, semptomların şiddetlenmesi beklenmiştir. Hayvanın hayatının tehlikeye düştüğü anlaşıldıktan sonra tedaviye başlanmıştır. Tedavi amacıyla; Vitamin K<sub>1</sub>, Transamin ve bu iki ilacın kombinasyonu kullanılmıştır.

Vitamin K<sub>1</sub> literatürde de belirtildiği gibi kümarin türevi antikoagulant rodentisitlerin fizyolojik antidotudur. Bu özelliğinden dolayı, tedavide ilk planda yalnız başına Vitamin K<sub>1</sub> uygulanmıştır. Toplam 20 köpek Vitamin K<sub>1</sub>'le tedavi edilmiştir.

Denemelerimizde «Roche» firmasının «Konaktion» adlı Vit. K<sub>1</sub> preparatı kullanılmıştır. Zehirlenme semptomlarının en şiddetli olduğu ve protrombin zamanının normalin 6 - 7 katı kadar uzadığı dönemde 5 mg/kg Vitamin K<sub>1</sub> intramüsküler olarak verilmiştir. İlaç tatbikinden dört saat sonra protrombin zamanı ölçülmüş, ertesi gün hayvanın genel durumu, klinik belirtileri, kan muayeneleri ve protrombin zamanı yeniden kontrol edilmiştir. Klinikmen iyileşme görülmeyen ve protrombin zamanı normale dönmeyenlere tekrar aynı dozda Vitamin K<sub>1</sub> uygulanmıştır.

Traneksamik asitin antifibrinolitik etkisinden yararlanmak amacıyla tedavi denemelerinde «Fako» firmasına ait «Transamin» isimli preparat kullanılmıştır.

Hayvanlara zehirlenme semptomlarının şiddetli olduğu ve protrombin zamanının uzadığı anda (ortalama 80 sn.) 10 mg/kg transamin intramüsküler yolla verilmiştir.

Transamin+Vitamin K<sub>1</sub> tedavi grubu ile toplam 20 köpek ve 16 toklu denemeye alınmıştır. Tedaviye başlama kararı, önceki gruplarda olduğu gibi zehirlenme semptomlarının şiddetli, hematolojik bulgular ve protrombin zamanı esas alınarak verilmiştir.

### SONUÇLAR

Köpeklerde kullandığımız 50 mg/kg miktarındaki tek doz warfarin toksik etki göstermemiştir. İki gün süreyle 50 mg/kg'lık doz warfarin verilen tüm köpeklerde toksik etki görülmüştür. Aynı dozla zehirlenen 10 köpek kontrol olarak bırakılmış, bu köpekler zehirin verilmesinden sonraki üçüncü - dördüncü günde ölmüşlerdir. Warfarinle zehirlenip tedavi denemesine alınan diğer 50 köpeğin tümünde tipik zehirlenme belirtileri ve hematolojik bulgular ortaya çıkmıştır. Toklularda ise tek doz halinde verilen 100 mg/kg miktarındaki warfarin, hayvanların hepsinde toksik etki göstermiştir. Zehir verilmesini izleyen ikinci günde tüm toklularda şiddetli derecede zehirlenme belirtileri gözlenmiştir. Zehirlenme semptomlarının başlama süresi, hayvanın nevine, yaşına, cinsiyetine, besi durumuna göre farklılıklar göstermiştir.

Hayvanlarda, zehir verildikten sonraki ikinci - üçüncü günlerde, durgunluk, çevre ile ilgisizlik hali gözlenmiş, ayağa kalkmada güçlük çekme hali ve zaman zaman titremeler görülmüştür. Klinik semptomların şiddetine paralel olarak anemi derecesinde de artışlar saptanmıştır. Hayvanların yeme isteği tamamen kesilmiş, buna karşın su içme isteklerinde belirgin bir artış gözlenmiştir.

Zehirlenen hayvanların hemen hepsinde kusma reflekslerinin arttığı, arasıra da kanlı bir kusmuğun şekillendiği görülmüştür. Ağızda salivasyon artışı, burun deliklerinden önceleri müköz, semptomların şiddetlendiği dönemde ise hemorajik bir akıntının geldiği saptanmıştır. Daha sonraları burun deliklerinde köpüklü kan, solunum güçlüğü, yaş öksürük, taşikardi, belirgin derecede dahidrasyon gözlenmiştir. Ağızda pis bir koku, diş etlerinde kanamalar, larenks ve farenks bölgelerinde şiddetli ağrılar saptanmıştır. Hastalarda hemorajik enterit şekillenmiş, gaitanın bazen siyah renkte ve çamur kıvamında bazen de tamamiyle kanlı olduğu dikkati çekmiştir. Köpeklerin çoğunda hematuri görülmüş, dişilerde vulvada, erkeklerde ise prepibusium ucunda kanamalar görülmüştür. Özellikle genç hayvanlarda derinin kılsız bölgelerinde morarmalar, eklemelerde şişlikler ve enjeksiyon yerlerinde hematomlar tespit edilmiştir. Semptomların şiddetlendiği dönemde yutkunmada güçlük belirmiş ve yutkunma sırasında hayvanların kustukları gözlenmiştir. Beden ısısında belirgin bir değişiklik olmamış, ancak ölüme yakın anlarda beden ısısının nor-

malin altına düştüğü görülmüştür. Denemeye alınan bir köpekte burun mukozasında hiperkeratozise rastlanmış, ayrıca gebe bir köpekte abortus meydana gelmiştir.

Warfarinle zehirlenen toklularda görülen klinik semptomlar köpeklerdeki büyük ölçüde benzerlik göstermiştir. Köpeklerden farklı olarak toklularda hemorajik stomatitis tespit edilmiştir. Ölen hayvanların yapılan otopsilerinde vücudun hemen hemen tüm boşluklarında, dokular arasında yaygın kanamaların şekillendiği saptanmıştır.

Warfarinle zehirlenen toplam 60 köpek ve 16 tokluda zehir verilmeden önce, zehir verildikten sonra ve tedaviden sonra iyileşme gününe dek, hergün lökosit, eritrosit sayımları, mikrohematokrit değer, hemoglobin miktarı tayini, kanama, pıhtılaşma ve protrombin zamanları saptanmış sonuçlar 1 nolu çizelgede gösterilmiştir.

Köpek ve toklularda zehirlenme öncesi ve semptomların şiddetlendiği dönemde saptanan hematolojik değerler arasında tam bir paralellik görülmüş, bulunan ortalama değerler ve farklar 2 nolu çizelgede gösterilmiştir. Çizelgede görüldüğü gibi, tedaviye başlangıç gününde köpek ve toklularda; kanama, pıhtılaşma ve protrombin zamanlarında normale kıyasla (P 0.001) güven eşiğinde bir artış saptanmıştır. Her iki grupta da total lökosit sayısında belirgin derecede artış (P 0.001), eritrosit sayısında, hemoglobin miktarı ve hemtokrit değerlerde (P 0.001) güven eşiğinde bir azalma görülmüştür.

Köpek ve tokluların formül lökosit oranlarında değişimler saptanmış, bu değişimler çizelge 3'de gösterilmiştir. Çizelgede de görüleceği gibi iki grupta da lenfosit ve eozinofil yüzdelerinde (P 0.001) güven eşiğinde azalma, nötrofil granülosit oranında da (P 0.001) güven eşiğinde artma görülmüş, monosit yüzdelerinde ise istatistiki açıdan bir fark saptanamamıştır.

Deneme hayvanlarımızdan toplam 50 köpek tedaviye alınmış, bunlardan 20'sine Vitamin K<sub>1</sub>, 10'una Transamin, 20'sine de Transamin+Vitamin K<sub>1</sub> kombinasyonu uygulanmıştır.

Vitamin K<sub>1</sub> grubunda tedaviye rağmen köpeklerden 6'sı ölmüş, 14'ü ise iyileşmiştir. İyileşen hayvanlardan 4'üne tek doz Vitamin K<sub>1</sub> etkili olmuş, geri kalan 10 köpekte ise 24 saat sonra ikinci bir dozun tekrarlanması gerekmiştir.

Transamin grubunda 10 köpek denemeye alınmış, bunlardan biri tedaviye rağmen kurtarılamamış, geri kalan 9 hayvandan 7'sine tek dozun, ikisine de ikinci bir dozun verilmesi gerekmiştir.

Vitamin K<sub>1</sub>+Transamin grubunda ise 20 köpek denemeye alınmış, bunlardan yalnız bir tanesi ölmüş geri kalan 19 hayvana da ikinci bir doza gereksinim duyulmamıştır.

Toklularda ise ekonomik nedenlerden, köpeklerin tedavisinde en başarılı sonucu veren Vitamin K<sub>1</sub>+Transamin kombinasyonu uygulanmıştır. Tedaviye alınan 16 tokludan 15'i tek dozla iyileşmiş birisi tedaviyi izleyen gece ölmüştür.

Çizelge 4'de görüldüğü gibi tedaviye alınan tüm gruplarda, tedaviye başlangıç günü saptanan protrombin, pıhtılaşma, kanama zamanları, hemoglobin miktarı ve hematokrit değerler ile kontrol grubunda ölüm günü saptanan aynı değerler arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Buna karşın tedaviye başlangıç gününde normal değerlere kıyasla protrombin, pıhtılaşma ve kanama zamanlarında (P 0.001) güven eşiğinde artış, hemoglobin ve hematokrit değerlerde (P 0.001) düzeyinde belirgin bir azalma meydana gelmiştir.

Tedaviden 24 saat sonra protrombin, pıhtılaşma ve kanama zamanları normale dönmüş, bu değerlerle normal değerler arasındaki farkın önemsiz olduğu saptanmıştır. Hematokrit ve hemoglobin miktarlarında belirgin bir değişiklik görülmemiştir.

Klinik gözlem ve laboratuvar bulgularından elde ettiğimiz sonuçlara göre köpeklere uygulanan üç tedavi grubundan Transamin+Vitamin K<sub>1</sub> kombinasyonunun diğerlerine oranla daha etkili olduğu saptanmış, bu durum yapılan varyasyon analizleriyle de teyid edilmiştir.

#### TARTIŞMA

Kümarin türevlerinin tekrarlanan düşük dozlarının, çok miktardaki tek dozlardan daha etkili olduğu bildirilmektedir (1, 11, 14). Kimi araştırmacılar (13, 14, 19) tarafından 50 mg/kg miktarındaki dozun hafif zehirlenme semptomları meydana getirdiği fakat öldürücü olmadığı belirtilmektedir. Köpekler üzerinde uyguladığımız 50 mg/kg'lık tek dozun klinikman zehirlenmelere neden olmadığını, semptomların oluşabilmesi için aynı dozun 24 saat sonra tekrarlanması gerektiğini saptamış bulunmaktayız.

Toklularda toksik ve letal doz konusunda herhangi bir yayına rastlamadık. Ancak sığır ve koyunların 50 mg/kg miktarındaki doza dayanıklı oldukları bildirilmektedir. Biz denemelerimizde 100 mg/kg miktarındaki dozun toklularda şiddetli zehirlenme semptomlarının oluşumuna neden olduğunu gözledik.

Çok sayıda araştırmacı (10, 11, 14, 15) tarafından belirtildiği gibi, denemelerimizde de zehirin alınmasından zehirlenme semptomlarının başlamasına kadar geçen süre köpeklerde üç-dört gün olmuş, toklularda ise zehir verildikten sonraki ikinci güne rastlamıştır.

Green ve ark. (16) tarafından zehirlenmenin üçüncü-dördüncü günlerinde köpeklerde protrombin zamanının normalin ( $9.8 \pm 0.5$ ) 6 katına



(51.7±22), Scott ve ark. (21), klinik semptomların şiddetlendiği dördüncü günde protrombin zamanının 60 saniyeye, Bark ve ark. (4), klinik semptomların şiddetli olduğu anda protrombin zamanının 47 saniyeye çıktığını saptamış ve bu değerlerde tedaviye başladıklarını belirtmektedirler. Bu değerlerin denemelerimizde zehirlenmenin en şiddetli olduğu anda (tedaviye başlangıç) saptanan değerlerden daha düşük olduğu görülmektedir. Tarafımızdan saptanan protrombin zamanının yüksek oluşu, semptomların; hayvanın hayatını tehlikeye sokacak derecede artmasını bekledikten sonra tedaviye başlamamızdan ileri gelmektedir. Pıhtılaşma zamanındaki artış, Sekeles ve ark. (25) tarafından bildirilen değere yakındır. Biz, denemelerimizde protrombin zamanının normalin (10.1±1.2) 8 katına (80.8±10.2) saniyeye, pıhtılaşma zamanının da normalin (4.5±1.2 dakika) 5 katına (21.7±1.7) dakikaya ulaştığını saptadık ve tedaviye bu değerlerde başladık.

Green ve ark. (17), zehirlenme semptomlarının şiddetlendiği günde protrombin ve pıhtılaşma zamanları arasında (P 0.001) güven eşiğinde bir ilişkinin mevcut olduğunu bildirmektedirler. Bizim denemelerimizde de zehirlenme semptomlarının şiddetlendiği dönemde protrombin ve pıhtılaşma zamanları arasında (P 0.001) düzeyinde önemli bir ilişkinin varlığı saptanmıştır. Bunun yanında protrombin - kanama, pıhtılaşma - kanama zamanları ve hemoglobun miktarı - hematokrit değer arasında da önemli (P 0.001) düzeyinde bir ilişkinin mevcut olduğu görülmüştür.

Zehirlenme semptomlarının şiddetlendiği anda; hemoglobun miktarı, hematokrit değer ve eritrosit sayısında önemli derecede düşüş görülmüş, buna karşılık total lökosit sayısında belirgin bir artış saptanmıştır. Bu bulgular diğer araştırmacıların (4, 7, 23) bulgularıyla uyum göstermektedir.

Tarafımızdan toklularda saptanan klinik semptomlar, Cioloca ve arkadaşlarınca (11), belirtilen sürede (24 - 48 saat) meydana gelmiş ve aynı araştırmacı tarafından bildirilen, anoreksi, taşikardi, burun akıntısı, kanlı ishal, hemorojik stomatit, hafif beden ısısı artışı ve nefritis gibi klinik semptomların tümünün oluştuğu gözlenmiştir. Aynı araştırmacı ve ark. (11), koyunlarda Vitamin K tedavisinin sonuç vermediğini ve 70 koyunun kurtarılamıyarak öldüklerini belirtmektedir. Biz denemelerimizde, köpeklerde en başarılı sonucu veren Transamin+Vitamin K<sub>1</sub> kombinasyonunu denedik ve 16 tokludan 15'ini bu kombinasyonla sağittık. Bu tedavi grubu ile koyunlarda %93.7 oranında başarı sağladık.

Sonuç olarak kümarin türevleri ile zehirlenmelerde protrombin zamanının tayini, zehirlenmenin teşhis ve prognozu açısından büyük önem taşımaktadır. Bu türevler ile zehirlenmelerde klasik tedavide kullanılan Vitamin K<sub>1</sub>'e ilaveten antifibrinolitik bir ajanın kullanılması iyileşme oranını belirgin bir derecede artırmaktadır.

Çizelge 1- Köpek ve Toklularda Ortalama Hematolojik Değerler

Hayvan Nevi	Kanama Zamanı (dk)	Pıhtılaşma Zamanı (dk)	Protrombin Zamanı (Sn)	Eritrosit 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	Lökosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Hemoglobin gr %	Hematokrit % mm	Gün
Köpek	2.7 ± 0.1	4.5 ± 1.2	10.1 ± 1.2	4.06 ± 0.50	8.70 ± 0.76	9.6 ± 0.9	34.8 ± 2.3	0
	3.8 ± 0.8	6.3 ± 0.4	12.8 ± 1.3	4.14 ± 0.58	9.70 ± 0.75	9.3 ± 0.9	35.9 ± 2.2	1
	5.8 ± 0.8	8.1 ± 2.7	18.1 ± 5	3.78 ± 0.37	10.10 ± 1.11	9.3 ± 0.9	33.1 ± 1.6	2
	10.6 ± 3.9	15.1 ± 5.7	35.2 ± 5	3.49 ± 0.29	11.66 ± 0.66	8.2 ± 0.5	30.4 ± 2.4	3
	18.3 ± 5.3	21.7 ± 1.7	80.8 ± 10	3.39 ± 0.87	15.19 ± 1.3	6.9 ± 0.9	25.4 ± 4.5	4*
	3.8 ± 0.1	5.5 ± 0.3	11.1 ± 0.7	3.05 ± 0.24	13.60 ± 1.0	8.3 ± 0.2	26.8 ± 4.6	5
TOKLU	2.6 ± 0.1	4.1 ± 0.2	12.5 ± 1.2	5.47 ± 0.60	7.74 ± 0.63	7.1 ± 0.8	25.6 ± 2	0
	9.4 ± 0.9	12.3 ± 2	33.6 ± 5.2	5.47 ± 0.60	12.35 ± 0.61	6.4 ± 0.7	22.6 ± 2	1
	15.4 ± 1	20.3 ± 1.2	71.3 ± 8	4.84 ± 0.30	16.45 ± 0.58	5.4 ± 0.7	19.9 ± 1	2*
	3.4 ± 0.8	4.6 ± 0.4	14.4 ± 1.4	4.76 ± 0.36	12.60 ± 0.98	5.9 ± 0.9	21.1 ± 2	3

\* : Tedaviye başlangıç günü

Çizelge 2 - Köpek ve Toklularda Zehirlenme Öncesi ve Tedaviye Başlangıç Gününde Hematolojik Değerler

Hayvan Nevi	Hematolojik Değerler	Zehirlenme Öncesi	Tedaviye Başlangıç	Farkların Önemliliği
KÖPEK	Kanama Zamanı (dk)	2.7	18.3	Önemli (P 0.001)
	Pıhtılaşma Zamanı (dk)	4.5	21.7	Önemli (P 0.001)
	Protrombin Zamanı (sn)	10.1	80.8	Önemli (P 0.001)
	Eritrosit $10^6/\text{mm}^3$	4.6	3.39	Önemli (P 0.001)
	Lökosit $10^3/\text{mm}^3$	8.70	15.19	Önemli (P 0.001)
	Hemoglobin Miktarı	9.6	6.9	Önemli (P 0.001)
	Hematokrit Değer	34.1	25.2	Önemli (P 0.001)
TOKLU	Kanama Zamanı (dk)	2.6	15.4	Önemli (P 0.001)
	Pıhtılaşma Zamanı (dk)	4.1	20.3	Önemli (P 0.001)
	Protrombin Zamanı (sn)	12.5	71.3	Önemli (P 0.001)
	Eritrosit $10^6/\text{mm}^3$	5.47	4.84	Önemli (P 0.001)
	Lökosit $10^3/\text{mm}^3$	7.74	16.45	Önemli (P 0.001)
	Hemoglobin Miktarı	6.5	5.4	Önemli (P 0.001)
	Hematokrit Değer	24.4	19.9	Önemli (P 0.001)

Çizelge 3 - Köpek ve Toklularda Zehirlenme Öncesi ve Tedaviye Başlangıç Günlerinde Formül Lökosit Oranları

Hayvan Nevi	Hematolojik Değerler	Zehirlenme Öncesi	Tedaviye Başlangıç	Farkların Önemliliği
KÖPEK	Lenfosit	27.9 $\pm$ 9.6	24.2 $\pm$ 7.7	Önemli (P 0.01)
	Monosit	2.18 $\pm$ 0.1	2.09 $\pm$ 1.1	Önemsiz
	Neutrofil	61.9 $\pm$ 7.8	68.4 $\pm$ 8.9	Önemli (P 0.01)
	Eosinofil	8.11 $\pm$ 5	4.6 $\pm$ 4.2	Önemli (P 0.01)
	Bazofil	—	—	—
TOKLU	Lenfosit	60.5 $\pm$ 11	57.5 $\pm$ 12	Önemli (P 0.01)
	Monosit	1.5 $\pm$ 0.5	1.3 $\pm$ 0.2	Önemsiz
	Neutrofil	36.25 $\pm$ 10	39.4 $\pm$ 8	Önemli (P 0.01)
	Eosinofil	2.6 $\pm$ 1.2	2.1 $\pm$ 0.1	Önemli (P 0.01)
	Bazofil	—	—	—

Çizelge 4 - Köpek ve Toklularda Varyasyon Değerleri (%5'e göre)

Farkın arandığı Günler	Protr. Zamanı	Pıhtı. Zamanı	Kanama Zamanı	Hemog. Miktarı	Hematok. Değer
Kontrolların ölüm günü ile tedavi günü değerleri	0.042 <sup>-</sup>	0.095 <sup>-</sup>	0.065 <sup>-</sup>	0.031 <sup>-</sup>	0.043 <sup>-</sup>
Tedavi günü ile Normal değerler	49.3 <sup>**</sup>	24.6 <sup>**</sup>	26.8 <sup>**</sup>	15.3 <sup>**</sup>	17.2 <sup>**</sup>
Tedavi günü ile zehir verildikten sonraki birinci gün	40.8 <sup>**</sup>	20.4 <sup>**</sup>	23.5 <sup>**</sup>	14.3 <sup>**</sup>	13.4 <sup>**</sup>
Tedavi günü ile zehir verildikten sonraki ikinci gün	34.2 <sup>**</sup>	18.4 <sup>**</sup>	20.3 <sup>**</sup>	12.3 <sup>**</sup>	11.4 <sup>**</sup>
Tedavi günü ile zehir verildikten sonraki üçüncü gün	13.9 <sup>**</sup>	10.76 <sup>**</sup>	10.5 <sup>**</sup>	2.49 <sup>-</sup>	2.08 <sup>-</sup>

\*\* : Önemli (P 0.001)  
- : Önemsiz

## LİTERATÜR

- 1 - Anda, L. D. D., Flores, C. R., 1978: Protrombin time in cattle in various conditions, treated with on sistomic warfarin preparation, *Tecnica Pecuaria en Mexico*, 37, 67 - 70.
- 2 - Anda, L. D. D., Ibarra, V. F., et al., 1978: Haematological studies in cattle treated with on experimental sistemic warfarin. *Tecnica Pecuaria en Mexico*, 33, 63 - 66.
- 3 - Ashwort, B., 1974: Treatment for rodenticide poisoning *Veterinary Drug. U. K.*, 9, 9 - 18.
- 4 - Bark, H., Sekeles, E., Bargu, U., 1979: The efficacy of Vitamin K therapy in suspected anticoagulant poisoning in the dog. *Refuah Veterinarith.* 35, 4, 163 - 166.
- 5 - Bell, R. G., Matschiner, J. T., 1972: Warfarin and the inhibition of Vitamin K activity by an oxide metabolite. *Nature.* 232, 5349, 32 - 33.

- 6 - Bently, E. W., 1972: A Review of anticoagulant rodenticides in current use. *Bulletin of the World Health Organisation*. 47, 3, 275-280.
- 7 - Bhon, F. K., 1976: Dicumarol toxication in a dog. *Praktische Tierarzt*. 11, 731 - 732.
- 8 - Blood, D. C., Henderson, J. A., Radostitis, O. M., 1979: *Veterinary Medicine*. Fifth edition. Bailliere Tindal, London. 982, 923 - 1005.
- 9 - Brock, J. A., 1977: Vacor Poisoning in the cat. *Animal Health Association*. 81, 339 - 340.
- 10 - Carson, T. L., 1977: Diagnostik Problems of Anticoagulant Rodenticide Toxicosis. *Proceeding of the Americans Association of Veterinary Laboratory Diagnosticans*. 20, 139 - 142.
- 11 - Cioloca, T., Marsehang, F., 1972: Warfarin. Poisoning *Deutsche Tierarztliche Wochenschrift*. 79, 2, 37 - 39.
- 12 - Clark, W. T., Halliwell, E. W., 1963: The Treatment with Vitamin K Preparations of Warfarin Poisoning in dogs. *The Veterinary Record*. 75, 1210 - 1212.
- 13 - Fitzek, A. G. C., 1977: Rodenticide Intokication. *Berliner Und Munchemer Tierwechen* 90, 5, 78 - 100.
- 14 - Goodman, S. L., Gilman, A., 1968: *Anticoagulant. The Pharmacological Basis of Therapeutica*. Third edition, 1443 - 1457.
- 16 - Green, R. A., Roudebush, P., Barton, C. L., 1979: Laboratory Evulation of Coagulopathies due to Vitamin K Antagonis in the dog. *Journal of American Animal Hospital Association*. 15, 6, 691 - 697.
- 17 - Kammermanlcischer, B., 1978: Cumarin Poisoning in the dog and cat. *Schweizer Archiv für tierheilkunde*. 120, 5, 231 - 244.
- 18 - Otto, H. S., Clarence, M. F., 1979: *The Merck Veterinary Manuel*, Fifth edition, 994 - 1017.
- 19 - Robert, G. B., James, A. S., John, T. M. 1959: Mechanism of Action of Warfarin. *Biochemistry* 11, 10, 1979.
- 20 - Schaer, M., Henderson, C., 1980: Suspected Warfarin Toxicosiz in a Dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 176, 6, 535 - 536.
- 21 - Scott, E. A., Sandler, G. A., Byars, T. D., 1979: Warfarin: Effects on Anticoagulant, Hematologic and Blood Enzyme Values in normal Ponies. *American Journal of Veterinary Research*. 40, 1, 146.

- 22 - Sekeles, E., Bark, H., 1979: Fatal Complication of Subinvolution of the Uterus in the Dog by Warfarin Poisoning. A Case Report. *Refuah Veterinarith.* 36, 1, 16 - 18.
- 23 - Shad, D. V., Suttie, J. W., 1972: The Effects of Vitamin K and Warfarin on rat Liver Protrombin concentrations. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 150, 1, 91 - 95.