

**ORGANİK FOSFORLU İNSEKTİSİTLE HUSULE GELEN  
ZEHİRLENME OLAYI DOLAYISIYLA BU BİLEŞİKLERİN  
LABORATUVAR İMKÂNLARIMIZ İÇİNDE TESBİTİ  
ÜZERİNDE ARAŞTIRMA**

**Doç. Dr. Mustafa GÜLEY**

Organik fosforlu bileşiklerden bazıları meselâ tetraethyl pyrophosphate (TEPP) daha geçen yüzyılın ortalarında biliniyordu. Bu grup bileşiklerin kimyası ancak ikinci dünya harbinin başlangıcında birçok memleketlerin askeri laboratuvarlarını yakinen ilgilendirmeğe başlamıştı. Almanyada Bayer fabrikalarında Gerhard Schrader'in sentezini yaptığı bileşiklerden Tabun (Dimethylamido-ethoxy-phosphoryl cyanide) ve Sarin (isopropoxy-methyl-phosphoryl fluoride) gibi yüksek toksisite gösteren maddeler üzerinde geniş araştırmalar yapılmış ve bunlar birçok memleketler tarafından harp sırrı olarak senelerce gizli tutulmuştur. Aynı neviden olmak üzere İngilterede Saunders'in başkanlığında bir seri Dialkoxy-phosphoryl fluoride'ler meydana getirilmiştir. Son senelerde toksik fosfor bileşiklerinden choline ester ve thiocholine ester sentezleride yapılmıştır. Bu günde birçok memleketlerde kimya endüstrilerinin bu mevzu ile meşgul oldukları şüphe götürmez hakikatlerdendir. Her hangi bir harp vukuunda phosphoryl bileşiklerinin korkunç bir savaş aracı olarak kullanılacağından asla şüphe edilmemelidir (40).

Bu kabil maddeler harp sonrası, insektisit tesirleri dolayısıyla tarım zararlıları ile savaşta hiç bir ilâcın elde edemediği geniş tatbik sahası kazanmışlardır (10). Sıcak kanlılar içinde zehirli olmaları yüzünden, bir taraftan insektisit tesirlerini muhafaza etmek şartıyla daha az toksik maddelerin sentezi ile meşgul olunurken diğer taraftan bu grup maddelerin farmakolojik ve toksikolojik tesirlerinin etüd sonuçlarını açıklayan çok sayıda neşriyatlar da yapılmıştır.

Gaz halindeki sinir zehirleri ve organik fosforlu insektisitler Cholinesterase (ChE) enzimini inhibe ederler. Bu yüzden bunlara Cho-

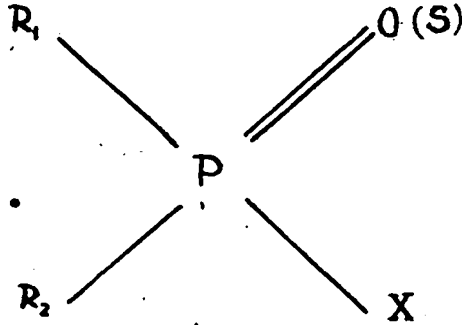
linesterase inhibitörleri de denir. Bu bakımdan bunların farmakolojik ve toksikolojik tesirleri ve zehirlenmelerin tedavileri birlikte etüd edilir.

Organik fosforlu Cholinesterase inhibitörleri üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar, bilhassa fizyolojide transmision proces'leri hakkındaki bilgilerimizin genişlemesine yardım etmiştir (40).

İnsan hekimliğinde terapötik olarak kullanılmaları az önemlidir. Octamethyl pyrophosphoramide (OMPA) myasthenia gravis'in tedavisinde (44,94), Mintacol (Diethyl-p-nitrophenylphosphat göz hekimliğinde miotik olarak (94) ve glaucom'a karşı tavsiye edilmiştir. Son zamanlarda Veteriner Hekimlikte hayvanların iç ve dış parazitlerine karşı kullanılmaya başlanmış olduklarından bu vesile ile yeni bir inceleme alanı daha açılmış oluyor. Bu konu hakkında daha geniş bilgi (Veteriner Hekimlikte kullanılmaları) bahsinde verilmiştir.

Memleketimizde tarım zararlıları ile savaşta kullanılmış ve kullanılmakta olan preparatlara ait liste çalışmanın sonuna eklenmiştir. Memleketimizde bu maksatlar için kullanılırken insan (42) ve evcil hayvanlarımız arasında (laboratuvarımıza gönderilen marazi maddeler) kazaen veya kasıtlı zehirlenmelerde husule gelmektedir.

**Kimya :**



Organik fosforlu (ChE) inhibitörlerin genel kimyasal formülü Schrader tarafından daha 1937 senesinde bildirilmişti.  $R_1$  ve  $R_2$ , alkol, fenol, mercaptan, amide, alkyl veya aryl grubu olabilir ve doğrudan doğruya fosfora bağlanırlar.  $R_1$  ve  $R_2$  radikalleri sonsuz varyasyonlar gösterir. Meselâ  $R_1 =$  Alkoxy,  $R_2 =$  Alkyl,  $R_1$  ve  $R_2 =$  alkoxy,  $R_1 =$  alkylamido,  $R_2 =$  alkoxy,  $R_1$  ve  $R_2 =$  mono veya dialkylamido olabilir. X radikali fluörine (DEP) de olduğu gibi, paranitrophenol

(Paraoxon da olduğu gibi), phosphote (TEPP deki gibi) cyanide, thiocyanate, enol, carboxylate, chloride, veya herhangi bir phenoxy veya thiophenoxy olabilir. Holmstedt (40) de bütün bu değişik şekillerle thiol ve thionophosphor (thiol, thion, thiol-thion) bileşikleri, pyrophosphorous aside deriveleri ve benzeri bileşikler quarterner nitrogen ihtiva eden bileşiklerin birçok çeşitlerinin açık formül ve kimyasal adları cetveller halinde gösterilmiştir. Aynı şekilde bu konu Meyer ve arkadaşları (56) tarafından da incelenmiştir.

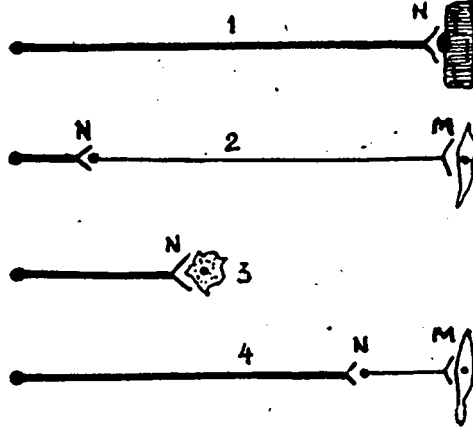
Bu maddelerden bazılarının, meselâ systox ve metasystox'da olduğu gibi hararet ve sulu mahlüller halinde iken izomerize (kükürdün yer değiştirerek thionofom'dan thiolform'a çevrilmiş) olmaları neticesi zehirlilikleride artar (46).

#### 'Tesir Mekanizması :

Bütün bu maddeler vücuda hangi yolla girerse girsinler kendileri veya organizmada parçalanma ürünleri yavaş olarak proteinlere, çabuk olarak muayyen esterazlara, çok çabuk ve spesifik olarak trypsin, chymotrypsin ve cholinesterase'a tesir ederek bunları inaktive ederler (94). Bunlardan bilhassa, ChE'nin inhibasyonu önemlidir. Normal fizyolojik faaliyetlerinde bu anzim asetilkolin ifraz edilen yerlerde, lüzum anında bu maddeyi parçalar. Asetilkolin, otonom sinir ganglionik synapse'larda, post ganglionik kolinerjik sinir uçlarında volunter adelelerin plak terminal'lerinde ve suprarenal medullaya giden sinir uçlarında ifraz edilerek sinirdeki impulsların reaksiyoner hücreye geçmesine hizmet eder. Asetilkolinin tesirleri ifraz edildiği yere göre muskarinik (M) veya nikotinik (N) tabiatte olur (Şekil 1). Asetilkolinin muskarinik etkileri atropinle kolayca ortadan kaldırılabılırsede bu madde asetilkolinin nikotinik etkileri üzerine müessir olamaz.

Sistemik tesirler; 1 — muskarinik, 2 — nikotinik, 3 — sentral sinir sistemi tesirleri olmak üzere üçe ayrılır. Muskarinik tesirler önce görülür ve asetilkolinin parasempatik sinir uçlarında toplanması neticesi husule gelirken, iştahsızlık, terleme, salivasyon, karın ağrısı, bağırsaklarda fazla hareket (gözle bile görülebilir), kusma, sık işeme ve pisleme, ishal, miosis, değişik şiddetle bronchospasm, solunum güçlüğü, ağır hallerde akciğer ödemi ve siyanozla karakterizedir.

Nikotinik tesirler; asetilkolinin volunter kaslara giden sinir uçları (myoneural birleşme yerleri) ile otonom gangliyonlarda fazla miktar da toplanması neticesi husule gelir. Yorgunluk, dil, yüz, boyun, vücut ve etraf adelerinde lökale kas seğirme ve titremeleriyle karakteristiktir. Generalize olunca halsizlik görülür. Solunum kaslarında aynı şekil



Şekil 1. Periferik efferent sinirler

1. Çizgili adaleye giden motorik sinir lifi.

2. Sympathetic lif. } Düz adaleye, kalbe  
3. Parasympathetic lif. } ve bazı organlara

3. Suprarenal medulla'nın sympathetic inervasyonu

N: Acetyl-choline'in nikotinik tesirinin görüldüğü ve  
transmisyonun nikotinik tesirle yapıldığı yerler.

(Winton ve Bayliss, 98 den)

de müteessir olduğundan solunum güçleşir ve soluma ızdırap verici olur. Ölüm solunum bozukluğu neticesi gelir. Başlangıçta kan tazyiki de (sempatik ganglionun uyarılması sonu olsa gerektir) artar (96).

Sentral sinir sistemi tesirleri; asetilkolinin beyin ve medulla spinaliste toplanması sonu meydana gelir. Başlangıçta baş dönmesi, korku hali, mutedil hallerde titremeler, sallantılı yürüyüş, depresyon, koma, reflekslerin kaybolması, Cheyne-Stoks tipi solunum, convulsion ve solunum kollapsı görülür. Schradan ile zehirlenmelerde kas seğirmesi ve convulsion, beyin (ChE) nin az müteessir olması dolayısıyla görülmez (33).

Schradan ve parathion gibi indirekt (ChE) inhibitörleri (3) karaciğer vasıtasıyla (41) aktif madde haline çevrilmesi işi zamana ihtiyaç gösterdiği için devamlı metabolizmadan cumulativ etki meydana gelir. Kronik zehirlenmede bağırsağın fazla sekresyon ve hiperaktivitesi neticesi umumi halsizlik görülür, hayvan bu sebepten yiyip içemez. Bu hal günlerce devam edebilir.

Ölüm esnasında convulsion ve agonal arazın bulunmaması ölümün solunum merkezi felcinden olduğunu gösterir. Solunum sisteminin her hangi bir yerindeki hatalar, kalp blokajı, solunum merkezini eksite ederek ölümden evvel bazı nefes alma mücadelesi hareketleri meydana getirebilir.

Oliver ve Funnel'in (63) parathionla domuzlar üzerinde yaptıkları deneylerde, klinik arazın yalnız eritrosit (ChE) inhibisyonunun derecesine değil, bununla birlikte hızına da bağlı olduğunu görmüşlerdir. Kronik zehirlenmede çizgili kas paralizisi ile tam olarak inkişaf etmiş eritrosit (ChE) inhibisyonunun birlikte husule gelmediği tesbit edilmiştir. Akut zehirlenmede eritrosit (ChE) depresyonu çabuk olur ve inhibisyon tamam olmadan akut paralitik semptomlar görülür. Bu bileşiklerin plazma (ChE) üzerine olan akut ve kronik tesirlerinin klinik semptomlarla alakası yoktur (63).

(ChE) anzininin faaliyetten alakonması hali organik fosforlu bileşiklerin farmakolojik ve toksikolojik tesirlerini meydana getirir. Bu anti (ChE) bileşiklerin başka tesirleride mevcuttur.

Erdmann ve arkadaşları (22) yaptıkları deneylerle alkil fosfatların solunum merkezi üzerine etkidiklerini, eksitan ve paralizisi yapan doz tesirlerinin atropinle önlenilebildiğini tesbit, Erdmann ve Lendle (23) bunu teyit etmişlerdir. Sakai (78), Paraxon'la solunum merkezi eksitabilitesinin azalmasını bu maddenin merkez üzerine olan narkotik yan etkisinden ileri geldiğini iddia ederken, Schaumann (81) bunu sentral sinir sisteminde (ChE) inhibisyonu ile alakalı bulmakta ve atropinle bu halin kısa zamanda normale döndüğünü bildirmektedir. Valade ve Sallé (91); E 605'in Sinus Caroticus'daki chemo-receptor bölgenin eksitasyonunu mucip olduğunu bildirmişler ve kalbin bariz olarak yavaşlamasını ve arteriyel tazyikin düşmesini parpanit ve Diparcol kullanmakla önlemişlerdir. Erdmann ve Sakai (26) E 600 ve E 605'le izole organlar üzerinde yaptıkları deneylerde, az miktarların eksitan, fazla miktarların felç edici tesir yaptığını, eksitan tesirlerin (ChE) inhibisyon ile alakalı (irreversible, izole organ banyo mahlülünün değiştirilmesiyle giderilemez) olduğunu semptomatik antagonistliği atropin ve spesifik esteraze reaktivatörü PAM ile giderilebildiğini, felç edici tesirlerin ise esteraze inhibisyonuna müstenit bulunmadığını (reversible, banyo mahlülünü değiştirmekle tesir kaybolur) bu hale atropin ve PAM'la tesir edilemediğini göstermişler ve buna «aspesifik felç» adını vermişlerdir. Eksitan tesirin yeri parasempatik reseptör'lerdir (25). Paralitik tesir, doğrudan doğruya düz adele üzerine olan etkiden oluyor gibi görünmekte ve bu tesir organik fosforlu bileşiklerin metabo-

lizma mahsülleri (meselâ, p. Nitrophenol) ile husule gelmemektedir (25). Felç edici tesirler esteraze bulunmayan (meselâ bira mayası) organizmalar üzerinde de görülmektedir. Vrbovsky ve arkadaşları (93), tavşan ileumu tonusunu arttırıcı etkinin izole organ banyo suyunu da değiştirmekle veya atropin vermekle giderildiğini bildirmekte, Ekatin ve Dimethyl 2,2-dichlorovinyl phosphate (DDVP)'ın farelerde tipik Straub-Effect meydana getirdiklerini kaydetmektedirler. Haase ve arkadaşları (37), (ChE) zehirlerinin refleks sisteminde, refleksleri arttırıcı bir tesir husule getirdiklerini, bir kısım bükülme reflekslerinin primer depresyonlarının atropinle normal hale getirildiğini tesbit etmişlerdir. Schaefer (80), E605 ve diğer (ChE) inhibitörlerinin vücudun duruş reflekslerine, Erdmann ve Schaefer (20) omur ilik reflekslerine tesirlerini etüd etmişler ve bu maddelerin medulla spinalis'de inter neuronları felç ettiğini göstermişlerdir.

Kronik parathion zehirlenmelerinde kan tablosunu inceleyen Enders ve arkadaşları (19), eritrosit sayısı ile hemoglobin miktarının azaldığını, dişi hayvanların daha mukavim olmakla beraber bunlarda siklus bozuklukları ve yumurtalıklarda Hemosiderin birikmesi yaptığını (48), Ölçülecek derecede (ChE) düşmesi görülmediği halde Reticulocyte'lerin arttığını, Enders ve Grupp (18) eritrositlerde Heinz (Howell) cisimciklerinin meydana geldiğini tesbit etmişlerdir. Klotzsohe (50); az zehirli organik fosfor esterleri (Chlorthion, Metasystox, Resitox, Dipterex, Diazinon, Malathion) ile yaptığı toksisite deneylerinde, kaide olarak kanda Eosinophil lökosit'lerin ve lymphocyte'lerin azaldığını, buna karşılık neutrophil lökosit'lerin ve kan şekerinin yükseldiğini, kan klorür ve potasyumunda değişiklikler husule geldiğini tesbit ve netice olarak bu maddelerin organizmada Hypophys-suprenal-system üzerine müessir olarak Stress benzeri tesirler yaptığını müşahade etmiştir.

Alkil fosfatların kan tazyiki ve solunum merkezi üzerine olan tesirlerini etüd eden Meyer (58,59) ve Meyer ve Beggerov (60), (ChE) inhibisyonu dolayısıyla ve perifer tesirle yavaş gelişen fakat uzun süren kan tazyiki düşmesi, aynı tesir mekanizması ile husule gelen bronchospasm ve merkezi solunum felcinin hayvanın hayatını tehlikeye sokan amiller olduğu neticesine varmışlardır. Eickstedt ve arkadaşları (17) E 605'i intravenöz vermişler ve husule gelen kan tazyiki yükselmesinin sentral olduğunu bildirmişlerdir.

Organik fosforlu bileşiklerin pupillamotorik tesirleride geniş bir şekilde etüd edilmiştir (54,55,57,60). Bu maddelerle husule gelen miosis atropinle giderilebilir, fakat yüksek miktarda atropinle maksimal olarak genişletilmiş pupil, fosfor asidi esterleri ile daraltılamaz.

**Toksisite :**

(ChE) inhibitörleri organizmaya inhalasyon, deri, göz, mide-bağırsak yollarile girerler. Bunların muayyen dozları zehir tesiri yaptığı gibi subletal dozlar kumulatif olarak etkimektedirler. Nesiç (ChE) ın rejenerasyonla tekrar eski normal aktiviteyi kazanabilmesi için günler ve haftaların geçmesi icap eder. İnsan ve hayvanlarda tekrar ilaçlamaya karşı artmış bir hassasiyet görülür. Bu hal, önce emilmiş olan bileşiğin hususiyetiyle sınırlanmaz (36). Bu maddelere maruz kalmış hayvanlar âraz göstermeseler de ilaçsız sahalara nakledilmelidirler. Kan (ChE) konsentrasyonunu ölçmenin mümkün olmadığı ahvalde herhangi bir sebeple zehirlenmiş hayvanlar bu çeşit ilaçlarla 10 haftadan evvel temasa getirilmemelidirler.

Rumenin tabii yapı ve kompleks aktivitesi dolayısıyla sığırların at ve köpeklere nazaran ağız yoluyla mükerrer temasa gelmeğe karşı daha dayanıklı oldukları görülmüştür (96).

Glutamin asidi almış insanlarda, organik fosforlu insektisitlere karşı hassasiyet artar (49). Schwabe ve arkadaşları (86) alkilfosfat zehirlenmesinin sentral sinir sisteminde 5-Hydroxytryptamin metabolizma değişikliği ile alâkalı olmadığını tesbit etmişlerdir. Tavuklarda demyelination yapan Dialkylfluoridate'ların tavuk ve insanlarda husule getirdiği nöro toksisiteleri arasında münasebet görülmüştür (12,52).

Fasılalarla araz meydana getirecek miktarda yemleriyle bir sene den fazla parathion verilmiş ratların nesiclerinde histolojik tahribat tesbit edilmiştir (33).

İki anti (ChE) madde birlikte verildiklerinde sıcak kanlılar üzerine olan toksisitenin arttığı müşahade edilmiştir (28,29,89).

**Toksik tesirin giderilmesi :**

Herken ve Neubert (38), P-nitrophenyldiaethylphosphate ve eserine verilmiş farelerin beyinde asetilkolin miktarının arttığını müşahade etmişlerdir. 3-4 gün önce bir defalık  $\alpha$ -hexachlorocyclohexan ( $\alpha$ -HCH) verilmiş farelerde bu asetilkolin miktarındaki artış çok az olmuş ve ilâcın toksisitesini de azaltmıştır. Aynı koruyucu tesir Pararoxon ve OMPA ile de görülmüş, fakat DFP zehirlenmesinde görülmemiştir.  $\alpha$ -HCH in bu koruyucu tesirinin periferde inhibe edilmiş anzinin reaktivasyonundan ileri geldiği tahmin edilmektedir (61).

Deri yolu ile organik fosforuların emilmesi hem yavaş olur, hem de derideki anzimler vasıtasıyla bu bileşikler sirkulasyona dahil olmadan hidrolize olurlar. Derideki tahribat bu emilme mukavemetini azaltığından toksisite yükselir (40).

Diethylphosphate'lardan Paraxon ile invitro bloke edilmiş at seromunda (ChE) anziminin spontan olarak reaktive olduğu görülmüştür. Systox ve Isosystox'un esterase üzerine geç zehirleyici etki meydana getirdikleri müşahade edilmiştir (31,32).

Organik fosforlu insektisitler organizmada çabuk tahrip edilirler. depo edilmezler (43).

#### Araz :

Bu maddelerle husule gelen zehirlenmelerde görülen araz diğer.

(CHE) amillerde olduğu gibi asetilkolin zehirlenmesinden ibarettir. Toksik ârazın görünüş hızı bileşiğin direkt (ChE) inhibitörü olup olmadığına, emilen miktara ve yola tâbi olmak üzere değişir. Lokal âraz göz ve burun iritasyonundan ibarettir. Broncho-construction in halasyon tesiri kuvvetli olanlarda daha barizdir. Sistemik tesir lölal tesir görülmedende olabilir. Ağız yoluyla alındıkta gastro-enteritis ârazı daha âşikâr olur.

Zehirlenme septomları hayvan neveleri arasında farklar gösterir. Koyunlarda miosis bazen görülür, göz yaşı barizdir, hayvanlar hareket etmek istemezler. Domuzlar çok hassastırlar. Bunlarda nikotinic âraz koyun ve sığırlardan daha âşikârdır, ağızda bol salivasyon ve köpük görülür, miosis bildirilmemiştir. Köpeklerde muskarinik tesirler ve bilhassa gastro-intestinal belirtiler dominanttır, bunu nikotinic tesirler takip eder, miosis bariz değildir. Tavuklar en hassas hayvanlardır, fazla salivasyon görülür, harekette koordinasyon bozuklukları, titremeler, solunum rahatsızlığı vardır, kollaps görülür (43).

#### Zehirlenmenin teşhisi :

Klinik teşhis yukarda bildirilen septomlarla yapılır. Zehirlenmenin erken teşhisi laboratuvarında kan (ChE) nin tetkiki ile yapılır. Zehirlenme kan (ChE) seviyesinden ziyade nesiç (ChE) nin depresyonundan ileri gelir. ChE aktivitesi % 50 - 60 veya daha fazla düşer. İnhalasyonla müessir madde nesiçlere kâfi konsentrasyona derhal ulaştığından, âraz kan (ChE) aktivitesi düşmeden kendini gösterir. Bu halde kan koruyucu tampone aktivitesini de gösteremez. Muayyen aralıklarla mükerrer temasta kan (ChE) ı yavaş yavaş düşer (96). Saha tabikatında kan (ChE) seviyesinin tetkikini mümkün kılan pratik bir



metod mevcut değildir. Ancak çeşitli standart laboratuvar metodları ufak modifikasyonla Veteriner Kliniklerinde kullanılmaya elverişli hale getirilmiştir. Bunlardan Michel'in elektrometrik metodu ve bilhassa Fleischer ve Poyer'in kolorimetrik metodu birçok hayvan nevelerine tatbik edilmiştir (96).

Klimmer ve Pfoff (46) Ammon'un Warburg aparatı ile çalışarak köpekler için (ChE) kıymetlerinin açıklamışlar ve zehirlenmelerin tesbitinde kan (kronik parathion zehirlenmelerinde keçilerde kan şekerrinin arttığı görülmüştür, 33) ve idrar değişikliklerinin de itibar nazara alınmasını tavsiye etmişlerdir. Zira daha sonraki çalışmalarında Klimmer ve Pfaff (48) böyle zehirlenmelerde Reticulocyte sayısının arttığını tespit etmişlerdir. Kanda reticulocyte ile eosinophil'lerin sayılması (50) çabuk ve kolay olarak zehirlenme hakkında bir fikir verebilirki, bu usul (ChE) tayini gibi zaman ve âlete ihtiyaç gösteren metodlardan üstün kabul edilmektedir. Friedeberg ve Sakai (30) kan ve dokulardaki alkilfosfatları ferment reaktivatörü (PAM) yardımı ile tayin etmişlerdir. Neubert ve Maibauer (62) ise mikrobiyolojik metod kullanmışlardır.

#### Zehirlenmenin tedavisi :

Organik fosforlu insektisitlerin toksik tesirlerinden kurtulma hızı (ChE) inhibisyonunun derecesine bağlıdır (82). Williams ve arkadaşları (96) zehirlenmelere karşı kullanılan antogonistik ilâçları Polyhydroxyl phenol'ler (meselâ catechol ve dopa) hydroxylamine ve hydroxamic acide olarak gruplandırmakla beraber doz bildirmemişlerdir. İnsanda atropin tedavisi ile birlikte 0,5 g PAM (Pyridin-aldoxine-(2) methjodide) kullanılmıştır (85). Bethe ve arkadaşları (18), Erdmann ve Schmidt (24) PAM'ı NHMJ (nicotine-hydroxamine-metjodide) den üstün bulmuşlardır. Eksperimantal Sarin ve diğer anti (ChE) zehirlenmelerinde hydroxam asidi denenmiştir (95). Organik fosforlu anti (ChE) zehirlenmelerinin tedavisinde en iyi tesir atropin ile oxime (2 PAM Cl + TMB<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1) karışımından elde edilmiştir (53). Bununla beraber bu konu bu gün tamamen halledilmiş değildir. Semptomatik tedavide en mühim ilâç atropin'dir. Atropine, evcil hayvanlarımızın önceleri tahmin edilenden çok daha yüksek miktarlara dayandıkları görülmüştür. Atropin asetilkolinin ancak muskarinik tesirlerini önlemektedir. Bunun yanında mutedil derecede sentral sinir sistemi arazını da yatıştırır. Atropinin extrapyramidal kramplara tesir ettiği tesbit edilmiştir (21). Atropinin az miktarda anti nikotinik etkiside kabul edilmekle (78) beraber asetilkolinin nikotinik tesirini önleyemez. Onun için, ağır hallerde sun'i teneffüs (solunum kasları depresyonu dolay-

siyle) oksijen tedavisi ve sedatiflere ihtiyaç vardır. Atropinin periferde reseptörler üzerine olan tesirinden başka esteraze üzerine etkidiği gösterilmiştir (62). Atropin bundan başka bu bileşiklerin solunum merkezi üzerine olan eksitan tesirini'de önlemektedir. Solunum merkezinin paralizi halini PAM yerine özel olmayan analeptik, metrazol ile gidermek mümkündür (78). Sinir gazları ile zehirlenmelerde Williams ve arkadaşları (96) at ve katıra intramuskuler 30-45 mg, köpeklerle 2-4 mg atropine sulfate veya tartarate tavsiye etmektedirler. 10-20 dakika sonra muskarinik âraz giderilemezse enjeksiyonlara fasıllı olarak ârazın ortadan kalkmasına kadar devam edilmelidir. Ciddi ârazın muvaffakiyetle tedavisinde atropin intravenöz at ve katır 45-60 mg, köpeklere 4-6 mg olarak verilmelidir. Semptomların şiddeti 3-5 dakika sonra azaltılamazsa, atropin tekrarlanmalıdır. Atropinizasyon tesirlerini (kalp vurumunun azalması, ağızda kuruluk, solunumun artması) önlemek maksadiyle at ve katırlara 15-30 mg, köpeklere 1-2 mg olarak 24 saat müddetle ağızdan veya intramuskuler 1/2-4 saatlik aralıklarla verilmesi tavsiye edilir. Jolly (43) aynı maksatlar için atropine sulfate dozunu at ve sığır 15-30 mg, koyun 4-8 mg olarak bildirmektedir. Atropinle kontrol altına alınamayan convulsion'lar dikkatla tatbik edilen sedatiflerle önlenebilir. Köpeklerde morfin kullanılmaz. Triodine ve Thiopental sodium tavsiye edilmiştir. Ekidelerde her türlü sedatifler iyi gelmiştir (96). Köpekte convulsion ve şiddetli kas fasciculation'ları intravenöz Parpanit (5 mg) ve Diparcol (10 mg) ile derhal kaybolmaktadır (91). Tedavi maksadı ile atropinin sistemik olarak kullanılması lölal göz arızalarını gidermediğinden % 0,5-1 atropine sulfate solusyanlarının göze damlatılması icap eder.

Ağır vakalarda pnömoniye önlemek için antibiyotikler tatbik edilmelidir. Tuzlu, ekspektoranlar ve su tedavisi ve nihayet iyi bakım hayvanın iyileşme şansını yükseltir.

#### **Patolojik bulgu :**

Fluoro-phosphate'larla husule gelen demyelinisation hariç diğer patolojik lezyonlar sekonder tabiattedir. Meselâ akciğer ödemi, asfeksi, gastro-enteritis alametleri vesaire gibi. Histolojik bakıda, solunum yolları seröz ve muköz glandula'ları ile Goblet hücrelerinin hiperaktivite hali tesbit edilmiştir ki bu değişiklikler kolinerjik sinirlerle inerve olmuş nesiçlerin fazla faaliyetinden ileri gelir.

#### **Veteriner Hekimlikte kullanılmaları :**

Veteriner Hekimlikte kullanılan preparatlar :

**Neguvon** (Bayer 13/59, Dipterex, Chlorophos)

0,0, dimethyl-1-hydroxy-2-trichlorethyl phosphate

**Ruelene (Dowco 132)**

0-(4-tert. buthyl 2 chlorophenyl)-0-methyl-methyl-  
phosphoramide

**Asuntol (Bayer 21/139, Muscatox Coumaphos, Co-Rall)**

0-0-diethyl 0-3 chloro-4 methyl umbelliferyl  
phosphorothivate

**Delnav (Bercotox)**

2:3-dioxone dithiol-S-bis (0-0-diethyl dithiophosphonate)

**Diazinon**

0,0 diethyl 0-(2-isopropyl-4-methyl-6-pyrimidyl phosphorothiate

**Etrolene (Dow ET-57, Ronnel, Trolene, Viozene)**

0,0 dimethyl 0-2,4,5-trichlorophenyl phosphorothioate

**Malathion % 20**

0,0-dimethyl S-(1,2 dicarbethoxyethyl)  
phosphorodithioate

Koruma  
Tarm  
İlaçları  
A. S.

**Rin % 4 Malathion**

% 3 Pyrethrum

**Korzinon Em. % 20 Diazinon****Akarisid olarak kullanılanlar :**

Wood ve arkadaşları (99) % 0,1 Delnav ihtiva eden banyonun koyunları *Ixodes ricinus*'a karşı 5-6 hafta koruduğunu tesbit etmişlerdir. Organik fosforlu insektisitler arseniğe mukavemet kazanmış ektoparazitlere de müessirdirler (43). Bolle (9) dahilen Neguvon vermekle kene, bit ve sarkopteslere tesir edildiğini göstermiştir. Seifert (87) bunu binlerce koyun ve sığır üzerinde denemiştir. Lambelin (51), Asuntol'u yüksek tesirli bir akarısıd olarak takdim eder. Behrenz ve arkadaşları (7) koyunlarda ektoparazitlere karşı Asuntol ve Neguvon banyoları kullanmışlardır. Trolene, ağızdan köpeklerin demodex uyuzlarına (79); Neguvon domuz uyuzuna (27) karşı kullanılmıştır.

Organik fosforlu bileşik banyolarının bakteri, protozoa ve mantarların üremesini önleyemediğini hattâ yünlerde mukotik hallerin inkişafını desteklediğini hatırdâ tutmak lâzımdır.

**Insektisit olarak kullanılanlar :**

Avustralyada Diazinon, banyo ve püskürtme tarzında *Lucilia Cuprina*'ya keza Delnav, Calliphora'lara karşı kullanılmıştır (45). Asuntol püskürtmeleri koyunları *Lucilia sericata* enfeksiyonlarına karşı

3 ay korumuştur. Herlich ve Johnson (39) Viozene'i hipodermaya karşı kullanmıştır. Neguvon sığırların ektoparazitlerine (75); hipoderma'nın muhaceret halindeki larvalarına (76,77 ve 83,65); Gliesch (34) dermatobia larvalarına; Dirksen ve Radermacher (13) stephanoflaria'ya Chavarria ve Carrillo (11) koyunların Oestrus ovis L. den mütevellit miasis'lerine karşı kullanmışlardır.

Sığırların hipoderma'sına karşı Etrolene (39), Asuntol (45) (dermal daha tesirli) ve Neguvon (9) ağız yolu ile kullanılmışlardır.

#### Antelmentik olarak kullanılanlar :

Birçok organik fosforlu bileşiklerin antelmentik tesire de malik oldukları gösterilmiştir (72,73). Neguvon ergin Ostertagia ostertagi'ye ve T. axei'ye karşı çok tesirli (4,5,16) fakat yetişkin olmayan ostertagia'ya karşı bariz olarak tesir etmemiştir. Ruelene değişik derecede yetişkin ostertagia, nematodirus, strongyloides ve T. axei'ye karşı tesirli bulunmuştur (14). Alicata (2) danaların cooperia'larını Ruelene'e karşı çok hassas bulmuştur. Kendall'ın (45) Kingsbury'e atfen bildirdiğine göre Asuntol, haemonchus, cooperia, T. axei ve ostertagia larvalarına karşı tesirlidir. Etrolene; haemonchus, cooperia'lara tesirli, strongyloides'lere daha az tesirli bulunmuştur (35,39,73,74). Shoops ve Lamina (84) neguvon'un Trichinella spiralis'e eksperimental enfekte edilmiş farelerde kuvvetli vermicide olarak etkidliğini görmüşlerdir.

Harp gazları ile olan uğursuz münasebetleri bir tarafa, organik fosforlu bileşiklerin Veteriner Hekimlikte kullanılmaları cazip görülmektedir. Zira klorlü hidrokarbonlara nazaran tesirleri daha iyi tanınmıştır. Klinik ârazdan çok önceleri zehirlenmeyi tesbit etmek mümkün olduğu gibi zehirlenmelerde özel farmakolojik antagonistikleri de mevcuttur.

### MATERYAL VE METOD

#### Materyal :

Kırkağaç Veterinerliğinden gönderilen ve iki köpekle bir kuzunun ölümüne sebebiyet veren ekmeğe emdirilmiş yeşil renkteki madde ve ölen hayvanların mide - bağırsak muhteviyatı.

#### Metod :

Mecholyl (Acethyl - beta - methylcholine chloride) gibi (ChE) inhibitörleri ratlara intraperitoneal olarak şırınga edildikte uygun dozlarda, hafif kanlı bol göz yaşı (Chromodacryorrhoe) husule getirmektedir (97). Şüpheli organik fosforlu insektisit bulaştırılmış ekmekteki

etken madde izole edildikten sonra fare ve ratlara deri altı ve periton içi şırınga edilmiş, diğer semptomlar arasında aynı belirtiler görülmüştür.

Deney hayvanı olarak yetişkin ev sinekleri (64), 18-20 g ağırlığında beyaz fare, 40-120 g ağırlığında ratlar kullanılmıştır. Sinekler ve kontrolleri önce şekerli su emdirilmiş tamponlarla, fare ve ratlar buğday ve sütle beslenmişlerdir.

#### Deneyler :

Materyaldeki müessir madde asetonla alınmış ve asetonun uçurulmasından sonra kalan bakiye ile yağlı solusyon veya doğrudan doğruya ilâçlı ekme fizyolojik su ile ezilerek solusyon yapılmış ve durulmağa terk edilmiştir. Solusyondaki etken madde 0,5-1 cc de istenilen tesiri gösterecek şekilde ayarlanmıştır. Bu maksat için % 1 ilâçlı ekmele hazırlanan mahlül maksada kâfi gelmiştir. Sinekler için, ilâçlı ekme ve mide - bağırsak muhteviyatından hazırlanan asetonlu ekstraksiyonun kesafeti 0,5-2 saat içinde sinekleri arka üstü çevirip öldürecek miktarda olarak uygulanmıştır. Ön deneylerle tesbit edilmiş miktar aseton bu ekstrakt ince bir film teşkil edecek şekilde 250 cc lik erlenmayer balonlarına püskürtülmüştür. Gerek şüpheli madde ihtiva eden aseton ve gerekse kontrol sinekleri için kullanılan saf aseton tamamen uçtuktan sonra her balona onar adet olmak üzere yetişkin sinek konmuştur. Kontroller hariç, ilâçlı ekme ekstraksiyonundaki bütün sinekler yarım saat içinde ölmüşlerdir. Mide - bağırsak ekstraksiyonuna konan sinekler 4 saat içinde ölmüşlerdir.

Rat ve farelerde müspet reaksiyon, doza bağlı olmak üzere intra peritoneal şırıngadan 10-15 dakika sonra kulaklardan itibaren başlayan kas titremeleri bütün vücuda yayılır. Hayvan elektriğe tutulmuş gibi dört ayağı üzerine dikilerek gergin olarak bütün vücudu ile titrer. Ağızdan bol miktarda salya akar, sık sık işeme ve pisleme görülür. Pislik yavaş yavaş sulu bir hal almaktadır. Gözlerde biriken göz yaşı karakteristik kırmızı renkte (kanlı) dir. Sekresyon dolayısıyla husule gelen solunum güçlüğünden ötürü nefes almak için hayvan sık sık başını havaya kaldırarak ağzını açmaktadır. Solunum güçlüğü daha vahim bir hal alarak hayvanların merkezi felçle ölümlerini mucip olmuştur. İntramuskuler tesir, intraperiton'dan daha az olarak görülmüştür. Bu netice Holtz ve Westermann (41) ın bulgularını desteklemektedir.

Zehirlenme ârazı başlayan fare ve ratlara 5 mg/kg hesabı ile Sulfate d'atropine önce I.P. sonra 10-15 dakikada bir subc. verilmek suretiyle 10 rattan 8 i ve 10 fareden 9'u kurtarılmış, atropin almayan 10

kontrol faresi ve 10 rat ölmüşlerdir. Ölen fare ve ratlarda ölümden sonra 10 - 15 dakika müddetle; yüz, ayaklar ve kuyrukta karakteristik spontan seğirmeler müşahade edilmiştir.

% I ilaçlı madde tutan ekmek ve fizyolojik su ile hazırlanan solusyon tavşan gözünde aşıkâr miosis yapmamıştır.

#### Deneylerin sonucu :

Asetonla ekstraksion yapılmış müessir madde bakiyesinin sinekleri öldürmesi (insektisit tesir), yine bu kalıntı ile hazırlanan ekstrakt verilmiş rat ve farelerde tipik muskarinik ve nikotinik tesirler ve bunlar içinde spesifik olan kanlı göz yaşı ve ölümden sonra spontan seğirmenlerin görülmesi ve semptomların görülmesinden sonra fare ve ratlara enjekte edilen atropinin ârazı ortadan kaldırması ve ölüme mani olması müessir maddenin bir organik fosforlu bileşik olduğunu göstermektedir. Gözde aşıkâr miosis husule getirmemesi ve deri altı enjeksiyonunda da ârazın geç olarak görülmesi müessir maddenin indirekt bir cholinesterase (ChE) zehiri olduğuna delâlet etmektedir.

#### Tartışma :

Adli tıp maksadı ile organik fosforlu insektisitleri tesbit edebilmek için bir çok metodlar denenmiştir. Bu arada Paulus ve arkadaşları (66), E 605 ile yaptıkları analizlerde, nötral vasatta su buharı ile damıtma mahsülünü benzinle ekstrakte ettikten sonra Averell - Norris'in Diazo metodunu tatbik etmişlerdir. Kolon kromatografisi E 605 tayini için uygun bulunmuştur (68). Prontosil müstesna sulfamidlerin Diazo metodu bozduğu, bunun için destilasyonun nötral vasatta yapıldıktan sonra, kolon kromatografisi veya kâğıt kromatografisinin yapılması lâzım geldiği anlaşılmıştır (67, 70, 71). Pozitif Averell - Norris reaksiyonu veren barbitür türevlerini E 605 den kolon kromatografisiyle ayırmak mümkündür (69). Vidic (92) Averell - Norris için serinde muhafaza edilmiş organ ekstraktlarını metanolla yaparak E 605 mahsüllerini aktif kömürle ayırmıştır. Parçalanmamış E 605'i, kükürtsüz (Paraxon) ve diğer parçalanma mahsulü nitro bileşikleri (P-nitrophenol)den ve emulgator'lerden adsorbition kromatografisi ve kâğıt kromatografisi vasıtasıyla ayırd ettikten sonra spektrometrik olarak birkaç gama miktarındaki maddeyi tesbit edebilmiştir. Bu zat idrarda Millon reaktifi ile P-nitrophenol aranmasını da tavsiye etmektedir. Bu maksat için idrar +3° C. da saklanmalıdır. Aynı şekilde E 605 fort'un ihtiva ettiği emulgator'un Dragendorff ile tuğla kırmızısı renk verdiğini bildirmektedir.

Friedeberg ve Sakai (30) alkilfosfat zehirlenmelerini ölümden günler ve haftalarca sonra (ChE) reaktivatoru PAM vasıtasıyla (ChE) akti-

vitesini Warburg aparatı yardımıyla ve Ammon metoduyla ölçmek suretiyle teşhis etmiştir. Bu metodlardan başka spesifik olmamakla beraber Daphnia kullanmak suretiyle biyolojik tayinlerde yapılmıştır (88, 90). Behrenz (6) ağızdan Neguvon verilmesinden sonra sığır ve koyun etlerinde müessir madde mevcudiyetini tayin için Chrysomya chloropyga veya Lucilia sericata sinek larvalarını kullanmıştır. Gıda maddeleri üzerindeki ilâç kalıntıları anzimatik metod'la da tayin edilmektedir (36). Bütün bu metodların tatbik edilebilmesi için lüzumlu âlet ve analitik maddelerin bugün için serbest piyasadan temini mümkün olamamaktadır. Metabolize olmamış maddelerle çalışmak şartıyla, farmakolojik tesir esasına istinat eden Chromodacryorrhoe (kanlı göz yaşı) metodu organik fosforlu maddelerin tanınmasını mümkün kılmaktadır. Usulün bilhassa Veteriner Hekimlik sahasında kullanılmak üzere yapma müsaadesi almak için kürsümüze gönderilen preparatlardaki aktif maddenin tesbitine yaraması gibi önemli bir faydası da mevcuttur.

### Ö Z E T

Organik fosforlu insektisitlerin kimyası, tesir mekanizması, toksitesi, zehirlenme ârazı, zehirlenmenin teşhisi, tedavisi, patolojik bulgu ve bunların Veteriner Hekimlikte kullanılmaları hakkında kısa literatür bilgisi verilmiş, bilinmeyen organik fosfor insektisitli ekmeğe zehirlenerek öldüğü iddia edilen hayvan mide - bağırsak muhteviyatı üzerinde zehirin tesbiti araştırılmıştır.

Mecholyl (Acetyl-beta-methylcholine chloride) gibi kolinesteraz inhibitörleri ratlara I.P. olarak şırınga edildikte uygun dozlarda, hafif kanlı bol göz yaşı husule getirmektedirler (97). Organik fosforlu insektisit bulaştırılmış ekmekteki etken madde usulüne göre izole edildikten sonra fare ve ratlara deri altı ve periton içi verildikte (diğer semptomlarla birlikte) aynı âraz görülmüştür. Mide-bağırsak muhteviyatı ekstraktı yalnız sinekler üzerine etkimiştir.

Metod, metabolize olmamış gıda maddeleri, insektisit ve Veteriner preparatları içindeki etken maddenin tesbitine elverişlidir.

### SUMMARY

Experiments are carried out on detecting unknown organo-phosphorus insecticide in bread and in stomach - intestine contents of animals suspected of dying by poisoning.

Cholinesterase - inhibitors such as Mecholyl (Acetyl-beta-methylcholine chloride) when injected intraperitoneally into normal rats, cau-

ses at a suitable dose level a profuse lacrimation slightly tinged with blood (red tears) (Winbury et al, 97).

Organo-phosphorus cholinesterase-inhibitors we found also to produce the same symptoms in rats and mice. A method is described the same effect, which can be used for detection of organo-phosphorus compound (either direct and indirect cholinesterase - inhibitors) in unmetabolised food - stuffs, insecticides and Veterinary preparations after isolating the active principle by ordinary way.

Experiments on stomach - intestine contents were successful by housefly test but not with this method.

#### LITERATUR

- 1 — Akat, K.: Bitki koruma ilaçları. Z. Müc. Enst. Ankara (1954).
- 2 — Alicata, J. E.: Incidence of parasites in calves in Hawaii and the treatment of *Cooperia punctata* with special references to the efficacy of Ruelene. Amer. J. Vet. Res. 21, 410 (1960).
- 3 — Augustinsson, K. - B.: Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Cholinesterasen und ihre Bedeutung für Pharmakologie und Toxikologie. Arzneim. Forsch. 4, 242 (1954).
- 4 — Banks, A. W., Michel, J. F.: A controlled trial of O,O-dimethyl 2,2,2-trichloro-1 hydroxy methyl phosphonate (Bayer, Neguvon) as an anthelmintic against *Ostertagia ostertagi* in calves. Vet. Rec. 72, 135 (1960).
- 5 — Banks, A. W., Mitton, R. L.: Acute *Ostertagia ostertagi* infection in young cattle and its successful treatment with O,O-dimethyl 2,2,2-trichloro-1-hydroxymethyl phosphonate (Neguven, Bayer). Vet. Rec. 72, 241 (1960).
- 6 — Behrenz, W.: Biologische Bestimmung des Wirkstoff gehaltes in Fleisch von Schafen und Rindern zu verschiedenen Zeiten nach Peroraler Behandlung Neguven. Vet. med. Nachr. I, 41 (1959).
- 7 — Behrenz, W., Federmann, M., Bolle, W. R.: Experimentelle Arbeiten mit Ektoparasiten der Schafe. Bekämpfung und Verhütung des Ektoparasitenbefalles des Schafen mit Asuntol und Neguvon im Dipverfahren. Vet. Med. Nachr. 4, 179 (1959).
- 8 — Bethe, K., Erdmann, W. D., Lendle, L., Schmidt, G.: Spezifische Antidot-Behandlung bei protrahierter Vergiftung mit Alkylphosphaten (Paraoxon, Parathion, DFP) und Eserin an Meerschweinchen. Arch. exp. Path. u. Pharm. 213,3 (1957).
- 9 — Bolle, W. R.: Neguven. Vet. Med. Nachr. 3, 155 (1959).
- 10 — Brown, A. W. A.: Insect control by Chemicals. New York: John Wiley and Sons Inc. London: Chapman and Hall Ltd. 324 (1951).
- 11 — Chavarria, M., Carrilo, R. A.: Eine neuartige wirksame Behandlung der durch *Oestrus ovis* Linn. ausgelösten Mylasis cavitaria. Zent. für Vet. Med. VI, 9 (1959).
- 12 — Davies, D. R., Holland, P., Rumens, M. J.: The Relationship between the chemical structure and neurotoxicity of alkyl organophosphorus compounds. Brit. J. Pharmacol, 15, 271 (1960).



- 13 — Dirksen, G., Radermacher, F.: Weitere Erfahrungen mit der Allgemeinbehandlung der Stephanofilariidae (Sommerwunden) des Rindes mit Antimonsan und Neguvon. *Vet. Med. Nachr.* 4, 227 (1960).
- 14 — Douglas, J. R., Baker, N. F.: Ruelene, an organic phosphate, as an anthelmintic in sheep. *J. Amer. Vet. med. Ass.* 135, 567 (1959).
- 15 — Duensing, F., Erdmann, W. D.: Hirnelektrische Untersuchungen über die Wirkung von diaethyl-p-nitrophenyl-thiophosphat (E 605) an Kaninchen und über einen begrenzten Antagonismus zwischen E 605 und Atropin an Katzen. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* 223, 506 (1954).
- 16 — Dunsmore, J. D.: Anthelmintic treatment of the smaller abomasal trichostrongyles of sheep. *Vet. Rec.* 72, 573 (1960).
- 17 — Eickstedt, K. W., Erdmann, W. D., Schaefer, K. P.: Über die blutdrucksteigernde Wirkung von Esteraseblockern (E 605, Eserin und Prostigmin). *Arch. exp. Path. u. Pharmakol.* 226, 435 (1955).
- 18 — Enders, A., und Grupp, G.: Die Blutveraenderungen bei chronischer Vergiftung mit dem Schaedlingsbekaepfungsmittel Parathion. *Arzneim. Forsch* 1,79 (1951).
- 19 — Enders, A., Körting, G., Weiland, D.: Das Blutbild und die Geschlechtsabhaengigkeit bei chronischer Parathionvergiftung. *Arch. Exper. Path. u. Phar* 219, 43 (1953).
- 20 — Erdmann, W. D., Schaefer, K. P.: Über die Wirkung von diaethyl-p-nitrophenyl-thiophosphat (E 605) auf Rückenmarksreflexe von der Katze. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* 223, 519 (1954).
- 21 — Erdmann, W. D., Deunsig, F. und Schaefer, K. P.: Zentralnervöse Wirkungen von E 605 am Warmblüter. *Arch. Exper. Path. u. Pharmakol.* 225, 114 (1955).
- 22 — Erdmann, W. D., Kempe, H.D., Lühning, W.: Über die Wirkung von Esteraseblockern (E 605, Eserin und Prostigmin) auf das Atemzentrum von Katze und Hund. *Arch. exper. Path. u. Paharmakol.* 225, 359 (1955).
- 23 — Erdmann, W. D., Lendle, L.: Toxicitaet und Elimination von esteraseblockenden Alkylphosphaten und Eserin bei Dauerinfusionen. *Arch. exper. Path.u. Pharmakol.* 230, 208 (1957).
- 24 — Erdmann, W. D., Schmidt, G.: Spezifische Antidotbehandlung bei Protrahierter Vergiftung mit Alkylphosphaten an Meerschweinchen. *Arch. exper. Path. U. Pharmakol.* 232, 230 (1958).
- 25 — Erdmann, W. D., Heye, D.: Analyse der erregenden und laehmenden Wirkung von Alkylphosphaten (Parathion, Paraoxon, Systox) am isolierten Kaninchendarm. *Arch. Exper. Path.u. Pharmakol.* 232, 507 (1958).
- 26 — Erdmann, W. D., Sakai, F.: Analyse der unspezifisch laehmenden Wirkung einiger Alkylphosphate (E 605 und E 600). *Arch. Exper. Path.u.Pharmakol.* 236, 205 (1959).
- 27 — Fleischer, R., Schulte, F., Bolle, W. R.: Die innerliche Anwendung des Phosphorsauresterpreparates Neguvon - Bayer gegen die Schweineräude. *Vet. med. Nachr.* 3, 13 (1957).
- 28 — Frawley, J. P., Hagan, E. C., Fitzhugh, O. G., Fuyat, H. N., Jones, W. I.: Marked potentiation in mammalian toxicity from simultaneous administration of two anticholinesterase compounds. *J. Pharm. exper. Therap.* 119, 147 (1957).
- 29 — Frawley, J. P., Fuyat, H. N. Hagan, E. C. Blake, J. R., Fitzhugh, O. G.: Marked potentiation in mammalian toxicity from simultaneous administration of two anticholinesterase compound. *J. Pharma. Exp. Therp.* 121, 96 (1957).

- 30 — Friedberg, K. D., Sakai, F.: Spezifischer Nachweis von Alkylphosphaten (E 600, E 605, Systox) in blut und Gewebe bei Vergiftungen mit Hilfe eines fermentreaktivierenden Antidot pyridin - Aldoxim-Methjodid, PAM). Arch. exper. Path.u. Pharmakol. 232, 232 (1958).
- 31 — Friedberg, K.D., Erdmann, W. D.: Spontane Reaktivierung der durch Alkyl-Phosphate (Paraoxon, Systox, Isosystox) blockierten Cholinesterase in vitro. Arch. exper. Path.u. Pharmakol. 237, 1 (1959).
- 32 — Friedberg, K.D., Erdmann, W. D.: Zur spontanen Reaktivierung der durch Alkylphosphate blockierte Cholinesterase. Arch. exper. Path.u. Pharmakol. 238 49 (1960).
- 33 — Garner, R. J.: Veterinary toxicology. I Ed. Bailliére, Tindall and cox. London: 219 - 230 (1957).
- 34 — Gliesch, R.: Versuche mit Neguvon zur Bekaempfung der Dermatobialarven. Vet. Med. Nachr. 3. 162 (1959).
- 35 — Gordon, H. McL.: Studies on anthelmintics for sheep. Some organik phosphorus compounds. Aust. Vet. J. 34, 104 (1958).
- 36 — Güvener, A.: Diazinonla ilaçlanmış zeytinlerde residü tayini. Bitki K. bült. 1/3, 17 (1960).
- 37 — Haase, J., Lücke, D., Scheler, F., Schutz, R., Mühlberg, B. Koll, W.: Die Wirkung von Cholinesterasegiften auf Reflexsysteme der tiefspinalen Katze. Arch. exper. Path.u.Pharmakol. 232, 274 (1958).
- 38 — Herken, H., Neubert, D.: Der Acetylcholingehalt des Gehirns bei verschiedenen Funktionszustaenden. Arch. exper. Path.u.Pharmakol. 219, 223 (1953).
- 39 — Herlich, H., Johnson, J. M.: Critical tests on the efficacy of Dow Et-57 antelmintic in cattle. J. Parasitol. 43, 19 (1957).
- 40 — Holmstedt, B.: Pharmacology of organophosphorus cholinesterase inhibitors. Pharm. Reviews. II, 567 (1959).
- 41 — Holtz, P., Westermann, E.: Giftung und Entgiftung von Parathion und Paraoxon. Arch. exper. Path.u. Pharmakol. 237, 211 (1959).
- 42 — Hürriyet Gazetesi: Bor'da folidol ilacı ölüme sebep oluyor. Sene 14 4725 (1961).
- 43 — Jolly, D. W.: The toxicity of organic phosphorus insecticides. Vet. Rec. 69, 796 (1957).
- 44 — Jones, L. M.: Veterinary pharmacology and therapeutics. II Ed. The Iowa State college press, Ames, Iowa, 282 (1957).
- 45 — Kendall, S. B.: The use of organophosphorus compounds in Veterinary medicine. Proc. of Royal Society of Medicine. Sec. of. Comp. med. 406 (1960).
- 46 — Klimmer, O. R., Pfaff, W.: Untersuchugen über die Toxicitaet des neuen Kontantinspekticides (Metasystox) Arzneim. Forsch. 5,584 (1955).
- 47 — Klimmer, O. R., Pfaff, W.: Vergleichende Untersuchungen über die Toxicitaet organischer Thiophosphatsaureester. I Mitteilung. Arzneim. Forsch. 5, 626 (1955).
- 48 — Klimmer, O. R., Pfaff, W.: Toxikologische Untersuchungen bei der Praktischen Anwendung des systemischen Insecticides (Metasystox). Arzneim. Fors. 8,365 (1958).
- 49 — Klotzsche, C.: Zur Pharmakologie der Glutaminsaure. Arzneim. Forsch. 4,85 (1954).
- 50 — Klotzsche, C.: Zur Toksikologie neuerer insektizider Phosphorsaursester. Arzneim. Forsch. 5, 436 (1955).

- 51 — **Lambelin, G.:** Anwendung des Asuntol als Acarizid. *Vet. Med. Nachr.* 4. 243 (1960).
- 52 — **Lancaster, M.C.:** A note on the Demyelination produced in hens by dialkylfluoridates. *Brit. J. Pharmacol.* 15,279 (1960).
- 53 — **Leary, J. F. O., Kunkel, A. M., Jones, A. H.:** Efficacy and limitations of exime-atropine treatment of organophosphorus anticholinesterase poisoning. *J. Pharmacol. and Exp. Therap.* 132, 50 (1961).
- 54 — **Meyer, Fr.:** Zur Pharmakologie neuer Phosphorsaureester. *Arch. exper. Path.u. Pharmakol.* 218, 106 (1953).
- 55 — **Meyer Fr., Ullerich, K., Meyer - Schwiekerath, G., Perkow W.:** Die Pupillomotorische Wirkung des diaethyltetrachloraethylphosphats. *Arzneim. Forsch.* 3, 496 (1953).
- 56 — **Meyer, Fr., Hardebeck, K., Augatiny, U.:** Untersuchungen über 17 neue Dialakyl-dihalogenvinyl-und-tetrahalogenaethylphosphate. *Arzneim. forsch.* 5, 109 (1955).
- 57 — **Meyer, Fr., Beggerow, C.:** Untersuchungen über 17 neue Dialkyl-dihalogenvinyl-und- tetrahalogenaethylphosphate. *Arzneim. Forsch.* 5,285 (1955).
- 58 — **Meyer, Fr.:** Untersuchungen über 17 neue Dialkyl-dihalogenvinyl-und- tetrahalogenaethyl-phosphate. *Arzneim. Forsch.* 5,380 (1955).
- 59 — **Meyer, Fr.:** Untersuchungen über 17 neue Dilakyl-dihalogenvinyl-und-tetrahalogen-aethyl-phosphate. *Arzneim. Forsch.* 5,646 (1955).
- 60 — **Meyer, Fr., Beggerow, C.:** Untersuchungen über 17 neue Dialkyl-dihalogenvinyl-und-tetrahalogenaethylphosphate. *Arzneim. Forsch.* 5,746 (1955).
- 61 — **Neubert, D., Schaefer, J.:** Wirkungsverlust des Diaethyl-p-nitrophenyl-phosphoramids nach Vorbehandlung mit alfa-Hexachlorocyclohexan. *Arch. exp. Path.u.Pharmakol.* 233, 151 (1958).
- 62 — **Neubert, D., Maibauer, D.:** Untersuchungen über den Antagonismus zwischen Atropin und Cholinesterasegiften mit Hilfe einer mikrobiologoschen Methodik. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* 233, 163 (1958).
- 63 — **Oliver, W. T., Funell, H.S.:** Correlation of the effects of Parathion on erythrocyte cholinesterase with symptomatology in pigs. *Amer. J. Vet. Res.* 22, 80 (1961).
- 64 — **Öden, T.:** Zirai mücadele ilaçlarının laboratuarda deneme teknikleri. *Bitki K. Bül.* 1/4-5, 36 (1960).
- 65 — **Ögüş, N.:** Sığırlarda hypodermos hastalığında derialtı yolla kullanılan ilaçlar ve bunlar içinde en çok muvaffakiyet vadedenleri. *Doktora. Baskıda.*
- 66 — **Paulus, W., J. Mallach, H., Janitjki, U.:** Zum Nachweis des E 605, *Arzneim. Forsch.* 5, 241 (1955).
- 67 — **Paulus, W., Mallach, H. J.:** Die mögliche Störung des Nachweises von Diaethyl-p-nitrophenylthiophosphat nach Averell und Norris durch Sulfonamide. *Arzneim. Forsch.* 6,636 (1956).
- 68 — **Paulus, W., Mallach, H. J.:** Zur Spezifizierung des Nachweis von E 605 mit Hilfe der Saulenchromatographie. *Arzneim. Forsch.* 6, 766 (1956).
- 69 — **Paulus, W., Mallach, H.J.:** Das Verhalten der Barbiturate beim Nachweis des Diaethyl-p-nitrophenyl-thyophosphatès nach Averell und Norris. *Arzneim. Forsch.* 7,72 (1957).
- 70 — **Paulus, W., Mallach, H. J.:** Die Trennung von Daethyl-p-nitrophenyl-thiophosphat und Sulfonamiden mit Hilfe der Saulenchromatographie. *Arzneim. Forsch.* 7,197 (1957).

- 71 — Paulus, W., Mallach, H.J.: Der Nachweis von Diäthyl-p-nitrophenyl-thio-phosphorsäureester und Sulfonamide mit Hilfe der Papierchromatographie *Arzneim. Forsch.* 7, 520 (1957).
- 72 — Riek, R. F.: Studies on anthelmintics for cattle. IV the organic phosphorus Compound. *Aust. Vet. J.* 34, 93 (1958).
- 73 — Riek, R. F.: Recent advances in anthelmintics. *Aust. Vet. J.* 34, 370 (1958).
- 74 — Riek, R. F., Keith, R. K.: Studies on anthelmintic for cattle: V other O. phosphorus compounds. *Aust. Vet. J.* 35, 403 (1959).
- 75 — Rosenberger, G.: Die Anwendung des Phosphonsäuresäurepräparates (Neguvon-Bayer) gegen die Ektoparasiten des Rindes. *Dtsch. tierarzt. Wschr.* 63, 429 (1956).
- 76 — Rosenberger, G.: Ein neuer Weg der Dasselbekaempfung-erfolgreiche Behandlung der Rinder gegen die Wanderlarven. *Dtsch. tierarztl. Wschr.* 64, 441 (1957).
- 77 — Resenberger, G.: Sprühbehandlung mit systemisch wirksamen Mitteln zur Dasselbekaempfung. *Dtsch. tierarztl. Wschr.* 66, 549 (1959).
- 78 — Sakai, F., Dalri, H., Erdmann W. D., Schmidt, G.: Über die Atemlaehmung durch Parathion oder Paraoxon und ihre antagonistische Beeinflussbarkeit. *Arch. exp. Path.u.Pharmakol.* 234, 210 (1958).
- 79 — Sanger, V. L.: ET-57 (Trolene) for demodectic mange - A case Report. *J. Amer. Vet. med. Ass.* 132, 56 (1958).
- 80 — Schaefer, K.P.: Wirkung von E 605 und anderen Esteraseblockern auf Körperstell-und-haltereflexe. *Arch. exper. Path.u. Pharmakol.* 226, 505 (1955).
- 81 — Schaumann, W.: Über den Einfluss von Atropin auf die zentrale Hemmung der Atmung durch Anticholinesterasen. *Arch. Exper. Path.u. Pharmak.* 236, 415 (1959).
- 82 — Schaumann, W.: Beziehungen zwischen den peripheren und zentralen Wirkungen von cholinesterase - Hemmern und der Inaktivierung der Cholinesterase. *Arch. exper. Path.u. Pharmakol.* 238, 96 (1960).
- 83 — Schimmelpfennig, K.: Neue Wege in der Praxis der Dasselbekaempfung *Dtsch. tieraerztl. Wschr.* 64, 319 (1960).
- 84 — Schoop, G., Lamina, J.: Über die vermizide Wirkung von Neguvon auf *Trichinella spiralis* in experimentell infizierten Mäusen. *Mon. Hef. Tierhl. Kunde.* II, 167 (1959).
- 85 — Schuchter, A., Kawel, H. G., Schneider, J. A.: Kombinierte Behandlung einer Vergiftung durch Diäthyl-p-nitrophenyl-thiophosphat mit PAM und Atropin. *Arzneim. Forsch.* 10, 399 (1960).
- 86 — Schwabe, U., Heye, D., Hildebrand, H. J., Hukuhara, T.: Alkylphosphatvergiftung und 5-Hydroxytryptamin-Stoffwechsel des Zentralnervensystems. *Arch. exper. Path. u. Pharmak.* 241, 254 (1961).
- 87 — Seifert, H.: Bekaempfung der Ekto-und-Endoparasiten bei Rindern und Schafe in Peru. *Vet. Med. Nachr.* 3, 118 (1959).
- 88 — Seume, F. W., Fuchs, W. H.: Effekte von Wirkstoff-Kombinationen bei *Daphnia*. *Afzneim. Forsch.* II, 307, (1961).
- 89 — Stenger, E. G.: Zur Toxikologie der organischen Phosphorverbindungen Diazinon und Phenakton. *Arzneim. Forsch.* 10, 208 (1960).
- 90 — Şentürk, I.: Bio-assay ile parathionlu bir müstahzarda aktif maddenin tayini. *Bitki. K. Bül.* 1/2, 23 (1959).

ORGANİK FOSFOR

- 91 — Valade, P. et Sallé, J.: Etude pharmacologique et anatomo-patologique d'un insecticide: le thiophosphate de di-éthyle et de paranitrophényle. Bul. de l'académie Vétérinaire de France. T. XXIII, 255 (1950).
- 92 — Vidic, E.: Identifizierung und Bestimmung von Diaethyl-p-nitrophenyl-thiophosphorsäureester in Geweben und Blut. *Arzneim. Forsch.* 8, 718 (1958).
- 93 — Vrbovsky, L., Selecky, Fr. V., Rosival, L.: Toxikologische und pharmakologische Studien der Phosphorsäureester-Insecticide. *Arch. exper. Path.u. Pharmakol.* 236, 202 (1959).
- 94 — Wagner-Jauregg. T.: Modellreaktionen phosphorhaltiger Enzym-Inaktivatoren. *Arzneim. Forsch.* 4, 527 (1954).
- 95 — Wagner-Jauregg. T.: Experimentelle Chemotherapie von durch phosphorhaltige Anti-Esterasen hervorgerufene Vergiftungen. *Arzneim. Forsch.* 6, 194 (1956).
- 96 — Williams, L. W., Hickcox, J. P., Mills, H.: Organik phosphate poisoning of animals. *The Allied Vet.* 31, 1/8 (1960).
- 97 — Winbury, M.M., Schmalgemeier, D.M., Hambourger, W. S., Jonson, D. A.: A simple assay for parasympatholytic agents using lacrimation response in rats. *J. Pharmacol.* 95, 53 (1949).
- 98 — Winton, F. R., Bayliss, L. E.: *Human Physiology.* III Ed. London: J. and A. Churchill LTD., 464 (1949).
- 99 — Wood, J. C., Sparrow, W. B., Page. K. W., Brown P. R. M.: The use of Dieldrin, Aldrin and Delnav for the control of the sheep tick, *Ixodes ricinus*. *Vet. Rec.* 72, 98 (1960).

Memleketimizde Tarım zararlıları ile savaşta kullanılan organik fosforlu preparatlar (1 ve C. Sevintuna ile şahsi görüşme)

<u>İlâcın Adı</u>	<u>Etken maddesi</u>	<u>Firması</u>
Aphidax	% 13 Tetra-ethyl-pyrophosphate	Feget
Basudin EM	% 20 Diazinon	
Basudin EMT	% 20 Diazinon, % 5 DDT	
Berfos	% 20 Paranitrophenyl thiophosphate	Erol Beker
Berkil	Organik fosfor	Erol Beker
Cheminova parathion	% 35 parathion	Cheminova
Delnav flussing	% 25 2,3 P. dioxandithiol-bis-S. S. (O. O. diaethyldithiophosphate)	
Dipterex - emülsion	% 50 Dipterex	.
Ekotin	% 20 thiometon	
Ekatox 20	% 20 Parathion	Sandoz
Ekatox 5	% 5 »	»
Ekatox toz	% 2 »	»
Folidol E 605	% 35 »	Bayer
Fosferna liquide	% 20 paranitrophenyl-diethyl-thiophosphate	I. C. I.
Fosferna 20	% 20 » » »	»
Fosferna dust	% 20 » » »	»
Fosferna 0,75 dust	% 0,75 » » »	»
Gusathion Emulsion	% 20 (4- Reto-3 methyl 1, 2, 3 benzotriazine'in o,o-dimethyl-dithiophosphate aside esteri	

GÜLEV

Isoclorthion		
% 50 emülzion	% 50 3. nitro-4 chlorophenyl - dimethylthio phosphate	
Malathion		
5 miscible (code 1081)	% 56 Malathion, % 34 ksilen	
Paraphen bouilla	% 5 Paranitro phenyldiethyl thiophosphate.	Tifan
Parathion F.	O-O-diethyl O-P. nitrophenyl thiophosphate.	Cheminova
Cheminova		
Parathion poudre	% 0,8 paranitrophenyl-ethyl-thiophosphate (SNP)	Aronda -Botton
Parathion Saintgobain	% 4 Paranitro-phenyl-diethyl-thiophosphate (SNP)	Armondo - Botton
Pestmaster HETP (Het 75)	% 75 Hexaethyltetra phosphate	Muhtar Domoka
Pestox 101 Hande	% 25 P-nitrophenyl-diethyl phosphate	
Pestox	% 66 Tetradimethylamid ve polyphosphoric acide	Şark ticaret
Phosphemol pour Bouillie 314	% 5 thiophosphate de diethyl-paranitrophenyl	Pest Control
Phoskil spray	% 15 parathion	Feget
Rhodiatox Boille	Parannitrophenyl diethyl thio-phosphate	Ataçeri
Sytox	Dialkyl-tiophosphoric acide ester	Atlantic
Tetrax	% 66 (Bis dimethylaminophosphorous-anhydride)	Bayer
Vapotone XX	Tetraethyl pyröphosphate % 20 ethyl phosphate	I. C. I.
		Armonda Botton