

Doğal Enfekte Köpeklerde *Dirofilaria immitis* Mikrofilerlerine İvermektinin Etkisi

Şevki Ziya COŞKUN*
Levent AYDIN****

Recep TINAR**

Ç. Volkan AKYOL***
Can DEMİR*****

ÖZET

*Modifiye Knott yöntemi ile yapılan muayene sonucu Gemlik Askeri Veteriner Araştırma Enstitüsü ve Eğitim Merkezi Komutanlığı'nda yetiştirilen 168 köpekten 5'i (% 2.98) *Dirofilaria immitis* ile enfekte bulunmuştur. Bu köpeklere ivermektinin 200 mcg/kg dozu, derialtı yolla peşpeşe 2 gün uygulanmış ve sağaltım sonrası kandaki mikrofiler sayısında meydana gelen değişimler incelenmiştir.*

İvermektin tedavisinden sonraki 7'nci günden 90'ıncı güne kadar mikrofiler sayısında sağaltım öncesine göre ortalama olarak % 99.77'den % 99.22'ye kadar değişen azalma olmuştur. Daha sonraki günlerde mikrofiler

-
- * Doç. Dr.; U.Ü. Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye.
- ** Prof. Dr.; U.Ü. Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye.
- *** Yard. Doç. Dr.; U.Ü. Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye.
- **** Araş. Gör.; U.Ü. Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye.
- ***** Vet. Hek. Kd. Üstğm.; Gemlik As. Vet. Araşt. Enst. ve Eğt. Mer. K., Bursa-Türkiye.

sayısında kısmi bir artış dikkati çekmiş ve bu oran 120'nci günde % 97.79, 150'nci günde % 95.03, 180'inci günde % 94.50, 210'uncu günde % 94.04 olarak saptanmıştır. 210'uncu günde tek doz olarak uygulanan aynı miktar ivermektin mikrofilar sayısındaki azalmayı % 99.96'ya yükseltmiştir.

Araştırma sonunda ivermektinin yüksek bir mikrofilarisid etkisi olduğu ve uygulanan dozda köpeklerde herhangi bir olumsuz etki göstermediği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Dirofilaria immitis*, köpek, ivermektin, tedavi, mikrofilarisid.

SUMMARY

Efficacy of Ivermectin Against

Dirofilaria immitis Microfilariae in Naturally Infected Dogs

Five of 168 dogs bred at the Army Veterinary Research and Training Center at Gemlik, Bursa were found to be infected with *Dirofilaria immitis* (2.98 percent) by using Modified Knott method. The changes in the counts of microfilariae were studied after Ivermectin therapy (200 mcg/kg body wt. injected daily sc., in two consecutive days). Ivermectin decreased the counts down by 99.77 and 99.22 percent at average by comparing with the counts taken before treatments. Following these reductions, a temporary increase was observed and the efficacy rates were 97.79, 95.03, 94.50 and 94.04 percent by 120 th, 150 th, 180 th and 210 th days respectively. And a final application of the drug at the same dose and route resulted in 99.96 % reduction of microfilarial counts.

With these results Ivermectin was considered as highly effective microfilaricid chemotherapeutic drug for the treatment of *Dirofilariosis* in dogs. And exhibited no side effects at the dosage and route of administration used here.

Keywords: *Dirofilaria immitis*, dog, ivermectin, antihelminthic chemotherapy, microfilaricid.

GİRİŞ

Güralp¹'in bildirdiğine göre Türkiye'de ilk *Dirofilaria immitis* olgusuna 1951 yılında yabancı orijinli bir köpekte rastlanmıştır. Önceleri sadece yabancı orijinli köpeklerde bildirilen²⁻⁴ bu parazit, yerli köpeklerde ilk kez Taşan⁵ tarafından Elazığ yöresinde saptanmıştır. Daha sonraki yıllarda Ankara, Bursa,

Eskişehir ve Konya yörelerindeki köpeklerde de *D. immitis*'in olgun ve/veya mikrofilerleri bulunmuştur⁶⁻⁹.

Köpeklerin sağlığını ciddi bir şekilde tehdit eden bu enfeksiyonun kontrol altına alınmasında en etkili yol parazitin olgun veya larvalarına karşı uygulanan şemoterapidir. Parazitin olgunlarına thiacetarsamide, melarsamide, melarsoprol ve RM 340 etkili olmakla birlikte sağaltımdan sonra ölen parazitlerin emboliye neden olabileceği unutulmamalıdır¹⁰⁻¹². Bu riski dikkate alan araştırmacılar sadece mikrofilerlerin öldürülmesini amaçlamışlar ve bunun için denedikleri dithiazanine iodide, levamisol ve ivermektin Bla'dan olumlu sonuç almışlar, fenthion ve stibophenin de kullanılabileceğini bildirmişlerdir^{6,10,13-22}.

D. immitis enfeksiyonlarında ivermektinin mikrofilarisid etkisini araştırma çalışmaları 1980 yılında başlatılmıştır. Mc Call ve ark.^{14,15}, ilacı ağız yoluyla 3.125 mcg/kg, derialtı yolla 200 mcg/kg dozlarda deneysel enfeksiyondan 1 ay sonra kullanarak % 100, 50 ve 200 mcg/kg dozlarda enfeksiyondan 3 ay sonra kullanarak % 95 etki saptamışlardır. Araştırmacılar¹⁵, mikrofilerlerin yaşı ilerledikçe ilacın etki düzeyinin azaldığını ve bir ay ara ile günlük 1 mcg/kg dozda düzenli olarak kullanıldığı takdirde ivermektinin köpekleri *D. immitis* enfeksiyonlarından koruduğunu belirtmektedirler.

Blair ve ark.¹⁶, köpeklerde deneysel enfeksiyondan 1 gün sonra 500 mcg/kg dozda uygulanan ivermektinin mikrofilerlerin tümünü öldürdüğünü kaydetmektedirler.

D. immitis ile enfekte köpeklerde olgun parazitlerin thiacetarsamide ile tedavisinden 2-6 hafta sonra 50, 200 ve 250 mcg/kg dozlardaki ivermektinin derialtı veya ağız yoluyla verilmesini müteakip 3 hafta içinde sirkülasyondaki mikrofilerlerin tamamen elimine olduğu saptanmıştır¹⁷⁻²⁰.

Yapılan araştırmalar parazitin olgun formunu taşıyan köpeklerde kullanılan ivermektinin kan dolaşımındaki mikrofiler miktarını azaltarak hastalığın yayılmasını engellediğini ortaya koymuştur²⁰⁻²². Knight ve ark.²⁰, derialtı yolla 250 mcg/kg dozda kullanılan ivermektinin 5 köpekten 3'ünde mikrofilerleri geçici bir süre baskıladığını, ancak tedavinin 14'üncü gününde % 2.7 gibi düşük bir oranda da olsa köpeklerin tümünde mikrofiler görüldüğünü bildirmişlerdir. Anantaphruti ve ark.²¹, doğal olarak *D. immitis* ile enfekte 3 köpeğe ivermektinin 200 mcg/kg dozunu ağız yoluyla uygulamışlar ve birinci günden itibaren mikrofiler sayısında önemli bir azalma olduğunu, ancak köpeklerden ikisinde sekizinci, birinde ondokuzuncu haftadan itibaren artmaya başlayan mikrofiler sayısının yirmibeşinci haftada kontrol tutulan hayvanlardaki düzeye ulaştığını belirlemişlerdir.

Schlotthauer ve ark.²², 2, 10 ve 400 mcg/kg dozlarda 28-30. gün aralıklarla üç kez ağız yoluyla uygulanan ivermektinin ilk iki dozda yetersiz kaldığını, ancak

400 mcg/kg dozda mikrofiler miktarını çok düşük düzeylere indirdiğini saptamıştır.

Bu çalışmada, Gemlik Askeri Veteriner Araştırma Enstitüsü ve Eğitim Merkez Komutanlığı'nda yetiştirilen köpeklerde *D. immitis* enfeksiyonunun yayılışını saptamak ve bu parazitin mikrofilere ivermektinin etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Materyalimizi Gemlik Askeri Veteriner Araştırma Enstitüsü ve Eğitim Merkez Komutanlığı'nda yetiştirilen 82'si kurt, 86'sı kangal olmak üzere 168 köpek teşkil etmiştir.

Köpeklerden 20-30 Kasım 1990 tarihlerinde, 10.30-11.00 saatleri arasında EDTA'lı tüplere 3'er cc kan alınarak U.Ü. Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına getirilmiştir. Homojen hale getirilen kanlardan 1'er cc. alınarak Modifiye Knott yöntemi¹⁰ ile mikrofilere aranmıştır.

Enfekte oldukları saptanan köpeklerden yine günün aynı saatlerinde peşpeşe iki gün kan alınarak 1'er cc.'de bulunan ortalama mikrofilere sayıları tesbit edilmiştir. Son sayımdan hemen sonra köpeklerle 200 mcg/kg dozda ivermektin (Ivomec) derialtı yolla peşpeşe iki gün uygulanmış, tedavi sonrası 7, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 ve 210'uncu günlerde hayvanlardan kan alınarak mikrofilere sayısındaki değişimler takip edilmiştir. Denemenin 210'uncu gününde köpeklerdeki mikrofilere sayısında bir artış görülmüş olup hayvanlar 200 mcg/kg ivermektinin tek doz halinde verilmesiyle ikinci kez tedavi edilmiş ve bundan 30 gün sonra tekrar kan muayenesi yapılmıştır.

İlaç uygulamaları sonrası, olası yan etkileri belirlemek amacı ile köpekler 24 saat süre ile gözlenmişlerdir.

BULGULAR

Gemlik Askeri Veteriner Araştırma Enstitüsü ve Eğitim Merkezi Komutanlığı'nda yetiştirilen 168 köpekten 5 (% 2.98)'inin kanında *D. immitis* mikrofilere görülerek bunların enfekte oldukları saptanmıştır.

Tedavi sonrası köpeklerdeki *D. immitis*'in mikrofilere sayısında meydana gelen değişimler tablo I'de özetlenmiştir.

Bu tablonun incelenmesinden anlaşılacağı gibi, birinci ivermektin uygulamasından sonraki 90'inci güne kadar ortalama mikrofilere sayısındaki azalma oranı tedavi öncesine göre % 99.77-99.22 düzeylerinde iken daha sonra mikrofilere sayısında bir artış dikkati çekmiştir. Bu oran 120'nci günde % 97.79, 150'nci

Tablo: I
Tedavi Sonrası Köpeklerdeki *D. immitis* Mikrofler Sayısındaki Değişmeler ve Azalma Yüzdesi

Köpek No.	Tedavi öncesi lcc kan. mikrofl. sayısı Ortalama	Tedaviden sonra (Gün) Mikrofler/lcc kan										
		I. Tedavi (2 X 200 mcg/kg)										II. Ted. sonrası
		7	15	30	45	60	90*	120	150	180	210	240
1	1071	4 99.62	8 99.25	8 99.25	7 99.34	15 98.59	16 98.50	45 95.79	44 95.89	53 95.05	64 94.02	1 99.90
2	605	4 99.33	4 99.33	- 100.00	- 100.00	- 100.00	- 100.00	- 100.00	- 100.00	- 100.00	- 100.00	- 100.00
3	1204	8 99.33	6 99.50	3 99.75	12 99.00	34 97.17	2 99.83	30 97.50	80 93.35	96 92.02	108 91.02	- 100.00
4	1015	13 98.71	4 99.60	5 99.50	7 99.31	5 99.50	4 99.60	10 99.01	43 95.76	65 93.59	78 92.31	2 99.80
5	4965	11 99.77	3 99.93	4 99.91	5 99.89	3 99.33	47 99.05	110 97.78	273 94.50	273 94.50	278 94.40	- 100.00
Orta- lama	1772	9.4 99.46	5 99.71	4 99.77	6.2 99.65	11.4 99.35	13.8 99.22	39 97.79	88 95.03	97.4 94.50	105.6 94.04	0.6 99.96

* Kan numuneleri saat 15.30'da alınmıştır.

günde % 95.03, 180'inci günde % 94.50, 210'uncu günde % 94.04 olarak saptanmış ve aynı gün uygulanan ikinci tedaviden sonraki 30'uncu günde % 99.96 olarak belirlenmiştir. Ayrıca köpeklerden birinde ikinci tedavinin 30'uncu gününden itibaren araştırma sonuna kadar mikrofilere gürülememiştir.

Araştırma süresince tedavi uygulanan köpeklerde ilacın herhangi bir olumsuz etkisi tesbit edilememiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Türkiye'de 1951 yılından beri köpeklerde bulunduğu bildirilen *D. immitis* ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda olup, parazitin yurdumuzdaki yaygınlığını Pamukçu ve ark.³ Ankara'da % 06; Taşan⁵ Elazığ kırsal alanı köpeklerinde % 6; Sarnıç ve Alkan⁸ Eskişehir 1. Taktik Hv. Kv. Komutanlığı köpeklerinde % 20; Tınar ve ark.⁷ Bursa sokak köpeklerinde % 2 olarak bildirmişlerdir. Biz bu oranı Gemlik As. Vet. Araş. Ens. ve Eğt. Merkezi köpeklerinde % 2.98 olarak belirledik.

İvermektinin *D. immitis* mikrofilere etkili olduğu ve düşük dozlarda periyodik olarak kullanıldığında köpekleri enfeksiyondan koruduğu yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur¹⁴⁻²². Parazitin olgun formlarına etkimeyen ivermektinin 200 mcg/kg ve daha yüksek dozlarda kandaki mikrofilere tamamına yakın bir bölümü elimine ettiği saptanmış olup bizim bulgularımız da bu doğrultudadır.

Anantaphruti ve ark.²¹, ilacın etki süresinin kısa olduğunu ve tedaviden sonraki 8'inci haftadan başlayarak kandaki mikrofilere sayısında artış görüldüğünü ve 25'inci haftada kontrol tutulan köpeklerdeki düzeye ulaştığını bildirmesine rağmen bizim araştırmamızda belirtilen sürelerde mikrofilere sayısındaki azalma oranı hala % 90'ların üzerinde bulunmuştur.

Bu araştırmadan elde ettiğimiz bulgular ışığında şunu söyleyebiliriz ki; ivermektin iyi bir mikrofilerecid olup 200 mcg/kg miktarda 2 kez uygulanan başlangıç dozunu müteakip 3 ay aralıklarla 200 mcg/kg dozda tekrarlandığında *D. immitis* enfeksiyonunun yayılışını kontrol altına almada büyük başarı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. GÜRALP, N.: Helmintholoji. İkinci Baskı, A.Ü. Vet. Fak. Yayın: 368 Ders Kitabı: 266, A.Ü. Basımevi-Ankara, 599 (1981).
2. ERDİL, N.: Köpeklerde *Dirofilaria immitis* ve *Dipetalonema reconditum* üzerinde araştırma. K.K.K. As. Vet. Akademisi İç Hastalıkları Şube ve Kliniği Çalışmaları, Ankara (1966).

3. PAMUKÇU, A.M., ERTÜRK, E.: 1933-1960 yılları arasında Ankara ve yöresinde köpeklerde görülen hastalıklara toplu bir bakış. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 8, 323-346 (1962).
4. YÜCEL, A.: Filariose. Türk Vet. Hek. Dern. Derg. 33(7-8), 344 (1963).
5. TAŞAN, E.: Elazığ'ın kırsal yöre köpeklerinde helmintlerin yayılışı ve insan sağlığı yönünden önemi. Doçentlik Tezi (1982).
6. ŞAHAL, M., DOĞANAY, A., İMREN, H.Y.: Untersuchungen auf die wirksamkeit der präparate Citarin-L^R und Aricyle gegen mikrofilarien und adulte würmer von *Dirofilaria immitis* und *Dirofilaria repens* bei natürlich infizierten hunden. A.Ü. Vet. Fak. Derg., 33(3), 297-308 (1986).
7. TINAR, R., COŞKUN, Ş.Z., DOĞAN, H., DEMİR, S., AKYOL, Ç.V., AYDIN, L.: Bursa yöresi köpeklerinde görülen helmint türleri ve bunların yayılışı, T. Parazitol. Derg. XIII (3-4), 113-120 (1989).
8. SARNIÇ, H., ALKAN, M.: Köpeklerde dirofilariasis olguları ve insan sağlığı yönünden önemi. T. Parazitol. Derg. 1-2, 169-174 (1986).
9. CANTORAY, R., DİK, B., GÜLBAHÇE, S.: Konya'da dört köpekte saptanan *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) olgusu. Veterinarium 1(2), 28-32 (1990).
10. SOULSBY, E.J.L.: Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals. Bailliere Tindall, London, XI, 824 (1986).
11. MC CALL, J.W., DZIMIANSKI, M.T., MC TIER, T.L., RAYNAUD, J.P.: Proposed quidelines for comparing macrofilaricides for *Dirofilaria immitis* in dogs: RM 340 VS. thiacetarsamide as a reference. VII. Congrès International de Parasitologie, 20-24 Août. Paris. Bull. Soc. Fran. Parasit. 8 (Supp. 2), S. 9, B 20 (1990).
12. PICART, L., DAVOUST, B., DUCOS DE LAHITTE, J., CHERMETTE, R.: Essais de la melarsamine dans le traitement de la filariose cardiovasculaire du chien. VII. Congrès International de Parasitologie, 20-24 Août, Paris. Bull. Soc. Fran. Parasit., 8 (Supp. 2), s. 9. A 72 (1990).
13. SUPAKORNDI, P., MANSOUR, A.E., ROWAN, S.J., MCCALL, J.W.: Immunodiagnosis and chemophylaxis of *Dirofilaria immitis* infection in ferrets. VII. Congrès International de Parasitologie, 20-24 Août, Paris, Bull. Soc. Fran. Parasit., 8 (Supp. 2), S 9. B 28 (1990).
14. MC CALL, J.W., LINDEMAN, B.A., PORTER, C.A.: Prophlactic activity of avermectins against experimentally induced *Dirofilaria immitis* infection in dogs. Proc. Heartworm Symp., Dallas, Texas, Feb. 23-24, 126-130 (1980).
15. MC CALL, J.W., DZIMIANSKI, M.T., PLUE, R.E., SEWARD, R.L.,

- BLAIR, L.S.: Ivermectin in heartworm prophylaxis: studies with experimentally induced and naturally acquired infections. Proc. Heartworm Symp. 86, Am. Heartworm Soc., 12, MSDRL and Univ. Ga, US (1986).
16. BLAIR, L.S., WILLIAMS, E., EWANCIW, D.V.: Efficacy of ivermectin against third-stage *Dirofilaria immitis* larvae in ferrets and dogs. Res. Vet. Sci. 33, 386-387 (1982).
 17. JACKSON, R.F., SEYMOUR, W.G.: Efficacy of avermectins against microfilariae of *Dirofilaria immitis*. Proc. Heartworm Symp., Dallas, Texas, Feb. 23-24, 131-136 (1980).
 18. BLAIR, L.S., MALATESTA, P.F., EWANCIW, D.V.: Dose-response study of ivermectin against *Dirofilaria immitis* microfilariae in dogs with naturally acquired infections. Am. J. Vet. Res. 44, 476-477 (1983).
 19. JACKSON, R.F., SEYMOUR, W.G., BECKETT, R.: 0,05 mg/kg Ivermectin as a microfilaricide. Proc. Heartworm Symp. 86 Am. Heartworm Soc., 13, Univ. Fla. US. (1986).
 20. KNIGHT, D.H., CHAMPHELL, W.C., WEINER, D.J., WASHABAU, R.J.: Microfilaricidal efficacy of ivermectin in adulticide treated and untreated heartworm (HW) infected dogs. Proc. Heartworm Symp. 86. Am. Heartworm Soc., 14, Univ. Pa and MSDRL, US (1986).
 21. ANANTAPHRUTI, M., KINO, H., TERADA, M., ISHII, A.I., SANO, M.: Studies on chemotherapy of parasitic helminths (XIII). Efficacy of ivermectin on the circulating microfilaria and embryonic development in the female worm of *Dirofilaria immitis*. Jap. J. Parasitol., 31, 517-530 (1982).
 22. SCHLOTTHAUER, J.C., STROMBERG, A.J., MC CALL, J.W., BLAGBURN, B.L.: Safety and acceptability of ivermectin in dogs with naturally acquired patent infection of *Dirofilaria immitis*. Proc. Heartworm Symp., Am. Heartworm Soc., Washington, D.C., 29-32 (1982).