

ETHYL PARATHION İLE ZEHİRLENEN FARE, RAT, KOBAY, TAVŞAN, KEDİ, KÖPEK, KOYUN VE SIĞIRLARDA ACHT (CORTHROPHINE-Z), DESOXYCORTICOSTERON ACETATE (DOCA), HYOSCIN-N-BUTYL BROMİD (BUSCOPAN) VE HEXAMETHONIUM BROMİD KOMBİNASYONLARININ KORUYUCU ETKİLERİNE İLİŞKİN DENEYSSEL ARAŞTIRMALAR*

Cemal Nadi Aytuğ**

Experimental studies on the prophylactic effects of the combinations of ACTH (Corthrophine-Z), Desoxycorticosterone acetate (Doca), Hyoscin-N-butyl bromid (Buscopon) and Hexamethonium bromid in Mice, Rats, Guinea pigs, Rabbits, Cats, Dogs, Sheep and Calves intoxicated with Ethyl Parathion.

Summary: 1. The purpose of this study was to establish a new prophylactic method against the fatal effects of organophosphorus insecticides in farm animal.

2. 218 mice, 44 rats, 49 Guinea pigs, 21 rabbits, 10 cats, 34 dogs, 20 sheep, 7 calves (about 8 months old) and 1 young bull were used. Ethyl Parathion (Folidol E 605, Bayer) at $2 \times LD_{50}$, LD and toxic dose levels was administered as follow: 19.3 mg/Kg, i.p. in mice ($2 \times LD_{50}$); 11 mg/Kg, i.p. in rats ($2 \times LD_{50}$); 64 mg/Kg, p.o., for 25 G. pigs, 32 mg/Kg, p.o., for 24 G. pigs; 25 mg/Kg, p.o. for 4 rabbits; 40 mg/Kg, p.o., for 7 rabbits; 50 mg/Kg, p.o., for 6 rabbits; 60 mg/Kg, p.o., for 4 rabbits; 5 mg/Kg, i.p., for 10 cats (LD); 10 mg/Kg, p.o., for 1 dog; 15 mg/Kg, p.o., for 10 dogs; 20 mg/Kg, p.o., for 9 dogs; 25 mg/Kg, p.o. for 11 dogs; 50 mg/Kg, p.o., for 3 dogs; 20 mg/Kg, p.o., for 3 sheep; 30 mg/Kg, p.o., for 3 sheep; 40 mg/Kg, p.o., for 7 sheep; 50 mg/Kg, p.o., for 7 sheep; 20 mg/Kg, p.o., for 2 calves, 25 mg/Kg, p.o., for 2 calves; 30 mg/kg, p.o. for 3 calves; 35 mg/kg, p.o. for 1 young bull.

* : Bu araştırma Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu tarafından VHAG/263 No.lu proje ile desteklenmiştir.

** : A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Kürsüsü doçenti.

As a rule, each animal species was divided into two groups. One group for each was kept as control, as the second groups were pretreated with the combinations of ACTH (Corthrophine-Z, Organon), Desoxycorticosteron acetate (Doca, Organon), Hyoscin N-butyl bromid (Buscopan, Boehringer), Hexamethonium bromid (Merck 4344) as follow:

	Mice	Rart	F.pigs	Rabbits	Cats	Dogs	Sheep	Cattle
Corthrophine	1 u.i.	6 u.i.	6 u.i.	12 u.i.	12 u.i.	25 u.i.	60 u.i.	100 u.i.
Doca	1 mg	3 mg	3 mg	5 mg	5 mg	10 mg	20 mg	50 mg
Buscopan	0.3 mg	1 mg	2 mg	10 mg	10 mg	20 mg	30 mg	60-80 mg
Hexametho- nium	0.3 mg	1 mg	2 mg	1 mg/Kg	1 mg/Kg	1/mg/Kg	1mg/Kg	0.5 mg/Kg

Corthrophine-Z and Doca were adminstred 20-30 minutes before the Ethyl Parathion. Buscopan and Hexamethonium were adminstred 10-15 minutes before the Ethyl Parathion in mice, rats and cats. But, in Guinea pigs, rabbits, dogs, sheep and calves Buscopan and Hexamethonium were administered 5-10 minutes after Ethyl Parathion. In mice, rats, Guinea pigs and dogs different combinations of the above mentioned medicaments were used. Rabbits, cats, sheep and cattle were pretreated only with the combination of Corthrophine + Doca + Buscopan + Hexamethonium (BCDH).

The animals were not fasted. In all groups, the time necessary for the onset and the severity of clinical symtoms of poisoning, the number of surviving animals, and standing time of eventually died animals were all recorded. During the the late stage of poisojng, dogs, sheep and calves with fatal symptoms were treated with i.v. Atropin sulfate injections. In calves, as a Cholinesterase reactivator Toxogonin were also used. In control calves with clinical fatal symptoms, Buscopan and Hexamethonium were also adminstred in addition to Atropin and Toxogonin.

3. More than half of the mice pretreated with the combination of Corthrophine-Z + Doca + Buscopan + Hexamethonium (BCDH), or Corthrophine-Z + Buscopan + Hexamethonium (BCH) survived after i.p. injection of $2 \times LD_{50}$ of Ethyl Parathion. While the other five premedications appeared as inactive.

4. The BCH and BCDH combinations were not effective only in rats and Guinea pigs.

5. As a prophylactic combination, BCH was less effective in dogs intoxicated with Ethyl Parathion at the dosage levels of 15, 20 and 25 mg/Kg, p.o. Only 2 of 11 dogs premedicated with BCH did not demonstrate any clinical symptom. While 13 of 15 dogs intoxicated with same dose, but premedicated with the BCDH showed no clinical fatal symptoms.

6. In 7 of 8 cats pretreated with the BCDH combination and poisoned later with the lethal dose of Ethyl Parathion no clinical symptoms was recorded. While 2 control cats were killed. In one pretreated cat, the clinical symptoms were detected ten hours later than usual time of onset.

7. The BCDH combination was absolutely effective and prevented toxicity and lethality in rabbits receiving Ethyl Parathion at 25 mg/Kg dose level. Seven of 13 rabbits receiving Ethyl Parathion at 40, 50 and 60 mg/Kg dose levels, but pretreated with the BCDH combination, also survived. While all of the controls died in a short time.

8. The BCDH combination was capable of prevention from the toxicity or fatality of Ethyl Parathion at 20, 30 and 40 mg/Kg dose levels in sheep. This combination was less effective in sheep poisoned with Ethyl Parathion at 50 mg/Kg dose level, since only 2 of 6 pretreated sheep did not show lethal symptoms.

9. The BCDH combination was capable of absolute prevention from the toxicity or lethality of Ethyl Parathion at 20 and 25 mg/Kg dose levels in calves. In one of the calves poisoned with E.P. at 30 mg/Kg dose level, but pretreated with the BCDH combination, no clinical symptoms was also detected. But in another calf and in the young bull poisoned at 35 mg/Kg dose level this premedication was not effective. In two control calves poisoned with E.P. at 20 and 30 mg/Kg dose levels, lethal symptoms were observed. While the other control calf poisoned with E.P. at 25 mg/Kg dose level did show only moderate symptoms of poisoning.

10. The BCDH premedication did not show any side-effect or negative action on the success of the treatment with Atropin sulfate alone in dogs and sheep or with Atropin sulfate + Toxogonin in calves with clinical fatal symptoms.

11. Rumen Infusoria was paralysed by Ethyl Parathion for a few hours.

12. As a conclusion, the combination of Corthrophinc-Z + Doca + Buscopan + Hexamethonium (BCDH) prevented the animals from the toxicity and lethality of the organophosphorus pesticide even at toxic or MLD dose levels. A field study must be undertaken to enlight the results of application in detail as soon as possible.

Özet: Bu araştırma, organik fosforlu insektisiti almış bir hayvanı zehirin muhtemel öldürücü etkisinden koruyacak bir profilaksi yöntemi ortaya koymak amacı ile yapılmıştır. $2 \times LD_{50}$, LD veya toksik dozlarda Ethyl Parathion ile zehirlenen fare, rat, kobay, tavşan, kedi, köpek, koyun ve sığırlarda ACTH (Corthrophinc-Z), Decoxycorticosteron aceate (Doca), Hyoscin-N-butyl bromid (Buscopan) ve Hexamethonium bromid (Merck 4344) kombinasyonlarının koruyucu etkileri incelenmiştir.

Corthrophinc-Z + Doca + Buscopan + Hexamethonium (BCDH) veya Corthrophinc-Z + Buscopan + Hexamethonium (BCH) premedikasyonları yapıldıktan sonra $2 \times LD_{50}$ dozda Ethyl Parathion ile zehirlenen farelerin yarısından fazlası zehire dayanabilmiştir. Her iki kombinasyon ratlarda ve kobaylarda etkili olmamıştır. 15, 20 ve 25 mg/Kg dozlarda Ethyl Parathion ile zehirlenen köpeklerde BCH kombinasyonu çok zayıf koruyucu etki gösterdiği halde, BCDH kombinasyonu ile koruyucu olarak ilaçlanan ve aynı dozlarda Ethyl Parathion verilen 15 köpekten 13 tanesinde öldürücü zehirlenme semptomu görülmemiştir.

BCDH kombinasyonu, toksik ve minimal letal dozlarda Ethyl Parathion verilen kedi, tavşan, koyun ve danalarda zehirlenmeyi önlemiştir. Daha yüksek dozlarda zehir verilen tavşan, koyun ve danalarda klinik zehirlenme tablosu kısmen önenebilmiştir.

Giriş

Bu araştırma, organik fosforlu insektisit zehirlenmelerinde etkili bir koruyucu tedavi medodu geliştirmeye yönelik olup, o. f. insektisit zehirlenmelerinin tedavisi ve profilaksisi konularında daha önce yapmış olduğumuz araştırmaların (2, 3) devamı ve tamamlayıcısı niteliğindedir. Organik fosforlu insektisit zehirlenmelerine ilişkin ayrıntılı literatür bilgileri VHAG/105 No. lu Araştırma projesi'nin kesin raporu içinde verilmiştir (3).

Araştırmayı planlarken dikkate aldığımız temel bilgileri açıklığa kavuşturabilmek için, Organik fosforlu insektisit zehirlenmeleri, böb-

rek üstü bezi hormonları ve Gangliyon Blokajı konularının birbirleri ile ilişkili yönelerine değinmekte yarar vardır. Bu ilişkileri belirleyen literatür bilgiler aşağıda dört madde halinde özetlenmiştir:

1. Organik fosforlu insektisitler Kolinesteraz inhibitörü zehirlendir. Gangliyon sinapslarında, postangliyonik kolinerjik sinir uçlarında ve motorik plaklarda *Asetilkolin birikimi*'ne yol açarlar. Bunun sonucu olarak da, *Asetilkolin Otoentoksikasyonu*'ndan ibaret olan klinik zehirlenme tablosu ortaya çıkar (3, 8, 19, 20, 21, 24, 29). Asetilkolin'in *muskarinik* ve kısmen de *sentral* etkileri Atropin sülfat tarafından; *nikotinik* etkileri de, Gangliyon bloke eden ilaçlar tarafından bloke edilir (1, 2, 3, 8, 11, 12, 15, 20, 25).

2. Adrenal postsinaptik membranda hem muskarinik ve hem de nikotinik reseptörler vardır. Atropin'in muskarinik reseptörleri, gangliyon bloke eden ilaçların (Hexamethonium) da nikotinik reseptörleri bloke ettiği bildirilmektedir (17, 18, 21, 23). Organik fosforlu insektisitlerden Diisoprophylphosphofluoridate (DPF)'nin meydana getirdiği pregangliyonik uyarımların Hexamethonium tarafından bloke edildiği saptanmıştır (33).

Hayatı tehdit eder nitelikte bir tehlike anında böbrek üstü bezi medullar bölgesinden bol miktarda salgılanan Catecholamin'ler, metabolik ve kardiovasküler etkileri ile, organizmanın bir bütün halinde ve anında tepki göstermesini sağlarlar. Ancak, aşırı miktarda Epinephrine salgılanması halinde, hipertansiyon, taşikardi, solgunluk, huzursuzluk, tremor, kusma, dyspnae, diastolik kan basıncı artışına bağlı akciğer ödemi, siyanoz ve hiperglisemi belirtilerinin ortaya çıktığı da bilinmektedir (16, 27, 30). Benzeri semptomlar organik fosforlu insektisit zehirlenmelerinde de görülmektedir (3, 20, 24, 34). İkisi arasındaki ilişkiye değinilmeksizin, bu semptomlar Asetilkolin'in sentral ve kısmen de muskarinik etkileri arasında sayılmaktadır (20, 21, 34). Ancak, klinik zehirlenme tablosu ile hiperglisemi arasında bir korelasyonun mevcut oluşu, bazı araştırmacılarca o. f. insektisit zehirlenmesi sırasında medullar hiperaktivite şekillendiği şeklinde yorumlanmış (3, 9, 35), ve bu etkinin gangliyon bloke eden ilaçlar (Chlorisondamine, Mecamylamine) tarafından frenlendiği saptanmıştır (3, 35).

3. Ethyl Parathion ile deneysel olarak zehirlenen tavşan, köpek, koyun, sığır ve tek tırnaklılarda, zehirlenmenin 5 ayrı döneminde hematolojik muayeneler (total lökosit sayımı, direkt eozinofil sayımı, lökosit formülü, mikrohematokrit) yaparak, organik fosforlu insektisit zehirlenmesi ile Glikokortikoid aktivite arasındaki ilişkiler indirekt yolla incelenmiştir (3). Klinik zehirlenme tablosunun ortaya çıkışı ile

birlikte Leucocytosis, Eosinophylia, Neutrophylia ve Lymphocytopenie şekillendiği; tedavi sayesinde ölüm tehlikesini atlatabilen hayvanlarda çok kısa bir sürede Eosinopenie şekillendiği saptanmıştır. Klinik tablonun şiddetini ve atlatılan ölüm tehlikesinin ağırlığını yansıtacak derecede belirgin ve sürekli olan bu hematolojik değişiklikler, Hipofiz-Adren Adaptasyon Fenomeni belirtisi olarak yorumlanmış ve sonuç olarak şu soru ortaya atılmıştır: “Şok benzeri, çok şiddetli ve ani semptomlarla karakterize perakut zehirlenme döneminde uygulanan tedaviden sonra, klinik şifaya paralel olarak Adrenokortikal Aktivite de arttığına göre, zehirlenme semptomları ortaya çıkmadan önce Kortikosteroid Hormon tedavisi yapılırsa zehirin şok benzeri etkileri önenebilir mi?”

4. Organik fosforlu insektisit zehirlenmeleri sırasında Mineral-kortikoid Hormon aktivitesi değişikliklerine değinen bir yayına rastlayamadık. Ancak, bu zehirlenmelerde, dyspnae, bronchial hipersekresyon, salivasyon, lakrimasyon, sık sık mikturasyon ve defekasyon, paresis semptomlarının karakteristik bir şekilde görülmesi (2, 3, 10, 29) ve kanın koyulaşması (3, 29), sıvı-elektrolyt balansının ve kaslarda iyonik balansın aksadığını göstermektedir.

Yukarıda dört madde halinde özetlenmiş olan temel ilişkileri dikate alarak, Adrenokortikal Hormonlar ile Gangliyon Bloke Eden ilaçlar’dan kurulu kombinasyonların organik fosforlu insektisit zehirlenmelerinin profilaksisinde kullanılabileceğini düşündük. Herhangibir şekilde o. f. insektisiti almış, fakat henüz klinikman normal görünen, ne zaman ve ne şiddette zehirlenme semptomu göstereceği belli olmayan bir hayvana bu ilaçlar verildiğinde: klinik semptomların geciktirilmesi, hafiflemesi, nitelik değiştirmesi veya tamamen önlenmesi gibi bir koruyucu etkinin ortaya çıkıp çıkmayacağını anlamak amacı ile bu deneysel çalışmayı yaptık. ACTH hormonu (Corthrophine-Z), Mineralkortikoid Hormon (Doca) ve Gangliyon Bloke Eden İlaçların (Buscopan, Hexamethonium) aşağıda belirtilen niteliklerini kombine ederek, hayvanı zehire adapte etmek istedik:

a. Zehirlenme tablosu ortaya çıkmadan önce verilecek ACTH hormonu vasıtasıyla adrenokortikal aktiviteyi artırarak hayvanın kendi kapasitesi ölçüsünde Glikokortikoid Hormon salgılamasını sağlamak ve bu hormonların glikoneogenetik, antifilojistik, karaciğerin metabolik aktivitesini artırıcı, lysosom membranını toksinlerden ve hipooksi’den koruyucu etkilerinden (10, 14, 27, 31) faydalanarak, kullanılmaya hazır enerji rezervini artırmak ve o. f. insektisit detoksifikasyonunu kolaylaştırmak,

b. Mineralkortikoid hormonların, ekstraselüler sıvıların ozmotik basınçlarını artırıcı, hücre zarının permeabilitiesini düzenleyici, böbreklerde sodyum ve klor reabsorbsiyonunu ve potasyum ekskresyonunu artırıcı, salgıları azaltıcı, kapillarların ve serozların permeabilitelelerini azaltıcı etkilerinden yararlanılarak (7, 10, 14, 22, 27), sıvı-elektrolyt balansını ve kardiovaskuler fonksiyonları düzenli tutmak.

c. Hexamethonium'un, sympatik vasküler tonus'u azaltıcı, kan basıncını düşürücü, sympatik vazomotor refleksleri zayıflatıcı, vago-tonik bradikardi'yi önleyici, dekompanze kalpte pozitif inotropik etkisi, serebrovaskuler tonus azaltıcı ve Adrenal medulla'da nikotinik reseptörleri bloke edici etkilerinden (5, 13, 17, 18, 28, 32, 33) ve daha önceki denemelerimizde (2, 3) saptadığımız küratif ve profilaktik etkilerinden yararlanmak,

d. Buscopan'ın hem atropin benzeri antimuskarinik etkilerinden (1, 4, 12) ve hem de parasympatik gangliyonları bloke edici etkisinden (26) yararlanmak istenmiştir. Buscopan'ın Atropin sülfat ve gerçek Gangliyon bloke edicilerle (Mecamylamine, Hexamethonium) kombine edilmesi halinde, 0. f. insektisitlere karşı profilaktik ve küratif etkiyi artırdığı da saptanmış bulunmaktadır (2, 3).

Materyal ve Metod

Araştırmanın tamamı deneyseldir. Denemelerde 218 dişi fare, 44 erkek rat, 49 erkek kobay, 21 genç erkek tavşan (hepsi 3 aylık), 10 kedi, 25 köpek, 10 erkek toklu ve 8 adet Siyah-Beyaz Alaca Hollanda ırkı erkek dana (yedisi yaklaşık olarak 8 er aylık, biri 14 aylık genç genç boğa) kullanılmıştır. Bunlardan, 9 adet genç köpekte bir ay ara ile, 10 erkek tokluda 5 hafta ara ile olmak üzere iki defa deneme yapılmıştır.

Organik fosforlu insektisit olarak, Bayer firmasının "Folidol E605" isimli zirai mücadele preparatı kullanılmıştır. Kullanılan numunenin Zirai Mücadele Araştırma Enstitüsü İlaç Kontrol Labratuvarında analizi yaptırılmış, içinde % 33.39 oranında Ethyl Parathion bulunduğu saptanmıştır (Rapor No. 1975/185). Aşağıda bildirilen miktarlarda Ethyl Parathion ihtiva eden Folidol E605 dozları uygun hacimde su ile (i. p. yolla zehirlenenlerde steril destile su) emülsiyon haline getirilerek; fare, rat ve kedilere intraperitoneal yolla; kobay, köpek, tavşan, koyun ve sığırlara da sonda yardımıyla ağız yolundan verilmiştir:

Dişi farelerde, Behrens-Karber metoduna göre (6), i. p. LD₅₀ doz tayini yapılmış ve esas denememizde kullandığımız 218 dişi fa-

reye hesapladığımız LD₅₀ dozun iki katı (19.3 mg/ Kg) intraperitoneal yolla enjekte edilmiştir.

Diğer deney hayvanlarında ise, Literatürde bildirilen toksik, LD₅₀ ve LD dozlar esas alınmıştır (3). Kullandığımız Ethyl Parathion dozları şöyledir:

- Ratlar : 11 mg/ Kg, i. p. (2 x LD₅₀),
 Kobaylar : 25 kobaya 64 mg/ Kg, 24 kobaya 32 mg/ Kg, p. o.,
 Tavşanlar : 25 mg/ Kg (4 tavşan), 40 mg/ Kg (7 tavşan),
 50 mg/ Kg (6 tavşan), 60 mg/ Kg (4 tavşan), p. o.,
 Kediler : 5 mg/ Kg, i. p. (LD doz),
 Köpekler : 10 mg/ Kg (1 köpek), 15 mg/ Kg (10 köpek),
 20 mg/ Kg (9 köpek), 25 mg/ Kg (11 köpek), 50 mg/
 Kg (3 köpek), p. o.,
 Koyunlar : İlk denemede, 20 mg/ Kg (3 koyun), 30 mg/ Kg
 (3 koyun), 40 mg/ Kg (4 koyun). İkindide, 40 mg/ Kg
 (3 koyun), 50 mg/ Kg (7 koyun), p. o.,
 Danalar : 20 mg/ Kg (2 dana), 25 mg/ Kg (2 dana), 30 mg/
 Kg (3 dana), 35 mg/ Kg (1 genç boğa), p. o.

Hayvanların guruplara dağıtımında mevcutlar arasında kura atılmıştır. Sadece danalar ağırlıklarına göre eşleştirilmişlerdir. Yukarıda belirtilen bütün gruplarda yeteri sayıda kontrol bırakılmış, diğerlerine ACTH hormonu (Organon firmasının Corthrophine-Z isimli Depo ACTH preparatı), Desoxycorticosteron acetate (Organon firmasının Doca isimli preparatı), Hyoscin-N-butyl bromid (Boehringer firmasının Buscopan isimli preparatı) ve Hexamethonium bromid (Merck 4344 Katalog numaralı bileşiğin % 01-1 lik solusyonu) koruyucu olarak verilmiştir. Bunların dozları ve kullanılış şekilleri şöyledir:

	Fare	Rat	Kobay	Tavşan Kedi	köpek	koyun	sığır
Corthrophine-Z	1 u.i.	6 u.i.	6 u.i.	12 u.i.	25 u.i.	60 u.i.	100 u.i.
Doca	1 mg	3 mg	3 mg	5 mg	10 mg	20 mg	50 mg
Buscopan	0.3 mg	1 mg	2 mg	10 mg	20 mg	30 mg	60-80 mg
Hexamethonium	0.3 mg	1 mg	2 mg	1 mg/Kg	1 mg/Kg	1 mg/Kg	0.5 mg/Kg

Corthrophine-Z ve Doca, intramuskuler yolla, Buscopan ve Hexamethonium ise deri altı yolla enjekte edilmiştir.

Corthrophine-Z ve Doca, Ethyl Parathion verilmezden 20-30 dakika önce; Buscopan ve Hexamethonium ise, i. p. yolla zehirlenen hayvanlara (fare, rat, kedi) Ethyl Parathion verilmezden 10-15 dakika

önce, p. o. yolla zehirlenenlerde (kobay, köpek, tavşan, koyun, sığır) Ethyl Parathion verildikten 5-10 dakika sonra enjekte edilmişlerdir.

Sadece iki fare gurubunda, Cortrophine-Z yerine, glikokortikoid hormonlardan Dexamethasone (Voren, 0.1 mg, i. m.) kullanılmıştır.

Araştırma iki aşamalıdır. Birinci aşamada, yukarıda söz konusu edilen ilaçların değişik kombinasyonlarının fare, rat, kobay ve köpeklerdeki koruyucu etkileri incelenerek en etkili profilaktik kombinasyon saptanmıştır. İkinci aşamada ise, birinci aşamada saptanan en etkili kombinasyon ile yapılan premedikasyonların koruyucu etkileri sırasıyla, kedi-tavşan-koyun-sığır dizisinden kurulu deney hayvanları üzerinde araştırılmıştır.

Deney hayvanlarının Ethyl Parathion dozuna ve denenen koruyucu kombinasyonlara göre gruplara dağılımları 1, 2, 3, ve 4 No. lu tablolarda gösterilmiştir.

Deney hayvanları denemeden önce en az üç gün süre ile sağlık kontrolünden geçirilmiştir. Olagan şartlarda zehir ile karşı karşıya gelmelerini temin bakımından, özel bir diyet uygulanmamıştır. Deney günü sabahı da, hayvanlara daha önceki günlerde yedikleri yemlerin aynısı verilmiştir. Ethyl Parathion verildikten sonra da yemleri ve suları kısıtlanmamıştır.

Denemeler sabah saatlerinde başlamış, ertesi gün akşam saatlerine kadar uzanan 36 saatlik bir süreci kapsamıştır. Sağ kalabilen köpek, kedi, tavşan, koyun ve sığırlarda daha sonra da kontrollara devam edilmiştir. Ethyl Parathion verildikten sonraki ilk 8 saat içinde hayvanların başından hiç ayrılmaksızın sürekli klinik gözlem yapılmıştır. Daha sonraki süre içinde ise, hayvanlar saat başı veya birkaç saatte bir kontrol edilmişlerdir. Bu kontrollarda: klinik zehirlenme semptomlarının ilk olarak ne zaman ortaya çıktığı, nasıl geliştiği, semptomların nitelikleri, ölüm zamanı, her hayvana ait klinik tablonun ayrıntıları kaydedildi. Guruplar birbirleri ile karşılaştırılarak; koruyucu ilaçlamaların klinik zehirlenme tablosunun ortaya çıkışını tam olarak önleyip önleyemediği, geciktirip geciktirmediği, semptomların niteliklerinde kontrollara göre fark olup olmadığı saptandı.

Kısmen veya tamamen etkisiz kalan koruyucu ilaçlamaların, klasik o. f. insektisit zehirlenmesi tedavisini olumlu veya olumsuz şekilde etkileyip etkilemediğini anlamak amacı ile, öldürücü nitelikte klinik zehirlenme semptomu gösteren köpek, ve koyunlarda i. v. Atropin sülfat; yine aynı nitelikte semptom gösteren danalarda Atropin sülfat + Toxogonin (kontrol danalarda Atropin sülfat + Toxogonin + Buscopan + Hexamethonium) tedavileri yapılmıştır (3). İlk klinik

semptomların ortaya çıkışından itibaren hayvanlar dikkatle izlenmiş, muskarinik sendrom iyice şiddetlenip hayvanın asfeksiden ölmesi kaçınılmaz duruma geldiğinde, % 04 lük Atropin sülfat solusyonu, önce biraz hızlı daha sonra ağır ağır olmak üzere, muskarinik sendrom ortadan kalkıncaya kadar. i. v. yolla enjekte edilmiştir. Semptomlar yeniden ortaya çıktığında aynı uygulama tekrarlanmıştır. Hayvanı kurtarabilmek için harcanan toplam Atropin sülfat miktarı (mg / Kg olarak) ve uygulama sayısı dikkate alınarak guruplar ve fertler karşılaştırılmıştır. Öldürücü nitelikte klinik semptom gösteren danalara ilk Atropin sülfat uygulamasından 5 dakika sonra i. v. yolla 500-750 mg Toxogonin verilmiştir. Kontrol danalara ayrıca, 0.5 mg / Kg Hexamethonium bromid, ve 80 mg Buscopan, s. c. yolla enjekte edilmiştir.

Koyun ve sığırlarda rumen sıvısında İnfusoriaların kontrolü da yapılarak, Ethyl parathion'un rumen faunası üzerine etkileri gözlenmiştir.

Sonuçlar

1. Fare, Rat ve Kobaylarda yapılan Denemelerin Sonuçları :

Dişi farelerde Ethyl Parathion'un i. p. LD₅₀ dozunu tayin için, herbiri onar hayvanlık 8 fare gurubuna, sırasıyla 2.2, 4.4, 6.8, 8.8, 11.0, 13.2, 15.4 ve 17.6 mg / Kg miktarında Ethyl Parathion ihtiva eden "Folidol E605" dozları i. p. enjekte edildi. 36 saat içinde guruplardaki ölen hayvan sayıları sırasıyla: 0, 1, 3, 5, 6, 7, 9 ve 10 idi. Yapılan hesaplamada, dişi farelerde Ethyl Parathion'un i. p. LD₅₀ dozunun 9.68 mg / Kg olduğu saptandı.

Corthrophine-Z, Doca, Buscopan, Hexamethonium ve Dexamethasone'den kurulu çeşitli premedikasyonların, 2 x LD₅₀ dozda Ethyl Parathion ile i. p. zehirlenen fare ve ratlarda, 64 ve 32 mg / Kg Ethyl Parathion ile p. o. zehirlenen kobaylarda koruyucu etkilerini belirleyen rakamlar 1 No. lu tabloda toplu olarak gösterilmiştir. Sonuçlar özetle şöyledir :

a. Corthrophine-Z premedikasyonu yapılmış olan 12 farenin 11 tanesi, kontrol olarak bırakılan 8 farenin 7 si, Ethyl Parathion verildikten sonraki ilk yarım saat içinde ölmüştür. Her iki gruptan birer fare sağ kalmıştır.

b. Dexamethsone premedikasyonu yapılan 10 fareden 8 i zeir verildikten sonraki 12 dakika içinde, biri 50 dakika sonra öldü. 1 fare sağ kaldı. Kontrol olarak kullanılan 5 fare 20 dakika içinde öldü.

Tablo No. 1: Fare, Rat ve Kobaylardaki denemelerin sonuçları:

Hayvan nevi	E. Parath. dozu	Premed. Komb.	Hayvan sayısı	Ölen H. sayısı	Sağ kalan H. Sayısı
FARE	19,3 mg/Kg	C	12	11	1
		Dex	10	9	1
		CH	44	28	16
		DexH	10	10	-
		DH	10	7	3
		BCH	40	15	25
		BCDH	40	19	21
		Kontrol	52	49	3
	Toplam		218	148	70
RAT	11 mg/Kg	BCH	12	12	-
		BCDH	25	21	4
		Kontrol	7	6	1
	Toplam		44	39	5
KOBAY	64 mg/Kg	BCH	10	10	-
		BCDH	10	10	-
		Kontrol	5	5	-
	32 mg/Kg	BCH	8	8	-
		BCDH	10	9	1
		Kontrol	6	6	-
	Toplam		49	48	1

- C : Cortrophine-Z Dex: Dexamethasone
 CH : Cortrophine-Z + Hexamethonium
 DexH : Dexamethasone + Hexamethonium
 DH : Doca + Hexamethonium
 BCH : Cortrophine-Z + Buscopan + Hexamethonium
 BCDH : Cortrophine-Z + Doca + Buscopan + Hexamethonium

c. Cortrophize-Z + Hexamethonium (CH) premedikasyonundan sonra zehirlenen 44 farenin 18 i ilk yarım saat içinde, 8 i 1-8 saatler arasında, 2 si ertesi gün öldü. 16 fare sağ kaldı. 12 kontrol farenin 11 i ilk yarım saatte öldü.

d. Dexamethasone + Hexamethonium (DexH) premedikasyonu yapılmış olan 10 farenin hepsi E. P. verildikten sonraki yarım saat içinde öldü.

e. Doca + Hexamethonium (DH) premedikasyonu yapılan 10 farenin 7 si ile, 6 kontrol farenin 5 i ilk yarım saatte öldüler.

f. Cortrophine-Z + Buscopan + Hexamethonium (BCH) premedikasyonundan sonra zehirlenen 40 farenin 8 i ilk yarım ssat içinde, 4 ü 3-6 ncı saatler arasında, 3 ü 12-18. nci saatler arasında öldü. 25 fare sağ kaldı. 10 kontrol farenin hepsi ilk yarım saat içinde öldü.

g. Cortrophine-Z + Doca + Buscopan + Hexamethonium (BCDH) premedikasyonu yapıldıktan sonra zehirlenen 40 farenin 15 ta-

nesi ilk yarım saat içinde, 4 ü 3-6. ncı saatler arasında öldü. 21 fare sağ kaldı. 10 kontrol farenin hepsi ilk yarım saat içinde öldü.

Fareler üzerinde yapılan denemelerin sonucunda, BCH ve BCDH premedikasyonlarının $2xLD_{50}$ dozda Ethyl Parathion'a karşı oldukça etkili olduğu sonucuna varıldı ve Rat, Kobay ve köpeklerde bu kombinasyonların denemesine karar verildi.

h. BCH premedikasyonu yapıldıktan sonra $2x LD_{50}$ dozda Ethyl Parathion ile i. p. zehirlenen 12 ratın hepsi, BCDH premedikasyonundan sonra zehirlenen 25 rattan 21 i, kontrol kullanılan 7 rattan 6 sı ölmüştür. Denenen kombinasyonların ratlarda koruyucu etki yapmadığı sonucuna varılmıştır.

i. BCH ve BCDH premedikasyonları, 64 ve 32 mg/ Kg Ethyl Parathion ile p. o. zehirlenen kobayları korumamış, sadece 1 kobay sağ kalmıştır. Kontrol kobayların hepsi zehir verildikten sonraki birinci saat içinde öldükleri halde, BCH ve BCDH premedikasyonu yapılan kobayların çoğunluğu üçüncü ve dördüncü saatler içinde ölmüştür.

2. Köpeklerde Profilaksi ve Tedavi Denemelerinin Sonuçları :

Denemelerde kullanılan köpeklere p. o. yolla verilen Ethyl Parathion dozları, koruyucu kombinasyonlar, Ethyl Parathion (Folidol E605)'nun içirilme zamanı başlangıç olmak üzere ilk klinik zehirlenme semptomlarının ne zaman ortaya çıktığı, klinik zehirlenme tablosunun şiddeti, asfeksiden ölüm tehlikesinin kaçınılmaz hale gelmesi nedeni ile hayvanlara ne zaman ilk i. v. Atropin sülfat tedavisi uygulandığı, semptomların yeniden ortaya çıkması nedeni ile i. v. Atropin sülfat tedavisinin kaç defa tekrarlandığı, tedavi süresince toplam olarak ne miktarda (mg/ Kg) Atropin sülfat harcandığı, klinik şifa durumları ile hayvanların tedaviye gerek kalmayacak şekilde zehire dayamp dayanmadıkları 2 No. lu tabloda gösterilmiştir.

Sonuçlar özetle şöyledir:

a. 10 mg/ Kg E. P. kontrol köpekte toksik etki yapmamıştır. 15, 20, 25 ve 50 mg/ Kg dozlarda Ethyl Parathion (Folidol E605) ile zehirlenen kontrol köpeklerin hepsinde p. o. yolla zehir verildikten sonraki 25-77. ncı dakikalar arasında çok şiddetli ve karakterisitik zehirlenme semptomları ortaya çıkmıştır. 20, 25 ve 50 mg/ Kg dozda E. P. alan kontrol köpekler ilk zehirlenme belirtilerinin ortaya çıkışından sonraki 2-4 dakika içinde asfeksiden ölecek duruma gelmişlerdir.

b. BCH kombinasyonu ile koruyucu olarak ilaçlanan ve 15, 20, 25 ve 50 mg/Kg E. P. ile zehirlenen 12 köpekten sadece 2 tancisinde

E. Parath. dozu mg/Kg	Köpek No.	Premed Komb.	Semptomların başlama zamanı (dakika) ve şiddeti		i.v. Atropin sülfat tedavisi İlk tedavinin yapıldığı zaman, Atropin sülfat tedavisi sayısı, harcanan Atropin s. miktarı			SONUÇ
15 mg/Kg	1	Kontrol	-	-	-	-	-	Dayandı
15 mg/Kg	2	Kontrol	25	++	95	6 defada	4.0 mg/Kg	Şifa
" "	3	BCH	175	+++	187	1 "	1.5 "	Şifa
" "	4	"	139	+++	153	4 "	5.0 "	Şifa
" "	5	"	153	+++	270	5 "	6.5 "	Öldü (15 sa.)
" "	6	BCDH	360	+	379	1 "	2.0 "	Şifa
" "	7	"	160	+	174	1 "	1.6 "	Şifa
" "	8	"	-	-	-	-	-	Dayandı
" "	9	"	-	-	-	-	-	Dayandı
" "	10	"	-	-	-	-	-	Dayandı
" "	11	"	-	-	-	-	-	Dayandı
20 mg/Kg	12	Kontrol	77	++++	79	6 defada	7.5 mg/Kg	Öldü (7 sa.)
" "	13	BCH	210	+	265	1 "	1.6 "	Şifa
" "	14	"	170	+	255	4 "	4.8 "	Öldü (5 sa.)
" "	15	"	110	++	112	5 "	5.2 "	Şifa
" "	16	BCDH	-	-	-	-	-	Dayandı
" "	17	"	45	+	-	-	-	Dayandı
" "	18	"	-	-	-	-	-	Dayandı
" "	19	"	-	-	-	-	-	Dayandı
" "	20	"	-	-	-	-	-	Dayandı
25 mg/Kg	21	Kontrol	27	+++	29	2 defada	3.5 mg/Kg	Şifa
" "	22	BCH	-	-	-	-	-	Dayandı
" "	23	"	-	-	-	-	-	Dayandı
" "	24	"	200	+++	210	1 defada	3.6 mg/Kg	Öldü (9 sa.)
" "	25	"	210	+++	214	9 "	13.3 "	Şifa
" "	26	"	180	+++	182	5 "	5.3 "	Şifa
" "	27	Kontrol	26	+++	27	3 "	5.8 "	Şifa
" "	28	BCDH	-	-	-	-	-	Dayandı
" "	29	"	50	+	-	-	-	Dayandı
" "	30	"	-	-	-	-	-	Dayandı
" "	31	"	-	-	-	-	-	Dayandı
50 mg/Kg	32	Kontrol	56	+++	58	2 defada	4.5 mg/Kg	Öldü (2 sa.)
" "	33	BCH	83	+++	85	2 "	4.0 "	Öldü (8 sa.)
" "	34	BCDH	85	+++	88	8 "	13.4 "	Şifa

- (-) : Zehirlenme semptomu ortaya çıkmadı, tedavi yapılmadı.
- (+) : Hafif şiddette ve uzun bir süre sonra şiddetlenen semptomlar.
- (++) : Orta derecede semptomlar, sonradan şiddetleniyor.
- (+++) : Şiddetli başlayan ve 5-10 dakika içinde Atropin tedavisini zorunlu kulan sem.
- (++++) : Çok şiddetli başlayıp, 1-2 dakika içinde mutlaka tedaviyi gerektiren semptom.

zehirlenme belirtisi görülmemiştir. Diğer 10 köpekte, E. P. verilmesinden sonraki 1 saat 25 dakika ile 3 saat 32 dakika arasında kontrollarda görülenlere benzeyen semptomlar görülmüştür. Bu sürenin ortalaması 2 saat 23 dakikadır (kontrollarda 42 dakika). İlk zehirlenme semptomlarının fark edilişi ile, hayvanların asfeksiden ölecek duruma gelmeleri, yani Atropin sülfat (i. v.) tedavisinin mutlak zorunlu hale gelmesi arasında ortalama 25 dakikalık bir zaman geçmiştir.

c. Corthrophine-Z + Doca + Buscopan + Hexamethonium (BCDH) kombinasyonu ile koruyucu olarak ilaçlanan ve 15, 20, 25 ve 50 mg/ Kg E. P. ile p. o. zehirlenen 16 köpekten 11 tanesinde zehirlenmeye belge hiçbir klinik semptom görülmemiştir. Hafif derecede semptom gösteren iki köpek de Atropin tedavisine gerek kalmaksızın kendiliklerinden iyileşmişlerdir. Sonuç olarak, 16 köpekten 13 ü bu ilaçlama sayesinde belirtilen dozlarda Ethyl Parathion'a dayanabilmiştir.

d. Klinik zehirlenme semptomlar iyice şiddetlenip hayvanın asfeksiden ölmesi kaçınılmaz hale geldikten sonra uygulanan ve semptomlar yeniden ortaya çıktıkça tekrarlanan Atropin sülfat tedavisinin başarı durumu ile, daha önce uygulanmış olan koruyucu ilaçlamalar arasında olumlu veya olumsuz bir ilişki saptanamamıştır. Atropin sülfat (i. v.) tedavisi uygulanan 18 köpekte, uygulama sayısı 1-9 arasında, harcanan Atropin sülfat miktarı da 1.5 mg/ Kg ile 13.4 mg/ Kg arasında değişmektedir. Gruplar arasındaki farktan çok, fertler arasındaki farklar önemli bulunmuştur. Örneğin, en az miktarda Atropin sülfat ile tedavi edilebilen 4 köpeğin ikisi BCDH gurubundandır. En yüksek miktarda Atropin sülfat ile tedavi edilebilen 2 köpeğin biri de BCDH grubundandır.

Köpeklerdeki denemelerin sonucunda, BCDH kombinasyonunun toksik ve minimal letal dozlarda Ethyl Parathion'a karşı yüksek derecede koruyucu etki yaptığı ve yan etksi olmadığı sonucuna varıldı ve kedi, tavşan, koyun ve sığırlarda sadece bu kombinasyonun koruyucu etkisinin araştırılmasına karar verildi.

3. Kedilerde ve Tavşanlarda Profilaksi Denemelerinin Sonuçları :

Kedilere ve Tavşanlara verilen Ethyl Parathion (Folidol E605) dozları, koruyucu ilaçlamalar, E. P. nin verilme zamanı başlangıç olmak üzere ilk klinik zehirlenme semptomlarının ortaya çıkış zamanı, semptomların şiddeti, hayvanların zehire dayanıp dayanmadıkları ve ölen hayvanların yaşama süreleri 3 No. lu tabloda gösterilmiştir. Sonuçlar özetle şöyledir:

Hayvan nevi	E. Parath. dozu	Hayvan No.	Premed. Komb.	Semptomların başlama zamanı ve şiddeti		Yaşama süresi	SONUÇ
KEDI	5 mg/Kg	1	Kontrol	33 dakika	++ ++	65 dakika 26 . saat	Öldü
		2	"	90 "	++		Öldü
		3	BCDH	-	-		Dayandı
		4	"	-	-		Dayandı
		5	"	-	-		Dayandı
		6	"	-	-		Dayandı
		7	"	11 saat	++		Öldü
		8	"	-	-		Dayandı
		9	"	-	-		Dayandı
		10	"	-	-		Dayandı
TAVŞAN	25 mg/Kg	1	Kontrol	48 dakika	+++	12 saat	Dayandı
		2	"	35 "	++		Öldü
		3	BCDH	-	-		Dayandı
	40 mg/Kg	4	"	-	-	Dayandı	
		5	Kontrol	15 dakika	++++	26 dakika	Öldü
		6	"	13 "	++++	21 "	Öldü
		7	BCDH	-	-	Dayandı	
		8	"	-	-	Dayandı	
		9	"	145 dakika	++	7 saat	Öldü
		10	"	225 "	++	13 "	Öldü
		11	"	-	-	Dayandı	
		12	Kontrol	20 dakika	+++	32 dakika	Öldü
	50 mg/Kg	13	BCDH	265 "	+	Dayandı	
		14	"	-	-	Dayandı	
		15	"	85 dakika	++	Dayandı	
		16	"	34 "	++	6 saat	Öldü
		17	"	10 "	+	14 "	Öldü
		18	Kontrol	8 dakika	+++	25 dakika	Öldü
		19	BCDH	88 "	+++	220 "	Öldü
		20	"	7 saat	++	13 saat	Öldü
		21	"	5 "	++	Dayandı	

- (-) : Zehirlenme semptomu yok.
 (+) : Hafif derecede semptomlar.
 (++) : Orta derecede semptomlar, uzun bir süre içinde şiddetleniyor.
 (+++) : Şiddetli semptomlar.
 (++++) : Çok şiddetli başlayıp, kısa sürede koma ve ölüme yol açan klinik tablo.

a. İntraperitoneal letal dozda (5 mg/ Kg) Ethyl Parathion her iki kontrol kediyi de öldürmüştür. Cortrophine-Z + Doca + Buscopan + Hexamethonium (BCDH) premedikasyonundan sonra zehirlenen 8 kediden 7 tanesinde zehirlenmeye belge hiçbir semptom görülmemiştir. Sadece ilk saatlerde uyumaya istekli görünmüşler ve az hareket etmişlerdir. Bir kedide zehir verildikten 3 saat sonra ürkeklik ve iştahsızlık başlamış ve bu durum saatlerce aynen devam etmiştir. 11 nci saat içinde aynen kontrol kedilerdekine benzeyen tipik zehirlenme semptomları başlamış ve 12 nci saatte yapılan kontrolda hayvan ölü bulunmuştur.

b. 25 mg/ Kg Ethyl parathion (p. o) kontrol tavşanların her ikisinde de tipik zehirlenme semptomlarına yol açmış ve bunlardan biri ölmüştür. Aynı dozlarda zehir verilen ve BCDH kombinasyonu ile koruyucu olarak ilaçlanan iki tavşanda ise ilk saatlerde iştihazalması ve durgunluk dışında hiçbir semptom görülmemiştir.

c. 40 mg/ Kg Ethyl Parathion ile p. o. zehirlenen 2 kontrol tavşandan çok şiddetli zehirlenme semptomları ortaya çıkmış ve her ikisi de zehirin verilmesinden sonraki ilk yarım saat içinde ölmüştür. Aynı dozda E. P. verilen ve BCDH kombinasyonu ile koruyucu olarak ilaçlanan 5 tavşandan üç tanesinde ilk saatlerde dikkati çeken iştahsızlık ve durgunluk dışında hiçbir zehirlenme belirtisi ortaya çıkmamıştır. Diğer iki tavşanda üçüncü ve dördüncü saatler içinde orta derecede semptomlar ortaya çıkmış ve bu tablo saatlerce devam etmiştir. Ölümüne 5-10 dakika kala kontrollardakine benzer şekilde şiddetlenmiştir.

d. 50 mg/ Kg Ethyl Parathion ile p. o. zehirlenen kontrol tavşan 32 dakikada öldüğü halde, BCDH kombinasyonu ile koruyucu olarak ilaçlanmış olan 5 tavşandan üçü bu dozda Ethyl Parathion'a dayanabilmiştir. Diğer iki tavşanda semptomlar hem geç başlamış ve hem de hayvanlar uzunca bir süre yaşayabilmiştir.

e. 60 mg/ Kg Ethyl Parathion verilen kontrol tavşan 8 dakika sonra semptom göstermeye başlamış ve 25 nci dakikada ölmüştür. Aynı dozda E. P. verilen ve BCDH kombinasyonu ile koruyucu olarak ilaçlanan 3 tavşanda semptomlar çok geç başlamış ve bunlardan biri bu kadar yüksek dozda Ethyl Parathion'a dayanabilmiştir.

4. Koyunlarda ve Sığırlarda Profilaksi-Tedavi Denemeleri Sonuçları :

Erkek toklulara (5 hafta ara ile 2 defa) ve danalara p. o. yolla verilen Ethyl Parathion (Folidol E605) dozları, koruyucu ilaçlamalar, E. P. nin verilme zamanı başlangıç olmak üzere ilk klinik zehirlenme

semptomlarının ortaya çıkış zamanı, semptomların şiddeti, asfeksiden ölmeleri kaçınılmaz hale geldiği için zorunlu olarak tedavi uygulaması yapılan hayvanlarda kullanılan ilaçların isimleri, kaç defa uygulandıkları (yeniden şiddetli semptom görülmesi nedeni ile), harcanan ilaç miktarı ile profilaksi ve tedavinin sonuçları 4 No. lu tabloda toplu olarak gösterilmiştir. Sonuçlar özetle şöyledir:

a. Koyunlar üzerinde yapılan birinci denemede, tok karına 20, 30 ve 40 mg/Kg dozda Ethyl Parathion verilen 3 kontrol koyunun hepsinde hafif veya orta derecede şiddetli ve tipik organik fosforlu insektisit zehirlenmesi semptomları görülmüştür. Ancak, klinik semptomlar Atropin sülfat tedavisini gerektirecek derecede şiddetlenmemiş ve hayvanlar 2-3 saat içinde kendiliklerinden iyileşmişlerdir. Aynı dozlarda Ethyl Parathion verilen ve Cortrophine-Z + Doca + Buscopan + Hexamethonium (BCDH) kombinasyonu ile koruyucu olarak ilaçlanan 7 koyundan 6 tanesinde organik fosforlu insektisit zehirlenmesine belge hiçbir semptom görülmemiştir. BCDH kombinasyonu ile koruyucu olarak ilaçlanarlardan 590 No. lu koyunda hafif derecede klinik semptomlar ortaya çıkmış ve bu hayvan da, kontrol koyunlar gibi kendiliğinden iyileşmiştir.

20, 30 ve 40 mg/Kg dozda Ethyl Parathion'un tok karnına zehirlenen koyunlarda ancak toksik etki yaptığı ve BCDH kombinasyonunun bu etkiyi kusursuz denebilecek kadar iyi bir şekilde önleyebildiği karnısına varıldı.

b. Aynı koyunlardan üçüne 5 hafta sonra yeniden 40 mg/Kg E. P. verildi. Kura sonucu bu defa kontrol olarak kalan 590 No. lu koyunda şiddetli zehirlenme semptomları ortaya çıktı ve 5 defa i. v. Atropin sülfat tedavisi sayesinde kurtarılabildi. BCDH kombinasyonu ile koruyucu olarak ilaçlanan diğer iki koyunda semptom görülmedi.

c. Aynı koyunlardan yedisine 5 hafta sonra 50 mg/Kg Ethyl Parathion verildi. Kontrol koyunda 25 dakika sonra çok şiddetli zehirlenme semptomları ortaya çıkmış ve hayvan 5 dakika içinde asfeksiden ölecek hale gelmiştir. Damar içi Atropin sülfat tedavisinden sonra düzelmeye oldu ise de, öldürücü nitelikte şiddetli semptomlar yeniden ortaya çıktığı için i. v. Atropin sülfat tedavisini deflaraca tekrarlamak gerekmiştir. Aynı dozda zehir alan ve BCDH kombinasyonu ile koruyucu olarak ilaçlanan 6 koyundan ikisinde hafif ürkeklik ve libido dışında bir zehirlenme belirtisi ortaya çıkmamıştır. Diğer 4 koyunda şiddetli semptomlar ortaya çıkmıştır. Bunlardan üçü bir veya iki defa i. v. Atropin sülfat uygulaması ile kolayca iyileştirilebildikleri halde, 592 No. lu hayvanda, aynen kontrol koyunda olduğu gibi, şiddetli semptomlar yeniden ortaya çıkmış ve her defasında Atropin

Tablo No. 4: 20, 30, 40 ve 50 mg/Kg Ethyl Parathion ile zehirlenen koyunlarda ve 20, 25, 30 ve 35 mg/Kg Ethyl Parathion ile zehirlenen danalarda, Cortrophine-Z + Doca Buscopan + Hexamethonium (BCDH) kombinasyonunun koruyucu etkileri ile letal derecede semptom gösterenlerde uygulanan tedavilerin sonuçlarını gösterir tablo:

Hayvan nevi	E. Parath. dozu	Hayvan No.	Premed. Komb.	Semptomların başl. zamanı ve şiddeti		Uygulanan tedaviler	SONUÇ
KOYUN	20 mg/Kg	583	Kontrol	70 dakika	+	gerekmedi	Dayandı
"	" "	584	BCDH	-	-	-	Dayandı
"	" "	585	"	-	-	-	Dayandı
"	30 mg/Kg	588	Kontrol	92 dakika	++	gerekmedi	Dayandı
"	" "	586	BCDH	-	-	-	Dayandı
"	" "	587	"	-	-	-	Dayandı
"	40 mg/Kg	591	Kontrol	70 dakika	+	gerekmedi	Dayandı
"	" "	589	BCDH	-	-	-	Dayandı
"	" "	590	"	50 dakika	+	gerekmedi	Dayandı
"	" "	592	"	-	-	-	Dayandı
KOYUN (x)	40 mg/Kg	590	Kontrol	37 dakika	+++	(A) 5 defada 3.6 mg/Kg	Şifa
"	" "	586	BCDH	-	-	-	Dayandı
"	" "	591	"	-	-	-	Dayandı
"	50 mg/Kg	589	Kontrol	25 dakika	++++	(A) 8 defada 4.2 mg/Kg	Şifa
"	" "	583	BCDH	-	-	-	Dayandı
"	" "	584	"	72 dakika	+++	(A) 2 defada 1.5 mg/Kg	Şifa
"	" "	585	"	55 "	++++	(A) 2 " 1.2 mg/kg	Şifa
"	" "	587	"	35 "	+++	(A) 1 " 1.4 "	Şifa
"	" "	588	"	-	-	-	Dayandı
"	" "	592	"	25 dakika	++++	(A) 7 defada 7.2 mg/Kg	Öldü
DANA	20 mg/Kg	115	Kontrol	15 dakika	++	(A) 1 defa 0.6 mg/Kg (T)500 mg,(B)80,(H)70 mg	Şifa
"	" "	108	BCDH	-	-	-	Dayandı
"	25 mg/Kg	104	Kontrol	32 dakika	+	Tedavi gerekmedi	Dayandı
"	" "	107	BCDH	-	-	-	Dayandı
"	30 mg/Kg	111	Kontrol	14 dakika	+++	(A) 1 defa 0.7 mg/Kg, (T) 750,(B)80,(H)100 mg	Şifa
"	" "	106	BCDH	-	-	-	Dayandı
"	" "	113	BCDH	58 dakika	+++	(A) 1 defa 0.42 mg/Kg	Şifa
"	35 mg/Kg	4	BCDH	39 dakika	+++	(A) 1 defa 0.4 mg/Kg (T) 500 mg	Şifa

(x) : 5 hafta aradan sonra koyunlarda ikinci deneme.

(-) : Semptom yok. (+) : Hafif derece semptomlar

(++) : Orta derece semptomlar. (+++) : Şiddetli semptomlar.

sülfat (i. v.) tekrarlanmıştır. İkinci gün de semptom göstermekte devam eden bu hayvan 7 defada toplam 7.2 mg/ Kg Atropin sülfat'a rağmen kurtarılamamıştır.

BCDH kombinasyonunun 40 mg/ E. P. olan koyunlarda tam, 50 mg/ Kg E. P. alan koyunlarda kısmen etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

d. 20 mg/ Kg Ethyl Parathion (Folidol E605) ile p. o. zehirlenen kontrol danada 15 dakika sonra zehirlenme semptomları görülmeye başlamış, 4 dakika sonra hayvan asfeksiden ölecek duruma gelmiştir. Damar içi yolla 0.6 mg/ Kg (80 mg) Atropin sülfat ve bundan 5 dakika sonra i. v. yolla 500 mg Toxogonin, s. c. yolla 80 mg (4 amp.) Buscopan ve 0.5 mg/ Kg (70 mg) Hexamethonium ile tedavi uygulamaları yapılmıştır. Birkaç dakika içinde hayvan tamamen düzelmiş ve bir daha semptom göstermemiştir. Aynı dozda F. P. verilen ve BCDH kombinasyonu ile koruyucu olarak ilaçlanan danada ise zehirlenmeye belge hiçbir semptom görülmemiştir.

e. 25 mg/ Kg. E. P. verilen kontrol danada 32 dakika sonra orta şiddette zehirlenme semptomları görülmeye başlamıştır. Semptomlar tedaviyi mutlaka gerektirecek derecede şiddetlenmemiştir. Hayvan iki üç saat içinde normalleşmiştir. Aynı dozda zehir alan ve BCDH kombinasyonu ile koruyucu olarak ilaçlanan danada o. f. insektisit zehirlenmesi belirtileri görülmemiştir.

f. 30 mg/ Kg E. P. verilen kontrol danada 14 dakika sonra çok şiddetli zehirlenme semptomları ortaya çıkmış ve hayvan 5 dakika içinde asfeksiden ölecek duruma gelmiştir. Bu danada da Atropin sülfat (i. v.) + Toxogonin (i. v.) + Buscopan (s. c.) + Hexamethonium (s. c.) tedavisinin bir defa uygulanması klinik şifa için yeterli olmuştur. Aynı dozda E. P. alan ve BCDH kombinasyonu ile koruyucu olarak ilaçlanan diğer iki danadan birinde zehirlenmeye belge hiçbir semptom görülmemiştir. Diğer danada ise zehir verildikten 58 dakika sonra semptomlar başlamış, 10 dakika içinde şiddetlenmiştir. Damar içi Atripin sülfat ve Toxogonin tedavisinden sonra iyileşmiştir.

BCDH kombinasyonu 14 aylık genç boğayı 35 mg/ E. P. ye karşı karşı korumamıştır. Ancak bu hayvan da Atropin + Toxogonin kombinasyonu ile kolayca tedavi edilebilmiştir.

BCDH kombinasyonunun 8 aylık, Siyah-Beyaz Alaca Hollanda ırkı danaları 20 ve 25 mg/ Kg E. P. na karşı başarılı bir şekilde koruduğu sonucuna varılmıştır.

BCDH kombinasyonu ile koruyucu olarak ilaçlanmış olan danalarda mermernin kuruduğu, ilk 8 saat içinde pak az defekasyon ve

mikturasyon yaptıkları görülmüştür. Solunum ve dolaşım fonksiyonları ile iştiha ve geviş getirmede değişiklik olmamıştır.

Semptom gösteren danalarda uygulanan Atropin + Toxogonin + Buscopan + Hexamethonium (ABHT) tedavisi çok başarılı olmuştur. Bu kombinasyonun bir defa uygulanması klinik şifa için yeterli olmuştur. Sadece 4 ve 111 No. lu hayvanlarda tedaviden sonra sekonder Tympanie şekillenmiştir.

Koyunlardan ve sığırlardan sık sık rumen sıvısı alınarak İnfusoria'ların kontrolü da yapılmıştır. Bütün deney hayvanlarında, Ethyl Parathion verildikten sonraki 3-5 saat içinde İnfusoria'ların büyük bir bölümünün (% 80-90) hareketsiz olduğu gözlenmiştir. Yüksek doz Ethyl Parathion alanların bazılarında İnfusoriaların tamamının hareketsiz oldukları da gözlenmiştir. Dördüncü, beşinci saatlerden itibaren hareketli İnfusoria oranı artmaya başlamış, ikinci gün yapılan kontrollarda rumen faunasının yeniden normaleştiği görülmüştür.

Tartışma

Bu araştırma, Organik Fosforlu İnsektisit Zehirlenmeleri, Gangliyon Blokajı ve Böbrek Üstü Bezi Hormonları konularının birbirleriyle dolaylı veya dolaysız olarak ilişkili olabilecek yönleri dikkate alınarak planlanmıştır. Yani, pek çok araştırmacının bulguları birarada değerlendirilerek, analizlerden senteze geçilmek istenmiştir. Ancak, ACTH Hormonu, Mineralkortikoid Hormon, ve Gangliyon Bloke Eden İlaçlar'dan kurulu her hangi bir kombinasyon daha önce ne insektisit zehirlenmeleri ve ne de başka bir konuda denenmemiş olduğu için, elde ettiğimiz bulguları bu araştırmanın kendi koşulları içinde değerlendirmemiz gerekecektir.

Tamamı deneysel nitelikte olan bu araştırma, aslında pratiğe yöneliktir. Daha önceki saha çalışmalarımızda (3) elde ettiğimiz bilgilere göre, insektisit ile bulaşık bir mera veya tarlaya sürü halinde giren hayvanların hepsi aynı anda zehirlenme semptomu göstermemektedir. Veteriner Hekim olay yerine yetiştiğinde, bazı hayvanları ölü, bazılarını zehirlenme semptomu gösterir durumda, öncemli bir bölümünü de klinikman normal bulmaktadır. Semptom göstermekte olan hayvanların tedavisi için etkili tedavi yöntemleri mevcuttur (3, 24). Henüz normal görünen insan veya hayvanlar için ise, vücudu yıkatmak, tuzlu sürgüt vermek gibi zehirli vücuttan uzaklaştırmaya hizmet edebilecek koruma yöntemleri ile yetinilmektedir (3, 8, 34). Sürü halinde zehirlenme söz konusu olduğunda, Veteriner Hekim

olay yerinden ayrıldıktan sonra zehirlenme semptomu gösteren hayvanlar için ikinci bir vizite gerekmektedir. Zaman ve ulaşım olanakları bakımından bunun da pek çok güçlükleri olabilmektedir (3). Bu nedenle, insektisiti almış olduğu bilinen, fakat ne zaman ve ne şiddette semptom göstereceği belli olmayan bir hayvanı zehirin muhtemel öldürücü etkisinden kısmen veya tamamen koruyabilen, hayvana zararı olmayan, ucuz ve uygulanması kolay bir koruyucu tedavi yöntemine ihtiyaç vardır.

Fare-rat-kobay-köpek-kedi-tavşan-koyun-sığır dizisinden kurulu 8 tür deney hayvanı üzerinde yaptığımız koruyucu tedavi denemelerinde aldığımız sonuçlar ilk bakışta oldukça farklı gibi görünmektedir. Bu diziden rat ve kobaylar çıkartıldığında, geride kalan 6 tür deney hayvanı dizisinde alınan sonuçlar birbirleri ile oldukça tutarlıdır ve beklenen sonuçlar alınmıştır.

BCH ve BCDH kombinasyonlarının rat ve kobaylarda etkisiz kalışlarının nedenini açıklama olanağı bulamadık.

BCH ve BCDH kombinasyonları, $2 \times LD_{50}$ dozda Ethyl Parathion verilen farelerin yarıdan fazlasını korumaya yeterli olabilmektedir. Farelerde BCH premedikasyonu biraz üstün görünmüştür. Aynı kombinasyonun köpeklerde de etkili olduğunu söylemek aşırı iyimserlik olacaktır. 11 köpektan ancak ikisini koruyabilmiş, diğerlerinde de semptomların ortaya çıkışını biraz geciktirmiştir. Halbuki bu kombinasyona, bedeli 2 TL. yi geçmeyen "Doca"nın eklenmesiyle koruyucu etki çok belirgin bir şekilde artmıştır. BCDH kombinasyonu 50 mg/Kg Ethyl Parathion verilen köpeği korumaya yeterli olamadıysa da, letal ve subletal dozlarda (2, 3, 24, 29) E. P. verilen 15 köpeğin 13 ünü koruyabilmiştir.

Kedilerde alınan sonuçlar, BCDH kombinasyonunun koruyucu etkisini çok net bir şekilde ortaya koymuştur. Etkisiz kaldığı bir kedide dahi, tipik klinik zehirlenme semptomlarının ortaya çıkışını 10 saat kadar geciktirmiştir.

BCDH kombinasyonu, 25 mg/Kg Ethyl Parathion ile zehirlenen tavşanları, 20-40 mg/Kg E. P. ile zehirlenen koyunları, 20 ve 25 mg/Kg E. P. ile zehirlenen 8 aylık danaları Ethyl Parathion'un toksik ve letal etkilerinden tam olarak korumuştur. 40-60 mg/Kg E. P. ile zehirlenen tavşanlarda, 50 mg/Kg E. P. ile zehirlenen koyunlarda ve 30-35 mg/Kg E. P. ile zehirlenen danalarda tam koruma söz konusu değildir. Bu dozlarda Ethyl Parathion, kontrol hayvanlarda çok şiddetli ve kısa bir sürede ölüme sürükleyecek nitelikte zehirlenme semptomlarına yol açtığı halde, aynı dozlarda E. P. alan ve BCDH

kombinasyonu ile koruyucu olarak ilaçlanan 13 tavşandan 7 si, 6 koyundan 2 si, 3 danadan biri herhangi bir tedavi uygulamasına gerek kalmaksızın zehire dayanabilmiştir.

Bu sonuçlara göre, BCDH kombinasyonunun köpek, kedi, tavşan, koyun ve sığırları toksik ve minimal letal dozlarda Ethyl Parathion'a karşı etkili bir şekilde koruyabildiğini söylemek mümkün görünmektedir.

Letal nitelikte zehirlenme semptomları gösteren köpek ve koyunları kurtarabilmek için oldukça yüksek dozlarda ve defalarca i. v. Atropin sülfat tedavisi yapmak gerekmiştir. Buna rağmen, 6 köpek ile 1 koyun kurtarılamamıştır. Halbuki, danalarda Atropin + Toxogonin + Buscopan + Hexamethonium tedavisi (3) çok başarılı olmuş ve bir defalık uygulama klinik şifayı sağlamıştır. Bu kombinasyonun terapötik üstünlüğü bir defa daha doğrulanmış olmaktadır.

Rumen sıvısındaki İnfusoria'ların Ethyl Parathion alındıktan sonra belli bir süre felç olmaları, bu protozoonun enzim sistemlerinin inhibe olması ile ilgili olabilir. Bu bulgudan, hayvanın gerçekten O. f. insektisit alıp almadığını anlamak ve koruyucu ilaçlamanın gerekip gerekmediğini ortaya koymak bakımından yararlanmak mümkün olabilir. Rumen sıvısında İnfusoriaların kontrolü için, basit bir rumen sondası, küçük büyütme bir mikroskop ile lam ve lamelden başka bir araç gerece gerek yoktur. Saha şartlarında bir iki dakika içinde uygulanabilir.

BCDH kombinasyonu hiçbir hayvanda yan etki yapmamış, Atropin sülfat veya Atropin sülfat + Toxogonin tedavisini olumsuz yönde etkilememiştir. 1976 fiyatlarına göre 1 sığır dozunun maliyeti yaklaşık olarak 75 TL. dir. Deneysel çalışmalar sonucunda koruyucu niteliği ortaya çıkmıştır. Bu olumlu faktörlere rağmen, bu kombinasyonun koruyucu amaçla pratikte kullanılmasını cesaretle önermek için vakti henüz erken bulmaktayız. Çünkü denemelerimizde uyguladığımız metod ile saha koşulları arasında bir noktada uyumsuzluk vardır. Bu noktaya kısaca değinmek isteriz:

Depo ACTH preparatı olan "Corthrophine-Z" ile, yağlı bir eriyik olan "Doca"nın i. m. enjeksiyondan kaç dakika sonra etki göstermeye başladıkları konusunda bilgi edinemedik. Normal ACTH hormonunun i. m. enjeksiyondan 20 dakika sonra etkisini gösterdiği bildirildiğine göre (10), Depo ACTH'nin daha geç etki yapması beklenir. Halbuki, letal dozlarda E. P. verdiğimiz hayvanların çoğunda ilk yarım saat içinde öldürücü klinik semptomlar ortaya çıkmaktaydı. Rezorpsiyon için zaman bırakmak düşüncesiyle Corthrophine-Z ve Doca'yı E.P.

den 20-30 dakika önce enjekte etme zorunluluğunu duyduk. Sahada bu kombinasyon koruyucu olarak kullanılacak olsa, elbette hayvan zehiri aldıktan epeyce bir zaman sonra uygulama yapılacaktır. Sahada rastlanan insektisit zehirlenmesi olaylarında, hayvanın bulaşık bölgede otlaması ile ilk zehirlenme belirtilerinin ortaya çıkışı arasında geçen süre saatler ile ölçülebiliyor ise de (3), bu bir handikap da olabilir. Konunun aydınlanabilmesi için, BCDH kombinasyonunun bir defa da sahada denenmesi ve "Corhrophine-Z" ile "Doca"nın etki sürelerinin bilinmesi gereklidir.

Teşekkür: Bu araştırmayı destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumuna, denemede kullanılan dânalari temin eden Batı Berlin Üniversitesi Veteriner Fakültesine teşekkürü borç bilirim.

Literatür

- 1- **Aytuğ, C. N.** (1967): *Atlarda Sancı Semptomu ile Seyreden Hastalıkların Bazı Ganglioplegicum'larla Tedavi Denemeleri*. A. Ü. Veteriner Fakültesi Yayınları; 206, Çalışmalar: 108 (Doktora Tezi).
- 2- **Aytuğ, C. N.** (1976): *Organik Fosforlu İnsektisitlerle Deneysel Olarak Zehirlenen Fare, Rat, Kobay ve Köpeklerde Atropin ve Gangliyon Bloke eden İlaçlar Kombinasyonlarının Profilaktik ve Küratif Etkileri Üzerinde Araştırmalar*. İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg., 2, (1), 65-84.
- 3- **Aytuğ, C. N., Bayşu, N., Ceylan, S., Kalaycıoğlu, L. ve Tan, H.** (1976): *Organik Fosforlu ve Karışık İnsektisit Zehirlemelerinde Gangliyon Bloke eden İlaçlarla Kobine Tedavi Denemeleri ve Bu İnsektisitlerin Böbrek Üstü Bezi ve Karaciğer Üzerine Etkilerine İlişkin Biyolojik ve Hematolojik Araştırmalar* (Proje No. VHAG-105). TBTAK Yayınları: 306, VHAG Seri No. 7, 111 Sayfa.
- 4- **Bainbridge J. G. and Brown, D. M.** (1960): *Ganglion blocking properties of Atropine-like drugs*. Brit. J. Pharmacol., 15, 147-151.
- 5- **Barlow, R. B., Franks, F. M. and Pearson, J. D. M.** (1972): *A comparison of the affinities of antagonists for Acetylcholine receptors in the ileum, bronchial muscle and iris of the quina-pg*. Brit. J. Pharmacol., 46, 300-314.
- 6- **Behrens, N. und Karber, C.** (1934): *Wie sind Reihenversuche für biologische Auswertungen am zweckmässigsten anzuordnen*. Arch. exp. Path. Pharmak., 117, 379; Ref.: Akman, Ş., Gürtunca, Ş., Ozan, K., Ceylan, S. (1972): *Letal Doz Tayini Yoluyla Eski bir*

- Strikuin Sülfat Numunesinde Aktivitesinin İncelenmesi.* A. Ü. Vet. Fak. Derg., 19, 413-418.
- 7 **Börnert, D. und Seidel, H.** (1964): *Untersuchungen an Schweinen. XII. Mitteilung. Phonokardiographische Messungen an total adrenolektomierten Tieren.* Arch. exp. Vet. med., 18, 501-508.
 - 8- **Ceylan, S.** (1971): *Organik Fosforlu İnsektisitlerle Zehirlemelerde Bunlardan Bağlıcalarının Materyalden Kimyasal Yol ile Araştırılması.* A. Ü. Vet. Fak. Yay., 274, Çalışmalar: 176. (Doktora Tezi).
 - 9- **Forbes, L. S.** (1971): *Organophosphorus poisoning. Hyperglcaemie and nictolinic actions of Acethylcholine.* Aust. Vet. J., 47, 623.
 - 10- **Forenbacher, S.** (1967): *Die Reaktionsfähigkeit der Nebennierenrinde einiger Haustieren unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.* Zbl. Vet. med., Reihe A, No. 4, 285-301.
 - 11- **Goerre, J.** (1957): *Klinische Untersuchungen über die deblokierenden Eigenschaften von Prostigmin bei Ganglionblockade mit Ecolid und Pendiomid.* Kln. Wschr., 22, 1133-1139.
 - 12- **Greef, K. und Holtz, F.** (1955): *Untersuchungen am isolierten Vagus-Magen Präparat.* Arch. exp. Path. Pharmakol., 227, 427-435.
 - 13- **Greenberg, N., Kosterlitz, H. W. and Waterfield, A. A.** (1970): *The effect of Hexamethonium, Morphine and Adrenaline on the output of Acethylcholine from myenteric plexus-longitudinal muscle preparation of ileum.* Brit. J. Pharmac., 40, 553.
 - 14- **Guyton, A. C.** (1966): *Textbook of Medical Physiology.* W. B. Saunders Comp. Phyladelphia, London.
 - 15- **Hilton, J. G.** (1961): *The pressor response to Neostigmine after ganglionic blockade.* J. Pharm. exp. Therap., 132, 23-28.
 - 16- **Innes, I. R. and Nickerson, M.** (1970): *Drugs acting on post-ganglionic adrenergic nerve endings and structures innervated by them.* Goodman-Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.*, Fourth edition. The Macmillan Comp. London, Toronto., 478-524.
 - 17- **Kayaalp, S. O. and Türker, R. K.** (1969): *Evidence for muscarinic receptors in adrenal medulla of the dog.* Brit. J. Pharmac., 35, 265-270.
 - 18- **Kayalap, S. O. and Mc Isaac, R. J.** (1969): *Muscarinic component of splanchnic - adrenal transmission in the dog.* Brit. J. Pharmac., 36, 286-293.

- 19- **Khan, A.** (1973): *Toxicity of insecticides. Toxicological considerations in using organophosphorus insecticides.* Vry. Rec., 92, 411-418.
- 20- **Koelle, G. B.** (1963): *Anticholinesterase intoxication in man and its treatment.* "Handbuch der experimentellen Pharmakology. Fünfzehnter Band. Cholinesterases and Anticholinesterase Agents. Chapter 22" Springer Verlag. Berlin.
- 21- **Koelle, G. B.** (1970): *Neurohumoral transmission and the autonomic nervous system.* Goodman-Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Fourth edition, The Mac Millian Comp., London, 402-421.
- 22- **Kolb, E., Seidel, H., Müller, I., Gürtler, M., Grün, E. und Ellrich, Th.** (1962): *Untersuchungen an Schweinen. III, Mitteilung: Untersuchungen über des Verhalten des Natrium- und Kaliumgehaltes im Serum, des Blutzuckers, des Erythrocyten-Kaliums, der SGOT, der Ausscheidung von Natrium, Kalium und von 17-Ketosteroiden im Harn. Sowie über das Verhalten des Natrium-, Kalium- und Kalzium gehaltes in der Herz und Skeletalmuskulatur nach halbseitiger und totaler Adrenalektomie,* Arch. exp. Vet. med., 16, 326-360.
- 23- **Lee, F.-L. and Trendelenburg, U.** (1967): *Muscarinic transmission of preganglionic impulses to adrenal medulla of the cat.* J. Pharmac. exp. Therap., 158, 73-79.
- 24- **Leuzinger, S. und Pasi, A.** (1970): *Die Vergiftung mit phosphororganischen Inzektiziden bei Haus- und Nutztieren.* Schweiz. Arch. Tierheilk., 112, 269-281.
- 25- **Long, J. P. and Eckstein, J. W.** (1961): *Ganglionic actions of Neostigmine methyl sulfate.* J. Pharm. exp. Therap., 216-222.
- 26- **Peters, G. und Wick, H.** (1953): *Die Wirkung von Atropin und Buscopan bei der Reizübertragung in einem sympatischen Ganglien.* Klin. Wschr., 37/38, 910-911.
- 27- **Sayers, G. and Randall, H. T.** (1970): *Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic anagols.* Goodman-Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Fourth Edition, The Macmillan Comp., London, Toronto, 1604-1611.
- 28- **Schneider, F. H.** (1969): *Secretion from the cortex-free bovine Adrenal medulla.* Brit. J. Pharmacol., 37, 371-379.
- 29- **Snow, D. H. and Watson, A. D. J.** (1973): *The acute toxicity of Dichlorvos in the dog.: 1. Clinical observations and clinical and clinical pathology.* Aust. Vet. J., 49, 113-119.

- 30- **Spörri, H. und Stünzi, H.** (1969): *Pathophysiologie der Haustiere*. Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg. 456-458, 469-481.
- 31- **Unarov, O. M.** (1969): *The adrenal cortex and development of the Corticosteroids for veterinary therapy*. J. South Afr. Vet. Med. Assoc., 40, 303-311.
- 32- **Varela de Carvalho, F.** (1966/67): *Wirkung von Hexamethonium auf die duodenale Motilität atropinbehandelter Hunde*. Rev. Fac. Med. Vet., Sao Paulo, 7, 645-649. Ref.: Landw. Zbl. 4-69/06-0289.
- 33- **Volle, R.** (1962): *The action of several Ganglionblocking agents on the postganglionic discharge induced by Diisoproyl phosphorofluoridate (DFP) in sympathetic ganglia*: J. Pharm. exp. Therap., 135, 45-53.
- 34- **Wayland, H. H.** (1963): *Clinical Handbook on Economic Poison*. U. S. Dept. of Health. Educ. Welfare. Public Health Service. Atlanta-Georgia, 12-45.
- 35- **Weiss, L. R., Bryant, J. and Fitzhugh, O. U.** (1964): *Blood sugar levels following acute poisoning with Parathion and 1-naphthyl-N-methyl carbamate (Sevin) in three species*. Presented at the III Annual Meeting Soc. Tox., Williamsburg, 1964. Ref.: Tox. Appl. Pharmacol., 16, 363, (1964).