

FARELERDE AMİTRAZ ZEHİRLENMESİNE İLİŞKİN ARAŞTIRMALAR: 1. AĞIZDAN AKUT ÖLDÜRÜCÜ DOZ-50 MİKTARININ BELİRLENMESİ VE ZEHİRLENMELERDE SAĞALTIM SEÇENEKLERİ

Ayhan FİLAZİ*

Sezai KAYA**

Cavit KUM***

Selim SETTİR***

Investigation of amitraz toxicosis in mice: 1. Assessment of the oral acute lethal dose-50 levels and therapeutic alternatives in toxicosis.

Summary: The purpose of this study was firstly to determine the oral acute LD₅₀ of amitraz in England strain mice depending on the sex and then to show the therapeutic alternatives in acute toxicosis with amitraz.

To determine the oral LD₅₀, technical amitraz standard, veterinary speciality (120 mg amitraz/ml) and the emulsion including amitraz 12.5% which was prepared by us, was used. By this way, the LD₅₀ levels of technical amitraz standard, veterinary speciality and the emulsion including amitraz 12.5% was calculator as 1487.5, 400.0 and 441.7 mg/kg b.w. in males, 1412.5, 283.3 and 312.5 mg/kg b.w. in females, respectively. For therapeutic trials, oral acute toxicosis was caused by veterinary speciality. It was administrated to male and female mice in the doses of 100, 250 and 750 mg/kg b.w.. An aqueous solution of yohimbine hydrochlorür, caffeine sodium benzoate and nikethamide-dyprophylline were used as antidote. As soon as the signs of toxicosis were seen, yohimbine hydrochlorür (1 mg/kg), caffeine (10 mg/kg) and nikethamide-dyprophylline (40 mg + 8 mg/kg) was administrated subcutaneously to each of them separately. Drugs were given 2 times per 6 hours in the first day, then 4 times per 12 hours for 2 days so 6 administrations were done.

At the end of this study, deads in mice were decreased or stopped by yohimbine hydrochlorür, but increased by caffeine and nikethamide-dyprophylline in all groups.

Key words: Amitraz, lethal dose, experimental poisoning, treatment, mice.

Özet: Bu çalışma, amitrazın İngiliz ırkı farelerde cinsiyete göre önce ağızdan akut öldürücü doz-50 (ÖD₅₀) miktarını belirlemek ve sonra amitrazla akut zehirlenmelerde sağaltım seçeneklerini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

Ağızdan akut ÖD₅₀ miktarını belirlemek için teknik amitraz standardı, 1 ml'de 120 mg amitraz içeren veteriner müstahzarı ve tarafımızdan hazırlanan %12.5 oranında amitraz içeren emülsiyon kullanıldı. Böylece, amitraz teknik standardı, veteriner müstahzarı ve %12.5 oranında amitraz içeren emülsiyonun akut ÖD₅₀ miktarları sırasıyla, erkeklerde 1487.5, 400.0 ve 441.7 mg/kg, dişilerde 1412.5, 283.3 and 312.5 mg/kg olarak hesaplandı. Sağaltım denemeleri için ağızdan akut

* Doç. Dr.: A. Ü. Veteriner Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, ANKARA/TÜRKİYE

** Prof. Dr.: A. Ü. Veteriner Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, ANKARA/TÜRKİYE

*** Araş. Gör.: ADÜ. Veteriner Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, AYDIN/TÜRKİYE

zehirlenmeye veteriner müstahzarı ile yol açıldı. İlaç erkek ve dişi farelere 100, 250 ve 750 mg/kg dozlarında verildi. Antidot olarak damıtık suyla hazırlanan yohimbin hidroklorür, kafein sodyum benzoat ve nikethamid-diprofilin kullanıldı. Zehirlenme belirtileri görüldüğünde, her birine ayrı ayrı olarak deri altı yolla, yohimbin hidroklorür (1 mg/kg), kafein (10 mg/kg) ve nikethamid-diprofilin (40 mg + 8 mg/kg) uygulandı. İlaçlar ilk gün 6 saat arayla 2 kez, sonra 2 gün süre ve 12 saat arayla 4 kez verildi; böylece toplam 6 uygulama yapıldı.

Sonuçta tüm gruplarda yohimbin hidroklorür'ün ölümleri azalttığı veya önlediği; kafein ve niketamid-diprofilin karışımının ise tersine artırdığı ortaya konulmuştur.

Anahtar kelimeler: Amitraz, öldürücü doz, deneysel zehirlenme, sağaltım, fare.

Giriş

Amitraz [N-N-di-(2,4-ksililiminometil) metil amin], bitki ve hayvanlarda akarısit, larvisit ve insektisit olarak kullanılan dimetilformamidin türevi bir bileşiktir (3). Amitraz insektlerde oktopamine duyarlı adenilat siklazı etkinleştirmek suretiyle etkisini gösterirken, memelilerdeki etki şekli tam olarak anlaşılamamıştır. Monoamin oksidazın etkinliğini hem in vitro hem de in vivo olarak engellemesine rağmen, bu etkisi akut zehirlenme durumlarında önemli değildir (1).

Amitrazın etkisini alfa-2-adrenerjik reseptörleri etkinleştirmek suretiyle gösterdiğine ilişkin bir çok bulgu vardır; farelerde besinlerin mide-bağırsak kanalından geçiş zamanını uzatması (11), ratlarda kalp hızında yavaşlama ve pupillerde genişlemeye (10) neden olması, köpeklerde mide-bağırsak hareketlerinde azalma ve kalp hızında yavaşlamaya yol açması (12) gibi yan etkilerinin alfa-2-adrenerjik reseptör antagonisti yohimbinle tersine çevrilmesi, ama alfa-1-adrenerjik reseptör antagonisti prazosinle önlenememesi bu görüşleri doğrular niteliktedir. Aynı şekilde, Hsu ve Lu tarafından yapılan bir araştırmada (11) farelerde amitraza bağlı olarak besin maddelerinin mide-bağırsak kanalından geçiş zamanının uzamasının beta-adrenerjik, dopaminerjik, serotonerjik, histaminerjik, kolinerjik, GABAerjik veya opiyaterjik reseptörlerle ilgisi olmadığı, bu etkinin sadece postsinaptik alfa-2-adrenerjik reseptörlerle ilgisi olduğu belirtilmiştir. Çevre yapıldakinin aksine, alfa-2-adrenerjik reseptörler beyin, kalp-damar merkezi ve Nervus tractus soliterii'de bulunan nöronlarda sinaps sonrası zarda bulunurlar; alfa-2-agonistleri bu reseptörleri etkileyerek, kalp-

damar merkezini baskı altına alırlar; böylece, merkezi sinir sisteminden dışarıya yönelik sempatik uyarı akışı azalır (18). Amitrazın zehirli etkisini oksidatif-fosforilasyon ve prostaglandin sentezini engellemek, yerel anestezi benzeri etki oluşturmak ve nöromuskuler iletimi bloke etmek şeklinde gösterdiğine ilişkin görüşler de vardır (2).

Amitraz ağızdan verildiğinde sindirim kanalından veya deriden iyi emilir; bu nedenle, zehirlenme riski fazladır (5,6,7,8). Yeteri miktarda alındığında, amitraz yatışma, merkezi sinir sisteminde baskılanma, kalp hızında yavaşlama, vücut ısısı ve kan basıncında düşme, mide-bağırsak kanalında aşırı gaz birikmesi, hareketlerinde azalma ve içeriğin geçişinin yavaşlaması, idrar artışı, kusma, iştahsızlık, pupillerde genişleme ve kan şekeri artışı gibi yan etkiler görülür (4,10,14,20). Sempatik sinirlerin presinaptik uçlarında bulunan alfa-2-adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile kalp hızında yavaşlama, postsinaptik reseptörlerin uyarılmasıyla da pupillerde genişleme oluşur. Kan basıncında düşme ve ısı azalması ise genellikle kalp hızında yavaşlamanın bir sonucu olarak şekillenmektedir (13).

Amitrazın yanlışlıkla yenilmesi veya banyo tarzında yüksek yoğunlukta kullanılması sonucu hayvanlarda bu tipten zehirlenme belirtileri görülebilir. Zehirlenme halinde yohimbin (9,14), tolazolin (14) ve atipamezol (15) gibi alfa-2-adrenerjik reseptör antagonistleri antidot olarak kullanılabilir. Ancak, bu ilaçların kolayca bulunamaması, amitraz zehirlenmesiyle karşı karşıya kalacak hekimleri zor durumda bırakmakta ve onları zorunlu olarak yalnızca destekleyici ve belirtilere yönelik sağaltıma yöneltmektedir.

Bu çalışmada, amitrazın farelerde cinsiyete göre önce ağızdan akut öldürücü doz-50 (ÖD₅₀) miktarının belirlenmesi ve sonra hekimin işini kolaylaştırmak için rahatlıkla bulunabilecek kafein ve niketamid-diprofilin gibi merkezi sinir sistemini doğrudan ve sempatik sinir sistemini dolaylı olarak uyandırabilen ilaçlarla değişik sağıaltım seçenekleri ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Materyal ve Metot

Hayvanlar: Çalışma 324 erkek ve 324 dişi olmak üzere toplam 648 adet sağılıklı beyaz İngiliz ırkı farelerde yapıldı. Fareler ayrı ayrı hassas bir şekilde tartıldı. ÖD₅₀'nin belirlenmesi için önce her birinde 72 dişi ve 72 erkek bulunan 3 ana gruba (Grup 1, 2 ve 3) ve bunlar da her birinde 12 dişi ve 12 erkek bulunan 18 alt gruba (Tablo 1) ayrıldı. Sağıaltım denemeleri için her birinde 36 dişi ve 36 erkek bulunan 3 ana gruba ve her grup da

kendi arasında her birinde 12 dişi ve 12 erkek bulunan 3 alt gruba bölündü.

İlaç: Çalışmada teknik amitraz standartı (% 97'lik), 1 ml'sinde 120 mg amitraz bulunan (Kenecid % 12.5 EC, formülasyonun amitraz içeriği Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında, kapillar kolon Gaz Kromatografisi ile belirlendi) veteriner müstahzarı ve tarafımızdan % 12.5 oranında amitraz içecek şekilde hazırlanan formülasyon (10 g'da 1.25 g amitraz, 0.5 g soya yağı, 2.5 g emulgin-162 ve 5.75 g ksilen) kullanıldı. Bunlar her fareye 0.3 ml miktarda verilecek şekilde dimetilsülfoksitle (Merck-802912) seyreltildi. Veteriner müstahzarı çözeltilerinin hazırlanmasında 120 mg/ml'lik amitraz yoğunluğu esas alındı İlaç çözeltileri mide sondası yardımıyla hayvanlara Tablo 1'de belirtilen dozlarda verildi Sağıaltım denemelerinde ise yohimbin hidroklorür, kafein ve niketamid-diprofilin kullanıldı.

Tablo 1. Hayvan grupları ve amitraz çözeltilerinin dozları

Table 1. Animal groups and doses of amitraz solutions

Hayvan Grupları		Doz, mg/kg
Grup 1 (Teknik amitraz)	1A	500
	1B	1000
	1C	1500
	1D	1800
	1E	2200
	1F	2500
Grup 2 (Veteriner Müstahzarı)	2A	50
	2B	100
	2C	250
	2D	500
	2E	750
	2F	1000
Grup 3 (Hazırlanan Formülasyon)	3A	50
	3B	100
	3C	250
	3D	500
	3E	750
	3F	1000

ÖD₅₀'nin belirlenmesi: İlaç çözeltilerinin uygulanmasını takiben, hayvanlar 1 hafta süreyle klinik belirtiler yönünden izlendi. Bu süre içinde ölen fareler

kaydedildi ve ağızdan ÖD₅₀ miktarı Behrens ve Karber yöntemine (17) göre aşağıdaki eşitlikle hesaplandı.

$$\text{ÖD}_{50} = \text{ÖD}_{100} - \frac{ab + \dots + ab}{n}$$

- Burada: a. Birbirini izleyen iki doz arasındaki farkı,
 b. Birbirini izleyen iki dozdan ileri gelen ölümlerin aritmetik ortalamasını,
 n. Her bir gruptaki hayvan sayısını göstermektedir.

Sağaltım denemeleri: Ağızdan akut zehirlenmeye veteriner müstahzarı ile yol açıldı. İlaç, mide sondası yardımıyla erkek ve dişi farelere 100, 250 ve 750 mg/kg dozlarında verildi. Antidot olarak damıtık suyla hazırlanan yohimbin hidroklorür, kafein ve nicketamid + diprofilin kullanıldı. Zehirlenme belirtileri görüldüğünde (5-30 dk sonra), her birine ayrı ayrı olarak DA yolla ve 0.1 ml hacim içerisinde, yohimbin hidroklorür (1 mg/kg), kafein (10 mg/kg) ve nicketamid + diprofilin (40 mg + 8 mg/kg) uygulandı. İlaçlar ilk gün 6

saat arayla 2 kez, sonra 2 gün süre ve 12 saat arayla 4 kez verildi; böylece, 6 uygulama yapıldı.

Bulgular

ÖD₅₀ ve zehirlenme belirtileri:

Amitraz teknik standardı, veteriner müstahzarı ve % 12.5 oranında amitraz içeren emülsiyonun farelerdeki ağızdan akut ÖD₅₀ miktarları, sırasıyla, erkeklerde 1487.5, 400.0 ve 441.7, dişilerde 1412.5, 283.3 ve 312.5 mg/kg amitraz (Tablo 2) olarak hesaplandı.

Tablo 2. Formülasyonların farelerde ağızdan akut ÖD₅₀ miktarları
 Table 2. Acute oral LD₅₀ levels of preparations in mice

Grup	Akut ÖD ₅₀ miktarı (mg/kg)	
	Erkek	Dişi
1 ¹	1487.5	1412.5
2 ²	400.0	283.3
3 ³	441.7	312.5

1. Amitraz teknik standardı verilen grup, 1. Group given amitraz standard

2. Veteriner müstahzarı verilen grup, 2. Group given veterinary speciality

3. % 12.5 amitraz içeren emülsiyon verilen grup, 3. Group given emulsion including amitraz 12.5%

Amitraz uygulamasını takiben bütün gruplarda 5 ile 30 dk sonra hareket bozuklukları, huzursuzluk ve yürümede bozuklukla (arka ayaklarda felç) kendini gösteren zehirlenme belirtileri gözlemlendi. 1A ve 1B alt gruplarında 2 saat sonra korku ve bir köşeye sinip kalma şeklinde kendini gösteren sakinlik hali belirdi. Bu belirtiler 1A grubunda 2-3 gün içerisinde kayboldu; ancak, bunlarda kabızlığın 5-6 gün kadar sürdüğü gözlemlendi. 1B, 1C ve 1D gruplarındaki bazı farelerin mide-bağırsaklarda gaz birikmesine bağlı olarak aşırı bir şekilde (2-3 katı) şiştiği ve daha sonra öldüğü tespit edildi. Ölümler 1B grubunda 3 gün, 1C grubunda 6 saat, 1D grubunda 2 saat, 1E grubunda 1 saat ve 1F grubunda ise 45 dk

içinde başladı ve son grupta bulunan farelerin hepsi de 6 saat içinde öldü.

İkinci ve üçüncü gruplarda ilaç uygulamasını takiben 5-15 dk içinde tüm alt gruplarda aşırı huzursuzluk ve solunum hızında artış görüldü. Şoka bağlı olarak solunum hızı artan ve karnından solunum yapmaya başlayan fareler 2-3 saat içerisinde öldü. 2A ve 3A gruplarında kabızlık hariç tüm belirtiler 2 gün içerisinde normale dönerken, kabızlık 4 gün sonra düzeldi. 2C, 2D, 2E, 3C, 3D ve 3E gruplarında ilaç verildikten 1.5-2 saat sonra bazı farelerin aşırı bir şekilde şiştiği görüldü. Ölümler 2B ve 3B'de 18 saat, 2C ve 3C'de 4 saat, 2D ve 3D'de 2 saat, 2E ve 3E'de 1 saat ve 2F ve 3F'de 30 dk içinde başladı ve 4 günde sona erdi.

Zehirlenmenin sağaltımı: Ağızdan akut zehirlenmelerde yohimbin hidroklorür, kafein ve niketamid-diprofilin ile yapılan sağaltım denemelerinin sonuçları Tablo 3, 4 ve 5'te verilmiştir. Buna göre, sağaltım uygulanmayan ve sadece 100 mg/kg amitraz

verilen kontrol grubunda 2 erkek ve 4 dişi ölümler yohimbin hidroklorür verilen farelerde hiç ölüm olmamış, kafein ile sağaltılanlardan 4 erkek ve 4 dişi; niketamid-diprofilin karışımıyla sağaltılanlardan da 6 erkek ve 7 dişi fare ölmüştür (Tablo 3).

Tablo 3. 100 mg/kg dozla zehirlenme oluşturulmuş farelerde sağaltıma rağmen iyileşmeyip ölen fare sayısı
Table 3. Dead mice number in spite of cure in mice that were poisoned by 100 mg/kg b.w. amitraz.

Grup ¹	Erkek	Dişi
Kontrol	2	4
Yohimbin hidroklorür	0	0
Kafein	4	4
Niketamid-diprofilin	6	7

1. Kontrol grubuna sadece 100 mg/kg amitraz uygulandı

1. Only 100 mg/kg b.w. amitraz was given to the control group

Sağaltım uygulanmayan ve sadece 250 mg/kg amitraz verilen kontrol grubunda 5 erkek ve 6 dişi fare ölümler, yohimbin hidroklorür verilen farelerde 2 erkek ve 2 dişi;

kafein uygulananlarda 7 erkek ve 8 dişi; niketamid-diprofilin karışımı verilenlerde 9 erkek ve 10 dişi fare ölmüştür (Tablo 4).

Tablo 4. 250 mg/kg dozla zehirlenme oluşturulmuş farelerde sağaltıma rağmen iyileşmeyip ölen fare sayısı
Table 4. Dead mice number in spite of cure in mice that were poisoned by 250 mg/kg b.w. amitraz.

Grup ¹	Erkek	Dişi
Kontrol	5	6
Yohimbin hidroklorür	2	2
Kafein	7	8
Niketamid-diprofilin	9	10

1. Kontrol grubuna sadece 250 mg/kg amitraz uygulandı

1. Only 250 mg/kg b.w. amitraz was given to the control group

Sağaltım uygulanmayan ve sadece 750 mg/kg amitraz verilen kontrol grubunda 10 erkek ve 12 dişi fare ölümler, yohimbin hidroklorür verilen erkek farelerin 8'i ve

dişilerin de 9'u, kafein, niketamid-diprofilin karışımı uygulanan farelerin ise hepsi ölmüştür (Tablo 5).

Tablo 5. 750 mg/kg dozla zehirlenme oluşturulmuş farelerde sağaltıma rağmen iyileşmeyip ölen fare sayısı
Table 5. Dead mice number in spite of cure in mice that were poisoned by 750 mg/kg b.w. amitraz.

Grup ¹	Erkek	Dişi
Kontrol	10	12
Yohimbin hidroklorür	8	9
Kafein	12	12
Niketamid-diprofilin	12	12

1. Kontrol grubuna sadece 750 mg/kg amitraz uygulandı

1. Only 750 mg/kg b.w. amitraz was given to the control group

Tartışma ve Sonuç

Çalışmada amitraz teknik standardının ağızdan $ÖD_{50}$ miktarının erkek farelerde 1487.5 mg/kg ve dişilerde 1412.5 mg/kg olduğu ve akut zehirlilik bakımından aralarında fark olmadığı ortaya konulmuştur. Bu yönden Worting tarafından (23) bildirilen değerlerden (farelerde $ÖD_{50} >1600$ mg/kg) önemli ölçüde ayırım göstermiştir. Bu durumun denemede kullanılan farelerin yaşı, ırkı, beslenme şekli, kalıtım ve çevreyle ilgili faktörlerden ileri geldiği sanılmaktadır.

Teknik amitrazın zehirliliğini veteriner müstahzarı ile karşılaştırmak için yapılan incelemede, veteriner müstahzarının farelerde ağızdan zehirliliğinin çok daha fazla olduğu (Tablo 2) anlaşılmıştır; yani, amitraz teknik halde az zehirli iken (Dünya Sağlık Örgütü Sınıf III) formülasyon halinde zehirliliği orta dereceye (DSÖ Sınıf II) artmıştır (22). Soya yağı ve emülgatörün zehirliliğinin olmaması, amitrazın zehirliliğini ksilenin artırdığını akla getirmektedir. Yalnız, ksilen de fazla zehirli bir madde değildir; ratlarda ağızdan $ÖD_{50}$ miktarı 4.9-7.7 ml/kg arasında değişir (19,22). Böylece gerek veteriner müstahzarı ve gerekse tarafımızdan hazırlanan formülasyonun zehirliliğinin fazla olmasının nedeni, formülasyona katılan ksilenin, amitrazın sindirim kanalından emilmesini artırmasından ileri geldiği sanılmaktadır. Ayrıca, burada dişilerin duyarlılığının daha fazla olduğu da (yaklaşık %30) belirlenmiştir. Teknik amitrazın tek başına kullanıldığında, böyle bir farkın olmaması, duyarlılık farkının formülasyona katılan çözücü ve yardımcı maddelerden ileri geldiğini göstermektedir. Ayrıca yapılan bir çalışmada ksilenin böbrekler üzerine olan zehirliliğinin dişilerde erkeklerden daha fazla olduğu ortaya konulmuştur (16). Bu da ksilenle beraber verilen amitrazın dişilerde erkeklerden neden daha fazla zehirleyici olduğunu açıklamaya yardımcı olur.

Çalışmanın önemli amaçlarından birisi de amitrazla akut zehirlenmenin sağaltımıdır. Alfa-2-adrenerjik reseptörler, merkezi sinir sistemi (MSS) ve kalp-damar merkezindeki sinapslarda post-sinaptik alanda; çevresel adrenerjik yapılarda ise pre-sinaptik sinir

uçlarında bulunurlar. Bunlardan, MSS'ndeki reseptörlerin uyarılması merkezden çevreye yönelik sempatik uyarı akışını, çevresel reseptörlerin uyarılması da noradrenalin salıverilmesini azaltır; böylece, iki durumda da sempatomimetik etki oluşur (18). Bu durumda, sempatomimetik etki oluşturabilecek maddelerin amitrazla zehirlenme halinde klinik belirtileri ve ölümü tersine çevirebileceği düşünülmüştür. Bunun için farklı dozlarda oluşturulan zehirlenmelerin sağaltımı için yohimbin hidroklorür, kafein sodyum benzoat ve niketamid-diprofilin karışımı kullanılmıştır. Tüm gruplarda alfa-2-adrenerjik reseptör antagonisti olan yohimbin hidroklorürün ölümleri azalttığı veya önlediği; kafein ve niketamid-diprofilin karışımının ise tersine artırdığı ortaya konulmuştur. Nitekim, bir çok araştırmacı tarafından yohimbinin antidotal etkinliği gösterilmiştir; Hovda ve McManus (9) köpeklerde klinik amitraz zehirlenmesini, Hsu ve McNeel (12) deneysel olarak köpeklerde amitrazın yol açtığı kalp atım hızındaki azalma ile sindirim kanalındaki durgunluğu ve Hsu ve Hopper (13) yine deneysel olarak köpeklerde amitrazın neden olduğu MSS'ndeki baskılanmayı ve kalp atım hızındaki azalmayı yohimbin hidroklorür ile tedavi etmeyi başarmışlardır.

Akut amitraz zehirlenmesinde kullanılacak farklı bir sağaltım seçeneği ortaya koymak amacıyla yapılan bir çalışmada ise Turnbull (21), ratlarda önce ağızdan $ÖD_{80}$ miktarında amitraz ve ksilen içeren bir ürün vererek zehirlenme oluşturmuş ve daha sonra niketamidle sağaltım uygulamaya çalışmıştır. Ancak bu çalışmada da ortaya konulduğu gibi niketamidin akut amitraz zehirlenmesinde zehirlenme belirtilerini veya ölümleri azaltmadığı belirlenmiştir.

Sonuçta bu çalışmada MSS'ni doğrudan ve sempatik sinir sistemini dolaylı olarak uyarabilir ilaçlar olan kafein ve niketamid-diprofilinin antidotal etkiden öteye, ölümleri artırdığı ortaya konulmuştur. Buna karşılık, α_2 -adrenerjik reseptör blokörü bir madde olan yohimbin hidroklorürün amitrazla zehirlenmelerin sağaltımında son derece etkili olduğu anlaşılmıştır.

Kaynaklar

1. Boyes, W.K. et al. (1985) *Monoamine oxidase inhibition cannot account for changes in visual evoked potentials produced by chlordimeform*. *Neuropharmacol*, **24**,853-860.
2. Costa, L.G. et al. (1988) *Alpha₂-adrenoreceptors as a target for formamidine pesticides: in vitro and in vivo studies in mice*. *Toxicol Appl Pharmacol*, **93**,319-328.
3. Crofton, K.M. et al. (1989) *Acute effects of amitraz on the acoustic startle response and motor activity*. *Pestic Sci*, **27**,1-11.
4. Cullen, L.K., Reynoldson, J.A. (1987) *Cardiovascular and respiratory effects of the acaricide amitraz*. *J Vet Pharmacol Therap*, **10**,134-143.
5. Folz, S.D. et al. (1984a) *Clinical evaluation of amitraz as a treatment for canine demodicosis*. *Veterinary Parasitol*, **16**,335-341.
6. Folz, S.D. et al. (1984b) *Clinical evaluation of amitraz for treatment of canine scabies*. *Modern Vet Prac*, **65**, 597-600.
7. Grossman, M.R. (1993) *Amitraz toxicosis associated with ingestion of an acaricide collar in a dog*. *JAVMA*, **203**, 55.
8. Gunaratnam, P. et al. (1983) *A study of amitraz toxicity in cats*. *Aust Vet J*, **60**, 278-279.
9. Hovda, L.R., McManus, A.C. (1993) *Yohimbine for treatment of amitraz poisoning in dogs*. *Vet Hum Toxicol*, **35**, 329.
10. Hsu, W.H., Kakuk, T.J. (1984) *Effect of amitraz and chlordimeform on heart rate and pupil diameter in rats: mediated by α_2 - adrenoreceptors*. *Toxicol Appl Pharmacol*, **73**, 411-415.
11. Hsu, W.H., Lu, Z.X. (1984) *Amitraz-induced delay of gastrointestinal transit in mice: mediated by α_2 -adrenergic receptors*. *Drug Dev Res*, **4**, 655-660.
12. Hsu, W.H., McNeel, S. (1985) *Amitraz-induced prolongation of gastrointestinal transit and bradycardia in dogs and their antagonism by yohimbine: preliminary study*. *Drug Chem Toxicol*, **8**, 239-253.
13. Hsu, W.H., Hopper, D.L. (1986) *Effect of yohimbine on amitraz-induced CNS depression and bradycardia in dogs*. *J Toxicol Environ Health*, **18**, 423-429.
14. Hsu, W.H. et al. (1986) *Effect of amitraz on heart rate and aortic blood pressure in conscious dogs: influence of atropine, prazosin, tolazoline and yohimbine*. *Toxicol Appl Pharmacol*, **84**, 418-422.
15. Hugnet, C. et al. (1995) *Amitraz poisoning in dog: atipamezole treatment*. *Revue Med*, **146**, 85-88.
16. Jones, R.D. (1990) *Xylene / amitraz: a pharmacologic review and profile*. *Vet Hum Toxicol* **32**,446-448.
17. Kaya, S. (1995) *Doz ve Etki İlişkisi*. 15-17. Alınmıştır:S.Kaya (Ed): Veteriner Klinik Toksikoloji. Medisan Yayın Serisi No:21, Ankara.
18. Kaya, S., Pirinççi, İ. (1997) *Otonom Sinir Sistemi İlaçlarına Giriş*. 255-279. Alınmıştır: S.Kaya, İ.Pirinççi, A.Bilgili (Ed.): Veteriner Uygulamalı Farmakoloji. Cilt 1. Medisan Yayın Serisi No:27, Ankara.
19. Kimura, E.T. et al. (1971) *Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvent*. *Toxicol Appl Pharmacol*, **19**, 699-704.
20. Pascoe, A.L., Reynoldson, J.A. (1986) *The cardiac effects of amitraz in the guinea-pig in vivo and in vitro*. *Comp Biochem Physiol*, **83C**, 413-417.
21. Turnbull, G.J. (1983) *Animal studies on the treatment of poisoning by amitraz (a formamidine pesticide) and xylene*. *Hum Toxicol*, **2**, 579-586.
22. Windholz, M. (1983) *The Merck Index*. 1447. Published by Merck Co. Inc., Rahway, N.J., USA.
23. Worthing, C.R. (1991) *The Pesticide Manual*. 28-29. 9th Ed. Published by The British Crop. Protection Council.

Not: Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde katkılarını esirgemeyen Tay İlaç Şti'ne teşekkür ederiz.

Yazışma Adresi :

Doç. Dr. Ayhan FİLAZİ

A.Ü. Veteriner Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı, Dışkapı/ANKARA/TÜRKİYE

Tel: 0-312-317 03 15/435

E-mail: filazi@veterinary.ankara.edu.tr