

Ankara Üniversitesi  
**VETERİNER FAKÜLTESİ**  
**DERGİSİ**

A. Ü. Veteriner Fakültesi tarafından üç ayda bir neşredilir

Cilt : III

1956

No. 1-2

Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü

Prof. Dr. Nurettin ÖKTEL

**TAVUKLARDA SÜLFAKİNOKSALİN (SULFAQUİNOXALİNE =  
SULPHAQUİNOXALİNE) İLE ZEHİRLENME OLAYI ÜZERİNDE  
ARAŞTIRMA**

Doçent Dr. Şahin AKMAN (\*)

Kümes hayvanlarının coccidiose'na karşı, bu güne kadar çeşitli ilaçlar kullanılmış ve türlü sonuçlar alınmıştır. Kullanılan ilaçlardan bazıları tavuk ve güvercinlerin bağırsak coccidiose'na tam mânası ile tesir etmemekte ve bazıları da çok müessir olmakla beraber zehirlenmeler husule getirmektedir. Son 15 yıl içinde tavuk ve civcivlerdeki coccidiose'in kontrolü için bir çok araştırmacılar tarafından muhtelif Sülfonamid preparatları ile lâboratuvar ve tatbikatta bir çok denemeler yapılmıştır. Bu araştırmalarda kesif dozdaki sporlanmış oöcysts'lerin sun'î invazyonları ile sun'î intanlarda ve ağır tabii enfeksiyonlarda, tavuk ve civciv yemlerine Sülfonamid'ler karıştırılarak, ilaçların tesir dereceleri tâyin edilmiştir (Bankowski, 1951).

Coccidiosis tavuk ve civcivlerin yetiştirilmesine karşı büyük bir engel olmakta bulunduğundan bunu önleyecek bir tedbirin ve coccidie'leri vücutta yok etmeğe yarayacak bir ilâcın bulunması zarureti aşîkârdır. Delaplane, Batchelder, Higgins (1947) ve arkadaşları Grumbles, Delaplane ve Higgins (1948), Sülfakinoksalinin profilaktik olarak enfeksiyonlardan evvel yeme veya suya karıştırılarak verilmesini ve hastalık çıkmış kümeslerde daimî ve fasıllı olarak vermek sureti ile sülfakinoksalini müessir bulmuşlardır. İleride mesainin literatür kısmında da açıklanacağı üzere, sülfakinoksalini bir çok araştırmacılar kümes hayvanlarının coccidiose'ında kullanmışlar ve memnuniyet bahş sonuçlar almışlardır. Bununla beraber ilâcın dikkatle ve uygun dozlarla ve zamanda kullanılmasını, ilâçla birlikte vitaminler ve bilhassa K vitamini, B komplekslerinin verilmesini veya bu vitaminleri ihtiva eden gıdalarla birlikte ve aynı zamanda civcivleri kuvvetlendirmek için A ve D<sub>3</sub> vitaminlerinin itasını tasviye ederler Brion et Nicolas 1952).

(\*) Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü - Ankara.

Memleketimizde de tavuk yetiştiriciliğine ve tavukçuluğun ıslahına önem verildiği şu zamanda, coccidiosis'in profilaksisine ve tedavisine yarayacak sülfonamid'ler ve bilhassa sülfamerazın, sülfamezatin, sülfaguanidin ve sülfakinoksalin kullanılmaktadır.

Et ve Balık Kurumu tarafından günlük olarak getirilmiş ve kapalı kümeslerde beslenen 3-4 haftalık **New Hampshire** piliçlerinde coccidiosis çıkmış 28.9.1955 gününden itibaren piliçlere koruyucu ve sağıtıcı olarak sülfakinoksalin verilmiştir; kapalı kümeslerde beslenen piliçlerde hassasiyet fazla olduğundan, sülfakinoksalinin terapötik dozuna karşı bile hassasiyetleri arttığından, tedaviye tahammül edemediklerinden ölümler başlamıştır. Ölüm ve hastalık hali devam ettiğinden 2 hasta ve 20 ölü tavuk muayeneleri yapılmak için Veteriner Fakültesi Bakteriyoloji ve Salgınlar Kürsüsüne getirilmiştir. Adı geçen Kürsü tarafından yapılan muayenede coccidiose'a ait hiç bir emare bulunamamıştır; buna mukabil otopsislerinde hemorrajik barsak yangısı, dalakta nekrotik lésion'lar, karaciğer ve akciğerlerde kanamalar, kalp kesesinde mayi ve katı midede kanamalar (K Vitamini eksikliğinden!) vardı. Bu durumun sülfakinoksalinin uzun müddet arka arkaya verilmesi sonu K vitamini metabolizmasının tadili veya ilâcın toksisitesi neticesi olup olmadığının tetkiki için 6 adet ölü tavuk kürsümüze gönderilmiştir. Ölü tavukların iç organlarından mide barsak ve muhtevisi, kan, böbrek, dalak, karaciğer alınmış ve yapılan toksikolojik analizlerde ölümden 2-3 gün sonra bile lâşe kısımlarında sülfakinoksalin tesbit edilmiştir. Bunlardan başka ayrıca 2 **New Hampshire** ve iki **Leghorn** tavuğuna da ilkin terapötik ve daha sonra yüksek dozlarda sülfakinoksalin verilmek suretiyle de araştırma yapılmış, tecrübe sonunda ölen tavukların otopsi sonuçları ve zehirlenmenin neden ileri geldiği de açıklanmıştır. Uğraştığımız ve yaptığımız tecrübeler ve toksikolojik araştırmalarımızın sonunda istenilen amaca varabildiğimizi sanıyoruz.

## SÜLFAKİNOKSALİNİN FARMAKOLOJİK VE TOKSİKOLOJİK TESİRLERİ

### Sülfakinoksalin. Sulfaquinoxaline. Sulphaquinoxaline.

Sülfakinoksalin, 2 — Sulphanilamidoquinoxaline, P — acetylaminobenzen-sulphonyl chloride'in 2 — aminoquinoxaline ile condensation'u ve bunu müteakip hydrolyse ile asetil gurubunun kaldırılması vasıtasıyla hazırlanır. (British Veterinary codex 1953). **Sulfamido-quinoxaline**; sülfonamid gurubunun bir hidrojeni yerine, quinoxaline çekirdeğinin ikâmesi ile iştikak eder.

Sülfakinoksalin, sarı renkli bir toz olup, kokusuz ve hemen hemen lezzetsizdir. Suda erimez, 95 derecelik alkolde çok az miktarda erir; eterde

hemen hemen erimez. Mineral asid'lerin dilüe mahlûllerinde ve kalevilerin aköz eriyiklerinde erir. Sodyumlu tuzu (Sulfaquinoxaline soluble) acı lezzetli ve suda eriyen bir tozdur.

**Emilme (İmtisas), Organizma İçinde Yayılış ve İtrahı :** Sülfakinoksalin suda erimeydiği halde yem içerisinde per os verildiği zaman asid ve alkali ortamlarda kolay eriyerek vücut tarafından emilir ve kana geçer. Kan ile bütün organizmaya yayılır. Kanın nüfuz edebildiği her yere dahil oluyor, ifraz ve itrahlarda, safrada, sidik ve gaitada bulunuyor. Yumurtaya da geçiyor. İlâç tek bir doz halinde verildiği zaman bunun büyük bir kısmı 3-4 saat zarfında (ortalama 3-8 saat içinde) gaita muayene analizlerinde tesbit edildiği gibi dışarıya atılmaktadır. Bu miktara böbrek ekskresyonları da dahil ise de bu yekûnun nispeten küçük bir kısmını teşkil eder.

Kandaki konsantrasyon sülfakinoksalinde ilâcın verilmesi kesildikten üç gün sonra düştüğü ve tamamen yok olduğu halde diğer sülfonamid'lerde bu konsantrasyon bir kaç saatte düşer. Yazın güneşte sülfakinoksalin daha çabuk, Ekimde ise daha geç itrah olunmaktadır (Schlenker and Simmons, 1950).

Sülfakinoksalinin kanda uzun müddet kalmasının sebebi, ilâcın hemoglobinin ile birleşmesine atfolunabilinir.

**Schlenker ve Simmons (1950) göre :** Cıvcivlere coccidiosis'e karşı préventif olarak gıda içinde sülfakinoksalin yüzde 0,0125 nisbetinde verildiği zaman, bu miktar 100 cc. kanda 0,75 miligramlık bir konsantrasyon sağlar. Bu miktar en çok préventif tesir yapar. Bu araştırmacılar piliçlere sülfakinoksalin ile sülfatiazol vererek, her ikisinde de tek dozdan mütevelit başlangıç konsantrasyon aynı olmakla beraber haddi azamiye 2-4 saatte vasil olduğu halde, Sülfakinoksalinde toplanmağa meyil çabuk olmakta ve 24 saat zarfında yavaş yavaş çoğalmaktadır. Üstelik 112 saat sonra bile sülfakinoksalin traseleri kanda görülebilir. Sülfakinoksalin tavuk ve cıvciv kanında diğer sülfonamidlere nazaran çok çabuk teraküm etmektedir. Kan konsantrasyonu nisbetinde yumurtaya da nüfuz etmektedir. Kanda uzun müddet kalmasının sebebi, ilâcın hemoglobin ile birleştiği zan edilmektedir.

**Sülfakinoksalinin Tesiri ve Kullanılışı :** Sülfakinoksalin diğer sülfonamid'ler gibi bacteriostatique ve coccidiostatique bir tesir yapar. İtrahının yavaş olmasından ötürü hayvanlarda uzun müddet bir etkiye maliktir ve tavuklardaki tesiri devamlıdır. Sülfakinoksalin, bilhassa tavukçulukta caecal coccidiosis'in tedavisinde kullanılır ve yem içerisinde yüzde 0,05 konsantrasyonda veya sülfakinoksalin sodyum içme suyu içinde yüzde 0,04 nisbetinde 4-5 gün verilir. Profilaksi (korunma) için, tavsiye edilen miktar yumurtadan çıktıktan sonraki ilk 8 hafta da yüzde 0,0125 miktarında yem içerisinde kullanılır.

Sülfakinoksalin tavukların ön kısım solunum cihazı hastalıklarından korunmak için ilk **Delaplane (1945)** tarafından kullanılmıştır. Bundan sonra **Delaplane (1947)** ve arkadaşları bu ilacı civcivlerin coccidiosis'ine karşı kullanmışlardır. **Grumbles (1948)** ve arkadaşlarının neşriyatlarına göre : Sülfakinoksalin devamlı veyahut aralıklı yedirme halinde Eimeria tenella ve Eimeria necatrix'e karşı istimal olunmaktadır. Aralıklı yedirmeler için yüzde 0,05 ilâçlı yem kullanıldığı halde, devamlı olarak gıdada verilirken bu miktar yüzde 0,033 ve daha sonra yüzde 0,0125 şe düşürülmüştür.

**Campbell, Eveleth, Goldsby (1952)** : Yaptıkları araştırmada; tavuk cholera'sının tedavisi için sülfakinoksalini çok müessir olarak bulmuşlardır. Dozu : 0,5 santimetrede 200 miligram ilâcı ihtiva eden mahlûl kas içine şırınga edilir ve aynı zamanda % 0,025 nisbetinde ilâç yem içinde lapa şeklinde verilir.

Sülfakinoksalin % 0,1 veya %0,2 nisbetinde 2-3 gün yeme atılarak verilince Eimeria maxima'dan mütevellit selim tabiattaki coccidiose enfeksiyonlarında, coccidiostatique bulunmuştur. (**Bankowski, 1951**).

**Kendall, 1950** ise : Eimeria tenella'nın Oocyst'leri ile enfekte ettiği ve eksperimental olarak husule getirdiği, piliçlerin caecal coccidiose'nin tedavisinde, sülfakinoksalin ve sülfamezatin kullanarak adı geçen ilâçların müessiriyetlerinin mukayesesini yapmıştır. Enfeksiyondan sonra yukarıda zikredilen preparatları, % 0,05 nisbetinde içme sularında vermiştir. Sülfamezatinde ölüm nisbeti % 52,6, sülfakinoksalinde % 16,8 düşmüş ve kontrol piliçlerinde % 91,6 kalmıştır. Buna göre sülfakinoksalin kümes hayvanlarının coccidiose'ında daha müessir görünüyor. (**Wilson (1951)** da aynı neticeleri almıştır. (**Wilson 1951**); coccidiosis'in hüküm sürdüğü, bir hindi kümesindeki, hayvanlara 3 gün müddetle içecek sularına % 0,06 sülfakinoksalin ilâve ederek vermiş, bunun üzerine ölüm vak'alarının hemen düştüğünü müşahade etmiştir.

**Bletner (1952) de** : 2 - 3 haftalık coccidie'siz New Hampshire civcivlerine profilaktik olarak sülfakinoksalini % 0,00625 nisbetinde yemleri içinde vermiş ve hayvanların nüşvüneması üzerinde fena bir tesir yapmadığını bildirmektedir.

Batı Almanya Cumhuriyetinde 1953 yılında sülfakinoksalin profilaktik dozları % 0,01 civciv yemine karıştırılarak verilmiş ve çok sayıda yapılan tecrübelerle çok iyi ve memnuniyet verici neticeler elde edilmiştir. (**Fritzsche, 1954**).

**Brion (1952) göre** : Sülfakinoksalin sodyum, kümes hayvanlarının profilaksisi için müessir bir ilâçtır. Profilaktik olarak sularına binde 0,125-0,3 nisbetinde konarak verilir. Coccidiose'nin tedavisi için sülfakinoksalin yüzde 0,05-0,1 nisbetinde ve kepek, ot ve saireden yapılmış hamur içinde verilince çok memnuniyet bahşır.

Sülfakinoksalin en fazla aktif sülfonamid ihtiva eden ve civcivlerin kanlı caecum coccidiose'ı ile civciv ve hindilerin barsak coccidiose'nin tedavisinde kullanılan bir maddedir. Préventif kullanılıncı hastalıklardan mütevellit ziyatı asgarî hadde indirmektedir. Bu ilâç hafif enfeksiyonları kolaylıkla tedavi eder ve hastalığa karşı hayvanı mukavim kılar. Tavuk, hindi ve sülünlerde anî ölümlere sebep olan; akut tavuk kolerasına karşı iyi tesiri ile mani olur. Bununla beraber ağır hastalığa yakalanmış tavuklarda bu lâç ile tedavi beklenmemelidir. Sülfakinoksalin muhtelif ilâç firmalarının ismi altında piyasada mevcuttur. Fabrikanın tarif ettiği şekilde kullanılması şarttır. Sülfakinoksalin coccidiosis'in ilk zuhurunda kullanılırsa en iyi neticeler elde edilir ve ilâç 2-gün verilir, 3 gün verilmez, tekrar 2 gün verilir ve 3 gün verilmez, ve en nihayet 2 gün verilir ve ondan sonra ilâcın verilmesine son verildiği takdirde istenilen netice alınır ve zehirlenmenin husulüne mâni olunur; aksi halde kümes hayvanlarında zehirlenmelere sebep olur.

**Sülfakinoksalinin Toksisitesi (Toxicité) :** Sülfakinoksalin, yukarıda bildirilen konsantrasyonlarda gıdaya karıştırılmadığı ve evvelce arzedilen hususlara riayet edilerek verilmediği takdirde, diğer sülfonamid'lerde görülen, iştihanın azalması ve büyümede gerileme gibi toksik reaksiyonlar meydana getirilebilir. Sülfakinoksalin vücuttan geç atıldığından, ilâç verildikten 4 gün sonraya kadar tavuklar ve piliçler kesilip de insan gıdası için piyasaya arz edilemez. Sülfakinoksalinin insanlarda ilâç olarak kullanılması tavsiyeye şayan değildir. Çünkü insan için toksiktir.

Sülfamid'ler terapötik dozlarda verilince, nisbeten az toksiktirler, fakat yüksek dozları cyanosis, agranulocytosis veya akut hemolitik anemiye sebep olabilirler. Sülfonamidlerle, hususiyle genç hayvanlarda, tedavinin uzamasından sakınılmalıdır, çünkü sülfamidler barsak mikrop florasında değişikliklere sebep olurlar, neticede bilhassa K vitamini noksanlığına sebebiyet verirler. K vitamini (koagülasyon vitamini) kanın pıhtılaşmasında tesiri vardır. K vitamini noksanlığı neticesinde kanda protrombin miktarı azalır. Kanın pıhtılaşma müddeti uzar ve kanamalar olur. K vitamini aktivitesini gösteren maddeler vermekle bunlar düzelir. Buna bakarak K vitaminin protrombin teşekkülünde önemi olduğu kabul edilmektedir. K vitamini barsak bakterileri tarafından sentetik olarak yapılır. Barsaklarda bakteriyel faaliyeti bozan sülfamid'ler K vitamini eksikliğini husule getirirler. K avitaminose'u kanarya'da, kazda ve bilhassa piliçte tezahür edebilir. K avitaminose'da, anémie, büyüme bozuklukları, kanın pıhtılaşma müddetinin uzaması ve hemorrajiler görünür. Diğer hayvanlarda bu vitaminin sentezini sindirim borusunda mevcut olan mikro-organizmalar yaparlar. Sülfamid'ler yahut antibiyotikler per os verilince, barsaklarda mikro-organizmaların faaliyetini bozarak, bu sentezi nehy eder. Bu sentezin men'i,

bilhassa daha çok hassas olan kuşlarda, K vitamini noksanlığı sebebi olabilir (**Cerbelaud et Le Bars 1953**). Sülfamid verilen civcivlerde görülen hemorrajiler ve kan pıhtılaşma müddetinin uzaması gibi haller bilhassa K vitamini noksanlığından ileri gelen bozukluklara benzemektedir (**Dam, 1935**). K vitamininin karaciğerin protrombin sentezinde enzim tesiri vardır.

Sülfakinoksalin ile tedavide dikkatli ve kontrollü olarak ilâcın verilmesi zaruridir; çünkü maksimum terapötik tesiri meydana getiren dozu çok fazla bir nisbette aşılmadığı miktarlarda dahi toksik tesirler meydana gelmektedir. Toksik symptome'lar daha fazla ilâcın su ile verildiği vak'alarda kendini göstermektedir. **Davies ve Kendall (1953)**; Sülfakinoksalin sodyumu 0,0645 nisbetinde içme suyu içinde civcivlere 5 gün müddetle vermişler ve toksik semptomlar meydana getirildiğini müşahade etmişlerdir ve ilâcın daha yüksek konsantrasyonları veyahut bu ilâcın daha uzun müddet kullanılması ile ölümler husule getirdiğini bildirmektedirler.

**Delaplane ve Milliff (1948) de :** Sülfakinoksalini 8-10 gün müddetle yumurtlayan tavuklara % 0,05 nisbetinde vermişler ve tavuklarda bir takım lésionlar husule getirildiğinden bahs etmektedirler. Bu lésion'lar yukardaki araştırmacılar tarafından Sülfakinoksalin tesirlerine atfedilmiş ise'de, sonradan bu hayvanlarda coccidiose'la birlikte seyir eden pasteurella avicida'nın mevcut olduğunu görmüşlerdir. Bu iki araştırmacı Sülfakinoksalini % 0,05-0,10 nisbetinde gıdaları içinde civcivlere iki hafta müddetle vermişler ve aynı lésion'ların meydana gelmediğini müşahade etmişlerdir. Buna müşabih olarak **Delaplane, Batchelder ve Higgins (1947) de;** Sülfakinoksalin % 0,05 nisbetinde 8-10 gün yem içerisinde verildiği zaman toksik ârazlar tevlit ettiği halde, aynı ilâç % 0,033 konsantrasyonda 12 hafta verildiği takdirde toksik bir tesir husule getirmedeğini bildirmektedirler.

**Grumbles ve arkadaşları (1948) da** ilâcı % 0,05 nisbetinde kepek lâpası içinde aralıklı müddetler zarfında müteaddit zamanlarda vermişler ve ilâçtan mütevellit toksik bir semptom görmediklerini, buna mukabil bütün kuşların ağırlıklarının arttıklarını müşahade etmişlerdir. Bunlara göre ilâcın yukarıdaki nisbetleri civcivlere aralıklı olarak verilebileceğini, yumurtlama kabiliyetlerine veyahut yumurtadan civcivlerin çıkmasına bir zarar vermiyeceğini bildirmişlerdir.

**Kendall (1950) in** İngilterede yaptığı müşahadelere göre; ilâç 72 saat muhtelif konsantrasyonlar halinde su veya gıda içerisinde kullanıldığı takdirde belirli bir zehirlenme görülmediğini bildirmiştir. **Asplin ve Boyland (1947) göre;** Sülfakinoksalin yalnız çok uzun müddet veyahut yük-

sek konsantrasyonlar halinde kullanıldığında toksik semptomlar meydana getirmektedir.

Sülfakinoksalin sodyum içme suyu içinde % 0,0645 nisbetinde 5 gün verilirse toksik arazlar tevhit eder, daha yüksek konsantrasyonları 6-7 gün zarfında civcivleri öldürür ve otopside; dalakta hemorrajik noktalar, hafif bir hidropericardium, karaciğerde kanama mihrakları ve kostaları örten kasların iç kısımlarında geniş hemorraji sahası görülür. Biz de ilk günlerde % 0,5; sonraları % 0,8 nisbetinde 7 gün müddetle sülfakinoksalin verdiğimiz tavukların ölümlerinden sonraki otopsilerinde yukardaki patolojik âfata gördük.

**Toksikolojik araştırılması:** - Toksikolojik araştırma için iç organların karma numunesi alınır, **Otto-Stas ve Ogier, J** tarafından tadil edilen metod ile ekstraksiyonu yapılır (**Douris, 1951**). Sulu alkollü asit ekstrakt kloroform ile çalkanır. Kloroformlu ekstrakt (hulâsa) küçük porselen bir kapsüle konur, su hamamı üzerinde kloroformu uçurulduktan sonra kalan kalıntı üzerinde Sülfakinoksalinin ayıraçları tatbik edilir.

#### **Belirtme reaksiyonları :**

a). Sülfakinoksalinin 0,05 gr. kadarı 2 cm<sup>3</sup> sıcak dilüe hidroklorik asid içinde eritilir, buzda soğutulur, ve bunun üzerine 2 cm<sup>3</sup> % 1 sodyum nitritin sudaki mahlûlünden konur ve tekrar bu mikstür üzerine 2 cm<sup>3</sup> su ve 1 cm<sup>3</sup> Betanaftol mahlûlü ilâve edilir; portakal - kırmızısı bir çöküntü (rusup) hasıl olur.

b). Sülfakinoksalinin 0,01 gr. kadarı 10 cm<sup>3</sup> su ve 2 cm<sup>3</sup> N/10 sodyum hidroksid mikstürünün içinde eritilir ve buna 0,5 sm<sup>3</sup> Bakır sülfat mahlûlü ilâve edilir; Sarı-yeşil renkte bir çöküntü hasıl olur, bu çöküntü bir müddet sonra gri - yeşile döner.

**Miktar tâyini:** — 0,35 gram kadar Sülfakinoksalin dikkatle tartılır, 20 sm<sup>3</sup> su ve 5 cm<sup>3</sup> N/1 Sodyum hidroksidin mikstüründe eritilir; buna 10 cm<sup>3</sup> hidroklorik asid ilâve edilir, eğer icabediyorsa eritmek için su hamamında ısıtarak solution eritilir; soğutulur, N/20 sodyum nitrit ile 15 dereceden yukarı olmayan bir hararete yavaş yavaş titre edilir. Nitrit ilâvesi ile 1 damlası iodürlü nişasta peltesi üzerine konulduğu zaman hemen mavi bir renk verinceye kadar devam olunur; N/20 sodyum nitrit mahlûlü ile ancak mavi renk iki dakika zarfında değişmez ise o zaman titrasyon sona ermiştir; Sodyum nitritin N/20 mahlûlünün 1 sm<sup>3</sup>'i 0,01502 gram Sülfakinoksalin (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S) e tekabül eder.

Kanda ve idrarda Sülfakinoksalin konsantrasyonu ise **Bratton ve Marshall (1939)** metoduna göre, 1:20 nisbetinde triklor asetik asidle protein presipite edildikten sonra, tâyin edilir. İlâç derivatlarının mahlûlü renk-

leri yeşil bir filtre ile Photoelectric absorbtion metre ile ölçülür. Beliren renk Kolorimetrik olarak ayarlı Sülfakinoksalin çözeltisi ile kıyaslanır.

### TAVUKLARDA SÜLFAKİNOKSALİN ZEHİRLENMESİ

Evcil hayvanlarda zehirlenmelerin sebeplerinden birini de tedavi hataları teşkil eder; burada bilhassa yanlış dozların kullanılması veya ilâcın yanlış tatbik edilmesi veyahutta ilâç verirken bazı tedbirlere dikkat edilmemesi bahse mevzu olur. Nitekim Et ve Balık Kurumu tarafından günlük olarak getirilmiş ve kapaklı kümeslerde beslenen 3-4 haftalık **New Hampshire** piliçlerinde coccidiosis çıkmış koruyucu ve tedavi edici olarak yemlerine Sülfakinoksalin % 0,01 oranında karıştırılarak 10 gün kadar verildikten sonra tedbirsizlik ve tarif edilen dozaja riayetsizlikten dolayı ölümler başlamıştır. Hastalık hali devam ettiğinden hasta piliçlerden 2 tane ve ölenlerden 20 adedi muayene edilmek üzere Bakteriyoloji ve Salgınlar Kürsüsüne getirilmiş ve adı geçen Kürsüde yapılan muayenelerde Coccidie oocyst'leri bulunamamış ve tavuklarda başka bir salgın da mevcut değil, buna mukabil otopsilerinde yaygın bir şekilde hemorrajik bağırsak yangısı, dalakta hemorrajik noktalar, hafif bir hidropericardium, ve akciğerlerde ve pectoral kaslarda çok yaygın kanamalar görülmüştür. Bu durum tarafımdan Sülfakinoksalinin arka arkaya uzun müddet verilmesi neticesi K vitamini noksanlığı ve ilâçtan ileri gelip gelmediği tetkik olunmuştur.

Coccidiose'a karşı Sülfonamid'lerle ve daha çok sülfakinoksalin ile tedavi edilen tavuklarda ve piliçlerde dalakta nekrotik Lésion'lar ve dokularda kanamalar ile muttasıf olan vaziyet eskidenberi bilinmektedir; bununla beraber bu sendrom'un mekanizması henüz anlaşılmamıştır. (**Davies, 1954**). Sülfonamid'lerin lâboratuvar hayvanlarına verilmesinde bunlarda gıdaî eksikliklere ve bilhassa vitamin eksikliklerine sebebiyet verir ve buna sebep olarakta bağırsak bakteri florasının tādile uğraması ile ilgili olduğu gösterilmektedir (**Daft ve Sebrell, 1945**).

Sülfonamid verilen tavuk ve civcivlerde görülen lésion'ların tabiatı sade ve basit olmayan kanamalar ve kan pıhtılaşma müddetinin uzaması gibi hallerde bilhassa K vitamini eksikliğinden husule gelen bozukluklara benzemektedir. **Asplin ve Boyland (1947)**; yaptıkları araştırmalarda Sülfamezathine verdikleri tavuk ve civcivlerde görülen hypoprothrombinemie'in sentetik K vitamininin verilmesiyle bertaraf olunabileceğini göstermişlerdir.

**Davies (1954)** ise kanama sendromunun genç piliçlerde daha az görüldüğünü, buna mukabil dört haftadan büyük civcivlerde daha çok gö-



rüldüğünü bildirmektedir. Bu netice ilk haftalarda yumurta sarısı kesesinin Absorption'u gıda eksikliklerin daha az görüleceği nazariyesi ile hem ahenktir. Başka bir açıklama şeklide sülfakinoksalinin imtisasının ve itrahinin genç ve yaşlı kanatlılarda değişik olması ile ilgilidir. Sülfakinoksalinin imtisas ve itrahi üzerine şahsi hassasiyette tesir eder; çünkü Sülfonamid verilen kanatlılardan bir kısmında ancak lésion'lar görülmektedir (Davies ve Kendall, 1953).

**Joyner ve Davies (1956)** ise sülfakinoksalin ile yaptıkları tecrübelerde: 4-8 haftalık civcivlerin sülfakinoksaline karşı olan yüksek hassasiyetleri, ilâcın kullanılmasını müteakip kanın pıhtılaşma müddetinde görülen uzama civcivlerin yaşları ile ilgisi olmadığını bildirmektedirler. Sülfakinoksalinin kandaki nisbeti ile kanın koagülasyon müddeti arasında sıkı bir münasebet mevcuttur; kanda sülfakinoksalin görülmeğe başlayınca, kanın pıhtılaşma müddeti uzar ve ilâcın kesilmesiyle de koagülasyon müddeti hemen kısılır.

K vitamini veya K vitamini sentetik preparatları verilince sülfakinoksalin almış kanatlılarda kanın pıhtılaşma müddeti kısılır, fakat lésion'ların nisbetinin azalmasına K vitamini tesir etmez (**Joyner ve Davies, 1956**).

Biz bu çalışmamızda ölü tavukların otopsilerinde görülenleri, ilâcın lâşeden çıkarılması ve ispatı, tavuklara sülfakinoksalin vererek görülen klinik semptomları ve patolojik değişiklikleri ve ölümlerin sebebini açıklamak için araştırmalara girmiş bulunuyoruz.

### MATERİYAL ve METOD

Sülfakinoksalin ile zehirlenme, Et ve Balık kurumu tarafından günlük getirilmiş 3-4 haftalık **New Hampshire** piliçlerine coccidiosis'e karşı ilâcın 10-12 gün fasılasız verilmesinden sonra meydana gelmiş ve 75 tavuğun öldüğü bildirilmişti. Adı geçen ölü tavuklardan 6 adedi üzerinde toksikolojik araştırma yapmak üzere kürsümüze Veteriner Fakültesi Bakteriyojoloji ve Salgınlar Kürsüsü tarafından 19.10.1955 te gönderilmişti ve ilk çalışma materyalimizi bunlar teşkil etmekte idi.

Yukarıda adı geçen tavukların otopsilerinde: dalakta nekrotik lésion'lar, mide ve bağırsakta kanamalar vardı. Hafif bir hydropericardium, karaciğerde ve akciğerlerde koyu hemorrajik noktalar ve Costa'ları örten kaslarda ve göğüsün içine bakan kısımlarda geniş hemorrajik sahası mevcuttu idi.

### DENEYLER VE ALINAN SONUÇLAR

#### A — Toksikolojik Şimik Deneyler :

Muayenesi istenilen ve otopsi yapılan tavuklardan ikisinin mide ve

bağırsak ve muhtevisi, dalak, karaciğer, böbrekler, kalp organları alındı, iyice kıyıldıktan sonra bu maddelerden 200 gram alındı ve bir litrelik bir balona kondu ve üzerine iki katı alkol ilâve edildi ve üzerine çok sulu hidroklorik asid konarak vasat asid yapıldı. **Otto-Stas** ve **Ogier** metodu ile ekstraksiyonu yapıldı (**Douris, 1951**). Elde ettiğimiz sulu alkollü asid ekstrakt bir ayırma hunisine kondu ve kloroform ile çalkandı.

1. — Kloroformlu ekstraktan yarısı beyaz küçük bir porselen kapsüle kondu, su hamamı üzerinde kloroformu uçuruldu. Porselen kapsüldeki kalıntı 2 cm<sup>3</sup> sıcak hidroklorik asidde eritildi, buzda soğutuldu ve bunun üzerine 2 cm<sup>3</sup> % 1 lik sodyum nitritin sudaki mahlûlünden kondu ve tekrar bu mikstür üzerine 2 cm<sup>3</sup> su ve 1 cm<sup>3</sup> Betanaftol mahlûlü ilâve ettiğimizde Sülfakinoksaline has olan; portakal - kırmızısı bir çöküntü (rusup) hasıl oldu. Şahit olarakta bizde mevcut olan Sülfakinoksalinden 0,05 gram kadar alındı, 2 cm<sup>3</sup> sıcak dilüehidroklorik asidde eritildi, buzda soğutuldu ve bunun üzerine 2 cm<sup>3</sup> % 1 sodyum nitritin sudaki mahlûlünden kondu ve tekrar buna 2 cm<sup>3</sup> su ve 1 cm<sup>3</sup> Betanaftol mahlûlü ilâve ettiğimizde portakal-kırmızısı bir çöküntü husule geldi.

2. — Kloroformlu ekstraktın, diğer yarısı başka küçük bir porselen kapsüle kondu ve su hamamında kloroformu uçuruldu. Kalıntı 10 cm<sup>3</sup> su ve 2 cm<sup>3</sup> N/10 sodyum hidroksid mahlûlünde eritildi ve bunun üzerine 0,5 cm<sup>3</sup> bakır sülfat mahlûlü ilâve edildi, sarı - yeşil renkte bir çöküntü husule geldi, bu çöküntü bir müddet sonra gri - yeşile döndü. (Sülfakinoksaline has tanıma testi). Ayrıca şahit tecrübeler yapıldı.

Hulâsa : Ölen tavukların iç organlarından alınan maddelerin yapılan toksikolojik analizinde yukardaki paragraflardan da anlaşılacağı üzere ölümlerinden 2-3 gün sonra bile sülfakinoksalin tesbit edildi.

### B — Biyolojik Deneyler :

Bakteriyoloji ve Salgınlar Kürsüsünden temin ettiğimiz, 8 aylık **New-Hampshire** tavuklarından iki tavuğa yemlerine % 0,5 gram sülfakinoksalin kondu. Bu yemler tavuklara 25/1/1956 tarihinde yedirilmeğe başlandı ve gün aşırı ilâç verilmesi tekrarlandı. 28.1.1956 günü hayvanlarda iştihatsızlık, yeşilimsi renkli sulu kıvamlı pislik görüldü ve hayvanlar gün geçtikçe zayıflamağa başladılar ve yemlerini az yediklerinden ve ilâcı az aldıklarından ötürü 1.2.1956 tarihinden sonra ticarete bulunan sodyum sülfakinoksalin % 0,08 konsantrasyonda içme suları içinde verildi. Tecrübelerimizin dokuzuncu gününde, sülfakinoksalin verilmekte olan bir **New - Hampshire** tavuğu 5.2.1956 tarihinde uyuşukluk haller ve koma içerisinde öldü. Otopsi 6.2.1956 tarihinde Patolojik - Anatomi Kürsüsünde yapıldı. Kadavrada ölüm sertliği yok ve hayvan gayet zaif idi. Glanduler midenin mukozasında toplu iğne başı büyüklüğünde kanamalar vardı. Ba-

ğırsak mukozası şişkince veya yer yer kırmızımtrak renkte idi. Kalp kesesinde fazlaca miktarda berrak bir sıvı vardı ve vücut boşlukları kâfi miktarda hemorrajik mayi ihtiva etmekte idi. Karaciğer ve dalakta müteaddit koyu hemorrajik noktalar ve costa'ları örten kaslarda geniş kırmızımtrak noktalar mevcut idi. Bakterioloji ve Salgınlar Kürsüsünde, Newcastle bakımından yapılan muayenenin menfi olduğu bildirilmiştir. Patolojik Anatomik teşhis: Cachexie, Enteritis Cat. Acuta, mide mukozasında petéchie'ler, Hydropericardium.

Gıda ve sularına sülfakinoksalin katılmış olan tecrübe tavuklarından ikinci New - Hampshire tavuğuda 12.2.1956 günü ölmüştür. Otopsis 13.2.1956 tarihinde Patolojik - Anatomi Kürsüsünde yapıldı.

Otopsi bulgusu: Kadavra gayet kaşektik. Barsak mukozası şişkin ve şiddetli kırmızı renkte idi. Epicard altında çok sayıda toplu iğne başından mercimek büyüklüğüne kadar varan kanamalar vardı. Patolojik - Anatomik teşhis: Enteritis Cat. acuta, Petechia subepicardialis, cachexie.

Yukarıda zikredilen tecrübeler sonunda ölen iki tavuğun da iç organları ayrı ayrı alınarak iyice kıyıdıktan sonra **Otto-Stas** ve **Ogier** metodu ile ekstraksiyonu yapıldıktan sonra elde ettiğimiz ekstraktlarda sülfakinoksalin arandı ve sülfakinoksalinin reaksiyonlarını tatbik ettiğimizde müsbet neticeler alındı.

Bundan başka dokuzar aylık iki Leghorn tavuğu alındı ve bunlara 48 saat fasıllarla her gün birer gram sülfakinoksalin sodyum 30 cm<sup>3</sup> su içerisinde direkt olarak kursağa verildi. İlâcın verilmesinden kısa bir zaman sonra iştihada bir azalma ve 12 saat içerisinde de kursaklarının tonusunun kaybolduğu, gevşediği ve şiştiği görüldü. İlâcı vermeğe başladıktan 6 gün sonra bir tavuk öldü. Yapılan otopsi muayenesinde dalakta hemorrajik noktalar, hidropericardium, karaciğerde küçük kanama mihrakları ve sol pectoral kaslarda çok yaygın hemorrajiler görüldü. Bunlar sülfakinoksalin zehirlenmesiyle ilgili, uzun müddet başı boş ve ilâcı çok alan Et ve Balık Kurumu civcivlerinde görülen ölümlere büyük bir benzerlik göstermekte idi. İlk sülfakinoksalin verilmesinden sonraki 8 inci günde diğer Leghorn tavuğu da öldü. Bunun vücudu ödematöz ve vücut boşluklarında kanlı mayiler mevcut idi. Karaciğer ve dalakta çok sayıda koyu hemorrajik noktalar ve costa'ları örten adelelerde ziyadesiyle kanama noktaları vardı.

Sülfakinoksalin genel olarak çok müessir bir coccidiostatique ilâç olmakla beraber, bazı şartlar altında bununla zehirlenmenin imkân dahiline girdiği ve bunun kullanılması ile bilhassa başıboş açıkta gezinen kümes hayvanları arasında mortalitenin imkân dahiline girdiği de görülmektedir. Tavuklarda hastalığın ve ölümlerin belki de sülfakinoksalin zehirlenmesiyle ilgili bir hastalık şekli olduğu kanaatındayız.

## DİSKÜSSİON VE NETİCE

Et ve Balık Kurumu piliçlerinde çıkan coccidiosis'e karşı sülfakinoksalin verilip de ölen piliçlerin ve kendi tecrübelerimizde sülfakinoksalin verildikten sonra ölen kümes hayvanlarının otopsilerinde dalak, barsak, kalp ve bilhassa epicard altında çok sayıda toplu iğne başı büyüklüğünden mercimek büyüklüğüne kadar varan kanamalar ve diğer organlarda husule gelen hemorrajiler, kanın sür'atle pıhtılaşması problemi (normal halde sür'atle koagülasyon, sülfakinoksalinden sonra yavaş yavaş koagülasyon işi) kümes hayvanlarında K vitamini noksanlığı ile ilgili olduğu görülmektedir. Sülfonamid'ler ve bilhassa sülfakinoksalin K vitamini eksikliği ve avitaminoz husule getirmektedir. Bu deneylerle sabit olmuştur. **Goldhaft ve Wernicoff (1954)** tarafından tavsif edilen ve bu gibi conditionların husule geldiği bildirilmekte ve bunlar Sülfakinoksalin ile tedaviyi her zaman tavsiye etmemektedirler. Bu yazarlara göre; ölüm nisbeti içme sularına Menadione (K vitamini analogu) ilâvesi ile bazı vak'alarda kontrol edilebilmektedir. **Griminger, Fisher, Morrison, Snyder ve Scoft (1953)** taraflarından da; kuşlar K vitamininden noksan bir rejimle beslendikleri takdirde bu gibi âfatin görüldüğü bildirilmektedir. Kuşlarda görülen bu belirtiler **Anderson, Hare, Bletner, Weakley ve Mason (1954)** tarafından bildirilen basitleştirilmiş bir rasyona benzemektedir ki, bu âraz da beslenme menşeli sade ve basit olmayan kanamalar halinde olup ve birkaç hafta zarfında meydana gelebilmiş ve en aşağı dozlarda sülfakinoksalinin verilmesi ile ârazın şiddeti azaltılamamıştır; bununla beraber menadione'ın verilmesi neticesi kanın Koagülasyon zamanı ve mortalite düşürülebilmiştir.

Hiç şüphe yok ki rejimde K vitamininin noksanlığı bâriz patolojik değişikliklere sebep olarak kanın pıhtılaşma zamanını uzatır ve bu hâdise Farmakolojik çalışmalarda K vitamini ile tekrar tekrar yapılabilir.

Gıda (diet) ile sülfonamid'lerin verildiği hayvanlarda da aynı zamanda K vitamininin eksikliği husule gelebilir; kan koagülasyon müddetinin uzaması ve dokularda kanamalar husule gelmesi birkaç hafta sonra vitamin eksikliğinden husule gelen başlıca ârazlardır. Bu itibarla coccidiosis'in tedavisi ve profilâksisi için civcivlerde ve tavuklarda sülfakinoksalin sülfonamidinin kullanılması ile de bu gibi ârazların meydana geleceği beklenebilir. Yeter ki, kullanılan ilâç konsantrasyonunun muayyen bir müddette bakteriyel floraya tesir edecek kadar yüksek olsun.

**Black ve arkadaşları (1942)** tarafından gösterildiğine göre; lâboratuvar farelerinde de ve diette sülfonamidlerin verilmesiyle büyümenin önlenmesi ve hypoprothrombinaemie husule gelmiştir. Bu hal ancak para-amino - benzoik asidin verilmesi ile azaltılabilmıştır, ki para - amino -

benzoik asid sülfonamidlerin bacteriostatique tesirlerine karşı antagonis-tik tesire mâliktir.

Sülfakinoksalinin toksik tesir ve iç organlarda husule getirdiği lésion'lar üzerinde K vitamininin hiçbir tesiri yoktur; K vitamininin sülfaki-noksalin zehirlenmesi üzerindeki yegâne tesiri, kanın koagülasyon müd-detini normale doğru azaltmasıdır. Bu itibarla sülfakinoksalin ile zehir-lenme, doğrudan doğruya K vitamininin eksikliğinden husule gelir ki, bu eksiklikte, barsak bakteri florasının inhibition'u (azalması) ve rejimde K vitamininin noksanlığı ile müterafıktır. Aslında iki şekilde hemorrajik lésion'lar mevcuttur; birisi K vitamininin noksanlığından, diğeri de sülfaki-noksalinin zehirleyici hassasındandır.

Sülfakinoksalin devamlı verilen tavuklarda husule gelen zehirlenme-ler ve ölümler iki sebepten ileri gelir. Bunlardan birincisi ilâcın barsak bakteriyel florasına tesir ederek mikrop florasını tâdile düşar etmesi ve kanın koagülasyonuna hizmet eden K vitamini eksikliği husule getirmesi neticesi meydana gelen kanamalardan, diğeri de sülfakinoksalinin zehir-leyici özelliğinden ve toksisitesinin genişliğindendir.

## Ö Z E T

Bu çalışmalarla, sülfakinoksalin verilen tavuklarda husule gelen ze-hirlenmeler ve ölümlerin sebebi aşağıdaki esaslar dahilinde araştırıldı ve tesbit edildi :

1 — Otopside: Yaygın şekilde hemorrajik mide - barsak yangısı, da-lak ve karaciğerde hemorrajik noktalar ve lésion'lar, hydropericardium, petechia subepicardialis, cachexie görüldü.

2 — Otto - Stas ve Ogier metodu ile sülfakinoksalin arandı. Sülfaki-noksalinin karakteristik reaksiyonları tatbik edildi ve bu reaksiyonlar müsbet netice verdi. Bu metod'larla organlarda ve ahşada ölümden 3 gün sonra bile sülfakinoksalin meydana çıkarıldı.

3 — Bu araştırmalardan çıkan netice şudur ki, sülfakinoksalin K vi-tamininin husulüne mâni olduğundan ve bu ilâç çok toksik tesire mâlik bulunduğundan devamlı verilmesi tehlikelidir.

4 — Bu müsbet neticelere dayanarak, sülfakinoksalin ile tedavi edi-len tavukların, etlerinin son dozun verilmesinden sonra 4-5 gün zarfında insan gıdası olarak piyasaya arzının keza tehlikeli olacağı kanaatındayım.

## C O N C L U S I O N

Avec ces travaux nous avons cherché, dans les bases suivantes, les causes de la mort et d'empoisonnement des poules par l'administration de sulfaquinoxaline:

1 — On a vu à l' autopsie une gastro-entérite hémorragique diffuse, des points hémorragiques et des lésions de la rate et du foie, hydropericardium, les pétéchies subepicardiales et cachexie.

2 — Par les méthodes d' **Otto - Stas** et d'**Ogier**, on a cherché sulfaquinoxaline dans les viscères et d'autres organes. Aussi, par l'application des réactions d'identifications de sulfaquinoxaline, nous avons obtenu des résultats positifs. Avec ces méthodes on a mis en évidence, même après 3 jours de mort l'existence de sulfaquinoxaline dans les viscères des cadavres.

3 — Il ressort de ces recherches que sulfaquinoxaline, empêchant la production de la vitamine K, qui sert à la coagulation du sang et lui même, étant un produit chimique extrêmement toxique, elle est dangereuse d'administrer continuellement aux malades.

4 — En basant ces résultats positifs, j'ai la conviction que les viandes des poules traitées par ce médicament, seront très dangereuse pour les hommes; surtout dans le 4-5 ème jours de la dernière dose.

## L I T E R A T Ü R

- 1 — **Anderson, G. C., Hare J. M., Bletner, J. K., Weakley, C. E, and Mason, J, A, (1954)** : Poultry Sci., 33,120.
- 2 — **Asplin, F. D., and Boyland, E. (1947)** : Brit. J. Pharmacol., 2,29.
- 3 — **Bankowski, R. A., (1951)** : Use of Sulfaquinoxaline as a preventative against mild outbreaks of coccidiosis of chickens under field conditions. American Journal of Veterinary Research. Vol XII. No. 45 S. 349-354.
- 4 — **Black, S., Overman, R. S., Elvehjem, C. A. and Link, K. P., (1942)** : J. biol. chem., 145, 137.
- 5 — **Bletner, T. B. Clark, C. E. Weakley, Jr., A. H. (1952)** : The Effect of Sulfaquinoxaline in different ration formulations on growth and feed efficiency of coccidia-free chicks. 41 St Annual poultry Science Meeting, August 1952.
- 6 — **Bratton and Marshall, E. K. (1939)** : J. Biol. Chem. 128, 537.
- 7 — **Brion, A. Nicolas, E. (1952)** : Vade-Mecum du Vétérinaire. 9 Edition, Vigot Freres, Editeurs. Paris. Pages 383, 387, 579.
- 8 — **British Veterinary Codex (1953)** : The Pharmaceutical press. London. S. 376-37.7
- 9 — **Campbell, A. M., Eveleth, D. F., Goldsby, A. J. (1952)** : Sulfaquinaxalin Behandlung von Hühnern. Veterinary Medicine, Band. 47, S. 28-30. Ref: Wiener Tierärz. Monatschrift. 41. Jahrgang. Heft 3. 1954; S. 219.
- 10 — **Cerbelaud, R. et le Bars, H (1953)** : Nouveau Manuel Vétérinaire. Editions opera. Paris. Page 2120-2124.
- 11 — **Daft, F. S. and Sebrell, W. H. (1945)** : Vitamins and Hommones. 3, 49 Newyork.
- 12 — **Dam, H. (1935)** : Biochemie J., 29, 1273.
- 13 — **Davies, S. F. M., and Kendall, S. B. (1953)** : Toxicity of Sulphaquinoxaline (2- Sulphanilamidoquinoxaline) For Chickens. The Veterinary Record, 65, S. 85-88.

- 14 — **Davies, S. F. M. (1954)** : Tenth World's Poultry Congress, Edinburgh, p. 275.
- 15 — **Delaplane, J. P. und Higgins, T. C. (1948)** : Sulfaquinoxalin Zur vorbeuge und Bekämpfung der chronischen geflügelcholera. The Cornell Veterinarian, 38. Band, S. 267-272. Ref: Wiener Tierärztliche Monatschrift. 36. Jahrgang. 1949, Heft 12. S. 767
- 16 — **Delaplane, J. P. (1945)** : Sulfaquinoxaline in Preventing Upper Respiratory Infection of Chickens Inoculated With infective Field Material Containing Pasteurella Avicida. Am. J. Vet. Res, 6, S. 207-208.
- 17 — **Delaplane and Milliff, J. H. (1948)** : Amer. J. Vet. Res. 9, S. 92-96
- 18 — **Delaplane, J. P., Batchelder, R. M., Higgins, T. C. (1947)** : Sulfaquinowaline in the prevention of Eimeria Tenella infections in chickens. N. Amer. Vet., 28. S. 19-24.
- 19 — **Douris, R. (1951)** : Toxicologie moderne. Deuxième Edition. Vigot Frères Editeurs. Paris. Pages. 58, 228, 297-298, 325-326.
- 20 — **Fritzsche, K. (1954)** : Versuche über die Bekämpfung der Kükenkokzidiose mit sulfonamide und Nitrofurazon. Archiv für Gelfügelkunde Heft 8. XVII Jahrgang. S. 228-236.
- 21 — **Goldhaft, T. M., and Wernicoff, N. (1954)** : Tenth World's Poultry Congress, Edinburgh, P. 278.
- 22 — **Griminger, P., Fisher, H., Morrison, W. D., Snyder, J. M., and Scott, H. M. (1953)** : Science, 118, 379.
- 23 — **Grumbles, L. C., Delaplane, J. P., and Higgins, T. C., (1948)** : Sulfaquinoxaline in the control of Eimeria Tenella and Eimeria Necatrix in Chickens on a Commercial Broiler Form. Science. 107, S. 196.
- 24 — **Joyner, L. P., and Davies, S. F. M. (1956)** : Sulphaquinoxaline Poisoning in Chickens. The Journ. Of comparative Pathology and Therapeutics. vol. 66, No. 1., S. 39-48
- 25 — **Kendall, S. B. (1950)** : A Comparison of the Efficacy of sulphamezathine (Sulphadimethyl-pyrimidine) and Sulphaquinoxaline in the control of experimentally induced Caecal Coccidiosis in chickens. The Vet. Record. No. 26, Vol. 62. S. 381-382,
- 26 — **Schlenker, F. S. and Simmons, B. K. (1950)** : The absorption, distribution, and excretion of sulfaquinoxaline in Poultry. Amer. J. of Vet. Research. II, S. 291-295,
- 27 — **Wilson, J. E. (1951)** : Sulphaquinoxaline and sulphamezathine in The treatment experimentally induced Caecal Coccidiosis of chickens (E. tenella) and in a Natural outbreak of coccidiosis in Turkeys (E. Meleagridis and E. Meleagrimitis). The Vet. Record. No. 21. Vol 63, S. 373-377.

-----o-----