

Oksfendazol, oksiklozanid ve oksfendazol-oksiklozanid kombinasyonunun koyun ve keçilerde biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerine etkileri

Zeynep Özdemir Kütahya¹, Sinan Kandır², Çağrı Avci³

¹Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ceyhan Veteriner Fakültesi, Çukurova Üniversitesi, Adana, TÜRKİYE

²Fizyoloji Anabilim Dalı, Ceyhan Veteriner Fakültesi, Çukurova Üniversitesi, Adana, TÜRKİYE

³Viroloji Anabilim Dalı, Ceyhan Veteriner Fakültesi, Çukurova Üniversitesi, Adana, TÜRKİYE

Anahtar Kelimeler:

biyokimyasal
hematolojik
koyun
keçi
oksfendazol
oksiklozanid
yan etki

Key Words:

biochemical
goat
hematological
oxfendazole
oxyclozanide
sheep
side effect

Received : 02.03.2022
Accepted : 26.05.2022
Published Online : 31.08.2022
Makale Kodu : 1081957

Sorumlu Yazar:
S KANDIR
(sinankandır@cu.edu.tr)

ORCID
Z. ÖZDEMİR-KÜTAHYA : 0000-0002-3245-7975
S. KANDIR : 0000-0002-8404-7994
Ç. AVCI : 0000-0002-7762-2874

Araştırmanın özeti sözlü olarak 6th International Congress on Applied Biological Science, 8-9 Aralık 2021 tarihinde çevrimiçi olarak sunulmuştur.

ÖZ

Mevcut araştırmada sağlıklı koyun ve keçilere oral yolla oksfendazol, oksiklozanid ve oksfendazol-oksiklozanid kombinasyon uygulamasının, farklı zamanlarda biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma, ilaç uygulamaları arası 21 gün olmak üzere üç periyotta çapraz dizayna göre tasarlanmıştır. İlaç uygulamaları klinik olarak sağlıklı oldukları belirlenen, 1-3 yaşta, dişi, İvesi koyun (n=6) ve Alpin keçi (n=6) ırkı üzerinde gerçekleştirilmiştir. Koyun ve keçilere oral yolla 7.5 mg/kg oksfendazol, 15 mg/kg oksiklozanid ve oksfendazol-oksiklozanid (7.5 mg/kg-15 mg/kg) kombinasyonu uygulanmıştır. Kan örnekleri ilaç uygulamalarından önce (0.saat, kontrol) ve sonraki 8., 24., 72. saat ile 7. günde alınmıştır. Biyokimyasal parametrelerden albümin, alkalen fosfataz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, kolesterol, trigliserid, total protein, kan üre nitrojen, kreatinin değerleri otoanalizator cihazında belirlenmiştir. Hematolojik parametrelerden alyuvar sayısı, hemoglobin, hematokrit, ortalama hücresel hacim, ortalama korpüsküler hemoglobin, ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu, akyuvar sayısı, lenfosit, monosit, % granülosit, % lenfosit, % monosit ve % eritrosit dağılım genişliği değerleri kan hücresi sayım cihazında ölçülmüştür. İlaç grupları ve zamana bağlı olarak hematolojik ve serum biyokimya parametrelerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçlar koyun ve keçilere oral yolla, 7.5 mg/kg oksfendazol ve 15 mg/kg oksiklozanid tek veya kombine olarak uygulandığında hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin fizyolojik sınırlarda olduğunu ve klinik olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Effects of oxfendazole, oxyclozanide and oxfendazole-oxyclozanide combination on biochemical and hematological parameters in sheep and goats

ABSTRACT

In the present study, it was aimed to determine the effect on biochemical and hematological parameters in blood samples taken at different times after oral administration of oxfendazole, oxyclozanide and oxfendazole-oxyclozanide combination to healthy sheep and goats. The study was designed according to the crossover design in three periods with 21 days between drug administrations. Drug administrations were carried out on healthy females, 1-3 years old Awassi sheep (n=6) and Alpine goats (n=6). Sheep and goats were administered orally, 7.5 mg/kg oxfendazole, 15 mg/kg oxyclozanide and oxfendazole-oxyclozanide (7.5 mg/kg-15 mg/kg) combination. Blood samples were taken before drug administration at 0 (pre-treatment) and 8, 24, 72. hours and 7 days post dosing. Among the biochemical parameters, albumin, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, cholesterol, triglyceride, total protein, blood urea nitrogen, creatinine values were determined in an autoanalyzer. Among the hematological parameters, red blood cells, hemoglobin, hematocrit, mean cellular volume, mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration, white blood cells, lymphocyte, monocytes, granulocyte %, lymphocyte %, monocyte % and red cell distribution width % values were measured in the blood cell counter. No significant difference was found in hematological and serum biochemical parameters depending on drug groups and time. These results show that when 7.5 mg/kg oxfendazole and 15 mg/kg oxyclozanide are administered orally to sheep and goats alone or in combination, hematological and biochemical parameters are within physiological limits and have no clinically significant effect.

GİRİŞ

Benzimidazol grubu antelmentikler, veteriner ve beşerî hekimlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Benzimidazol bileşiklerinin terapötik indeksinin geniş olması, dünya çapında başarılı ve

yaygın kullanımlarında önemli bir faktördür (Campbell, 1990). Oksfendazol (OFZ), antelmentik etkinliği yüksek benzimidazolollerdendir. Özellikle koyun ve keçilerde akciğer ve mide-bağırsak kurtlarına karşı etkilidir, ayrıca birçok gastrointestinal nematodun larval dönemlerini de inhibe eder (Lanusse & Pri-

chard, 1993). Genel olarak benzimidazol türevi antelmentikler, tüm memeli türlerinde geniş ölçüde metabolize edilir. Birincil metabolitler genellikle oksidasyon ve hidroliz reaksiyonlarının ürünleridir ve tümü ana ilaca göre daha polar ve hidrofiliktir. Ayrıca benzimidazol antelmentiklerin detoksifikasyonunda faz II konjugasyon reaksiyonları oldukça önemlidir; oksidize ve

hidrolize metabolitler polaritelerini artırmak için glukuronid ve/veya sülfat ile konjuge edilir; bu da idrar veya safra yoluyla atılımı kolaylaştırır (Lanusse & Prichard, 1993). OFZ'nin fenbendazole dönüşümü tersine çevrilebilir. OFZ'nin fenbendazole indirgenmesi gastrointestinal sistemde meydana gelirken, fenbendazolün OFZ'ye S-oksidasyonu esas olarak karaciğerde

Tablo 1. Koyunlara oral yolla, tek doz oksfendazol (OFZ, 7.5 mg/kg), oksiklozanid (OCZ, 15 mg/kg) ve oksfendazol-oksiklozanid kombinasyonu (OFZ-OCZ, 7.5 mg/kg-15 mg/kg) uygulandıktan sonra hematolojik parametreler üzerine etkileri (Ortalama \pm SS)
Table 1. Effects on hematological parameters after oral administration of a single dose of oxfendazole (OFZ, 7.5 mg/kg), oxy-clozanide (OCZ, 15 mg/kg) and oxfendazole-oxy-clozanide combination (OFZ-OCZ, 7.5 mg/kg-15 mg/kg) to sheep (Mean \pm SD)

Parametre	İlaç Grupları	0.saat	8.saat	24.saat	72.saat	7.gün	RD*
RBC	OFZ	8.75 \pm 0.81	8.68 \pm 0.78	8.64 \pm 0.78	8.59 \pm 0.79	8.50 \pm 0.75	8-18 ($\times 10^6/\mu\text{L}$)
	OCZ	8.77 \pm 0.67	8.69 \pm 0.70	8.60 \pm 0.69	8.52 \pm 0.73	8.46 \pm 0.68	
	OFZ-OCZ	8.74 \pm 0.82	8.66 \pm 0.78	8.59 \pm 0.73	8.51 \pm 0.59	8.48 \pm 0.58	
HGB	OFZ	10.25 \pm 0.77	10.24 \pm 0.77	10.23 \pm 0.78	10.22 \pm 0.79	10.14 \pm 0.79	9-15 (g/dL)
	OCZ	10.40 \pm 0.83	10.34 \pm 0.87	10.28 \pm 0.89	10.22 \pm 0.95	10.19 \pm 0.95	
	OFZ-OCZ	10.18 \pm 0.66	10.13 \pm 0.63	10.09 \pm 0.61	10.05 \pm 0.53	10.09 \pm 0.54	
HCT	OFZ	25.86 \pm 2.02	25.69 \pm 1.96	25.66 \pm 1.97	25.63 \pm 1.98	25.45 \pm 1.96	24-49 (%)
	OCZ	26.47 \pm 3.27	26.34 \pm 3.36	26.25 \pm 3.42	26.15 \pm 3.53	26.13 \pm 3.53	
	OFZ-OCZ	25.56 \pm 1.38	25.53 \pm 1.36	25.53 \pm 1.36	25.55 \pm 1.39	25.72 \pm 1.40	
MCV	OFZ	29.63 \pm 2.06	29.71 \pm 2.05	29.80 \pm 2.02	29.93 \pm 1.97	30.03 \pm 1.93	28-40 (fL)
	OCZ	30.25 \pm 3.59	30.38 \pm 3.52	30.55 \pm 3.38	30.70 \pm 3.26	30.87 \pm 3.13	
	OFZ-OCZ	29.42 \pm 2.37	29.66 \pm 2.37	29.89 \pm 2.28	30.14 \pm 2.23	30.41 \pm 2.10	
MCH	OFZ	11.81 \pm 0.60	11.86 \pm 0.57	11.91 \pm 0.53	11.92 \pm 0.53	11.95 \pm 0.50	8-12 (pg)
	OCZ	11.88 \pm 0.73	11.92 \pm 0.70	11.95 \pm 0.68	12.00 \pm 0.63	12.04 \pm 0.60	
	OFZ-OCZ	11.58 \pm 0.57	11.63 \pm 0.56	11.69 \pm 0.55	11.74 \pm 0.54	11.81 \pm 0.53	
MCHC	OFZ	39.82 \pm 1.12	39.91 \pm 1.06	39.93 \pm 1.06	39.91 \pm 1.06	39.91 \pm 1.06	30-40 (g/dL)
	OCZ	39.58 \pm 2.35	39.56 \pm 2.34	39.45 \pm 2.24	39.41 \pm 2.21	39.31 \pm 2.15	
	OFZ-OCZ	39.88 \pm 1.56	39.73 \pm 1.60	39.58 \pm 1.54	39.43 \pm 1.53	39.29 \pm 1.46	
WBC	OFZ	6.39 \pm 2.27	6.34 \pm 2.31	6.17 \pm 2.33	5.99 \pm 2.37	5.75 \pm 2.33	4-12 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
	OCZ	6.04 \pm 1.98	6.00 \pm 1.99	5.92 \pm 2.00	5.83 \pm 2.02	5.80 \pm 2.01	
	OFZ-OCZ	5.86 \pm 2.03	5.82 \pm 2.02	5.95 \pm 2.23	5.88 \pm 2.18	5.84 \pm 2.17	
Lenfosit	OFZ	3.13 \pm 1.24	3.11 \pm 1.25	3.04 \pm 1.27	2.94 \pm 1.32	2.82 \pm 1.27	2-9 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
	OCZ	2.82 \pm 1.05	2.78 \pm 1.05	2.74 \pm 1.05	2.66 \pm 1.00	2.64 \pm 1.00	
	OFZ-OCZ	2.82 \pm 1.08	2.75 \pm 1.09	2.74 \pm 1.08	2.69 \pm 1.05	2.65 \pm 1.01	
Monosit	OFZ	0.51 \pm 0.17	0.51 \pm 0.18	0.49 \pm 0.18	0.48 \pm 0.18	0.46 \pm 0.18	0-0.75 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
	OCZ	0.43 \pm 0.15	0.43 \pm 0.15	0.43 \pm 0.15	0.43 \pm 0.15	0.43 \pm 0.15	
	OFZ-OCZ	0.40 \pm 0.14	0.40 \pm 0.14	0.40 \pm 0.14	0.40 \pm 0.14	0.41 \pm 0.15	
% Granülosit	OFZ	43.50 \pm 11.53	43.48 \pm 11.52	43.23 \pm 11.52	43.94 \pm 12.03	43.70 \pm 12.17 ^a	11-60 (%)
	OCZ	46.39 \pm 8.97	46.69 \pm 8.76	46.73 \pm 8.76	47.21 \pm 8.15	47.11 \pm 8.14 ^{ab}	
	OFZ-OCZ	46.94 \pm 14.65	47.68 \pm 14.86	48.34 \pm 15.34	48.56 \pm 15.33	48.88 \pm 15.11 ^b	
% Lenfosit	OFZ	49.21 \pm 12.40	49.31 \pm 12.39	49.51 \pm 12.38	48.80 \pm 12.87	49.08 \pm 13.05	40-75 (%)
	OCZ	47.22 \pm 9.28	46.93 \pm 9.06	46.87 \pm 9.04	46.30 \pm 8.32	46.37 \pm 8.31	
	OFZ-OCZ	46.85 \pm 14.60	46.08 \pm 14.80	45.43 \pm 15.20	45.20 \pm 15.18	44.83 \pm 14.94	
% Monosit	OFZ	7.29 \pm 1.36	7.21 \pm 1.46	7.26 \pm 1.48	7.26 \pm 1.48	7.21 \pm 1.52	0-7.5 (%)
	OCZ	6.38 \pm 1.90	6.38 \pm 1.90	6.38 \pm 1.90	6.48 \pm 1.89	6.51 \pm 1.88	
	OFZ-OCZ	6.21 \pm 1.37	6.24 \pm 1.37	6.24 \pm 1.37	6.24 \pm 1.37	6.29 \pm 1.38	
% RDW	OFZ	23.83 \pm 0.91	23.75 \pm 0.92	23.66 \pm 0.93	23.58 \pm 1.02	23.47 \pm 1.02	
	OCZ	23.93 \pm 0.96	23.80 \pm 0.96	23.70 \pm 0.97	23.57 \pm 0.96	23.50 \pm 0.90	
	OFZ-OCZ	23.57 \pm 1.00	23.43 \pm 1.03	23.30 \pm 1.04	23.15 \pm 1.01	23.01 \pm 1.03	

Aynı sütundaki farklı harfler ^(a,b) istatistiki açıdan önemlidir ($p < 0.05$). RD: Referans değer, *(Bülbül, 2013; Aiello & Moses, 2016).

Tablo 2. Koyunlara oral yolla, tek doz oksfendazol (OFZ, 7.5 mg/kg), oksiklozanid (OCZ, 15 mg/kg) ve oksfendazol-oksiklozanid kombinasyonu (OFZ-OCZ, 7.5 mg/kg-15 mg/kg) uygulandıktan sonra biyokimyasal parametreler üzerine etkileri (Ortalama \pm SS)

Table 2. Effects on biochemical parameters after oral administration of a single dose of oxfendazole (OFZ, 7.5 mg/kg), oxyclozanide (OCZ, 15 mg/kg) and oxfendazole-oxyclozanide combination (OFZ-OCZ, 7.5 mg/kg-15 mg/kg) to sheep (Mean \pm SD)

Parametre	İlaç Grupları	0.saat	8.saat	24.saat	72.saat	7.gün	RD*
ALB	OFZ	2.17 \pm 0.29	2.15 \pm 0.27	2.15 \pm 0.27	2.16 \pm 0.27	2.15 \pm 0.27	2.7-3.7 (g/dL)
	OCZ	2.12 \pm 0.26	2.12 \pm 0.27	2.12 \pm 0.27	2.13 \pm 0.28	2.14 \pm 0.28	
	OFZ-OCZ	2.25 \pm 0.27	2.22 \pm 0.27	2.20 \pm 0.27	2.19 \pm 0.26	2.19 \pm 0.26	
ALP	OFZ	229.31 \pm 88.60	224.42 \pm 93.53	218.85 \pm 97.49	213.50 \pm 101.11	206.50 \pm 104.23	68-387 (u/L)
	OCZ	311.42 \pm 165.42	293.92 \pm 166.86	274.65 \pm 162.94	258.65 \pm 160.33	241.77 \pm 142.15	
	OFZ-OCZ	280.50 \pm 127.99	268.31 \pm 133.88	258.04 \pm 138.95	246.96 \pm 141.62	237.00 \pm 143.54	
ALT	OFZ	14.54 \pm 2.53	14.23 \pm 2.45	14.08 \pm 2.59	13.88 \pm 2.63	13.69 \pm 2.57	15-44 (u/L)
	OCZ	15.12 \pm 5.41	14.85 \pm 5.17	14.42 \pm 4.73	14.12 \pm 4.40	13.38 \pm 3.54	
	OFZ-OCZ	16.04 \pm 4.38	15.58 \pm 4.46	15.23 \pm 4.54	17.77 \pm 4.54	14.42 \pm 4.54	
AST	OFZ	72.85 \pm 12.77	71.81 \pm 11.69	71.58 \pm 11.73	71.54 \pm 11.73	71.54 \pm 11.73	49-123 (u/L)
	OCZ	71.81 \pm 12.45	71.38 \pm 12.52	70.42 \pm 12.23	69.69 \pm 12.14	69.73 \pm 12.76	
	OFZ-OCZ	75.31 \pm 13.59	74.77 \pm 13.91	74.58 \pm 14.05	73.85 \pm 14.46	73.73 \pm 14.52	
BUN	OFZ	14.00 \pm 8.40	14.31 \pm 8.12	14.62 \pm 7.95	14.92 \pm 7.75	14.96 \pm 7.72	10-26 (mg/dL)
	OCZ	13.00 \pm 7.13	13.54 \pm 7.50	14.12 \pm 8.09	14.62 \pm 8.35	14.69 \pm 8.35	
	OFZ-OCZ	16.19 \pm 8.87	15.38 \pm 8.71	14.62 \pm 8.33	13.85 \pm 7.86	13.31 \pm 7.76	
CH	OFZ	51.12 \pm 6.68	51.23 \pm 6.77	51.92 \pm 6.71	52.46 \pm 6.53	52.65 \pm 6.64	44-90 (mg/dL)
	OCZ	53.15 \pm 12.34	53.19 \pm 12.34	52.96 \pm 12.36	53.04 \pm 12.35	53.38 \pm 12.99	
	OFZ-OCZ	55.15 \pm 11.34	54.35 \pm 11.63	54.04 \pm 11.80	53.96 \pm 11.82	54.12 \pm 11.76	
CR	OFZ	0.59 \pm 0.07	0.59 \pm 0.07	0.60 \pm 0.07	0.60 \pm 0.07	0.60 \pm 0.07	0.5-1.9 (mg/dL)
	OCZ	0.56 \pm 0.07	0.57 \pm 0.08	0.58 \pm 0.08	0.58 \pm 0.08	0.59 \pm 0.08	
	OFZ-OCZ	0.59 \pm 0.07	0.58 \pm 0.05	0.59 \pm 0.05	0.59 \pm 0.05	0.60 \pm 0.06	
TP	OFZ	5.82 \pm 0.72	5.82 \pm 0.73	5.88 \pm 0.71	5.93 \pm 0.69	5.95 \pm 0.69	5.5-7.8 (g/dL)
	OCZ	5.61 \pm 0.63	5.68 \pm 0.71	5.72 \pm 0.75	5.78 \pm 0.80	5.86 \pm 0.82	
	OFZ-OCZ	5.86 \pm 0.56	5.84 \pm 0.56	5.87 \pm 0.56	5.89 \pm 0.56	5.96 \pm 0.55	
TRIG	OFZ	25.65 \pm 23.43	25.31 \pm 23.37	25.00 \pm 23.26	24.81 \pm 23.13	24.08 \pm 22.93	15-40 (mg/dL)
	OCZ	16.96 \pm 8.80	16.38 \pm 8.81	15.19 \pm 7.32	15.12 \pm 7.25	14.92 \pm 6.85	
	OFZ-OCZ	18.73 \pm 7.63	17.62 \pm 6.94	16.96 \pm 6.08	16.35 \pm 5.72	16.19 \pm 5.76	

RD: Referans değer, *(Bülbül, 2013; Aiello & Moses, 2016).

meydana gelir (Lanusse & Prichard, 1993). OFZ ayrıca daha az aktif bir metabolit olan fenbendazol sülfona karaciğerde oksidize olur. Bu oksidatif adım, daha yavaş ve dönüşümsüzdür; bu olaya sitokrom P-450 sistemi aracılık eder (Oukessou & Chkounda, 1997).

Oksiklozanid (OCZ) parazitlerde oksidatif fosforilasyon zincirini kırarak etki eden salisilanid türevi antelmentik bir ilaçtır (Veenendaal & De Waal, 1974). Büyük ve küçük ruminant türlerinde karaciğer kelebeklerinin ergin dönemlerinin tedavisi ve kontrolünde kullanılır (Paraud ve ark., 2009; Walley, 1966).

Veteriner sahada antelmentik kombinasyonları evcil ve çiftlik hayvanlarında farklı iç parazit türlerine karşı etki spektrumunu genişletmek ve dirençli nematodlara karşı etkinlik sağlamak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Miller & Craig, 1996; Waller ve ark., 1990). OFZ-OCZ kombinasyonu ile trematod, cestod ve nematodlara karşı etkinlik sağlayacak şekilde spektrum genişlediğinden büyük ve küçük ruminantlarda parazit

infestasyonlarının tedavisi ve kontrolünde sıklıkla tercih edilmektedir. Bununla birlikte veteriner sahada ruhsatlandırılmış OFZ-OCZ müstahzarlarında hedef tür olarak küçük ruminantlar için sadece koyun belirtildiğinden; keçilere uygulanan ilaç dozu, koyunlar için belirlenen doz üzerinden hesaplanmaktadır. İstenmeyen ilaç reaksiyonları dozaj rejimi ve tür farklılığı ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir ve klinik semptomlar, biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar testleri ile belirlenebilir.

Biyokimyasal ve hematolojik parametreler yapısal toksik etkilerin göstergesi olarak kabul edilir. OFZ, OCZ ve OFZ-OCZ kombinasyonunun koyun ve keçi kanında hematolojik ve biyokimyasal parametrelere olan etkisi bugüne kadar bildirilmemiştir. Bu araştırmanın amacı oral yolla, tek doz uygulanan OFZ, OCZ ve OFZ-OCZ kombinasyonunun farklı saatlerde koyun ve keçilerde hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olup olmadığını değerlendirmektir.

Tablo 3. Keçilere oral yolla, tek doz oksfendazol (OFZ, 7.5 mg/kg), oksiklozanid (OCZ, 15 mg/kg) ve oksfendazol-oksiklozanid kombinasyonu (OFZ-OCZ, 7.5 mg/kg-15 mg/kg) uygulandıktan sonra hematolojik parametreler üzerine etkileri (Ortalama \pm SS)

Table 3. Effects on hematological parameters after oral administration of a single dose of oxfendazole (OFZ, 7.5 mg/kg), oxyclozanide (OCZ, 15 mg/kg) and oxfendazole-oxyclozanide combination (OFZ-OCZ, 7.5 mg/kg-15 mg/kg) to goats (Mean \pm SD)

Parametre	İlaç Grupları	0.saat	8.saat	24.saat	72.saat	7.gün	RD*
RBC	OFZ	14.28 \pm 2.03	14.01 \pm 1.91	13.92 \pm 1.85	13.87 \pm 1.85	13.78 \pm 1.85	8-18 ($\times 10^6/\mu\text{L}$)
	OCZ	14.43 \pm 1.75	14.30 \pm 1.95	14.27 \pm 1.98	14.20 \pm 2.06	14.19 \pm 2.07	
	OFZ-OCZ	14.07 \pm 2.21	14.15 \pm 2.20	14.21 \pm 2.16	14.26 \pm 2.14	14.28 \pm 2.12	
HGB	OFZ	9.88 \pm 1.46	9.83 \pm 1.45	9.75 \pm 1.40	9.75 \pm 1.40	9.71 \pm 1.38	8-12 (g/dL)
	OCZ	9.93 \pm 0.95	9.86 \pm 1.04	9.88 \pm 1.01	9.88 \pm 1.02	9.93 \pm 0.98	
	OFZ-OCZ	9.70 \pm 1.43	9.85 \pm 1.56	9.97 \pm 1.55	10.06 \pm 1.56	10.07 \pm 1.55	
HCT	OFZ	22.99 \pm 7.50	23.92 \pm 5.90	23.71 \pm 5.77	23.70 \pm 5.77	23.60 \pm 5.72	21-38 (%)
	OCZ	22.28 \pm 8.51	22.13 \pm 8.51	22.20 \pm 8.51	22.23 \pm 8.51	22.40 \pm 8.54	
	OFZ-OCZ	21.43 \pm 8.34	21.88 \pm 8.70	22.26 \pm 8.87	22.59 \pm 9.01	22.63 \pm 9.01	
MCV	OFZ	17.90 \pm 1.37	18.05 \pm 1.51	18.01 \pm 1.51	18.08 \pm 1.56	18.13 \pm 1.60	16-25 (fL)
	OCZ	17.94 \pm 1.33	18.03 \pm 1.41	18.13 \pm 1.50	18.27 \pm 1.54	18.42 \pm 1.57	
	OFZ-OCZ	17.97 \pm 1.25	18.17 \pm 1.55	18.37 \pm 1.76	18.55 \pm 1.91	18.55 \pm 1.91	
MCH	OFZ	6.90 \pm 0.59	6.99 \pm 0.57	6.98 \pm 0.57	7.01 \pm 0.60	7.04 \pm 0.61	5.2-8 (pg)
	OCZ	6.92 \pm 0.68	6.95 \pm 0.70	6.98 \pm 0.72	7.03 \pm 0.74	7.07 \pm 0.76	
	OFZ-OCZ	6.88 \pm 0.63	6.94 \pm 0.71	7.00 \pm 0.76	7.04 \pm 0.81	7.03 \pm 0.81	
MCHC	OFZ	38.80 \pm 2.17	38.98 \pm 1.84	39.01 \pm 1.84	39.01 \pm 1.84	39.03 \pm 1.84	30-39 (g/dL)
	OCZ	38.65 \pm 2.71	38.60 \pm 2.71	38.58 \pm 2.70	38.51 \pm 2.67	38.47 \pm 2.66	
	OFZ-OCZ	38.61 \pm 2.37	38.50 \pm 2.35	38.39 \pm 2.33	38.26 \pm 2.30	38.21 \pm 2.26	
WBC	OFZ	13.32 \pm 3.45	13.31 \pm 3.46	12.91 \pm 2.67	12.66 \pm 2.38	12.40 \pm 1.98 ^{ab}	4-13.5 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
	OCZ	12.73 \pm 2.59	12.58 \pm 2.63	12.50 \pm 2.61	12.36 \pm 2.63	12.16 \pm 2.70 ^a	
	OFZ-OCZ	13.49 \pm 1.49	13.49 \pm 1.49	13.54 \pm 1.55	13.44 \pm 1.54	13.42 \pm 1.55 ^b	
Lenfosit	OFZ	8.82 \pm 1.66	8.85 \pm 1.66	8.69 \pm 1.37	8.62 \pm 1.28	8.51 \pm 1.03	2-9 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
	OCZ	8.26 \pm 1.82	8.23 \pm 1.81	8.23 \pm 1.81	8.19 \pm 1.81	8.13 \pm 1.81	
	OFZ-OCZ	8.63 \pm 1.23	8.72 \pm 1.29	8.92 \pm 1.39	8.98 \pm 1.38	9.00 \pm 1.30	
Monosit	OFZ	0.68 \pm 0.21	0.67 \pm 0.22	0.65 \pm 0.18	0.63 \pm 0.18	0.61 \pm 0.17 ^{ab}	0-0.65 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
	OCZ	0.57 \pm 0.16	0.55 \pm 0.16	0.55 \pm 0.16	0.53 \pm 0.16	0.51 \pm 0.17 ^a	
	OFZ-OCZ	0.69 \pm 0.16	0.69 \pm 0.16	0.68 \pm 0.15	0.66 \pm 0.15	0.66 \pm 0.15 ^b	
% Granülosit	OFZ	26.73 \pm 6.95	26.45 \pm 7.25	25.99 \pm 6.82	25.43 \pm 6.60	24.94 \pm 6.75 ^a	%11-60
	OCZ	29.05 \pm 7.16	28.46 \pm 7.45	28.14 \pm 7.53	27.73 \pm 7.60	27.07 \pm 7.95 ^a	
	OFZ-OCZ	32.79 \pm 6.34	32.13 \pm 6.74	31.16 \pm 6.49	30.35 \pm 6.50	29.89 \pm 5.81 ^b	
% Lenfosit	OFZ	68.40 \pm 7.35	68.73 \pm 7.75	69.25 \pm 7.31	69.90 \pm 7.18	70.47 \pm 7.43 ^a	%50-70
	OCZ	66.68 \pm 7.23	67.38 \pm 7.66	67.73 \pm 7.75	68.23 \pm 7.84	68.94 \pm 8.27 ^a	
	OFZ-OCZ	62.40 \pm 6.71	63.06 \pm 7.06	64.14 \pm 6.62	65.05 \pm 6.68	65.50 \pm 5.99 ^b	
% Monosit	OFZ	4.87 \pm 1.05	4.82 \pm 1.13	4.80 \pm 1.12	4.72 \pm 1.22	4.64 \pm 1.28	%0-5
	OCZ	4.28 \pm 0.91	4.17 \pm 1.03	4.14 \pm 1.03	4.05 \pm 1.04	3.99 \pm 1.08	
	OFZ-OCZ	4.82 \pm 0.88	4.81 \pm 0.87	4.70 \pm 0.72	4.60 \pm 0.77	4.60 \pm 0.77	
% RDW	OFZ	29.71 \pm 1.38	29.63 \pm 1.47	29.67 \pm 1.46	29.71 \pm 1.44	29.76 \pm 1.43	%17.8-24.4
	OCZ	29.55 \pm 1.16	29.60 \pm 1.14	29.64 \pm 1.11	29.59 \pm 1.09	29.52 \pm 1.08	
	OFZ-OCZ	29.75 \pm 1.05	29.60 \pm 1.21	29.43 \pm 1.33	29.28 \pm 1.44	29.29 \pm 1.44	

Aynı sütundaki farklı harfler (^{a,b}) istatistiki açıdan önemlidir ($p < 0.05$). RD: Referans değer, *(Bülbül, 2013; Aiello & Moses, 2016).

Tablo 4. Keçilere oral yolla, tek doz oksfendazol (OFZ, 7.5 mg/kg), oksiklozanid (OCZ, 15 mg/kg) ve oksfendazol-oksiklozanid kombinasyonu (OFZ-OCZ, 7.5 mg/kg-15 mg/kg) uygulandıktan sonra biyokimyasal parametreler üzerine etkileri (Ortalama \pm SS)

Table 4. Effects on biochemical parameters after oral administration of a single dose of oxfendazole (OFZ, 7.5 mg/kg), oxy-clozanide (OCZ, 15 mg/kg) and oxfendazole-oxy-clozanide combination (OFZ-OCZ, 7.5 mg/kg-15 mg/kg) to goats (Mean \pm SD)

Parametre	İlaç Grupları	0.saat	8.saat	24.saat	72.saat	7.gün	RD*
ALB	OFZ	2.37 \pm 0.57	2.32 \pm 0.50	2.3 \pm 0.45	2.31 \pm 0.45	2.32 \pm 0.45	2.3-3.6 (g/dL)
	OCZ	2.39 \pm 0.33	2.39 \pm 0.33	2.42 \pm 0.31	2.43 \pm 0.30	2.46 \pm 0.30	
	OFZ-OCZ	2.34 \pm 0.35	2.36 \pm 0.38	2.36 \pm 0.38	2.39 \pm 0.38	2.40 \pm 0.39	
ALP	OFZ	340.42 \pm 374.10	293.46 \pm 257.0	299.19 \pm 261.51	273.81 \pm 195.75	266.88 \pm 185.92	93-387 (u/L)
	OCZ	323.90 \pm 236.63	305.05 \pm 203.83	318.25 \pm 203.89	297.78 \pm 158.84	292.98 \pm 149.86	
	OFZ-OCZ	342.27 \pm 309.53	335.77 \pm 300.23	323.04 \pm 282.22	316.96 \pm 276.34	307.69 \pm 264.06	
ALT	OFZ	19.85 \pm 7.56	19.92 \pm 7.53	19.31 \pm 6.49	19.73 \pm 6.21	20.19 \pm 5.73	15-52 (u/L)
	OCZ	20.30 \pm 5.85	20.53 \pm 5.54	20.42 \pm 5.58	20.65 \pm 5.30	21.03 \pm 4.75	
	OFZ-OCZ	17.50 \pm 5.69	18.00 \pm 5.48	18.35 \pm 5.23	18.77 \pm 4.79	19.08 \pm 4.37	
AST	OFZ	72.35 \pm 16.44	71.04 \pm 14.48	70.81 \pm 14.01	71.23 \pm 14.61	72.35 \pm 15.05	66-230 (u/L)
	OCZ	77.50 \pm 13.52	77.42 \pm 13.53	77.65 \pm 13.45	77.31 \pm 13.47	78.0 \pm 13.22	
	OFZ-OCZ	74.12 \pm 13.32	75.42 \pm 14.51	75.92 \pm 14.86	77.35 \pm 15.05	78.27 \pm 14.80	
BUN	OFZ	13.54 \pm 6.94	12.77 \pm 6.09	12.85 \pm 6.14	13.12 \pm 6.85	13.27 \pm 7.03	10-28 (mg/dL)
	OCZ	14.45 \pm 6.42	14.34 \pm 6.57	13.99 \pm 6.77	14.49 \pm 6.79	14.38 \pm 6.71	
	OFZ-OCZ	13.42 \pm 6.86	14.77 \pm 8.23	15.73 \pm 8.50	16.42 \pm 8.24	16.54 \pm 8.15	
CH	OFZ	70.85 \pm 31.66	66.77 \pm 24.71	65.38 \pm 22.96	63.96 \pm 20.37	62.58 \pm 18.70	62-136 (mg/dL)
	OCZ	66.76 \pm 17.44	65.30 \pm 16.73	66.26 \pm 15.47	65.34 \pm 14.89	64.92 \pm 14.73	
	OFZ-OCZ	67.73 \pm 22.12	68.19 \pm 22.85	68.35 \pm 23.02	69.62 \pm 24.06	68.92 \pm 23.80	
CH	OFZ	0.62 \pm 0.11	0.61 \pm 0.10	0.60 \pm 0.09	0.61 \pm 0.10	0.61 \pm 0.10	0.6-1.5 (mg/dL)
	OCZ	0.61 \pm 0.07	0.61 \pm 0.07	0.62 \pm 0.06	0.62 \pm 0.06	0.62 \pm 0.07	
	OFZ-OCZ	0.62 \pm 0.06	0.62 \pm 0.07	0.62 \pm 0.07	0.62 \pm 0.07	0.62 \pm 0.07	
TP	OFZ	6.27 \pm 1.39	6.10 \pm 1.23	6.0 \pm 1.02	6.01 \pm 1.01	6.01 \pm 1.01	6.1-7.5 (g/dL)
	OCZ	6.07 \pm 0.84	6.08 \pm 0.84	6.13 \pm 0.81	6.15 \pm 0.81	6.21 \pm 0.78	
	OFZ-OCZ	6.10 \pm 0.91	6.14 \pm 0.94	6.15 \pm 0.94	6.20 \pm 0.92	6.22 \pm 0.92	
TRIG	OFZ	13.42 \pm 8.0	12.42 \pm 6.87	11.92 \pm 6.61	11.92 \pm 6.61	12.0 \pm 6.66	5.0-52.5 (mg/dL)
	OCZ	11.63 \pm 5.66	10.90 \pm 4.91	10.98 \pm 4.86	11.25 \pm 4.83	11.32 \pm 4.80	
	OFZ-OCZ	10.15 \pm 5.73	11.00 \pm 6.78	11.65 \pm 6.79	12.00 \pm 6.72	12.38 \pm 7.0	

RD: Referans değer, *(Bülbül, 2013; Aiello & Moses, 2016).

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma, öncesinde klinik olarak sağlıklı oldukları belirlenen, 1-3 yaş aralığında, dişi, İvesi koyun (56 \pm 14 kg, n=6) ile Alpin keçi (38 \pm 2 kg, n=6) ırkı üzerinde gerçekleştirildi. Deneme süresince koyun ve keçiler ayrı padoklarda tutuldu. Hayvanlar yonca otu ve konsantr yemle beslendi ve su ad libitum olarak verildi.

Araştırma, koyun ve keçilerde uygulamalar arası 21 gün olmak üzere, üç periyotta, çapraz dizaynda gerçekleştirildi. Hayvanlara OFZ (375 mg oksfendazol, Anadolu İlaç ve Kimya San. A.Ş., Konya, Türkiye) 7.5 mg/kg dozda (Köse ve ark., 2007), OCZ (750 mg oksiklozanid, Anadolu İlaç ve Kimya San. A.Ş., Konya, Türkiye) 15 mg/kg dozda (Gokbulut ve ark., 2014), OFZ (7.5 mg/kg) ve OCZ (15 mg/kg) kombinasyonunun tablet formu (375 mg oksfendazol, 750 mg oksiklozanid, Anadolu

İlaç ve Kimya San. A.Ş., Konya, Türkiye) oral yolla, tek doz uygulandı. Uygulamadan önce (0.saat, kontrol) ve sonrası 8., 24., 72. saat ve 7. günde kan örnekleri hematolojik analizler için K3EDTA'lı ve biyokimyasal analizler için jelli tüplere alındı. Hematolojik parametreler için alyuvar sayıları (RBC), hemoglobinin (HGB), hematokrit (HCT), ortalama korpüsküler hacim (MCV), ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH), ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), alyuvar sayıları (WBC), lenfosit, monosit, % granülosit, % lenfosit, % monosit ve % eritrosit dağılım genişliği (% RDW) değerleri kanların alındığı süreler içinde otomatik hematoloji analizatöründe (Exigo, Boule Medical AB, Span-ga, İsveç) ölçüldü (Kandır & Keskin, 2016). Antikoagülan içermeyen jelli tüpler ise serum elde etmek için 3000 g'de 10 dakika santrifüj edildi ve analize kadar -70 °C'de saklandı. Biyokimyasal parametrelerden albümin (ALB), alkalen fosfat (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kolesterol

(CH), trigliserid (TRIG), total protein (TP), kan üre nitrojen (BUN), kreatinin (CR) parametreleri otoanalizator cihazında (Zybio ZS 400, Çin) belirlendi..

Çalışmada tüm değerler ortalama±standart sapma (SS) olarak gösterildi. Parametreler arasındaki istatistiksel farklılıklar tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) testi ile belirlendi. Posthoc test olarak ise Tukey testi kullanıldı (IBM SPSS 23.0). P değerlerinin <0.05 olması, istatistiki açıdan önemli kabul edildi.

BULGULAR

Koyun ve keçilere OFZ, OCZ ve OFZ-OCZ kombinasyonu uygulandıktan sonra hayvanların genel durumlarında hiçbir istenmeyen reaksiyon gözlemlenmemiştir. Koyunlardan elde edilen hematolojik ve biyokimyasal parametreler sırasıyla Tablo 1 ve 2, keçilerden elde edilen hematolojik ve biyokimyasal parametreler sırasıyla Tablo 3 ve 4'de sunulmuştur. Bu çalışmada koyun ve keçilere sırasıyla 7.5 ve 15 mg/kg dozlarda OFZ, OCZ ve OFZ-OCZ kombinasyonu uygulandığında hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerinde klinik olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı belirlenmiştir (P>0.05).

Koyunlarda hematolojik parametreler değerlendirildiğinde zamana ve ilaç gruplarına bağlı olarak istatistiki olarak anlam ifade etmeyen ve fizyolojik sınırlar içerisinde kalan dalgalanmalar izlenmiştir (Tablo 1).

Keçilerde ise referans aralık içerisinde WBC ve monosit (OCZ ile OFZ-OCZ grubu arasında), % granülosit ve % lenfosit (OFZ ile OFZ-OCZ grubu ve OCZ ile OFZ-OCZ grubu arasında) düzeylerinde gruplar arası 7. günde (Tablo 3) istatistiksel olarak farklılık belirlenmiştir (P<0.05).

Koyun ve keçilerde zamana ve ilaç gruplarına bağlı olarak biyokimyasal parametrelerde (Tablo 2 ve Tablo 4) referans aralık içerisinde istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (P>0.05).

TARTIŞMA

Antelmentik ilaçlar, veteriner hekimlikte kemoterapötikler içerisinde en sık kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Antelmentik ilaçlar içerisinde benzimidazol, çiftlik hayvanlarında iç parazit infestasyonlarının kontrolü ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Oksfendazol, metil-5 (6)-fenil-sulfinil-2-benzimidazol karbamat, benzimidazol antelmentik ailesinin bir üyesidir. Fenbendazolün sülfoksit metabolitidir ve fenbendazolün etki spektrumunda oksfendazol önemli rol oynar. Aynı zamanda ön-benzimidazolardan febantel metabolize edildiğinde fenbendazol ve son olarak da oksfendazole dönüşür (El-Makawy ve ark., 2006). Oksfendazol gruptaki diğer benzimidazollerle karşılaştırıldığında gastrointestinal sistemden emilimini takiben maksimum kan konsantrasyonuna daha yavaş ulaşır; böylece hem serum da hem de intestinal sistemde etkili konsantrasyon düzeyini daha uzun süre koruyarak etkinliğini artırır (Prichard & Ranjan, 1993).

Yapılan literatür taramalarında çiftlik hayvanlarında yaygın olarak kullanılan OFZ ve OCZ'nin hematolojik ve serum biyokimya düzeyleri üzerine etkisi ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmadığı değerlendirilmiştir. Bu sebeple, araştırmamızda

koyun ve keçilerde OFZ, OCZ ve kombinasyonunun önerilen dozlarda uygulandığında, farklı örnekleme zamanlarında hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde meydana getirdiği değişimler incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre OFZ, OCZ ve OFZ-OCZ'nin koyun ve keçilerde farklı zaman aralıklarında özellikle WBC, monosit, % granülosit, % lenfosit, % monosit değerlerinde dalgalanmalara sebep olduğu ancak bu durumun fizyolojik sınırlar içerisinde kaldığı izlenmiştir.

OFZ, 14 gün süreyle 33 mg/kg dozda Sprague-Dawley ratlarına uygulandığında hematolojik parametrelerde değişikliklere neden olmuştur. Long-Evans ratlarında yapılan üç aylık bir çalışmada, 600 mg/kg dozda yem içerisinde verildiğinde hepatik hipertrofi, vakuolasyon ve hepatik nekroz gözlenmiştir. Diğer patolojik değişiklikler arasında testiküler atrofi, splenik nekroz, kemik iliği hiperplazisi kaydedilmiştir. Yeme 200 mg/kg dozda katıldığında ise sadece hafif hepatik hipertrofi gözlenmiştir (EMEA, 2004). OFZ bir ay süreyle 3000 mg/kg, üç ay süreyle 75 mg/kg dozda diyet katılarak farelere uygulandığında, farelerin karaciğer ağırlıklarında artış, biyokimyasal değerlerde ve yağ vakuolasyonunda artış tespit edilmiştir (EMEA, 2004). El-Makawy ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada; erkek Swiss farelerine sekiz hafta süreyle, dişi Swiss farelerine ise dört hafta süreyle oral yolla (gavaj), günlük 0.01 mL dozda OFZ uygulamışlardır. OFZ uygulanan fareler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında karaciğer, böbrek ve testislerin total protein içeriğinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Ayrıca OFZ uygulanan hem erkek hem de dişi farelerde ALT ve AST düzeyleri önemli ölçüde yüksek belirlenmiştir. Codd ve ark. (2015) Sprague-Dawley ratlara (üç dişi, üç erkek) oral yolla 5, 25, 100 ve 200 mg/kg dozda OFZ'yi 14 gün süreyle uygulamışlardır. Dişilerde 15. günde WBC, lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil ve bazofil sayısında doza bağlı olarak düşüş belirlenmiştir. Dişilerde WBC düzeyindeki düşüş doza bağlı olarak artmıştır. Erkek ratlarda ilaca bağlı olarak görülen etkiler çok daha az şiddetli olmuştur ve sadece 200 mg/kg doz grubunda WBC düzeyinde düşüş belirlenmiştir. RBC üzerinde de etkiler kaydedilmiştir ancak kaydedilen bulgu, WBC düzeyine göre daha az önemli bulunmuştur. Elde edilen veriler araştırmacılar tarafından toksikolojik nitelikte kabul edilmemiştir. Bir başka çalışmada OFZ oral yolla, 0.5, 1, 3, 7.5, 15, 30 ve 60 mg/kg dozlarda, tek sefer, 14 gün süreyle sağlıklı bireylere uygulanmıştır. OFZ uygulanan 70 bireyin 40'ında anormal klinik laboratuvar değerleri kaydedilmiştir. Bu bulgular arasında orta dereceli lökositoz veya lökopeni, nötropeni, eozinofili, bikarbonat ve AST düzeyinde değişiklikler kaydedilmiştir. Kaydedilen bu veriler normal aralığın dışında olmasına karşın, uygulanan OFZ dozlarının toksisite oluşturacak düzeyde olmadığı bildirilmiştir (An ve ark., 2019). OFZ'nin toksik ve kardiyovasküler sistem üzerine istenmeyen etkilerini ortaya koymak amacıyla, Beagle ırkı köpeklere oral yolla 0, 5, 25 ve 100 mg/kg dozda tek sefer OFZ uygulanmıştır. Hematolojik, biyokimyasal ve koagülasyon parametrelerini içeren klinik laboratuvar değerlendirmelerinde herhangi bir değişiklik kaydedilmediği bildirilmiştir (Lead & Deye, 2015). İki hafta süreyle 0-200 mg/kg dozda, oral yolla OFZ uygulanan ratlarda; WBC değerinde doza bağlı olarak düşüş belirlenmiştir. OFZ uygulaması sonlandırıldığında ise değerler normale dönmüştür. Ayrıca biyokimya sonuçları değerlendirildiğinde OFZ'nin karaciğer enzimleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığı görülmüştür (Lead & Deye, 2015). Rat

ve köpeklere iki hafta süreyle 11-200 mg/kg arasında değişen dozlarda oral yolla OFZ uygulandığında, yüksek dozlarda nötrofil sayısı, hemoglobin ve hematokritte düşüş tespit edilmiştir (Lead & Deye, 2015).

OCZ, salisilanid grubunda yer alan sığır, koyun ve keçilerde fasciolosis tedavisi ve kontrolünde kullanılan bir antelmektiktir (EMA, 1998). OCZ'nin glukuronid metaboliti belirlenmiş olmasına rağmen salisilanidlerin çoğunlukla metabolize olmadığı varsayılmaktadır (Broome & Jones, 1966). Bu metabolit safrada konsantrasyonuna rağmen antelmektik olarak aktif değildir (McKellar & Kinabo, 1991).

OCZ, dişi ve erkek ratlara 74, 185 ve 370 mg/kg dozlarda, 28 gün süreyle günde bir defa oral yolla (gavaj) uygulanmıştır. Yapılan bu çalışmada hem erkek hem de dişi ratlarda tüm doz seviyelerinde hematolojik parametrelerin düzeyleri, referans aralıklar içerisinde belirlenmiştir. Erkek ratlarda 185 mg/kg doz düzeyinde AST, 370 mg/kg doz düzeyinde ise hem AST hem de ALP yüksek tespit edilmiştir. Dişi ratlarda ise 185 mg/kg doz düzeyinde ALP, 370 mg/kg doz düzeyinde ise AST ve ALP yükselirken, TRIG düzeyinde azalma kaydedilmiştir. Ayrıca 370 mg/kg doz düzeyinde BUN referans aralık içerisinde kontrol grubuna kıyasla yüksek kaydedilmiştir (Wang ve ark., 2019). AST ve ALT'nin ilgili hücre ve dokular zarar gördükten sonra seruma salındığı bilinmektedir (Wallig ve ark., 2017). Çoğu toksikolojik çalışmada ALT artışı, genellikle hepatosit hasarının spesifik bir göstergesidir. Hepatosit hasarı sırasında serum AST miktarı artabilir. Bu artış, AST'nin kastaki yüksek aktivitesi nedeniyle spesifik değildir. Karaciğer hasarında AST genellikle serum ALT aktivitesine paraleldir. Genel olarak AST konsantrasyonundaki yükselme, etkilenen hepatositlerin sayısı ile ilişkilidir ve patolojik temelde lezyonun ciddiyetini veya geri dönüşümlülüğünü yansıtmaz. OCZ'nin ratlarda ALP artışına ve karaciğerde toksik etkilere neden olduğu bildirilmiştir (Walley, 1966). ALP aktivitesinin artması kolestazın bir göstergesidir. İlaça bağlı hepatosit nekrozu da ALP'nin aktivitesini artırabilir (Foster, 2005). BUN, klinik tanıda böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan bir belirteçtir (Wallig ve ark., 2017). Wang ve ark. (2019)'nın yaptıkları çalışmada yüksek doz OCZ grubunda (hem erkek hem dişi) BUN düzeyinin yükselmesi, böbrekte inflamasyon veya toksin üretimi nedeniyle nefronlarda hasar meydana geldiğini gösterebilir (21). Bir başka çalışmada Simental ırkı dişi ve erkek sığırlara 0, 10, 30 ve 50 mg/kg dozda, oral yolla oksiklozanid uygulanmıştır (Dong ve ark., 2019). Araştırmacılar hematoloji ve serum biyokimya testlerinde tedavi ile kontrol grupları arasında WBC, lenfosit, RBC, HGB, MCHC, TP, ALB, AST, ALP değerlerinde bazı önemli farklılıklar kaydetmişlerdir. Ancak bu farklılıkların doza veya zamana bağlı olmadığını, referans aralıkta olduğunu ve/veya farklılıkların ihmal edilebilecek düzeyde olduğunu belirtmişlerdir.

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar incelendiğinde OFZ ve OCZ'nin yüksek dozlarda hematoloji ve biyokimya sonuçlarını etkilediği, bu çalışmaların çoğunda da bulguların referans aralıklar içerisinde olduğu görülmüştür. Karaciğer ve böbrek, ilaç etkilerine karşı önemli ve hassas organlardır (Lin ve ark., 2018). Serum biyokimya düzeylerinde farklılık belirlenmemesi, uygulanan dozlarda karaciğer ve böbrek hasarının oluşmadığını

göstermektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, koyun ve keçilere oral yolla 7.5 mg/kg OFZ ve 15 mg/kg OCZ, tek ve kombine olarak uygulandığında hemogram ve biyokimyasal parametreler üzerine belirgin olumsuz etkilerinin gözlenmediği ifade edilebilir. Sunulan çalışmada elde edilen bulgular koyun ve keçiler için OFZ, OCZ ve OFZ-OCZ'nin önerilen dozlarda kullanımının hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerinde literatür veride bahsedilen değerlerde özellikle 24. saat ve 7. gün aralığında çeşitli dalgalanmalara yol açtığı gözlenirse de bu değerlerin fizyolojik sınırlar içerisinde kalması sebebiyle göz ardı edilebilir düzeyde olduğu belirtilebilir.

BEYANNAMELER

Etik Onayı

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından (Karar No: 6, Karar Tarihi: 08.11.2021) etik onayı almıştır.

Çıkar çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Yazar katkıları

Fikir, Kavram ve Tasarım: ZÖK, SK

Veri Toplama ve Analiz: ZÖK, SK, ÇA

Makalenin Yazımı: ZÖK

Eleştirel İnceleme: SK

Veri kullanılabilirliği

Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler makul talep üzerine sorumlu yazardan temin edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Aiello, S.E., & Moses, M.A. (2016). The merck veterinary manual (11th ed.). MERCK & CO., INC., Kenilworth.
2. An, G., Murry, D.J., Gajurel, K., Bach, T., Deye, G., Stebounova, L.V., Codd, E.E., Horton, J., Gonzalez, A.E., Garcia, H.H., Ince, D., Hodgson-Zingman, D., Nomicos, E.Y.H., Conrad, T., Kennedy, J., Jones, W., Gilman, R.H., Winokur, P. (2019). Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oxfendazole in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled first-in-human single-dose escalation study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(4), e02255-02218.
3. Broome, A., Jones, W. (1966). A new drug for the treatment of fascioliasis in sheep and cattle. *Nature*, 210, 744-745.
4. Bülbül, A. (2013). Normal hematolojik değerler. In: M. Elmas (Ed.). *Koyun – Keçi El Kitabı* (pp. 509-515). Billur Yayınevi, Konya.
5. Campbell, W. (1990). Benzimidazoles: veterinary uses. *Parasitology Today*, 6(4), 130-133.
6. Codd, E.E., Ng, H.H., McFarlane, C., Riccio, E.S., Dop-

- palapudi, R., Mirsalis, J.C., Horton, R.J., Gonzalez, A.E., Garcia, H.H., Gilman, R.H. (2015). Preclinical studies on the pharmacokinetics, safety, and toxicology of oxfendazole: toward first in human studies. *International Journal of Toxicology*, 34(2), 129-137.
7. Dong, Z., Sun, J., Bai, Y., Wang, W., Zhu, Y., Li, B., Cheng, F., Wei, X., Song, E., Cheng, H., Jiang, F., Zhou, X., Zhang, J. (2019). Target animal safety testing of an oral salicylanilide suspension, oxclozanide, for the treatment of fascioliasis in bovine in China. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 103, 21-33.
8. El-Makawy, A., Radwan, H.A., Ghaly, I.S., Abd El-Raouf, A. (2006). Genotoxic, teratological and biochemical effects of anthelmintic drug oxfendazole Maximum Residue Limit (MRL) in male and female mice. *Reproduction Nutrition Development*, 46(2), 139-156.
9. EMEA. (1998, February). Committee for veterinary medicinal products, oxclozanide, summary report (1). https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/oxclozanide-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
10. EMEA. (2004, June). Committee for veterinary medicinal products, oxfendazole (extrapolation to all ruminants), summary report (4). https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/oxfendazole-extrapolation-all-ruminants-summary-report-4-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
11. Foster, J.R. (2005). Spontaneous and drug-induced hepatic pathology of the laboratory beagle dog, the cynomolgus macaque and the marmoset. *Toxicologic Pathology*, 33(1), 63-74.
12. Gokbulut, C., Yalinkilinc, H.S., Aksit, D., Veneziano, V. (2014). Comparative pharmacokinetics of levamisole-oxyclozanide combination in sheep and goats following per os administration. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 78(4), 316-320.
13. Köse, M., Kozan, E., Sevimli, F.K., Eser, M. (2007). The resistance of nematode parasites in sheep against anthelmintic drugs widely used in Western Turkey. *Parasitology Research*, 101, 563-567.
14. Lanusse, C.E., & Prichard, R.K. (1993). Clinical pharmacokinetics and metabolism of benzimidazole anthelmintics in ruminants. *Drug Metabolism Reviews*, 25(3), 235-279.
15. Lead, D.S., & Deye, G. (2015). A randomized, double-blind placebo-controlled phase I trial evaluating the safety and pharmacokinetics of oxfendazole. *DMID Protocol, Version 5.0*.
16. Lin, Q., Jia, Z., Xu, X., Xu, S., Han, T., Gao, Y., Zhang, Y., Zhang, H., Liu, H., Li, J., Li, X. (2018). Sub-chronic toxicity study of arecae semen aqueous extract in Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 215, 176-183.
17. McKellar, Q.A., & Kinabo, L.D. (1991). The pharmacology of flukicidal drugs. *British Veterinary Journal*, 147(4), 306-321.
18. Miller, D., & Craig, T. (1996). Use of anthelmintic combinations against multiple resistant *Haemonchus contortus* in Angora goats. *Small Ruminant Research*, 19(3), 281-283.
19. Oukessou, M., & Chkounda, S. (1997). Effect of diet variations on the kinetic disposition of oxfendazole in sheep. *International Journal of Parasitology*, 27(11), 1347-1351.
20. Paraud, C., Gaudin, C., Pors, I., Chartier, C. (2009). Efficacy of oxclozanide against the rumen fluke *Calicophoron daubneyi* in experimentally infected goats. *The Veterinary Journal*, 180(2), 265-267.
21. Prichard, R.K., & Ranjan, S. (1993). Anthelmintics. *Veterinary Parasitology*, 46(1-4), 113-120.
22. Veenendaal, G., & De Waal, M. (1974). Uncoupling activity of the anthelmintic oxclozanide in rodents. *British Journal of Pharmacology*, 50(3), 435-437.
22. Waller, P.J., Dobson, R.J., Haughey, K.G. (1990). The effect of combinations of anthelmintics on parasite populations in sheep. *Australian Veterinary Journal*, 67(4), 138-140.
23. Walley, J.K. (1966). Oxclozanide (3, 3', 5, 5', 6-pentachloro-2,2'-dihydroxybenzanilide-2'Zam'I) in the treatment of the liver fluke *Fasciola hepatica* in sheep and cattle. *Veterinary Record*, 78(8), 267-276.
24. Wallig, M.A., Bolon, B., Haschek, W.M., Rousseaux, C.G. (2017). *Fundamentals of toxicologic pathology*: New York, NY: Academic press.
25. Wang, W., Dong, Z., Zhang, J., Zhou, X., Wei, X., Cheng, F., Li, B., Zhang, J. (2019). Acute and subacute toxicity assessment of oxclozanide in wistar rats. *Frontiers in Veterinary Science*, 294.