

TAVUKLARDA İVERMEKTİN VE KLORPRİFOSUN TOKSİKOLOJİK ETKİLEŞİM ÖZELLİKLERİ ÜZERİNDE DENEYSEL ARAŞTIRMALAR

Hülya Sağmanlıgil¹

The Experimental Studies On The Properties Of Toxicological Interaction Between Ivermectin And Chlorpyrifos In The Hens.

Summary: *In this research some experimental studies were carried out to find probable interactions between ivermectin and chlorpyrifos (organophosphorous insecticide) and the resulting effects on various enzymes, glucose, urea, creatinine and blood parameters.*

The experiments were performed on 100 mice and 30 hens. The drugs were administered to the mice orally and subcutaneous routes and then death rates were determined in 24 hours. LD₅₀ doses were calculated according to the Behrens-Karber's Method. LD₅₀ dose of chlorpyrifos was found as 113 mg/kg. Following the subcutaneous administration of ivermectin at the therapeutic dose (0.2 mg/kg), oral LD₅₀ dose of chlorpyrifos was recalculated to find the changes which might occur at LD₅₀ dose. LD₅₀ dose of chlorpyrifos was determined as 92.5 mg/kg. There were not any important changes at LD₅₀ dose.

The drugs were applied to the hens by subcutaneous or intraperitoneal route in single and one after the other. It was found that ivermectin did not cause any significant ChE, SGPT, LDH, glucose, creatinine, sedimentation, hemoglobin, hematocrit, total leucocyte and total erythrocyte. Ivermectin caused a slight increase in SGOT and in urea values whereas a slight decrease was observed in ALP.

Chlorpyrifos inhibited the cholinesterase enzyme, approximately at the rate of 73 per cent. It caused important increases at the liver enzymes (SGOT, SGPT, LDH and ALP), urea and total leucocyte but it did not cause any significant change on glucose, creatinine and sedimentation. The decrease of erythrocyte, hemoglobin and hematocrit level indicates the occurrence of a hypoplastic anemia. A 15 per cent elevation at the total leucocyte level was found which indicated that the leucocytosis was developed due to an acute poisoning.

After the application of chlorpyrifos in single and with ivermectin increases on SGOT level were determined. However, no significant changes in relation to SGPT, LDH, ALP, glucose, urea, creatinine and blood parameters was encountered.

1:Yrd. Doç.Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Bilim Dalı, Van- TÜRKİYE

Özet: Bu araştırmada ivermektin ve klorprifos (organik fosforlu insektisit) arasında oluşabilecek etkileşimi ve çeşitli enzimler ,glikoz, üre, kreatinin ve kan parametreleri üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla deneysel çalışmalar yapıldı.

alışmalar 100 fare ve 30 tavuk üzerinde yapıldı.İlaçlar, farelere ağız yolu,deri altı yolla uygulanarak 24 saat içindeki ölümler oranları saptandı. LD₅₀ dozları ,Behrens-Karber yöntemine göre hesaplandı. Klorprifos LD₅₀ dozu 113 mg/kg olarak bulundu. LD₅₀ dozunda meydana gelebilecek değişimi belirlemek için ivermektinin subkutan olarak sağıtım dozunda (0.2 mg/kg) verilmesinden sonra klorprifos ağız yoluyla uygulanarak LD₅₀ dozu yeniden hesaplandı. Klorprifos LD₅₀ dozu 92.5 mg/kg olarak belirlendi. LD₅₀ dozundaki değişim önemli bulunmadı.

İlaçlar tavuklara yalnız başına ve birbiri ardı sıra deri altı ve periton içi uygulandı.İvermektinin ChE, SGPT, LDH, glikoz, sedimentasyon, hemoglobin, hematokrit ve total lökosit, total eritrosit değerlerinde değişiklik yapmadığı ; SGOT ve üre değerlerinde hafif artma, ALP değerlerinde hafif azalma yaptığı belirlendi. Klorprifosun kolinesteraz enzim düzeyi üzerinde % 73 inhibisyon yaptığı ve SGOT SGPT,LDH,ALP enzim düzeylerinde ,üre ve total lökosit değerlerinde önemli bir artışa neden olurken glikoz ve sedimentasyon değerlerinde belirgin bir değişiklik yapmadığı belirlendi Hemoglobin, hematokrit ve total eritrosit değerlerindeki azalma ile hipoplastik bir aneminin meydana geldiği anlaşılmaktadır.Total lökosit sayısında % 15 oranındaki artış akut zehirlenme sonucunda lökositozisin geliştiğine işaret etmektedir.

Klorprifosun tek başına ve ivermektinle birlikte verilmesi sonucunda SGOT düzeyinde artış saptandı. Buna karşın SGPT, LDH,ALP, glikoz, üre, kreatinin ve kan parametrelerinde anlamlı bir değişiklik bulunmadı.

Giriş

Avermektinler ilk kez Japonya' da topraktan izole edilen Streptomyces avermitilis' in miselyumlarından elde edilmiştir (38). Sekiz bileşikten oluşan avermektinler, makrosiklik lakton türevleri olarak identifiye edilmiştir. İvermektin birçok ölkede evcil hayvanların iç ve dış parazitlerine karşı kullanılmaktadır (9, 38). İvermektin antelmintik etkisini nöromusküler iletimi bloke edip, parazitlerin hareketlerini engelleyerek gösterir. İvermektinin B_{1a} komponenti, sinir sistemi sinaptozomlarından gamma-amino bütirik asidin (GABA) salıverilmesini artırır . GABA'nın artışı, postsinaptik hücrelerde hiperpolarizasyona neden olur. Bu durum impulsun postsinaptik nöronlara geçişini engeller ve kasların kasılması için gerekli sinirsel iletimi güçleştirir.Sonuçta kas hücreleri kontraksiyon yapamaz, parazitler fel olur ve elimine edilirler (13,17,36).

Memelilerde GABA-erjik nöronlar yalnız santral sinir sisteminde bulunur. İvermektinin kan beyin engelini aşıp santral sinir sistemine ve bundan dolayı GABA üzerinde etkili olamadığı öne sürölmektedir (12).

İvermektin; rat, fare, köpek koyun,sığır ve gebe hayvanlara verilerek toksisite çalışmaları yapılmış, sonuçta oldukça güvenilir bulunmuştur. (13,15,25,26). Buna karşın Collie ırkı köpeklerde hem yüksek dozda kullanımı , hem de tür duyarlılığına bağlı olarak , toksik belirtiler gözlenmiştir (34,45) .

İvermektinin koyunlarda (29), keçilerde (2), atlarda (21), sığırlarda (11), domuzlarda (18) köpeklerde (41) ve kanatlılarda (39) çeşitli nematod, artropod ve insektlere karşı yüksek bir etkinliğe sahip olduğu ortaya konulmuştur.

Organik fosforlu insektisitlerin genel formülleri 1937' de Schrader tarafından ortaya konulmuştur. İnsektisit ve akarisit aktiviteleri yüksek olan organik fosforlu insektisitler başlıca fosforik, tiyofosforik ve ditiyofosforik asit esterlerini içerir . Veteriner hekimliğinde antel mintik ve sistemik insektisit olarak geniş bir uygulama alanına sahiptir (24).

Klorprifos (0,0-diethyl- 0 (3,5,6- trichloro- 2 pyridyl)- phosporothioate) sinek, sivrisinek, hamam böceği ve ayrıca koyun, sığır ve domuzların ektoparazitlerinin kontrolü için kullanılan birçok bileşiğin aktif komponentini oluşturur. Aynı zamanda ticari ya da süs eşyası yapımında kullanılan kereste türlerinde beyaz karıncaların kontrolü için klorlu hidrokarbonların (aldrin, dieldrin vs.) yerine geçebilen etkili bir maddedir (4).

Klorprifos (organik fosforlu insektisit) temas ve mide zehiri olarak etkir. Dış parazitlerde ve konakçı organizmasında kolinesteraz enzimiyle birleşerek ve onu inhibe etmek suretiyle etkisini gösterir (32). Organik fosforlu insektisitler insan ve hayvanlarda asetilkolini parçalayan Asetilkolinesterazın etkinliğini dönüşümsüz biçimde engelleyip vücutta nöromusküler kavşaklarda , düz kas, kalp kası ve postganglionik parasempatik sinir uçlarında, tüm otonomik gangliyonlarda ve merkezi sinir sistemindeki kolinerjik sinapslarda asetilkolin birikimine yol açarak zehirlenmeye neden olur. Organik fosforlu insektisitler tarafından postsinaptik membranlardaki muskarinik ve nikotinik reseptörlerin uyarılması sonucunda, zehirlenen hayvanlarda muskarinik ,nikotinik ve santral etkiler görülür (3). Organik fosforlu insektisitlerle zehirlenmelere kanatlılar, bütün sıcak kanlı hayvanlar ve insanlar duyarlıdır.Organik fosforlu insektisitlerin toksisitesini birçok kimyasal ve fizyolojik faktör , ısı, ilacın dozu verilme yolu , diğer kimyasal maddelerle birlikte kullanımı etkiler (1) .

Tavuklarda toksinlerin ve zehirlerin alınması ile ilgili hastalıklar diğer hastalıklara oranla daha az görülür. Bununla beraber tedavi amacıyla kullanılan birçok madde, büyüme ilaçları yanlış doze edilir, bilinçli ya da bilinçsizce bir arada kullanılırsa zehirlenmeye neden olur (7) .

Hastalıkların birçoğunda tek bir ilaçla sağtım mümkün olmadığından ilaçların bir arada uygulanması zorunluluğu doğmaktadır.Bazen birden fazla ilacın bir arada kullanılması durumunda birbiriyle etkileşebildikleri görülmektedir.Bunlar sonucunda ilaçların etkisinde azalma ya da artma yönünde bir değişim olabilmektedir.

Etkileşimler vücut içinde ya da vücut dışında olabilir. Vücut içinde olan etkileşimler aynı yönde etkileşimler(sinerjizm, sumasyon ve potansiyalizasyon) ve

aksi yönde etkileşimler (kimyasal, farmakolojik ve fizyolojik antagonizma) olmak üzere tanımlanır (14).

Bu araştırmanın amacı ivermektin ve klorprifosun tavukların daha geniş anlamıyla evcil hayvanların iç ve dış parazitlerine karşı yalnız ya da birlikte kullanılmaları durumunda etkilerinde meydana gelebilecek değişiklikleri toksikolojik etkileşim yönünden deneysel olarak incelemek ve aynı zamanda evcil hayvanlarda bu ilaçların etkileri ve etkileşimleri sonucunda karaciğer enzimleri ile kolinesteraz enzim düzeyi, kan glikoz düzeyi , üre, kreatinin ve kan parametreleri bakımından oluşabilecek değişimleri belirlemektir.

Materyal ve Metot

Deney hayvanları: Araştırmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nden sağlanan , inbred yetiştirilmiş Mus Musculus Swiss- albino -B jenerasyon bireylerinden toplam 100 fare ve Y.Y.Ü Veteriner Fakültesi çiftliğinde yetiştirilen yumurtacı hibrit 30 adet tavuk kullanıldı.

Aygıtlar:Fotometre (Mannheim, Boehringer 4010), otoanalizör (super 2818 mitsubishi CO) santrifüj (Nüve NF 815, 4000 devir), westergreen sedimentasyon sehpası, sahli hemoglobinomeresi (hemometre), mikroskop (rikon), thoma sayma lamı, lökosit ve eritrosit sulandırma pipetleri, sedimentasyon ve hemotokrit pipetleri, anjio-ket, No.18, plastik enjektörler; 1 ml., 2ml.

Ayırarlar ve kimyasal maddeler: Asetik asit çözeltisi : (0.02 N) , sodyum klorür (% 0.9) , sodyum fosfat tampon çözeltisi (pH 7.8), nitrofenol indikatörü, asetilkolin klorür (sigma ,A 6625; %15 çözeltisi), Sclavo'un glutamik oksalasetik transaminaz (GOT), glutamik piruvik transaminaz (GPT), laktik dehidrojenaz (LDH), Alkalen fosfataz (ALP), glikoz, üre ve kreatinin, test kombinasyonları , sodyum sitrat(% 3.8), hidroklorik asit (% 0.01 N), Türk ve Hayem sulandırma ayırarları.

İlaçlar:İvermektin' in (MSD, İvomec flakon, Topkim) %1 injeksiyonluk çözeltisi tavuklarda kullanıldı. Farelerde LD₅₀ belirlenmesi için propilen glikol' de % 0.002 çözeltisi hazırlandı. Klorprifos (Teknik madde, Koruma Tarım) farelerde LD₅₀ belirlenmesi için mısır özü yağında % 3.7 derişimde hazırlandı.Klorprifos emülsiyon (Korban -50 em,Koruma Tarım) tavuklarda kullanılmak üzere emülsiyonu hazırlandı.

Farelerde LD₅₀ doz belirlenmesi ve etkileşim çalışmaları : LD₅₀ belirlenmesinde kullanılacak doz aralıklarını saptamak amacıyla ön deneyler yapıldı.Fareler beş erkek ve beş dişi olmak üzere, her birinde onar fare bulunan gruplara ayrılarak ilaçlar önceden kararlaştırılan doz aralıklarında farelere ağız yolu ve deri altı uygulanarak 24 saat içindeki ölüm oranları belirlendi. LD₅₀ dozları Behrens- Karber'in (10) bildirdiği yöntemle göre hesaplandı.Her ilaç uygulaması için 10 fare kontrol grubu olarak bırakıldı ve farelere ağız yoluyla mısır özü yağı verildi. İvermektinin LD₅₀ dozu daha önceki çalışmamızda (40) belirlediğimiz değer kabul edildi. Klorprifos 25- 225 mg/kg arasındaki dozlarda ağız yoluyla uygulanarak LD₅₀ dozu bulundu.

İlaçların farelerdeki etkileşimlerinin LD₅₀ dozlarında meydana getirebileceği değişimlerle ortaya konulması amacıyla ivermektin ve klorprifos birbirini izleyecek şekilde verildi. LD₅₀ dozunda meydana gelebilecek değişimi belirlemek için ivermektin subletal veya sağıtım dozunda (200 mcg/kg), klorprifos ise ivermektinin emilme süresi kadar beklenildikten sonra LD₅₀ doz belirleme çalışmalarında kullanılan doz aralıklarında uygulanarak, klorprifosun LD₅₀ dozu yeniden hesaplandı. Klorprifosun yalnız başına uygulanmasıyla bulunan LD₅₀ dozları karşılaştırılarak toksisitelerinde artma ya da azalma yönünde bir değişim olup olmadığı belirlendi.

Tavuklarda yapılan çalışmalar: İvermektinin ve klorprifosun yalnız başına veya birbiri ardı sıra kullanımı sonucunda, farmakolojik ve toksikolojik etkileri ve etkileşimleri dolayısıyla tavuklarda, glikoz, üre, kreatinin ve çeşitli enzim düzeyleri ile klinik kan tablosunda oluşabilecek değişimler üzerinde çalışmalar yapıldı. Her bir ilaç uygulaması için on tavuk kullanıldı. İlaçlar hazır preparatlardan emülsiyon tarzında hazırlanıp tavukların canlı ağırlığına göre hesaplanarak uygulandı. İvermektin deri altı yolla maksimal sağıtım dozunda (0.4 mg/kg) verildikten sonra; klorprifos 50 mg/kg subletal dozda dozda periton içi uygulandı. İlaçlar verilmeden önce (0 saatte) ve verildikten sonra 4. ve 24. saatlerde kan alınarak analizler yapıldı. Kan örnekleri tavuğun kanatından v. brachialis ve v. axillaris' ten sitratlı ve sitratsız olarak iki ayrı tüpe alındı. Kan örnekleri alınırken 2 cc kan için 0.4 cc % 3.8 sodyum sitrat konuldu (28). Sitratsız kan örnekleride pıhtılaşmak üzere oda derecesinde bırakıldı. Daha sonra santrifüj edilerek serumları ayrıldı. İlaç uygulamasından önce alınan kan örnekleri kontrol grubu olarak kullanıldı.

Kolinesteraz enzim aktivitesi ölçümünde fotometrik yöntem (37), serum enzim aktivitesi ölçümü için 0.02 N asetik asit çözeltisi, % 0.9 sodyum klorür, damıtık su, nitrofenol (0.1 M sodyum fosfat tamponunda) ve asetilkolin klorür kullanıldı. Serumlar oda derecesinde 30 dk. bekletildikten sonra fotometre ile 405 nm dalga boyunda okunan değerler, bilgisayarda linear regression analizi ile U/ml olarak belirlendi.

SGOT, SGPT, LDH, ALP, glikoz, üre ve kreatinin, değerleri için serumlar bekletilmeksizin Scavo GOT, GPT, LDH, ALP, glikoz, üre kreatinin test kombinasyonları kullanılarak kinetik yöntemle göre otoanalizör'de GOT, GPT, üre 340-407 nm (22, 43), LDH 340-480 nm (6), ALP 407-507 nm (20), glikoz 507-597 nm (19), kreatinin 507-659 nm (23), dalga boyunda spektrofotometrik olarak okundu.

Alınan sitratlı kanda sedimentasyon, hemoglobin, hematokrit, total eritrosit ve lökosit sayımları bildirilen metodlara göre (42) belirlendi. Sedimentasyon Westergreen sedimentasyon sehpası kullanılarak 1. saatte alyuvarların çökme hızı 45 eğik mm/saat olarak saptandı. Hemoglobin Sahli hemoglobinometre'sinde gr/100 cc olarak okundu. Hematokrit heparinli mikrohematokrit borular 3/4 oranında kanla doldurulup 5 dakika santrifüj (Hettich, Mikro model) edilerek mikrohematokrit değerleri bulundu. Lökosit ve eritrosit değerleri için Thoma sayma lamı kullanılarak sayımlar yapıldı.

İlaç uygulanmadan önce (0 saatte) ve uygulandıktan sonra 4. ve 24. saatlerde alınan analiz sonuçlarının istatistik değerlendirilmesi yapıldı. Ortalama değerler (x), gruplar içerisinde ve gruplar arasındaki farklılıkların önemi (F) ve ortalamaların standart hataları minitab istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Gruplar arası farklılığın önemli çıktığı durumlarda "Duncan testi" yapılarak grup ortalamaları arasındaki farklılıklar araştırılıp önemlilik düzeyleri belirlendi. (5)

Bulgular

Tavuklarda yapılan çalışmalardan elde edilen analiz sonuçları ile çeşitli kaynaklara göre tavuklar için bildirilen normal değerler sırasıyla Tablo 1-14' de sunulmuştur.

Kolinesteraz (ChE) aktivitesi: İvermektin uygulanan gruplarda serum kolinesteraz (ChE) inhibisyonu görülmedi. Klorprifos uygulanan grupta sırası ile 4. ve 24. saatlerde alınan kan örneklerinde % 50 , % 73 oranında bir inhibisyon belirlendi. İvermektin ve klorprifosun bir arada uygulandığı grupta 4. ve 24. saatlerde % 47 ve % 72 oranında kolinesteraz inhibisyonu saptandı. 24. saatlerde inhibisyon oranında artış olduğu gözlemlendi. Kontrol grupları ile 4.ve 24. saatteki kolinesteraz değerleri karşılaştırıldığında aralarındaki farklar $P < 0.01$ düzeyinde istatistik olarak da önemli bulundu (Tablo 1).

Serum glutamik oksalasetik transaminaz (SGOT) : İvermektin uygulanmasından sonra 4. ve 24. saatlerde % 22 ve % 18 oranında hafif bir artış olduğu gözlemlendi. klorprifos uygulanan grupta 4. ve 24. saatlerdeki SGOT değerleri kontrol değerlerine oranla çok yüksek bulundu yaklaşık % 70 oranında bir artış belirlendi. Klorprifos ve ivermektinin birlikte verildiği grubun SGOT değerleri ile tek başına verilen grupların değerleri karşılaştırıldığında daha fazla bir oranda artış olduğu ve bu artışların 4. saatte % 120 , 24. saatte % 126 olduğu belirlendi ($P < 0.01$) (Tablo 2).

Serum glutamik piruvik transaminaz (SGPT) ve Laktik dehidrojenaz (LDH) : İvermektin uygulanan grupta SGPT ve LDH değerlerinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında artma ya da azalma şeklinde görülen değişiklikler önemli bulunmadı.

Klorprifosun tek başına ve ivermektinle birlikte uygulandığı gruplarda 4.ve 24. saatlerde önemli düzeyde SGPT ve LDH artışı belirlendi .Kombine uygulanan gruplardaki artış oranı tek başına verilen gruptaki değerlerden fazla bulundu (Tablo 3 ve 4).

Alkalen Fosfataz (ALP): İvermektin verilen grupta 4. ve 24. saatlerde azalma , klorprifosun tek başına ve ivermektinle birlikte verildiği gruplarda ise artma saptandı ($P < 0.01$) (Tablo 5).

Glikoz: Tüm grupların glikoz değerlerinde görülen hafif artış istatistik olarak önemli bulunmadı (Tablo 6).

Üre: Tüm grupların üre değerlerinde kontrole oranla 4. ve 24. saatlerde artma gözlemlendi. ($P < 0.01$) (Tablo 7).

Tablo 1. İlaçların verilmeden önce ve sonra alınan kan örneklerinde bulunan en düşük, en yüksek ve ortalama kolinesteraz değerleri (IU/ml)

Gruplar	Zaman (saat)	Bulunan en düşük ve en yüksek kolinesteraz düzeyleri	Hesaplanan ortalama kolinesteraz düzeyleri
** İvermektin a	0 c	39.56 - 70.82	50.46 ± 9.59
	** 4 a	38.14 - 65.82	52.60 ± 10.34
	** 24 b	45.60 - 70.50	55.60 ± 8.15
** Klorprifos b	0 c	38.09 - 68.00	52.51 ± 9.48
	** 4 a	16.68 - 33.10	26.95 ± 4.76
	** 24 b	8.27 - 22.75	14.24 ± 4.57
** İvermektin + Klorprifos b	0 c	38.68 - 62.25	48.17 ± 8.78
	** 4 a	13.24 - 35.62	25.55 ± 6.67
	** 24 b	6.72 - 21.86	13.72 ± 5.05

Tablo 2. İlaçların verilmeden önce ve sonra alınan kan örneklerinde bulunan en düşük, en yüksek ve ortalama SGOT değerleri (U/L)

Gruplar	Zaman (saat)	Bulunan en düşük ve en yüksek SGOT düzeyleri	Hesaplanan ortalama SGOT düzeyleri
** İvermektin b	0	120 - 202	162.7 ± 32.5
	4	125 - 259	198.2 ± 46.0
	24	126 - 253	192.2 ± 41.1
** Klorprifos b	0	130 - 658	232.7 ± 155.6
	4	188 - 822	394.0 ± 190.6
	24	149 - 350	263.7 ± 67.9
** İvermektin + Klorprifos a	0	120 - 188	142.2 ± 21.1
	4	154 - 500	311.9 ± 134.4
	24	168 - 437	332.0 ± 104.0

Tablo 3. İlaçların verilmeden önce ve sonra alınan kan örneklerinde bulunan en düşük, en yüksek ve ortalama SGPT değerleri (U/L)

Gruplar	Zaman (saat)	Bulunan en düşük ve en yüksek SGPT düzeyleri	Hesaplanan ortalama SGPT düzeyleri
Ivermektin	0	8 - 15	11.44 ± 2.30
	4	8 - 27	14.80 ± 6.46
	24	10 - 52	23.33 ± 15.35
Klorprifos	0	10 - 52	19.00 ± 13.72
	4	8 - 55	28.22 ± 15.36
	24	20 - 47	28.44 ± 8.08
Ivermektin + Klorprifos	0	8 - 22	14.60 ± 4.53
	4	10 - 42	25.00 ± 12.42
	24	10 - 35	20.40 ± 9.66

Tablo 4. İlaçların verilmeden önce ve sonra alınan kan örneklerinde bulunan en düşük, en yüksek ve ortalama LDH değerleri (U/L)

Gruplar	Zaman (saat)	Bulunan en düşük ve en yüksek LDH düzeyleri	Hesaplanan ortalama LDH düzeyleri
Ivermektin	0	268 - 1198	639.1 ± 253.4
	4	500 - 1037	725.2 ± 155.4
	24	340 - 1678	929.0 ± 452.0
Klorprifos	0	101 - 2794	604.0 ± 826.0
	4	279 - 4233	982.3 ± 1164
	24	260 - 3540	842.0 ± 967.0
Ivermektin + Klorprifos	0	200 - 499	302.3 ± 104.3
	4	373 - 1354	839.3 ± 303.6
	24	624 - 1154	829.2 ± 184.3

Tablo 5. İlaçların verilmeden önce ve sonra alınan kan örneklerinde bulunan en düşük, en yüksek ve ortalama ALP değerleri (U/L)

Gruplar	Zaman (saat)	Bulunan en düşük ve en yüksek ALP düzeyleri	Hesaplanan ortalama ALP düzeyleri
Ivermektin	0	234 - 2900	933 ± 770
	4	291 - 2320	803 ± 694
	24	498 - 2730	926 ± 694
Klorprifos	0	290 - 467	360.8 ± 62.4
	4	253 - 540	415.1 ± 82.1
	24	300 - 487	382.3 ± 60.9
Ivermektin + Klorprifos	0	254 - 382	322.8 ± 41.2
	4	295 - 427	354.4 ± 82.7
	24	310 - 487	344.2 ± 52.6

Tablo 6. İlaçların verilmeden önce ve sonra alınan kan örneklerinde bulunan en düşük, en yüksek ve ortalama glikoz değerleri (mg/dl)

Gruplar	Zaman (saat)	Bulunan en düşük ve en yüksek glikoz düzeyleri	Hesaplanan ortalama glikoz düzeyleri
Ivermektin	0	220 - 290	258.8 ± 22.12
	4	238 - 314	265.0 ± 25.25
	24	237 - 298	267.9 ± 20.39
Klorprifos	0	220 - 272	250.9 ± 49.98
	4	212 - 298	259.9 ± 29.26
	24	153 - 285	232.8 ± 45.60
Ivermektin + Klorprifos	0	220 - 270	240.1 ± 16.00
	4	229 - 277	250.2 ± 17.43
	24	225 - 283	249.4 ± 19.33

Tablo 7. İlaçların verilmeden önce ve sonra alınan kan örneklerinde bulunan en düşük, en yüksek ve ortalama üre değerleri (mg/dl)

Gruplar	Zaman (saat)	Bulunan en düşük ve en yüksek üre düzeyleri	Hesaplanan ortalama üre düzeyleri
** İvermektin b	0	5 - 7	5.6 ± 0.699
	4	5 - 7	6.3 ± 0.675
	24	5 - 8	6.4 ± 0.843
** Klorprifos b	0	5 - 8	6.2 ± 0.919
	4	2 - 9	6.6 ± 2.011
	24	4 - 8	6.7 ± 1.059
** İvermektin + Klorprifos a	0	6 - 10	7.9 ± 1.453
	4	6 - 19	10.6 ± 4.030
	24	6 - 14	8.3 ± 2.896

Tablo 8. İlaçların verilmeden önce ve sonra alınan kan örneklerinde bulunan en düşük, en yüksek ve ortalama kreatinin değerleri (mg/dl)

Gruplar	Zaman (saat)	Bulunan en düşük ve en yüksek kreatinin düzeyleri	Hesaplanan ortalama kreatinin düzeyleri
İvermektin	0	0.5 - 0.6	0.55 ± 0.058
	4	0.4 - 0.6	0.53 ± 0.067
	24	0.5 - 0.6	0.53 ± 0.483
Klorprifos	0	0.4 - 0.6	0.51 ± 0.057
	4	0.3 - 0.6	0.49 ± 0.110
	24	0.2 - 0.7	0.53 ± 0.134
İvermektin + Klorprifos	0	0.4 - 0.6	0.49 ± 0.078
	4	0.4 - 0.6	0.53 ± 0.067
	24	0.5 - 0.7	0.55 ± 0.070

Tablo 9. İlaçların verilmeden önce ve sonra alınan kan örneklerinde bulunan en düşük, en yüksek ve ortalama sedimentasyon değerleri (mm/saat)

Gruplar	Zaman (saat)	Bulunan en düşük ve en yüksek sedimentasyon düzeyleri	Hesaplanan ortalama sedimentasyon düzeyleri
İvermektin	0 c	28.5 - 40	32.50 ± 3.410
	* 4 b	28.0 - 41	32.24 ± 3.620
	* 24 a	29.4 - 39	33.48 ± 3.003
Klorprifos	0 c	26.7 - 38	31.76 ± 2.989
	* 4 b	25.6 - 35	30.31 ± 2.800
	* 24 a	26.7 - 34	31.00 ± 2.547
İvermektin + Klorprifos	0 c	28.0 - 33	29.88 ± 1.558
	* 4 b	28.0 - 32	29.65 ± 1.055
	* 24 a	27.5 - 40	32.65 ± 4.840

Tablo 10. İlaçların verilmeden önce ve sonra alınan kan örneklerinde bulunan en düşük, en yüksek ve ortalama hemoglobin değerleri (gm/dl)

Gruplar	Zaman (saat)	Bulunan en düşük ve en yüksek hemoglobin düzeyleri	Hesaplanan ortalama hemoglobin düzeyleri
İvermektin	0	6.5 - 8.8	7.40 - 0.732
	4	6.6 - 8.2	7.64 - 0.514
	24	7.2 - 8.1	7.75 - 0.279
Klorprifos	0	6.8 - 10.4	9.04 - 1.139
	4	6.0 - 8.5	7.51 - 0.802
	24	5.2 - 11.6	7.57 - 1.722
İvermektin + Klorprifos	0	6.8 - 8.8	8.28 - 0.641
	4	5.8 - 8.2	7.36 - 0.883
	24	3.8 - 8.2	6.92 - 1.274

Tablo 11. İlaçların verilmeden önce ve sonra alınan kan örneklerinde bulunan en düşük, en yüksek ve ortalama hematokrit değerleri (%)

Gruplar	Zaman (saat)	Bulunan en düşük ve en yüksek hematokrit düzeyleri	Hesaplanan ortalama hematokrit düzeyleri
** İvermektin a	0 c	23 - 30	25.6 ± 2.27
	** 4 a	23 - 35	25.9 ± 3.45
	** 24 b	18 - 27	24.2 ± 2.57
** Klorprifos c	0 c	22 - 26	24.0 ± 1.16
	** 4 a	12 - 23	19.0 ± 4.32
	** 24 b	10 - 20	15.9 ± 2.92
** İvermektin + Klorprifos b	0 c	23 - 32	23.3 ± 2.50
	** 4 a	13 - 38	26.5 ± 7.52
	** 24 b	16 - 24	20.6 ± 2.46

Tablo 12. İlaçların verilmeden önce ve sonra alınan kan örneklerinde bulunan en düşük, en yüksek ve ortalama total lökosit değerleri (10³ mm³)

Gruplar	Zaman (saat)	Bulunan en düşük ve en yüksek total lökosit düzeyleri	Hesaplanan ortalama total lökosit düzeyleri
** İvermektin c	0	25.0 - 33.5	29.57 ± 3.20
	4	24.0 - 34.6	30.19 ± 3.40
	24	25.8 - 33.5	30.39 ± 2.80
** Klorprifos a	0	26.0 - 32.0	28.51 ± 1.80
	4	28.0 - 36.0	33.26 ± 2.44
	24	30.0 - 35.0	33.38 ± 1.51
** İvermektin + Klorprifos b	0	27.6 - 32.0	30.07 ± 1.67
	4	29.0 - 35.0	31.85 ± 2.09
	24	30.0 - 33.4	31.54 ± 1.41

Tablo 13. İlaçların verilmeden önce ve sonra alınan kan örneklerinde bulunan en düşük, en yüksek ve ortalama total eritrosit değerleri (10⁶ mm³)

Gruplar	Zaman (saat)	Bulunan en düşük ve en yüksek total eritrosit düzeyleri	Hesaplanan ortalama total eritrosit düzeyleri
Ivermektin b	0	2.4 - 3.5	3.02 ± 0.33
	4	2.5 - 3.5	3.03 ± 0.28
	24	2.6 - 3.4	2.93 ± 0.26
Klorprifos a	0	2.4 - 3.9	3.16 ± 0.44
	4	2.8 - 3.7	3.20 ± 0.33
	24	2.3 - 3.4	2.90 ± 0.39
Ivermektin + Klorprifos c	0	2.2 - 3.5	2.92 ± 0.43
	4	2.5 - 3.3	2.92 ± 0.24
	24	2.0 - 3.2	2.76 ± 0.38

a,b,c : Farklı grupta aynı harfi taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemsiz, farklı harf taşıyanlar arasındaki fark önemlidir

* : P<.05, ** : P<.01

Tablo 14. Deneylerde kullanılan toplam 30 adet tavuğun kan analizlerinden bulunan normal değerler ve çeşitli kaynaklara göre bu yönden tavuklar için bildirilen düzeyler.

	Analizlerde bulunan normal değerler	Değişik kaynaklara göre normal değerler
ChE (IU/ml)	50.3 ± 9.13	-
SGOT (U/L)	182 ± 100.5	30 - 170
SGPT (U/L)	15 ± 8.28	9.5 - 37.2
LDH (U/L)	539 ± 531	729 - 2047
ALP (U/L)	539 ± 516.1	200 - 1060
Glikoz (mg/dl)	250 ± 19.16	130 - 260
Üre (mg/dl)	6.5 ± 1.405	5.7
Kreatinin (mg/dl)	0.5 ± 0.0658	1.0 - 2.0
Sedimentasyon (mm./saat) *	31.3 ± 2.896	26 - 43
Hemoglobin (gm/dl)	8.3 ± 0.975	8.4
Hematokrit (%)	25 ± 2.109	26 - 30
T. Lökosit (10 ³ mm ³)	29.5 ± 2.3	21.2 - 46.4
T. Eritrosit (10 ⁶ mm ³)	3.0 ± 0.4	2.14 - 3.15

* (Westergreen) 45° Eğik.

Hematokrit değeri: İvermektinin tek başına ve klorprifos ile birlikte uygulandığı gruplarda 4. saatte hafif bir artma 24. saatte ise azalma önemli bulunmadı. Klorprifosun tek başına verildiği gruplarda 4. ve 24. saatlerde azalma belirlendi. Bu farklılık $p < 0.01$ düzeyinde istatistik olarak da önemli bulundu (Tablo 11).

Total lökosit: İvermektin uygulanan grup dışında diğer iki grupta total lökosit sayılarında % 15'e varan oranlarda artış $p < 0.01$ düzeyinde önemli bulundu. (Tablo 12).

Total eritrosit: İvermektin uygulandığı grupta 24. saatteki değişimin normal değerler arasında kaldığı belirlendi. Klorprifosun tek başına verildiği grupta 4. ve 24. saatte azalma ivermektinle birlikte verildiği grupta ise 4. saatte bir değişim olmamasına karşın 24. saatte azalma belirlendi. ($P < 0.01$) (Tablo 13).

Tartışma ve Sonuç

Klorprifosun farelere yalnız başına ağız yoluyla verilmesi ile LD_{50} dozu 113 mg/kg olarak bulundu. Klorprifosun ardından sağıtım dozunda (200 mcg/kg) ivermektinin deri altı yolla verilmesinden sonra klorprifosun LD_{50} dozu 92.5 mg/kg olarak belirlendi. Klorprifosun LD_{50} dozunda meydana gelen değişim önemsiz bulundu. Meerdink, (30) klorprifosu ratlara ağız yoluyla uygulamış ve LD_{50} dozunu 97 mg/kg olarak belirlemiştir.

İvermektin ile organik fosforlu insektisit arasında etkileşim bakımından yapılmış kendi çalışmamızdan başka bir araştırmaya rastlayamadığımız için elde edilen bulguları bu yönden karşılaştırma imkanı olmamakla beraber, etki özellikleri ve önceki çalışmamızın bulguları göz önüne alınarak bazı sonuçlara ulaşılabilir.

Daha önceki çalışmamızda organik fosforlu insektisitlerden diazinon ile ivermektin arasında etkileşim meydana gelmemesine karşın aynı gruptan fenitrothion ile ivermektin arasında toksisite artışı yönünde bir etkileşimin oluşması ile bu ilaçların bireysel özelliklerine ve dozuna bağlı olarak etkinin değişebileceği bildirilmiştir.

Organik fosforlu insektisitlerden fenitrothionun ivermektinle birlikte kullanılması sonucunda toksisiteyi artırıcı yönde bir etkileşimin olması antikolinesterazlarla akut zehirlenmelerde özellikle santral sinir sistemine ve solunum sistemine ait bulguların ivermektinle zehirlenme sonucu meydana gelen semptomlara benzerlik gösterdiği ve bu etkilerin birbirine eklenmesi ile toksisite artışı olabileceği şeklinde açıklanmıştır.

Tavuklar üzerinde yaptığımız çalışmalarda ivermektinin kolüneraz enzim aktivitesi üzerinde belirgin bir değişim yapmadığı belirlenmiştir. Köpekler üzerinde yaptığımız çalışmada da aynı sonuca varılmış ve ivermektinin çeşitli enzim düzeyleri (SGOT, SGPT, LDH, GGT) kan parametreleri (sedimentasyon, hematokrit, hemoglobün, total lökosit, total eritrosit) ve glikoz değerlerinde önemli bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir (40).

Bu çalışmamızda ivermektinin SGPT, LDH, glikoz, kreatinin , sedimentasyon hemoglobün, hematokrit, total lökosit ve total eritrosit düzeylerinde

önemli bir farklılığa neden olmadığı saptandı. Buna karşın SGOT değerlerinde hafif bir artma gözlemlendi. Bu yönden ivermektinin tavukların karaciğer hücrelerinde ancak minimum düzeyde bir hasara yol açtığı sonucuna varılabilir. İvermektinin koyunların (42) ve atların (21) karaciğer enzimleri (SGOT, SGPT) üzerinde belirgin bir değişiklik yapmadığı belirlenmiştir. İlacın karaciğer üzerinde minimum düzeyde bir hasara yol açtığı bildirilmektedir. Diğer bir çalışmada ivermektinin koyunların kan parametreleri (total lökosit ve nötrofil sayısı) üzerinde belirgin bir değişime neden olmadığı saptanmıştır (16).

İvermektin uygulanan grupların alkalen fosfataz değerlerinde 4. saatte hafif azalma üre değerlerinde ise 4. ve 24 saatlerde hafif artma gözlemlendi.

Araştırmamızda, tavuklara subletal dozlarda klorprifos uygulanmasından önce "0" saatte alınan kan örneklerinde kolinesteraz aktivitesi ortalama $52.51 + 9.48$ U/ml olarak saptanmış iken, klorprifos uygulanmasından sonra $26.95 + 4.76$ U/ml ye düşmüştür. Kolinesteraz inhibisyonunun % 50 dolayında olduğu belirlenmiş ve inhibisyon oranının zamanla artış göstererek 24. saatte % 73 olduğu görülmüştür. İvermektinle birlikte kullanılmasından sonra önemli bir değişim göstermeyip, hemen hemen aynı oranlarda bir inhibisyon belirlenmiştir. Daha önceki çalışmamızda da (40) organik fosforlu insektisitlerden diazinon subletal dozda (100 mg/kg) ve fenitrotionun subletal dozda (200 mg/kg) periton içi yolla tek başına ve sağıtım dozunda (0.2 mg/kg) ivermektinle birlikte verildiği gruplarda yaklaşık aynı oranlarda ve yüksek düzeylerde (%84) kolinesteraz inhibisyonu yaptığı ortaya konulmuştur.

Araştırmamızın bulgularına göre klorprifosun uygulandığı gruptaki SGOT, SGPT, LDH ve ALP düzeylerinde kontrol değerlerine oranla 4. saatte % 70 ve 24. saatte de biraz azalarak % 50 oranında yüksek artış görülmüştür. Köpeklere diazinon ve fenitrotion uygulayarak yaptığımız çalışmada da (40) % 500 lere varan bir oranda artış olduğu bildirilmiştir. Akut zehirlenmelerde GOT ve GPT artmış olması hatta GOT'nin GPT'den daha yüksek olmasının karaciğer hücrelerinin ağır derecede zarara uğradığına işaret ettiği ve mitokondrilerdeki enzimlerin de seruma geçtiği belirtilmektedir (31).

Tarım işçilerinde organik fosforlu insektisitlerle meydana gelen zehirlenmeler sonucunda SGOT, SGPT, ALP değerlerinde artış olduğu; üre ve kreatinin değişmediği (33,44). Başka bir çalışmada da SGOT, SGPT, alkalen fosfataz ve serum ozmolalitesi ile kreatinin değerlerinin kontrole oranla daha yüksek olduğu belirtilmektedir (44).

Kendi bulgularımıza göre de klorprifos uygulanan grubun üre değerlerinde % 8 oranında önemli kreatinin değerlerinde ise hafif bir artış belirlenmiştir. Plazma üre ve kreatinin düzeyleri, bunların yapım ve atım hızları arasındaki dengeye bağlıdır. Üre karaciğerdeki aminoasit yıkımının son ürünü olarak karaciğerde sentezlenen ürenin plazma değeri böbrek yanında karaciğerinde fonksiyonlarının incelenmesinde sıkça istenir. Ağır doku harabiyeti ve akut açlığa bağlı olarak doku katabolizmasında büyük bir artış bulunan olgularda, özellikle renal dolaşım faktörlerine bağlı olarak renal işlevin de çoğunlukla hafifçe bozulması görüldüğünden, kan üre düzeyleri "normalin" üzerine çıkabilir.

Kreatinin endojen kreatin yıkımı ile üretilmesi nedeniyle plazma kreatinin düzeyleri diyet tarafından değiştirilemez. Dolaşımında mevcut kreatinin, doku kreatin metabolizmasının ürünüdür. Doku yıkımında bir artış bulunması halinde dolaşımdaki kreatinin düzeyinde de artış olacağına düşünülmesine karşın, bu artış ürede görülen artışın çok altındadır. (47).

Klorprifos verilen grupların kan glikoz düzeyinde meydana gelen değişimler anlamlı bulunmamıştır. Bütün gruplarda görülen hafif bir artışın stres sonucu yükselebileceği düşünülmektedir. Stres süresince de hipergliseminin görülebileceği ve katekolaminlerin glukoz sekresyonuna neden olabileceği bildirilmektedir (46). Organik fosforlu insektisitlerle zehirlenme sonucunda kan glikoz düzeyinde meydana gelen artış birçok araştırmacı tarafından ortaya konulmuştur (8, 27, 33, 38).

Klorprifosun sedimentasyon değerlerini değiştirmediği belirlenmiştir. Köpekler üzerinde yapılan çalışmada da organik fosforlu insektisitlerin sedimentasyon değerlerini değiştirmediği bildirilmektedir (40).

Organik fosforlu insektisitlerle zehirlenen hayvanlarda (8, 40) ve insanlarda (33) lökosit sayılarında artış olduğu belirlenmiştir. Schalm ve arkadaşları (42), ilaç toksikasyonları ve lokal enfeksiyonların lökositozise ve buna bağlı olarak nötrofiliye, aynı şekilde ilaç toksikasyonlarının lökopeni ve nötropeniye neden olabileceğini bildirmektedirler.

Bulgularımıza göre de klorprifos verilen grupların total lökosit sayısında % 15 oranında bir artış görülmüştür.

Araştırmamızda, klorprifos verilen grupların hemoglobin, hematokrit ve total eritrosit değerlerinde görülen azalma bir " hipoplastik anemi" şekillendiğine işaret etmektedir. Aytuğ ve arkadaşları (8), tek tırnaklı hayvanlarda ve ruminantlarda etil paration verilen hayvanların hematokrit değerlerinde artış olduğunu bildirirken , tavşan ve köpeklerde önemsiz bir artış, sağtımdan 2 saat sonra ise % 21 oranında bir düşüş olduğu görülmüştür. 24 saat sonra ise tekrar normalin üstüne çıkmıştır. Tavşanlarda ise, 24 saat içinde % 14.4 oranında sürekli bir azalma kaydedilmiştir. Bu araştırmacılar kanın koyulaşacağı yerde sulanmasının soru olarak kaldığını belirtmelerine karşın kendi bulgularımıza göre total eritrosit sayısının azalmasına paralel olarak hemoglobin ve hematokrit değerlerinde görülen azalmanın normal olduğu ve hipoplastik bir aneminin oluştuğu kanısına varıldı.

Klorprifosun tek başına ve ivermektinle birlikte verildiği grupların bulguları kendi aralarında karşılaştırıldığında SGOT enzim düzeyindeki artış dışında önemli bir fark görülmemiştir.

Kaynaklar

1. Abdelsalam, E.B. (1987): *Factors affecting the toxicity of organophosphorus compounds in animals*, Vet.Bull., 57, 6, 441-448.
2. Abu- Samra, M.T., Ali, B.H., Musa, B.E., Ibrahim, K.E.E. (1986) : *Experimental infection of the domestic the donkey (Eguus asinus asinus) with a goat strain Sarcoptes scabei and treatment with a goat strain Sarcoptes scabei and treatment with ivermectin*, Vet. Bulletin., 56 ,1, abstr. 288.
3. Adams,(1988): *Cholinergic Pharmacology Autonomic Drugs in Booth, H.N. and McDonald, E.L., Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Sixth-edition, The Iowa State University Press Ames, 117-136.*
4. Allender, W. J. (1991) : *Column extraction of chlorpyrifos from contaminated fish*. J. Anal. Toxicol. 15, 141-143.
5. Anonymous (1989) : *Minitab Refererence Manual . Printed in the United States of America.*
6. Anonymous (1969) : *Data for Biochemical Research. Oxford University Press, London,p. 96.*
7. Anonymous (1985) : *Tavukçuluk el kitabı. İstanbul Matbaası, İstanbul.*
8. Aytuğ,C.N., Kalaycıoğlu, L., Ceylan, S., Tan, H. (1976): *Organik fosforlu ve karışık insektisit zehirlenmelerinde ganglion bloke eden ilaçlarla kombine tedavi denemeleri ve bu insektisitlerin böbrek üstü bezi ve karaciğer üzerine etkisine ilişkin biyosimik ve hematolojik araştırmalar. Tübitak Yayınları, No: 306, Ankara, Tübitak, 83 .*
9. Barragry, T.B. (1987): *A review of pharmacology and a clinical uses of ivermectin*, Can.Vet., J., 28,8, 512-517.
10. Behrens,N., Karber,C.(1935) : *Wie sind reihenversuche für biologische auswertungen am zweckmassigsten anzuordnen*, Arch. Exp. Path. Pharmac., 177,379.
11. Benz, G.W., Ernst, J.V. (1983) : *Anthelmintic efficacy of ivermectin against gastro-intestinal nematodes in calves*, Am. J. Vet., 44, 1363- 1365.
12. Campbell, W.C., Leaning, W.H.D. (1983): *Introduction to ivermectin, Proc. MSD Agvet, " Recent developments in the control of animal parasites ", Perth, Australia, 19-24.*
13. Campbell, W.C., Benz, G.W.(1984) : *Ivermectin.A review of efficacy and safety*, J.Vet. Pharmacol. Ther., 7; 1-16.
14. Ceylan,S. (1983): *Veteriner Farmakoloji. U.Ü. Vet.Fak. Yay. ,33-41.*
15. Clordia, H.(1985) : *Efficacy and weight gains in cattle following antiparasitic treatments with ivermectin*, Abstr. 11th. Conf. World Assoc. Adv. Vet. Parasitol., 109.
16. Coles,H.L.(1986): *Veterinary Clinical Pathology, Saunders Comp., London, 9, 454.*
17. Fritz, L.C., Wang, C.C., Gorio, A.(1979) : *Avermectin B_{1a} irreversibly blocks postsynaptic potentials at the lobster neuromuskular junction by*

reducing muscle membrane resistance, Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 76, 2062-2066.

18. Ganda, E., Bodria, A., Contini, G., Amoretti, G. (1984): First report of the use of ivermectin in pigs in an intensive herd in Italy, *Selezione Vet.*, 25, 11, 1479-1485.

19. Hall, T. (1968): *Anal Biochem.* 26, 12.

20. Hausamen, T.U., Helger, R., Rick, W., Gross, W. (1967): *Clin. Chem. Acta.*, 15, 241.

21. Herd, R.P. Kociba, G.J. (1985): Effect of ivermectin on equine blood constituents, *Equine Vet. J.*, 17, 2, 142-144.

22. Henry, R.J., Chiamori, N., Golub, O.J., Berkman, S. (1960): *Amer. J. Clin. Pathol.*, 34, 381.

23. Henry, R.J. (1969): *Clinical Chemistry Principles and Technics*, Harper and Row, New York, p. 287.

24. Holmstedt, B. (1959): *Pharmacology of organophosphorous cholinesterase inhibitors*, *Pharmac. Rev.*, 11, 567-688.

25. Houston, D.M., Parent, J., Matusek, K. (1987): Ivermectin toxicosis in a dog, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 19, 78-80.

26. Hutson, I.K. (1983): The development of ivermectin as an antiparasitic agent in sheep. In: LEANING, W.H.D., Recent developments in the control of animal parasites., Proc. MSD AGVET, Perth, Australia, 42-48.

27. Iguchi, A., Gotoh, M., Matsunaga, N., Yatomi, A., Honmura, A., Yanase, M., Sakamoto, N. (1986): Mechanism of central hyperglycemic effect of cholinergic agonist in fasted rats, *Am. J. Physiol.*, 251 (Endocrinol Metab. 14): 431-437.

28. Konuk, T. (1975): *Pratik Fizyoloji*. A.Ü. Vet. Fak. Yay., 36-90, (1975).

29. Lindsey, M. J., Butler, R.W. (1983): Ivermectin activity against resistant strains of nematodes in sheep, Proc. MSD AGVET Symp. Recent developments in the control of animal parasites", Perth, Australia, 231-238.

30. Meerdink, G.L. (1989): Organophosphorus and carbamate insecticide poisoning in large animals, *Vet. Clinics. North America: Food Animal Practice*, 5, 2, 375-389.

31. Mengi, A. (1983): *Biyokimya (Ders Notları)*. İ.Ü. Vet. Fak. Yay., 236-254.

32. O'Brien, R.D. (1967): *Insecticides, Action and Metabolism*, Academic Press, New York, 55-82.

33. Özyurt, G., Ulus, İ.H., Eralp, Ö., Sadıkoğlu, S., Günay, Ü. (1982): Organik fosforlu insektisitlerle akut ve kronik olarak karşılaşulan tarım işçilerinde saptanan bazı klinik ve laboratuvar bulguları, *Doğa Bilim Dergisi*, 6, 3, 67-72.

34. Paul, A.J., Trangull, W.J., Seward, R.L. Todd, K. S. Jr., Di Pietro, J.A. (1987): Clinical observations in Collies given ivermectin orally, *Am. J. Vet. Res.*, 48, 4, 684-685.

35. Paul, A.J., Todd, K.S. Jr., Sundberg, J.P., Dipietro, J.A., McCall, J.W. (1986) : : Efficacy of ivermectin against *Drofilaria immitis* larvae in dogs 30 and 45 days after induced infection, *Am.J.Vet. Res* 47, 883-884.
36. Pong, S.S., Wang, C.C. (1979): Effect of avermectin B_{1a} on the release of gamma-aminobutyrate from brain nerve ending in vitro, *Fed. Proc.*, 38, 2425.
37. Rappaport, F. Fischl, J., Pinto, N. (1959): An improved method for the estimation of cholinesterase in serum, *Clinical Chem. Acta*, 4, 227-230.
38. Ramu, A., Korner, M. (1973): Evidence of central influences on blood glucose level: malathion hyperglycemia, *Europ.J.Pharmac.*, 32, 120,123.
39. Roberson, L.E. (1983) : *Antinematodal drugs in Booth .H.N. and McDonald. E.L., Veterinary Pharmacology and Tharapeutics. Sixth edition. Ames. Iowa State Univ. Press, 882- 927.*
40. Sağmanlıgil, H. (1991): İvermektin, Organik Fosforlu İnektisitler Ve Piretroid İnektisitlerin Toksikolojik Etkileşim Özellikleri Üzerinde Deneysel Araştırmalar. Doktora tezi. Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
41. Seward, R.L., Blair, L.S., Plue, R.E., Brokken, E.S. (1983) : *The efficacy and safety of ivermectin in dogs, Proc.MSD, AGVET," Recent developments in the control of animal parasites, Perth, Australia, 259-264.*
42. Schalm, O. W., Jain, N.C., Carroll, E.J. (1975) : *Veterinary Haematology. Third edition, U.S.A., 15-78.*
43. Talke, H., Schubert, G.E. (1965): *Klin. Wschr.*, 43, 174.
44. Tocci, P.M., Mann, J.B., Davies, J.E., Edmundson, W.F. (1969): *Biochemical differences found in persons chronically exposed to high levels of pesticides, Ind.Med.*, 38, 188-195.
45. Tranguilli, W.J., Paul, A.J., Seward, R.L., Todd, K.S., Dipietro, J.A. (1987): *Response to physostigmine administration in Collie dogs exhibiting ivermectin toxicosis, J. Pharmacol. Therap.* 10, 96-100.
46. Woods, S.C., Porte, D. (1974): *Neural control of the endocrine pancreas, Physiological Reviews*, 54, 3, 596-619.
47. Zılva, F., Pannall, P.R. (1978): *Semptom ve teşhiste laboratuvar. İkinci baskı. Güven Kitabevi Yayınları, Ankara., 1-23.*