

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TÜRKİYE'DE ÜRETİLEN BAZI
ANTELMENTİK İLAÇLARIN ETKEN MADDE
(HEKSAKLOROFEN, OKSİKLOZANİD, NİKLOZAMİD,
TETRAMİZOL, TİYABENDAZOL, TRİKLORFON)
DÜZEYLERİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR

Arş. Gör. Emine BAYDAN

Doktora Tezi

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ
ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yusuf ŞANLI

1989 - ANKARA

İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1.	Giriş	1 - 2
1.2.	Genel Bilgiler	3 - 11
2.	MATERYAL VE METOD	12
2.1.	Materyal	12 - 14
2.2.	Metod	15 - 20
3.	BULGULAR	21 - 36
4.	TARTIŞMA VE SONUÇ	37 - 42
5.	ÖZET	43 - 44
6.	İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	45 - 46
7.	KAYNAKLAR	47 - 64
8.	TEŞEKKÜR	65
9.	ÖZGEÇMİŞ	66

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. GİRİŞ:

Hayvanlarda paraziter hastalıklara ilişkin görülen kayıp ve verim düşüklükleri, bunlara karşı yapılacak mücadelenin önemini artırmıştır.

Günümüzde paraziter hastalıkların neden olduğu zararlar ve ekonomik kayıpların boyutları pek çok çalışmayla kanıtlanmıştır. Özellikle yurdumuzda da yaygın olarak görülen iç parazitlerin neden olduğu anemi, ishal, verim ve ağırlık kazancındaki kayıplar (130, 137) ile hayvanlarda çoğu kez kronik olarak ve pek farkedilmeden seyreden paraziter hastalıklara bağlı büyüme gerilemesi ve yemin değerlendirilmesindeki azalma ekonomik açıdan oldukça önemlidir. (102, 133).

Hayvanlarda bu şekilde büyük ekonomik kayıplara yol açan helmintlere karşı mücadele 1900'lü yılların ilk yarısında başlamıştır. Antelmentik adı verilen (73,136) bu ilaçların günümüzde gerek bilimde, gerekse teknolojide görülen büyük ilerlemelere paralel olarak pek çok yeni çeşitleri üretilmiştir. Tüm bu uğraşların amacı en ideal ilacın ortaya konabilmesidir.

Yaşamın ilk şartı olan sağlığı doğrudan etkileyen ilacın daima en iyi kalitede olması gereklidir. Bu ise ilacın, düzenli aralıklarla üretilmesinden tüketilmesine kadar her aşamada sıkı bir kontrolüyle mümkündür. Bu kontrollerin tümü "Kalite Kontrolü" başlığı altında toplanmaktadır.

Kalite kontrollerinin amacı ilaçlarda etken madde bakımından yapılan laboratuvar analizleri ile üretim esnasındaki işlemlerin kurallara uygunluğunun denetlenmesidir. İlaç, ileri teknolojinin bir ürünü olduğuna göre, üretiminden piyasa kontrollerine kadar laboratuvar ekip ve ekipmanlarının ihtiyaca cevap verebilecek düzeyde olması gerekmektedir. Oysa Türkiye'de bugüne kadar veteriner ilaçlarının kontrollerini yapmak üzere kurulmuş herhangi bir müessese bulunmamaktadır.

Tarım ve hayvancılığın önemli bir yer tuttuğu ülkemizde hayvanlarda yaygın olarak kullanılan veteriner ilaçlar arasında antelmentikler önemli bir yer tutmaktadır. Gerek yaygın kullanımları, gerekse önceden de belirtildiği gibi bugüne kadar bu ilaçların sistemli bir şekilde kontrolleri yapılmadığından bu çalışma kapsamında Türk ilaç piyasasında en çok üretilen ve veteriner pratikte sıklıkla kullanılan antelmentik ilaçların seçimine özen gösterilmesi göz önünde tutularak piyasadan temin edilen çeşitli firmalara ait bir grup antelmentik ilağın ihtiva ettiği etken madde miktarlarının formül belgelerinde bildirilenlere uygunluk gösterip göstermediğinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

Hayvanlarda, özellikle genç olanlarda, gelişme geriliği ve güç büyüme ile karakterize bir sürü problemine yol açan helmint hastalıklarının genellikle pek farkına varılmadan seyretmesi, bunlarda oldukça önemli ekonomik kayıplara yol açabilmektedir. H.Herlich (81) tarafından 1977 yılında yapılan bir araştırmada dünyada yılda yaklaşık 50 milyon sığır ile 100 milyon koyun ve keçinin çeşitli hastalıklardan öldüğü ve bu hastalıklar içerisinde helmintiyazisten ileri gelen ölüm oranının % 5-10, verim düşüklüğü oranının ise % 10-20 civarında değiştiği belirtilmektedir. Bu değerlerde yaklaşık 10 milyon sığır, 30 milyon koyun ve keçi kaybına eşdeğer gelmektedir. Üzücü bir gerçektir ki günümüzde parazit varlığı ülkeler arası ulaşımın kolaylaşması, hijyenik kurallara yeterince uyulmaması gibi nedenlerden dolayı, giderek daha da artmaktadır (71).

Hijyen şartlarının hayvan yetiştiriciliğinde henüz yeterince sağlanamamış olduğu ülkemizde helmintiyazis halen önemini korumaktadır. Halbuki bugün bilinen bir gerçektir ki evcil hayvanlarda ve özellikle gelişme çağındaki olan yavrularda bu parazitler mide-barsak çeperini zedeleyerek mide asiditesinin yükselmesine (114), barsaklardan protein, yağ, vitamin veya kalsiyum, fosfor gibi bazı mineral maddelerin tam olarak emilememesine, kemik ve kas gelişmesinde zayıflamaya (51,52), canlı ağırlık artışı ve hayvanların yemden yararlanmasında % 40'a varan oranlarda düşmelere (22,63,101,130,133,137), keza süt ve yapağı veriminde hem kalite ve hem de miktar yönünden % 15-25 oranında azalmaya neden olmaktadır (28,63,71,148). Ayrıca insan

besini olarak kullanılabilen iç organlarda hasarlar meydana getirerek bunların imhasına ve böylece de ekonomik besin kaybına neden olmaktadır (101).

Bu denli büyük ekonomik kayba sebep olabilen parazitlere karşı yapılacak mücadelenin başarıya ulaşabilmesi, koruyucu ve daha ileri aşamadaki yapılacak sağıtıcı hekimlik hizmetlerinin gerçekleştirilebildiği ölçüde mümkün olmaktadır. Bu nedenle mücadelenin temelini bütün hastalıklarda olduğu gibi profilaksi oluşturmaktadır. Koruyucu olarak hayvanların beslenme, bakım ve barınaklarında hijyen şartlarının sağlanması (55,75), otlakların periyodik olarak dinlendirilmesi (105) ve kontrol programlarının oluşturularak uygulanması gerekmektedir (5). Parazit varlığı ve türü her ülkeye, aynı ülkenin farklı farklı bölgelerine, iklimine, hayvan popülasyonuna ve mevcut hayvan türüne göre değişebileceğinden genel bir sağıtım programının hazırlanması ve tatbik edilmesi mümkün olamamaktadır (33). Bu nedenle her ülkenin farklı bölgelerdeki çevresel ve epidemiyolojik çeşitliliği, ayrı ayrı kontrol programlarının hazırlanmasını gerektirmektedir. Bu kontrol programları çerçevesinde, özellikle yağışlı mevsimler (ilkbahar ve sonbahar gibi) ve hayvanların merada veya padoklarda kalma durumları esas alınarak, düzenli aralıklarla yada sürekli olarak (yem veya su içinde) ilaç uygulamaları yapılır (52,127). Bu tip uygulamalar kanatlılar yönünden pek ekonomik olmamakla beraber diğer evcil hayvanlar yönünden oldukça ekonomiktir. Zira yapılan araştırmalarda helmintlerden kaynaklanacak ekonomik kayıpların az bir antelmentik ilaç masrafıyla yapılan sağıtımlarla hayvanlarda gerek canlı ağırlık artışında, gerekse

yemden yararlanmada ve süt veriminde yaklaşık % 80 oranında bir düzelme kaydedilmektedir (29,37,64,86,94,135,137).

Ancak, parazitlere karşı etkin bir rasyonel sağıtımın önemli bir öğesi olan antelmentiklerle tedavide dikkat edilecek bazı önemli noktalar bulunmaktadır. Bunun başında ise parazite spesifik olarak etkili ilacın seçilebilmesi gelmektedir (91). Bu da ancak, veteriner hekim kontrolünde, iklim, hayvan populasyonu ve gaita muayeneleri göz önünde tutularak konacak teşhislere göre mümkün olabilmektedir (12). Halbuki, özellikle yurdumuzda bu ilaçlar hayvan sahibi tarafından yukarıdaki hususlar dikkate alınmaksızın rastgele kullanılmaktadır (59,60,68,70,92).

ilaçla sağıtımda önemli diğer bir nokta ise kullanılan ilaçların kalitesidir. Günümüzde pek çok alanda olduğu gibi ilaç üretiminde de endüstrileşme ve otomasyon giderek yaygınlaşmakta buda beraberinde kalite güvenliğinin sağlanması fikrini getirmektedir. Son yıllarda ülkemizde de WHO'ya ye ülkelerde olduğu gibi ilaç üretiminde "iyi retim Uygulamaları (GMP)" giderek yaygınlaşmakta ve kanuni zorunluluklar arasına girmektedir (78). Nitekim, Türkiye'de 1 Kasım 1984 tarihinde ilgili yönetmeliğin Resmi Gazetede yayınlanması ile yürürlüğe geçen bu uygulamaların amacı, ilaın üretim yerinden ve bütün girdilerinden itibaren tüketime, pazarlanmasına ve pazarlanmasından sonraki piyasa kontrollerine kadar olan aşamaları içermektedir (7,108,124). Kısacası, GMP uluslararası kalitede üretim yapmak demektir. Bugün Türkiye'nin de dahil olduğu 172 ülkeden WHO'ya ye 36 ülkenin kabul ettiği (18) bu kurallara ilaç endüstrileri uymak zorunluluğundadır (32).

Avrupa Topluluğuna üye ÷lkelerde ise ilaç endüstrisi ile ilgili kanunları standardize etmek amacıyla konsey tarafından direktifler hazırlanmıştır. Bu konseyin 28 Eylül 1981 tarihli veteriner ilaçları ile ilgili kanunları (81/851/EEC) içerik bakımından bizdeki kanunlara benzemektedir (10). Arada sadece ruhsatlandırma süresi bakımından farklılıklar bulunmaktadır. Bizde ruhsatlandırmada süre bakımından herhangi bir sınır yokken AT ÷lkelerinde ruhsat müracatı azami 120 gün içerisinde tamamlanmaktadır. Bu süre olağanüstü durumlarda 90 gün uzatılabilmektedir

Bu alışma kapsamında olan ve Türk ilaç piyasasında satılan veteriner ilaçlardan, aşağıda kısaca özelliklerinden kullanma yerlerinden ve analiz yöntemlerinden bahsedilecektir.

Heksaklorofen, (Hexachlorophene); bir fenol türevi olup kimyasal olarak 2,2' metilenebis (3,4,6 triklorofenol)'dir (73). Heksaklorofen günümüzde dezenfektan ve fungusit olarak (40) kullanılmasının yanısıra özellikle antelmentik olarak gevişenlerde karaciğer kelebeklerine (42), kanatlılarda Raillietina cesticillus'a (77) karşı kullanılmaktadır. Terapötik indeksi dar olan bir antelmentiktir (115). Sağıtım dozlarında bile toksik etkilere neden olmaktadır (79,140)

Heksaklorofenin gerek biyolojik materyallerden (36,83,109, 110,139), gerekse kozmetik ve tuvalet preparatlarından analizine ilişkin (67,146,147) pek çok yöntem bildirilmiştir. İngiliz veteriner farmakopesinde ise heksaklorofenin ilaçlardan analizine ilişkin bir potansiyometrik titrasyon yöntemi bulunmaktadır (13).

Oksiklozanid (Oxyclozanide); bir salisilanid türevidir. Kimyasal olarak 3,3', 5,5', 6 pentakloro-2'-hidroksisalisillanid'dir (88). Sığır ve diğer gevişen hayvanlarda karaciğer kelebeklerine (F.hepatica ve F.gigantica) karşı oldukça etkilidir (39,65,89, 141). Parazitler üzerindeki etkisini oksidatif fosforilasyon kenetini kırarak ATP şekillenmesini önlemek suretiyle gösterir (61,88). Ağızdan alındıktan sonra sindirim kanalından emilimini takiben karaciğer, böbrek ve barsaklarda en yüksek yoğunluğa ulaşmaktadır (33). Vücuttan safra kanalı ile glukuronid konjugatı şeklinde atılır (62). Tedavi indeksi oldukça geniş bir antelmentiktir (143). Tedavi dozunun 4 katı miktarları rahatlıkla kullanılabilir (77). Çok seyrek olarak tedavi dozlarında yan etkileri görülebilir (65). Mutajenik etkisi bulunmadığından gebe hayvanlarda rahatlıkla kullanılabilir (149).

Oksiklozanidin analizine ilişkin yöntemlerin sayısı pek fazla değildir. Bunun için bir i.T.K. yöntemi, Gaz Kromatografik yöntem ve Spektrofotometrik yöntemler bulunmaktadır (41). İngiliz veteriner farmakopesinde oksiklozanid için 0.1 M tetrabutyl amonyum hidroksit ile susuz ortamda yapılan bir potansiyometrik titrasyon yöntemi bulunmaktadır (13).

Niklozamid (Niclosamide), 2' 5-dikloro 4'-nitrosalisilanid kimyasal yapısındadır (130). Sindirim kanalından çok az emilir. Emilimi inaktif metaboliti olan aminoklozanid'e dönüştükten sonra olmaktadır. Evcil hayvanlarda başlıca tenisid olarak kullanılan niklozamid koyun ve keçilerde Moniezia expensa, Avitellina centripunctata ve Thysanosoma actinioides'e (72,116), köpeklerde

Taenia psiformis ve Dipylidium caninum'a karşı oldukça etkilidir (45). Oldukça güvenli bir ilaçtır (33). Gebe hayvanlarda rahatlıkla kullanılabilir (88).

Niklozamidin analizine ilişkin yöntemlerin sayısı pek fazla değildir. Bizzat tabletlerden analizine ilişkin, susuz ortamda potansiyometrik titrasyon ilkesine dayalı yöntemler mevcuttur (8,13). Ayrıca metanolde çözdürüldüğü zaman 333 nm dalga boyunda spektrofotometrade maksimum absorbanans vermektedir (41).

Tetramizol (Tetramisole); imidatiyazol grubundan bir antelmentik olan tetramizol kimyasal olarak (\pm) -2,3,5,6 tetrahidro -6-fenil-imidazo (2,1-b) tiyazol'dir (132). Tetramizol'ün asıl antelmentik aktiviteye sahip kısmı \downarrow -optik izomeridir (21,103). Geniş spektrumlu bir antelmentiktir. Ostertagia circumcincta, Haemonchus contortus, Trichostrongylus colubriformis, Oesophagostomum columbianum ve Chabertia ovina'nın ergin ve ergin olmayan şekillerine (23, 47, 74, 80, 82, 93, 96, 118, 126, 138, 142, 143) ve ayrıca Dictyocaulus filaria'ya (111) karşı etkilidir. Kanatlılarda Ascaridia galli, Heterakis gallinarium ve Capillaria'nın ergin ve ergin olmayan şekillerine (2,104) ve Syngamus'lara etkilidir. Atlarda 30 mg/kg'dan daha küçük dozlarda küçük Strongylide'lere etkilidir (72). Tedavi indeksi atlar dışında (87) oldukça geniştir (42,112,113,142).

Günümüze kadar tetramizol analizine ilişkin pekçok yöntem geliştirilmiştir. Hayvan dokularından polarografik yöntemle aranmasına ilişkin bir yöntem (82), gerek Yüksek Performans Likit Kromatografik (HPLC) (96), gerekse 215 ve 550 nm dalga boylarında

(119) ve ayrıca 540 nm (125), 560 nm (85) dalga boylarında spektrofotometrede ölçülmesine ilişkin basit ve duyarlı spektrofotometrik yöntemler mevcuttur. 1985 yılında Sane ve ark. (120) tetramizolün ilaçlardan analizine ilişkin ekstraktif bir spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir. Ayrıca İngiliz veteriner farmakopesinde tetramizol analizi için bir yöntem bulunmaktadır (13).

Tiyabendazol(Thiabendasole), benzimidazol grubundan bir antelmentik olan tiyabendazol, 2-(4'-thiazolyl)- benzimidazole kimyasal yapısındadır. Evcil hayvanlarda mide-barsak nematodlarına karşı oldukça geniş bir etki spektrumuna sahiptir (3,35,86,136). Bu yönden diğer benzimidazollere göre bir üstünlük arz etmektedir (21). Özellikle Trichostrongylus ve Ostertagilar üzerindeki etkisi belirgin olan tiyabendazol (26,30,98), atlarda Strongylus türlerine (4), köpeklerde Ancylostoma caninum'a ve Toxacara canis'e (44,69), kanatlılarda Rallietiena cesticillus (84) ve ratlarda Angiostrongylus contonensis invazyonlarına karşı (46) etkilidir. Parazitler üzerindeki antelmentik etkisini fumarat redüktaz enzimini inhibe ederek göstermektedir (33). Ağızdan alınmasını takiben sindirim kanalından hızla emilir (1). Atılımı da emilimi kadar hızlı olmaktadır. 5-hidroksi tiyabendazol şeklinde veya daha çok bunun sülfat ve glukuronid konjugatı şeklinde idrar ve dışkıyla atılmaktadır (135). Tiyabendazolün tedavi dozunda uygulanmasından 30 gün sonra metabolitlerine dokularda rastlanabilmektedir (135). Tedavi indeksi oldukça geniştir. Tedavi dozunun 20 katı miktarları güvenle kullanılabilir (1). Bu doz düzeylerinin aşılması halinde

toksik etkiler görülür (20,31). Teratojen etkisi yoktur. Fakat, bir fungusid olan o-fenilfenat ile birlikte kullanıldığında sidik kesesi epitelyumunun transisyonel hücrelerinde hiperplazi sekkilenir (66). Tiyabendazolün bazı kaynaklarda et ve sütteki kalıntı düzeylerinin az olduğu, kesim öncesi bekletme süresinin sıfır olduğu (21), bazılarında ise ette 3 gün, sütte 96 saat koyunda ise ette 30 gün olarak belirtilmektedir (30). Fermentasyonu engellediğinden süt ürünlerinin yapısını bozabilmektedir. Bu nedenle laktasyondaki hayvanlarda kullanılmaz (21).

Tiyabendazol analizine ilişkin pekçok yöntem bulunmaktadır. Turunçgillerden analizine ilişkin f.T.K, U.V spektrofotometrik yöntemler (99,134,117) bulunmaktadır. Ayrıca sulu süspansiyonlardan analizine ilişkin bir spektrofotometrik yöntem geliştirilmiştir (95). Bu yöntemlerden başka Yüksek Performans Likit Kromatografik (43,90) ve Gaz Kromatografik (24,100,129) yöntemlerle, biyolojik materyallerden analizine ilişkin (135) bir yöntem bulunmaktadır. İngiliz veteriner farmakopesinde ilaçlardan analizine ilişkin bir yöntem bulunmaktadır (13).

Triklorfon (Trichlorfon), Organik fosforlu bir bileşiktir. O,O- dimetil-2, 2,2-trikloro- 1-hidroksi etil fosfonat kimyasal yapısındadır (107). Sığır, koyun, at, ve köpeklerde antelmentik etkinliği söz konusudur. Sığır ve koyunlarda Haemonchus, Bunostomum, Trichostrongylus, Cooperia, Oesophagostomum'lara (97), atlarda Strongylus türleri, Oxyuris equi, Parascaris equorum'un ergin ve ergin olmayan şekillerine Gasterophilus

intestinalis'e (53,54,128), köpeklerde Ascaridiasis'e (30) etkilidir. Antelmentik etkisini diklorvos'a dönüştükten sonra kolinesteraz enzimini inhibe ederek göstermektedir (53). Tedavi indeksi oldukça dardır. Doz aşımı halinde nöromusküler toksik etkileri sözkonusudur (33). Teratojen ve mutajen etkileri bulunmaktadır (49,107). FDA, insan tüketimi için yetiştirilen sığır ve koyunlarda bu ilaçla tedaviyi uygun görmemektedir (27,30).

Triklorfon analizine ilişkin titrimetrik (13,14), İnce Tabaka Kromatografik (25) ve Gaz Kromatografik (6) yöntemler geliştirilmiştir.

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Materyal

İlaç Materyali

Araştırmada, Ankara ve ilçelerindeki çeşitli eczaneler ile Tarım Orman ve Köyişleri Bakanlığına bağlı 3 No'lu ikmal Müdürlüğünden rastgele örnekleme sistemi ile seçilen farklı seri numaralı heksaklorofen, oksiklozanid, niklozamid, tetramizol, tiyabendazol ve triklorfon etken maddelerini ihtiva eden toplam 154 adet Veteriner Spesiyalite kullanıldı.

Antelmentik ilaç standartları

Heksaklorofen (Sigma, No. H-4625)

Oksiklozanid (DİF)

Niklozamid (Sigma, No.N-3510)

Tetramizol -HCL (Aldrich, Kat. No.19, 613-4)

Tiyabendazol (Sigma, No.T-8775)

Triklorfon (Sigma, No.T-5015)

Çözelti ve ayıraçlar

Heksaklorofen standart çözeltisi (40 mg/ml)

1 g.heksaklorofen 25 ml % 96'lık etanolde çözdürüldü.

Oksiklozanid standart çözeltisi (3.3 mg/ml)

0.25 g. oksiklozanid 75 ml pridinde çözdürüldü.

Niklozamid standart çözeltisi (5 mg/ml)

0.3 g. niklozamid 60 ml dimetilformamid'de ılık su banyosunda çözdürüldü.

Tetramizol-HCL standart çözeltisi (200 µg/ml)

20 mg tetramizol-HCL 100 ml'lik balon joje içerisinde yeteri miktarda distile su ile çözdürüldükten sonra, hacmi yine distile su ile 100 ml'e tamamlandı.

Tiyabendazol standart çözeltisi (1 mg/ml)

0.1 g. tiyabendazol bir miktar 0.1 M hidroklorik asit ile çözdürüldükten sonra hacmi 0.1 M hidroklorik asit ile 100 ml'e tamamlandı.

Triklorfon standart çözeltisi (0.01 g./ml, Toplam klor için)

1 g. triklorfon bir erlenmayer içerisinde 90 ml metanolde eritildi. Üzerine 10 ml etanolamin ilave edilerek bir saat 20 ± 0.5 C°de tutuldu, daha sonra buzlu suda soğutuldu.

Triklorfon standart çözeltisi (0.01 g./ml, inorganik klor için)

1 g. triklorfon 100 ml distile suda çözdürüldü. 5 dakika oda ısısında bekletildi.

- Sodyum hidroksid (Ridel-de Haen) çözeltisi 0.5 M
- Sodyum nitroprussid (E.Merck AG. Darmstadt, 146837)....%5
- Sodyum bikarbonat (Merck, Art.6323) çözeltisi1 M
- Hidroklorik asit (Merck, Art.314) çözeltisi0.1 M
- Metanol (Merck, Art. 6008)
- Etonolamin, 2-amino etanol (Merck, Art,800849)
- Gümüş nitrat (H.Drurfhout, Zoon's, BP-DAB6) çözeltisi..0.1 N
- Nitrik asit (Merck, Art. 443)
- Potasyum tiyosiyanat (Merck.7336) çözeltisi.....0.1 N

- Demir amonyum şapı ayıracı, Amonyum demir (II) sülfat (Merck, Art 3791): 5 g. demir amonyum şapı tuzu 40 ml distile suda çözdürüldü; Üzerine 10 ml 6 N nitrik asit konuldu.
- Dimetilformamid (Merck, Art. 3034)
- Tetrabutylamonyum hidroksid (Sigma, No.T-2761) çözeltisi 0.1 N
- Piridin (Merck, Art. 7462)
- Etanol (Yerli, % 99.9)..... % 96
- Sodyum hidroksit (Ridel-de Haen, D-3016) çözeltisi.. 0.1 M

Alet ve Gereçler

Aletler

- Spektrofotometre (Shimadzu UV-150-02 Model)
- Spektrofotometre (Beckman Model B)
- PH-Metre (Messgerat, Mod. pH 390 -WTW)
- Hassas terazi (Mettler)

Malzemeler

- Porselen havanlar
- Ölçü balonları (25, 100, 1000 ml'lik)
- Kapaklı küçük cam tartım kapları
- Cam mezürlere (50, 100, 1000 ml'lik)
- Huniler (5 ve 10 cm çaplı)
- Süzgeç kağıdı
- Pipetler (1, 2, 5, 10 ml'lik)
- Büret

2.2. Metod

Heksaklorofen miktar tayini :

Amerika Birleşik Devletleri Farmakopêsine göre yapıldı (9).

Yöntemin numunelere uygulanması:

On tablet tartıldı. Bir havan içerisinde toz haline gelinceye kadar dövüldü. Daha sonra, 1g. heksaklorofen etken maddesine eşdeğer miktarda numune tartımı yapıldı. Tetramizol, heksaklorofen kombinasyonlarında tetramizol etken maddesi su ile ekstrakte edildikten sonra kalıntı bir beherglas içerisinde 25 ml % 96'lık etanolde eritildi. Daha önceden ayarlanmış, faktörü 1 olan 0.1 M sodyum hidroksid ile pH metre'de dönüm noktasına kadar titre edildi. Harcanan her ml 0.1 M sodyum hidroksid 0.04069 g. heksaklorofen'e denktir.

Oksiklozanid miktar tayini:

İngiliz Veteriner Farmakopêsine göre yapıldı (13).

Yöntemin numunelere uygulanması:

On tablet tartıldı. Bir havan içerisinde toz haline gelinceye kadar dövüldü. Daha sonra, 0.25 g. oksiklozanid'e eşdeğer miktarda numuneden tartım yapıldı. Bir beherglas içerisinde, bağıt yardımı ile 75 ml piridinde çözündürüldü. Pridinle ıslatılmış süzgeç kağıdından süzöldükten sonra, çözelti içerisinde 5 dk. azot akımı geçirildi ve titrasyon esnasında da azot akımı sürdüröldü. Susuz ortamda, pH metrede, faktörü 1 olan 0.1 N tetrabutylamonyum hidroksid ile dönüm noktasına kadar titre edildi. Harcanan her ml 0.1 N tetrabutylamonyum hidroksit 0.02007 g. oksiklozanid'e eşdeğerdir.

Niklosamid miktar tayini:

Uluslararası Farmakope'ye göre yapıldı (8).

Yöntemin numunelere uygulanması:

On tablet tartıldı. Bir havan içerisinde toz haline gelinceye kadar dövüldü. Numuneden, 0.3 g. niklosamid'e eşdeğer miktarda tartım yapıldı. 60 ml dimetilformamid'de, ılık su banyosunda çözdürüldü ve soğutuldu. Çözelti içerisinde 5 dk. azot akımı geçirildikten sonra ve azot akımı altında susuz ortamda, faktörü 1 olan, 0.1 N tetrabutylamonyum hidroksid ile dönüm noktasına kadar titre edildi. Harcanan her ml tetrabutylamonyum hidroksid, 32.71 mg niklosamid'e eşdeğerdir.

Tetramizol miktar tayini: Bu amaçla Shingbal ve Joshi (125) tarafından bildirilen tetramizol'ün kolorimetrik analizine ilişkin yöntem kullanıldı.

Kalibrasyon eğrisinin hazırlanması : 200 µg/ml'lik tetramizol standart solüsyonundan 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3 ml pipetle alınarak, 25 ml'lik balon joje içerisine konuldu. Her biri üzerine 0.5 ml % 5 sodyum nitroprussid çözeltisi ilave edildi. Karıştırıldıktan sonra, oda ısısında 20 dakika bekletildi. Bu sürenin sonunda 2.5 ml 1 M sodyum bikarbonat çözeltisi ilave edilerek tekrar karıştırıldı. Bu şekilde maksimum renk yoğunluğunun oluşması için 5 dakika bekletildi. Daha sonra hacmi distile su ile 25 ml'e tamamlandı. Aynı şartlarda hazırlanmış köre karşılık spektrofotometrede 540 nm dalga boyunda absorbansları okundu. Ölçümler beş kez paralel çalışmalarla tekrarlandıktan sonra, ortalama sonuçlara göre kalibrasyon eğrisi

çizildi. 4-24 µg/ml'lik yoğunluklarda sonuçlar Lambert-Beer kanununa uygunluk göstermektedir.

Yöntemin numunelere uygulanması: Tetramizol ihtiva eden her seri numuneden on tablet tartılarak bir havanda iyice toz edildi. Bu toz şeklinden 20 mg tetramizol etken maddesine eşdeğer miktarda tartım yapıldı. Toz ilaç şekillerinde ise, doğrudan 20 mg tetramizol etken maddesine eşdeğer miktarda tartım yapıldı. 100 ml'lik balon jodelere dikkatlice boşaltıldı. Tartım kabı distile su ile bir kaç kez yıkanarak balon joje içerisine ilave edildi. Yeter miktarda su ilavesi ile çözülme sağlandıktan sonra yine distile su ile 100 ml'e seyreltildi ve başka bir kaba süzüldü. Süzüntüden 3 ml alınarak tıpkı standartla çalışılırken yapılan işlemler uygulandı.

Tiyabendazol miktar tayini: İngiliz Veteriner Farmakope'sine göre yapıldı (13).

Kalibrasyon eğrisinin hazırlanması: 1 mg/ml'lik standart tiyabendazol çözeltisinden, 1, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5., 5 ml alınarak 0.1 M HCL ile 1000 ml'e seyreltildi. Spektrofotometrede 302 nm dalga boyunda absorbanları okundu. Ölçümler beş kez paralel çalışmalarla tekrarlandı ve ortalama sonuçlara göre kalibrasyon eğrisi çizildi. Yöntem, yukarıdaki yoğunluklarda, Lambert-Beer kanununa uygunluk göstermektedir.

Yöntemin numunelere uygulanması: Tiyabendazol ihtiva eden her seri numuneden on tablet tartılarak bir havanda toz edildi. Numunenin bu toz şeklinden, 0.1 g. tiyabendazol'e eşdeğer miktarda tartım yapıldı. 0.1 M HCL'den, 75 ml ilave edilerek, su

banyosunda, arada bir karıştırılarak, 15 dakika tutuldu. Çözünme olduktan sonra soğutuldu ve yine 0.1 M HCL ile 100 ml'ye tamamlanıp, süzüldü. Süzüntüden 5 ml alınarak, 0.1 M HCL ile 1000 ml seyreltildi. Daha sonra spektrofotometrede 0.1 M HCL körüne karşılık 302 nm dalga boyunda absorbanları ölçüldü. Her numune için paralel ölçümler yapılarak, elde edilen ortalama değere göre miktar hesabı yapıldı.

Tiyabendazol ve rafoksanid karışımlarında, tiyabendazol miktar tayini: İngiliz Veteriner Farmakope'sine göre yapıldı (8).

Yöntemin numunelere uygulanması: Tiyabendazol ve rafoksanid karışımı numunelerden, on adet tablet tartılarak, bir havan içerisinde iyice toz edildi. Numunenin bu toz şeklinden, 85 mg tiyabendazol etken maddesine eşdeğer olacak şekilde tartım yapıldı. 1 litrelik balon joje içerisine konarak, üzerine 20 ml distile su ve 9 ml HCL karışımı ilave edildi. Arada bir karıştırılarak su banyosunda 30 dakika tutuldu. Daha sonra soğutulularak distile su ile 1000 ml'e tamamlandı ve süzüldü. Süzüntüden 5 ml alınarak 100 ml'lik balon joje içerisinde, 0.1 N HCL ile işarete kadar sulandırıldı. Spektrofotometrede, 302 nm dalga boyunda 0.1 N HCL körüne karşı absorbanları okundu. Her numune için paralel ölçümler yapılarak, elde edilen ortalama değere göre miktar hesabı yapıldı.

Triklorfon miktar tayini : WHO'nun Pestisid Spesifikasyonları kitabından yararlanıldı (14).

Yöntemin numunelere uygulanması:

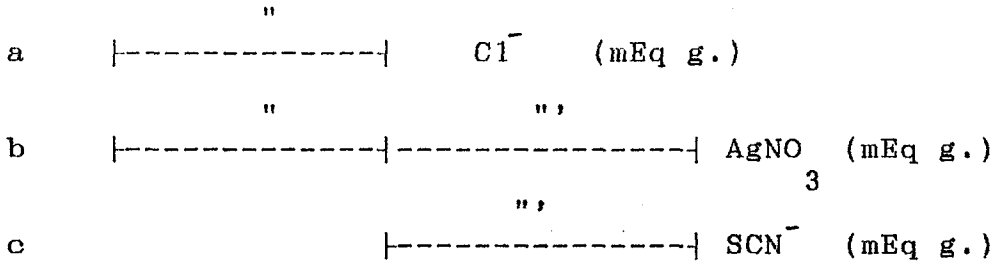
Hidrolize klor + inorganik klor miktarının tayini (toplam klor): 1 g. numune tartılarak, 250 ml'lik erlenmayere konuldu. Üzerine, 90 ml metanol ilave edilerek çözdürüldü. 10 ml, 2-aminoetanol ilave edilerek, 1 saat 20 ± 0.5 C°de tutuldu. Süre bitiminde buzlu suda soğutuldu. Daha sonra, klor miktarı Wolhard yöntemi ile saptandı. Aynı şekilde bir de kör hazırlandı.

Inorganik klor tayini: 1 g. numune tartılarak, 250 ml'lik bir erlenmayere konuldu. Üzerine 100 ml distile su ilave edilerek eritildi. 5 dakika oda ısısında bekletilerek toplam klor miktar tayininde olduğu şekilde Wolhard yöntemi ile inorganik klor tayini yapıldı (76).

Wolhard yöntemi ile klor tayini: İşlemden geçirilmiş numuneden 10 ml alınarak, 250 ml'lik bir erlenmayere kondu. Üzerine iki katı miktarında (20 ml) 0.1 N gümüş nitrat çözeltisi ve 1 ml nitrik asit ilave edildi. Gümüş klorür çökeleğinin tam oluşması için 5-10 dakika bekletildi. Süre sonunda başka bir erlenmayere süzüldü. Süzüntüye, 1 ml nitrik asit ve 2 ml demir amonyum şapı ayırıcı ilave edilerek, kalıcı portakal sarısı renk oluncaya kadar, 0.1 N potasyum tiyosiyanat ile titre edildi. Titrasyonda sarfedilen potasyum tiyosiyanat miktarından, klor miktarı hesaplandı.

Hesaplama:

Bu titrimetrik yöntemde, bir geri titrasyon söz konusudur. Bu titrasyon işleminin basamakları, aşağıda görülmektedir.



- Klor miktarı tayininde titrasyon basamakları.

Yukarıda görüldüğü gibi, a : b - c'dir.

a- ? (ml) Cl⁻ -

b- Çöktürme işlemi için konulan AgNO₃ çözeltisinin (ml) miktarı.

c- Titrasyonda harcanan SCN⁻'in (ml) miktarı.

Gerek toplam, gerekse inorganik klor miktarı için, aynı şartlarda kör deneme yapıldı. Harcanan SCN⁻ (tiyosiyanat) saptanarak yukarıdaki formülden (ml) cinsinden Cl⁻ miktarı bulundu. Bulunan bu değerden, kör denemede bulunan değer düşüldü. Elde edilen (ml) cinsinden sonuçlar, aşağıdaki formülde yerine konarak numunedeki triklorfon miktarı hesaplandı.

$$\text{Numunede triklorfon (g/kg): } \left(\frac{V1}{m1} - \frac{V2}{m2} \right) \times 25.75$$

v1- Kör düşüldükten sonraki toplam Cl⁻ miktarı (ml)

v2- Kör düşüldükten sonraki inorganik Cl⁻ miktarı (ml)

m1- Toplam klor miktarında alınan madde miktarı (g.)

m2- İnorganik klor miktarında alınan madde miktarı (g.)

25.75, triklorfon'un ekivalan gram ağırlığı.

Çalışmada, istatistiki analizlerde, ortalama değerler arasındaki farklılıkların önemlilik kontrolleri, t-testi uygulanarak yapıldı (57).

3. BULGULAR

Veteriner sağıtımda antelmentik olarak kullanılan heksaklorofen, oksiklozanid niklozamid, tetramizol, tiyabendazol, triklorfon etken maddelerini ihtiva eden 6 firmaya ait 12 spesiyalitenin analiz edilen 154 adet numunesinde yapılan bireysel ve istatistiki analiz bulguları Tablo 1.....6'da verilmiştir.

Tablo 1. incelendiğinde, heksaklorofen yönünden analiz edilen Heksamizol tabletlerindeki etken madde miktarının 446-478 mg arasında değiştiği bulunmuştur. Bu değerlere göre numunelerdeki etken madde miktarı formül belgesindeki göre % 10.80 ile % 4.40 arasında değişen miktarlarda eksik bulunmuştur. Farmakopelerde tabletlerde heksaklorofen etken maddesinin kabuledilebilir limitlerine ilişkin herhangi bir kayıda rastlanamadığından, yine farmakopelerde bildirilen etken maddelerin genel kabul edilebilir limiti olan en fazla % 10 az veya çok olabilir esasına göre incelendiğinde (13) 2,4,5.6,8,10 no.lu numunelerdeki etken madde miktarlarının bu limitin içerisinde kaldığı görölür. Numunelerde analiz sonucu bulunan etken madde miktarlarının ortalaması alındığında bulunan değer 459.06 \pm 3.7818 mg/tbl'dır. Bu değer ise formül belgesinde bildirilen miktardan % 8.188 \pm 0.75 oranında daha azdır. bu farklılık istatistiki yönden önemli olmakla birlikte farmakopenin genel kabuledilebilir limitleri içerisinde kaldığı görölmektedir.

Oksiklozanid içeren numunelere ilişkin tablo incelendiğinde ise (Tablo.2) Nilzan spesiyalitesi numunelerinde ölçülen etken madde miktarlarının % 28 eksik ve % 9 fazla limitler arasında değişen sapmalar gösterdiği görülecektir. Herbir spesiyalite numunesine ilişkin analiz sonuçları farmakopede verilen formül belgesinden genel kabul edilebilir en az ve en çok % 10'luk sapma limitine göre değerlendirildiğinde, numunelerin % 50'sinde bulunan etken madde miktarının bu sınırların dışında kaldığı görülmüştür. Diğer yandan analizler sonucunda spesiyalitelerdeki ortalama etken madde miktarının 268.444 ± 6.46 mg/tbl olduğu ve bu değer formül belgesinde bildirilenden $\% 10.5 \pm 2.15$ oranında eksik etken maddeye denk geldiği görülmektedir. Görüleceği gibi bu oran farmakopenin genel kabul edilebilir limitleri dışında kalmaktadır. Buna karşılık aynı etken maddeyi ihtiva eden aynı firmanın Zanil spesiyalitesi numunelerinde ise analiz sonucu bulunan değerlerin 182 ile 210 mg/tbl arasında değiştiği görülmektedir. Bu değerlerin formül miktarından göstermiş olduğu sapma $\% 30.0$ ile $\% 39.33$ oranında daha azdır. Bu eksiklik farmakopenin öngörmüş olduğu en az ve en fazla $\% 10$ 'luk genel sapma limitinin oldukça dışında kalmaktadır. Nitekim incelenen 5 numuneden hiçbirinin etken madde miktarı yönünden farmakope limitlerine uymadığı görülmektedir. Yapılan istatistikî analizlerde de ortalama değer (189.8 ± 5.20 mg/tbl) deki formülden farklılığın ($\% 36.73 \pm 1.73$ oranında eksik) istatistikî yönden önemli olduğu bulunmuştur.

Niklozamid ihtiva eden Şeridif ve Mansonil spesiyalitesi numunelerinin formül belgesinde 1250 mg/tbl miktarında niklozamid etken maddesi olması belirtilirken analizler sonucunda bu değer

(Tablo.3) tablet başına Şeridif'de 1089-1106 mg, Mansonil'de 954-1104 mg arasında değiştiği bulunmuştur. Numunelerdeki etken madde miktarındaki bu farklılık Şeridif'de % 11.52 ile % 12.9, Mansonil'de ise % 11.7 ile % 23.7 limitleri arasında değişen oranlarda eksiklik yönündedir. Niklozamidin monografında tabletlerde (13) % 95.0 ile % 105.0 limitleri arasında değişebileceği, yani % 5'lik bir sapma normal kabul edilebilmektedir. Bu durumda gerek Şeridif ve gerekse Mansonil spesiyalitesi numunelerinin hiçbirinde farmakope limitlerine girmediği görülmektedir. Analiz sonucu bulunan miktarların ortalama değerlerine bakıldığında ise bu değer Şeridif'de 1098.53 ± 1.919 mg, Mansonil'de 1052.23 ± 14.817 mg olduğu ve formülden ortalama farklılığın $\% 12.12 \pm 0.15$ ile $\% 15.82 \pm 1.18$ oranında eksik olduğu görülmektedir. Bu farklılıklar istatistiki yönden de önemli bulunmuştur.

Tetramizol içeren tetramizol spesiyalitesi numunelerinde (Tablo.4) analiz sonucu bulunan etken madde miktarının tablet başına 169-194 mg arasında değiştiği yani formülden % 3 ile % 16 oranları arasında eksik etken madde ihtiva ettikleri bulunmuştur. Tetramizol etken maddesi için farmakopelerdeki monografında spesifik olarak kabul edilebilir bir limit verilmediğinden farmakopenin vermiş olduğu genel en az ve en çok % 10'luk kabul edilebilir sapma limitlerine göre değerlendirildiğinde 11 numuneden toplam 4'ünün bu limitlerin içinde kaldığı görülür. Analiz sonucu bulunan ortalama etken madde miktarındaki (176.82 ± 2.228 mg/tbl) formülden farklılığın ($\% 11.81 \pm 1.16$ oranında az) istatistiki yönden önemli olduğu bulunmuştur. Nitekim, bu sapma

farmakope limitlerinin dışında kalmaktadır. Buna karşılık formül belgesinde 300 mg/tbl etken madde ihtiva etmesi belirtilen Tetrazol ve Nilzan spesiyalitesi numunelerinde ise analizle bulunan değerler tablet başına Tetrazol'de 247.5 ile 291 mg, Nilzan'da 259.5 ile 298.84 mg arasında değişmekte ve formül belgesinden sırasıyla % 3 ile % 17.5 ve % 13.50 ile % 0.39 oranları arasında eksik etken madde içermektedirler. Bu değerlere göre Tetrazol'de 8 numuneden 5'i, Nilzan'da 17 numuneden 9'u farmakopeye bildirilen en az ve en çok % 10'luk kabul edilebilir sapma limitleri arasında kalmaktadır. Gerek Tetrazolde gerekse Nilzan'da ortalama değerlerin (274 ± 5.499 ve 273.83 ± 2.628) göstermiş olduğu sapmalar % 8.64 ile % 8.87 oranlarında eksik) istatistiki yönden önemli olmakla birlikte farmakope limitleri arasında kaldığı görülmektedir.

Nilverm spesiyalitesi numunelerinde ise analiz sonucu bulunan miktarların formülde bildirinlere göre 2140-4324 mg/15 g. paket arasında değiştiği görülmektedir. Bu değerlerde % 3.91 ile % 47.56 oranları arasındaki eksik etken maddenin bulunduğunu göstermektedir. Tabloda (Tablo 4) da görüleceği gibi 13 numuneden sadece 6'sının farmakopenin öngördüğü kabuledilebilir limitler içerisinde kaldığı görülmektedir. Analiz sonucu bulunan ortalama etken madde miktarındaki (3768.4 ± 175.96) formül belgesinden sapma (% 15.88 ± 3.63 eksik) istatistiki yönden önemli bulunmuştur. Aynı etken madde yönünden ele alınan Heksamizol spesiyalitesi numunelerinde ise analiz sonucu bulunan etken madde miktarlarının 397.75 ile 437.50 mg/tbl arasında değiştiği ve formülde verilen miktardan % 20.45 ile % 12.50 oranları arasında eksik etken madde

taşıdıkları görülmektedir. İncelenen 10 adet Heksamizol spesiyalitesi numunelerinin hiçbirinin de etken madde yönünden farmakope limitlerine girmediği ve bu farklılıkların istatistiki yönden de önemli olduğu anlaşılmıştır.

Tablo.5 incelendiğinde tiyabendazol ihtiva eden Thibenzole ve Rabenzol spesiyalitesi numunelerinde analizle bulunan değerlerin tablet başına 1444 ile 1717 mg arasında değiştiği bulunmuştur. Bu durumda sapmanın formülde verilen miktara göre % 14.15 ile % 27.80 oranları arasında değişen bir eksiklik olduğu görülmektedir. Rabenzol spesiyalitesi numunelerinde ise analizle bulunan değerlerin tablet başına 1742 ile 2216 mg düzeyleri arasında değiştiği bulunmuştur. Formülde verilen miktara göre sapma ise % 12.9 oranında eksik ve % 10.8 oranında fazla değerler arasında değişmektedir. İngiliz veteriner farmakopede (13) tiyabendazol monografında bu etken madde yönünden miktarın % 95.0 ile % 105.0 limitleri arasında değişebileceği belirtilmektedir. Buna göre Thibenzole spesiyalitesinin analiz edilen 10 numunesinden hiçbirinin de bu limitler içine girmediği, Rabenzol spesiyalitesi numunelerinde ise 10 numuneden 5'inin belirtilen limitler içinde kaldığı bulunmuştur. Analizle bulunan ortalama değerlere bakıldığında ise Thibenzole'nin formülde verilen miktardan gösterdiği farklılığın (% 18 ± 1.70 eksik) önemli olduğu ve ayrıca farmakope limitlerine girmediği bulunmuştur. Rabenzol'ün gösterdiği sapmanın ise (% 3.729 ± 1.95 oranında eksik) istatistiki yönden önemli olmakla birlikte farmakope limitleri arasında kaldığı görülmektedir.

Triklorfon yönünden incelenen Neguvon ve Koguvone 75 spesiyalitesi numulerinde (Tablo.6) analizle bulunan değerler her iki spesiyalite için 721.0 ile 772.5 mg/kg paket arasında değişmektedir. Bu durumda her iki spesiyalite numuneleri için formül belgesinden sapma % 3.87 oranında eksik ve % 3 oranında fazla limitler arasında değişmektedir. Bu oranlarda farmakopenin öngördüğü kabul edilebilir limitler arasında kalmaktadır. Her iki spesiyalitenin toplam 19 numunesinin hepsi de farmakope limitleri arasında kalmaktadır. Ortalama değerlerin formülde bildirilen miktardan gösterdiği farklılıklar yönünden Koguvone 75 istatistikî yönden önemli bulunmuş olmakla birlikte numunelerinin hepside kabuledilebilir limitler içerisinde kalmaktadır.

Gerek ortalama tablet ağırlıkları yönünden, gerekse analizle bulunan ortalama etken madde miktarları yönünden aynı etken maddeyi ihtiva eden spesiyaliteler mukayese edildiğinde ortalama ağırlıklar bakımından iki spesiyalite (Şeridif ve Mansonil) arasında önemli bir fark bulunmamakla birlikte diğer spesiyaliteler arasında bu yönden önemli bir farklılık olduğu bulunmuştur ($P < 0.01$). Bunun yanısıra analizle bulunan ortalama etken madde miktarları yönünden aynı etken maddeyi ihtiva eden firmalar arasında (tetramizol, triklorfon ve heksaklorofen etken maddelerini ihtiva edenler hariç) istatistikî bakımdan önemli bir fark bulunmuştur ($P < 0.01$). Buna karşılık aynı yönden incelenen ve tetramizol ihtiva eden ve farklı firmalarca, farklı adlar altında üretilen (Tetramizol, Tetrazol, Nilzan, Nilverm, Heksamizol) numunelerinin piyasaya sunuluş biçimleri (tablet veya toz) farklı olması, aynı biçimde sunulanlarda ise spesiyalite ağırlığı veya

toplam etken madde miktarı bakımından bir örneklilik olmaması nedeni ile bu numuneler yönünden istatistiki grup mukayeseleri yapmak mümkün olamamıştır. Ancak her spesiyalitede olması gereken etken madde miktarı ile analiz sonucu bulunan etken madde miktarı arasındaki farkın % ifadesi olan değerler bakımından varyans analizi uygulanmış ve bu adı geçen spesiyaliteler arasında etken madde miktarı azlığı bakımından istatistiki önemde bir farklılık saptanmıştır. ($P < 0.05$).

Triklorfon etken maddesini ihtiva eden Neguvon ve Koguvone 75 spesiyaliteleri arasında ise analizle bulunan ortalama etken madde miktarları bakımından istatistiki önemde bir fark bulunamamıştır ($P > 0.05$).

Heksaklorofen etken maddesini ihtiva eden çalışma kapsamında tek spesiyalite olduğundan gerek ortalama ağırlıklar, gerekse ortalama analizle bulunan etken madde miktarları yönünden bir mukayese yapılamamıştır.

Tablo.7 incelendiğinde ise analiz sonucu bulunan etken madde miktarları ile ortalama tablet veya paket ağırlığı arasındaki korrelasyon incelendiğinde hiçbirinin de 0.9000 veya 1.0000'lik korrelasyonun bulunmadığı, ancak bunlar arasında en iyi korrelasyon gösterenlerin Tetramizol ve Rabenzol olduğu görülmektedir.

Tablo 1. Hekzaklorofen İçeren Spesiyalitelere İlişkin Bireysel Analiz Sonuçları

Spesiyalite adı	Seri No	Ortalama tablet ağırlığı (g)	Formülde verilen etken madde mikta. (mg/tbl)	Analizle bulunan etken mad. miktarı (mg/tbl)	Formül mik-tarından Fark (mg/tbl)	Formül mik-tarından % Fark	Farmakope limitlerine girip (+) girmediği(-)
-----------------	---------	------------------------------	--	--	-----------------------------------	----------------------------	--

Heksamizol
(Eczacı-
başı)

1	703244	1.456	500	448.0	-52.0	-10.40	-
2	705211	1.460	500	468.0	-32.0	- 6.40	+
3	612492	1.500	500	448.0	-52.0	-10.40	-
4	612490	1.500	500	478.0	-22.0	- 4.40	+
5	709274	1.484	500	468.0	-32.0	- 6.40	+
6	709260	1.476	500	468.0	-32.0	- 6.40	+
7	708260	1.480	500	448.0	-52.0	-10.40	-
8	709266	1.480	500	450.6	-49.4	- 9.88	+
9	712222	1.480	500	446.0	-54.0	-10.80	-
10	712221	1.500	500	468.0	-32.0	- 6.40	+

n: 10 \bar{x} :1.4816 $s\bar{x}$:±0.0492 \bar{x} :459.06 $s\bar{x}$:±3.7818 \bar{x} :-40.94 $s\bar{x}$:±3.78 \bar{x} :-8.188 $s\bar{x}$:±0.750
p < 0.01

Tablo 2. Oksiklozanid İçeren Spesiyalitelere İlişkin Bireysel Analiz Sonuçları

Spesiyalite adı	Seri No	Ortalama tablet ağırlığı (g)	Formülde verilen etken madde mikta. (mg/tbl)	Analizle bulunan etken mad. miktarı (mg/tbl)	Formül mik-tarından Fark (mg/tbl)	Formül mik-tarından % Fark	Farmakope limitlerine girip (+) girmediği(-)
-----------------	---------	------------------------------	--	--	-----------------------------------	----------------------------	--

Nilzan
(Df)

1	1/A	0.642	300	264	-36	-12.00	-
2	4C1184	0.645	300	272	-28	- 9.33	+
3	4B78590	0.632	300	216	-84	-28.00	-
4	6D1285	0.645	300	299	- 1	- 0.33	+
5	2B8691	0.641	300	224	-76	-25.33	-
6	1C8691	0.640	300	260	-40	-13.33	-
7	6C8691	0.646	300	265	-35	-11.67	-
8	8E8691	0.643	300	280	-20	- 6.67	+

Tablo 2'nin devamı

9	1F8691	0.643	300	287	-13	- 4.33	+
10	4F8691	0.642	300	267	-33	-11.00	-
11	2A8792	0.636	300	327	+27	+ 9.00	+
12	188792	0.645	300	280	-20	- 6.67	+
13	2B38792	0.655	300	272	-28	- 9.33	+
14	488792	0.643	300	291	- 9	- 3.00	+
15	5/B	0.640	300	260	-40	-13.33	-
16	888792	0.638	300	284	-16	- 5.33	+
17	6C8792	0.660	300	223	-77	-25.67	-
18	078792	0.643	300	261	-39	-13.00	-

n:18 \bar{x} :0.642 $s\bar{x}$:±0.0156 \bar{x} :268.444 $s\bar{x}$: ±6.46 \bar{x} :-31.55 $s\bar{x}$: ±6.46 \bar{x} :-10.5 $s\bar{x}$:±2.15
p < 0.01

Zanil
(DİF)

19	No.1	0.600	300	188	-112	-37.33	-
20	3A8691	0.616	300	210	- 90	-30.00	-
21	4B8691	0.600	300	182	-118	-39.33	-
22	5B8691	0.620	300	187	-113	-37.67	-
23	6B8691	0.600	300	182	-118	-39.33	-

n: 5 \bar{x} :0.6072 $s\bar{x}$:±0.0445 \bar{x} :189.8 $s\bar{x}$:±5.20 \bar{x} :-110.2 $s\bar{x}$:±5.2 \bar{x} :-36.73 $s\bar{x}$:±1.73
p < 0.01

Nilzan-Zanil p < 0.01 p < 0.01 p < 0.01 p < 0.01
n:23

Tablo 3. Niklozomid İçeren Spesiyalitelere İlişkin
Bireysel Analiz Sonuçları

Spesiyalite adı	Seri No	Ortalama tablet ağırlığı (g)	Formülde verilen etken madde mikta. (mg/tbl)	Analizle bulunan etken mad. miktarı (mg/tbl)	Formül mik-tarından Fark (mg/tbl)	Formül mik-tarından % Fark	Farmakope limite-rine göre girme-diği(+)

Şeridif
(DİF)

1	No.1.1973	1.787	1250	1090.0	-160.0	-12.80	-
2	No.4.1973	1.864	1250	1105.0	-145.0	-11.60	-
3	2A.5.1973	1.790	1250	1106.0	-144.0	-11.52	-
4	1A.1.1984	1.800	1250	1097.0	-153.0	-12.20	-
5	4A.3.1985	1.815	1250	1089.0	-161.0	-12.90	-
6	6A.8.1985	1.786	1250	1096.0	-154.0	-12.30	-
7	6A.3.1986	1.800	1250	1104.0	-146.0	-11.70	-
8	4B.11.986	1.800	1250	1104.0	-146.0	-11.70	-

Tablo 3'ün devamı

9	4B.12.986	1.800	1250	1104.0	-146.0	-11.70	-
10	7B.12.986	1.870	1250	1089.8	-160.2	-12.80	-
11	4A.4. 987	1.781	1250	1103.0	-147.0	-11.80	-
12	5A.6. 987	1.777	1250	1089.0	-161.0	-12.90	-
13	1B.8. 987	1.787	1250	1104.0	-146.0	-11.70	-

n:13	\bar{x} :1.804			\bar{x} :1098.53	\bar{x} :-151.47	\bar{x} :-12.12	
	$s\bar{x}$:±0.008			$s\bar{x}$:±1.919	$s\bar{x}$:±1.92	$s\bar{x}$:±0.15	
				p < 0.01			

Mansonil (Bayer)							
14	995	1.800	1250	1090.0	-160.0	-12.8	-
15	4.08.049	1.800	1250	954.0	-296.0	-23.7	-
16	4.08.052	1.823	1250	1091.0	-159.0	-12.7	-
17	5.02.014	1.800	1250	1022.0	-228.0	-18.2	-
18	5.04.019	1.800	1250	1063.0	-187.0	-15.0	-
19	6.02.018	1.822	1250	1104.0	-146.0	-11.7	-
20	6.09.060	1.810	1250	1091.3	-158.7	-12.7	-
21	7.03.001	1.859	1250	1022.0	-228.0	-18.2	-
22	7.03.002	1.800	1250	1022.0	-228.0	-18.2	-
23	7.06.032	1.839	1250	1063.0	-187.0	-15.0	-

n:10	\bar{x} :1.815			\bar{x} :1052.23	\bar{x} :-197.8	\bar{x} :-15.82	
	$s\bar{x}$:±0.006			$s\bar{x}$:±14.817	$s\bar{x}$:± 14.8	$s\bar{x}$:± 1.18	
				p<0.01			

Şeridif-Mansonil							
n:23	önensiz			p < 0.01	p < 0.01	p < 0.01	

Tablo 4.Tetramizol İçeren Spesiyalitelere İlişkin
Bireysel Analiz Sonuçları

Spesiyalite adı	Seri No	Ortalama ağırlık	Formülde verilen etken madde	Analizle bulunan etken mad. miktarı	Formül mik-tarından fark	Formül mik-tarından % Fark	Farmakope limite-rine gi-rip (+) girme-diği(-)
Firma adı		Tbl Paket (g) (g)	mg/ tbl 15gr. paket	mg/ mg/ tbl 15gr. paket	mg/ mg/ tbl 15gr. paket		
Sıra No							
Tetramizol (Eczacı-başı)							
1	309949	0.424	- 200	- 194	- 6	- 3.0	+
2	505161	0.372	- 200	- 171	- 29	- 14.5	-
3	512343	0.373	- 200	- 174	- 26	- 13.0	-
4	601065	0.367	- 200	- 181	- 19	- 9.5	+

Tablo 4'ün devamı

5	603036	0.372	-	200	-	169	-	-31	-	-16.0	-
6	610275	0.360	-	200	-	181	-	-19	-	-9.5	+
7	610277	0.372	-	200	-	181	-	-19	-	-9.5	+
8	611177	0.373	-	200	-	177	-	-23	-	-12.0	-
9	702021	0.370	-	200	-	171	-	-29	-	-15.0	-
10	702192	0.364	-	200	-	169	-	-31	-	-16.0	-
11	702193	0.370	-	200	-	177	-	-23	-	-12.0	-

n:11 \bar{x} :0.374 \bar{x} :176.82 \bar{x} :-24.9 \bar{x} :-11.81
 $s\bar{x}$:±0.05 $s\bar{x}$:±2.227 $s\bar{x}$:± 1.56 $s\bar{x}$:± 1.16
p<0.01

Tetrazol
(Atabay)

12	V0728184	0.410	-	300	-	258.0	-	-42.0	-	-14.00	-
13	V02180MI	0.413	-	300	-	288.0	-	-12.0	-	-4.00	+
14	V02230MI50	0.432	-	300	-	285.0	-	-15.0	-	-5.00	+
15	V025710/83	0.413	-	300	-	247.5	-	-52.5	-	-17.50	-
16	V0745/85	0.400	-	300	-	266.0	-	-34.0	-	-11.33	-
17	V0845/85	0.410	-	300	-	275.0	-	-25.0	-	-8.33	+
18	V142/87	0.472	-	300	-	291.0	-	-9.0	-	-3.00	+
19	V152/87	0.400	-	300	-	282.0	-	-18.0	-	-6.00	+

n:8 \bar{x} :0.4188 \bar{x} :274 \bar{x} :-27.5 \bar{x} :-8.64
 $s\bar{x}$:±0.008 $s\bar{x}$:±5.499 $s\bar{x}$:± 6.08 $s\bar{x}$:± 1.83
p<0.01

Nilzan
(Dif)

20	1/A	0.642	-	300	-	259.50	-	-40.50	-	-13.50	-
21	4B78590	0.632	-	300	-	265.70	-	-34.30	-	-11.43	-
22	6D1285	0.645	-	300	-	264.90	-	-35.10	-	-11.70	-
23	2B38691	0.641	-	300	-	265.52	-	-34.48	-	-11.49	-
24	1C58691	0.640	-	300	-	265.90	-	-34.10	-	-11.37	-
25	6C78691	0.646	-	300	-	298.84	-	-1.16	-	-0.39	+
26	8E118691	0.643	-	300	-	265.50	-	-34.50	-	-11.50	-
27	1F128691	0.634	-	300	-	287.40	-	-12.60	-	-4.20	+
28	4F128691	0.642	-	300	-	274.95	-	-25.05	-	-8.35	+
29	2A18792	0.636	-	300	-	281.25	-	-18.75	-	-6.25	+
30	1B28792	0.645	-	300	-	274.95	-	-25.05	-	-8.35	+
31	2B38792	0.655	-	300	-	275.30	-	-24.70	-	-8.23	+
32	4B38792	0.640	-	300	-	286.50	-	-13.50	-	-4.50	+
33	5/B	0.640	-	300	-	265.90	-	-34.10	-	-11.37	-
34	8B38792	0.638	-	300	-	274.97	-	-25.03	-	-8.34	+
35	6C68792	0.660	-	300	-	274.95	-	-25.05	-	-8.35	+
36	07688792	0.643	-	300	-	265.30	-	-34.70	-	-11.57	-

n:17 \bar{x} :0.6424 \bar{x} :273.83 \bar{x} :-26.62 \bar{x} :-8.87
 $s\bar{x}$:±0.0016 $s\bar{x}$:±2.628 $s\bar{x}$:± 2.51 $s\bar{x}$:±0.24

p<0.01

Nilverm
4500
(Dif)

37	5A2980	-	15	-	4500	-	2140	-	-2360	-47.56	-
38	888983	-	15	-	4500	-	3806	-	- 694	-15.42	-
39	5A6984 No.1	-	15	-	4500	-	4122	-	- 378	- 8.40	+
40	5/A No.2	-	15	-	4500	-	4324	-	- 176	- 3.91	+
41	2848590	-	15	-	4500	-	3707	-	- 793	-17.62	-
42	1C48691	-	15	-	4500	-	3565	-	- 935	-20.78	-
43	4M118691	-	15	-	4500	-	4223	-	- 277	- 6.16	+
44	8M128691	-	15	-	4500	-	3801	-	- 699	-15.53	-
45	1P128691	-	15	-	4500	-	2815	-	-1685	-37.44	-
46	6A2987	-	15	-	4500	-	4122	-	- 378	- 8.40	+
47	8C48792	-	15	-	4500	-	4324	-	- 176	- 3.91	+
48	6D58792	-	15	-	4500	-	3919	-	- 581	-12.91	-
49	9D58792	-	15	-	4500	-	4122	-	- 378	- 8.40	+

n:13

\bar{x} :3768.4 \bar{y} :-769.4 \bar{z} :-15.88
 $s\bar{x}$: \pm 175.96 $s\bar{y}$: \pm 186.8 $s\bar{z}$: \pm 3.63
p<0.01

Heksamizol
(Eczacıbaşı)

50	612490	1.500	-	500	-	422.50	-	- 77.5	-	-15.50	-
51	612492	1.500	-	500	-	401.00	-	- 99.0	-	-19.80	-
52	703244	1.456	-	500	-	397.75	-	-102.5	-	-20.45	-
53	705211	1.460	-	500	-	401.00	-	- 99.0	-	-19.80	-
54	708260	1.480	-	500	-	422.50	-	- 77.5	-	-15.50	-
55	709266	1.476	-	500	-	411.30	-	- 88.7	-	-17.74	-
56	709274	1.484	-	500	-	411.50	-	- 88.5	-	-17.70	-
57	709349	1.470	-	500	-	401.00	-	- 99.0	-	-19.80	-
58	712222	1.485	-	500	-	437.50	-	- 62.5	-	-12.50	-
59	801083	1.461	-	500	-	401.30	-	- 98.7	-	-19.74	-

n:10

\bar{x} :1.4772 \bar{y} :410.735 \bar{z} :-82.29 \bar{w} :-17.63
 $s\bar{x}$: \pm 0.0049 $s\bar{y}$: \pm 4.13 $s\bar{z}$: \pm 4.14 $s\bar{w}$: \pm 0.89
p<0.01

Tetramizol-Tetrazol
Nilzan-Nilverm 4500
Hekzamizol

p<0.05

n:59

Tablo 5. Tiyabendazol İçeren Spesiyalitelere İlişkin Bireysel Analiz Sonuçları

Spesiyalite adı	Seri No	Ortalama tablet ağırlığı (g)	Formülde ve-rilen etken madde mikta. (mg/tbl)	Analizle bulunan etken mad. miktarı (mg/tbl)	Formül mik-tarından Fark (mg/tbl)	Formül mik-tarından % Fark	Farmakope limitle-rine gi-rip (+) girme-diği(-)	
Thibenzole (Topkim)								
	1	1854	3.78	2000	1488	-512	-25.60	-
	2	4970	3.96	2000	1700	-300	-15.00	-
	3	505022	3.96	2000	1643	-357	-17.85	-
	4	5437	4.04	2000	1717	-283	-14.15	-
	5	601002	3.89	2000	1656	-344	-17.20	-
	6	605022	4.01	2000	1444	-556	-27.80	-
	7	606021	4.03	2000	1713	-287	-14.35	-
	8	610034	3.99	2000	1716	-284	-14.20	-
	9	705006	4.00	2000	1700	-300	-15.00	-
	10	705008	4.00	2000	1700	-300	-15.00	-
n:10		\bar{x} :3.966 $s\bar{x}$:±0.02		\bar{x} :1648 $s\bar{x}$:±32 p<0.01	\bar{x} :-329.6 $s\bar{x}$:±24.4	\bar{x} :-18 $s\bar{x}$:±1.70		
Rabenzol (Topkim)								
	11	609002	3.358	2000	1937	- 63	- 3.15	+
	12	611017	3.400	2000	1899	-101	- 5.05	-
	13	701002	3.600	2000	1953	- 47	- 2.35	+
	14	702011	3.360	2000	1880	-120	- 6.00	-
	15	702012	3.368	2000	1978	- 22	- 1.10	+
	16	702016	3.433	2000	1905	- 95	- 4.75	+
	17	702018	3.960	2000	2216	+216	+10.80	-
	18	706042	3.468	2000	1935	- 65	- 3.25	+
	19	707050	3.362	2000	1810	-190	- 9.50	-
	20	709066	3.460	2000	1742	-258	-12.90	-
n:10		\bar{x} :3.478 $s\bar{x}$:±0.05		\bar{x} :1925.6 $s\bar{x}$:±39.2 p<0.01	\bar{x} :-74.5 $s\bar{x}$:±39.2	\bar{x} :-3.729 $s\bar{x}$:±1.95		
Thibenzole-Rabenzol p<0.01								
n:20				p<0.01	p<0.01	p<0.01		

Tablo 6. Triklorfon İçeren Spesiyalitelere İlişkin Bireysel Analiz Sonuçları

Spesiyalite adı	Seri No	Ortalama paket ağırlığı (kg)	Formülde verilen etken madde mikta. (g/kg)	Analizle bulunan etken mad. miktarı (g/kg)	Formül miktarından Fark (g/kg)	Formül miktarından % Fark	Farmakope limitlerine göre girmediği(+)
Neguvon (Bayer)							
1	602004	1	750	772.50	+22.50	+3.00	+
2	603013	1	750	746.75	- 3.25	-0.43	+
3	607014	1	750	721.00	-29.00	-3.87	+
4	607015	1	750	746.75	- 3.25	-0.43	+
5	607018	1	750	746.75	- 3.25	-0.43	+
6	607019	1	750	746.75	- 3.25	-0.43	+
7	607021	1	750	772.50	+22.50	+3.00	+
8	701002	1	750	721.00	-29.00	-3.87	+
9	701003	1	750	746.75	- 3.25	-0.43	+
10	709005	1	750	772.50	+22.50	+3.00	+
11	709013	1	750	721.00	-29.00	-3.87	+
n:11				\bar{x} :746.75	\bar{x} :-3.25	\bar{x} :-0.42	
				$s\bar{x}$:±6.014	$s\bar{x}$:±6	$s\bar{x}$:±0.80	
				p>0.05			

Koguvone
75
(Koruma-
Tarim)

12	Parti 22-85	1	750	721.00	-29.0	-3.87	+
13	Parti 23	1	750	772.50	+22.5	+3.00	+
14	Parti 24	1	750	721.00	-29.0	-3.87	+
15	Parti 28	1	750	721.00	-29.0	-3.87	+
16	Parti 29	1	750	747.00	- 3.0	-0.40	+
17	Parti 36	1	750	721.00	-29.0	-3.87	+
18	Parti 40	1	750	746.00	- 4.0	-0.53	+
19	Parti 1-987	1	750	721.00	-29.0	-3.87	+

n:8

\bar{x} :733.81 \bar{x} :-14.36 \bar{x} :-2.16
 $s\bar{x}$:±6.87 $s\bar{x}$:±7.64 $s\bar{x}$:±0.9
 $p<0.01$

Neguvon-Koguvone 75
n:19

$p>0.05$ $p>0.05$ $p>0.05$



Tablo 7. Analiz edilen spesiyalite numuneleri arasında ortalama tablet veya paket ağırlıkları ile analiz sonucu bulunan etken madde miktarları arasındaki korrelasyon

Spesiyalite, firma ve etken madde adı	Korrelasyon katsayısı (r)
Heksamizol (Eczacıbaşı-heksaklorofen)	0.2524
Nilzan (DİF-Oksiklozanid)	-0.1874
Zanil (DİF-Oksiklozanid)	0.5768
Şeridif (DİF-Oksiklozanid)	-0.0833
Mansonil (Bayer-Niklozamid)	0.1225
Tetramizol (Eczacıbaşı-TMH)	0.7116
Tetrazol (Atabay-TMH)	0.4860
Nilzan (DİF-TMH)	-0.1874
Nilverm 4500 (DİF-TMH)	0.0001
Heksamizol (Eczacıbaşı-TMH)	0.2524
Thibenzole (Topkim-Tiyabendazol)	0.4913
Rabenzol (Topkim-Tiyabendazol)	0.7789
Neguvon (Bayer-triklorfon)	0.0000
Keguvone 75 (Koruma Tarım-triklorfon)	0.0000

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Antelmentik amaçla piyasaya sunulan heksaklorofen, oksiklozanid, niklozamid, tetramizol, tiyabendazol ve triklorfon etken maddesini ihtiva eden spesiyalite numunelerinde, bu etken maddelerin miktarları yönünden formül belgesinde belirtilenlere uygunluk olup olmadığı incelendi.

Çalışmada, belirtilen etken maddelerin ilaç numunelerinden analizinde, kullanılabilirliği resmen kabul edilmiş veya konu için spesifik, duyarlı ve laboratuvar olanaklarına uygun olan analiz yöntemleri kullanıldı.

Değişik firmalara ait heksaklorofen, oksiklozanid, niklozamid, tetramizol, tiyabendazol ve triklorfon etken maddelerini ihtiva eden spesiyalitelerin analiz sonucu bulunan etken madde miktarlarının formül belgelerinde bildirilenlere göre yapmış olduğu sapmalar literatürle (13) karşılaştırıldığında Heksamizol'de (heksaklorofen yönünden) 4, Nilzan ve Zanil'de (oksiklozanid yönünden) sırasıyla 9 ve 5, Şeridif ve Mansonil'de (niklozamid yönünden) 13 ve 10, Tetramizol, Tetrazol, Nilzan, Nilverm ve Hekzamizol'de (tetramizol yönünden) sırasıyla 7,3,8,7 ve 10, Thibenzole ve Rabenzol'de (tiyabendazol yönünden) 10 ve 5 adet numunenin monograflarında belirtilen veya Farmakopede bildirilen genel sapma limitleri dışında kaldığı bulunmuştur. Bu duruma göre, analiz edilen 154 numuneden % 59.04'ü farmakope'de belirtilen kabul edilebilir limitlerin dışında etken madde ihtiva etmektedir.

Firmalar arasında ortalama tablet ağırlıkları bakımından mukayeselerde sadece Şeridif ve Mansonil arasında ortalama ağırlık yönünden istatistiki önemde sayılabilecek (sırasıyla 1.804 ± 0.008 g. ve 1.815 ± 0.006 g.) bir farklılık bulunmamaktadır. Buna karşılık diğer spesiyalite numunelerinde aynı etken maddeyi üreten ayrı ayrı firmalar arasında gerek etken madde ve gerekse ortalama tablet ağırlıkları yönünden istatistiki önemde bir farklılık bulunmaktadır. (Tablo 1.....6). Ayrıca Tablo 7'de görüleceği gibi hepsinin ortalama ağırlıkları ve etken madde miktarları arasındaki korrelasyon düzeyi oldukça düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar ilaç üretimi esnasında etken maddenin ilaç hamuru içerisinde iyi karışmamış olduğu hakkında bir fikir verebilir.

Çalışmada geçen 6 firmanın 12 spesiyalitesinden 6'sı farmakope limitleri içerisinde üretilmiştir. Görüleceği gibi gerek spesiyaliteler içi numuneler yönünden, gerekse spesiyaliteler arası etken madde miktarı yönünden farmakope limitlerine göre uygun üretim düzeyi % 50 oranında kalmaktadır. Türkiye'de Veteriner ilaçları arasında % 40 gibi önemli bir orana sahip olan (17) antelmentik ilaçlarda yaklaşık % 50 oranında farmakope limitlerine göre üretim yapmak üretici, ülke ekonomisi, insan ve hayvan sağlığı açısından oldukça önemlidir.

Tabletlerde görülen farmakopenin kabul edilebilir limitleri dışındaki formül miktarlarından ortalama % 11 ve % 36 gibi eksik etken madde yönündeki sapmalar sağıtım bakımından oldukça önemlidir. Zira sağıtım dozlarının altında uzun süreli geniş spektrumlu antelmentiklerin kullanılmasına bağlı olarak parazitlerde bir

dirençliliğin gelişmesi sözkonusu olmaktadır. (34,38,48,50,56,121,122,123,131,144,145).

Ayrıca yine eksik etken maddeden dolayı yapılan sağıtımlar sonucunda veteriner hekimin arzu edilen sağıtım sonucuna ulaşamamış olması hekime olan güven duygusunun sarsılmasına neden olur. Konu üretici açısından değerlendirildiğinde ise hem hayvanlarında göreceği verim düşüklükleri yönünden ve hemde tekrarlanan sağıtımlar için pahalı olan ilaçlardan defalarca almak zorunda kalması yönünden önemli bir maddi zarara uğrayacaktır. Bu da zaten güç şartlarda yetiştiricilik yapan hayvan üreticisi açısından oldukça önemli bir ekonomik kayıptır.

Yurdumuzda 1986-1987 yılı DPT'nin kayıtlarına göre (15) hayvan sağılığında kullanılan ilaçların TL. üzerinden üretim miktarı 32 milyardır. Veteriner ilaçlar arasında antelmentik ilaç oranı % 40'ı oluşturduğuna göre yaklaşık 13 milyarını antelmentik ilaçlar oluşturmaktadır. Ayrıca ilaç endüstrisinde gerek hammadde ve gerekse yardımcı maddelerin temini bakımından % 70 oranında dışa bağımlı (16) bir ülke olduğumuz da göz önünde tutulursa ilaç fiyatlarının ne denli pahalı olduğu ve üreticinin eksik etken maddeden ve defalarca sağıtım için alacağı ilaç yönünden uğrayacağı ekonomik kaybın boyutunun büyüklüğü rahatlıkla anlaşılabilir.

Tablolar incelendiğinde (Tablo 1.....6) eksik etken maddeye rastlanma sıklığının numuneler arasında yarıdan fazla olması, Türkiye'de ilaç firmalarının üretimlerinde görülen bozuklukların basit teknolojik hatalardan ileri gelebileceği pek düşünülemez.

Nitekim 1987 yılı verilerine göre ilaç endüstrisine yapılan yatırımların 50 milyar TL. dolayında olduğu (16) göz önünde tutulursa üretimde görülecek hataların teknolojik açıdan olduğu kabul edilse bile affedilebilir bir durum olmadığı kesindir. Bu yetersiz bir kontrolü ve uygunsuz üretimi sergilemektedir.

ilaç endüstrisinde görülebilecek gerek kasti ve gerekse teknolojik hataların önüne geçebilmek ancak ilaçların üretim ve sürüm esnasında sıkı kontrollerinin yapılması ile mümkün olabilir (124). Bugün gelişmiş ülkelerde konunun önemi kavranmış ve amaca hizmet edecek laboratuvarlar çalışır hale getirilmiştir. Öyleki böyle ülkelerde yeni görüşlere göre kontrolleri yapmak üzere bir iki değil çok sayıda servislerin oluşturulması görüşü tartışılmaktadır (32,58). Bazı az gelişmiş ülkelerde ise halen konuya ilişkin bir laboratuvar bulunmamakta veya yeni yeni kurma çabaları görülmektedir (11).

Türkiye'de de son yıllarda ilaç üreten firmalar üretimde kalitenin sağlanmasına daha çok önem vermeye başlamışlardır. Bununla birlikte ilaç ileri bir teknolojinin ürünü olduğu için kalitesinde her an hatalar sözkonusu olabilmektedir. Bu hatalarda ancak üretim esnasında ve sonrasında gerek fizik yönden ve gerekse etken madde miktarı yönünden kalite kontrollerinin yapılması ve bu çalışmaların devlete bağlı yetkili kurum ve kişilerce denetlenmesiyle mümkün olabilir. Bugün ise Türkiye'de bu kontrolleri yapan sadece Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığına bağlı Refik Saydam Hıfzısıha Başkanlığı ilaç Kozmetik Araştırma Laboratuvarıdır. Yani gerek beşeri ilaçların ve gerekse veteriner ilaçlarının (sadece ruhsat aşamasındaki kontroller) kontrolleri aynı labora-

tuvar tarafından yapılmaktadır. Veteriner ilaçların ruhsatlandırılması 1262 sayılı Tıbbi ve İspençiyari Müstahzarlar Kanunu'na göre ruhsatlandırılmaktadır. Veteriner ilaçlarını imal etmek, üretimine izin vermek, kontrol etmek ve laboratuvar kurmak görevi Tarım Orman ve Köyişleri Bakanlığının teşkilat ve görevleri hakkındaki 3161 sayılı Kanununun 2. maddesinin (o) fıkrası gereğince adı geçen bakanlığa verilmiştir (19). Halbuki Türkiye'de henüz adı geçen Bakanlığa bağlı fiilen işler durumda bir laboratuvar bulunmadığından ruhsat aşamasındaki laboratuvar incelemeleri S.S.Y.B. tarafından ilgili laboratuvarlarca yapılmaktadır. Fakat, bu laboratuvarda herhangi bir şikayet olmadıkça veteriner ilaçların piyasa kontrolleri yapılmamaktadır. Bu durum akla Türkiye'de beşeri ilaçlara kıyasla veteriner ilaçların kontrollerinin ihmal edildiği düşüncesini getirmektedir. Nitekim meslektaşlarımızdan gelen ilaçlara ilişkin şikayetler ve bu konuda yapılan çalışmaların azlığı (40,106), ayrıca bu çalışmada ortaya çıkan sonuca göre ilaçlardaki etken madde miktarlarındaki eksikliklerin önemi bu kaygılarımızı doğrulamaktadır. Halbuki hayvancılıkta amaç az masrafla arzu edilen verim düzeyine ulaşmak, dolayısıyla hayvan üreticisini teşvik etmek, ülke ekonomisini güçlendirmek ve daha önemlisi doğrudan insan sağlığını etkileyecek olan parazitlerde gelişebilecek dirençlilik olgusunun önüne geçmektir. Bunun için de:

1- En kısa sürede veteriner ilaçların kalite kontrollerini yapmak üzere, teknolojik gelişmelere cevap verebilecek düzeyde bir laboratuvarın kurulması,

2- Yılda en az iki kez piyasadan veteriner ilaç örnekleri alınarak kalite kontrollerinin (WHO'nun iyi üretim uygulamaları esas alınarak) ve üretim yerlerinin tetkiklerinin yapılması,

3-Kurallara uygunsuz üretim yapan firmaların üretimine engel olunarak ve hatalı ürünlerin toplanmasını sağlayarak, ayrıca böyle üretim yapanlar için gerekli idari ve adli kovuşturmalar yaptırılarak konunun tamamen kontrol altında tutulması sağlık, üretici, üretim ve ülke ekonomisi açısından oldukça zaruridir.

5. ÖZET

Bu çalışmada, antelmentik amaçla piyasaya sunulan ve heksaklorofen, oksiklozanid, niklozamid, tetramizol, tiyabendazol ve triklorfon etken maddelerini ihtiva eden numunelerde bu etken maddelerin miktarları yönünden formül belgelerinde bildirilen miktarlara uygunluk olup olmadığı araştırıldı.

Bu amaçla, çeşitli eczanelerden ve Tarım Orman ve Köyişleri Bakanlığına bağlı 3 No'lu Merkez İkmal Müdürlüğün'den temin edilen 12 spesiyaliteye ait (Heksamizol, Zanil, Nilzan Şeridif, Mansonil, Tetramizol, Tetrazol, Nilverm 4500, Thibenzole, Rabenzol, Neguvon, Koguvone 75) 154 adet numunenin analizi yapıldı.

Analiz sonuçlarında, formül belgelerinde tablet başına Heksamizolde 500 mg., Nilzan ve Zanil'de (oksiklozanid yönünden) 300 mg., Şeridif ve Mansonil'de 1250 mg., Tetramizol'de 200 mg., Tetrazol'de 300 mg., Nilzan'da (tetramizol yönünden) 300 mg., Heksamizol'de (tetramizol yönünden) 500 mg., ve Nilverm'in 15 g'lık toz paketinde 4500 mg Thibenzole ve Rabenzol'de tablet başına 2 g, Neguvon ve Koguvone 75'in 1 kg'lık toz paketinde 750 g. etken madde bulunması belirtilirken, sırasıyla 459.06 ± 3.7818 mg., 268.444 ± 6.46 mg., 191 ± 4.88 mg., 1098 ± 1.92 mg., 1052 ± 14.817 mg., 176.82 ± 2.227 mg., 274 ± 5.499 mg., 273.37 ± 2.524 mg., 410.753 ± 4.13 mg., 3768.4 ± 175.96 mg., 1.648 ± 0.094 mg., 1.925 ± 0.0392 mg. ve 746.75 ± 6.014 g., 733.91 ± 6.89 g. olarak bulunmuştur.

Analiz sonuçlarında bulunan bu prospektüsten farklılıklar sadece Neguvon spesiyalitesinde istatistiki yönden önemsiz ($P>0.05$). diğerlerinde ise önemli ($P<0.01$) bulunmuştur. Buna karşılık spesiyalite numunelerinde görülen bu prospektüste bildirilen miktardan sapmalar farmakopenin öngördüğü kabul edilebilir sapma limitlerine göre değerlendirildiğinde Heksamizol'de (heksaklorofen yönünden) 4, Nilzan ve Zanil'de (oksiklozanid yönünden) sırasıyla 9 ve 5, Şeridif ve Mansonil'de (niklozamid yönünden) 13 ve 10, Tetramizol, Tetrazol, Nilzan, Nilverm ve Heksamizol'de (tetramizol yönünden) sırasıyla 7, 3, 8, 7 ve 10, Thibenzole ve Rabenzol'de (tiyabendazol yönünden) 10 ve 5 adet numunenin bu limitlerin dışında kaldığı bulunmuştur.

Analiz edilen 154 adet numunenin % 53.04'ünün farmakope limitlerinin dışında etken madde ihtiva ettiği görüldü.

Sonuç olarak ilaçlarda aktif madde miktarındaki azalmalar ilaç etkisinin azalmasına böylece ekonomik kayıplara ve helmintlerde dirençliliğin gelişmesine sebep olacaktır.

6. Summary

In this study, research was carried out to determine whether or not the amount of active substances in samples of various anthelmintic drugs on the market corresponded with the amounts stated in the formulations. The active substances investigated were hexachlorophene, oxyclosanide, niclosamide, tetramisole, thiabendazole and trichlorfon.

For this purpose, 154 samples of 12 specialities (Hekzamizol, Nilzan, Zanil, Şeridif, Mansonil, Tetramizol, Tetrazol, Nilverm 4500, Thibenzole, Rabenzol, Neguvon, Koguvone 75) which were obtained from various pharmacies and the Ministry of Agriculture, Forestry and Village Affairs were analysed.

Although in the formulations it was stated that each tablet of Hexamizole contained 500 mg active substance, Nilzan and Zanil contained 300 mg (as oxyclosanide), Şeridif and Mansonil contained 1250 mg, Tetramizol 200 mg, Tetrazol 300 mg and Nilzan 300 mg (as tetramisole), Heksamizol 500 mg (as tetramizole) and that a 15 g. packet (powder) of Nilverm contained 4500 mg of active substance, Thibenzole and Rabenzol contained 2 g. active substance per tablet and that 1 kg packet (powder) of Neguvon and Koguvone 75 contained 750 g. of active substance, the results of the analyses showed these figures to be 459.06 ± 3.7818 mg., 268.444 ± 6.46 mg., 191 ± 4.88 mg., 1098 ± 1.92 mg., 1052 ± 14.817 mg., 176.82 ± 2.227 mg., 274 ± 5.499 mg., 273.37 ± 2.524 mg., 410.753 ± 4.13 mg., 3768.4 ± 175.96 mg., 1.648 ± 0.094 mg., 1.925 ± 0.0392 mg. and 746.75 ± 6.014 g.,

733.91 ± 6.89 g. respectively.

The results of the tests showed that the differences between the amount shown in the formulations and the amount measured in the above analyses were not statistically significant ($P > 0.05$) only for Neguvon specialities, all the other differences were statistically significant ($P < 0.01$). As well as this the differences between the amounts stated in the formulations of the speciality samples and those measured were outside the limits specified by Pharmacopeia for 4 samples of Hekzamizol (as hexachlorophene), 9 and 5 samples of Nilzan and Zanil respectively (as oxyclosanide), 13 and 10 samples respectively of Şeridif and Mansonil (as niclosamide) and 7, 3, 8, 7, and 10 samples of Tetramizol, Tetrazol, Nilzan, Nilverm and Hekzamizol (as tetramisole) and finally for 10 and 5 samples of Thibenzole and Rabenzol (as thiabendazole).

It was seen that 59.04% of the 154 samples analysed contained active substances outside the limits specified by pharmacopeia.

Finally it is concluded that the reduced amounts of active substances in the drugs will reduce their efficacy thus causing economic losses and the emergence of resistant strains of helminth parasites.

7. KAYNAKLAR

1. ALCAINO, H.A., GORMAN, T.R. and ELLORIETA, M.B.: A Comparison Between the Efficacy of Thiabendazole and Febantel on Experimental Trichinellosis in Rats. Veterinary Parasitology, 14:153-157, 1984
2. ALLEWIJN, F. and MARSBOOM, R.: Relative Deposition of the Anthelmintic Tetramisole in Eggs and Poultry Tissues, Poultry Sci. 46:388-391, 1967
3. AMES, E.R., RUBIN, R., CHENEY, J.M.: A Critical Evaluation of the Efficacy of Thiabendazole Against Important Helminths of Cattle. Veterinary Medicine Small Animal Clinical. 61:66-70, 1966
4. ANDERSEN, F.L., WRIGHT, P.D., WALTERS, G.T.: Palatability and Efficacy of a powder Formulation of Thiabendazole for Horses. J.A.V.M.A., 162: 206-207, 1973
5. ANDERSON, N.: Controlled Release Technology for the Control of Helminths in Ruminants. Veterinary Parasitology. 18: 59-66, 1985
6. ANDERSON, R.J., ANDERSON, C.A. and OLSON, T.J.: A Gas Liquid Chromatographic Method for the Determination of Trichlorphon in Plant and Animal Tissues. J. Agr. Food Chem. 14: 508-512, 1967
7. ANON.: Medicines act 1968 Notes of Applications for Product Licences for Veterinary Medicinal Products.
8. ANON.: The International Pharmacopeia. 3 th ed. World Health Organization Geneva, 1981

- 9.ANON.: Pharmacopeia of the United States. 16 th Revision. Mack Printing Company Easton, PA., 1960
- 10.ANON.: Council Directive of 23 September 1981, Official Journal of the European Communities. No.L 317, 6.11.81
- 11.ANON.: Health Care Expertise Offered to Developing Countries. Pharm.J.232: 9-10, 1984
- 12.ANON.: American Association of Veterinary Parasitologists. Research Needs and Priorities for Ruminants Internal Parasites in the United States. American Journal of Veterinary Research. 44: 1836-1847, 1984
- 13.ANON.: British Veterinary Pharmacopeia, Universty Press, Cambridge, 1985
- 14.ANON.: Specifications for Pesticides, WHO, 1985
- 15.ANON.: Dönemleri itibariyle İmalat, Sanayii-İstihdam-Üretim-Eğitim (Geçici Sonuçlar) Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü. 1986-1987 s. 70-71
- 16.ANON.: İlaç, 101 soru, 101 yanıt. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası, 1987
- 17.ANON.: Tarım Orman ve Köyişleri Bakanlığı Resmi kayıtları
- 18.ANON.: Kaliteli İlaç için Yaptıklarımız. S.S.Y.B. İlaç ve Ecz. Gen. Md. Ankara, 1988
- 19.ANON.: 12 Mart 1985 tarih ve 18692 sayılı Resmi Gazete
- 20.ARENA, J.M.: Poisoning, 3 th ed., Charles C. Thomas. Publisher Springfield. Illionis. U.S.A. pp. 322-323, 576-577, 1973
21. ARMOUR, J. and BOGAN, J.: Anthelmintics for Ruminants. Br. Vet. J. 138: 371-381, 1982

22. ARMOUR, J., GETTIN BY, G.: A Critical Review of the Evaluations of Production Effects of Helminth Disease and Mismanagement on Livestock Production. Veterinary Medicine Publishing Co. pp. 164-172, 1983
23. BAKER, N.F. and FISH, R.A.: Administration of the Anthelmintic Levamisole in Drinking Water for Cattle. Am. J. Vet. Res. 33: 1399-1405, 1972
24. BARDALEYE, P.C. and WHEELER, W.B.: Electron Capture Gas Chromatographic determination of Thiabendazole in Yams. J. Assoc. off. Anal. Chem. 69: 114-116, 1986
25. BECK, J. and SHERMAN, M.: Detection by Thin-Layer Chromatographic of Organophosphorus Insecticides in Acutely Poisoned Rats and Chickens. Acta Pharmacol. et Toxicol. 26: 35-40, 1968
26. BENZ, G.W.: Evaluation of Paste Form of Cambendazole and Thiabendazole for Administration to Calves. Am. J. Vet. Res., 34: 35-37, 1973
27. BERGE, G.N. and NAFSTAD, I.: Distribution and Placental Transfer of Trichlorfon in Guinea Pigs. Archives of Toxicology. 59: 26-29, 1986
28. BIONDANI, C.A.: STEFFAN, P.E.: Effect of Gastrointestinal Parasites on Milk Production in Dairy Herds. Veterinaria Argentina. 5: 116-127, 1988
29. BLISS, D.H., TODD, A.C.: Milk Production by Vermont Dairy Cattle after Deworming. Veterinary Medicine and Small Animal Clinician. 71: 1251-1254, 1976

30. BOOTH, N. and MC DONALD, L.E.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 5 th ed. The Iowa State University, Press, Ames, 1982.
31. BOSSCHE, H.V.D., ROCHETTE, F. and HÖRIE, C.: Mebendazole and Related Anthelmintics. Advances in Pharmacology and Chemotherapy. 19: 67-128
32. BOYLAN, J.C.: Essential Elements of Quality Control. Am. J. Hosp. Pharm. 40. 1936-1939, 1983
33. BRANDER, G.C., PUGH, D.M. and BYWATER, R.J.: Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. 4 th ed. Bailliere Tindall. London. pp. 470-501, 1986
34. BRITT, D.P. and OAKLEY, G.A.: Anthelmintic Evaluation of a Thiabendazole-Resistant Strain of *Ostertagia circumcincta* Recovered from Sheep in England. Veterinary Parasitology. 19: 95-101, 1986
35. BROWN, H.D.A.R., MATZUK, I.R., ILUES, L.H., PETERSON, S.A., HARRIS, L.H., SARRETT, J.R., EGERTON, J.J., YAKSTIS, W.C., COMPBELL and CUCKLER, A.C.: Antiparasitic drugs. IV. 2-(4'-thiazolyl)-benzimidazole, a new anthelmintic. J. Am. Chem. Soc. 83: 17-64.
36. BROWNING, R.S., GREGO, J. and WARRINGTON, H.P.: Gas Chromatographic Determination of Hexachlorophene in Blood and Urine. Journal of Pharmaceutical Sciences. 57: 2165-2166, 1968
37. BRUNDSON, R.V.: Responses to the Anthelmintic Treatment of Lambs at Weaning: The Relative Importance of Various Sources of Contamination in *Trichostrongyle* Infections. New Zealand. Journal of Experimental Agriculture. 4: 275-279, 1976

38. CAMPBELL, N.J. and HALL, C.A.: The Anthelmintic Efficacy of Albendazole Against *Fasciola hepatica* and Benzimidazole Resistant Strains of *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* in Sheep. *Research in Veterinary Science*. 26: 90-93, 1979
39. CAMPBELL, N.J. and RICHARDSON, N.J.: A Controlled Test of Oxyclozanide and Rafoxanide Against *Fasciola hepatica* in Calves. *The Veterinary Record*. 91: 647-649, 1972
40. CEYLAN, S.: Türkiye'de üretilen Heksaklorofen Preparatlarında Etken Madde Denetimi ve Heksaklorofenin Ruminantlarda Kullanılışı ve Toksisitesinin İrdelenmesi. *A.Ü. Veteriner Fakültesi Dergesi*. Cilt XXVII, No: 1-2 S. 1-10, 1980
41. CLARKE, E.G.C.: *Clarke's Isolation and Identification of Drugs*. 2 th ed., 1986
42. CLARKE, E.G.C. and CLARKE, M.L.: *Veterinary Toxicology*. 1 th ed. R. and R. Clark Edinburg. pp. 127-139. 1975
43. COLLINGE, A. and NOIRFALISE, A.: Determination of Thiabendazole Residues in Marmades by High-Performance Liquid Chromatography. *Jornal of Chromatography*. 257: 416-418, 1983
44. CONGDON, L.L. and AMES, E.R.: Thiabendazole for Control of *Toxacara canis* in the Dog. *Am. J. Vet. Res.* 34: 417-418, 1973
45. CRUTHERS, L.R., LINKENHEIMER, W.H. and MAPLESDEN, D.C.: Taeniocidal Efficacy of SQ 21, 704 in Dogs by various Types of Oral Administration and in Comparision with Niclosamide and Bunamidine Hydrochloride. *Am. J. Vet. Res.* 40: 676-678, 1979

46. CUCKLER, A.C., EGERTON, J.R. and ALICARA, J.E.: Therapeutic Effect of Thiabendazole on *Angiostrongylus contonensis* Infections in Rats. *The Journal of Parasitology*. 51: 392-396, 1965
47. DASH, K.M.: Control of Helminthiasis in Lambs by Strategic Treatment with Closantel and Broad-Spectrum Anthelmintics. *Australian Veterinary Journal*, 63: 4-7, 1986
48. DASH, K.M.: Multiple Anthelmintic Resistance in *Trichostrongylus colubriformis*. *Australia Veterinary Journal*. 63: 45-47, 1986
49. DEDEK, W., GRAHL, R. and SCHMIDT, R.: A Comparative Study of Guanine N7-Alkylation in Mice in Vivo by the Organophosphorus Insecticides Trichlorfon, Dimethoate, Phosmet and Bromophos. *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 55: 104-109, 1984
50. DOBSON, R.J., DONALD, A.D., WALLER, P.J. and SNOWDAN, K.L.: An Egg-Hatch Assay for Resistance to Levamisole in *Trichostrongyloid* Nematode Parasites. *Veterinary Parasitology*. 19: 77-84, 1986
51. DOĞANAY, A.: Gevişenlerin önemli Helminth Hastalıkları Hayvancılık sempozyumu. Tarım Orman ve Köyişleri Bakanlığı Tokat İl Müdürlüğü, 5-8 Mayıs 1986
52. DOĞANAY, A.: Koyunlarda Mide-Barsak Kıl Kurdu. Pankobirlik Bülteni. 4: 16-17, 1988
53. DURUDGE, J.H.: The Use of Anthelmintics for Parasite Control in the Horse. *Veterinary Medicine. Small Animal Clinician*. 60: 243-247, 1965

54. DRUDGE, J.H., LYONS, E.T. and TOLLIVER, J.C.: Critical Tests of Morantel-Trichlorfon Paste Formulation Against Internal Parasites of the Horse. *Veterinary Parasitology*. 14: 55-64, 1984
55. DRUDGE, J.H. and Lyons, E.T.: Internal Parasites of Equids with Emphasis on Treatment and Control. Hoechst-Roussel Agri. Vet. Company, New Jersey, 1986
56. DRUMMOND, R.O.: Further Evaluation of Animal Systemic Insecticides. *Journal of Economic Entomology*. 57: 741-745, 1964
57. DÜZGÜNEŞ, O., KESİCİ, T.: İstatistik Metodları 1. Ziraat Fakültesi yayınları: 861, Ders Kitabı: 229, sayfa 111, 1983
58. EDWARDS, G.C.: How Much Quality Control is Enough. *Clinical Chemistry*. 29: 732-733, 1983
59. EDWARDS, J.R., WROTH, R. CHANEET de G.C., BESIER, R.B., KARLSSON J.R., MORCOMBE, P.W., MORGAN, G.D. and ROBERTS, D.: Survey of Anthelmintic resistance in Western Australian Sheep Flocks I. Prevalance. *Australian Veterinary Journal*. 63: 135-138, 1986
60. EDWARDS-J.R., WROTH, R., CHANEET de G.C., BESIER, R.B., KARLSSON J., MORCOMBE, P.W., MORGAN, G.D. and ROBERTS, D.: Survey of Anthelmintic Resistance in Western Australian Sheep Flocks 2. Relationship with Sheep Managment and Parasite Control Practices. *Australian Veterinary Journal*. 63: 139-143, 1986
61. EDWARDS, S.R., CAMPBELL, A.J., SHEERS, M. MOORE, R.J. and MONTAGUE, P.E.: Studies of the Effect Diamphenetide and Oxyclozanide on the Metabolisim of *Fasciola hepatica*. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 2: 323-338, 1981

62. FACINO, R.M., CARINI, M. and GENCHI, C.: Glucuronosyl-Transferase Activity in Rats and Cattle with Fascioliasis: Impaired in Vitro Glucuronidation of Oxyclozanide Toxicology Letters. 26: 65-71, 1985
63. FERGUSON, E.G.W., MITCHELL, G.B.B., MACPHERSON, A.: Cobalt Deficiency and Ostertagia circumcincta Infection in Lambs. Veterinary Record. 124: 20, 1989
64. FETROW, J., JHONSTON, C., BARTHOLOMEW, R.: Production Responses of Lactating Dairy Cows and Heifers Given Thiabendazole at Parturation. American Journal of Vet. Research. 46: 48-52, 1985
65. FROYD, G.: The Efficacy of Oxyclozanide in Heavy Cattle. The Veterinary Record. 85: 705-707, 1969
66. FUJI, T., MIKURIA, H., KAMIYA, N. and HIRAGA, K.: Enhancing Effect of Thiabendazole on Urinary Bladder Carcinogenesis Induced by Sodium o-Phenylpenate in 344 rats. Fd. Chem. Toxic. 24: 207-211, 1986
67. GARRATT, D.C., ALLISTON, G.W., BOWDITCH, T.J., COLES, L.E., CONCHIE, E.C., GABRIELL, D.M., GARDINER, G.R.B., JOLLY, S.C., MILLER, H. McB and RIXON, D.G.: Determination of Hexachlorophene in Cosmetic and Toilet Preparations. Analyst. 103: 284-295, 1978
68. GEERTS, S., BRANT, J., KUMAR, V. and BIESAMANS, L.: Suspected Resistance of Oestertagia oestertagi in Cattle to Levamisole. Veterinary Parasitology. 23. 77-82, 1987
69. GEORGI, J.R. and LEJAMBE, L.F.. Thiabendazole as a Prophylactic Against Ancilostoma Caninum. The Cornell Veterinarian. . 150-158, 1971

70. GIBSON, T.E., PARFITT, J.W., and EVERETT, G.: The Effect of Anthelmintic Treatment on the Development of Resistance to *Trichostrongylus colubriformis* in Sheep. *Res. Vet. Sci.* 11: 138-145, 1970
71. GONZALEZ, F.H., PLAZA, S.J.: Economic Losses due to Parasitic Zoonoses Involving Swine in Chile. *Boletin Chileno de Parasitologia*, 31: 29-32, 1976
72. GOODMAN, L.S., GILLMAN, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 3th ed. The Macmillan Company, New York, 1965
73. GROLLMAN, A.: *Pharmacology and Therapeutics*. 3th ed. Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 653-658, 677-678, 1958
74. GUERRERO, J.: Parasite Host interactions Relative to Levamisole. *J.A.V.M.A.*, 176: 1163-1165, 1980
75. GUZENOK, M.A., LIPNITSKII, S.S., ISPENKOV, A.G., SAPEGO, I.I.: Wood balsam for Destroying Helminth eggs and larvae in Farm Buildings. *Veterinarnaya Nauka Proizvodstvu*. 26: 90-93, 1988
76. GÜNDÜZ, T.: *Kantitatif Analiz Laboratuvar kitabı*. 3. baskı A.Ü.Fen Fakültesi Yayınları. Genel : 119, Analitik : 3, 1984
77. GÜRALP, N.: *Helmintoloji* 2. baskı. A.Ü.Vet.Fak.Yayınları 368 Ders kitabı, 266, Ankara Üniversitesi Basımevi Ankara, 1981
78. GÜVEN, K.C.: *İlaç ile ilgili Yasalar*. Fatih Yayınevi Matbaası, İstanbul, 1984
79. HALL, G.A., REID, I.M.: Hexachlorophene Toxicity in Sheep *Lancet* 2: 1251-1254, 1972
80. HEMBRY, F.G., MILLER, J.G., SIMS, D., RODRIGUEZ, S., STAGY, L.C.: Efficacy of Reported doses of Levamisole, Morantel Febendasole and Ivermectin Against Gastrointestinal Nematodes in Ewes. *Am.J.Vet. Res.* 47: 1677-1679, 1986

- 81.HERLICH,H.: The importance of Helminth infections in Ruminants, World Animal Health Rew, 26. 22-26, 1978
- 82.HOLBROCK,A. and SCALES, B.: Polarographic Determination of Tetramisole Hydrochloride in Extracts of Animal Tissue. Analytical Biochemistry. 18: 46-53, 1967
- 83.JOHNSTON, V.D. and PARCORA,P.J.: Separation of Hexachlorophene from Organic Matter Prior to Spectrophotometric Estimation. Analytical Chemistry. 36: 124-125, 1964
- 84.JONES,L.M.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 3 rd ed. Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA, 1965
- 85.KAMALAPURKAR, O.S., KAMAT,G.S.: Colorimetric Method of Evaluation of Antazoline Hydrochloride and Tetramisole Hydrochloride. Indian Drugs., 22: 99-102, 1984
- 86.KATES,K.C.,COLGLAZIER, M.L.,ENZIE, F.D.,LINDAHL,I.L. and SAMUELSON, G.: Comparative activity of Thiabendazole Levamisole and Parbendazole Against Natural Infections of Helminths in Sheep. The Journal of Parasitology. 57. 356-362, 1971
- 87.KAYA,S.,İMREN,H.Y.: Adana Yöresinde Keçilerde Tetramizol ile Sağıtım Esnasında Karşılaşılan Zehirlenme olgusu.A.Ü.Vet. Fak. Dergisi. 31.107-113, 1984
- 88.KAYA,S.: Ruminantlarda Kullanılan Önemli Antelmentikler ve Antelmentiklere Rezistans. A.Ü.Vet. Fak.Derg. 33: 318-335, 1986
- 89.LWIIN,T.,PROBERT,A.J.:Effect of Certain Fasciolicides on malate dehydrogenaze Activity of Fasciola hepatica: a Possible Biochemical Mode of Action of Hexachlorophene and Oxyclosanide. Pesticide Science. 6: 121-122, 1975

90. MAEDA, M, and TSUJI, A.: Determination of Benomyl and 2-(4-thazolyl) Benzimidazole in Plant Tissues by High Performance Liquid Chromatography Using Fluorimetric Detection. J.Chromatogr. 120: 449-455 1976
91. MARRINER, S.: Veterinary Drugs. The Veterinary Record. 118: 181-184, 1986
92. MARTIN, P.J., ANDERSON, N., LWIN, T., NELSON, G. and MORGAN T.E.: The Association between Frequency of Thiabendazole Treatment and the Development of Resistance in Field Isolates of Oestartagia spp. of Sheep. International Journal for Parasitology. 14: 177-181, 1984
93. MCKENNA, P.B.: The Anthelmintic Efficacy of Thiabendazole and Levamisole Against Inhibited Haemonchus contortus Larvae in Sheep. New Zealand Veterinary Journal. 22: 163-166, 1974
94. MILLER, J.E., BAKER, N.F., FARVER, T.B.: Anthelmintic treatment of Pastured Dairy Cattle in California. Am.J.Vet.Res. 47. 2036-2040, 1986
95. MILLER, V.L., GOULD, C.J., CSONKA, E.: Measurement of Thiabendazole Benomyl and Folcidin Fungicides in Aqueous Suspensions Journal of the A.O.A.C. 58: 971-973, 1975
96. MOUROT, D., DELEPHINE, B., BOISSEAU, J. and GOYOT, G.: High-Pressure Liquid Chromatographic Analysis of Veterinary Anthelmintics. I: Quantitative Determination of Tetramizole. Journal of Plarmaceutical Sciences 68: 796-797, 1979
97. NELSON, D.L.: The Effect of Trichlorfon on Endoparasites of Horses. Veterinary Medicine. 60: 1127-1128, 1965

98. NJANJA, J.C., WESCOTT, R.B. and RUVUNA, F.: Comparison of Ivermectin and Thiabendazole for Treatment of Naturally Occuring Nematode Infections of Goats in Kenya. *Veterinary Parasitology*. 23: 205-209, 1987
99. NORMAN, S.M., FOUSE, D.C. and CRAFT, C.C.: Thin Layer Chromatographic Separation and Spectro-Fluorometric Determination of Thiabendazole residues on and in Citrus. *J.A.O.A.C.* 55: 1239-1244, 1972
100. NOSE, N., KOBAYASHI, S., TANAKA, A. and WATANABE, A.: Determination of Thiabendazole by Electron-Capture Gas-Liquid Chromatography after Reaction with Pentafluorobenzoyl Chloride. *Journal of Chromatography*. 130: 410-413, 1977
101. OGUIRINADE, A., OGUIRINADE, B.I.: Economic Importance of Bovine Fascioliasis in Nigeria, *Tropical Animal Health and Production*. 12: 155-160, 1980
102. OWEN, I.L.: Production Effects of The Liver Fasciola Hepatica on Weaner Cattle in Papua New Guinea. *Trop. Anim. Hlth. Prod.* 16. 158-160, 1984
103. PANIGRAHY, B., GRUBLES, L.C., MILLAR, D., NAQI, S.A. and HALL, C.F.: Antibiotic-Induced Immuno-suppression and Levamisole-induced Immunopotentialiation in Turkeys. *Avian Diseases* 23: 401-408, 1978
104. PANKAVICH, J.A., POESCHEL, G.P., SHOR, A.L., GALLO, A.: Evaluation of Levamisole Against Experimental Infections of Ascaridia, Heterakis and Capillaria Spp. in Chickens *Am.J.Vet. Res.*, 34. 501-504, 1973

105. PATON, G., BOAG, B.: A Model for Predicting Parasitic Gastroenteritis in Lambs Subject to Mixed Nematode Infections. *Research in Veterinary Science*. 43: 67-71, 1987
106. PİRİNÇİ, İ.: Tetramisol Preparatlarının İnce Tabaka Kromatografik ve Titrasyon Yöntemleri ile Analizi. *Elazığ Bölgesi Veteriner Hekimleri Odası Dergisi*. 1: 49-55, 1984
107. POPE, A.M., HEAVNER, J.E., GUARNIERI, J.A., KNOBLOCH, C.P.: Trichlorphon-induced Congenital Cerebellar Hypoplasia in Neonatal Pigs. *J.A.V.M.A.* 189: 781-783, 1986
108. POPP, K.E.: Organizing Technology Transfer from Research to Production. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 13: 2339-2362, 1987
109. PARCORA, P.J., SHUBRAK, P.: Detection of subnanogram Quantities of Hexachlorophene by Electron Capture Gas Chromatography. *analytical Chemistry*. 40: 1232, 1986
110. PARCORA, P.J., SHUBRAK, P and MANOWITZ, M.: Determination of Hexachlorophene in Whole Blood. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 58: 251-252, 1969
111. PRESITENDE, P.J.A. and WORLEY, D.E.: Efficacy of Levotetramisole Against Experimental *Dictyocaulus Filaria* Infections in Lambs. *Am.J.Vet. Res.* 30: 1625-1629, 1969
112. PRETORIUS, J.L.: The Anthelmintic Activity of Tetramisole Against Gastrointestinal Worms and Lungworms in Sheep. *J.S.Afr. Vet. Med. Ass.* 38: 157-162, 1967
113. PRETORIUS, J.L. and HARROW, W.T.: The Activity of Tetramisole in goats. *J.S.Afr.Vet.Med. Ass.* 38: 249-251, 1967

114. PRICHARD, R.K.: Interaction of host Physiology and Efficacy of Antiparasitic Drugs. *Veterinary Parasitology*. 18: 103-110, 1985
115. PUGH, D.M. and CROWLEY, J.: Some Observations on the Toxicity of Hexachlorophene for Sheep. *The Veterinary Record*. 78: 86-90, 1966
116. RAHMAN, A., JAGANNATH, S., SOUZ, P.D. and M.S.: Anthelmintic Activity of Niclosamide in Sheep and Cattle. *Livestock Adviser*. 10: 47-49, 1985
117. RAJZMAN, A.: Determination of Thiabendazole in Citrus Fruits by Ultraviolet Spectrophotometry. *Analyst (London)*. 99: 120-127, 1974
118. ROWLANDS, T. and BERGER, J.: Levamisole anthelmintic Activity in Calves Following Dermal Application. *Journal of the South African Veterinary Association*. 48: 85-93, 1977
119. SANE, R.T., SAWANT, S.V., JOSHI, V.J., MHALAS, J.G.: Spectrophotometric Determination of Tetramisole Hydrochloride from Pharmaceutical Preparations. *Indian Drugs*. 20: 460-461, 1983
120. SANE, R.T., SAPRE, D.S. and NAYAK, V.G.: An Extractive Spectrophotometric Method for the Determination of Tetramisole Hydrochloride in Pharmaceutical Preparations. *Talanta*. 32: 148-149, 1985
121. SANGSTER, N.C., WHITLOCK, H.V., KELLY, J.D. and GUNAWAN, M.: The Effect of Single and Divide Dose Administration on the Efficacy of Fenbendazole Against Adult Strages of Benzimidazole Resistant Sheep Trichostrongylids. *Research in Veterinary Science*. 26: 85-89, 1979

122. SANGSTER, N.C., WHITHLOCK, H.V., RUSS, I.G., GUNAWAN, M., GRIFFIN, D.L. and KELLY, J.D.: *Trichostrongylus colubriformis* and *ostertagia circumcincta* Resistant to Levamisole and Morantel tartrate and Thiabendazole: Occurrence of Field Strains. *Research in Veterinary Science*. 27: 106-110, 1979
123. SANGSTER, N.C. and PRICHARD, R.K.: Uptake of Thiabendazole and its Effects on Glucose Uptake and Carbonhydrate Levels in the Thiabendazole-Resistant and Susceptible *Trichostrongylus colubriformis*. *International Journal for Parasitology*. 14: 121-126, 1984
124. SHARP, J.R.: *Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice*. Third ed. London, 1983
125. SHINGBAL, D.M., JOSHI, S.V.. *Colorimetric Analysis of Tetramisole Hydrochloride and its Dosage Forms*. *Indian Drugs*. 21. 396-397, 1984
126. SHONE, D.K., PHILIP, J.R.: Anthelmintic and Toxicity Studies Tetramisole: I. Anthelmintic Efficacy. *J.S.Afr. Vet. Med. Ass.* 38: 165-176, 1967
127. ŞANLI, Y.: *Veteriner Farmakoloji, Kemoterapötik İlaçlar*. A.Ü. Veteriner Fakültesi Yayınları, No: 412 Ders Kitabı, 1988
128. STROMBERG, B.E., SCHLOTTHAUER, J.C., AVERBECK, G.A., PROUTY, S.M.: Concomitant use of Oxibendazole and Trichlorfon in Horses. *Veterinary Medicine*. 80: 68-74, 1985
129. TANAKA, A. and FUJIMOTO, Y.: Gas Chromatographic Determination of Thiabendazole in Fruits as its Methyl Derivative. *J. Chromatogr.* 117: 149-160, 1976

130. TERBLANCE, H.J.J.: Efficacy of Niclosamide Against Three Tapeworm Species in Sheep. *Veterinary Medical Review*. 2: 189-196, 1983
131. THEODORIDES, V.J., SCOTT, G.C., LADERMAN, M.: Strains of *Haemonchus contortus* Resistant Against Benzimidazole Anthelmintics. *Am.J.Vet. Res.* 31: 859-863, 1970
132. THIENPONT, D.O., VANPARIJS, E.J., RAEGMAEKERS, A.H.M., VANDENBERK, J., DEMOEN, P.J.A., ALLEWIJN, R.P.H., MARSBOOM, C.J.E., SCHELLIKENS, K.H.L., JANSSEN, P.A.J.: Tetrakisole (R 8299), A new Potent Broad Spectrum anthelmintic. *Nature*, 209: 1084-1086, 1966
133. TIERNEY, T.J. and LIMPUS, J.: Responses of Young Beef Cattle to Treatment for Internal Parasites on the Coastal Lowlands of South East Queensland. *Queensland Journal of Agricultural and Animal Sciences*. 39: 169-175, 1982
134. TJAN, G.H., BURGERS, L.J.: Thin-Layer Chromatographic Detection of Thiabendazole and Benomyl in Fruits, *J.A.O.A.C.* 56. 223-225, 1973
135. TOCCO, D.J., EGERTON, J.R., BOWERS, W., CHRISTENSEN, V.W. and ROSENBLUM, C.: Thiabendazole in Farm Animals and a Method for its Estimation in Biological Materials. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 149: 263-271, 1965
136. TORALD, S.: *A Manual of Pharmacology*. 8th ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia, London pp. 220-230, 1957

137. TRAEDER, W., WINKLER, G.: The Economic significance of Parasitic Gastroenteritis in Graining Beef and the Possibilities of Prevention. Tierärztliche Umschau. 43: 267-275, 1988
138. TURTON, J.A.: An Evaluation of the Anthelmintic Activity of Levamisole Against *Chabertia ovina* in Lambs using the Improved Controlled Test. Br. Vet. J. 130: 501-504, 1974
139. ULSAMER, A.G.: The Determination of Hexachlorophene in Mammalian Tissues by Gas-Liquid chromatography. Journal of the A.O.A.C. 55: 1294-1299
140. ÜNSÜREN, H., ŞEKER, Y., KURTDEDE, A.: Köpeklerde Heksaklorofen Zehirlenmesi. A.Ü.Vet. Fak. Derg. 33. 165-170, 1986
141. WALLEY, J.K.: Oxytetracycline (3,3',5,5',6-pentachloro-2,2'-dihydroxy-benzanilide-zanil) in the treatment of the Liver Fluke *Fasciola hepatica* in Sheep and Cattle. The Veterinary Record. 78: 267-275, 1966
142. WALLEY, J.K.: Tetramisole (dl-2,3,5,6-tetrahydro-6-phenylimidazol (2,1-b) thiazole hydrochloride-Nilverm) in Treatment of Gastro-intestinal Worms and Lungworms in Domestic Animals, The Veterinary Record. 78: 406-414, 1966
143. WALLEY, J.K.: Tetramisole and Oxytetracycline in Combination in the Treatment of Gastro-intestinal Worms, Lungworms and Liver Fluke (*Fasciola hepatica*) in Sheep, Goats and Cattle. Vet. Rec. 86. 222-227, 1970
144. WALLER, P.J., DOBSON, R.J., OBENDORF, D.L. and GILLHAM, R.J.: Resistance of *Trichostrongylus colubriformis* to Levamisole and Morantel : Differences in relation to Selection History. Veterinary Parasitology. 21: 255-263, 1986

145. WEBB, R.F. and OTTAWAY, S.J.: The Prevalance of Anthelmintic Resistance in Sheep Nematodes on the central Tablelands of New South Wales. Australian Vetirenary Journal. 63: 13-16, 1986
146. WILL, F. and VARSEL, C.: Spectrophotometric Determination of Hexachlorophene and Zinc Phenosulfanate in Aerosol Deodorants. J. Assoc. off. Anal. Chem. 49: 949-954, 1966
147. WILSON, C.H.: Hexachlorophene in Cosmetics by Partition Chromatography and Ultraviolet Spectrophotometry. J. Assoc. off. Anal. Chem. 57: 563-564, 1974
148. YAKUBOVSKII, M.V.: Economic Losses Attributable to Intestinal Nematode Infestations in Pigs. Veterinarnaya Nauka, Proizvodstvu. 26: 81-83, 1988
149. YOSHIMURA, H. NAKAMURA, M. and KOEDA, T.: Lack of Mutagenetity of Fasciolicides. Veterinary Research Communications. 9: 147-152, 1985

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her safhasında değerli yardımlarını esirgemeyen Sayın Danışman Hocam Prof. Dr. Yusuf ŞANLI'ya, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. A.Nazım ÖZKAZANÇ'a, Prof. Dr. Şükrü GÜRTUNCA'ya Doç. Dr. Sezai KAYA'ya ve Anabilim Dalının diğer elemanlarına teşekkürü bir borç bilirim.



T. C.
Yükseköğretim Bakanlığı
Dokümantasyon Merkezi

ÖZGEÇMİŞ

1959 yılında Ankara'da doğdum. İlk, Orta, Lise tahsilimi aynı ilde tamamladım. 1977 yılında A.Ü.Veteriner Fakültesine girdim. Fakülteyi 1982 Haziran ayında bitirerek aynı yılın Ağustos ayında A.Ü.Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında Araştırma görevlisi olarak vazifeye başladım. Halen aynı Anabilim Dalında Araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.