



**Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni**  
**Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association**  
**e-ISSN: 2667-8381**

**Beyza AVCI**<sup>1a\*</sup>  
**Kader YILDIZ**<sup>2b</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Parazitoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

**ORCID**<sup>a</sup>: 0000-0002-0434-4471  
**ORCID**<sup>b</sup>: 0000-0001-5802-6156

**\*Sorumlu Yazar:** Beyza AVCI  
**E-Posta:** bbeyzaozkann@gmail.com

**Geliş Tarihi:** 15.04.2023  
**Kabul Tarihi:** 03.07.2023

**14 (2): 88-97, 2023**  
**DOI: 10.38137/vftd.1283923**

#### **Makale atfı**

Avcı, B. ve Yıldız, K. (2023). Köpek Ve Kedide Parazit Hastalıklarının Tedavisinde Makrosiklik Laktonlar, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 14 (2), 88-97. DOI: 10.38137/vftd.1283923.

## **KÖPEK VE KEDİDE PARAZİT HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE MAKROSİKLİK LAKTONLAR**

**ÖZET.** Makrosiklik laktonlar köpek ve kedide bazı parazitlerin tedavisinde ruhsatlıdır. Bu bileşikler zaman zaman parazit tedavisinde etiket dışı (off-label) da kullanılmaktadır. Bu derlemede makrosiklik laktonların köpek ve kedi parazitlerine kullanımı hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Etiket dışı, kedi, köpek, makrosiklik laktonlar, parazit.

## **MACROCYCLIC LACTONES IN THE TREATMENT OF PARASITIC DISEASES IN DOGS AND CATS**

**ABSTRACT.** Macrocyclic lactones are licensed for the treatment of some parasites in dogs and cats. These compounds are also used off-label in the treatment of parasites. The aim of the review was to give information about the use of macrocyclic lactones in dogs and cats parasites.

**Keywords:** Macrocyclic lactons, dog, cat, parasite, off-label.

## GİRİŞ

Hem nematodlara hem de dış parazitlere etkili olan makrosiklik laktonlar (ML), “endosid” ve “ektosid” kelimeleri birleştirilmesi ile oluşturulan “endektosid” olarak adlandırılmaktadır (McKellar ve Benchaoui, 1996). ML yapılarına göre avermektinler ve milbemisinerler olarak ikiye ayrılır. Etkili ve toksisitesi en düşük antiparaziter bileşikler olarak kabul edilen bu iki grup, insan ve hayvan parazitlerinin tedavi ve kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır. ML ailesinin ilk üyesi olan ivermektinin keşfi, 1970 yılında mikrobiyolog Satoshi Omura tarafından Japonya'nın Honshu kentindeki ormandan aldığı toprak örneğinden Gram-pozitif bir bakterinin izolasyonu ile başlamıştır. Bu keşif 2015 yılında Nobel ödülü almıştır (Laing ve ark., 2017).

Avermektin ve milbemisinerler makrosiklik lakton halkası taşırlar, ancak farklı mikroorganizmaların fermente ürünüdürler. Bu iki bileşiğin temel farklılığı; avermektinlerdeki makrosiklik halka C13 kısmında şeker gruplarını ihtiva ederken milbemisinerlerde bu bölge protonlanmıştır (Prichard ve ark., 2012). Avermektinler arasında ivermektin, doramektin, abamektin, eprinomektin ve selamektin, milbemisinerler arasında ise moksidektin ve milbemycin bulunur (Vercruyssen, 2002). Genel olarak, ML oral yolla alındığında hızla absorbe edilirken deri altı enjeksiyonunda absorpsiyon daha yavaştır (Merola ve Eubic, 2012). Avermektinler, omurgasız canlıların nöron ve faringeal kas hücrelerinde bulunan glutamat kapılı klorür kanallarına bağlanarak antiparazitik aktivite gösterir. Ayrıca GABA, glisin ve nikotinik asetilkolin dahil olmak üzere diğer ligand-kapılı iyon kanalı reseptörleri üzerinde de bağlanma etkisine sahiptir. Omurgasızlarda ivermektinin glutamat kapılı klorür kanallarına bağlanması sonucunda hücre zarının klorür iyonlarına karşı geçirgenliğinin artması şekillenir, hücresel hiperpolarizasyon, felç ve ölüme neden olur (Laing ve ark., 2017; Johnson-Arbor, 2022).

Milbemisinerlerin etki şekli tam olarak bilinmemektedir. Diğer makrosiklik laktonlarda olduğu gibi, bu bileşikler de omurgasızlara özgü glutamat kapılı iyon kanallara afinite gösterir. Moksidektin, artropodların nöral kavşaklarına, nematodların ise nöronal membranına bağlanır. Postsinaptik hücrelerin hiperpolarizasyonu, hücre zarının direncini azaltan klorür iyonunun içeri girmesi sonucu oluşur. Bu, nörotransmisyonu bozarak ölüme ve parazitin ortadan kaldırılmasına neden olur (El-Saber Batihe ve ark., 2020).

## İVERMEKTİN

Hayvanlarda kullanılmak için geliştirilen ilk ML'dur. Bu bileşik bazı parazitlerin tedavisi için ruhsatlandırılmıştır, bunların dışında hayvanlarda bazı parazitlerin tedavisinde etiket dışı (off-label) da kullanılmaktadır. Etiket dışı ilaç kullanımı hakkında Tarım ve Orman Bakanlığı'nın Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmeliği'nde (24.12.2011 tarih ve 28152 sayılı) “*bir ilacın prospektüsünde belirtildiğinden farklı şekilde kullanımı*” olarak belirtilmiştir. “*Veteriner hekim uygun izinli bir ürün bulunmaması durumunda, veteriner biyolojik ürünler dışındaki izinli ürünleri mesleki bilgisine dayanarak etiket dışı olarak kullanabilir veya kullanılmasını tavsiye edebilir. Bu durumda veteriner hekim etiket dışı uygulamanın muhtemel her türlü etkisi hakkında yetiştiriciye gerekli bilgiyi vermek, kayıtlarında ve reçetede bu durumu belirtmek zorundadır. Etiket dışı kullanım durumunda, kullanılan ürün için ilgili hayvan türlerine göre bir kalıntı arınma süresi belirlenmemişse Bakanlık asgari bir süre ve/veya kurallar tavsiye edebilir. Etiket dışı kullanımda sorumluluk uygulayana ve uygulatana aittir.*” ifadeleri yer almaktadır (Yarsan ve Pehlivan, 2020).

İvermektin; presinaptik nöronlarda GABA salınımını attırır. GABA nematodlarda nöronlarda, artropodlarda ise kas iplikçiklerinde post-sinaptik uyarımı bloke eden nörotransmitterdir. GABA salınımının uyarılması sonucunda parazitte paraliz ve ölüm gelişir. Karaciğer kelebekleri ve sestodlar periferik sinir iletiminde GABA'yı kullanmadığından ivermektin bu parazitlere karşı etkili değildir (Plumb, 2011). Köpeğe oral yolla verilen ivermektin yaklaşık 4 saat içinde maksimum plazma düzeyine ulaşır, bu süre deri altı uygulamada daha yavaştır (32-36 saat). Kedide ise bu süre 28 saat civarındadır. İvermektinin yarı ömrü köpeklerde oral uygulamada 3.3 gün, deri altı uygulamada 3.2 gün, kedide ise 3.4 gündür (Merola ve Eubic, 2012). Dört mideye sahip ruminantlarda ise oral yolla uygulanan ivermektin inaktive olur. Kediye oral verildiğinde biyoyararlanım köpeğe göre daha düşük olduğundan kalp kurdundan korunmak amacıyla daha yüksek doza ihtiyaç duyulur. İvermektin karaciğerde metabolize olur ve çoğunlukla dışkı ile atılır (Plumb, 2011).

İvermektinin köpek ve kedi için ise geliştirilmiş çiğneme tableti mevcuttur. Çiftlik hayvanları için ise likit enjektabl formu, oral yolla uygulanan bolus formu, pour-on, paste ve feed premix formu bulunur.

Köpeğe ivermektin oral veya deri altı yolla kullanılır. Köpeğe iki farklı yolla uygulanan 200 µg/kg dozda ivermektinin farmakokinetiğinde farklılık tespit edilmediğinden bu iki yolla da tedavide kullanılabilceği belirtilmiştir (Karademir, 2005). Ancak altı haftadan küçük köpek yavrularına kullanımı tavsiye edilmemektedir (Vercruyse, 2002).

İvermektin; köpekler için kalp kurdundan (*Dirofilaria immitis*) korunma amacıyla ruhsatlandırılmıştır (Plumb, 2011). Bu amaçla ayda bir kez 6-12 µg/kg (0,006 – 0,012 mg/kg) dozda oral yolla kullanımı tavsiye edilmektedir (Vercruyse, 2002). İvermektin *D. immitis*'in üçüncü ve dördüncü dönem larvaları ile mikrofilere karşı etki gösterir, ancak erişkin kalp kurduna etkisi minimumdur. *Dirofilaria immitis*'in köpek vücudunda L4'ten L5'e dönüşümü için yaklaşık 4 ay civarında süre gerektiğinden enfeksiyonun ilk ayında ivermektin uygulanması parazit larvalarının erişkine dönüşmesini engelleyebilir. Endemik bölgede kalp kurdu profilaksisinde ilk doz ivermektinin mevsimsel olarak köpeğin sivrisinekle ilk karşılaşacağı zaman uygulanması, sezon boyunca aylık uygulamaya devam edilmesi, son uygulamanın ise sivrisinek sezonunun bitiminden sonraki ay içinde yapılması önerilir (Vercruyse, 2002).

Erişkin kalp kurduna yönelik tedavi protokolü uygulanmasını takiben dört hafta sonra 0,05 mg/kg dozda uygulanan ivermektin köpeğindeki mikrofilere öldürmektedir. Ancak ivermektin mikrofilarisit olarak ruhsatlanmamıştır. Ancak kalp kurdu taşıyan köpekler için etkili bir mikrofilarisit olarak değerlendirilmektedir. ML grubu ilaçlar mikrofilere hızla öldürdüğünden, dolaşımında çok sayıda mikrofilere bulunan köpeklerde risk oluşturmaktadır, bu sebeple antihistaminik ve glukokortikosteroidler tedavi protokolüne eklenmelidir (Bowman, 2014; AHS Canine Guideline, 2020). Erişkin parazite yönelik tedavi yapılmadan kalp kurdu ile enfekte köpeklere ivermektin uygulanması "occult enfeksiyon" olarak adlandırılan bir tablonun gelişmesine sebep olur. Occult enfeksiyon esnasında köpek erişkin *D. immitis* taşımaya rağmen kan dolaşımında mikrofilere rastlanmamaktadır. İvermektinin endemik bölgelerde profilaktik amaçla aylık uygulandığı köpeklerde occult enfeksiyon gelişme riskinden dolayı köpekler erişkin *D. immitis* yönünden serolojik bir test ile kontrol edilmelidir (Bowman, 2014).

Farklı ilaçlarla kombine edilen ivermektinin

erişkin kalp kurduna tedavi etkinliği araştırılmış (melarsomin, doksisisiklin ve ivermektin kombinasyonu, doksisisiklin ve ivermektin, sadece doksisisiklin, sadece ivermektin ve sadece melarsomin), doksisisiklin ve ivermektin kombinasyonunun erişkin kalp kurtlarını daha az patojenik etki ile ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir (Bowman, 2014).

İvermektinin köpeklerde bazı diğer parazitlere karşı da etiket dışı kullanımı bilinmektedir. Generalize demodikoz tedavisi için önerilen protokol; oral yolla birinci gün 0,1 mg/kg dozda verilmesi, 0,6 mg/kg'lık hedef doza ulaşıncaya kadar her üç günde bir ilacın 0,1 mg/kg arttırılmasıdır (4. günde 0,2 mg/kg'a ve 7. günde 0,3 mg/kg'a). Enfekte köpekte negatif iki deri kazıntısı izlendikten sonra, 0,6 mg/kg dozda 1-2 ay daha tedaviye devam edilmesi tavsiye edilir (Bowman, 2014). Köpekte toksisite belirtileri varsa ilaç hemen kesilmeli, bu tedavi MDR1 mutasyonu olma ihtimali olan köpek ırklarına uygulanmamalıdır (Plumb, 2011). Sarkoptik uyuz için 0,3-0,4 mg/kg dozda oral ya da subkutan haftada bir kez uygulama önerilir (Plumb, 2011).

İvermektin köpekte bazı iç parazitlerin tedavisinde de kullanılmaktadır. Akciğerdeki *Capillaria* spp. ve *Eucoleus boehmi* tedavisinde 0,2 mg/kg dozda oral yolla, *Pneumonyssoides caninum* tedavisi için 0,2 mg/kg dozda deri altı yolla, *Oslerus osleri* tedavisi için 0,4 mg/kg dozda deri altı yolla uygulanır. İvermektinin köpeklerde oral veya subkutan olarak 200 µg/kg dozda uygulanmasının erişkin ve larva dönemindeki *Toxocara canis*, kancalı kurtlara (*Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma braziliense* ve *Uncinaria stenocephala*) ve *Strongyloides stercoralis*'e etkili olduğu görülmüştür. Bu dozda *Toxascaris leonina* ve *Trichuris vulpis*'e karşı etkinliği tam bilinmemektedir (Plumb, 2011; Bowman, 2014).

Büyük hayvan için geliştirilmiş formülasyonları yüksek ivermektin konsantrasyonuna sahiptir (10–18,7 mg/ml), bu nedenle bu ürünlerin köpeklerde etiket dışı kullanımında dozun yanlış hesaplanması ve aşırı doz uygulamaları gibi riskler oluşturmaktadır. Atlara oral yolla uygulanması sonrasında dışkı yoluyla atılan ivermektin metabolitleri, bu dışkıyı yiyen köpekler için toksikasyon riski oluşturur.

İvermektinin bazı köpek ırklarında toksisiteye sebep olduğu görülmüştür. Bu köpeklerde MDR1 (multidrug resistance) gen bölgesinde mutasyon belirlenmiştir. ABCB1 geni olarak da bilinen MDR1

geni, P-glikoprotein (P-gp) adı verilen protein pompasını kodlar (Mealey, 2004). P-glikoprotein, antiparaziter ilaçlar (ivermektin), antikanser ajanlar (Vinca alkaloidleri, doksorubisin), immünoşpresanlar (siklosporin, takrolimus), antimikrobiyal bileşikler (eritromisin, rifampisin, ketokonazol, levofloksasin vb), kardiyak ilaçlar (digoksin, verapamil, diltiazem, losartan vb.), opioidler (morfin, loperamid, butorfanol, fentanil), steroid hormonları (kortizol, deksametazon vb) dahil olmak üzere çeşitli kimyasal yapılara sahip bir dizi ilacı taşıyan geniş substrat özgülüğüne sahiptir (Mealey, 2004; Geyer ve Janko, 2012). P-gp; bu ilaçların vücutta emilmesi, dağılımı, metabolize olması ve atımında önemli bir rol oynar (Mealey, 2004). P-gp, ivermektinin beyin dokusuna ulaşmasından sorumludur (Prichard ve ark., 2012).

P-gp ile taşınan ivermektin MDR1 mutasyonuna sahip olan köpek ırklarında kan-beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sistemi toksisitesi oluşturur (Plumb, 2011). Başta Collie ırkı olmak üzere MDR1 mutasyonu saptanan köpek ırkları arasında; Avustralya Çoban köpeği, Minyatür Avustralya Çoban köpeği, İngiliz Çoban köpeği, Alman Çoban Köpekleri (beyaz), Uzun Tüylü Whippet, McNab Çoban köpeği, Shetland Çoban Köpekleri, Silken Windhound, Uzun Tüylü Tazı, Avustralya Sığır Köpekleri ve Bearded Collie bulunur (Prichard ve ark., 2012; Bowman, 2014).

İvermektine duyarlı olmayan köpek ırklarına 1 mg/kg dozda ilaç uygulanmasını takiben akut toksisite belirtileri nadiren izlenirken, 2,5 mg/kg dozda midriasis, 5 mg/kg dozda ise titreme şekillendirmektedir. İvermektin 10 mg/kg dozda uygulandığında köpeklerde ciddi titreme ve ataksi, 40 mg/kg'lık doz aşıldığında ise ölüm görülür. Beagle ırkı köpeklerde 14 hafta süreyle 0,5 mg/kg dozda oral yolla uygulanan ivermektin herhangi bir toksisite belirtisi oluşturmamış, ancak aynı süre boyunca 1-2 mg/kg dozda verildiğinde midriasis ve kilo kaybı gelişmiştir (Plumb, 2011). Köpekte ivermektin toksisitesinde kusma, ataksi, uyuşukluk, hipersalivasyon, midriasis, nöbet ve taşikardi şekillenebilir. Ayrıca körlük, titreme, dehidrasyon, ishal, hipertermi, bradikardi, koma ve ölüm de izlenebilir (Tranquilli ve ark., 1989; Merola ve ark., 2009, Plumb, 2011; Bowman, 2014). Körlük; retinal ödem ve elektro-retinogram anomalisine bağlı şekillenir ve geçicidir (Merola ve Eubig, 2018).

İvermektin toksisitesinin tedavisi için onaylanmış bir bileşik mevcut değildir. Toksikite gelişen köpeklere

semptomatik tedavi uygulanmaktadır (Paul ve Tranquilli, 1989). Etkilenen köpeği kusturmak, aktif kömür vermek, sıvı tedavisi sağlamak ve vücut ısısını korumak esastır (Plumb, 2011). Köpeğin oral yolla toksik dozda ivermektine maruziyetinin üzerinden çok zaman geçmemişse ve klinik belirtiler henüz şekillenmemişse veteriner hekim tarafından ilk olarak kusturma düşünülebilir. Ancak sinirsel belirtiler gelişmişse aspirasyon riskinden dolayı kusma indüklenmemelidir. Vakadan vakaya göre değişimle birlikte etken maddenin oral yolla alınmasının üzerinden 30-60 dakika geçmişse hayvanda kusma indüklenir. ML'ların sindirim kanalındaki emilim hızı göz önüne alındığında, oral yolla alındıktan sonraki dört saat içinde aktif kömür uygulaması faydalıdır. İvermektin toksikasyonu gelişmiş vakalarda iki gün boyunca her 8 saatte bir aktif kömür uygulanması tavsiye edilir. Aktif kömür uygulaması esnasında bağırsak kanalından osmotik yolla su kaybına bağlı hastada hipernatremi ve hipermağnezemi gelişebileceği unutulmamalıdır (Merola ve Eubig, 2012).

Toksisite belirtileri gösteren köpeğe, sinapslarda asetilkolin birikimi sağlayan kolinerjik bir ilaç olan fizostigminin intravenöz yolla uygulanmasının etkili olduğu bildirilmiştir (Tranquilli ve ark., 1987). Fizostigmin, 0,2 mg/kg dozda ivermektin uygulanan Collie'lerde şekillenen merkezi sinir sistemi belirtilerinin 30-90 dakika boyunca düzelmesini sağlamıştır. Bu süre etkilenen köpeğin birşeyler yeyip-içebilmesine olanak sağlamaktadır. Ancak bu klinik düzelmeye geçicidir, üstelik fizostigmin uygulanan köpekte salya artışı, işeme, ishal, titreme ve nöbet gibi klinik belirtiler de görülür (Merola ve Eubig, 2012).

Vücuttaki zehirli maddelerin toksik etkilerini azaltmada lipit emülsiyonları intravenöz yolla uygulanmaktadır (Bahçivan ve Oğuz, 2019). İvermektin toksisitesinin damar içi yolla lipit emülsiyonu verilerek tedavi edildiğine dair kayıtlar mevcuttur (Bates ve ark., 2013; Kidwell ve ark., 2014).

Kedide ivermektin kalp kurdu tedavisi ve korunması, kulak akarı tedavisi ve kancalı kurt tedavisi için ruhsatlandırılmıştır. Kalp kurdunu önlemek amacıyla kedilerde 0,024 mg/kg dozda kullanılmaktadır (Plumb, 2011). Kedilerde 0,024 mg/kg dozda bazı gastrointestinal nematodların tedavi ve kontrolünde kullanılabilir. Kancalı kurtların (*Ancylostoma tubaeforme* ve *A. braziliense*) tedavisi için de kullanımı onaylanmıştır (Bowman,

2014). Kulak akarı tedavisi için %1'lik otik süspansiyonu mevcuttur. Bu ilaç dört haftalıktan büyük kedilerde kulak akarı (*Otodectes cynotis*) tedavisi için onaylanmıştır. İlaç, akarın yumurtalara ve larva aşamalarına karşı etkindir (Bowman, 2014).

İvermektin kedilerde *Toxocara cati* gibi bazı nematodların tedavisinde etiket dışı kullanılmaktadır (Blagburn ve ark., 1987; Kirkpatrick ve Megella, 1987). Akciğer kurdu olan *Aelurostrongylus abstrusus*'u tedavi etmek için etiket dışı 0,4 mg/kg deri altı yolla tek dozda kullanılmaktadır (Kirkpatrick ve Megella, 1987).

Kediler için ivermektin daha güvenli kabul edilir. Ancak bazı kedilerde toksisite görüldüğü de kaydedilmektedir. Kedide akut zehirlenme belirtileri doz aşımı şekillendikten yaklaşık 10 saat sonra görülür. Bu belirtiler arasında anoreksi, midriasis, titreme, ataksi, arka bacaklarda felç gelişimi dikkati çeker (Plumb, 2011; Bowman, 2014). Sinirsel belirtilerin hafiflemesi uzun süre alır, iyileşme yaklaşık 2-4 hafta sonra izlenir. Kısa tüylü kediye sahibi tarafından ivermektinin spot-on uygulamasından 12 saat sonrasında tremor gelişmiş, propofol uygulaması klinik belirtilerde geçici bir düzelmeye sebep olmuştur. Takibinde intravenöz intralipit infüzyonu sonrasında klinik belirtiler düzelmiştir (Prichard, 2010). P-gp ile taşınan ilaçlara yan etki gösteren kedilerde, duyarlı köpeklerdekine benzer şekilde MDR1 geninde mutasyon varlığı araştırılmış olmakla birlikte net veriler elde edilememiştir (Mealey ve Burke, 2015).

## MOKSİDEKTİN

Moksidektin *Streptomyces cyaneogriseus noncyanogenus* adlı bakterinin fermentasyonu ile elde edilmiştir. Moksidektin ivermektine kıyasla yarı ömrü daha uzun (20 günden fazla), dokularda birikimi nispeten daha fazladır. Moksidektin ağızdan uygulandığında ivermektinden daha hızlı emilir. Yarı ömrü; köpeğin vücut kondüsyonuna bağlı olarak, 13,9-25,9 gündür. Obez köpeklerde vücuttan atılma süresi uzar (Merola ve Eubig, 2012).

Moksidektin, köpek ve kedi için topikal uygulama, subkutan enjeksiyon ve aylık uygulanan tabletler halinde piyasada bulunur. Ruminant ve atlar için geliştirilmiş enjektabl, pour-on ve oral drench şeklinde uygulanan formları da bulunur. İvermektin gibi bu bileşiğin de at ve ruminantlar için hazırlanmış olan formları yüksek konsantrasyonda (%0,5-2, 5-20 mg/ml) etken madde içerir bu sebeple pet hayvanlarına

uygulanması toksikasyon riski oluşturur. Ayrıca at dışkıyla atılan metabolitleri de bu dışkıyı yiyen köpekler için toksikasyon oluşturma riskine sahiptir.

Moksidektin aylık olarak kalp kurdu önleyici, pireler için adultisid, kancalıkurt, askarit ve kamçılıkurt tedavisinde ruhsatlıdır. Generalize demodikoz tedavisinde de kullanılır (Plumb, 2011). Moksidektin aylık 0,003 mg/kg dozda veya altı aylık ara ile 0,17 mg/kg dozda deri altı enjeksiyonu yapılır (Merola ve Eubig, 2018). Kalp kurdundan korunmada topikal olarak köpeğe 2,5 mg/kg dozda, kediye 1 mg/kg dozda aylık uygulanır (Merola ve Eubig, 2018).

Moksidektin, köpekte gebeliğin 40 ve 55. günlerinde 1 mg/kg dozda iki deri altı uygulaması fötusa *T. canis* larvasının (Kramer ve ark., 2006), gebeliğin 55. gününde 1 mg/kg dozda deri altı verilmesi ise *A. caninum* larvasının geçişini engellemiştir (Wiebe ve Howard, 2009).

Bu bileşik köpeklerde kalp kurdu hastalığının önlenmesi ile larva ve erişkin kancalı kurt enfeksiyonunun tedavisi için onaylanmıştır (McCall, 2001). Normal P-gp genotipine sahip köpeklerde 1,9-2,8 mg/kg dozda oral uygulanması yan etkiye sebep olmuştur (Merola ve Eubig, 2018). İvermektine duyarlı Collie ırkı köpeklere moksidektinin etiketinde belirlenen dozun 30 katı oranında enjeksiyonunun olumsuz reaksiyona yol açmadığı bildirilmiştir (Paul ve ark., 2000). Moksidektinin memeli P-gp ile etkileşimi ivermektine göre daha zayıftır (Prichard ve ark., 2012). Ancak kilo kaybı %10 dan fazla olan köpeklerde moksidektinin yan etki geliştirme oranı yüksektir. Enjeksiyonu takiben iki saat içinde alerjik yapıya sahip köpekte eritem ve kaşıntı izlenebilir. Nadiren kusma ve/veya ishal, uyuşukluk ve ateş görülür. Kusma ve ishal genellikle difenhidramin veya deksametazon ile tedavi edilebilir, tedaviye hemen yanıt alınır (Bowman, 2014).

## MOKSİDEKTİN VE İMİDAKLOPRİD

Topikal yolla uygulanan bu ürün; dış parazitler için imidakloprid ve iç parazitler için moksidektin içerir. Moksidektin ve imidakloprid kombinasyonu, erişkin pireleri öldürmede, kalp kurtlarından korunmak, erişkin ve larva dönemindeki kancalı kurtların (*A. caninum* ve *U. stenocephala*), askaritlerin (*T. canis*'in erişkin ve larva dönemi, *T. leonina*'nın erişkini) ve kamçılı kurtların (*T. vulpis*'in erişkini) tedavisinde kullanılır (Arther ve



ark., 2005). Tavsiye edilen minimum doz 10 mg/kg imidacloprid/2,5 mg/kg moksidedtin'in ayda bir kez topikal uygulanmasıdır (Plumb, 2011; Bowman, 2014). Bu kombinasyon 13-4 kiloluk köpeklere 0,4 ml, 4-9 kg köpeklere 1 ml, 4-25 kg köpeklere 2,5 ml, 25-40 kg köpeklere 4 ml dozda uygulanır. Bileşiğin 1,36 kg'dan daha hafif veya yedi haftadan küçük yavrulara etkisi net değildir. Çiftleşme dönemindeki, gebe veya laktasyondaki köpeklerde etkisi bilinmemektedir.

Bu bileşiğin ağızdan alınması depresyon, tükürük salgılaması, gözbebeklerinde genişleme, koordinasyon eksikliği, nefes nefese kalma ve genel titreme gibi bazı ciddi reaksiyonlara neden olabilir. Bu nedenle köpeklerin uygulama alanından ürünü yalamalarını önlemek önemlidir. Saha çalışmaları, tedavi edilen köpeklerin yaklaşık %15'inde kaşıntı olduğunu ortaya koymuştur. Köpek sahipleri uygulama yerinde kalan kalıntılardan ve uygulama sırasındaki kokudan şikayet etmektedir. Köpek için satılan ürün kedilerde kullanılmamalıdır (Plumb, 2011; Bowman, 2014).

Kedi için üretilmiş ürün, yetişkin pireleri öldürmede, kulak akarı (*O. cynotis*) tedavisi ve kontrolü amacıyla, kalp kurtlarını önlemek, erişkin ve larva dönemindeki kancalı kurtları (*A. caninum*) ve *T. cati*'yi tedavi ve kontrol etmek için topikal kullanımı onaylanmıştır (Arther ve ark., 2005). Tavsiye edilen minimum doz 10 mg/kg imidacloprid/1 mg/kg moksidedtin dozunun aylık topikal yolla uygulanmasıdır (Plumb, 2011). Yaklaşık 0,9 kg'dan daha hafif veya dokuz haftalıktan küçük kedilerde kullanılmamalıdır.

Belirtilen dozun 10 katının bir sefer uygulandığı kedilerde hafif düzeyde, geçici hipersalivasyon görülmüştür. Yan etki olarak bir dizi davranış değişikliğini (ajitasyon, kendini aşırı tımar etme, saklanma ve dönme), kaşınma, kafa sallama, uyuşukluk, polidipsi, öksürük ve öğürme bildirilmiştir. Ürünün ağızdan yutulması hipersalivasyona, titremeye, kusmaya ve iştah azalmasına neden olabilir (Plumb, 2011; Bowman, 2014).

## MİLBEMİSİN OKSİM

*Streptomyces hygroscopicus subsp. aureolakrimozis* adlı bakterinin fermentasyon ürünü olan bu bileşik, ivermektin ile yapısal benzerliklere sahip olmasının yanı sıra aynı etki mekanizması ile de çalışmaktadır. Milbemis'in içeren çığneme tableti köpek ve kedi için kalp kurdu koruyucu olarak, %0,1'lik otik solüsyonu ise kulak uyuzu için

geliştirilmiştir.

Milbemis'in oksim'in piyasada 0,5 mg/kg dozda etken madde içeren tabletleri mevcuttur. Bu tabletler kalp kurdundan korunmada ve *A. caninum* tedavisinde ruhsatlıdır. Köpeklere her 30 günde bir 0,5 mg/kg dozda verilmesi kalp kurtlarını önlemede etkilidir (Grieve ve ark., 1991). Aynı zamanda erişkin *T. canis*, *T. leonina* ve *Trichuris vulpis*'e etkilidir (Bowman ve ark., 1991; Blagburn ve ark., 1992). Milbemis'in oksim, *D. immitis* mikrofilerlerini öldürmesinin yanı sıra yeni mikrofiler oluşumunu da engellemektedir. Bu sebeple aylık rutin uygulama yapılan yerlerde köpeğin erişkin parazit taşıma ihtimaline karşın antijen testleri ile serolojik olarak kontrol edilmesi tavsiye edilir (Lok ve Knight, 1995; AHS Canine Guideline, 2020).

Milbemis'in oksim amitraza dirençli *Demodex canis* ile enfekte köpeklerin tedavisinde etiket dışı 60-90 gün boyunca 1-2 mg/kg dozda kullanıldığında başarılı sonuç alınmıştır (Mueller, 2012). Yaşlı köpekler, tedaviden önce uzun süreli hastalık geçirmiş olanlar ve pododemodikozlu köpeklerde milbemis'in tedavisinin başarı oranı düşüktür (Plumb, 2011).

Milbemis'in oksim'in etiket dışı kullanımdan birisi sarkoptik uyuz tedavisidir. Milbemis'in oksim, 3-4 hafta boyunca haftada iki kez 2 mg/kg dozda oral yoldan verildiğinde uyuz etkenlerine oldukça etkilidir (Mueller, 2007). Milbemis'in oksim, her 10 günde bir 1 mg/kg dozda oral yolla verildiğinde nazal akara (*P. caninum*) karşı etkilidir (Plumb, 2011).

Milbemis'in oksim, özellikle MDR1 mutasyonu olan köpekte P-glikoproteini inhibe eden herhangi bir ilaçla birlikte kullanılmaması tavsiye edilir (Plumb, 2011). Tedavi dozunun 20 katının, MDR1 mutasyonuna sahip köpek ırklarında toksik etki göstermediği bildirilmiş (Blagburn ve ark., 1989) olsa da nörotoksisite riski unutulmamalıdır (Plumb, 2011). Sekiz haftalık yavrulara 2,5 mg/kg dozda oral yolla verildiğinde ilk gün hiçbir belirti yokken daha sonra titreme ve ataksi gelişmiştir (Plumb, 2011).

Dolaşımda çok sayıda mikrofiler bulunan bazı köpeklere milbemis'in uygulanmasını takiben geçici bir şok gelişme ihtimali vardır. Milbemis'in dört haftalıktan küçük veya bir kg'dan daha hafif yavrularda kullanılmamalıdır (Plumb, 2011). Ivermektine duyarlı köpeklerde, milbemis'in oksim 5-10 mg/kg dozda ataksi, salya artışı, midriasis, titreme ve letarji geliştirmiştir

(Merola ve Eubig, 2012).

Kedi için milbemisin oksim'in tablet ve kulak akarının tedavisi için otik solüsyon mevcuttur. Milbemisin oksim tabletleri kediler için 2 mg/kg dozda formüle edilmiştir. Kalp kurdunun önlenmesi amacıyla, *A. tubaeforme* ve *T. cati* tedavisinde kullanılır. %0,1'lik milbemisin oksim solüsyonu sekiz haftalık veya daha büyük kedilerde *O. cynotis* tedavisi için onaylanmıştır. Kulak akarının tüm yaşam evrelerine karşı etkilidir (Bowman, 2014). Milbemisin oksim altı haftadan küçük kedilere ve 700 g'dan daha hafif yavrulara uygulanmamalıdır (Plumb, 2011).

### SELAMEKTİN

Selamektin, doramektinin yarı sentetik modifikasyonu ile hazırlanan bir endektosittir (Bishop ve ark., 2000). Köpek ve kedide topikal yolla uygulanır. Deri yoluyla uygulandığında kanda köpekte 72, kedide 15 saatte pik yapar. Köpekte yarı ömrü; deri yoluyla uygulandığında 11,1 gün, oral yolla uygulandığında ise 1,9 gün, kedide deri yoluyla uygulandığında 8,25 gün, oral yolla uygulandığında ise 1,1 gündür. Selamektin deri yoluyla uygulandığında kedide biyoyararlanımı daha yüksektir (kedide %72, köpekte %4,4). Bu farklılığın sebebi kedinin tımar davranışı ve buna bağlı oral yolla alması olabileceği değerlendirilmektedir (Merola ve Eubig, 2018).

Selamektin topikal solüsyonu altı haftalıktan büyük köpek ve sekiz haftalıktan büyük kedi için kullanımı onaylanmıştır. Tavsiye edilen doz her 30 günde bir olacak şekilde minimum 6 mg/kg'dır (Merola ve Eubig, 2012). Selamektinin köpek ve kedilerde gebelik esnasında kullanımı güvenlidir (Wiebe ve Howard, 2009). Selamektin topikal solüsyonu köpek ve kedilerde kalp kurdunun önlenmesi, pire (*C. felis*) ve kulak akarının (*O. cynotis*) kontrolü için onaylanmıştır (Boy ve ark., 2000). Kalp kurduna ait mikrofilere etkili değildir. Köpeklerde sarkoptik uyuz (*Sarcoptes scabiei*) ve *Dermacentor variabilis* tedavisi ve kontrolü için onaylanmıştır (Jernigan ve ark., 2000). Kedilerde ayrıca kancalı kurt (*A. tubaeforme*) ve *T. cati* tedavisi ile bu parazitlerin kontrolü için endikedir. Avrupa'da selamektin köpeklerde *T. canis*, *Trichodectes canis*, kedilerde *Felicola subrostratus* tedavisi için etiketlenmiştir (Plumb, 2011).

Selamektin, kedide *A. abstrusus* tedavisinde etiket dışı kullanıldığında tedavi başarısı düşük kalmıştır. Diğer etiket dışı uygulamaları köpekte *P. caninum*, köpek,

kedi ve tavşanda *Cheyletiella* spp. enfestasyonu, kedilerde hasat akarları (*Neotrombicula autumnalis*) tedavisidir (Plumb, 2011; Bowman, 2014). Selamektin, demodetik uyuz tedavisinde topikal olarak etkili olmamıştır (Plumb, 2011; Bowman, 2014).

Selamektin, potansiyel akarisidal ve inseksidal etkiye sahip sarolaner (isoxazoline) ile kombine ürünler de piyasada bulunmaktadır (Little ve Otranto, 2019).

Selamektin konsantre formda piyasada bulunmadığından doz aşımına nadiren rastlanır (Merola ve Eubig, 2012). MDR1 mutasyonu olan köpeklerde nispeten daha güvenli kullanılabilir, ancak 15 mg/kg'dan daha yüksek dozda oral uygulanması duyarlı köpeklerde bazı nörolojik toksisite belirtileri oluşturmuştur (Geyer ve Janko, 2012). Selamektinin P-gp ile etkileşime giren ilaçlarla birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Köpekte toksikasyon belirtileri arasında kusma, salya akması, öğürme, dudakların yalanması, uyuşukluk, ajitasyon, anoreksi ve ataksi bulunur (Merola ve Eubig, 2012). Kedilerin yaklaşık %1'inde uygulama alanında geçici, lokalize bir alopesi gözlenmiştir. Bildirilen diğer yan etkiler arasında diyare, kusma, kas titremeleri, anoreksi, kaşıntı/ürtiker, eritem, uyuşukluk, salivasyon ve taşipne yer alır.

### DORAMEKTİN

Doramektinin ruminant için enjektabl formu (10 mg/ml) ve sığır için dökme (5 mg/ml) formu bulunur. Köpekte oral uygulandığında iki saatte, deri altı uygulandığında ise 1,4 günde kanda pik seviyeye ulaşır, yarı ömrü 3-3,7 gündür (Merola ve Eubig, 2012).

Üretici firma inek ve domuz dışındaki hayvan türlerinde kullanıma karşı uyarıda bulunmaktadır. Bu bileşik köpeklerde ölüm de dahil ciddi yan etkiler oluşturur (Plumb, 2011; Bowman, 2014). Buna rağmen enjeksiyon formundaki doramektinin, köpek ve kedide generalize demodikoz tedavisinde 0,6 mg/kg dozda deri altı dört hafta süreyle etiket dışı kullanımı mevcuttur (Plumb, 2011). Köpekte generalize demodikoz için 0,6 mg/kg'lık bir oral doz tavsiye edilmiştir. Kedide demodikoz için 0,6 mg/kg dozda haftada bir deri altı yolla uygulanır. Bu bileşiğin etiket dışı kullanımı; tedavide diğer bileşiklerin etkisiz kaldığı durumda, hastalığın oluşturduğu risk tedaviye bağlı gelişecek riskten daha yüksekse, hasta sahibi uygulamaya bağlı gelişebilecek muhtemel yan etkiler hakkında bilgilendirilmiş ve onay alınmışsa,

uygulanacak köpekte MRD1 mutasyonu yoksa önerilir (Plumb, 2011; Bowman, 2014). Köpeklerde demodikoz için kullanıldığında yan etkiler nadirdir ancak gözbebeği genişlemesi, uyuşukluk, körlük veya koma izlenebilir.

Sonuç olarak; ML köpek ve kedilerde bazı parazitlerinin tedavi ve kontrolünde ruhsatlandırılmıştır. Bunun yanı sıra bu bileşiklerin etiket dışı kullanımı da yaygındır. Etiket dışı kullanımlarda hayvan sahibi bilgilendirilmeli ve onay alındıktan sonra uygulanmalıdır. Etiket dışı uygulama esnasında, özellikle ruminantlar için geliştirilmiş ürünlerin köpek ve kedide kullanımına bağlı doz aşımı ve toksikasyon riski mevcuttur. Özellikle ivermektinin MDR1 mutasyonuna bağlı duyarlı olması muhtemel köpek ırklarında kullanılmasından kaçınılmalıdır. ML'ların P-gp ile taşınan diğer ilaçlarla birlikte kullanımına da dikkat edilmelidir. Avermektin grubu bileşikler arasında köpek ve kediler için daha güvenli olanlar öncelikle tercih edilmelidir.

#### KAYNAKLAR

- Arthur, R. G., Bowman, D. D., Slone, R. L. & Travis, L. E. (2005). Imidacloprid plus moxidectin topical solution for the prevention of heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) in dogs. *Parasitology Research*, 97 (Suppl 1), S76-S80.
- Bahçivan, E. & Oğuz, H. (2019). Zehirlenmelerde intravenöz lipit emülsiyonu tedavisi. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 12, 70-77.
- Bates, N., Chatterton, J., Robbins, C., Wells, K., Hughes, J., Stone, M. & Campbell, A. (2013). Lipid infusion in the management of poisoning: a report of 6 canine cases. *Veterinary Record*, 172, 339.
- Bishop, B. F., Bruce, C. I., Evans, N. A., Goudie, A. C., Gration, K. A., Gibson, S. P., Pacey, M. S., Perry, D. A., Walshe, N. D. & Witty, M. J. (2000). Selamectin: a novel broad-spectrum endectocide for dogs and cats. *Veterinary Parasitology*, 91, 163-176.
- Blagburn, B. L., Hendrix, C. M., Lindsay, D. S. & Vaughan, J. L. (1987). Anthelmintic efficacy of ivermectin in naturally parasitized cats. *American Journal of Veterinary Research*, 48, 670-672.
- Blagburn, B. L., Hendrix, C. M., Lindsay, D. S., Vaughan, J. L., Hepler, D. I. & Wright, J. C. (1992). Efficacy of milbemycin oxime against naturally acquired or experimentally induced *Ancylostoma* spp. and *Trichuris vulpis* infections in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 53, 513-516.
- Bowman, D. D., Lin, D. S., Johnson, R. C. & Hepler, D. I. (1991). Effect of milbemycin oxime on adult *Ancylostoma caninum* and *Uncinaria stenocephala* in dogs with experimentally induced infections. *American Journal of Veterinary Research*, 52, 64-67.
- Bowman, D. D. (2014). *Georgis' Parasitology for Veterinarians*. 10th ed. St Louis Missouri: Elsevier Saunders.
- Boy, M. G., Six, R. H., Thomas, C. A., Novotny, M. J., Smothers, C. D., Rowan, T. G. & Jernigan, A. D. (2000). Efficacy and safety of selamectin against fleas and heartworms in dogs and cats presented as veterinary patients in North America. *Veterinary Parasitology*, 91, 233-250.
- Crandell, D. E. & Weinberg, G. L. (2009). Moxidectin toxicosis in a puppy successfully treated with intravenous lipids. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19, 181-186.
- El-Saber Batiha, G., Alqahtani, A., Ilesanmi, O. B., Saati, A. A., El-Mleeh, A., Hetta, H. F. & Magdy Beshbishy, A. (2020). Avermectin derivatives, pharmacokinetics, therapeutic and toxic dosages, mechanism of action, and their biological effects. *Pharmaceuticals (Basel)*, 13, 196.
- Geyer, J. & Janko, C. (2012). Treatment of MDR1 mutant dogs with macrocyclic lactones. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13, 969-986.
- Grieve, R. B., Frank, G. R., Stewart, V. A., Parsons, J. C., Belasco, D. L. & Hepler, D. I. (1991). Chemoprophylactic effects of milbemycin oxime against larvae of *Dirofilaria immitis* during prepatent development. *American Journal of Veterinary Research*, 52, 2040-2042.
- Jernigan, A. D., McTier, T. L., Chieffo, C., Thomas, C. A., Krautmann, M. J., Hair, J. A., Young, D. R., Wang, C. & Rowan, T. G. (2000). Efficacy of selamectin against experimentally induced tick (*Rhipicephalus sanguineus* and *Dermacentor variabilis*) infestations on dogs. *Veterinary Parasitology*, 91, 359-375.
- Johnson-Arbor K. (2022). Ivermectin: a mini-review. *Clinic Toxicology (Philadelphia)*, 60, 571-575.



- Karademir, Ü. (2005). Köpeklerde ivermectin ve doramektinin ağız ve derialtı yol ile uygulanmalarını takiben karşılaştırılmalı farmakokinetikleri. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Kidwell, J. H., Buckley, G. J., Allen, A. E. & Bandt, C. (2014). Use of IV lipid emulsion for treatment of ivermectin toxicosis in a cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 50, 59-61.
- Kirkpatrick, C. E. & Megella, C. (1987). Use of ivermectin in treatment of *Aelurostrongylus abstrusus* and *Toxocara cati* infections in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 190, 1309-1310.
- Krämer, F., Hammerstein, R., Stoye, M. & Epe C. (2006). Investigations into the prevention of prenatal and lactogenic *Toxocara canis* infections in puppies by application of moxidectin to the pregnant dog. *Journal of Veterinary Medicine B Infectious Diseases and Veterinary Public Health*, 53, 218-223.
- Laing, R., Gillan, V. & Devaney, E. (2017). Ivermectin - old drug, new tricks? *Trends in Parasitology*, 33, 463-472.
- Little, S. & Otranto, D. (2019). Tradition and innovation: Selamectin plus sarolaner. A new tool to control endo- and ectoparasites of cats-Studies from North America and Japan. *Veterinary Parasitology*, 270 Suppl 1, S1-S2.
- Lok, J. B., Knight, D. H., Selavka, C. M., Eynard, J., Zhang, Y. & Bergman, R. N. (1995). Studies of reproductive competence in male *Dirofilaria immitis* treated with milbemycin oxime. *Tropical Medicine and Parasitology*, 46, 235-240.
- McCall, J. W. (2005). The safety-net story about macrocyclic lactone heartworm preventives: a review, an update, and recommendations. *Veterinary Parasitology*, 133, 197-206.
- McKellar, Q. A. & Benchaoui, H. A. (1996). Avermectins and milbemycins. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 19, 331-351.
- Mealey, K. L. (2004). Therapeutic implications of the MDR-1 gene. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27, 257-264.
- Mealey, K. L. & Burke, N. S. (2015). Identification of a nonsense mutation in feline ABCB1. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 38, 429-433.
- Mealey, K. L. & Meurs, K. M. (2008). Breed distribution of the ABCB1-1Delta (multidrug sensitivity) polymorphism among dogs undergoing ABCB1 genotyping. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233, 921-924.
- Merola, V. M. & Eubig, P. A. (2012). Toxicology of avermectins and milbemycins (macrocyclic lactones) and the role of P-glycoprotein in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 42, 313-333.
- Merola, V., Khan, S. & Gwaltney-Brant, S. (2009). Ivermectin toxicosis in dogs: a retrospective study. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 45, 106-111.
- Muhammad, G., Jabbar, A., Khan, M. Z. & Saqib, M. (2004). Use of neostigmine in massive ivermectin toxicity in cats. *Veterinary and Human Toxicology*, 46, 28-29.
- Mueller, R. S. (2012). An update on the therapy of canine demodicosis. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, 34, E1-4.
- Nelson, T., McCall, J., Jones, S. & Moorhead, A. (2020). Current Canine Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Management of Heartworm (*Dirofilaria immitis*) Infection in Dogs. American Heartworm Society Erişim Adresi: AHS\_Canine\_Guidelines\_11\_13\_20.pdf d3ft8sckhnqim2.cloudfront.net. Erişim Tarihi: 02.12.2022.
- Parton, K., Wiffen, E. M., Haglund, N. D. & Cave, N. J. (2012). Macrocyclic lactone toxicity due to abamectin in farm dogs without the ABCB1 gene mutation. *New Zealand Veterinary Journal*, 60, 194-197.
- Paul, A. J., Tranquilli, W. J. & Hutchens, D. E. (2000). Safety of moxidectin in avermectin-sensitive collies. *American Journal of Veterinary Research*, 61, 482-483.
- Perez, R., Cabezas, I., Sutra, J. F., Galtier, P. & Alvinerie, M. (2001). Faecal excretion profile of moxidectin and ivermectin after oral administration in horses. *Veterinary Journal*, 161, 85-92.

- Plumb, D. C. (2011). Plumb's Veterinary Drug Handbook. Seventh Ed. Wiley Blackwell.
- Pritchard, J. (2010). Treating ivermectin toxicity in cats. *Veterinary Record*, 166, 766.
- Prichard, R., Menez, C. & Lespine, A. (2012). Moxidectin and the avermectins: consanguinity but not identity. *International Journal for Parasitology: Drug and Drug Resistance*, 2, 134-153.
- Tranquilli, W. J., Paul, A. J. & Seward, R. L. (1989). Ivermectin plasma concentrations in collies sensitive to ivermectin-induced toxicosis. *American Journal of Veterinary Research*, 50, 769-770.
- Tranquilli, W. J., Paul, A. J., Seward, R. L., Todd, K. S. & Dipietro, J. A. (1987). Response to physostigmine administration in collie dogs exhibiting ivermectin toxicosis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 10, 96-100.
- Vercruysse, J. (2002). Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy. Belgium: CABI Publishing.
- Yarsan, E. & Pehlivan, S. (2020). Veteriner hekimlikte etiket dışı ilaç kullanımı: antimikrobiyal ilaçlar. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 11, 134-150.
- Wiebe, V. J. & Howard, J. P. (2009). Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. *Topics in Companion Animal Medicine*, 24, 71-99.