

DİSTOSİD ADLI VETERİNER İLÂCI ÜZERİNDE BİR İNCELEME

Doç. Dr. A. Nâzım Özkazanç

Son yıllarda memleketimizde de Yerli İlâç Sanayii Veteriner Hekimliğinde kullanılmak üzere spesialiteleri (hazır ilâçları) hazırlamakta ve bu preparatları kullanılmak üzere piyasaya arz etmektedir. Muhtelif firmalar tarafından imal edilen veya müsaadesi alınarak memlekete sokulan bu preparatların sayısı her geçen gün biraz daha artmaktadır. Çok kısa bir gelecekte, Veteriner Hekimleri hastalarının tedavisinde ve gerek memleketin milli ekonomisinin temelini teşkil eden hayvanların hasta olmaması bakımından bu hazır ilâçları daha çok kullanma şansına kavuşacaklardır. Bugün koruyucu hekimlik konusu, Veteriner Hekimliğinde sağıtıcı hekimlik kadar önem kazanmıştır.

ÖZKAZANÇ (23) bugün bütün dünyada daha iyi ve kaliteli gıda elde ederek insanın beslenmesinin daha mükemmel hale getirilmek arzusu olduğunu, keza sağlam hayvanlar daha çok gıda ifade ettiğini ve sıhhatli hayvanların daha sıhhatli insan yaratacağını belirtmektedir.

İstanbul'da Haliç-Sütlüce'de bulunan Kemikal Sanayi Ltd. Şti. Veteriner İlâçları Fabrikası tarafından imal edilen, koyun, keçi, sığır, deve ve domuzlarda deri altı zerk suretiyle kullanılacak DİSTOSİD adlı ilâcın piyasaya arz edilmişinden sonra ve tatbikatta kullanılması esnasında bazı zehirlenmelerin görülmesi üzerine kürsümüze muhtelif vilâyetlerden gönderilen ilâç nümüneleri üzerinde terkip muayenesi yapılmıştır.

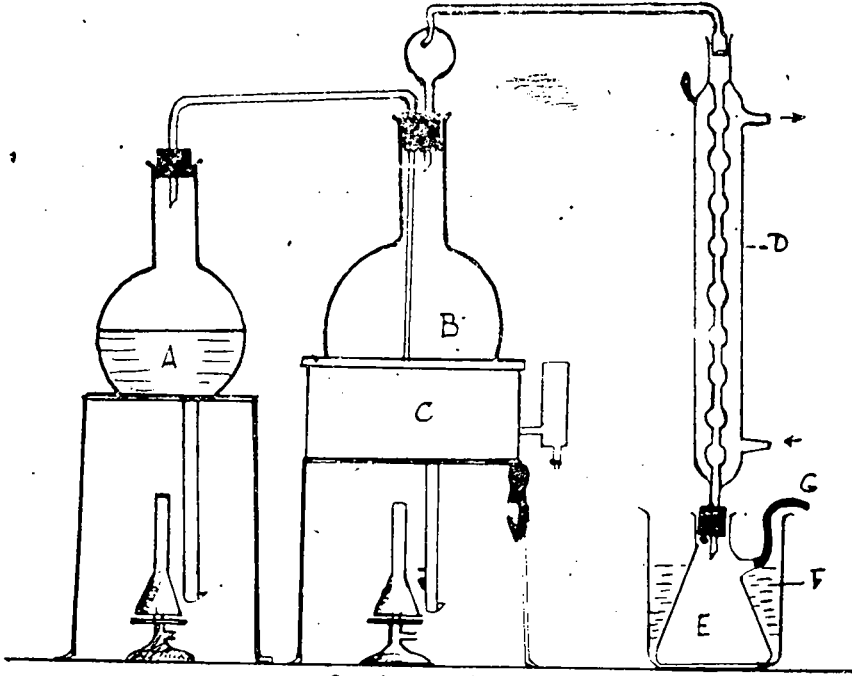
Distosid karbon tetraklorür ile deri altına ağrısız olarak zerke elverişli evsafıta imal edilmiş yağlı, enjektabl bir müstahzardır. Bu preparat koyun, keçi, sığır, deve ve domuzlarda karaciğer distomlarını (kelebek) öldürücü tesire malik olup, akciğer ve mide-barsak kurtlarına da müessirdir.

Materyal ve Metod

Bu incelememizde materyal olarak, tatbikatta kullanılması esnasında zehirlenmelere sebep olan ve kürsümüze gönderilen ilâç nümüneleri kullanılmıştır. İstanbul ve Amasya'dan gönderilen üçer adet 100 cc. lik

şişeler içerisinde bulunan ilaç aşağıdaki anlatılacak metotla muayeneye tabi tutuldu ve ihtiva ettiği karbon tetraklorür tesbit edildi. İstanbul'dan gönderilen üç şişeden bir tanesi normal kıvamda diğer iki tanesi ve Amasya'dan gönderilen ilaç nümüneleri açık sarı - yeşil renkli ve çok seyyal bir sıvı halinde bulunuyordu. İlacın bu seyyalyeti terkip bakımından imalat esnasında bir hatalı durumun yapıldığını ifade etmekteydi.

Kürsümüze gönderilen ilaç nümünelerinin ihtiva ettikleri karbon tetraklorür ile yağın formülüne uyup uymadığının tesbiti için nümüneler destilasyon metodu ile (25) muayeneye tabi tutuldu. Şekil 1. de gösterilen damıtma cihazında İstanbul ve Amasya'dan gönderilen nümüneler bir defa vakum altında (alçak basınçta) bir defa normal basınç altında destilasyona tabi tutuldular.



Şekil 1

- A - Subuharı jeneratörü
- B - Maddenin konduğu balon
- C - Benmari
- D - Soğutkan.
- E - Destilatın toplandığı kap
- F - Buz banyosu
- G - Su trompu

Dolu bir şişe muhteviyati, 100 cc. Distosid (B) balonu içerisine kondu. Balon (C) su banyosu üzerine yerleştirildi ve (D) soğutucusunun ucuna, memeli bir (E) erlenmeyer balonu takıldı ve bu erlenmeyer balonu bir (F) buz banyosuna oturtuldu. Su trompu (G) vasıtası ile alçak basınç altında damıtma işi yapıldı. Vakum altında yapılan destilasyonda 40° C de damıtma olayı başladı ve 76° C de damıtma olayına devam edildi. Toplama kabına-(E) damlaların damlaması durduğunda damıtmaya son verildi ve toplanan damıtma mahsülü ölçü silindiri ile ölçüldü. Toplanan sıvının 70 cc geldiği ve (B) balonunda kalan yağlı mayinin 30 cc den ibaret olduğu tesbit edildi. Normal basınç altında yapılan damıtmada destilasyon ameliyesinin birincisine nazaran daha uzun bir zamanda sonuçlandığı görüldü.

İlâcın formülünde kayıtlı olan benzyl alkol, $C_6H_5CH_2OH$, phenyl-methyl alcohol, renksiz, özgül ağırlığı 1.043 - 1.050 ve kaynama noktası 204 - 205°C ve tamamen saf benzil alkol kokusuz olduğundan (17) bu metotla tayin edilemedi. Yapılan dört denemede (ikisi alçak basınç ve iki normal basınç altındaki damıtmada) aynı sonuçlar alındı.

İlâcın formülünde bildirilen karbon tetraklorür miktarı ile yağ miktarı bu muayenelerde değişmiş olarak bulundu. Distosid adlı ilâcın formülü aşağıda yazılan şekildedir.

20 cc. Karbon tetraklorür
2 cc. Benzyl alkol
78 cc. Yağ

Bu formül gereğince tedavi maksadile hayvanlarda deri altına zerk edilecek miktarları prospektüsünde şu şekilde tesbit edilmiştir.

Koyun ve Keçilere	5 cc
Kuzulara	2 cc
Bir yaşından aşağı	
Sığır, Deve ve Domuzlara	10 cc
Bir yaşından yukarı	
Sığır, Deve ve Domuzlara	20 cc

Elde edilen destilat TÜRK KODEKSİNDE (30) karbon tetraklorürün tanınması ve saflık muayenesi için bildirilen hususlar bakımından muayeneye tabi tutuldu. Bu muayene sonucunda ilâcın formülünde kullanılan karbon tetraklorürün saf olduğu tespit edildi. İlâcın tatbikatte zehirlenmelere sebep oluşu terkiibinde bulunan karbon tetraklorürün fazla oluşundan ileri geldiği kanaatine varıldı.

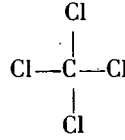
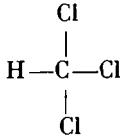
Karbon tetraklorür Veteriner Hekimliğinde çeşitli hayvanlarda çeşitli hastalık hallerinde ilâç olarak kullanılan bir maddedir. Bu bakımdan

karbon tetraklorürün; kimyası, yerel tesiri, genel tesiri, emilmesi, atılması, kullanılması, dozu, toksikolojisi, toksisiteye tesir eden faktörler, zehirlenme belirtileri ve vukua gelen zehirlenmelerin tedavisi hakkında bilgi verilmesinin çok faydalı olacağı kanısındayım.

KARBON TETRAKLORÜR

Fiziki Özelliği

Karbon tetraklorür uçucu, renksiz, yakıcı lezzetli ve kloroformu andıran kokulu bir sıvıdır. Organik eriticilerin ekserisiyle karışır, suda erimez. 20° C de her cc. si 1.592 ilâ 1.595 gram gelir ve kaynama noktası 76-77,5° C derece arasında değişir. Karbon tetraklorür kimyasal strüktür bakımından kloroforma çok benzer.



KLOROFORM

KARBON TETRAKLORÜR

Karbon tetraklorür 1839 yılında REGNAULT tarafından keşfedilmiş ve 1865 yılında SIMPSON tarafından anestezik ilâç olarak tababete tanıtılmıştır (20). Karbon tetraklorür muhtelif dillerde aşağıda gösterildiği gibi adlandırılmıştır (27).

Carbon tetrachloride, Carbonei tetrachlorodum. N.F., B.P., I.P. Perchloromethane; chlorocarbon. Carbo tetrachloratus; Carboncum tetrachloratum; Carbonei chlörurum.

Fr. Tetrachlorure de carbone

Ger. Tetrachlorkohlenstoff; chlorokohlenstoff; kohlenstofftetrachlorid.

Sp. Chloruro de carbono; tetrachloruro de carbono.

Elde edilmesi

Karbon tetraklorür muhtelif şekilde elde edilmektedir (8, 27).

- 1 - Karbon sülfürün kükürt yahut iyot muvacehesinde klorlandırılması ile elde olunur; bu metod saf olmyan bir mahsul verir, bilhassa terkinde kükürtlü maddeleri ihtiva eder.
- 2 - Etilen, metan yahut metilen klorürün (diklorometan) CH_2Cl_2 , klorlandırılması ile,

3 - Kalsyum klorür ve karbon üzerinden elektrik akımı katalizatörlüğü ile (8) elde olunmaktadır.

Saklanması

Karbon tetraklorür sarı renkli şişelerde (6) ve ışıktan korunmak şartı ile ağzı sıkıca kapanan kaplarda (7,26) saklanmalıdır.

Tedavide kullanılacak karbon tetraklorür saf olmalıdır; bilhassa klor, sülfür ve karbon oksijeni (fosgen) ihtiva etmemelidir (6,9). Karbon tetraklorürün tanınması ve saflık muayenesi hakkında İngiliz Farmakopesi, B.P. (26), Amerikan Farmakopesi, U.S.P. XV. (28), ve Türk Kodeksinde (30) yazılı kayıtlar birbirinden az çok farklıdır.

Emilmesi

Karbon tetraklorür akciğerlerden, sindirim kanalından ve deriden emilir (24,31). Karbon tetraklorür sindirim kanalından ağır bir şekilde absorbe olur, mideden emilmeden geçer ve bir miktarı barsaklardan emilir (18), fakat hayvani ve nebati yağların mevcudiyeti halinde emilme hızı yükselir. Köpeklerde ağızdan verilen dozun %37 si bir saat içerisinde gastro-intestinal kanal tarafından emilir ve %12 sine dört saat esnasında emilmektedir (24). Karbon tetraklorür buharı akciğerler tarafından kolayca emilir. 1000 kısım havada 1 kısım karbon tetraklorür buhar konsantrasyonu en yüksek emniyet hududu olarak mülâhaza edilir (14,18).

Atılması ve vucuttaki akıbeti

Karbon tetraklorür emilip genel dolaşıma karıştıktan sonra muhtelif atılma yollarından elemine edilir. Akciğerler, böbrekler, fakat başlıca karaciğer yolu ile (11) atılır. Safra kanalları karbon tetraklorürü itrah eder, ilâç barsaklara döner. Böylece olgun parazit ve olgunlaşmağa yaklaşan parazitleri safra kanalında imha eder. İlâcın bir kısmı böbrekler vasıtasile atıldığı için akut tübüler soysuzlaşma doğurur (18).

Radioaktif karbon metodu ile gösterildiği veçhile tamamının organizmadan atılması 5 günde olur, keza radioaktif karbon tetraklorür ile yapılan çalışmalarda sadece % 50 sinin akciğerler yolu ile atıldığı tespit edilmiştir ve aynı zamanda C_{14} ile işaretlenmiş karbon tetraklorürün absorbe edilen miktarının % 20 si organizmada metabolize edilmektedir (24).

Yerel tesiri

Karbon tetraklorür genel bir protoplasma zehiridir. Deri üzerinde irritan ve kızartıcı tesire maliktir ve keza mukozaları tahriş eder (18).

Tesiri ve kullanılması

Karbon tetraklorür muhtelif maksatlar için kullanılan bir ilâçtır. Karbon tetraklorür :

- 1 - Kimya ve boya sanayiinde kauçuk eriticisi, hayvani ve nebati maddelerden yağ ekstraksiyonunda eritici olarak,
- 2 - Kuru elbise temizleme sanayiinde temizleyici olarak,
- 3 - Makina ve boyacılıkta yağların çıkarılmasında benzinle birlikte benzinin parlama (ateş alma) tehlikesini azaltmak gayesile,
- 4 - İnsektisit püskürtmelerinde,
- 5 - Quarts-kristal sanayiinde kullanılmaktadır (8,9).

Karbon tetraklorür kloroform gibi anesteziğe tesire maliktir, fakat bu maksat için kullanılmamalıdır. Çünkü: tehlikelidir (6, 14, 18). Yaraların dezenfeksiyonu için kullanılır. Mükemmel bir harici parazit öldürücü ilaçtır. Bitleri ve sirkelerini öldürür. Kostik değildir, dermatitis husule getirmez ve çok nazif tesire maliktir. Derideki lekelerin (çilllerin) giderilmesinde kullanılır (6,9).

BRION (6) karbon tetraklorürün HALL tarafından Amerika Birleşik Devletlerinde tedaviye sokulmuş olduğunu ve vermifüj olarak çok kullanıldığını bildirmektedir.

Karbon tetraklorür antelmantik olarak kullanıldığı gibi (3,6,7,9,15,31), pyrene tipi yangın söndürücü aletler ve diğer tip yangın söndürücü aletlerde ateş söndürücü madde olarakta kullanılmaktadır (3,8,17,31). Karbon tetraklorür koyunda fasciola ve kancalı kurt (Bunostomum) a karşı, kanatlılarda (Ascaridia) askaridlere, kazlarda Amidostomum'a (Gizzard kurtlarına), köpeklerde askaridlere (Toxascaris, Toxocara), ankilostomlara (Ancylostoma ve Uncinaria) karşı kullanılır (7,15). Ankilostomlar % 95 elemine olur (15). Atların kalın barsaklarında yaşayan yuvarlak solucanlara karşı çok müessir ilaçlardan birisidir. Aynı şekilde östrüs sürfelerine karşı da tesirdlidir (bu sonuncu tesir karbon sülfür'den azdır) (6, 15,22).

Karbon tetraklorür ergin distomlara karşı fujerimal ile mukayese edilebilen bir tesire maliktir ve koyun, keçilerin distomatozlarının tedavisinde başarı ile kullanılmıştır (6,9,15). Karbon tetraklorür keza sindirim kanalındaki trikostrongillozlara karşı, koyun, keçilerdeki Haemoncus contortus ve Ostertagia Ostertagia'ya karşı da müessirdir (6, 15).

Karbon tetraklorür kanatlıların helmentlerine karşı kullanılır ve bu maksat için karışım şeklinde; karbon tetraklorür 5 kısım ve ekstre etere fujerimal 2 kısım olarak verilir (9). İlaçlamadan sonra sodyum sülfat yahut kalomel sürgüt ilaç olarak kullanılır. Yağlı sürgütlerin kullanılmasından sakınılmalıdır. Trakea yolu ile 1:4 yağlı solusyonu dana ve koyunların paraziter bronşitlerine karşı kullanılır (6,11). Bu maksatla Fransa'da Didakol Injectable (N.D.) kullanılmakta ve danaya 10 cc., koyuna 5 cc. ve-

rilmekte ve doz bir ay veya üç ay fasıla ile yenilenmektedir(6). Karbon tetraklorür Avusturalya'da koyunlarda çok kullanılır. Tedaviden önce koyunlar aç bırakılmazlar, mamafih sabahın erken saatında ilaçlar içirilip ve hayvanlar çayıra gönderilmektedir. Hayvanlar bir hafta önce kalsyumdan zengin gıda ile beslenir ve okzalatlardan zengin olan çayırı yemelerine müsaade edilmez. Çünkü: bu madde kan kalsyumunun miktarını azaltır ve koyunlar fena havada ilaçla tedaviye tabi tutulmazlar (18).

AKMAN (1) tek tırnaklıların askaritlerine karşı en müessir ilâcın araştırılması adlı mesaisinde; 19 hayvana karbon tetraklorür verilerek tedavilerinin yapıldığını ve tedaviden sonra yapılan gaita muayenesinde 10 vak'ada askarit yumurtalarının görülmemiş ve 3 vak'ada az askarit yumurtası görüldüğünü, 1 vak'ada ölümün husule geldiğini bildirmektedir. Aynı yazar (1) ilâcın askaritleri boşaltma tesirini % 76, 92, menfi tesirini % 23, 08 olarak tespit etmiş olduğunu kaydetmektedir.

KURTPINAR (19) karbon tetraklorürün ruminantların distomiasis'ine karşı ilk defa Distofajin namı altında Halit Civelekoğlu tarafından memleketimize sokulmuş olduğunu kaydetmekte ve halk tarafından kelebek hapı olarak tanınmakta olduğunu bildirmektedir. Yine aynı yazar (19) sekiz baş koyun ile bir baş keçi üzerinde yapmış olduğu deney sonunda, karbon tetraklorürün deri altı kullanılmasında Fasciola hepatica'ya karşı ağız tarikiyle verildiği gibi iyi tesir ettiğini bildirmektedir. Doz olarak 2 cc karbon tetraklorürü deri altına şırınga etmiştir.

OYTUN (21) ilâç verildikten sonra birkaç saat geçinceye kadar gıda verilmemesini ve hayvanların bir iki gün ahırda kapalı bulundurulmasını tavsiye etmektedir. Zira, bu ilâç mide ve barsaklarda bulunan diğer helmantlere az çok tesir ettiğinden düşürülecek parazitler ile meraların ve çayırların bulaştırılmasının mümkün olacağını bildirmektedir.

YAŞAROL (34) 30 gram karbon tetraklorürün merkeplerin barsaklarında bulunan Parascaris equorum'ları düşürmeğe kâfi miktar olmadığını 30 cc karbon tetraklorür 30 gram fenotiazinle verilirse Strongylidae'leri tamamen, fakat Parascaris equorum'a 2/3 nispetinde bir tesire malik olduğunu bildirmektedir.

Büyük sayıda hayvanların tedavisi gerekli olduğu zamanlarda ilk önce birkaç hayvana verilmesi ve ilâca karşı hassasiyetin olmadığı tespit edildikten sonra sürüdeki koyunlara tatbik edilmesi (7,14, 27) yerinde olur.

İlâcın kullanılması esnasında kapsüllerin ağızda kırılmamasına dikkat edilmelidir, kırıldığı zaman inhalasyon sonu aneztezik olarak etkir (7,16) keza muharriş tesiri sonu koklama pnömonisi husule getirir (27).

Kullanılma Şekli

Evcil hayvanlarda karbon tetraklorür tedavi esnasında çeşitli şekillerde kullanılır. Hepatotrop ve hepatoksik olan bu ilâcın emilmesini artır-
laştırmak için parafin likit gibi tesirsiz bir madde içerisinde kullanılması
ması uygun olur.

JONES (18) karbon tetraklorürün mayi parafin ile birlikte kullanıl-
masında ilâcın yağdan tamamilere serbest hale geçmemesi yüzünden tesiri-
nin azalacağını söylemektedir.

Atlarda burun meri sondası yahut per os hind yağı yahut parafin li-
kit ile karıştırılmış olarak brovaj hâlinde verilir. Diğer cinslerde koyun ve
karnivorlarda saf olarak kapsül içerisinde, sığırlarda tesirsiz bir ekspiyen
ile dilüe edildikten sonra kullanılır. Tedaviden önce yarım diyet, tedavi
esnasında ve tedaviden sonra tam diyet verilir. Karbon tetraklorür köpek-
lere hayvan 12-16 saat aç bırakıldıktan sonra tek bir doz halinde kullanı-
lır, ilâçlamadan sonra tuz sürgüt verilir, fakat yağlı bir sürgüt verilmez
(7). Karbon tetraklorür sürgüt hassaya maliktir ve küçük hayvanlarda
sürgüt bir ilâcın kullanılmasını icap ettirmez yalnız büyük hayvanlarda
ilâç verilmesinden 1-2 saat sonra magnezyum yahut sodyum sülfat, sürgüt
tesirinin artırılması için kullanılır (18).

Karbon tetraklorür deri altı yollarda kullanılmaktadır (16).

Kontr İndikasyon

Kaşektik hayvanlarda, distomatozdan başka karaciğer ve böbreklerin-
de bozukluk bulunan hayvanlarda, gençlik hastalığına yakalanmışlarda,
ateşli hastalıklarda, çok genç yahut çok yaşlı sığırlarda, süt ineklerinde
kullanılması kontr indikedir (6,9). Koyunlarda karaciğer fasciola'lar ta-
rafından ciddi bir tahribata uğratılmışsa ilâç tedavi tesirinden daha çok
toksik tesir icra eder ve per os 1 cc kadar küçük miktar öldürücü olur, keza
büyük kayıplar sağılan koyunlarda kalsiyum azlığından ötürü görülür
(18). Süt ineklerinde süt nahoş bir lezzette olur, tedaviyi müteakip günler-
de sütte kuvvetli bir koku hissedilir (6,9).

Dozu

Bir defada verilecek miktarlar (6) şöyledir.

A - Distomatozda

Sığır (1 yaşından büyük)	4 cc.
(6 cc tesirsiz bir madde ile dilüe edilir)	
5 cc lik 2 kapsül. Bu dozlar kasapluk hayvanlar için ka- fidir. Elevaj hayvanlarında bir ay sonra ilâç tekrarlanır.	

Dana (1 yaşında yahut 1 yaşından aşağı)	2 cc
(Tesirsiz bir madde ile dilüe edilir)	
5 cc lik bir kapsül.	
Koyun ve keçi	1 cc
4-8 gün esnasında tekrarlanır. Eğer parazitler küçükse 8 günlük ara ile 3 cü yahut 4 cü doz ilave olarak verilir.	
Kuzu ve oğlak	0.5 cc
B - Gastro-intestinal parazitlere	
(Östrüs larvalarına, nematodlar-yuvarlak kurtlar)	
Ergin atlara	15-35 cc
(Östrüs)	30 cc
(Nematodlar)	
Taylara	10-15 cc
Danalara	2 cc
(Eksipienli 5 cc lik bir kapsül)	
Koyun ve keçiler	1 cc
(Dört gün sonra tekrarlanır)	
Köpek	0.5 cc
beher kilogram için	
(15 gün ara ile tekrarlanır)	
Kanatlılar	1-5 cc

Toksikolojisi ve Toksik Dozu

Endüstriyel zehirler arasında karbon tetraklorür halâ önemli bir yer işgal etmektedir (29). Adli bakımdan klor ihtiva eden uçucu maddelerin başlıcaları kloroform, karbon tetraklorür, tetraklorasetilen (tetrakloro-etan), trikloretilen, kloralhidrat, ve butil kloralhidratır (3). Şöndan ikisi istisna edilirse diğerleri uçucu sıvıdırlar. Kloralhidrat ve butil kloralhidrat katı maddelerdir.

BAMFORD ve STEWART'a (3) göre; insanlarda karbon tetraklorürle zehirlenme ilâcın kazaen içilmesi yahut ölüm maksadı ile alınmasında vukua gelmektedir. Amerika'da karbon tetraklorürden yılda 1 ilâ 25 ölüm vak'ası husule gelmektedir (12).

Karbon tetraklorür hepatotoksik ilâç olduğundan üzerinde çok çalışılmıştır ve karbon klorürün tek müessir bir dozunun kullanılması yağ soysuzlaşması ve karaciğerde sentrolobuler nekrozis husule getirir. Maksimal histolojik değişiklik 24 ilâ 48 saat içerisinde vukua gelir ve lezyonların şiddetli doza ve ilâcın kullanıldığı yola bağlıdır (13).

Kloroform, karbon tetraklorür, fosfor, arsenikli ilâçlar, çinkofen ve diğer zehirler tarafından husule getirilen karaciğer tahribinin deveranda guanidinin çoğalmasına müsaade ettiği kabul edilmekte, kalsyum klorür veya kalsyum glükonat kullanılması ile guanidinin detoksifikasyona uğradığı zannedilmektedir (29).

'Karbon tetraklorür ile zehirlenme esnasında kanın bilirubin miktarında önemli bir yükselme vardır (16). İdrarda porfirin yükselir, diğer bazı zehirler gibi karbon tetraklorür teneffüste depresyon husule getirir ve sarılık yapar (29).

ATERMAN (2) ratlara ve farelere karbon tetraklorürü portal venaya, dalağa şırınga ederek hasıl ettiği hepatosellüler lezyonların lokalizasyonu üzerinde çalışmış ve literatürde bildirilen bazı görüşlere ve eskiden yapılan çalışmalarda bildirilen hususlara zıd olarak tahribatın periportal bölgelerde sınırlı olarak şekillendiğini görmüştür. Bu tablolar karbon tetraklorürün direkt hepatotoksik tesiri olarak mülahaza edilmiş ve son zamanlarda bazı araştırmacıların karbon tetraklorürün vazokonstriksiyon husulü ile indirekt olarak tesir ettiğini formüle etmeleri ile bağdaştırılması güç bir hal almıştır.

Hayvanlar üzerinde yapılan denemeler, karbon tetraklorürün oldukça yüksek dozlarının gerek narkotik ve gerekse metabolik zehir olduğunu göstermiştir (8). DAVIES'e (10) göre; karbon tetraklorür litrede 0.5 mg. olduğunda kokusu ile belli olur, litrede 3 yahut 5 mg. kuvvetli bir koku verir ve insanlarda litrede 2 mg. olunca ve 30 dakika koklanınca zehirlenme yapar.

Per os ve subkutan kullanılmada insanlarda olduğu üzere hayvanlarda da esash doku bozukluğu karaciğer nekrozu ve akut nefritistir, fakat per os küçük dozları köpekte karaciğer ve böbreklerde yağ soysuzlaşması yapmaktadır (8).

GARNER'e (14) göre; ruminantlarda karbon tetraklorüre karşı görülen idiosinkrazi ile süt verimi arasında bir münasebet vardır. MINOT tecrübevi olarak göstermiştir ki, kanda kâfi kalsyum iyonlarının mevcudiyeti halinde köpek çok yüksek dozlara tahammül etmektedir. Başka bir tabirle eğer akut hipokalsemi durumu varsa karbon tetraklorürün oldukça küçük dozları öldürücü olabilmektedir (16).

DAVIES'e (10) göre; ticari karbon tetraklorürde bulunan toksik yabancı maddelerin başlıcaları fosgen, kükürtlü hidrojen, serbest hidroklorik asit, organik sülfürler ve karbon sülfürdür.

Yüksek ısıda hava muvacehesinde karbon tetraklorürden fosgen teşekkül ettiği 1919 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde Portsmouth Naval

Yard'ta elbisesi tutuşan bir insan üzerine ateş söndürücü püskürtüldüğünde müşahede edilmiştir. Şahıslar yanmalardan ve dumanların narkotik tesirlerinden kurtulduktan sonra karbon tetraklorür ile geç zehirlenme belirtileri göstermemiş, fakat pnömöniden ölmüşlerdir (8). BIESALSKI'ye (5) göre; ferroklorür mevcudiyetinde ve 250°C de karbon tetraklorürden fazlaca fosgen teşekkül eder.

Ağız yolu ile alınan karbon tetraklorür büyük bir çoğunluk çekum, da bulunur ve bundan ötürü bu organ toptside müstakil olarak çıkarılır. Her iki ucu sıkıca bağlandıktan sonra ayrı bir cam kavanoz içerisinde laboratuvara gönderilir. Diğer vak'alarda mide, barsaklar, karaciğer ve diğer organlar müstakilen kontrol edilmelidirler (3). Karbon tetraklorür tatbikinden sonra bilhassa sığırlarda ağır kazalar müşahade edilmiştir. Sığırlar bu ilâca karşı özel bir hassasiyete maliktir (6,7) halbuki koyun ve keçiler aksine bu ilâca karşı genel olarak tahammüllüdürler. Domuzların ve kedilerin tedavisinde, bu hayvanların özellikle hassas olmalarından ötürü kullanılması doğru değildir (7). Hipokalsemik hayvanlarda karbon tetraklorür küçük dozlarile bile ölümler husule getirebilir (5).

Toksik Doz

MILKS (20), Hall ve Shillinger'e atfen muhtelif hayvanlardaki karbon tetraklorürün öldürücü dozunu beher kologram vucüt ağırlığı için aşağıdaki miktarlar olarak bildirmektedir.

Piliç	20 cc. ve daha yukarı miktarlar
Köpek	16 cc. den fazla
Kedi	8 cc. den biraz fazla
Tilki	2,7 cc. den yukarı
Tavşan	10 cc.
Maymun	6 cc. den yukarı
Domuz	
Yaşlılarda	1,7 cc. den biraz fazla
Gençlerde	1,7 cc. den biraz az
Koyun	10 cc.
Genç sığır	1,25 cc. civarında

Toksisiteye Tesir Eden Faktörler

Bir çok araştırmacıların denemelerinden sonra gerek insanlarda ve gerekse hayvanlarda karbon tetraklorürün alkolle birlikte kullanılmasında toksisitesinin arttığı anlaşılmıştır (8,9,12,15,31). Obesitas durumu zehirlenmeye karşı bir hassasiyet faktörüdür (8). Keza daha evvel başka klorlu karbonlu hidrojenlere maruz kalışta hassasiyet için bir faktördür, fakat bu olay hayvanlarda bahis konusu olamaz (4). Gıdada kalsiyum azlığı önem-

li faktörlerden birisidir (9). Hipokalsemi ve karaciğerin glikojenden fakir oluşu zehirlenmenin husule gelmesinde hazırlayıcı bir faktördür (11).

Otopside Görülen Bozukluklar

Bilhassa abomasus ve ince barsakların yukarı kısmına mahsus gastro-entritis en önemli sabit bulgulardır. Karaciğer hiperemiktir. Yağ dejenerasyonu ve merkezi nekroz gösterir. Böbrekler hiperemik ve şişmiştir. Tubüleri epitelyumda nekrozis görülür. Bütün bunlara rağmen bazı akut zehirlenme olaylarında böbrekler ve karaciğerde lezyonlar görülmez (14). İlacın akciğerlerden vücuda girdiği olaylarda (kullanılan kapsülün ağızda kırılması sonucu) inhalasyon pnömonisi belirtileri vazıhtır. Karbon tetraklorürün küçük dozlarının tekrar tekrar kullanılması karaciğerde sirroz yapar.

Zehirlenme Belirtileri

Toksik belirtiler bilhassa gebe ve süt veren hayvanlarda ve kesif gıda ile beslenenlerde vukua gelir. Zehirlenme belirtileri, umumi hassasiyet ve tetanik spazmalar ve bunları takiben komadır. Karbon tetraklorür ile zehirlenmenin başlıca tezahürleri koma, anüri ve sarılıktır (12). Ölüm ilacın kullanılmasından 3 ilâ 4 gün sonra olur (7). İlacın kullanılmasından birkaç gün önce yağdan ve proteinden fakir gıdaların verilmesi zehirlenmelerin az oluşunu sağlayan tedbirlerdir.

DAVIES (10) insanlarda zehirlenme belirtisi olarak mide bulantısı, kusma ve baş ağrısı görüldüğünü ve idrarda bir değişiklik olmadığını bildirmektedir.

Buharlarının inhalasyonu neticesi akut zehirlenme hayvanlarda da görülür ve buharlarının irritan tesiri sonunda hayvanlarda konjonktivitis, karaciğerde yağ soysuzlaşması ve böbrek tubülüslerinde ve karaciğerde nekroz görülür (8).

Tedavi

Tedavi zehirlenmenin değişik belirtilerine göre yapılır. Belirli bir antidot yoktur (12, 14). Karaciğer kifayetsizliğine karşı % 5 glikoz mahlülü damar içi, asidozist'te % 5 sodyum bikarbonat, böbrek bozukluğunda 0,25 gram aminophylline günde iki defa intravenöz, keza 500 cc. kana tekâbül edecek kuru kan plazması 300 cc. damıtık suda eritilir ve damar içi verilir.

İnsanlarda karbon tetraklorür zehirlenmesinde Methionine'le tedavi değerlidir (8,32). Karbon tetraklorür ile zehirlenme olaylarının tedavisinde stümölan ilaçlar verilmemeli, keza epinefrin ve efedrinin kullanılmasından sakılmalıdır, zira bu ilaçlar ventriküler fibrilasyonu (12,29)

husule getirirler. Metanın klorlu ve bromlu derivelere (ve genel olarak bütün anestetik maddeler) kalp adelesini epinefrine karşı hassas kılar ve ventriküler fibrilasyon husule getirir (29).

Koklama sonucu vukua gelen zehirlenmede hasta açık hayava çıkarılır. Teneffüs durmuşsa sun'î teneffüs yaptırılır ve oksijen koklatılır. Hasta mutedil sıcaklıkta tutulmalıdır. Fazla sıcak yerde tutulmamalıdır. Hastada şuur bulanıklığı varsa sıcak kahve ve çay içirilir. Per os zehirlenme olayında hasta kusturulur ve tuz sürgütleri kullanılır. Göz yolu ile vukua gelen zehirlenme olaylarında göz su ile 15 dakika yıkanmalıdır.

Muayene Metodları

Adli bakımdan toksikolojik analizlerde karbon tetraklorürün tayininde muhtelif metodlar kullanılır. Kanda ve idrarda karbon tetraklorürün tayini için kalitatif spesifik tecrübeler yoktur (32). Karbon tetraklorürün kanda tayini için HABGOOD ve POWELL tarafından tadil edilmiş olan ve pyridine esasına dayanan DAROGA ve POLLARD'ın alkali metodu kullanılır ve bu metod kanda 2 ve 0.02 mg. arasındaki miktarlarda bulunan karbon tetraklorürün tayinine imkân verir (8,29, 32).

WEBER (33) organlardan karbon tetraklorür tayininde destilasyonun sıcakta yapılmasını, fakat soğukta (kuru buz ve aseton) 0.5 mm. Hg basıncında yapılmasının iyi sonuçlar vereceğini ve keza bu usülle karbon tetraklorür miktarının volumetrik ölçülebileceğini bildirmiştir.

Ö Z E T

- 1 - Karbon tetraklorür muhtelif sanayide eritken ve hekimlikte ilaç olarak kullanılan bir maddedir.
- 2 - Per os-antiparaziter olarak kullanılırken bazı hususları dikkat nazara almak gerekli olan bir husustur.
- 3 - Kediler ve domuzlar bu ilâca karşı hassas olduklarından karbon tetraklorür bu hayvanlarda tedavi maksadile kullanılmamalıdır.
- 4 - Karbon tetraklorür süt ineklerinde kullanılmamalıdır. Sütün lezzetini bozar ve sütte koku hissedilir.
- 5 - Büyük sayıda hayvanların tedavisi gerekli olduğu zamanlarda, sürüden birkaç hayvana ilâç verilip sürüdeki hayvanların ilâca karşı hassas olup olmadıklarının tespiti yerinde bir harekettir.
- 6 - İlâçlanacak hayvanların gıda bakımından kontrol altına alınması, yağ ve proteince zengin gıdaların verilmemesi ve kalsiyum bakımın-

dan zengin gıda verilmesi yahut bir hafta önce kalsyum kürüne tabi tutulması vukua gelecek zehirlenmeleri azaltan tedbirlerdir.

- 7 - Distosid adlı ilâcın yapılan tahlili sonunda, ilâcın terkininin prospektüsünde bildirilen formülünden farklı olduğu yani karbon tetraklorür ile yağ miktarlarının değişmiş olarak hazırlandığı tarafımdan yapılan bu incelemede emin bir şekilde tespit olunmuştur.
- 8 - Distosid adlı veteriner ilâcı üzerindeki yapılan bu inceleme sonucunda, veteriner ilâçları hazırlayan fabrikalarda Farmakoloji ve Toksikoloji ihtisası görmüş veteriner hekimlerin görev almalarının doğabilecek aksaklıklardan korunmada bir çare olduğu kanaatine varılmıştır.

SUMMARY

An investigation on the composition of DISTOSID.

- 1 - Carbon tetrachloride is used as a solvent in rubber, chemical and paint industries, and in the extraction of fats from plant and animal substances. It is also used as a drug.
- 2 - It should be used with care when used against internal parasites.
- 3 - It should not be used in the treatment of pigs and cats they are particularly susceptible to its toxic action.
- 4 - Carbon tetrachloride should not be used in lactating cows because of the fact that it renders the milk unpalatable.
- 5 - If large number of animals are to be treated, it is advisable to try first in a few animals. If no toxic effect is observed, then the whole flock can be treated.
- 6 - To prevent the animals from the toxic effects of carbon tetrachloride, the animals may be premedicated with calcium salts one week prior to the carbon tetrachloride treatment.
- 7 - Originally Distosid supposed to compose 20 per cent carbon tetrachloride, 78 per cent vegetable oil, and 2 per cent benzyl alcohol. However, our investigation showed that it composed of 70 per cent carbon tetrachloride and 30 per cent vegetable oil.
- 8 - It is our believe that the pharmaceutical institutions should employ a veterinarian who has special training and experience in the field of pharmacology and toxicology.

L İ T E R A T Ü R

- 1 - AKMAN, Ş. (1952) : *Tek Tırnaklı Hayvanların Bağırsaklarında Yaşayan Askaritlere Karşı En Müessir İlacın Araştırılması*. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları : 21, Çalışmalar : 5, Ankara Üniversitesi Basımevi, S. 1-131.
- 2 - ATERMAN, K. (1962) : *Toxic effect of carbon tetrachloride on the liver cell*. Brit. J. Pharmacol., 19, p. 219-225.
- 3 - BAMFORD, F., and STEWART, C. P. (1951) : *Poisons, Their Isolation and Identification*. Third Edition, J. and A. Churchill LTD., London, p. VIII - 316.
- 4 - BARRETT, H. M., MACLEAN, D. L., and CUNNINGHAM, J. G. (1938) : *Comparison of the toxicity of carbon tetrachloride and trichlorethylene*. J. Ind. Hyg., 20, 360. "As quoted in" BROWNING, E. (1953) : *Toxicity of Industrial Solvents*. London : Her Majesty's Stationary Office. p. VIII - 411.
- 5 - BIESALSKI, E. (1924) : *Pyrogene phosgen bildung*. Z. angew. chem., 37, 314. "As quoted in" BROWNING, E. (1953).
- 6 - BRION, A (1958) : *Vade-Mecum du Veterinaire*. Dixieme Edition. Vigot Freres, Editeurs, Paris, p. XV - 748.
- 7 - BRITISH VETERINARY CODEX (1953) : *The Pharmaceutical Press*, London, p. XXIII - 737.
- 8 - BROWNING, E. (1953) : *Toxicity of Industrial Solvents*. London : Her Majesty's Stationary Office. p. VIII - 411.
- 9 - CERBELAUD, R., BARS, H. Le. (1953) : *Nouveau Manuel Veterinaire*. Editions Opera, Paris, p. 1 - 2134.
- 10 - DAVIES, P. A. (1934) : *Carbon tetrachloride as an industrial hazard*. Jour. Amer. Med. Ass., 103, 962. "As quoted in" BROWNING, E. (1953)
- 11 - DAYKIN, P. W. (1960) : *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. Bailliere, Tindall and Cox, London, p. VIII - 767.
- 12 - DREISBACH, R. H. (1955) : *Handbook of Poisons*. Lange Medical Publications. Los Altos, California, p. 1 - 426.
- 13 - DRILL, V. A. (1952) : *Hepatotoxic agents : Mechanism of action and Dietary interrelationship*. Pharmacological Reviews, Vol. 4, Number 1, p. 1 - 42.
- 14 - GARNER, R. J. (1957) : *Veterinary Toxicology, Formerly Lander's Veterinary Toxicology*. First Edition, London, Bailliere, Tindall and Cox, p. 1 - 415.

- 15 - GENGOUX, P. (1959) : *Pharmacologie Generale et Veterinaire*. Gemb-loux Jules Duculot Editeur, p. 1 - 432.
- 16 - GREIG, J. R. and BODDIE, G. F. (1949) : *Hoare's Veterinary Mate-ria Medica and Therapeutics*. Sixth Edition, Bailliere, Tindall and Cox, London, p. X - 528.
- 17 - JACOBS, M. B., and SCHEFLAN, L. (1953) : *Chemical Analysis of Industrial Solvents*. Interscience Publishers, Inc., New York. p. XXII 501.
- 18 - JONES, L. M. (1957) : *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Sec-ond Edition, The Iowa State College Press, Ames,Iowe, p.XIII-944.
- 19 - KURTPINAR, H. (1955) : *Tetrachlorure de carbone'u deri altına şırın-ga ederk koyun ve keçilerin fascioliasis'inin tedavisi üzerinde yaptığımız ilk tecrübeler*. Türk Veteriner Hekimleri Derneği Dergisi, Yıl 25, sayı 106-107, Sayfa 2371-2372.
- 20 - MILKS, H. J. (1949) : *Practical Veterinary Pharmacology, Materia Me-dica and Therapeutics*. Sixth Edition, Chicago, Alex Eger, Inc., Pub-lisher, p. 1 - 720.
- 21 - OYTUN, H. Ş. (1961) : *Genel Parazitoloji ve Helmintoloji*. 3 cü Tab'ı, Ege Matbaası, Ankara, Sayfa XXI - 726.
- 22 - ÖKTEL, N. M. (1961) : *Farmakoloji, Solunum ve Sindirim İlaçları ile Lokal Anestezikler*. 2 ci Fasikül, 2. ci Baskı, Ege Matbaası, Ankara, s. X - 192.
- 23 - ÖZKAZANÇ, A. N. (1962): *Veteriner Hekimliği ve Halk Sağlığı*. Türk Veteriner Hekimleri Derneği Dergisi, Özel sayı, 23 Aralık 1962, s. 98-100.
- 24 - STEWART, C. P., and STOLMAN, A. (1960) : *Toxicology, Mec-hanisms and Analytical Methods*. Acedemic Press, New York and Lon-don, Vol. 1, p. XVII - 774.
- 25 - STEWART, C. P., and STOLMAN, A. (1961) : *Toxicology, Mec-hanisms and Analytical Methods*. Acedemic Press. New York and Lon-don, Vol. II, p. XVI - 921.
- 26 - THE BRITISH PHARMACOPOEIA (1948) : London, The Gene-ral Medical Council, p. XXIII - 737.
- 27 - THE DISPENSATORY of UNITED STATES of AMERICA (1955): 25 th. Edition, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, Mont-real, p. XVII - 2139. .

- 28 - THE PHARMACOPEIA of THE UNITED STATES of AMERICA (1955) : *Fifteenth Revision*. U.S.P. XV. Official From December 15, 1955, p. LII - 1178.
- 29 - THIENES, C. H., and HALEY, T. J. (1957) : *Clinical Toxicology*. Third Edition, Lea and Febiger, Philadelphia, p. 1 - 457.
- 30 - TÜRK KODEKSİ (1940) : İkinci Tabı, Kader Matbaası, İstanbul, s. XLVII - 837.
- 31 - von OETTINGEN, W. F. (1955) : *The Halogenated Alifatic, Olefinic, Cyclic, Aromatic, and Alifatic - aromatic Hydrocarbons including the Halogenated Insecticides, their Toxicity and Potential Danger*. Public Health Service Publication No. 414. U.S. Government Printing Office, Washington, D. C., p. IX - 430.
- 32 - von OETTINGEN, W. F. (1958) : *Poisoning, A Guide to Clinical Diagnosis and Treatment*. Second Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, p. XII - 627.
- 33 - WEBEN, I. (1941) : J. Lab. Clin. Med. 26, 719. "As quoted in" von OETTINGEN, W. F. (1955).
- 34 - YAŞAROL, Ş. (1953) : *Tek trnaklıların strongylosis ve ascariasis'ine karşı sulfure de carbone'la, tetrachlorure de carbone'un phenothiazine'le müşterek kullanılması üzerine mukayeseli tecrübeler ve neticeleri*. Türk Vetriner Hekimleri Derneği Dergisi, Yıl. 23, Sayı 80-81, s. 763 - 773.