

殺蟲劑 *Monocrotophos*가 흰쥐에 대한 毒性 및 血液中 *Cholinesterase* 活性도에 미치는 影響

金光布*·崔仁厚*·梁在 高*

Acute Toxicity and the Effect of an Insecticide *Monocrotophos* on plasma *Cholinesterase* Acitivity in Albino Rat.

Gwang-Po Kim, In-Hu Choi and Jae-Seol Yang.*

Abstract

The acute oral, intraperitoneal and subacute toxicity of monocrotophos, an insecticide, was studied in albino rats.

The acute oral LD₅₀ values for female and male rats were 5.0mg/kg and 8.7mg/kg, respectively. Conversely the intraperitoneal LD₅₀ values for female and male rats were 4.9mg/kg and 6.0mg/kg, respectively.

Plasma cholinesterase (ChE) activity in rats treated with a single dose was the most depressed 4 hours after administration, but returned to normal within 72 hours of administration.

Significant depression of body weight gain and food consumption was observed in rats receiving the 3.5mg/kg/day dose level for 28 days as compared with the controls. Additionally plasma ChE activity depression was also observed.

I. 緒 論

農藥은 開發 당시 부터 急性毒性은 물론 慢性毒性和 殘留性 및 環境汚染 등에 관하여 充分한 사전 檢討가 이루어져 이에 對한 安全性이 認定되어야만 使用 可能하게 된다.

그러나 이같은 安全性이 認定되었다 하더라도 그 藥劑의 特性이나 毒性정도에 따라 對象作物 및 使用法에 制限規定을 設定하고 注意事項을 두어 人體에 害가 없도록 하는 많은 努力을 하고 있다.

그러므로 農藥安全性 問題에 있어 農藥成分이 人體에 미치는 毒性反應 및 特性에 관한것을 밝히는 것이

보다 더 重要한 점이라 하겠다.

우리나라에서 有機磷系 農藥은 全品目중 30%를 차지할 정도로 널리 使用되고 있으며¹⁾ 그중 *Monocrotophos*는 1965년 CIBA-GEIGY에서 開發된 이래 *Azodrin*, *Bilobran*, *Crisodrin*, *Monocil*, 40. *Monocron*, *Nuvacron*, *Pillardain*, *Plantdrin*等 여러가지 이름으로 불리워지고 있다.²⁾

本 藥劑는 國內에서 毒명나방 및 진딧물 防除에 使用되고 있으며 浸透性 및 接觸毒性을 지닌 광범위 살충제로 비교적 毒性이 강한 藥劑로서 經口毒性은 8~23mg/kg (Rat) 經皮毒性은 450mg/kg (Rabbit) 정도로 알려져 있으나^{3,12,16)} 試驗者에 따라 差異가 많이 있다. *Monocrotophos*의 毒性機作은 다른 有機磷系 化合物과

* 農村振興廳 農藥研究所(Agricultural Chemicals Institute, RDA, Suweon)

마찬가지로 動物의 神經傳達系 酵素인 *Cholinesterase* (ChE) 活性部位를 磷酸化시켜 그 기능을 阻害시킴으로써 여러가지 中毒증상을 수반하면서 결국은 致死에 이르게 된다.³⁾

ChE는 動物의 血液, 神經系, 筋肉 등에 많이 分布되어 있으며 基質特異성에 따라 크게 A ChE (True ChE)와 ChE (Pseudo ChE)로 구분되며⁴⁾ 血液中 赤血球에 A ChE가 血漿에는 ChE가 주로 存在하는 것으로 알려져 있다.⁴⁾

有機磷系化合物은 거의 전부가 血液(赤血球), 血漿의 두 酵素 活性을 모두 阻害시키는데 血漿 ChE活性은 赤血球 ChE 活性에 비해 적은 量에서도 민감하게 抑制되고 比較的 測定이 용이하기 때문에 이를 보다 많이 利用하는 傾向이 있다.

이와같은 有機磷系 化合物이 血液 및 血漿 ChE 活性에 미치는 영향에 대한 試驗은 많이 이루어져 Verberk⁵⁾는 *Monocrotophos*를 사람에 3.6 μ g/kg 經口 투여시 血漿 ChE 活性은 15%나 阻害되었으나 赤血球 ChE 活性은 變化가 없었다고 報告하였고, Pickering⁶⁾ 등도 2mg/kg 經口投與時 赤血球 ChE 活性은 變化가 없었으나 血漿 ChE 活性은 75~79% 阻害되었다고 報告하였다.

그러므로 最近에는 農藥製造者나 使用者의 農藥中毒程度를 判斷하는 데는 血漿中の ChE 活性度 測定이 重要한 尺度로서 利用될 수 있고 그 밖에도 血液性狀 즉 Hemoglobin (Hb), Hematocrit (Ht)의 測定值를 利用하여 中毒檢査에 活用할 수 있다고 言及한 바도 있어⁸⁾ 이에 대한 究明試驗이 이루어져야 할 것으로 본다.

그러나 우리나라에서는 이에 對한 試驗과 臨床檢査의 基礎研究가 不足하여 精確한 毒性評價를 위하여서는 이에 대한 많은 研究가 必要한 실정에 있다.

따라서 本 試驗에서는 흰쥐에 經口投與를 實施하여 急性毒性 및 亞急性毒性(4週) 試驗을 遂行하면서 腹腔內 投與로 急性毒性 試驗을 實施하여 有機磷系 農藥에 對한 毒性評價를 精確하게 하고 人體中毒증상을 解明하기 위한 臨床檢査의 基礎資料를 얻기 위하여 實施하였다.

II. 材料 및 方法

1. 供試材料

本 試驗에 供試된 藥劑로서는 *Monocrotophos* [0,0-dimethyl-0-(2-methyl carbamoyl-1-methylvinyl) phosphate]原劑(70.32%)를 使用하였고 實驗動物은 農藥研究所 動物飼育室에서 繁殖飼育한 Albino rat (Sprague Dawley)를 使用하였고 飼育時 溫度는 20~25°C로 維

持시켰고 光度는 人工照明으로 明暗을 각각 12時間씩 調節하였으며 飼料(第一飼料)와 물은 自由로히 攝食할 수 있도록 하였다.

2. 藥劑投與 方法別 投與量

供試藥劑를 急性經口 投與後 血漿 ChE 活性에 미치는 영향을 試驗하기 위하여 急性經口 半數致死藥量(LD₅₀)인 6.4mg/kg(암, 수平均)을 最大 投與藥量으로 하고 다음 投與水準은 等比 5.0씩 낮추어 1.3mg/kg(실제값 1.28), 다음은 0.3(실제값 1.26)mg/kg으로 두었다.

腹腔投與 시험은 急性腹腔 最大無致死 藥量 4.0을 基本으로 하여 다음 水準은 等比 4.0을 適用하여 1.0과 0.2mg/kg을 두었다.

亞急性 經口毒性 試驗은 最大無致死 藥量 3.5mg/kg을 基本으로 等比 3.3을 두어 1.0, 0.3, 0.1을 두었으나 0.3 水準은 試驗與件상 省略하고 나머지 3水準만 두어 本 試驗을 遂行 하였다.

3. 急性經口 및 腹腔內 投與

急性經口 및 腹腔內 投與에 使用한 흰쥐의 體重은 150~200g 이었고 藥劑投與群은 4~5個 設定 投與群當 10마리씩 任意配置하여 試驗하였고 약제 투여시 溶媒로서 急性經口는 蒸溜水, 腹腔內에는 生理的 食鹽水(0.9%)로 稀釋調製하여 動物體重 kg當 5ml씩 同一量으로 投與하였고 藥劑投與 水準別 投與量은 濃度を 달리하여 調節하였다.

中毒症狀 및 致死體에 대한 觀察은 投與당일은 5회 다음날 부터는 每日 1회씩 14日間 調査하여 半數致死量(Median Lethal Dose: LD₅₀)과 95% 信賴限界를 Prohit法에 準하여 算出하였다.

4. 血液中 血漿 *Cholinesterase*(ChE) 活性度 測定

血漿 ChE 活性度 測定을 위하여 흰쥐를 Ether로 麻醉시킨 후 Heparin 處理한 주사기로 1ml씩 心臟探血하여 遠心分離(3,000rpm : 15分)시킨후 上澄液인 血漿을 즉시 分離하여 氷藏고(0~4°C)에 保存하면서 試驗 하였다. 試藥造劑時 基質로는 15% Acetylcholine Chloride와 m-nitrophenol 0.3g이 含有된 Sørensen buffer (pH 8.0)을 使用하였으며 試料는 buffer 10ml에 血漿 0.4ml를 시험관에 넣어 混合한 다음 5.2ml씩 兩分하여 C와 T로 表示하고 C에는 生理的 食鹽水(0.9%) 0.2ml, T에는 基質溶液 0.2ml를 넣고 稀釋한 後 恒溫水槽(30°C)에서 精確히 30分間 反應시킨 다음 Shimadzu UV-210 Spectrophotometer (420nm)에서 증류수를 Blank로 하여 吸光度 變化를 測定하였고 ChE

활성도는 對照群(A) 및 약제 투여군(B)의 吸光度 差異(C-T)를 利用하여 Bauer⁹⁾法에 依해 ChE Activity (%) = $\frac{B}{A} \times 100$ 으로 計算活用 하였다.

5. 亞急性 經口投與 試驗

供試動物(흰쥐) 體重은 120~145g이었고 處理別 動物數는 암, 수 各各 10마리씩 하였고 藥劑 投與量은 0.1 1.0 및 3.5mg/kg/day의 水準으로 每日 1회씩 4週間 經口投與하여 試驗을 實施 하였다.

흰쥐 體重 이나 飼料 섭식량(粉末사료)는 每日 調査 하였고 血漿 ChE 活性도는 2, 4週와 投與終了 2週째 測定하였다.

흰쥐의 血液狀 調査는 꼬리 靜脈에서 採血하여 赤血球數(RBC), 白血球數(WBC), Hematocrit(Ht)값 및 Hemoglobin(Hb)를 調査하였는데 血球計算은 光學현미경을 利用한 視算法, Ht치는 Heparin 처리된 Capillary tube에 血液을 2/3정도 채우고 Ht용 원심 분리기로 5분간 遠浸시킨후 計測板을 利用하여 判讀하였고 Hb量은 Azide-methemoglobin¹⁰⁾法으로 Hemo-kit(日本商社) 試藥을 使用해서 分光 光度計(542nm)에서 표준액(16.0g/dl) 吸光도와 血液試料 吸光도를 測定하여 比例計算式으로 調査 하였다.

III. 結果 및 考察

1. 急性 經口 및 腹腔毒性 試驗

Monocrotophos 原劑의 急性毒性에 미치는 영향을 究明하기 위하여 投與方法을 달리하여, 즉 經口 및 腹腔 投與時 毒性發見 정도를 調査한바 투여방법에 관계없이 同一하게 같은 경향으로 약제 투여후 10分 傾부되 눈물과 침을 分泌하였고 경련 등의 中毒증상을 보이다가 60分 以內에 대부분 致死 되었으며 나머지 動物은 中毒증상이 4時間까지 계속되다가 그 이후에는 점차 回復되는 것이 관찰 되었다.

투여방법別 半數致死藥量(LD₅₀)을 比較해 보면 <表 1>에서와 같이 腹腔內 투여毒性이 經口投與 독성보다 强하게 나타 났다.

이는 經口투여 時에는 藥劑가 小腸粘膜에 吸收되어 肝을 거쳐 全身循環系로 移行되는데 반해 腹腔투여時에는 藥劑를 吸收할 수 있는 넓은 表面積을 가지고 있어 投與 즉시 빠른 速度로 全身循環系에 吸收됨에 따라 毒性이 더 强하게 나타난 것으로 추정 할수 있다.

한편 腹腔투여시 半數致死藥量(LD₅₀)은 Davison¹¹⁾의 試驗結果와 거의 一致하는 毒性值를 얻을 수 있었다. 經口毒性 LD₅₀는 많은 試驗이 이루어졌으나^{2, 12, 13)} 이를

Table 1. Comparison of acute oral and intraperitoneal(ip) injection of monocrotophos in albino rat(SD).

Route	LD ₅₀ (mg/kg)	
	Females	Males
oral	5.0(4.4~5.6)*	8.7(7.7~9.9)*
ip	4.9(4.6~5.2)	6.0(5.4~6.6)

* 95% Confidence limit

確認實證하기 위하여 實施한 結果 表 1에서와 같이 經口毒性 LD₅₀는 Gaines¹²⁾의 試驗結果 보다 더 强하게 나타났고 Quadri¹³⁾ 成績보다는 弱하게 나타났다. 이는 藥劑 投與技術이나 使用 溶媒等에 依한 差異로 推定할 수도 있으나 이에 對한 많은 研究가 더 必要할 것으로 본다.

2. 血液中 Cholinesterase(ChE) 活性度 測定

供試 藥劑를 흰쥐에 經口投與後 血漿 ChE 活性度抑 制程度를 究明하기 爲하여 供試動物에 投與藥物을 그 動物의 LD₅₀ 藥量 6.4mg/kg을 基準으로 等比 5로 나누어 1.3 및 0.3을 各各 투여후 血漿 ChE의 回復정도를 時間別로 調査한바 (그림 1)에서와 같이 藥劑 투여 후 1시간이 지난후에는 血漿 ChE 活性도가 50~70%로 떨어졌고 4時間 후에는 30~65%로 더욱 떨어 졌다.

그러나 4시간 이후 부터는 서서히 回復되기 시작하여 24時間이 경과 하면서 0.3mg/kg 투여군 에서는 90% 까지 回復된 反面에 1.3, 6.4mg/kg 투여군 에서는 60~70%밖에 回復되지 않았다가 48時間이 지나면서 回復이 빨리 되었다.

따라서 ChE 活性도는 投與藥量에 比例하여 沮害되

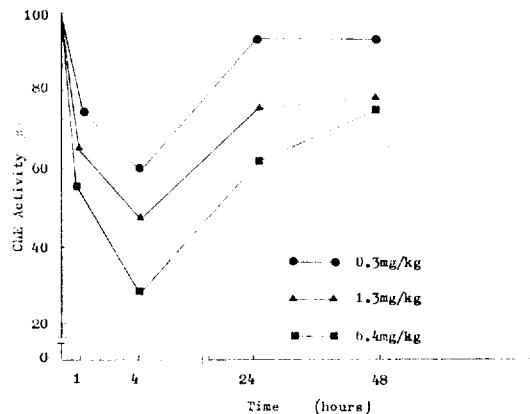


Fig. 1. The recovery time of rat plasma Cholinesterase activity after acute oral treatment of monocrotophos (Mean of 10 rats).

있고 24時間 後부터는 回復되는 傾向을 보였다.

이같은 결과는 Bull¹³⁾ 및 Lau¹⁴⁾와의 試驗과 一致하는 傾向을 보였다.

〈그림 2〉에서는 供試藥劑를 藥量別로 腹腔內 投與時 血漿 ChE 活性도를 調査한바 經口投與 處理區와 同一한 傾向을 보였으나 回復速度에는 差異가 있었다.

즉 藥劑處理가 끝난 後부터 60分 까지는 活性도가 强하게 阻害되었으나 4時間 後 부터는 그 程度가 弱하게 나타 났고 이때 부터 回復이 빨리 되는 것을 볼 수 있었다.

이같은 結果는 Gunter¹⁵⁾의 試驗結果와 같은 傾向을 보였는데 이같은 原因은 供試藥劑가 水溶性 物質로 吸收 排泄 作用이 신속히 이루어 지는 特性에 基因하여 經口投與 보다는 腹腔投與 時에 藥劑 吸收가 더욱 빨랐고 그 이후 부터는 代謝도 빨리 되어 回復이 빠른 것으로 볼 수 있다.

즉 腹腔 投與時에는 藥劑吸收가 60分 以內에 이루어져 致死되는 경우도 있고 中毒時에도 回復이 빠른 것을 觀察할 수 있었다.

한편 4週間에 걸쳐 藥量 水準別로 每日 亞急性 經口투여시 투여하는 동안에도 2週째 4週째 그리고 投與 完了된 후에는 2週째 까지 3회에 걸쳐 ChE 酵素 活性度 測定結果 〈그림 3〉에서와 같이 1.0~3.5mg/kg 投與時에 4週째에는 對照區를 100으로 볼때 암컷에서

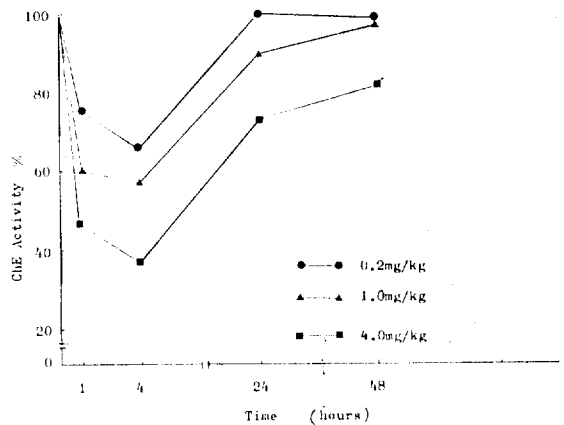


Fig. 2. The recovery time of rat plasma Cholinesterase activity after intraperitoneal injection of Monocrotophos (Mean of 10 rats).

는 36~46%, 수컷에서는 55~60% 抑制되었다가 6週後(投與完了 2週째)에는 80% 程度 回復 되었다. 또한 藥劑 投與가 계속되는 동안 酵素 活性도는 점점 떨어 갔다가 投與 終了후 부터는 서서히 回復되어 2週 경과 후 부터는 거의 完全한 回復이 이루어 졌다.

한편 흰쥐의 性에 對한 酵素反應은 달리 나타나서 수컷 보다는 암컷이 藥劑에 對한 反應이 더 크게 나타났다. 이같은 結果는 實驗動物(흰쥐)의 性에 따라 毒

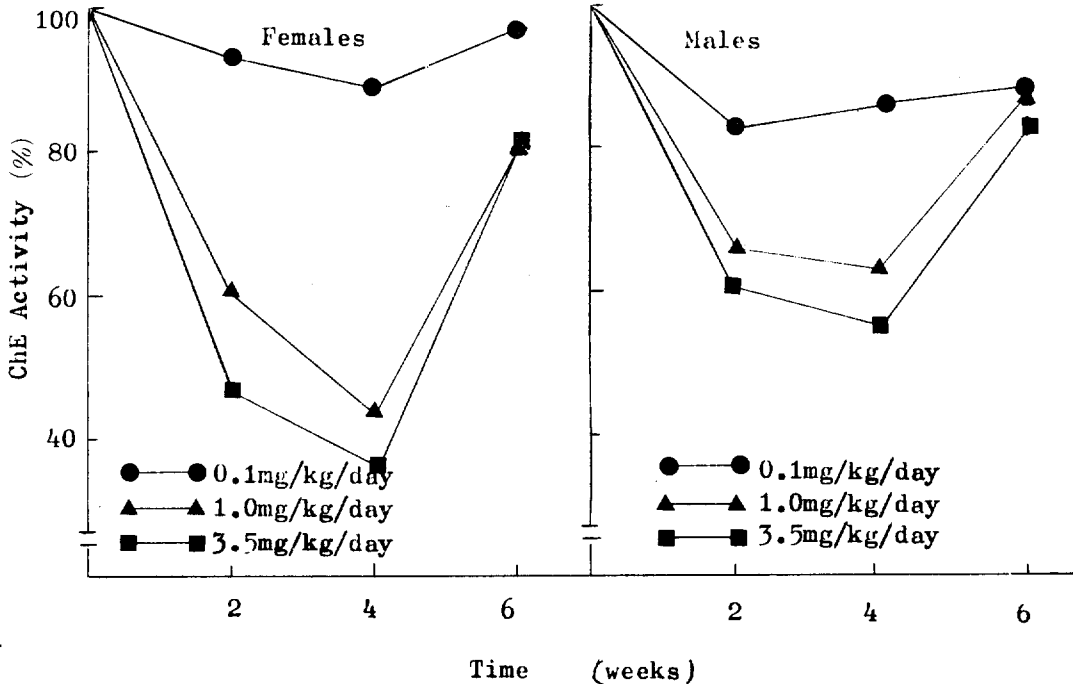


Fig. 3. Plasma Cholinesterase activity of blood among rats treated orally for 4 weeks with daily doses of monocrotophos (Mean of 10 rats).

性反應에 差異가 있음을 Qudri¹⁶⁾ 및 Wetstone¹⁷⁾ 등이 報告한 바와 같은 傾向을 보였다.

그러나 0.1mg/kg 投與 時에는 암 수 다같이 酵素 活性度 沮害 程度는 極히 낮은 結果를 보였다.

또한 이같은 藥量 水準에서는 흰쥐에 對해 外觀的으로 아무런 증상을 볼수 없었다.

4. 흰쥐의 體重 및 飼料 攝食量 變化

供試 藥劑를 흰쥐에 4週 동안 每日 經口 投與時 體

重 變化를 調査 한바 投與 藥量이 3.5mg/kg/day 투여 區에서는 對照區에서 보다 增體率이 현저하게 낮았고 藥劑 투여 1주째 부터 投與 終了時까지 암, 수 모두 體重增加 정도가 낮았다.

역시 藥量을 적게 投與한 區(0.1mg/kg/day)에서는 體重에 큰 影響을 미치지 못했다. 한편 飼料 攝食量을 보면 수컷의 對照區가 15.3g인데 비해 3.5mg/kg/day 投與區는 6.5g으로 현저하게 減少 되었으나 암컷의 경우는 投與 1週日째 外에는 큰 差異를 볼수 없었다.

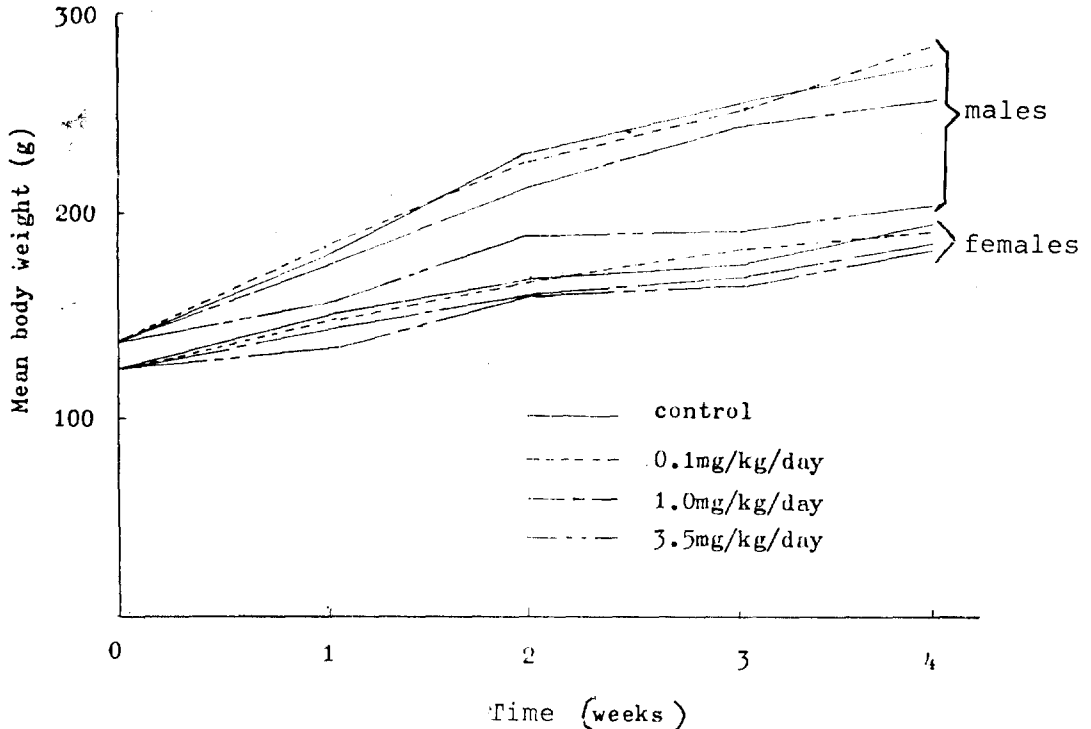


Fig. 4. Changes in average body weights of male and female rats receiving different treatments for 4 weeks (Mean of 10 rats).

Table 2. Food consumption data on rats receiving monocrotophos for 4 weeks.

Sex	Doses (mg/kg/day)	Mean daily food consumption (g±SD)				
		0	1	2	3	4 weeks
Females	0	10.0±1.8	11.7±2.1	14.4±2.0	12.6±2.7	15.6±2.3
	0.1	10.5±1.4	10.6±2.2	13.8±2.7	11.4±2.4	15.4±6.4
	1.0	10.8±1.3	9.7±1.6	14.3±1.7	12.4±4.4	14.9±4.4
	3.5	10.7±1.8	7.0±2.3**	12.3±2.0	12.4±1.9	15.4±2.7
Males	0	15.5±2.2	15.3±1.2	20.2±2.0	18.3±3.0	24.1±1.7
	0.1	16.3±0.8	15.7±2.3	19.0±2.0	17.9±4.0	21.6±3.6
	1.0	15.5±1.6	14.3±2.4	17.3±1.8*	13.9±2.2*	19.2±2.2**
	3.5	15.7±1.4	6.5±2.9**	16.9±0.6**	12.2±5.5*	16.0±5.6**

1) Mean of six rats

Differ significantly from Control (*P<0.05, **P<0.01)

Table 3. Hematological values of rat after 4 weeks of oral administration of monocrotophos.

Sex	Dose (mg/kg/day)	RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Ht (%)	Hb (g/dl)
Females	0	8.04 \pm 0.9*	13.1 \pm 0.3	44.9 \pm 0.5	15.4 \pm 0.5
	0.1	7.67 \pm 0.3	13.0 \pm 1.6	46.1 \pm 1.3	15.7 \pm 0.3
	1.0	8.17 \pm 0.6	12.6 \pm 1.6	47.4 \pm 3.1	16.4 \pm 0.3
	3.5	7.56 \pm 0.3	12.3 \pm 1.7	45.4 \pm 3.1	15.1 \pm 1.1
Males	0	7.42 \pm 0.1	13.9 \pm 1.9	47.0 \pm 1.7	14.1 \pm 0.7
	0.1	7.54 \pm 0.8	13.6 \pm 1.4	49.4 \pm 3.8	15.4 \pm 0.8
	1.0	7.84 \pm 0.4	12.6 \pm 1.8	48.1 \pm 3.1	14.4 \pm 1.4
	3.5	7.84 \pm 0.6	12.7 \pm 1.6	46.4 \pm 4.6	14.8 \pm 0.7

*Values are mean \pm standard deviation of 4 animals.

(表 2)

이는 암컷이 수컷 보다 供試藥劑에 對한 影響이 적게 미치는 것으로 推察되나 調査期間이 짧고 投與藥量 處理間에 큰 차이가 없어 確實한 究明을 할수 없었다.

5. 亞急性 經口 投與時 血液狀 調査

供試 藥劑中 4 週間 藥量別로 經口投與후 血液性狀에 미치는 影響을 調査하기 爲하여 赤血球(RBC), 白血球(WBC) 및 Hematocrit(Ht)와 Hemoglobin을 檢査한 結果는 <表 3>에서와 같다.

赤血球 數는 藥劑 投與後에도 큰 變化가 없었으나 암컷에서 약간씩 減少하는 傾向을 보였고 白血球 數는 암, 수 다같이 1.0, 3.5mg/kg/day 투여 水準에서는 少量씩 減少하는 傾向을 보였다.

그러나 Hematocrit와 Hemoglobin은 對照區와 큰 差異 없었다.

따라서 本 試驗에서의 處理(投與) 水準範圍에서는 血液性狀에 큰 影響을 미치지 않았다.

한편 Gunter¹⁵⁾ 報告에 依하면 *Monocrotophos*를 쥐와 개에 135ppm씩 90日間 投與 後에도 血液性狀에는 큰 變化가 없음을 報告한 것과 같이 本 試驗에서도 血液中 血漿 ChE 活性度에는 影響을 미쳤으나 血液性狀 그 自體에는 크게 影響을 미치지 않는 것으로 判別되었다.

IV. 要 約

殺蟲劑 *Monocrotophos*의 毒性評價를 위하여 흰쥐에 1~4주동안 투여후 急性 및 亞急性 毒性檢定 그리고 血液性狀 및 血漿中 *Cholinesterase*(ChE)를 測定하여 그 變化를 究明 하므로서 農藥中毒에 對한 基礎資料를 얻고자 本 試驗을 實施한 結果는 다음과 같다.

1. *Monocrotophos*의 急性經口 半數致死 藥量(LD₅₀)

은 흰쥐에서 암, 수 各各 5.1, 8.7mg/kg이었고 腹腔內 投與時에는 암컷이 4.9mg/kg 수컷이 6.0mg/kg 이었다.

2. *Monocrotophos*는 經口에 6.4mg/kg, 腹腔內 4.0 mg/kg 投與時에 4 時間이 지난후 암, 수 모두의 血漿 ChE 活性度を 最大로 抑制 시켰고 投與 24時間 以後부터는 점차 回復 되었다.

3. *Monocrotophos*를 흰쥐에 4 週間 經口投與 할때 3.5mg/kg/day 投與群에서는 對照群에 비해 암, 수 모두 體重增體量과 수컷에서 사료섭취량이 현저하게 減少 되었다.

4. 약제 投與時에는 血漿 ChE 活性度を 크게 抑制 시켰으나 投與 中斷후에는 2 週가 지나면서 거의 回復 되었다.

5. 藥劑投與된 쥐의 赤血球, 白血球, Ht值, Hb量에 對한 血液狀 變化는 거의 없었다.

參 考 文 獻

1. 農藥年報(1987) : 農藥工業協會 p.1~121.
2. Farm chemicals handbook (1982) : Meister publishing Co. p.195~196.
3. Wolring, G.Z. and Benschop, H.P. (1982) : Reactivation of acetylcholinesterase inhibited by methamidophos and analogous (Di) methylphosphoramdates, Arch. Toxicol. 49 : 175~178.
4. Holmstedt, B.O. (1971) : Distribution and determination of cholinesterase in mammals, Bull. world health Org. 44 : 100~105.
5. Verbert, M.M. (1977) : Incipient cholinesterase inhibition in volunteers ingesting monocrotophos of Mevinphos for one month, Toxicol. and App.

- lied pharmacology. 42 : 345~348.
6. Pickering, C.E. (1977) : The interference by erythrocyte "Acetylthiocholinesterase" in the estimation of the blood cholinesterase activity of the chicken, *Toxicol. and applied pharmacology*, 39: 235~240.
 7. Robert, F. and Alther, P. (1963) : Measurement of blood cholinesterase, *Archives of enviromental health*. Vol. 6 : 99~102.
 8. Aldridge, W.N. and Davison, A.N. (1952). The inhibition of erythrocyte cholinesterase by tri-esters of phosphoric acid. *Biochem. J.* Vol. 52 : 663~671.
 9. Bauer, J.D. and Ackermann, P.G. (1977) : Clinical laboratory methods 8th, The C.V. Mosby Company, p. 478~490.
 10. Giulio, V. (1966) : An azide-methemoglobin method for hemoglobin determination in blood, *Joural Lab. and Clin Med.* 67 : 116~120.
 11. Davison, A.N. (1953) : Return of cholinesterase activity in the rat after inhibition by Organophosphorus Compounds, *Biochemi. J.* 60 : 339~346.
 12. Gaines, T.B. (1969) : Acute Toxicity of pesticides, *Toxicol. App. pharmacol.* 14 : 515~534.
 13. Bull, D.L. and Lindquist (1966). Metabolism of Azodrin by insects and rats. *J. Agr. Food Chemi,* 14 : 105~108.
 14. Lau, S.C. (1966) : Separation and measurement of Bidrin and Azodrin residues in crops. by selective clean up (partition) procedures, *J. Agr Food Chemi.* 14 : 145~147.
 15. Gunter zweig, (1967) : Analytical methods for pesticides. plant growth regulators and food additives Academic press, 5 : 194~197.
 16. Quadri, S.M. (1983) : Toxicology of pesticides an—overview. *Toxicology of pesticides*, Vol. 1 : 4~8.
 17. Welstone, M.J. (1965) : The clinical stability of serum cholinesterase activity. *Clinical Chemistry*, Vol. 11, No. 6 : 660~664.