

KÖPEKLERDE DENEYSEL İVERMECTİN TOKSİKASYONU

Arif Kurtdede¹ Mehmet Kazım Borkü¹ Hüseyin Yılmaz İmren²
Ayhan Atasever³

Experimental ivermectin toxicosis in dogs

Summary: *This study was carried out on six mixed breed dogs of both sex, weighing 12-18 kg and, 10-12 moth-old.*

Ivermectin was given 5000 mcg/kg body weight to four dogs. and 10000 mcg/kg body weight to two dogs subcutaneously (sc) The symptoms indicating ivermectin toxication were seen 24 hour after injection in the first four dogs and 12 and 24 hours later in this remaining two dogs.

The symptoms in the dogs given 5000 mcg/kg sc ivermectin were dullness, anorexia, decrease in pupillary reflex (3 dogs), and in addition to these, salivation, mydriasis and pupillary reflex loss (1 dog). Apart from the loss of pupillary reflex, the symptoms disappeared 6 hours later in the first 3 dogs and 24 hours later in the latter one without any treatment. Pupillary reflex was normal 4 days after the day of injection in three dogs and 8 days later in one dog. In two dogs given 10000 mcg/kg sc ivermectin, the symptoms of toxication were salivation, anorexia, mydriasis, pupillary reflex loss, ataxia and depression. One of the two dogs was reluctant to stand up and became comatouse 24 hours after the injection and died 12 hours later. The other one was on its feet and ate its meal on the second day of the trial without any therapy. Pupillary reflex was not determined by routine clinical examinations during seven days after ivermectin injection, but gradually returned to normal within thirty days after injection.

According to this study results, it can be said that in mixed breed dogs living around Ankara, 5000 mcg/kg sc ivermectin can cause slight or mild toxicosis and 10000 mcg/kg ivermectin can cause severe toxicosis. The dogs with slight and mild ivermectin toxicosis can heal but severe toxicosis can cause death if not given any medication.

1 Doç. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara.

2 Prof. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara.

3 Araş. Gör., A.Ü. Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Ankara.

Özet: *Bu çalışma 10-18 kg canlı ağırlıkta, her iki cinsiyetten melez altı köpekte yapıldı. İvermectin dört köpeğe 5000 mcg/kg iki köpeğe 10.000 mcg/kg dozda deri altı (sc) uygulandı. Toksikasyon belirtilerine ilk dört köpekte enjeksiyondan 24 saat sonra diğer iki köpekten birinde 12 saat diğerinde 24 saat sonra rastlandı. İvermectinin 5000 mcg/kg sc dozda verildiği köpeklerden üçünde belirlenen semptomlar duşgunluk, iştahsızlık, pupilla refleksinde azalma, birinde salivasyon, midriasis, pupilla refleksi kaybı, ataksi idi. Bu belirtiler pupilla refleksi kaybı hariç üç köpekte altı saat sonra bir köpekte bir gün sonra tedavi edilmeksizin ortadan kalktı. Pupilla refleksinin üç köpekte dört gün, bir köpekte sekiz gün sonra normal olduğu belirlendi.*

İvermectinin 10.000 mcg/kg dozda sc uygulandığı iki köpekte toksikasyon belirtileri salivasyon, midriasis pupilla refleksi kaybı ataksi iştahsızlık ve depresyon idi. Köpeklerden biri enjeksiyondan 24 saat sonra yerinden kalkamadı komaya girerek 36. saatte öldü. Diğer köpek tedavi edilmeksizin çalışmanın ikinci gününde ayakta durabiliyor ve verilen gıdayı yiyebiliyordu. İvermectin enjeksiyondan sonraki yedi gün süresince rutin klinik muayenelerle belirlenemeyen pupilla refleksinin daha sonra giderek düzeldiği ve enjeksiyondan bir ay sonra normale döndüğü kaydedildi.

Bu araştırma sonuçlarına göre Ankara civarındaki karışık ırk köpeklerde 5000 mcg/kg dozda sc ivermectinin hafif ve orta şiddette, 10.000 mcg/kg dozda sc ivermectinin ise şiddetli toksikasyona neden olabileceği; hafif ve orta derecedeki ivermectin toksikasyonunun kendiliğinden iyileşebileceği, şiddetli toksikasyonun tedavi edilmediğinde ölüme neden olabileceği söylenebilir.

Giriş

Sığır, koyun ve atlarda endo ve ekto parazitlerin kontrolü için üretilmiş bir ilaç olan ivermectinin (22, 23 dihydro avermectin B1) yapılan deneysel araştırmalarda köpeklerin bazı helmintlerine (*Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala*, ergin *Trichuris*, *Ascaris* ve *Strongyloides* spp, *Dirofilaria immitis*'in mikrofiliterleri) karşı 100-200 mcg/kg sc, 2-5 mcg/kg oral dozda ve bazı ektoparazitlerine (*Otodectes cynotis* ve *Sarcoptes scabiei*) karşı 200 mcg/kg sc dozda etkili olduğu bildirilmektedir (1,-4, 13, 14).

Ivermectinin parazitler üzerine etkisi, Gamma Amino Butyric Acid'in (GABA) presinaptik salınımını artırıp postsinaptik reseptöre bağlanmasını sağlayarak nöyronlar arası iletiyi bloke etmesi ile açıklanmaktadır (2, 4, 8).

Sığır, koyun ve atlar için formüle edilmiş olan enjektabl ivermectin preparatının köpeklerde 200 mcg / kg (17) ve total 10.000 mcg (7) dozda sc ve 200 mcg / kg dozda oral (8, 11) uygulanmasında bazı toksikasyon belirtilerine rastlandığı rapor edilmektedir. Seward ve ark. (15), 4700 mcg / kg sc dozda ivermectin uygulanan köpeklerde midriasis ve salivasyon, 9400 mcg / kg sc dozda ise salivasyon, midriasis, depresyon, ataksi ve ölümden söz etmektedirler. Yapılan deneysel araştırmalarda uzun tüylü Coli ırkı köpeklerin ivermectine karşı daha duyarlı oldukları belirlenmiştir (2, 11-13). Ayrıca bireysel duyarlılığın da (8) toksikasyonun oluşumunda rol oynayabileceği bildirilmektedir.

Köpeklerde ivermectin toksikasyonunda merkezi sinir sistemiyle ilgili bozuklukların (pupilla refleksi kaybı, midriasis, tremor, ataksi, depresyon koma ve ayakta duramama) oluştuğu (7-9, 12, 13, 16, 17). belirtilerin şiddetinin ivermectinin beyindeki konsantrasyonu ile ilgili olabileceği belirtilmektedir (18).

GABA antagonisti olarak görev yaptığı ileri sürülen pikrotoksin'in ivermectin toksikasyonunda spesifik bir antidot olarak kullanılabilmesi bildirilmektedir (16, 17). İvermectin toksikasyonu belirtisi görülen köpeklerde dengeli elektrolitik solüsyonlar, dekstroz, izotonik sodyum klorür, deksametazon, diazepam, furosemid, B grubu vitaminlerinden B₁, B₆, B₁₂ ve antibiotik uygulamaları ile 20-25 günde kademeli bir iyileşme sağlanabileceği, şiddetli toksikasyonlarda pikrotoksin kullanılmasının uygun olacağından söz edilmektedir (7, 8, 16, 17).

Otopside belirlenen hafif akciğer konjesyonu, beyin, beyincik ve diğer iç organlardaki multifokal hemorajilerin ivermectin toksikasyonu sonucu şekillenmediği, otonazi esnasındaki yetersiz eksanguasyon veya ölüm sonrası oluşan değişiklikler olduğu ileri sürülmektedir (13).

Bu çalışma, Ankara civarındaki karışık ırk sokak köpeklerinin ivermectine karşı duyarlılığını araştırmak, toksikasyon belirtileri ile toksikasyonun seyrini izlemek, total eritrosit-lökosit sayıları, hemogloblin ve hematokrit değerleri ile serum, üre, kreatinin, SGPT, SGOT, ALP ve bilirubin değerlerinde değişiklikler oluşup oluşmayacağını belirlemek amacıyla yapıldı.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada 10-12 aylık, canlı ağırlıkları 12-18 kg olan karışık ırktan dördü erkek, ikisi dişi altı köpek kullanıldı. Ankara Altındağ Belediyesinden sağlanan köpeklere kuduz aşısı yapıldı. Askaridiozis'e karşı ağız yoluyla piperazin citrate (Piperoxine, Topkim 100 mg/ml) 200 mg/kg canlı ağırlık dozda 20 gün arayla iki kez uygulandı uygulamalardan 15 gün sonra yapılan dışkı kontrolünde askarit yumurtalarına rastlanmadı, Dış parazitlere karşı Sebacil'in (Bayer, Phoxim) % 01'lik solusyonu iki gün arayla iki kez banyo tarzında uygulandı ve uygulamadan 15 gün sonra yapılan dış parazit kontrolünde herhangi bir dış parazite rastlamadı. İvermectin toksikasyonu araştırması ekto ve endoparazitlere karşı ilaçlamadan bir ay sonra başlatıldı. Köpekler deney süresince türlerine özgü gıdalarla beslendiler ve önlerinde sürekli olarak su bulunduruldu. Klinik muayeneleri yapılan köpeklerin sağlıklı oldukları belirlendi. Laboratuvar muayeneleri için kan örnekleri alındı. Köpeklerden dördüne 5000 mcg/kg, ikisine 10.000 mcg/kg dozda ivermectin (İvomec, TOPKİM, % 1'lik enjektabl ivermectin solüsyonu) sc uygulandı. Toksikasyon oluşup oluşmayacağını belirlemek amacıyla köpekler enjeksiyondan sonra sürekli gözetimde tutuldular. Toksikasyonun görüldüğü saat ve belirtiler kaydedildi, klinik muayeneler tekrarlandı. Toksikasyon belirtilerinin görüldüğü saatte ve denemenin ikinci gününde kan örnekleri alındı. Kan total eritrosit, lökosit sayıları ile hematokrit değerleri Contraves 3100 h, hemoglobin değerleri Contraves 400 h cihazı ile, serum üre, kreatinin, SGOT, SGPT, bilirubin ve ALP değerleri sırası ile Sigma'nın 535, 555, 505, 505, 550 A ve 104 nolu kitleri ile kolorimetrik olarak belirlendi.

Ölen bir köpeğin otopsi A.Ü. Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Köpekler toksikasyon belirtilerinin görülmemesinden bir ay sonrasına kadar gözetimde tutuldular ve pupilla refleksleri günde iki kez kontrol edildi.

Laboratuvar sonuçlarının istatistiki değerlendirmeleri eşlemeye dayalı t testi ile yapıldı (6).

Bulgular

İvermectinin 5000 mcg/kg dozda sc enjekte edildiği dört köpekten üçünde bir gün sonra durgunluk, iştahsızlık ve pupilla refleksinde

azalma belirlenirken, nabız, solunum sayısı ve beden ısısındaki değişikliklerin normal sınırlarda olduğu gözlemlendi (Hafif toksikasyon). Bir köpekte ise yine enjeksiyondan bir gün sonra durgunluk, salivasyon, pupilla refleksi kaybı, midriasis, iştahsızlık, ataksi, yatma isteğinin varlığı kaydedilirken nabız-solunum, sayısı ve beden ısısındaki değişikliklerin normal sınırlarda olduğu gözlemlendi (Orta şiddette toksikasyon). Hafif toksikasyon belirtisi gösteren köpeklerin altı saat sonra verilen gıdayı yedikleri, çevreye karşı ilgilerinin arttığı ancak pupilla refleksinin normale dönmediği, orta şiddette toksikasyon gösteren köpeğin ise denemenin ikinci gününde canlı iştahlı, pupilla

Tablo 1. Ivermectin enjeksiyonu* öncesi ve sonrası total eritrosit ve lökosit sayıları ile hemoglobin ve hematokrit değerleri.

Bazı Kan Değerleri		Olgu No						Ortalama ± Standart hata
		1	2	3	4	5	6	
Enjeksiyondan önce	Eritrosit mm ³ / 10 ⁶	5.36	5.95	4.76	5.08	4.70	5.80	5.27 0.47
	Lökosit mm ³ / 10 ³	8.4	8.1	6.5	9.2	6.3	8.4	7.8 1.05
	Hemoglobin % g	12.0	9.4	10.5	9.9	12.2	11.2	10.8 1.03
	Hematokrit %	37.9	41.1	42.1	35.8	38.0	37.6	38.7 2.16
Enjeksiyondan bir gün sonra	Eritrosit mm ³ / 10 ⁶	5.72	6.00	5.40	5.70	5.80	8.44	6.17 1.02
	Lökosit mm ³ / 10 ³	8.6	8.2	6.4	10.2	8.0	8.7	8.35 1.12
	Hemoglobin % g	11.6	10.2	9.8	8.9	12.0	14.2	11.1 1.7
	Hematokrit %	42.0	41.0	43.4	38.6	44.4	48.2	42.9 2.9
Enjeksiyondan 2 gün sonra	Eritrosit mm ³ / 10 ⁶	6.80	6.02	6.85	6.72	8.20	--	6.91 0.7
	Lökosit mm ³ / 10 ³	9.0	7.8	5.8	9.0	7.6	--	7.84 1.17
	Hemoglobin % g	12.9	10.8	12.6	14.0	11.7	--	12.4 1.08
	Hematokrit %	40.6	45.2	47.0	48.0	52.4	--	46.6 3.8

* 1, 2, 3 ve 4 Nolu olgulara 5000 mcg/kg sc, 5 ve 6 Nolu olgulara 10.000 mcg/kg sc.

Tablo 2. İvermektin enjeksiyonu* öncesi ve sonrası kan serumu üre, kreatinin SGOT, SGPT, ALP ve Total Bilirubin değerleri.

Bazı Kan Değerleri	Olguların No						Ortalama	
	1	2	3	4	5	6	Standart hata	
Enjeksiyondan önce	Üre (mg / dl)	47	69	50	43	39	40	48 10.1
	Kreatinin (mg / dl)	0.55	0.50	0.55	0.65	0.50	0.55	0.55 0.05
	SGOT (SFÜ / ml)	20	25	22	22	24	20	21.8 2.0
	SGPT (SFÜ / ml)	15	20	16	12	22	18	17.1 3.3
	ALP (B.Ü)	2.6	6.6	4.5	4.2	4.2	2.0	4.0 1.5
	Bilirubin (mg / dl)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4 0.0
Enjeksiyondan bir gün sonra	Üre (mg / dl)	52	65	52	24	40	52	47.5 12.7
	Kreatinin (mg / dl)	0.40	0.50	0.45	0.35	0.50	0.55	0.45 0.06
	SGOT (SFÜ / ml)	20	24	26	37	55	37	33.1 11.6
	SGPT (SFÜ / ml)	15	16	16	12	22	25	17.6 4.4
	ALP (B.Ü)	5.2	6.8	7.2	8.2	6.2	3.2	6.1 1.6
	Bilirubin (mg / dl)	0.4	0.5	0.4	0.4	0.6	0.4	0.45 0.07
Enjeksiyondan 2 gün sonra	Üre (mg / dl)	69	52	37	23	23	---	40.8 17.7
	Kreatinin (mg / dl)	0.45	0.40	0.45	0.20	0.75	---	0.45 0.17
	SGOT (SFÜ / ml)	29	26	40	44	29	---	33.6 7.05
	SGPT (SFÜ / ml)	18	8	8	28	12	---	14.8 7.54
	ALP (B.Ü)	6.5	9.3	8.4	5.4	6.8	---	7.28 1.39
	Bilirubin (mg / dl)	0.5	0.5	0.5	0.4	0.3	---	0.44 0.08

x: 1, 2, 3, ve 4 Nolu olgulara 5000 mcg /kg sc., 5 ve 6 Nolu olgulara 10.000 mcg /kg sc.

refleksinin ise zayıf olduğu belirlendi. Pupilla refleksi ilk üç köpekte denemenin dördüncü gününde, son köpekte ise sekizinci gününde normale döndü.

İvermectin'in 10 000 mcg / kg dozda sc uygulandığı iki köpekten birinde araştırmanın 12. saatinde salivasyon, midriasis, pupilla refleksi kaybı, ataksi ve depresyon gözlenirken deneme öncesi değerlere göre nabız, solunum sayısı ve beden ısısında artış belirlendi. Bir köpek bir gün sonra komaya girerek denemenin 36. saatinde öldü. Diğer köpekte şiddetli toksikasyon belirtilerine enjeksiyondan bir gün sonra rastlandı. Köpek enjeksiyondan sonra ikinci günde kendiliğinden ayakta durabildi ve verilen gıdayı yedi. Pupilla refleksi yedinci güne kadar rutin klinik muayenelerle belirlenemedi, daha sonra giderek düzeldi ve enjeksiyondan bir ay sonra normale döndü.

İvermectin enjeksiyonu öncesi ve sonrası eritrosit ve lökosit sayıları ile hemoglobin ve hematokrit değerleri Tablo 1'de, kan serumu, üre, kreatinin SGOT, SGPT, ALP ve bilirubin değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Ölen köpeğin otopsisinde makroskopik olarak mide ve bağırsak serozası üzerinde yer yer peteşiyel kanamalar, mukozalarda hiperemi, dalak, böbrek, akciğer, timus ve beyinde makroskopik olarak hiperemi, kesik yüzeylerinde kanamalar, histopatolojik olarak midenin propria mukozasında, böbreğin korteks ve medullasında, dalakta beyaz ve kırmızı pulpada, medulla spinalisin lateral ve dorsal kornularında fokal kanama odakları, beyin, meninksler ve akciğerlerde şiddetli hiperemi, akciğerlerde perivasküler, peribronşial ödem sıvısı belirlendi.

Tartışma ve Sonuç

Köpeklerde kullanılabilecek enjektabl bir ivermectin preparatı bulunmamaktadır. Bununla birlikte sığır, koyun ve atlarda kullanılmak üzere üretilmiş olan enjektabl ivermectinin köpeklerin bazı helmint ve ektoparazitlerine karşı prospektus dışı 100-200 mcg / kg dozda sc kullanıldığı çeşitli araştırmacılarca bildirilmektedir (1, 2, 7, 14, 17).

Diğer ve ark. (5) köpek demodicosis'inde enjektabl ivermectinin total 0.5-1 ml sc dozda etkili olduğunu belirtmektedirler. Bu preparatın köpeklerin bazı helmint ve ektoparazitlerine karşı kliniklerde de kullanıldığı kayıtlardan anlaşılmaktadır.

Enjektabl ivermectinin 200 mcg/kg (17) ve total 10.000 mcg (7) dozda sc uygulandığı bazı köpeklerde toksikasyon belirtilerine rastlandığı rapor edilmektedir. Klinik çalışmalar yapan veteriner hekimlerce ülkemizde de ivermectin uygulanan bazı köpeklerde toksikasyon belirtilerine rastlandığı bildirilmektedir. Toksikasyonlara Coli ırkı köpeklerde daha sık rastlanması dikkati çekmiş ve yapılan deneysel araştırmalarda uzun tüylü Coli ırkı köpeklerin ivermectine karşı duyarlı oldukları ortaya konulmuştur (2, 11-13).

Ivermectinin beyindeki konsantrasyonunun Coli'lerde plazma ve karaciğerdekinden daha yüksek (8) Beagle'larda ise daha düşük (10) bulunmasının ilacın Coli'lerde kan-beyin bariyerini daha fazla geçtiğini göstermekte ve Coli'lerin ivermectine karşı duyarlılıkları beyinlerindeki yüksek ivermectin konsantrasyonuna bağlanmaktadır (13). Bununla birlikte diğer ırk köpeklerde de bireysel duyarlılığa bağlı olarak sağaltıcı dozdaki ivermectinin (11, 13, 15) toksikasyonlara neden olabileceği belirtilmektedir (8, 9) Sivine ve ark.'nın (17) 200 mcg/kg sc ivermectin uyguladıkları bir Coli ırkı köpekte gözlemledikleri önce orta sonra şiddetli toksikasyon belirtilerine, bu çalışmadaki 5000 mcg/kg sc ivermectin uygulanan dört köpektten biri (orta şiddetli toksikasyon) ile 10.000 mcg/kg sc ivermectin uygulanan iki köpekte (şiddetli toksikasyon) rastlandı.

Seward ve ark. (15) ise 4700 mcg/kg sc dozda köpeklerde midriasis ve salivasyon 9400 mcg/kg sc dozda ise midriasis, salivasyon, depresyon, ataksi ve ölümden söz etmektedirler. Yukarıdaki sonuçlara benzer olarak bu çalışmada da 5000 mcg/kg dozda ivermectin uygulanan dört köpekte belirlenen semptomların pupilla refleksi kaybı hariç 24 saat sonra kendiliğinden düzelmesi, Ankara civarındaki karışık ırk köpeklerde bu dozun tolere edilebileceğini, 10.000 mcg/kg sc dozun ise ölüme neden olabileceğini göstermiştir.

Bu araştırmada Tablo 1'de görüldüğü gibi enjeksiyon öncesi ve sonrası ortalama eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde belirlenen yükselme ($P > 0.05$) köpeklerin bir süre su içemelemei ve salivasyon artışı ile açıklanabilir. Tablo 2'de ortalama SGOT ve ALP düzeylerinde belirlenen dikkat çekici yükselmenin ($P > 0.05$) ise daha fazla sayıdaki olguda araştırılmasının uygun olacağı kanısına varıldı. Araştırmada ölen bir köpekte (10.000 mcg/kg) belirlenen otopsi bulguları Pulliam ve ark. 'nın (13) bulgularına uygunluk göstermektedir.

Bu araştırma sonuçlarına bakılarak Ankara civarındaki karışık ırk sokak köpeklerinde 5000 mcg/kg sc ivermectin enjeksiyonunun neden olduğu hafif veya orta şiddette toksikasyon belirtilerinin sağaltılmaksızın kendiliğinden iyileşebileceği, 10.000 mcg/kg sc dozun ise şiddetli toksikasyon belirtilerine ve ölüme neden olabileceği söylenebilir.

Kaynaklar

1. Anderson, D.L. and Robertson, E.L. (1982). *Activity of ivermectin against canine intestinal helminths*. Am. J. Vet. Res., 43: 1681-1683.
2. Barragry, T.B. (1987). *A review of the pharmacology and clinical uses of ivermectin*. Can. Vet. J., 28 (8): 512-517.
3. Blair, L.S., Malatesta, P.F. and Ewanciw, D.V. (1983). *Dose response study of ivermectin against Dirofilaria immitis microfilariae in dogs with naturally acquired infections*. Am. J. Vet. Res., 44 (3): 475-477.
4. Campbell, W.C. and Benz, G.W. (1984). *Ivermectin: a review of efficacy and safety*. J. Vet. Pharmacol. Therap., 7: 1-16.
5. Dinçer, Ş., Karaer, Z. ve Çakmak, A. (1987). *Köpek demodicosisinin amitraz ve ivermectin'le tedavisi üzerinde araştırmalar*. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 5. Ulusal Parazitoloji Kongresi Bildiri Özetleri.. Sayfa: 66-67.
6. Düzgüneş, D., Kesici, T. ve Gürbüz, T. (1983). *İstatistik Metodları, I*. A.Ü. Ziraat Fakültesi Yay. 861. Ders Kitabı: 229. A.Ü. Basımevi, Ankara.
7. Easby, S.K. (1984). *Ivermectin in the dog*. Vet. Rec., 115 (2): 45.
8. Hopkins, K.D., Marcella, K.L. and Strecker, A.E. (1990). *Ivermectin toxicosis in a dog*. JAVMA., 197 (1): 93-94.
9. Houston, D.M. (1987). *Ivermectin toxicity in small animals*. Can. Vet. J., 28 (1-2): 18.
10. Chiu, S.H.L., Miwa, G.T. and Rosegay, A. (1983). *The metabolism and tissue residue profiles of ivermectin*. Proceedings of the M.S.D. Agvet Symposium: "Recent developments in the control of animal parasites" XXII World Vet. Cong. Peth, Australia, pp. 56-97.
11. Paul, A.J., Tranquilli, W.J., Seward, R.L. and Todd, K.S. (1987). *Clinical observations in Collies given ivermectin orally*. Can. Vet. J., 28 (7): 398.
12. Preston, J.M. (1983). *Adverse reactions to unapproved applications*. Vet. Rec., 112 (12): 286.
13. Pulliam, J.D., Henry, R.T. and Steinberg, S.A. (1985). *Investigation ivermectin toxicity in Collies*. Vet. Med., 80 (6): 33-40.
14. Scheidt, V.J., Medleau, L., Seward, L., and Schwartzman, M.R. (1984). *An evaluation of ivermectin in the treatment of sarcoptic mange in dogs*. Am. J. Vet. Res., 45 (6): 1201-1202.

15. Seward, R.L., Blair, L.S., Plue, R.E. and Brokken, E.S. (1983). *The efficacy and safety of ivermectin in dogs*. Proceedings of the MSD Agvet Symposium: "Recent developments in the control of animal parasites" XXII World Vet. Cong. Peth. Australia pp. 259-262.
16. Sutherland, I.H. (1985). *Picrotoxin the antidote to ivermectin in dogs*. Vet. Rec., 116 (8): 223.
17. Svine, F., Plume, C. and Ansay, M. (1985). *Picrotoxin, the antidote to ivermectin in dogs*. Vet. Rec., 116 (7): 195-196.