

FARELERDE İVERMEKTİNLE ZEHİRLENMELERDE SAĞALTIM DENEMELERİ

THERAPEUTIC APPLICATIONS IN IVERMECTIN IN POISONING IN MICE

Ali Bilgili * Sezai Kaya ** Ender Yarsan ***

ÖZET

Bu çalışmada 0.8-30 mg/kg arasında değişen miktarlarda farelere verilen ivermektinle zehirlenme hallarında kafein ve neostigminin klinik olarak antidotal etkisi incelendi. Deri altı yolla kafein 10 mg/kg ve neostigmin 0.025 mg/kg dozlarında uygulandı. Denemeler sonucunda kafeinin daha etkili olduğu sonucuna varıldı.

SUMMARY

In this study, antidotal effects of caffeine and neostigmine were investigated clinically in mice poisoned with ivermectin used in doses of 0.8 to 30 mg/kg body weight. Caffeine and neostigmine were given subcutaneously at dose level of 10 mg/kg and neostigmine 0.025 mg/kg body weight respectively. It was concluded from the experiments that caffeine was more effective than neostigmine.

GİRİŞ

Streptomyces avermitilis kültürlerinden avermektinler diye bilinen bir dizi antibiyotik elde edilmiştir; bunlardan en az %80 oranında 22,23- dihidro avermektin B_{1a} (H₂HB_{1a}) ve en çok %20 oranında 22,23-dihidro avermektin B_{1b} (H₂B_{1b}) içeren karışım ivermektin ismiyle bilinir (1, 15, 19,). Makrosiklik lakton yapılı bir madde olan ivermektin, şerit ve kelebekler dışında, evcil ve yabani hayvanlardaki önemli iç ve dış parazitlere karşı son derece etkilidir (6, 11, 14, 19). İlacın iç ve dış parazitlere yönelik etkisi bunlarda sinirsel iletimde önemli görev alan gamma-amino butirik asit (GABA) görevini bozmasıyla ilgilidir; şerit ve kelebeklerde bu sistem önemsiz olduğundan, ivermektin de dahil, avermektinler bunlarda etkisizdir (2, 16, 17).

* Veteriner Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı-Ankara.

** Veteriner Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı-Ankara.

*** A.Ü. Veteriner Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı-Ankara.

Kabul Tarihi, Haziran 1996

Doz aşımı veya aşırı duyarlılık sebebiyle evcil hayvanlarda oluşan zehirlenme belirtileri ya da istenmeyen etkiler de ilacın GABA'ya benzer etki oluşturmasıyla ilgilidir (7, 16, 17, 19). İvermektin sağaltım indeksi son derece geniş bir ilaçtır; sığırlarda bu 30-40 arasındadır (8, 19).

Yalnız, ilaca gerek ırk duyarlılığı ve gerekse de aşırı duyarlılık sebebiyle özellikle Collie'ler olmak üzere, bir çok köpek ırkı ve kedilerde zehirlenmelerle karşılaşmaktadır (10,18). Bilhassa Collie'lerde olmak üzere, bu duyarlılık doza bağlıdır ve bu madde genellikle 100 µg/kg'a kadar güvenle kullanılabilirken, 150 mg/kg dozda ölüm oluşabilmektedir (4,17). Kullanılan doz bu miktarı geçtiğinde, ilaç kan-beyin engelini kolay geçtiği ve böylece ilaç beyinde biriktiği için zehirlenmeler oluşmaktadır. İvermektinle zehirlenmelerde antidot olarak farmakolojik (pentilentetrazol, pikrotoksin gibi) veya fizyolojik (kafein, neostigmin gibi) antidotlardan yararlanılabilir (9,13).

Bu çalışmada, ivermektinle zehirlenme hallerinde etki şekli dikkate alınarak, kafein ve neostigmin gibi fizyolojik antidotların yararlı olabilecekleri düşünülmüş ve etkilerinin klinik olarak farelerde incelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Kimyasal maddeler ve çözeltiler

a. Neostigmin metil sülfat (prostigmin ampul, 0.5 mg/1 ml/ampul, Roche).

İnjesiyonluk neostigmin çözeltisi (1 µg/ml): 0.5 mg/ml'lik Prostigmin çözeltisinden 0.2 ml alınıp fizyolojik tuzlu su ile 100 ml'ye ulaştırılarak hazırlandı.

b. İvermektin (İvomec inj. çözelti, 10 mg/ml, 50 ml/şişe, Topkim).

İnjesiyonluk yoğun ivermektin çözeltisi: Bu amaçla doğrudan İvomec inj. çözeltisi kullanıldı.

İnjesiyonluk seyreltik ivermektin çözeltisi (1 mg/1ml): 10 mg/ml'lik çözeltiden 10 ml alınıp, fizyolojik tuzlu su çözeltisi ile 100 ml'ye ulaştırılarak hazırlandı.

c. Kafein (Kafein inj. çözelti, 250 mg/ml, 10 ml/şişe, Eczacıbaşı).

İnjesiyonluk kafein çözeltisi (2 mg/ml): 250 mg/ml'lik çözeltiden 0.8 ml alınıp, fizyolojik tuzlu su ile hacmi 100 ml'ye ulaştırıldı.

d. Fizyolojik tuzlu su çözeltisi (%0.9'luk, Baxter).

Çözeltiler + 4°C'de tutuldu ve 3 gün arayla, taze olarak hazırlandı.

Hayvanlar

Çalışma 35±5 g ağırlıklarında 5 aylık New Zealand ırkı 96 farede gerçekleştirildi. Fareler, Tablo 1'de verildiği gibi, 8 hayvanlık 12 gruba ayrıldı.

Tablo 1. Kontrol ve deneme grupları ile ilaç dozları.

Gruplar	İlaç uygulaması
Grup 1	Deri altı (DA), 0.8 mg ivermektin/kg
Grup 2	DA, 3.2 mg ivermektin/kg
Grup 3	DA, 12.8 mg ivermektin/kg
Grup 4	DA, 30 mg ivermektin/kg
Grup 5	DA yolla, 0.8 mg/kg dozda ivermektini takiben 2 ve 8 saat sonra 2 kez 10 mg/kg dozda kafein
Grup 6	DA yolla, 3.2 mg/kg dozda ivermektini takiben Grup 5'deki uygulama
Grup 7	DA yolla, 12.8 mg/kg dozda ivermektini takiben Grup 5'deki uygulama
Grup 8	DA yolla, 30 mg/kg dozda ivermektini takiben Grup 5'deki uygulama
Grup 9	DA yolla, 0.8 mg/kg dozda ivermektini takiben 2 ve 8 saat sonra 2 kez 25 µg/kg dozda neostigmin
Grup 10	DA yolla, 3.2 mg/kg dozda ivermektini takiben Grup 9'daki uygulama
Grup 11	DA yolla, 12.8 mg/kg dozda ivermektini takiben Grup 9'daki uygulama
Grup 12	DA yolla, 30 mg/kg dozda ivermektini takiben Grup 9'daki uygulama

İlaç uygulama

Tüm gruplarda DA yolla verilen ilaç hacmi 0.25 ml olacak şekilde ayarlandı. Tablo 1'de verilen Grup 1.4 kontrol grupları olacak şekilde tutuldu; bunlardan Grup 1 ve 2'ye 1 mg/ml'lik; Grup 3 ve 4'e de 10 mg/ml'lik ivermektin çözeltisinden 0.8-30 mg/kg dozlarda ivermektin DA yolla uygulandı. Grup 5-8 ivermektin + kafein çalışma grubu olarak tutuldu; Grup 1-4'de belirtildiği gibi ivermektinin uygulanmasını takiben, 2 ve 8 saat sonra DA yolla 25 µg/kg (1 µg/40 g) dozda neostigmin injekte edildi.

Klinik inceleme

Çeşitli dozlarda ivermektin uygulamasını takiben hayvanlar 24 saat süreyle yakın gözlem altında tutuldu; 15 ve 60'ncü dakika ile 2, 8, 12 ve 24'üncü saatlerde hayvanlar ataksi, tremor, yürüyüş bozukluğu, çırpınmalar, şuur kaybolması ve benzeri MSS ve davranış bozukluğu belirtileri ile ölüm oluşması bakımından incelendi.

BULGULAR

İvermektinin 0.8 mg/kg ve 3.2 mg/kg dozlarda verildiği Grup 1,2,5,6,9 ve 10'daki hayvanlarda herhangi bir zehirlenme belirtisi ile karşılaşılmasıdır.

Grup 3,7 ve 11'de ivermektin (12.8 mg/kg dozda) verilmesinden sonra 15'inci dakikadan başlayarak hayvanlarda başta tremorlar ve yürüyüş bozuklukları olmak üzere, MSS'ne ilişkin belirtiler dikkat çekmiştir. Grup 3'de 12'nci saatte 1 ve

24üncü saatte de 6 fare olmak üzere ölüm meydana gelmiştir. İvermektini takiben 2nci saatte kafein ve neostigmin verilmesini takiben grup 7 ve 11'deki hayvanlarda klinik belirtiler kaybolmuş ve her iki grupta da ölüm kaydedilmiştir.

Grup 4,8, 12'deki farelerde 15 inci dakikadan başlayarak tremorlar; 30uncu dakikadan sonra şuursuzluk; 2nci saatte de yürüyüş bozukluğu dikkat çekmiştir. Grup 4'te bulunan farelerden 4'ü 12nci ve 4'ü de 24üncü saatte; ayrıca Grup 12'deki farelerden 5'i 12nci saatte ölmüştür. Grup 8'de özellikle 8inci saatten sonra olmak üzere tüm klinik belirtiler tedricen kaybolmuştur; Grup 8'de herhangi bir ölümle karşılaşmamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

İvermektin gerek uygulama kolaylığı ve gerekse de geniş etki spektrumlu olması dolayısıyla yaygın şekilde kullanılır. İlaç ağızdan, deriye dökme veya damlatma ve DA injeksiyonla verildiğinde, diğer ilaçlara dirençli olanlar da dahil, mide-barsak ve akciğer kıl kurtları ile bunların çeşitli gelişme dönemlerindeki larvalarına, kalp kurtlarına, bit, pire, uyuz ve nokra etkenlerine karşı son derece etkilidir (3,5). İlaç genellikle at, sığır, koyun ve keçilerde kullanılır. Köpeklerde ise sadece *Drofilaria immitis*'e karşı koruyucu olarak kullanılması önerilir (15).

Ama, bu hayvanlarda diğer iç ve dış parazitlere karşı da kullanılır. Bazı köpek ırklarının ilaca olan duyarlılıkları dışında, bu türdeki hayvanlarda bazan ölen mikrofillerle ilgili olarak şok benzeri belirtilerle karşılaşmaktadır (15). İlaça aşırı derecede duyarlılık gösteren köpek ırklarının (Collie gibi) bu duyarlılığının, ilacın kan-beyin engelini kolayca geçip beyine girmesi ve geri dönüşünün de zor olması sebebiyle, beyinde uzun süre yüksek yoğunlukta kalmasından ileri geldiği sanılmaktadır (12, 17). Yalnız, Collie ırkı köpekler 0.1 mg/kg'a kadarki dozlara iyi dayanırlar; bu sebeple, kalp kurtlarına karşı koruyucu dozlarda (0.006-0.012 mg/kg ve 1 ay arayla) ilaç bunlarda da kullanılabilir.

Kurtde ve arkadaşlarınca karışık ırktan 10 köpekde yapılan bir çalışmada (9), DA yolla 10 mg/kg dozda verilen ivermektinle oluşturulan zehirlenmede, pikrotoksinin koma halindeki hayvanlarda pek yararlı olmadığı, ama koma gelişmeyen köpeklerde prognozun iyi yönde gitmesine yardımcı olduğu ortaya konulmuştur.

Normal sağaltım dozunun (köpeklerde ivermektin için 0.1-0.15 mg/kg) 5-200 katı fazla miktarda ilaç verilerek farelerde yapılan bu çalışmada, 0.8 mg/kg ve 3.2 mg/kg dozda ilaç uygulanan hayvanlarda herhangi bir zehirlenme belirtisiyle karşılaşmamıştır. 13.8 mg/kg (normal dozun 64-128 katı) dozda ilaç uygulanan hayvanlarda, 15inci dakikadan itibaren zehirlenme belirtileriyle (tremor, yürüyüş bozukluğu, çırpınmalar gibi) karşılaşmış ve 24 saat içinde farelerin 7'si ölmüştür. İvermektini takiben 2 ve 8 saat sonra 2 kez kafein ve neostigmin uygulanması

zehirlenme belirtilerinin hafiflemesine ve 8inci saatten sonra da kaybolmasına önder olmuştur; ayrıca, hayvanlarda ölüm engellenmiştir. Antidotol etkinlik bakımından bu gruplarda kafein ve neostigmin arasında belli bir ayırım görülmemiştir.

Yüksek dozda (30 mg/kg) ivermektin uygulanan grupta (Grup 4) yine 15inci dakikadan itibaren zehirlenme belirtileri (tremor, ataksi, yürüme bozukluğu, şuurun kaybolması gibi) dikkat çekmiş ve hayvanların tamamı 24 saat içinde ölmüştür. İvermektini takiben 2 ve 8 saat sonra kafein ve neostigmin verilen hayvanlarda antidotal etkinlik bakımından kafein daha etkili bulunmuştur. Zira, neostigmine rağmen grup 12'deki hayvanlarda ölüm engellenememiştir; hayvanların 3'ü 12 ve 5'i de 24 saat içinde ölmüştür. Kafein uygulanan grupta ise ölüm ile karşılaşılmanmıştır.

Bu sonuçların ışığında, ivermektinle zehirlenme hallerinde zehirlenme belirtilerinin hafifletilmesi ve önlenmesinde kafeinin son derece etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. **ALABAY, M.** (1982): Veteriner hekimlikte avermektinler ve bunların etki alanları. Vet.Hek.Dern.Derg. 42(2):37-42.
2. **AMDUR, M.A. AT ALL** (1991): Caserett and Doull's Toxicology. 4thEd.Pergamon Press, Inc. NewYork, USA.
3. **BENZ, G.W. AND ERNST, J.V.** (1981): Anthelmintic efficacy of 22,23-dihidroavermectin B₁ (Ivermectin) against gastrointestinal nematodes in calves. Amer. J.Vet.Res. 42:1409-1411.
4. **CAMPBELL, W.C. AND BLAIR, LS.** (1978): Efficacy of avermectins against Drofilaria immitis in dog. J.Helminthol. 52:308-310.
5. **EAGLESON, J.S. AND ALLERTON, G.R.** (1992): Efficacy and safety of ivermectin applied topically to cattle under field conditions in Australia. Aust. Vet. 69(6):133-134.
6. **EGERTON, J.R., AT ALL** (1979): Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: efficacy of the B_{1a} component. Antimicrob. Agents. Chemother. 15:372-378.
7. **GOODMAN, G. AT ALL** (1991): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8thEd. Pergamon Press, Inc/New York, USA.
8. **KILGORE, R.L. AT ALL** (1983): Response of horses to repeated intramuscular injections of ivermectin. Vet.Med.Small.Anim.Clin.78:1894-1897.
9. **KURTDEDE, A. VE ARK.** (1992): Köpeklerde deneysel ivermektin toksikasyonunda picrotoxin kullanımı. Ankara Üniv.Vet.Fak.Derg. 39(1-2):201-206.
10. **KURTDEDE, A. VE ARK.** (1990): Köpeklerde deneysel ivermektin toksikasyonu. Ankara Üniv.Vet.Fak.Derg. 37(3):5:9-608.
11. **LYONS, E.T. AT ALL** (1980): Antiparasitic activity of ivermectin in critical tests in equids. Amer. J.Vet.Res. 41:2069-2072.

12. MANGER, B.R. (1992): Anthelmintics 413-548. Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. Fifth Edition In: G.C. Brander, D.M.Pugh, R.J.Bywater and W.L.Jenkins (Eds). Bailliere Tindall, London.

13. MELLIN, T.N. AT ALL (1983): Postsynaptic inhibition of invertebrate neuromuscular transmission by avermectin B_{1a}. Neuropharmacology. 22:89-96.

14. OSTLIND, D.A. AT ALL (1979): Insecticidal activity of the antiparasitic avermectins. Vet.Rec. 105:168.

15. PLUMB, D.C. (1991): Veterinary Drug Handbook. Pocket Edition. Pharma Vet Publishing, USA.

16. PONG, S.S. AND WANG, C.C (1982): Avermectin B_{1a} modulation of gamma-aminobutyric acid receptors in rat brain membranes. J.Neurochem. 38:375-379.

17. ROBERSON, E.L. (1988): Chemotherapy of parasitic diseases: Introduction and antinematodal drugs. 877-927. In:M.H.Booth and L.E.Mc Donald(Eds): In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 6th Edition. Iowa State Universty Press, Ames, Iowa.

18. SEWARD, R.L. (1983): Reactions in dog given ivermectin. J.Amer. Vet. Med. Assoc. 183:493.

19. KAYA, S. (1994). Spesiyaliterin kısa tanımı. 41-356. İçinde:Y. Şanlı ve S.Kaya (1994). Veteriner İlaç Rehberi ve Uygulamalı Bilgiler El Kitabı. Medisan Yayınevi, Yayın No 15, Ankara