



OLGU SUNUMU

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.
2010; 24 (1): 47 - 50
http://www.fusabil.org

Mustafa İSSİ
Yusuf GÜL
Onur BAŞBUĞ

Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

Bir Atta Akut Levamizol Zehirlenmesi

Bu gözlem, F.Ü Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'ne muayene ve tedavi için getirilen 8 yaşında yaklaşık 300 kg canlı ağırlıkta kır donlu yerli Anadolu ırkı bir aygırda saptanan akut levamizol toksikasyonunu bildirmek amacıyla yazılmıştır.

Anahtar kelimeler: At, levamizol zehirlenmesi.

Acute Levamisole Toxicity in A Horse

This observation was written for aim of declaring acute levamisole toxication determined an eight years old, approximately 300 kg weighted, gray coated domestic Anatolian stallion that brought for examination and treatment to the clinics of Internal Diseases, Veterinary Faculty of Fırat University.

Keywords: Horse, levamisole toxicity.

Giriş

İnsan ve hayvanlarda iç parazitlere karşı kullanılan ve imidatiyazol grubu bir antelmentik olan levamizol, tetramizolün levo izomeridir. Nikotirik benzeri etki sonucu otonomik ganglionları uyarır ve parazitleri felç ederek etkir (1-3). Levamizolün antelmentik etkisinin yanında immun sistemi uyarıcı etkisi de mevcuttur (4, 5).

Levamizol, 1978 yılında Amerika'daki Besin İlaç Dairesi tarafından yayınlanan bir raporda, istenmeyen etkileri en sık olan ilaçlar arasında sayılmıştır (6). Terapötik ve toksik dozlarının birbirine çok yakın olması nedeniyle (7) birçok hayvan türünde tetramizol toksikasyonları önceden bildirilmesine (8-12) rağmen atlarda levamizol toksikasyonunu bildiren literatüre rastlanmamıştır.

Bu gözlem, klinisyen veteriner hekimlere faydalı olacağı düşüncesiyle çeşitli hayvan türlerinde yaygın olarak kullanılan levamizolün bir attaki toksikasyonunu bildirmek amacıyla yazılmıştır.

Olgu Sunumu

Olgu materyalini, F.Ü Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'ne levamizol toksikasyonu şikayetiyle muayene ve tedavi için getirilen 8 yaşında yaklaşık 300 kg ağırlıkta kır donlu yerli Anadolu ırkı bir aygır oluşturmuştur.

Alınan anamnezden hayvana 24 saat önce sahibi tarafından antiparaziter olarak 6 tablet İstemizol (İlteriş; her tablette 150 mg levamizol HCl bulunur) verilmesinden çok kısa bir süre sonra hayvanın halsiz ve uyuşuk olduğu, hafif sancı belirtisi gösterdiği, genellikle dört ayağını uzatarak hatta başını da yere koyarak yan pozisyonda yattığı, bazen başını kaldırıp karnına baktığı, yerde yuvarlandığı, sırt üstü durmaya çalıştığı, ayağa kalktığı, bir müddet sonra tekrar yattığı, yem yemediği ve su içmediği, sık sık idrar yaptığı, idrar renginin siyah olduğu ve daha önceden dışkısının kuru olmasına rağmen yürütülerek getirilirken ishal başladığı öğrenilmiştir.

Hastanın klinik muayenesi yapıldıktan sonra hematolojik muayeneler için EDTA'lı ve biyokimyasal muayeneler için steril cam tüplere *V. jugularis*'ten usulüne uygun olarak kan örnekleri alınmıştır. Spontan olarak alınan idrar örneğinin fiziki ve kimyasal muayeneleri yanında idrar sedimentinin mikroskopik muayenesi de yapılmıştır.

Tüm muayeneler (klinik, hematolojik, biyokimyasal ve idrar muayeneleri) tedaviden bir hafta sonra tekrarlanmıştır. Hematolojik muayeneler kan sayım cihazında (Sysmex KX-21-N, Japonya), biyokimyasal analizler ise otoanalizörde (Cobas Integra @ 800, İsviçre) yapılmıştır. İdrarın kimyasal muayenesinde Combur 10 test şeridi kullanılmıştır.

Hastanın yapılan klinik muayenesinde depresif görüldüğü, bazen yan pozisyonda yattığı, sık sık idrar yaptığı, hafif sancı semptomları gösterdiği, konjunktivaların hafif hiperemik olduğu, palpebra refleksinin bulunduğu, pupillalarda daralma ve göz yaşı akıntısının olduğu gözlemlenmiştir. Vücut sıcaklığı (38.7 °C) ve kalp frekansının (40 /dk)

Geliş Tarihi : 30.10.2009
Kabul Tarihi : 16.11.2009

Yazışma Adresi
Correspondence

Mustafa İSSİ
Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Elazığ - TÜRKİYE

missi@firat.edu.tr

normal sınırlar içerisinde olduğu, solunum frekansının ise (24 /dk) hafif derecede arttığı saptanmıştır. Abdomenin her iki yanının öskültasyonunda yaklaşık 20 sn aralıklarla bağırsak sesleri alınmıştır. İdrarın renginin hayvan sahibi tarafından siyah olduğu ifadesine rağmen klinik muayenede normal renkte olduğu gözlemlenmiş, test şeridi ile yapılan muayenesinde dansitesi 1025, pH'sı 5, lökosit, nitrat, glikoz, keton, urobilinojen, bilirubin, eritrosit ve hemoglobinin negatif olduğu tespit edilmiştir. İdrarın mikroskopik muayenesinde az sayıda böbrek ve idrar kesesi epiteli ile çok az sayıda eritrosit ve lökosit gözlemlenmiştir.

Anemnez ve klinik bulgulara göre levamizol zehirlenmesi teşhisi konan hastaya semptomatik tedavi amacıyla 1000 ml İV, Dekstrosol (Vilsan; 1 ml'de 50 mg

Dekstoz, 9 mg Sodyum klorürü bulunur) ve 20 ml İV, Dolarjin (Topkim; 1 cc'de 500 mg metomizol bulunur) uygulanmıştır. Tedaviden 12 saat sonra hayvanın azda olsa su içmeye başladığı, 24 saat sonra ise hem yem yemeye hem de su içmeye başladığı gözlemlenmiştir.

Olgunun tedaviden bir hafta sonraki klinik muayenesinde sağlıklı olduğu vücut sıcaklığı (37.5 °C), kalp (34 /dk) ve solunum frekansı (16 /dk) ile bağırsak seslerinin dakikada 3 olduğu belirlenmiştir. İdrar muayenesinde ise dansitenin 1025, pH'nın 8 ve diğer bulguların negatif olduğu belirlenmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrası hematolojik ve biyokimyasal muayene bulguları Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Olguda saptanan hematolojik bulgular.

	Tedavi Öncesi	Tedaviden 1 hafta sonra	Normal değerler (3,13)
Total lökosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	8.8	9.3	5.4 – 14.3
Eritrosit sayısı ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	7.91	7.69	6.7 – 12.9
Hematokrit değer (%)	37.6	39.8	32 – 53
Hemoglobin (g/dl)	12.5	13.1	11 – 19
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	209	172	100 – 600
MCV (fl)	44.5	43.9	37 – 58.5
MCHC (g/dl)	33.2	38.7	31 – 38.6
MCH (pg)	15.8	17.0	12.3 – 19.7
Formül Lökosit	Lenfosit (%)	35	25 – 60
	Nötrofil (%)	59	30 – 75
	Eozinofil (%)	4	1 – 10
	Bazofil (%)	-	0 – 3
	Monosit (%)	2	1 – 8

Tablo 2. Olguda saptanan biyokimyasal bulgular.

	Tedavi Öncesi	Tedaviden 1 hafta sonra	Normal değerler (3,14)
CK (U/L)	456.61	194.69	145 – 380
ALT (U/L)	18.52	10.42	3 – 23
AST (U/L)	475.81	349.14	138 – 409
ALP (U/L)	149.31	132.45	86 – 285
LDH (U/L)	872.36	631.94	162 – 412
GGT (U/L)	19.48	18.70	8 – 22
Glikoz (mg/dl)	108.73	82.01	75 – 115
Üre (mg/dl)	39.97	22.82	10 – 24
Kreatinin (mg/dl)	1.07	1.22	1.2 – 1.9
Total Bilirubin (mg/dl)	3.75	1.57	0 – 2
Direkt Bilirubin (mg/dl)	0.45	0.32	0 – 0.4
İndirekt Bilirubin (mg/dl)	3.30	1.25	0.2 – 2.0

Tartışma

İmmünmodülasyon dozunun 2 mg/kg olduğu belirtilen (5) levamizolün parazit ve konakçı hayvan türüne bağlı olarak terapötik dozunun 5 ila 40 mg/kg arasında değişebileceği ifade edilmektedir (15). Atlarda 7.5 mg/kg dozun uygulanabileceği (6), 20 mg/kg'ın üzerindeki

dozların zehirlenmelere hatta ölümlere sebep olabileceği belirtilmektedir (2). Ancak levamizolün terapötik dozda uygulanması esnasında bile ırk duyarlılığına bağlı olarak (2) toksikasyon olabileceği de bildirilmiştir. Olguda yaklaşık 3 mg/kg dozda levamizol verilmesinden kısa bir süre sonra toksikasyon belirtileri şekillendiğinden düşük

dozda dahi olsa atlarda kullanılması gerektiğinde çok dikkatli olunması gerekmektedir.

Kaynaklarda (1, 2, 6, 7, 11, 14) levamizol kullanılması takiben 5-15 dk gibi kısa bir sürede zehirlenme belirtilerinin başlayıp 30 dk'da doruk değere çıkacağı, etkilenen hayvanlarda karşılaşılan ve organik fosforlu bileşiklerde zehirlenmeyi andıran belirtiler (bulantı, kusma, kas titremeleri, çırpınma, uyku hali, solunum güçlüğü, solunum hızlanması, kollaps, pupillarda daralma, kalp frekansında azalma, yere boylu boyunca uzanma ve solunum yetmezliği sonucu ölüm) görülebileceği ifadeleriyle uyumlu olarak olguda benzer semptomlar görülmüştür.

Tablo 1 incelendiğinde hematolojik muayene bulgularının sağlıklı hayvanlar için bildirilen (3,13) değerler arasında olduğu ancak eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin alt sınırlara yakın olduğu görülmektedir. Tablo 2'de ise biyokimyasal parametrelerden AST, LDH, üre, bilirubin (total, direkt, indirekt) ve CK değerinin atlarda bildirilen fizyolojik değerlerden (3,14) yüksek olduğu, kreatinin ise düşük olduğu görülmektedir.

Hayvan sahibi tarafından 24 saatten beri hiç bir şey yemediği ifade edilen olguda total ve indirekt bilirubin artışının açlığa bağlı olarak arttığını (3) düşündürürse de ALP, ALT ve GGT aktivitelerinin sağlıklı hayvanlarda bildirilen (3,14) sınırlar içerisinde bulunması karaciğer hasarının olmadığını, bilirubin (özellikle indirekt bilirubin), AST ve LDH aktivitelerindeki artışın ise levamizol toksikasyonuna bağlı olarak hemolitik anemi şekillendiğini (3,13) düşündürmektedir. Bu bulgu levamizol toksikasyonunda hemolitik anemi görülebileceğini bildiren literatürlerle (8, 16, 17) uyum içerisinde. Ayrıca eritrosit sayısı, hemoglobin miktarı ve hematokrit değerinin de sağlıklı atlar için bildirilen fizyolojik değerlerin alt sınırlarına yakın olması bu kanıyı

Kaynaklar

- Marriner S. Anthelmintic drugs. Vet Rec 1986; 118: 181-184.
- Rememeyer CR, Courtney CH. Antinematodal drugs. In: Adams HR. (Editor). Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8th Edition, Iowa State University Press, 2001: 947-979.
- Smith BP. Large Animal Internal Medicine. 4th Edition, St Louis, Missouri: Mosby Elsevier, 2009.
- Erganiş O, Kaya O. İmmunomodülatörler ve kullanım alanları. Etlık Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi 1990; 6: 147-172.
- Robinson NE. Current Therapy in Equine Medicine. 5th Edition, London: WB Saunders Company, 2003: 448.
- Şanlı Y. Veteriner Klinik Toksikoloji. Genişletilmiş 2. Baskı, Ankara: Medipres, Güngör Matbaacılık, 2002.
- Reed SM, Bayly WM. Equine Internal Medicine. Philadelphia : WB Saunders Company, 1998.
- Cook WO, Osweller GD, Hyde W, Sthahr HM. Levamisole toxicosis in swine. Vet Hum Toxicol 1985; 27: 388-389.
- Gökçe G. Kangal bir köpekte tetramizol zehirlenmesi. Kafkas Univ Vet Fak Derg 1996; 2: 225-227.
- Kaya S, İmren HY. Adana yöresinde keçilerde tetramizolle sağaltım esnasında karşılaşılan zehirlenme olgusu. Ank Univ Vet Fak Derg 1984; 31: 107-113.
- Oevermann A, Vitaud C, Robert N. Presumed levamisole intoxication in four cheetah cubs (Acinonyx jubatus). European Association of Zoo- and Wildlife Veterinarians (EAZWV), 5th scientific meeting, Ebeltoft, Denmark, 2004: 10-11.
- Strang AG. Levamisole toxicity in lambs. Can Vet J 1988; 29: 1016.
- Bilal T. Veteriner Hekimlikte Laboratuvar Tanı. İstanbul: Dilek Ofset, 2004.
- Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD. Veterinary Medicine. 10th Edition, Philadelphia: Elsevier, 2007.

güçlendirmektedir. Bir hafta sonraki muayenede LDH dışındaki tüm parametrelerin normal sınırlar içerisinde dönmesi bu düşüncüyü desteklemektedir. LDH aktivitesinin ise ölçülen ilk değerden düşük olduğu ancak hala normale inmediği görülmektedir.

Olguda serum üre düzeyinin artışı, levamizol toksikasyonuna bağlı olarak böbreklerin etkilendiğini düşündürmektedir. Ancak kreatinin değerinin atlarda bildirilen (3) değerlerden düşük olması muhtemelen hayvanın düşük proteinli diyetle beslenmesi ve de açlık nedeniyle protein alımının azalmasıyla (18) açıklanabilir. Ayrıca kreatinin düzeyinin normalden düşük çıkmasının hiçbir klinik önemi olmadığı literatürde (18) belirtilmektedir. Olguda idrar pH'sının sağlıklı atlarda bildirilen (13) değerlerden düşük olması açlığa bağlı olarak protein alımının azalması nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. Bir hafta sonraki muayenede idrar pH'sının yükselmiş olduğu ve mikroskopik muayenesinde herhangi bir patolojik bulgu gözlenmemiştir. Hayvan sahibi anamnezde idrarın siyah olduğunu bildirmiş, ancak klinik muayenede bu saptanamamıştır. Böyle bir durumun ilaçtaki boya maddesine bağlı olarak oluşabileceği düşünülmeğe de bu düşüncüyü destekleyecek herhangi bir kaynak bulunmamıştır.

Evcil hayvanlarda kas hasarının hassas ve spesifik bir indikatörü olan CK aktivitesinin (3) olguda artmış olması hayvanda sancı sırasında oluşan travmatik kas tahribatı ile açıklanabilir.

Levamizol toksikasyonunun spesifik bir antidotu olmadığından olguya literatürde (7) bildirildiği gibi destekleyici tedavi uygulanmıştır.

Sonuç olarak; atlarda levamizolün terapötik dozun altında immün sistemi uyarıcı dozda kullanıldığında bile toksikasyon şekillenebileceğinden klinisyen veteriner hekimlerin dikkatli olması gerektiği kanaatine varılmıştır.

15. WHO. "Levamisole, Seri 27". <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v27je04.htm/> 28.07.2009.
16. Atwell RB, Johnstone I, Read R, Reilly J, Wilkins S. Haemolytic anaemia in two dogs suspected to have been induced by levamisole. Aust Vet J 1979; 55: 292-294.
17. Hsu WH. Toxicity and drug interactions of levamisole. JAVMA 1980; 176: 1166-1169.
18. Anon. "Kreatinin". <http://www.biyotip.com/sayfa.asp?ContentID=TestlerDetay&id=178/> 27.07.2009.