

A.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü

Prof. Dr. M. Şahin Akman

**TÜRKİYE'DE ÜRETİLEN HEKSAKLOROFEN
PREPARATLARINDA ETKEN MADDE DENETİMİ
VE HEKSAKLOROFENİN RUMİNANTLARDAKİ
KULLANILIŞI VE TOKSİSİTESİNİN İRDELENMESİ**

Selahattin Ceylan*

Control of the active ingredient in the hexachlorophene preparations produced in Turkey and some considerations on the use and the toxicity of hexachlorophene in ruminants

Summary: *The proprietary hexachlorophene preparations (Heksafen, Ovisfen, Bistodin, Distom, Septifen) used in veterinary medicine in Turkey and some hexachlorophene tablets caused intoxications in ruminants were controlled for their active ingredient. In all preparations the hexachlorophene concentrations were found to be in the permitted limits. The side and toxic effects of hexachlorophene were considered in the view of recent investigations and some suggestions were made in the field use of hexachlorophene.*

Özet: *Ruminantların distomatoz hastalığının sağıtımı için hazırlanmış tablet şeklindeki heksaklorofen preparatları (Heksafen, Ovisfen, Bistodin, Distom, Septifen) ve ruminantlardaki bazı zehirlenme olaylarıyla ilgili tabletler, ilâç denetimi amacıyla, heksaklorofen konsantrasyonu yönünden analiz edildi. İncelenen preparatların normal düzeylerde etken madde içerdiği belirlendi. Literatür bilgilerin ışığı altında, heksaklorofenin yan ve toksik etkileri irdelendi; sağıtımda kullanılırken dikkate alınması gerekli bazı önlemler üzerinde duruldu.*

*Doç. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü, Ankara, Türkiye.

Giriş

Heksaklorofen, 2,2'-methylenebis (3, 4, 6- trichlorophenol) kimyasal bileşiminde, suda çözünmeyen, soluk beyaz renkli, koksuz veya hafif fenol kokulu bir tozdur (2). Bakterisid etkisinden dolayı 30 yıla yakın bir zamandır % 0.5-3.0 yoğunluklarda hazırlanarak kullanılmaktadır. Ayrıca germisid sabunlar, bebek pudraları, diş macunları, traş losyonları ve deodoranlar gibi farmasötik ve tuvalet preparatlarına da katılmaktadır. Tarım ürünlerine uygulanan geniş spektrumlu fungusid ve bakterisid ilaçların formülüne de girer. Veteriner hekimlikte deri antiseptiği olarak kullanıldığı gibi, özellikle ruminantlardaki *Fasciola hepatica*, *F. gigantica* ve moniezialar ile kümes hayvanlarında *Railletina cesticillus*'a karşı antelmentik etkisinden yararlanır (4, 9, 10, 17). Türkiye'de de antiseptik preparatlar halinde ve diş macunu gibi tuvalet preparatlarına katılarak kullanma alanına sunulmaktadır. Yerli ilaç sanayii tarafından, özellikle son on yıl içerisinde, koyun ve sığırlardaki distomatoza karşı sağıtım amacıyla, bu hastalıkla mücadelede kullanılan diğer ilaçlara oranla, çok sayıda heksaklorofen preparatına ruhsat istenmiştir. Kürsümüzdeki ilaç ruhsatıyla ilgili kayıtlardan, çeşitli ilaç firmalarının tablet şeklinde hazırladığı, heksaklorofen içeren, 11 adet preparatın üretimi için ruhsatlandırıldığı saptanmıştır. Bunların adları ve üretici firmaları şunlardır: *Heksafen* (Eczacıbaşı), *Heksamizol* (Eczacıbaşı), *Ovifen* (Vetaş), *Vermifen* (Vetaş), *Distodin* (sonradan Bistodin, Pfizer), *Distom* (Mustafa Nevzat), *Septifen* (Abfar), *Disfen* (İlsan), *Dist-Ovis* (Anka), *Kelil* (Ege İlaç ve Kimya Sanayii), *Zobirix* (Atabay).

Heksaklorofenin antiseptik ve antelmentik olarak bu derecede yaygın kullanılmasını haklı gösterecek özellikleri bulunmakla beraber, insanlarda ve hayvanlarda bazı zehirlenmelere ve ölümlere neden olabildiği de bilinmektedir.

Bebeklerin heksaklorofenli sabunla yıkanmasından sonra deride ekskoriasyonlar; kol, bacak ve yüz kaslarında titremeler, hafif konvülsiyonlar, nistagmus, yeşil-siyah renkli sürgün ve hafif proteinüri gözlemlenmiştir. Ergin insanlarda heksaklorofen bulantı, kusma, sancı, sürgün ve dolayısıyla dehidrasyon ve hipotansiyon meydana getirmiştir (12). Heksaklorofen insanda, ağız yoluyla, 2-10 gram arasındaki dozlarda zehirlenmeye neden olmaktadır (20).

Kanatlı hayvanlara tenisid olarak 35-45 mg/kg sağıtım dozlarında verilen heksaklorofen yumurta üretiminin azalmasına; 200

mg/kg dozda ise solunum hızının artmasına ve diğer akut zehirlenme belirtilerine yol açmıştır (5).

Ağız yoluyla heksaklorofen verilen domuzlarda sentral sinir sisteminin işlev bozukluğunu belgeleyen koordinasyon düzensizliği, paresis ve status spongiosus durumu görülmüş; topikal uygulamadan sonra ise zehirlenme meydana gelmemiştir. Zehirlenme belirtileri, mortalite ve lezyonlar heksaklorofenin dozuyla korelasyon göstermiştir (15).

Köpeklerde ağız yoluyla heksaklorofenin letal dozu 36-39.5 mg/kg olarak belirlenmiştir. Bu hayvanlardaki zehirlenmelerde aşırı salivasyon, kusma, sürgün, tachypne ve depresyon gözlemlenmiştir. Ayrıca, kalp vurumlarının azaldığı ve EKG'de -büyük olasılıkla hipokalsemi sonucu- QT aralığının uzadığı saptanmıştır (16).

Yüksek dozlarda heksaklorofen koyunlarda sürgün, anoreksi, depresyon ve yerinden kalkamama şeklinde zehirlenme belirtileri meydana getirmiştir; sağıtım dozlarında bile, özellikle gebe ve kötü beslenmiş hayvanlarda, ölümlere neden olabilmektedir (13).

% 9.6'lık heksaklorofen meme yıkama çözeltisi için kap olarak kullanılmış kovalarda, daha sonra yanlışlıkla danalara süt icirilmiş, 20 danada zehirlenme olmuştur. Bu danalarda kas titremeleri, dış uyarılar karşısında tetanik spazmlar, bilinçsiz bir durumda yatma, nistagmus, opistotonus ve bacak kaslarında gerginlik olduğu izlenmiştir (9).

Güralp (7), 70-80 mg/kg dozlarda verilen heksaklorofenin toklularda; 50-70 mg/kg miktarlardaki ilâcın da merinos koyunlarında zehirlenme belirtilerine yol açtığını belirtmektedir. Bu hayvanlarda iştihasızlık, ağır halsizlik, depresyon, rumen felci, topallık ve körlük görülmüştür.

Burgu (3), Paramphistomum cervi ile enfekte koyunlara verilen 15 mg/kg heksaklorofenden sonra hayvanlarda körlük meydana geldiğini; Tınar (19) ise F. hepatica ile enfekte merinos koyunlarının sağıtımında kullanılan heksaklorofenin 20 mg/kg dozda verilmesinden sonra, 12 hayvandan dördünde titreme, sallantılı yürüyüş, arka kısımda felç ve körlük gördüğünü belirtmiştir.

Kürsümüze zaman zaman sözlü ve yazılı olarak heksaklorofen preparatlarıyla sığır ve koyunlara ilişkin zehirlenme olayları yansıtılmaktadır. Bu arada, 25.5.1972'de Tokat-Çamlıbel Bucağı'nda beş danaya ikişer adet Distom tablet (2x500 mg. heksaklorofen) ve

rilmesinden sonra hayvanların zehirlenerek öldüğü; 19.1.1978'de Kayseri-Yahyalı İlçesi'nde 91 tokluya birer adet Ovifen tablet (500 mg. heksaklorofen) verilmesi sonucunda 20 tokluda ölüm, 19 tane-sinde de ağır zehirlenme meydana geldiği kürsümüze yazı ile iletilmiş; sağıtımda kullanılan ilâçlardan artan bölümünün kontrol edilmesi istenmiştir.

Bu araştırmada, veteriner ilâç sanayii tarafından piyasaya çıkarılmış bulunan heksaklorofen preparatlarının ve zehirlenme olayları nedeniyle bize gönderilen heksaklorofen tabletlerinin, ilâç denetimi bakımından, analizleri yapılmış ve heksaklorofenin yaygın kullanılışı dolayısıyla ortaya çıkarabileceği zehirlenme sorunları, literatür bilgilere dayanılarak irdelenmiştir.

Materyal ve Metot

Heksaklorofen preparatları :

1. Eczanelerden sağlanan Heksafen, Ovifen, Bistodin, Distom ve Septifen adlı heksaklorofen preparatları, bu ilâçların denetlenmesi yönünden analiz edildi.

2. Tokat-Çamlıbel Bucağı'ndan 25.5.1972 tarihinde gönderilen ve beş dananın ölümüne neden olduğu iddia edilen Distom (500 mg. heksaklorofen) tabletlerinden üç adet; Kayseri-Yahyalı İlçesi'nden 19.1.1978 tarihinde gönderilen ve 20 toklunun ölümüne, 19 toklunun ileri derecede zehirlenmesine yol açtığından kuşku edilen Ovifen (500 mg. heksaklorofen) tabletlerinden üç adet nümune incelendi.

Heksaklorofen standardı : Toz halinde 2,2'-methylenecbis (3, 4, 6-trichlorophenol) kullanıldı.

pH-Metre : WTW, Messgerat, Model pH 390.

Tabletlerin içerdiği heksaklorofen miktarının belirlenmesinde, *Pharmacopeia of the United States*'de (11) verilen ve Heksafen tab'et adlı preparatın ruhsatlandırılması sırasında Eczacıbaşı İlâç Sanayi ve Ticaret A.Ş. tarafından gönderilmiş bulunan, aynı temele dayalı, potensiyometrik titrasyon metodundan yararlanıldı. Metod, özette aşağıdaki biçimde uygulandı:

On tablet tartıldı ve bir tablete düşen ortalama ağırlık hesaplandı. Tümü bir havan içerisinde iyice toz edilip karıştırıldı. Bu toz-

dan bir tablete düşen miktar tartılarak alındı. Tabletlerin ayrı ayrı yapılan kontrol analizlerinde ise her analiz için bir tablet toz edilerek kullanıldı. Alınan miktar 150 ml. lik bir beherglasa aktarıldı. Üzerine 75 ml. alkol ilâve edilerek heksaklorofenin çözünmesi sağlandı. Alkollü çözelti üzerine 0.1 N sodyum hidroksit çözeltisinden pipetle ilâve edilirken pH-metrede pH: 9 çizgisine gelinceye kadar titre edildi. Bu yöntemde, pH: 9 dönüm noktasıdır ve harcanan 1 ml. 0.1 N NaOH, 40.69 mg. heksaklorofene eşdeğer miktardır.

Bu şekilde titre edilen heksaklorofenin bir tabletteki miligram miktarı aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{Heksaklorofen (mg/tablet)} = \frac{S \times F \times 40.69 \times \text{Tort.}}{T_N}$$

S: 0.1 N NaOH'dan ml. olarak harcanan miktar

F: 0.1 N NaOH'nın faktörü

Tort.: Ortalama tablet ağırlığı (gram)

T_N: Alınan nümune tartımı (gram)

pH-Metrede kontrol analizi için, 105° C'de dört saat ısıtılmış heksaklorofen tozdan 0.5 gram tartılarak alkolde çözdürüldü ve 0.1 N NaOH çözeltisi ile pH: 9'a kadar titrasyon yapılarak çalışma koşulları denetlendi.

Tabletlerin analizlerinde iki yol izlendi:

1. İlaçların ruhsatlandırılmalarındaki kontrol analizlerinde yapıldığı üzere, her preparatın kutusundan alınan on tablet toz edildi; bundan tartılan bir tablete düşen miktarın analizi yapılarak heksaklorofen düzeyi belirlendi.

2. İlaçların üretiminde tozun taşıyıcı maddelerle karıştırılması ve tablet hazırlanması sırasında, heksaklorofenin bir serideki tabletlere dağılımında bir dengesizliğin olup olmadığını saptamak için, her preparatın ambalajından alınan onar tablet ayrı ayrı, etken maddesi yönünden analiz edildi. Zehirlenmeye neden olduğu kuşkusuzla gönderilen tabletlere de aynı işlem uygulandı.

Bulgular ve Tartışma

Distomatozun sağıtımında kullanılmak üzere ruhsatlandırılıp üretilerek piyasaya çıkarılan, heksaklorofenli beş çeşit preparatın

eczanelerden sağladığımız numunelerinde ve zehirlenmelere neden olduğundan kuşkuyla tabletlerde etken madde yönünden yaptığımız nicel analiz sonuçları Çizelge 1'de görülmektedir. Çizelgeden anlaşılacağı üzere, gerek birer birer tabletlerde uyguladığımız ve gerekse on tabletin toz edilip karıştırılmasından sonra bir tablete düşen miktarlar üzerinde yaptığımız analizlerde bulunan heksaklorofen konsantrasyonları, preparatların ambalajlarında belirtilen etken madde düzeyleriyle uyum göstermektedir. Preparatlarda ortalamadan en büyük sapma ∓ 10.11 mg., en küçük sapma da ∓ 5.55 mg. düzeyinde, üretim işlemlerinden kaynaklanabilecek ayrımlar içinde, olmuştur. 500 mg. lık etken madde içerikli on tabletin karışımından elde edilen numunelerin analizlerinde ise 496 mg. ile 500.6 mg. arasında heksaklorofen belirlenmiştir. Öte yandan, Tokat-Çamlıbel bucağından gönderilen Distom tabletlerinde ortalama 493 mg., Kayseri-Yahyalı İlçesi'nden gelen Ovifen tabletlerinde ise ortalama 500.43 mg. heksaklorofen bulunduğu belirlendi. Bu bulgulara göre, heksaklorofen preparatlarının yüksek düzeyde veya tabletlerin birbirine oranla değişik konsantrasyonlarda etken madde içermesinden kaynaklanan bir zehirlenme olasılığı bulunmamaktadır.

Sözü edilen preparatların ambalajlarına konulan ve ruhsatlandırma işlemleri sırasında kürsümüzün denetiminden geçmiş olan prospektüslerinde, distomatoz hastalığına karşı sağıtım dozları, hayvanın kilogram canlı ağırlığı için 15 mg. olarak belirtilmiş; buna dayanılarak 500 mg. lık tabletlerden 17 kg. için 1/2 tablet, 35 kg. için 1 tablet, 50 kg. için 1.5 tablet verilmesi öngörülmüştür. Bu dozaj düzeyi, British Veterinary Pharmacopeia'de (2) bildirilen 10-15 mg/kg. şeklindeki sağıtım dozuna uygundur.

Bu durumda, heksaklorofenle meydana gelen zehirlenmelerin nedenlerini, bu ilaçla hazırlanmış preparatlardan soyutlayarak, heksaklorofenin doğasında ve sağıtım uygulamalarındaki koşullar içinde irdelemek gerekir.

Güralp'e (7) göre, *F. gigantica* ile enfekte edilmiş, sığır ve mandalar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, jelatin kapsüller içerisinde ağız yoluyla 20-25 mg/kg dozlarda verilen heksaklorofen herhangi bir zehirlenme belirtisine neden olmamıştır. Araştırmacının koyunlarda yaptığı deneylerde ise ağız yoluyla 60 mg/kg dozdaki heksaklorofenle sağıtımda akkaraman toklularında anormal bir durum gözlenmemiş; 70 mg/kg dozda verilince bazı zehirlenme belirtileri görülmekle beraber hayvanlar kendiliğinden iyileşmiş; 80

mg/kg dozda ise zehirlenen iki tokludan birisi ölmüş, diğeri iyileşmiştir. 40 mg/kg. heksaklorofen uygulanan on adet gebe akkaramandan dokuzunda zehirlenme saptanıp, durumları kötü olan beşinin sağıtılması zorunluluğu ortaya çıkmıştır. Merinos koyunlarında ise 50-60 mg/kg heksaklorofen toksik etki göstermiş; 70-80 mg/kg. dozlarda verilince ölümlere neden olmuştur.

Burgu ve Tınar'ın (3,19) gözlemlerine göre, sağıtım dozlarında (15-20 mg/kg) kullanılan heksaklorofenle zehirlenmelere akkaramanlardan çok merinos koyunlarında rastlanmaktadır.

Bosman ve Ark. (1) F. hepatica ile enfekte edilmiş 535 sığırdada, bitkisel yağ içinde verilen heksaklorofenle 7.5-20 mg/kg dozlarda etkin bir sağıtım yaptıklarını; bu hayvanlarda herhangi bir zehirlenme belirtisi göremediklerini belirtmektedir. Buna karşın, Guilhon ve Graber (6) sığırların heksaklorofene duyarlı olduğunu; 20-25 mg/kg. dozlardaki ilâcın bile bazan ölümlere yol açabildiğini ileri sürmektedir.

Thorpe (17) heksaklorofenin genel olarak ruminantlardaki LD₅₀ dozunu 50-60 mg/kg olarak bildirmiştir. Bir başka kaynak (5) ise sığırdada distomatoz sağıtımı için 40 mg/kg. verildikten sonra altı sığırdan ikisinde zehirlenme meydana geldiğini ve bunlardan birinin öldüğünü belirtmektedir.

Reid ve Hall'un (14) yaptığı bir araştırmada, tek veya yinelenen dozlarda heksaklorofenin ağız yoluyla verilmesinden sonra hayvanlarda post-mortem yapılan histopatolojik incelemede, periportal bir karaciğer yağ dejenerasyonu görülmüştür. Bu yağ birikimi, hepatosit organellerde, özellikle endoplazmik retikülüm ve Golgi aparatında, ultrastrüktürel değişimlere eşlik etmiştir. Aynı zamanda serum lipid ve trigliserid düzeyleri düşmüştür. Hall ve Reid'in başka bir araştırmasında (8) koyunlara 20 mg/kg heksaklorofen verilmiş; hayvanlar bir gün sonra öldürülmüş ve yapılan histopatolojik incelemede, beyin ve medulla spinalisin substantia albasında status spongiosus durumu saptanmıştır. Thorpe'a (18) göre de, koyunlara letal doza yakın heksaklorofenin birkaç kez verilmesiyle karaciğerde yağ dejenerasyonu oluşmakta; bu lezyonlar, portal damardan karaciğere ulaşan heksaklorofenin direkt etkisi sonucunda meydana gelmektedir. Aynı araştırmacı, 25-50 mg/kg dozdaki heksaklorofenin bir kez verilmesinden sonra testislerin seminifer epitelyumunda atrofi şekillendiğini belirtmekte ve bu ilâcın aşım mevsiminde kullanılmasını sakıncalı görmektedir.

Çizelge 1. Heksaklorofen içeren tablet şeklindeki veteriner preparatlarının ve zehirlenme olaylarıyla ilgili bazı heksaklorofen tabletlerinin analiz sonuçları

Preparatlar ve Üretici Firmaları	Ambalajında Bildirilen Heksaklorofen Miktarları	Analizlerde Belirlenen Heksaklorofen Miktarları (miligram/tablet)											
		Tabletlerin ayrı ayrı analizinde bulunan miktarlar										10 tablet ortalaması	10 tablettten bir tablete düş. miktarda bulunan
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Heksafen (Eczacıbaşı)	375 mg/tab.	381.5	366.0	366.5	390.5	366.2	362.7	378.4	370.2	358.0	362.2	370.12 ± 9.61	372.0
Ovifen (Vetaş)	500 mg/tab.	471.0	496.4	508.6	504.5	500.4	492.4	490.6	488.2	488.2	499.4	495.07 ± 10.11	496.0
Bistodin (Pfizer)	500 mg/tab.	496.4	504.7	492.5	496.6	492.4	488.5	512.8	508.7	508.0	504.6	500.52 ± 7.84	498.5
Distom (M. Nevzat)	500 mg/tab.	484.1	510.0	496.5	480.4	508.7	504.0	508.0	504.6	490.0	502.0	498.83 ± 10.08	500.6
Septifen (Abfar)	500 mg/tab.	505.0	499.5	502.3	498.0	494.0	506.2	502.5	500.0	498.0	486.0	499.15 ± 5.55	497.0
Ovifen (Şüp. nüm.)	500 mg/tab.	496.1	496.5	508.7									
Distom (Şüp. nüm.)	500 mg/tab.	496.5	492.4	490.1									

Pugh ve Crowley (13) klorlu hidrokarbon bileşiklerinin neden olduğu karaciğer hasarına karşı rezistansın, karaciğerdeki glikojen ve protein yoğunluğu ile ilgili olduğunu; bundan dolayı, karaciğer glikojeni ve protein miktarını azaltıcı bir etmenin, heksaklorofenle zehirlenme eğilimini artıracakını belirtmektedir.

Genel olarak bugünkü bilgilerimiz (4) göstermektedir ki, heksaklorofen, sağıtım dozlarının üç-dört katı miktarında kullanıldığında öldürücü etki yapabilmektedir. Hayvanlarda bu ilâca karşı sürü duyarlılığı belirebilmekte; özellikle çok düşük veya aşırı karaciğer hasarı bulunan hayvanlar daha çok duyarlılık göstermekte; gebe hayvanlarda sağıtım dozları bile bazan tehlikeli olabilmektedir. Hayvanlarda safra tıkanıklığı doğurarak ölüme neden olabildiği de ileri sürülmektedir.

Sonuç olarak, heksaklorofenle distomatozun sağıtımında görülebilen zehirlenme ve ölümlerin önlenmesi için, bu irdelemenin ışığı altında, aşağıdaki önlemlerin alınmasının gereği ortaya çıkmaktadır:

1. Heksaklorofenin doğasından kaynaklanan çelişkili etkileri olabilmektedir ve sağıtım indeksi oldukça dardır; dolayısıyla ilâç verilecek hayvanların vücut ağırlıkları iyi belirlenerek doğru dozaj yapılmalı, preparatların prospektüslerinde yazılı sağıtım dozları aşılmamalıdır.

2. Sürü duyarlılığı söz konusu olabildiğinden, sağıtım yapılırken, bir sürüden ayrılacak ortalama % 10 dolayındaki hayvanda önceden bir "deneme ilâçlaması" yapılmalı; sonra genel ilâçlamaya geçilmelidir.

3. Düşkün veya ileri distomatozdan dolayı ağır karaciğer hasarı bulunan hayvanlara normal dozlarının yarısı miktarında heksaklorofen hesaplanmalı ve bu doz, haftalık aralıklarla iki-üç kez yinelenerek sağıtım bitirilmelidir.

Literatür

1. **Bosman, C. j. Thorold, P. W. and Purchase, H. S.** (1961): *Investigation into and the development of hexachlorophene as an anthelmintic.* J.S. Afr. Vet. Med. Ass., 32, 277-283.
2. **British Veterinary Pharmacopeia** (1977): *University Press, Cambridge, 41.*

3. **Burgu, A.** (1979): *Özel görüşme.*
4. **Ceylan, S.** (1979): *Veteriner Farmakoloji.* A.Ü. Vet. Fak. Yayınları: 355, *Ders Kitabı:* 253, A.Ü. Basımevi, Ankara, 114-116.
5. **Clarke, E. G. C. and Clarke, M. L.** (1975): *Veterinary Toxicology,* Bailliere Tindall, London, 131-132.
6. **Guilhon, j. et Graber, M.** (1961): *Propriétés fasciolicides de l'hexachloro-dihydroxy diphénylmethane et sa toxicité a l'égard du mouton.* Bull. Acad. Vet. Fr., 34, 119-124.
7. **Güralp, N.** (1967): *Veteriner hekimlikte antelmentiklerle tedavi.* A.Ü. Vet. Fak. Yayınları: 215, *Yrd. Ders Kitabı:* 117, A.Ü. Basımevi, Ankara, 42-43.
8. **Hall, A. G. and Reid, E. M.** (1972): *Hexachlorophene toxicity in sheep.* Lancet, 7789, 1251.
9. **Jack, E. J.** (1972): *Possible hexachlorophene poisoning in calves.* Vet. Rec., 90, 198-199.
10. **Kimbrough, R. D.** (1971): *Review of the toxicity of hexachlorophene* Arch. Environ. Hlth., 23, 119-122.
11. **Pharmacopeia of the United States** (1960): 319-320
12. **Pilapil, V. R.** (1966): *Hexachlorophene toxicity in an infant.* Am. J. Dis. Child., 111, 333-336.
13. **Pugh, D. M. and Crowley, J.** (1966): *Some observations on the toxicity of hexachlorophene for sheep.* Vet. Rec., 78, 86-91.
14. **Reid, I. M. and Hall, G. A.** (1975): *An ultrastructural and biochemical study of hexachlorophene-induced fatty liver in sheep.* J. Path., 115 (1), 33-43.
15. **Robinson, G. R. et al.** (1975): *Experimental hexachlorophene intoxication in young swine.* Am. J. Vet. Res., 36 (11), 1615-1618.
16. **Scott, D. W., Bolton, G. R. and Lorenz, M. D.** (1973): *Hexachlorophene toxicosis in dogs.* J.A.V.M.A., 162 (11), 947-949.
17. **Thorpe, E.** (1967): *Some pathological effects of hexachlorophene in the rat.* J. Comp. Path., 77, 137-142.
18. **Thorpe, E.** (1969): *Some toxic effects of hexachlorophene in sheep.* J. Comp. Path., 79, 167-171.
19. **Tınar, R.** (1969): *Özel görüşme.*
20. **Wear, J. B., Shanahan, R. and Ratliff, R. K.** (1972): *Toxicity of ingested hexachlorophene.* J.A.M.A., 107-109.

Yazı 21. 12. 1979 günü alınmıştır.