

18247.

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTUSU

FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman : Prof.Dr.Süleyman Şener

DOKTORA TEZİ

KANATLILARDA KARBAMAT GRUBU İNSEKTİSİTLERİN KOLİNESTERAZ  
AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ VE DENEYSEL ZEHİRLENME OLAYLARINDA  
OKSİMLERİN SAĞITIM DEĞERİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR

**Y. G.**

**Yükseköğretim Kurumu  
Dokümantasyon Merkezi**

Araştırma Görevlisi

Oya KELEŞ

İSTANBUL

1991

## TEŞEKKÜR

Başta Doktora Danışmanım Sayın Hocam Prof.Dr.Süleyman Şener olmak üzere, çalışmalarım sırasında önerilerinden yararlandığım, büyük ilgi ve desteğini gördüğüm Sayın Hocam Prof.Dr.Kemal Ozan'a ; değerli yardımlarını gördüğüm Sayın Hocam Doç.Dr.Ayhan Unsal'a ; deneysel çalışmamın gerçekleştirilmesi için laboratuvar olanaklarını esirgemeyen Büyük Laboratuvarı Sahibi Sayın Doç.Dr.Gürol Büyük'e ve Anabilim Dalı arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

I. GİRİŞ .....	1
II. LİTERATÜR BİLGİSİ .....	4
1. TARİHÇE .....	4
2. FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ .....	4
3. ÇEVREDEKİ DAĞILIMI, YIKIMLANMASI VE ORGANİZMA- LAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ .....	6
4. FARMAKOLOJİK VE TOKSİKOLOJİK ÖZELLİKLERİ ...	12
4.1. Insektler Üzerindeki Toksisiteleri ve Me- tabolizmaları .....	12
4.2. Memeliler Üzerindeki Akut Toksisiteleri	16
A. Akut Toksisite Özellikleri .....	16
B. Absorbsiyon, Metabolizma ve Atılım .	19
C. Etki Mekanizmaları .....	28
D. Zehirlenme Nedenleri .....	32
E. Zehirlenme Semptomları .....	33
F. Lezyonlar .....	40
G. Tanı .....	41
H. Sağıtım .....	42
4.3. Özel Toksik Etkileri .....	49
A. Davranış Üzerine Etkileri .....	49
B. Periferel Nörotoksisite .....	51
4.4. Kronik Toksik Etkileri .....	53
A. Üreme Üzerine Etkileri, Embriyotoksi- site, Teratojenik Etki .....	53
B. Mutajenik Etkileri .....	58
C. Kanserojenik Etkileri .....	60
5. LABORATUAR TANISI .....	61
III. MATERYAL VE METOT .....	69

IV. BULGULAR .....	74
V. TARTIŞMA .....	83
VI. ÖZET .....	89
VII. SUMMARY .....	90
VIII. LİTERATUR LİSTESİ .....	92
IX. ÖZGEÇMİŞ .....	111



## I. GİRİŞ

Gittikçe artan dünya nüfusunu besleyebilmek için tarımsal üretimin artırılmasının yanısıra uğranılan kayıpları da önlemek önemli bir ekonomik zorunluluktur.

Ülkemizde ekonomik kayıpları ortaya koyacak araştırmaların yeterli bir düzeyde olmadığı bilinen bir gerçektir. Amerika Birleşik Devletlerinde yalnızca kümes hayvanları yetiştiriciliği konusunda uğranılan ekonomik kayıpların 500 milyon dolar olduğu düşünülürse ülkemiz için üzerinde özenle durulması gereken bir konu olduğu ortaya çıkar. Ekonomik kayıplar büyüme hızının azalması, yumurta ve et üretiminin düşmesi ve hatta ölümler şeklinde olup buna neden olan etkenlerin başında pestler gelmektedir. Pestler bu etkilerin yanısıra bir çok hastalığın da mekanik ve biyolojik taşıyıcısı niteliindedirler. Pestlerin kontrol altına alınmasında etkin rol oynayan ve bu nedenle üretimleri her geçen gün artırılan pestisitlerin, amaca uygun kullanımları ile ekonomik ve güvenilir sonuçlar elde edilmesine karşın dikkatsiz uygulanmaları, hayvanların kontaminasyonuna neden olmakta ve bunun sonucu olarak kitle halinde zehirlenme ve ölümlere yol açmaktadır. Ayrıca pestisitlerin yetersiz kontrolleri nedeniyle düşük düzeylerde devamlı olarak alınmaları insan sağlığını riske sokar. Bütün bu etkiler Pestisit Toksikolojisinin doğmasına neden olmuştur.

Karbamat insektisitler memelilere karşı toksisitele-  
rinin düşük olması, kısa süreli stabilite özelliğine sahip

olmaları, ekosistem üzerinde rezidü risklerinin düşük oluşu ve organik fosforlu bileşiklere direnç kazanmış parazitlere karşı da başarılı sonuçlar elde edilmesi gibi özellikleri nedeniyle günümüzde yaygın olarak kullanılan bileşikler durumundadır. Bununla birlikte FAO/WHO tarafından 1983 yılında yayınlanan ortak bildiride birer karbamat bileşiği olan karbaril ve propoksur, orta düzeyde toksisiteye sahip bileşikler olarak tanımlanmış ve karbarilin günlük kabul edilebilir alımınının 10 ppm, propoksurun ise 20 ppm olduğu belirtilmiştir.

Oldukça hızlı gelişen bir sektör durumundaki tavukçuluk, bu insektisitlerin kullanımı ile büyük aşamalar kaydetmiştir. Bununla beraber bu bileşiklerin kullanımından doğacak toksik etkilerden tüketicilerin korunmasını sağlamak amacıyla tolerans düzeylerinin saptanması yoluna gidilmiştir. Her ülkeye göre değişmekle beraber Amerika Birleşik Devletlerinde bu gün için karbarilin, tavuk et ve yağlarında tolerans düzeyinin 5 ppm, yumurtalarda ise 0.5 ppm olduğu ve bu düzeylerin üstünde ki değerleri kapsayan tavukçuluk ürünlerinin tüketim için uygun olmadığı belirtilmiştir. Ülkemiz gibi tolerans düzeyleri ile ilgili yeteri kadar veriye sahip olmayan ülkelerde, bu insektisitlerin uygulanmalarından sonra 7 günlük bir bekleme süresi önerilmektedir.

İnsan sağlığına zararlı etkilerinden başka tavukçuluktaki kullanım hataları ile modern tavukçuluk işletmelerinin yüksek yetiştiricilik kapasitesi, kafes sistemi, suluk ve yemliklerdeki otomasyon sistemi gibi faktörlerin de birleşmesi kitle halinde akut zehirlenmelere neden olmaktadır. Bu

gibi zehirlenme durumlarında tanının hızlı ve doğru olarak yapılıp, uygun tedaviye geçilmesi gerek verim ve gerekse ölümler ile ortaya çıkan ekonomik kayıpları da büyük ölçüde azaltacaktır.

Bu nedenle çalışmamız, tavuklarda karbamat insektisitlerle akut zehirlenmelerin tanısı ve tedavisi doğrultusunda yönlendirilmiştir.



## II. LİTERATUR BİLGİSİ

### 1. TARİHÇE

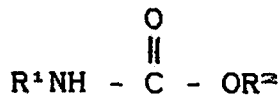
Biyolojik olarak aktif bileşikler olan karbamatlar, Batı Afrika'da ki büyücü mahkemelerinde verilen yargılama kararlarının işkence yöntemiyle uygulanması sırasında kullanılan Physostigmin venenosum (kalabar baklası) tohumları ile dikkati çekmiştir. Bu bitkinin toksik yapısını oluşturan Physostigmin (eserin), geçen yüzyılda izole edilmiş ve 1925 yılında eserolin'nin metil karbamat esteri olarak tanımlanmıştır. Fizostigmin, doğal olarak meydana geldiği bilinen tek karbamat esteridir (18).

Ortamda kalıcılığı olmayan sentetik insektisit bileşiklerin üretimi için yapılan çalışmalarla 1958 yılında esas insektisit amaçlı, bunun yanısıra akarisit ve molüskisit etkisi de olan karbaril sentezlenmiştir (135).

### 2. FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Karbamat grubu bileşikler karbamik asidin N-yapılı esterleridir.

Genel formülleri



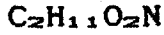
Karbamat grubu bileşikler kimyasal yapılarına bağlı olarak 3 esas gruba ayrılırlar:



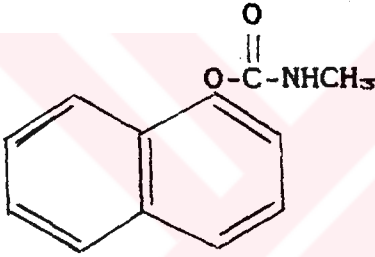
- 1 - Karbamat Insektisitler
- 2 - Karbamat Herbisitler
- 3 - Karbamat Fungisitler

Yaygın olarak kullanılan bir karbamat insektisit olan karbaril (1-naftil N-metilkarbamat) geniş spektrumlu bir bileşiktir.

Moleküler formülü



Yapısal formülü

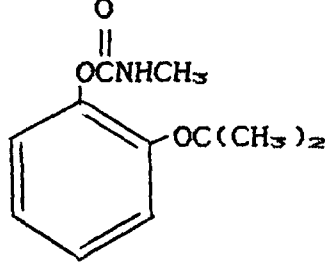


Karbaril beyaz renkli bir tozdur. Teknik ürünleri ise pembe ve ya sarımsı kahverengidir. Buhar basıncı 26°C de 0.005 mm Hg dan daha düşüktür. Oda ısısında su ve ışık etkisine dayanıklıdır. Alkali ortamlarda hızlı bir şekilde hidrolize olur. 20°C de sudaki çözünürlüğü % 0.1 den azdır. Bununla birlikte metanol, etanol (% 95), aseton, dimetilformamid gibi organik çözücülerde eriyebilirliği oldukça yüksektir. Benzen, toluen, ksilen, kloroform ve diklorometan gibi çözücülerde kısmen çözünmesine karşın petrol kökenli hidrokarbonlar gibi apolar çözücülerde erimez (50,134,135).

Veteriner hekimlikte, karbarilin sistemik etkisinden yararlanmak için % 2-5 oranında hazırlanmış losyon, çözelti ve toz şeklindeki formülasyonları serpmeye, püskürtmeye, tampon ve banyo şeklinde kullanılır (126).

Karbamat grubu insektisitlerden bir diğeri propoksur (2-isopropoksifenil N-metilkarbamat) dur.

Bileşimin yapısal formülü:



Beyaz renkli, hafif fenolik kokulu bir tozdur. Birçok organik çözücüde kolaylıkla çözünür. Sudaki çözünürlüğü ise 20°C de % 0.2 dir. Normal kullanım ve saklama koşullarında stabildir, kuvvetli alkali ortamlarda kolaylıkla yıkımlanır (39,50,136).

Kafes kuşları dışında tüm evcil hayvanlarda ektoparazitlere karşı toz (% 1), sprey (% 0.25), şampuan (% 0.11) ve tasma (% 0.25) şeklinde kontakt etkisinden yararlanmak amacıyla kullanılır (126).

### 3.ÇEVREDEKİ DAĞILIMI, YIKIMLANMASI VE ORGANİZMALAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ:

Karbamat insektisitler sistemik etkileri nedeniyle toprağı, direkt uygulanmaları sırasında ve ya bitki ve hayvan pestlerinin kontrolü amacıyla kullanımlarından sonra yüzey sularına karışarak kontamine ederler.

insektisitlerin çevreye yayılmalarında önemli bir faktör olan sulu ortamlar ise endüstriyel artıklar, kazara etrafa saçılmalar ve çöpler ile kontamine olur.

Karbamat insektisitlerin buharlaşma basınçları oldukça düşük olduğundan hava yoluyla çevreyi kontamine etme olasılıkları çok küçüktür.

Karbamat insektisitler, buldukları ortamlarda kimyasal ve fotokimyasal reaksiyonların etkisiyle yıkımlanırlar. Bu özelliklerinden dolayı toprak ve su kontaminantı olarak ciddi problemlere neden olmazlar. Karbamat insektisitlerin yıkımlanmasına neden olan faktörler; pH, ısı, adsorbsiyon, toprak tipi, nemi, ışık ve mikrobiyal flora olup ortaya çıkan ürünler, genel olarak mikroorganizmalar tarafından kullanılan ve toksik özellikte olmayan uçucu moleküllerdir (34, 134).

Karbamat insektisitlerin önemli bir yıkımlanma mekanizması olan hidroliz reaksiyonlarına N-metilkarbamat insektisitlerin N,N-dimetilkarbamatlara oranla daha duyarlı oldukları görülmüştür. Bunun yanısıra N-metilkarbamat insektisitlerin hidrolizinin pH ya bağlı olarak değiştiği; 7'den yukarıdaki her pH ünitesi için yıkımlanma hızının 10 kez artmasına karşın asidik pH lara dayanıklı oldukları belirlenmiştir. N-metil-karbamat insektisitlerin yapılarına da bağlı olarak hidroliz hızları değişmektedir. Alkali ve nötr ortamlarda karbarilin stabilitesinin propoksura oranla düşük olduğu Tablo 1 de görülmektedir (3).

Tablo 1: Farklı pH değerlerinde karbaril ve baygonun ortamda kalıcılığı.

<u>Bileşik</u>	<u>pH</u>	<u>Yarılanma ömrü</u>	<u>Tümüyle yıkım lanma ömrü</u>
Karbaril	7	10.5 gün	69.5 gün
	8	1.3 gün	8.6 gün
	9	2.5 saat	16.7 saat
	10	15 dakika	100 dakika
Baygon	8	16.0 gün	106.0 gün
	9	1.6 gün	11.4 gün
	10	4.2 saat	1.18 gün

Ortam ısısı da karbamat insektisitlerin hidroliz hızını belirgin olarak etkilemektedir. 10°C lik bir ısı artışı yıkımlanma hızını 2 ila 4 kat artırır.

Toprak pH sı, karbamat insektisitlerin adsorbsiyonunu etkileyen önemli bir faktördür. Karbarilin asidik topraklara kolaylıkla adsorbe olduğu ve bunun sonucu olarak asidik pHlı topraklardan su ile sürüklenme hızının azaldığı görülmüştür. Bunun yanısıra insektisitlerin toprağa adsorbsiyonu ile topraktaki organik madde miktarı arasında doğrusal bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir (34).

Karbamat insektisitler, ışığı absorbe etme özellikleri nedeniyle sulu ortamlarda hızla yıkımlanırlar. Ultraviyole ışınları, bileşiklerin ester bağını kopararak hidrolizine neden olur, meydana gelen hidroliz ürünleri de yine ultraviyole ışınlarının uzun süre etkimeleri ile yıkımlanır. Karbaril doğal güneş ışınları (292-400 nm) ve ultraviyole ışınları ile kolaylıkla metabolizma ürünleri vermesine karşın propoksur bu şartlar altında stabildir. Bu nedenle karbaril ile

kontamine olan berrak yüzey sularının uzun süre güneş ışığı etkisinde kalması, bileşiğin yıkımlanmasına neden olur. Bununla birlikte ışık penetrasyonunun azaldığı kirli sularda çok daha uzun süre kalabilir (3,63).

Doğal suların içerdiği tuz miktarlarının, karbamat insektisitlerin hidroliz hızını etkilediği; karbaril ve propoksurun deniz, okyanus gibi yüksek düzeyde tuz içeren sularda daha stabil oldukları görülmüştür (3).

Karbamat insektisitlerin ortamdaki kalıcılığı, yüksek pH değerlerinde kimyasal, düşük pH larda ise biyolojik faktörlerden etkilenmektedir. Su ve toprak mikroorganizmalarının biyolojik aktivitelerinin, karbamat insektisitlerin en genel yıkımlanma mekanizması olan hidrolize neden olduğu belirtilmiş ve Pseudomonas türlerinin kültürleri ile yapılan çalışmalarda karbarilin ana metaboliti olan 1-naftol saptanmıştır (75,81). Yüksek bitkiler, insektler ve hayvanlarda önemli bir detoksifikasyon mekanizması olan hidroksilasyon reaksiyonlarının bazı toprak mantarlarıyla da gerçekleştirildiği belirlenmiştir (79,123). Ayrıca insektisitler, toprak mikroorganizmaları tarafından üretilen ve ekstraselüler özellikle olan toprak enzimleri ile de yıkımlanırlar (81).

Toprak mikroorganizmalarının karbamat insektisitleri hidrolize edebilme özelliğine rağmen bu bileşikler ve metabolitleri, mikroflorayı etkileyerek toprak verimliliğinin bozulmasına neden olan değişiklikler meydana getirirler. Karbamat insektisitler toksik etkileri nedeniyle bakteriyel popülasyonda azalmalara sebep olabilmekte ve bununla birlikte

nitrifikasyonda önemli rol oynayan kemolitotrofik bakterileri inhibe ederek nitrifikasyonu önemli ölçüde etkilemektedirler. Toprak flora ve faunası üzerindeki bu etkiler, bileşiklerin direkt toksik etkileri olarak nitelendirilmez (34).

Karbamat insektisitlerin sulu ortamlarda yüksek düzeyde bulunmaları ve ana bileşik kadar toksik özellik gösteren metabolitlerinin varlığı, hedef olmayan organizmaların etkilenmesine ve pek çok türün riske girmesine neden olur.

Midyelerin gelişme dönemleri üzerinde karbarilin ve hidroliz ürünü olan 1-naftol ün etkilerini araştırmak için sırasıyla 5.3 ve 5.2 mg/lt düzeyinde konsantrasyonları kullanılmıştır. Bu yoğunlukların gelişme üzerindeki olumsuz etkileri, senkronizasyonun bozulması ve blastomerlerin ayrılması ile karakterizedir (134).

Karbarilin 0.93 kg/h düzeyinde çamur yataklarına uygulanması, istiridye oositleri üzerinde bulunan kabuklu pestlerin (*Callianassa coliferniensis*) kontrolünde etkin olmasına rağmen genç istiridye popülasyonlarında belirgin azalmalara yol açar (6).

Karbamat insektisitlerin, deniz fitoplanktonları üzerinde de toksik etkileri olduğu bildirilmektedir. Karbarilin 0.1 mg/lt düzeyindeki konsantrasyonlarının, yeşil alglerin (*Scenedesmus quadricaudata*) hücre sayıları ve hücre büyümele-ri üzerinde uyarıcı etki yarattığı ve nedenin; karbaril yıkımlanması sonucu büyük ölçüde artan azot kaynaklarının algler tarafından kullanılması olduğu düşünülmektedir (120).

Omurgasızlardan başka balıkların da bu insektisitlere karşı duyarlı oldukları bilinmektedir. Bu duyarlılık, balık

organizmalarının karma fonksiyonlu oksidaz sistemlerinin yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Bazı balık familyalarına ait 12 balık türü üzerinde yapılan çalışmalarda bileşiklerin etkilerine en duyarlı türün Salmonidler (Som balığı), en dayanıklı türlerin ise havuz balıkları oldukları görülmüştür (81). Bir çok balık türünde karbamat insektisitlerin  $LC_{50}$  değerleri 0.1-10 mg/lt arasında değişmektedir (134).

Karbamatlar düşük dozlarda, balık ve omurgasızlar üzerinde metabolik stressör olarak etki etmelerinin yanısıra yüzme aktivitesinde de artmaya neden olurlar. Yüksek dozlar ise hiperaktivite, düzensiz yüzme hareketleri, vücut şişkinliği, paraliz ve ölüm meydana getirir (6,113).

Karbamat insektisitler doğal yaşamı da belirli ölçülerde etkilemektedir. Küçük av hayvanları ve özellikle kuşlar bir çok karbamat insektisit türüne oldukça duyarlı olmalarına rağmen karbarilin toksik etkilerine karşı memelilerden daha dirençli oldukları görülmektedir (22). Benzer şekilde propoksur da av hayvanları, kuşlar ve sürüngenler üzerinde önemli düzeyde toksik etki göstermemektedir.

Arılar diğer insektisitlere olduğu gibi karbamatlara karşı da çok duyarlıdırlar. Bu durum, arıların etkili detoksifikasyon sistemlerinin yokluğundan kaynaklanır. Karbarilin arılar için  $LD_{50}$  değeri 23 mg/kg dır (76).

#### 4. FARMAKOLOJİK VE TOKSİKOLOJİK ETKİLERİ

##### 4.1 İNSEKTLER ÜZERİNDEKİ TOKSİSİTELERİ VE METABOLİZMALARI

Karbamat insektisitlerin insektler üzerindeki toksisiteleri 2 önemli özelliklerine bağlıdır. Bunlar; bileşiklerin spesifik yapıları ve insektisit aktiviteleridir (47). Karbamat bileşikler, yapısal olarak asetilkoline benzerliklerinden dolayı kolinesteraz enzimlerine karşı yüksek afinite gösterir ve böylece insektisit aktivite kazanırlar. Bileşiklerin aktivitelerinin etkinliği, yan zincirlerinin özelliğine bağlıdır. Yan zincir hidrojen (H) isopropil grubuna  $(CH_3)_2CH$  doğru büyüdükçe Van der Waals çekimi de artacağından dolayı  $I_{50}$  (enzim aktivitesinde % 50 azalma meydana getiren molar inhibitör konsantrasyonu) değerlerinde yükselme görülür. Aktiviteyi etkileyen diğer önemli bir durum da bileşiğin karboksil grubu ile yan zinciri arasındaki uzaklıktır. Insektisit aktivite yan zincirin pozisyonuna göre para < orto < meta olarak artmaktadır (84).

In vitro şartlar altında bileşiklerin insektisit aktiviteleri ile antikolinesteraz aktiviteleri arasında yakın bir ilişki olmasına rağmen in vivo şartlarda bu ilişki her zaman elde edilemez; insektisitlerin, insekt yapılarındaki doğal engelleri kolaylıkla aşamamaları, bazı bölgelerde birikme özelliklerinin fazla oluşu ve insektlerin bu bileşiklerini önemli ölçüde detoksifiye edebilme durumlarından dolayı bileşiklerin enzimler ile teması gerçekleşmez. Bunun sonucu bileşikler, in vitro olarak yüksek aktivite göstermelerine karşın insektler üzerindeki toksisiteleri düşük olabi-



lır. Fakat bu durum her insekt türünde aynı değildir (18). Karbamat insektisitlerin türe özgü toksisite göstermeleri; bileşiklerin özellikle absorpsiyon ve metabolizma oranlarının insekt türlerine göre değişken olmasından kaynaklanmaktadır (16). Benzen halkası  $^{14}\text{C}$  ile işaretlenmiş olan karbaril sineklere (*Musca domestica*), bir tür bitki böceğine (*Oncopeltus fasciatus*) ve hamam böceklerine (*Blatella germanica*) lokal olarak uygulanmıştır. Sinekler uygulamayı takiben 4 saat içinde karbarilin % 75 ini absorbe etmişler ve absorpsiyonla birlikte metabolizma ve atılım da hızlı olmuştur. Bu nedenle bileşiğin bu insektler üzerindeki toksisitesinin düşük ( $\text{LD}_{50}$  2.0  $\mu\text{g}/\text{insekt}$ ) olduğu görülmüştür. Bitki böceklerinde uygulanan karbarilin % 40 ının 8 saat içinde absorbe edilmesine karşın metabolizma ve atılımın yavaş olmasından dolayı toksisitenin yüksek ( $\text{LD}_{50}$  0.5  $\mu\text{g}/\text{insekt}$ ) olduğu, hamam böceklerinde ise absorpsiyonun yavaş, metabolizmanın hızlı olması nedeniyle toksisitenin düşük olduğu ( $\text{LD}_{50}$  20  $\mu\text{g}/\text{insekt}$ ) belirlenmiştir (36).

Karbamat insektisitler, insektlerin sindirim sisteminden absorpsiyonları sırasında metabolize edilirler (38). Bileşiklerin metabolizmasında hidrolitik ve oksidatif mekanizmalar önemli rol oynar.

Hidroliz reaksiyonları, nonspesifik esterazlarla gerçekleştirilmekte ve memelilere oranla insektlerde fazla önem taşımamaktadır. Ayrıca insekt türleri arasında da hidrolizin önemi yönünden görülen farklılıklar bileşiklerin kimyasal yapılarına ve insekt türlerine göre değişmektedir (74,105). Ev

sineklerinde karbamat insektisitlerin metabolizmasını incelemek amacıyla karbonil grupları C<sup>14</sup> ile işaretlenen 9 karbamat insektisit lokal olarak uygulanmış; hidroliz reaksiyonunun, methiokarb (<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> oranı: % 20-23) ve mesurolün (<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> % 15-20) detoksikasyonunda önemli rol oynamasına karşın propoksür için önemsiz olduğu görülmüştür (83). Karbarilin hidrolizi de sinekler, hamam böcekleri (*Periplanata americana*) ve bir çok insekt metabolizmasında önemli olmamakla beraber hamam böceklerinin başka bir türünün (*Blatella germanica*) başlıca metabolizma şeklini oluşturmaktadır (72,74).

Karbamat insektisitlerin oksidatif metabolik aktiviteleri, toksisitelerini etkileyebilen bir çok değişikliğe neden olur. Memelilerde olduğu gibi insektlerde de oksidasyon reaksiyonları, karma fonksiyonlu oksidaz (k.f.o.) sistemleri ile gerçekleştirilir. insektlerde k.f.o. sistemlerinin bulunduğu esas yapılar vücut yağı ve sindirim kanalı olduğundan dolayı buraların, metabolizmanın gerçekleştiği başlıca yerler olduğu düşünülmektedir (101). Buna rağmen bazı insekt dokularının yanısıra insektlerin tümünden elde edilen mikrozoal sedimentlerde de k.f.o. sisteminin bir ögesi olan P-450 sitokromunun varlığına rastlanmıştır. K.f.o. aktivitelerinin etkinliği tür, yaş, cinsiyet ve kimyasal maddeler ile değişir. Karbamat insektisitler ile sinekler üzerinde yapılan çalışmalarda, sineklerin P-450 sitokrom düzeyleri ile insektisitlere duyarlılıkları arasında yakın bir ilişki bulunmuştur. Sineklerin enzim düzeylerinin en düşük olduğu pupadan ilk çıktıkları gün ve ileri olgunluk dönemlerinde propoksura oldukça duyarlı oldukları, 5. günde ise duyarlılığın en düşük

olduğu saptanmıştır (44,82,98).

Karbamat insektisitlerin mikrozomal k.f.o. sistemini oluşturan enzimler ile gerçekleştirilen başlıca oksidasyon reaksiyonları; hidrosilasyon, epoksidasyon, N-dealkilasyon, O-dealkilasyon ve sulfoksidasyondur (44).

Propoksurun oksidatif reaksiyonlarını incelemek amacıyla N-metil-<sup>14</sup>C-propoksür uygulanan sineklerde absorbe edilen dozun % 1-2 sinin CO<sub>2</sub> formunda atılmasına karşın isopropoksi-<sup>14</sup>C-propoksür uygulananlarda bu oranın % 30 u geçtiği görülmüştür. Bu sonuçlar N-dealkilasyonun propoksurun detoksifikasyonunda önemli olmadığını, O-dealkilasyonun ise başlıca metabolizma yolu olduğunu vurgular. Karbarilin ana metabolizma şeklinin ise naftil halkasının ve N-metil gruplarının hidrosilasyonu olduğu görülmüştür (4).

Karbamat insektisitlerin memeli ve insektlerde şekillenen metabolizma ürünlerinin aynı olduğu bilinmektedir. Propoksurun ev sineği mikrozomları ve NADPH sistemlerinin etkisiyle meydana gelen en önemli metabolitleri; 2-isopropoksi-5-hidroksifenil metilkarbamat, 2-hidroksifenil metilkarbamat ve 2-isopropoksifenil N-hidroksimetilkarbamatdır (129). Karbarilin bu sistemler ile oksidasyonu sonucunda da 4-hidroksi, 5-hidroksi, 5,6-dihidrodihidroksi ve N-hidroksi-metil derivatları şekillenir (4,30,73).

Karbamat insektisitlerin oksidatif ve hidrolitik metabolitleri memelilerden farklı olarak insektlerde glikozidler ve özellikle  $\beta$ -glikozidler ile konjuge edilir. Bunun yanı sıra fosfatlar ile konjugasyonda bileşiklerin metabolizmasında oldukça önemli bir yer tutar (74).

#### 4.2. MEMELİLER ÜZERİNDEKİ AKUT TOKSİSİTELERİ

##### A. AKUT TOKSİSİTE ÖZELLİKLERİ

Karbamat insektisitlerin ratlardaki LD<sub>50</sub>değerleri, bu bileşiklerin yapılarına bağlı olarak 1 mg ila birkaç yüz mg arasında değişir (134,53).Birçok karbamat insektisitten farklı olarak karbarilin memeli türleri üzerindeki oral toksisitesinin oldukça düşük (oral LD<sub>50</sub> değeri 100 mg/kg ve daha yüksek) olduğu görülmektedir (20). Tablo 2 değerlerinden de anlaşılacağı üzere propoksur karbarile oranla daha toksik bir bileşiktir.

Ayrıca hayvan türlerinin insektisitlere duyarlılığının oldukça değişken olduğunu görülmektedir. Karbarilin 4 hayvan türüne oral yolla verilmesi ile yapılan çalışmada en duyarlı türün kedi sonra sırasıyla kobay, rat ve tavşan olduğu belirlenmiştir (17).Kanatlı türlerinde ise karbamat insektisitlerin absorpsiyonu tam olarak gerçekleşmediğinden dolayı bu bileşiklerin toksisitesi, memelilere oranla çok daha düşüktür (17,22).

Karbarilin oral toksik dozlarının etkilerine karşı dişi ratlar erkeklerden 1.7 kez daha duyarlı olmasına rağmen propoksurun ratlardaki oral LD<sub>50</sub> değerlerinin, cinsiyet bakımından belirgin farklar göstermediği belirtilmiştir (130).

**Tablo 2:** Hayvan türlerinde karbarilin akut oral LD<sub>50</sub> değerleri (mg/kg):

<u>Hayvan türü</u>	<u>Verilme yolu</u>	<u>LD<sub>50</sub></u>	<u>Literatür No</u>
Rat	Oral	40-1000	49
	I.V.	41.9	130
	I.P.	200	130
	dermal	4000	49
Kobay	oral	28	17
Köpek	oral	795	17
Kedi	oral	250	17
Tavşan	dermal	2000	17
Tavuk	oral	2000	22
Güvercin	oral	1000-3000	22
Sülün	oral	2000-5000	22
Yaban ördeği	oral	2179-5000	22

Propoksurun hayvan türlerindeki akut toksisite değerleri (LD<sub>50</sub> mg/kg):

Rat	oral	95	39
	I.V.	10.6	42
	I.P.	16	42
	I.M.	53	42
	dermal	2400	42
Farelerde	I.P.	14-20	42
Kobay	I.P.	16	42
	oral	40	42
Tavuk	oral	150-750	42
Keçiler	oral	800	39

Karbamat insektisitlerin toksisiteleri verilmiş yoluna bağlı olup, belirtilen sıraya göre azalmaktadır; I.V., I.P.,

oral ve dermal .

Karbamat bileşiklerin ratlardaki akut dermal toksisite değerleri bazı istisnalarla birlikte (aldikarb) genellikle 500 mg/kg dan daha fazladır (134). Karbaril ve formülasyonları, deri üzerinde hafif duyarlılık meydana getirmekle beraber irritasyona neden olmaz (49). Propoksur ile yapılan çalışmalarda da ratların karın derilerine ve tavşanların kulaklarının iç kısımlarına uygulanması ile hiç bir irritasyon belirtisi görülmemiştir (39).

Göz üzerindeki etkiler, karbamat insektisitlerin konsantrasyonlarına ve kullanılan taşıt maddelere bağlı olarak değişiklikler gösterir. Yüksek konsantrasyonlardaki solüsyonların ve toz karbarilin (50 mg) tavşanların gözüne uygulanması kornea nekrozuna neden olmuş ve bunu yanısıra yalnızca bir katarakt olgusuna rastlanmıştır.

Karbamat insektisitlerin solunum yoluyla alınmaları sonucu görülen toksik etkilerin ciddiyeti, bileşiklerin ortamdaki konsantrasyonları ve partikül büyüklüklerinin yanı sıra etkiye sürelerine bağlıdır. Bir grup kobaya karbarilin (390 mg/m<sup>3</sup> konsantrasyonda ve 15 um partikül büyüklüğünde) 4 saat süresince, solunum yoluyla uygulanması nasal irritasyon meydana getirirken diğer bir grupta (230 mg/m<sup>3</sup> konsantrasyon ve 5 um partikül büyüklüğü) hiç bir zehirlenme belirtisi görülmemiştir (17). Kedilerde akut karbaril zehirlenmesinde eşik konsantrasyonun 20 mg/m<sup>3</sup>, toksik konsantrasyonun ise 80 mg/m<sup>3</sup> olduğu belirtilmesine rağmen hayvan türleri dikkate alınmadan kolinesteraz aktivitesindeki değişiklikler esas alı-

narak yapılan çalışmalarda eşik konsantrasyonun 11.3 mg/m<sup>3</sup> olduğu açıklanmıştır (135).

## B. ABSORBSİYON, METABOLİZMA VE ATILIM

### Absorbsiyon ve Dağılım

Memelilerde karbamat insektisitlerin absorbsiyonu sindirim sistemi, solunum sistemi, mukoz membranlar ve deri yoluyla meydana gelir.

In vivo çalışmalarda karbamat bileşiklerin sindirim sisteminden geçişleri sırasında hızlı ve tam olarak absorbsiyona uğradıkları saptanmıştır. Ratlarda absorbsiyonun büyük bir kısmı midede ve ya ince barsakların ilk bölümlerinde gerçekleşir (134).

Karbamat insektisitlerin absorbsiyon oranlarının çeşitli faktörlerin etkisine bağlı olarak değişiklik göstermesi, bileşiklerin toksisitesinde değişikliklere neden olur. Karbamat insektisitlerin verilme yolu, absorbsiyona bağlı olarak toksisiteyi önemli ölçüde etkiler. Örneğin, I.V. yol ile verilen karbarilin 20 mg 1 bir ratın ölümüne neden olurken mide sondası ile verildiğinde bu değer 10 kat, yem ile verildiğinde 30-50 kat artar. Yemler, fizyolojik ve fizikokimyasal parametreleri değiştirerek absorbsiyonu ve bileşiklerin biyolojik yarılanma ömrünü etkilemektedir. Aç hayvanlarda absorbsiyon hızlı, ad libitum beslenenlerde ise yavaştır. Karbarilin boş midede yarılanma ömrü 6 dakika iken yemle dolu midede 30 dakika olduğu görülmüştür (22).

Karbamat insektisitlerin solunum yoluyla absorpsiyonları çok hızlıdır. Ratlara  $^{14}\text{C}$  işaretli karbarilin intratraheal verilmesinden 2-5 dakika sonra kanda maksimum aktivite ve bir saat sonra da dokularda dozun  $1/3$  ü düzeyinde rezidü görülmüştür (91).

Deriye uygulanan insektisitlerin absorpsiyonu ise bileşiklerin buharlaşması ve derinin dış tabakasının dökülmesi nedeniyle tam değildir. Bu nedenle organizmanın absorbe ettiği insektisit miktarı, bileşiğin deri yüzeyinden kaybolması ve absorpsiyon oranı arasındaki ilişkiye bağlıdır. Deriden kaybolan doz düzeyi absorbe edilenden daha yüksektir. Derinin hasarı ve kalınlığı gibi faktörlerin yanısıra farklı anatomik kısımlar da absorpsiyonu etkilemektedir. İnsanlarda yüz, boyun, baş derisinde ve sırt gibi geniş yüzeylerde kollara oranla daha yüksek düzeylerde absorpsiyon meydana gelmektedir (40,68).

Ratlarla yapılan çalışmalarda karbarilin, deriden absorpsiyonunun hızlı olmadığı ve  $18 \text{ mg/h/cm}^2$  gibi düşük absorpsiyon oranına bağlı olarak kalp, karaciğer ve böbrek gibi dokularda önemsiz düzeylerde rezidü meydana geldiği saptanmıştır (25).

Boğa ve süt sığırlarında sprey uygulamaları ile böbrek, kas, karaciğer, omentum, böbrek çevresindeki yağlar ve sütte karbaril rezidüleri saptanmış, dokulardaki rezidü varlığı yaklaşık 7 gün devam etmiştir (38). Süt sığırlarına 1-naftil- $^{14}\text{C}$ -karbaril 0.25 ve 3.05 mg/kg lık tek oral doz şeklinde verilmiş ve uygulamadan 6 saat sonra sütte verilen dozun % 0.35 i bulunmuştur (33). Diğer bir çalışmada da laktas-



yondaki süt sgrlarına 1-naftil-<sup>14</sup>C-karbaril yemlerle 10, 30, 100 ppm düzeylerinde verilmiş ve <sup>14</sup>C-karbarilin sütteki konsantrasyonlarının, diyettekisinin 1/400  olduğu belirlenmiştir (31). Tavuklara 1-naftil-<sup>14</sup>C-karbaril 10, 30 ve ya 70 ppm düzeylerinde 14 gün süreyle verilerek dokularda ve yumurtadaki rezidü dağılımlı incelenmiştir. En yüksek rezidü düzeyinin; kan hacmi en fazla olan karaciğer, akciğer, böbrek ve dalak gibi organlarda en düşük rezidü düzeylerinin ise vücut yağı, beyin ve kas dokularında bulunduğu ve yarı ömrünün yaklaşık 5 gün olduğu saptanmıştır. Yemler ile verilen dozların yumurta rezidü düzeyleri ile orantılı olduğu ve maksimum dzeyele; yumurta sarısında 2-6 gün, beyazında ise 6-9 gün sonra ulaşıldığı belirlenmiştir. Uygulamanın sonuna kadar bu düzeyler sabit kalmış, dozun kesilmesinden sonra yumurta beyazında yarı mrn bir günden az, sarısında ise 2-3 gün olduğu grlmştir (5).

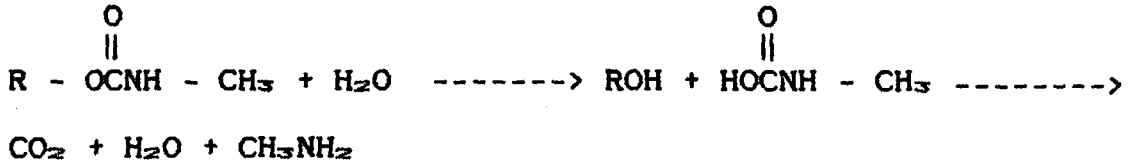
Karbaril gebe ratlarda plasentayı geçerek ftal organlara dağılır. Ratlara <sup>14</sup>C işaretli karbarilin verilmesinden 96 saat sonra paranaşim organları, kemik iliği, sentral sinir sistemi ve sindirim sistemi mukozalarında ftusun ise sentral sinir sistemi, göz ve karaciğerinde belirgin düzeylerde radyoaktif bileşik tesbit edilmiştir (26,27).

#### Metabolizma ve Atılım

Karbamat insektisitlerin metabolizmasında, hidroliz reaksiyonunun rolünün başlangıçta düşünülenden daha önemsiz olduğunun anlaşılması üzerine, oksidasyon ve konjugasyon re-

aksiyonları başlıca detoksifikasyon mekanizmaları olarak kabul edilmiştir. Hidroliz reaksiyonunun önemsiz oluşunun nedenleri, tam olarak açıklanamamakla beraber insektisitlerin yapılarından kaynaklanabildiği ileri sürülmektedir. Nedenlerden biri; karbamat insektisitlerin metabolizması sonucu meydana gelen naftol ve fenol gibi metabolitlerin ana bileşikten daha az polar olmasıdır. Oysa, ksenobiyotiklerin metabolizması ile esas bileşiğe göre daha polar metabolitler şekillenmekte ve böylece eliminasyon gerçekleşmektedir. Diğer neden ise karbamat insektisitlerin yapılarında yer alan zayıf elektrophilik özelliğe sahip kısımlardan dolayı enzimatik reaksiyonlara dayanıklı olmalarıdır (81).

Karbamat insektisitlerin hidrolizi ya dış ortamlarda çevresel faktörlerin etkisiyle ya da organizmada spesifik olmayan esterazlar ile gerçekleştirilir :



Doku esterazlarının yanısıra plazma albümininde yer alan esterazlar ile de hidroliz gerçekleştirilmektedir. Albümin esterazları, bazı karbamat insektisitleri hidrolize etmelerine rağmen aktiviteleri, pseudokolinesterazlar kadar belirgin değildir (18). Beyin esterazlarının da hidroliz reaksiyonlarında rol oynadığı ve bir substratın birden çok beyin esterazı ile hidrolize edildiği görülmüştür. Karbarilin insan ve fare beyin esterazları ile hidrolizi sonucu farklı metabolitler elde edilmesine karşın propoksur ile benzer me-

tabolitler saptanmıştır (107,108).

Hayvan türlerinin doku enzim aktiviteleri arasındaki farklılıklar, toksisite farkını yaratmaktadır. Karbaril rat, koyun, köpek ve kobaylarda doku esterazlarının yüksek aktivitelerine bağlı olarak hızla metabolize edilirken maymun ve domuzda hidroliz gerçekleşmez (49,67,71). Hidrolizin önemi, karbamatların kimyasal yapılarına göre de değişmektedir. Rat metabolizmasında 4 karbamat bileşiğin hidrolizinin önem sırası : karbofuran < propoksür < karbaril < aldikarb (52).

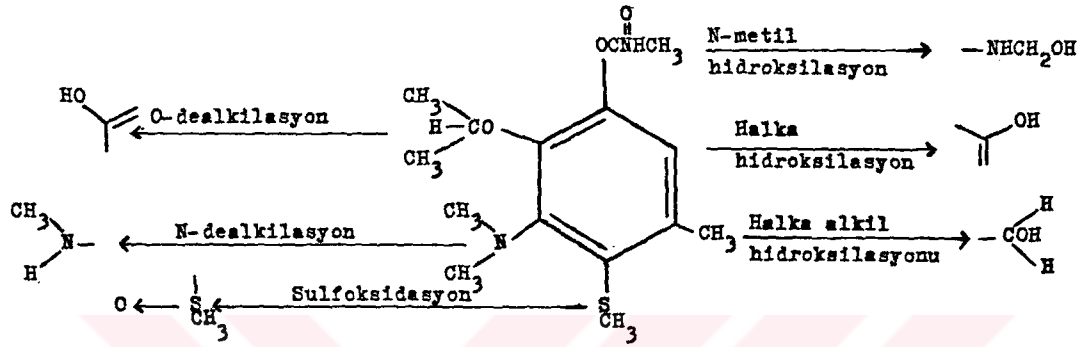
Karbamat insektisitlerin metabolizmasının ilk ve önemli reaksiyonlarının oksidasyon olayları olduğu düşünülmektedir (22). Bu reaksiyonların büyük bir kısmı, diğer dokuların yanı sıra özellikle karaciğer paransim hücrelerinde bulunan mikrozomal enzimler ile gerçekleştirilmektedir. Karma fonksiyonlu oksidazlar adını alan bu enzim grubunda insektisit molekülü ile bağlanan kısım P-450 sitokromu olduğundan bunlara P-450 sitokromuna bağımlı mono-oksidadlar adı da verilir. Oksidasyon için indirgenmiş NADPH ve moleküler oksijen gereklidir (64).

Bu enzim sistemleri; rat, tavşan, fare ve kobayda yüksek köpek, sığır ve domuzda orta, kurbağada düşük, kedi ve insanda ise önemsiz düzeyde aktivite gösterirler (57).

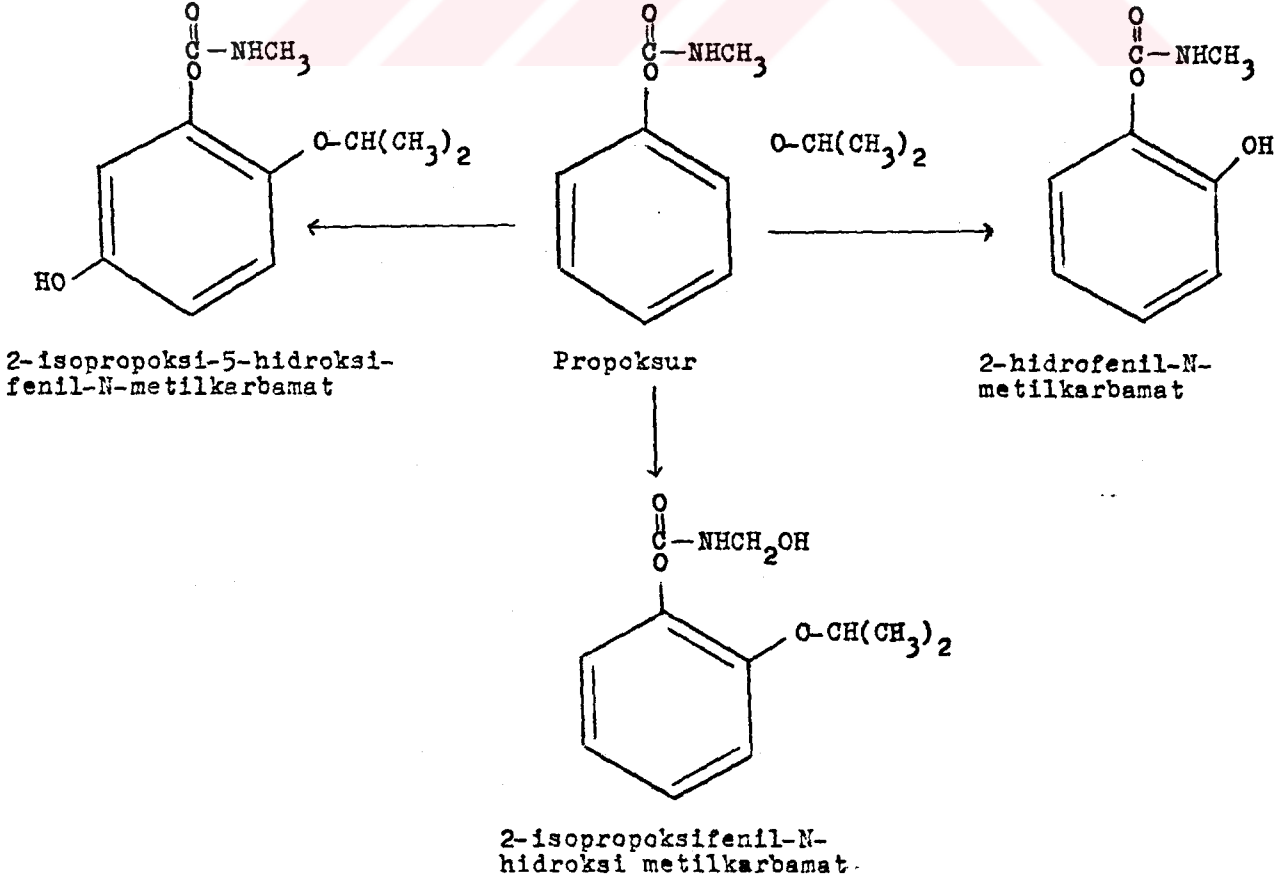
Karbamat insektisitler karaciğer mikrozomal enzimleri ile etkin bir şekilde metabolize edilmesine karşın, bu bileşiklerin düşük dozlarda subakut olarak verilmesi, rat ve tavukların mikrozomal enzimlerinin konsantrasyon ve aktivitelerinde artışlara neden olmuştur (90,102).

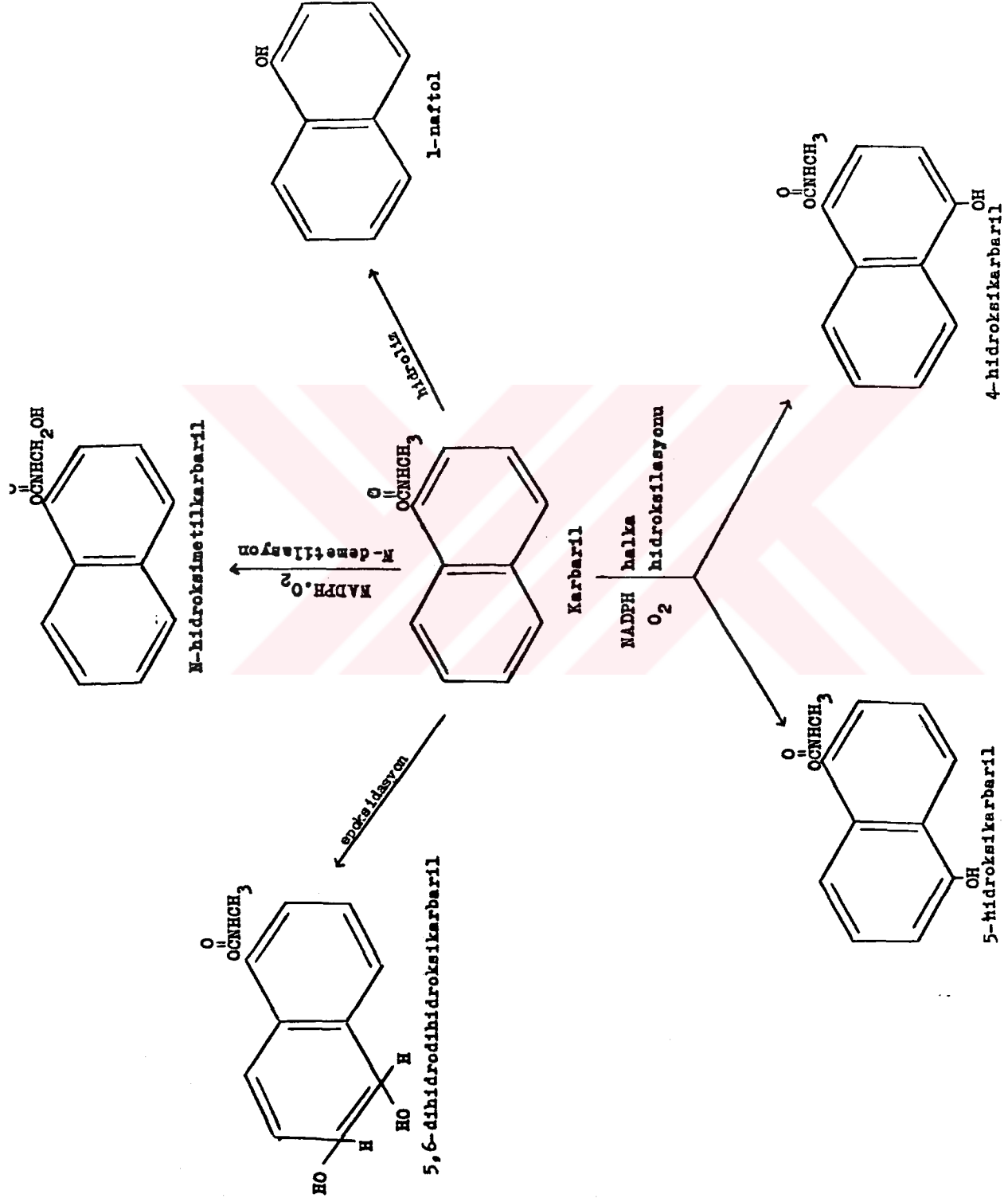
N-metilkarbamat molekülündeki fonksiyonel gruplar ile gerçekleşen reaksiyonlar Şekil 1 de gösterilmiştir (133).

ŞEKİL 1 : N-metil karbamat molekülünün metabolik reaksiyonları



ŞEKİL 2 : Propoksurun ratlardaki bazı önemli metabolitleri





ŞEKİL 3 : Karbaryl in ratlarda ki metabolizma yolları ve önemli bazı metabolitleri

Karbamat insektisitlerin hidrolizi genel olarak detoksifikasyon ile sonuçlanır. Oysa oksidasyon reaksiyonlarının detoksifikasyon ve ya aktivasyon reaksiyonları olduğu söylenemez. Metabolitler seyrek de olsa esas bileşikten daha toksik özellikte olabilirler (81). Karbaril metabolitleri, ratlara oral yolla verildiğinde birçoğunun toksisitesi ve antikolinesteraz aktivitesinin oldukça düşük olduğu görülmüştür. Örneğin, 5,6-dihidrodihidroksikarbaril karbarilin antikolinesteraz aktivitesinin 1/5 ine sahip iken 5-hidroksikarbaril kolinesteraz enzimine karşı esas bileşiğe oranla 2 kez daha aktiftir (33,74).

**Tablo 3:** Karbaril ve metabolitlerinin akut toksisite değerleri.

	ratlardaki akut oral LD <sub>50</sub> mg/kg	Farelerde i.p. LD <sub>50</sub> mg/kg
Karbaril	270	29-42
4-Hidroksikarbaril	1190	74
5-Hidroksikarbaril	297	56
7-Hidroksikarbaril	4760	
Hidroksikarbaril	5000	630-780
1-naftol	2590	

Propoksurun oksidatif ve hidrolitik metabolitleri ise propoksurdan daha düşük toksisiteye sahip olan kolinesteraz inhibitörü bileşiklerdir (74).

Bu durumda, toksik metabolitlerin organizmadan uzaklaştırılmasında konjugasyon reaksiyonlarının etkisi büyük önem kazanır. Çünkü bu reaksiyonlar ile lipofilik özellikteki toksik maddeler suda eriyebilir hale getirilerek elimine edilir. Bu amaçla metabolitler genel olarak sülfatlar, glukuronik a-

sitler, amino asitler, asetilli aminler ve merkapturik asit ile enzimatik olarak reaksiyona girerler. Hayvanlarda en önemli konjugasyon reaksiyonları; sülfat, glukuronik asit ve merkapturik asitle gerçekleşir. Böylece suda eriyebilir hale gelen metabolitler sülfatlar, glukuronidazlar ve ya asitler ile parçalanır (22,30). Karaciğerin konjugasyon yeteneğinin yanısıra böbrek, mide mukozası, akciğerler ve barsaklarda da bu reaksiyonlar gerçekleşir (95,97).

Radyoaktif maddeler ile yapılan çalışmalarda karbarilin hızla metabolize edildiği ve alınımından 24-96 saat sonra tümüyle atıldığı görülür. Eliminasyon önemli ölçüde idrar, feçes ve solunumla, daha düşük düzeylerde ise süt ve yumurta ile olur. Fekal eliminasyon yolu özellikle köpeklerde önemlidir.  $^{14}\text{C}$ -naftil kullanılarak rat ve kobaylarda yapılan çalışmalarda dozun %80-90 nının 24 saat içinde idrarla anyonik metabolit olarak atıldığı görülmüştür. İdrardaki en önemli metabolizma ürünleri; 1-naftol (%39) 4-hidroksikarbaril (%17.5) ve 5,6-dihidrohidroksikarbarilin sülfat ve glukuronid konjugatlarıdır(81,122). Tavuklarda ise  $^{14}\text{C}$  işaretli bir oral dozun verilmesinden sonraki 6 saat içinde % 75-85 inin idrarla atıldığı ve en önemli metabolitin 1-naftil sülfat (% 44) olduğu görülmüştür(96). Süt sığırlarında ise verilen dozun % 70 inin 6 saat içinde idrarla, % 11 inin ise feçesle atıldığı belirlenmiştir(32).  $^{14}\text{C}$ -karbonil işaretli propoksurun intra-peritoneal olarak ratlara verilmesinden 48 saat sonra, vücutta radyoaktif bileşiğin sadece % 2.1 kalmıştır. İlk 30 saat içinde propoksurun % 60 ı idrarla, % 1.2 si ise feçesle atılmıştır. 48 saat içinde  $^{14}\text{CO}_2$  formunda ekspire edilen propok-

sur düzeyi ise % 31.2 olmuştur (71).

İnsanlardaki karbamat insektisit metabolizması diğer memelilere benzerdir. Halka hidroksilasyonu, ratlarda olduğu gibi insan karaciğeri için de önemli metabolizma yollarından biridir. Fakat insanların mikrozomal enzim sistemleri, N-de-alkilasyon ve N-metil gruplarının hidroksilasyonunda daha düşük aktivite gösterir (121). Fötal organlarda da metabolizma gerçekleşmekle birlikte karaciğer ile meydana gelen metabolitlerin oranının yetişkinlerin % 20 si kadar olduğu saptanmıştır (19).

### C. ETKİ MEKANİZMALARI

Karbamat insektisitlerin etki mekanizmalarının kolaylıkla anlaşılması için kolinesteraz enzimleri ile ilgili özelliklerin belirtilmesinde yarar vardır.

Kolinesterazlar; protein yapısında olmaları, kolin esterlerinin yanısıra diğer esterler ve inhibitörler ile seçici olarak reaksiyona girmeleri gibi bazı özelliklere sahiptir. Kolinesterazlar bu özellikleri esas alınarak başlıca 2 gruba ayrılırlar; spesifik ve ya gerçek kolinesteraz olarak bilinen Asetilkolinesteraz (AChE) ve kolinesteraz, serum esteraz, psödokolinesteraz olarak bilinen Butirikolinesteraz (BuChE) dir (7,66,76). AChE, substrat olarak asetilkolinin yanısıra diğer asetil esterlerini de kullanırken ChE, butirikolin ve propiyonikolini hızlı, asetilkolini ise yavaş olarak hidrolize eder (14,51). Tavşan ve ratların kan AChE ve BuChE inin hidroliz oranları üzerinde yapılan çalışmalar-



da AChE in asetil derivatlarını hidrolize etme eğilimi BuChE dan 30 kez hızlı olmasıyla birlikte BuChE asetilkolini spesifik kolinesterazlardan 7 kez daha hızlı hidrolize eder(43). Buna karşın en önemli plazma kolinesterazları propiyonilkolin olup, hidroliz oran sırası propiyonil > butiril > asetil kolindir (14).

Kolinesterazların organizmada dağılımı organlara göre değişiklik göstermektedir. Rat ve kedi beyni ile yapılan çalışmalarda beynin birçok bölgesinin değişik konsantrasyonlarda AChE enzimi kapsadığı görülmüştür. En yüksek konsantrasyonları stratum korneumda en düşük ise bulbus olfaktoryus ve serebellumda bulunur. Sentral sinir sistemindeki ChE konsantrasyonu ise AChE in sadece 1/10 u kadardır (62). Büyük bir kısmı medulla spinalisin traktusları ve glia hücrelerinde yer alır. Ayrıca supraoptik nukleusun ve paraventrikulusdaki 3. ventrikulun çevresinde, beyin kapiller ve kan damarlarında da bulunmaktadır (58). Tavukların beyin ChE i ise AChE in tersine serebellumda çok yüksek düzeydedir (9).

ChE enzimlerinin gangliyonlar arasındaki dağılımı, hayvan türlerine ve gangliyonlara bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Kedi, tavşan ve rhesus maymunlarında yapılan çalışmalarda, bütün periferik nöronlarda AChE tesbit edildiği ve konsantrasyonların kolinerjik nöronlarda yüksek, adrenerjik ve sensorik tip nöronlarda oldukça düşük olduğu saptanmıştır(48). ChE enzimi ise Auerbach sinir fleksusları ve bunların interstisyel hücrelerinde yüksek düzeylerde bulunur. Bu enzim ratların superior servikal gangliyonlarında tesbit

edilmesine karşın yukarıda belirtilen türlerin glia hücreleri hariç diğer neuronlarında saptanamamıştır.

Doku homojenatları ile yapılan çalışmalar çizgili kasların tüm AChE in %95 ini, ChE in ise %5 ini içerdiğini göstermiştir (58). İskelet kaslarının motor sinirler ile birleştiği yer olan uç plakta (terminal plak, nöromüsküler kavşak) her iki enzim de bulunmasına rağmen ChE düzeyi AChE dan daha düşüktür. Uç plak, kasın diğer yapılarına oranla daha fazla enzim içerir ve enzimin büyük bir kısmı postsnaptik yapıdadır (55,56,115). Enzimlere uç plaktan başka kas mekiğini oluşturan intrafusalliflerde de rastlanmıştır (9).

Her iki enzimin birlikte bulunduğu yapılar tükrük bezleri, karaciğer, akciğer ve serum olmakla beraber özellikle AChE içeren yapılar; surrenal bezler ve eritrositler, ChE içerenler ise kalp, barsak ve deridir (7,51,76,117).

Asetilkolinesteraz ve kolinesteraz üzerinde substrat ve inhibitörlerin bağlanabileceği iki aktif bölge vardır. Birincisi; enzimlerin spesifitesini belirleyen ve ACh nin pozitif yükünü çeken anyonik bölgedir, en az bir karboksil grubu bulunur. İkincisi ise anyonik bölgeden 5 Å kadar uzaklıkta bulunan ve nukleofilik nitelikte olan esteratik bölgedir. Burada, temel grup olarak serin ve histidin bulunur. Substrat ve inhibitörlerin hidrolizinde aktif unsurların serinin OH grubu ve histidinin imidazol halkası olduğu düşünülmektedir. Anyonik ve esteratik bölgelerin yakınında hidrofobik alanlar vardır. Reversibl inhibitör ve substrat moleküllü enzimlerin anyonik bölgelerine iyonik bağla, este-

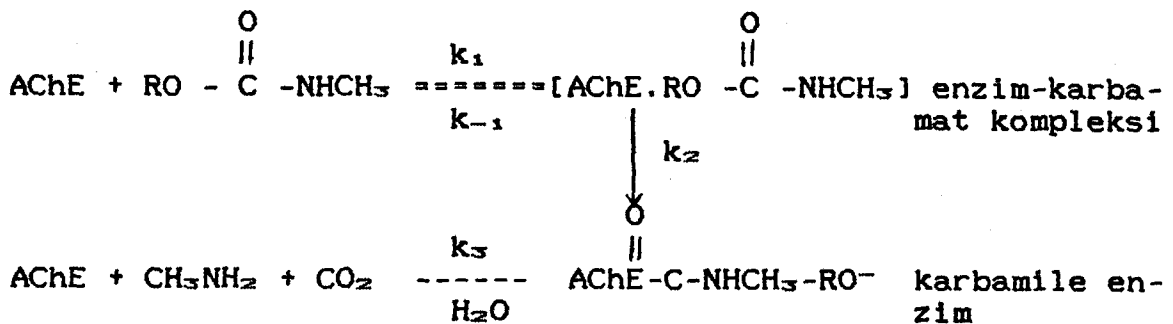
ratik bölgeye de hidrojen bağıyla bağlanır. Bu sırada metil grupları da Van der waals bağları ile hidrofobik bölgeye bağlanır (14,58,66).

Kolinesterazlar tarafından substrat olarak kullanılan ACh nöromuskuler kavşaklarda, otonom gangliyonlarda, periferik parasempatik sinir uçlarında bulunan bir mediyatördür (35). İletimi sağlayan bu madde presnaptik membrandaki veziküller içinde inaktif durumda bulunur. Merkezden gelen uyarılar ile veziküller açılarak ACh, sinaps aralığına boşalır ve 2-3 ms içinde postsnaptik membranda bulunan reseptörleri uyarır, impuls iletimi meydana gelir (66,94,134).

Karbamat insektisitler kolinesteraz enzimi ile reaksiyona girdiğinde doğal substrat gibi enzimin aktif bölgelerine bağlanırlar. Bu kısımların bloke edilmesiyle ortamdaki ACh konsantrasyonu artar ve postsinaptik membranda bulunan kolinerjik reseptörler üzerinde etki süresi uzar, asetilkolin akümülyasyonuna bağlı olarak semptomlar ortaya çıkar (15,60,66, 137).

AChE in substrat ve inhibitörler ile reaksiyonu 3 aşamalıdır:

- 1 - kompleks şekillenmesi
- 2 - asetilasyon, karbamilasyon
- 3 - deasetilasyon, dekarbamilasyon dur.



$k_a$  = kompleks şekillenmesinin afinite sabiti  
 $k_2$  = karbamilasyon hız sabiti  
 $k_3$  = karbamile enzimin hidroliz sabiti

Enzim-substrat ve ya enzim-inhibitör kompleksi reversibl şekilde ve oldukça kısa sürede meydana gelir. Çünkü bu basamağın afinite sabiti olarak ifade edilen  $k_a$  ( $k_1/k_{-1}$ ) hem doğal substrat hem de karbamat insektisitler ile meydana gelen reaksiyonlarda oldukça küçük bir değerdir (ACh için  $2 \times 10^{-8}$  M karbaril ve propoksur için  $10^{-8}$ - $10^{-6}$  M dür). Buna karşın enzimin karbamilasyonu yavaş, dekarbamilasyonu ise en yavaş faktör en önemli basamaktır. Bir enzim molekülünün dakikada hidrolize ettiği molekül sayısı; karbamat insektisitler için 0.04 iken ACh için 300.000 dir. Bu nedenle enzim, ACh ni hızla parçalarken karbamatları çok daha uzun sürede parçalar. Sinapslardaki ACh, konsantrasyonunun artması sonucu karbamatlar ile kompetisyona girerek enzimi reaktive eder (22,34,52,92). Asetil-enzim kompleksinin reaktivasyonu (yarılanma ömrü) 42 msan olduğu halde karbamile enzimin reaktivasyonu 30 dakikada gerçekleşir (66,104).

Karbamatlar enzimin aktif noktasına sıkıca bağlandıklarından dolayı, karbamile enzimin dilüsyonu ve substrat ilavesi ile çok kısa bir sürede reaktivasyon meydana gelir. Numunenin alınması ve saklanma koşulları da reaktivasyonu etkileyen faktörlerdir (34,53).

#### D. ZEHİRLENME NEDENLERİ

Hayvanlarda karbamat insektisit zehirlenmelerinin en önemli nedenlerinden biri; yemlerin bu bileşikler ile konta-

minasyonudur. Bu durum, tarladaki mahsule insektisit uygulamaları ve ya hasat edilmiş ürünün kazara kontaminasyonu sonucu gerçekleşir. Ayrıca insektisitlerin, hayvanlara direkt uygulanmaları ve ya hayvan barınaklarının pulverizasyonu ile de meydana gelebilir. Diğer zehirlenme nedenleri; sistemik etkili antiparaziter bileşiklerin çok yüksek dozlarda uygulamaları, hayvanlara verilen diğer pestisitler ile sinerjik ve ya additif etki meydana gelmesi ve içme sularının çevreye dökülen insektisitlerle ve ya pulverizasyon tanklarının temizlenmesi sonucu kontamine olmasıdır. Kasti amaçlarla gerçekleştirilen zehirlenme olaylarına da rastlanabilir (53).

#### E. ZEHİRLENME SEMPTOMLARI

Karbamat insektisitlerin alınması ile ortaya çıkan semptomlar, başlıca 3 gruba ayrılır: muskarinik, nikotinik ve sentraldir.

Akut karbamat zehirlenmelerinde, ilk semptomların büyük bir kısmı muskarinik karakterdedir. Reversibl özellik taşıyan bu semptomlar, parasempatik sistemin nöroeffektör kavşaklarının etkilenmesinden ortaya çıkar. Bu etkiler, nörofarmakolojik bir ajan olan muskarinin verilmesiyle meydana gelen etkilere benzediğinden muskarinik etki olarak isimlendirilmektedir (22,48,93). En belirgin muskarinik etkiler; düz kas, endokrin bezler ve kardiovasküler sistem üzerinde görülmekte ve bu yapılar esas alınarak bazı alt gruplara ayrılmaktadır.

Kolinesteraz inhibitörü bileşiklerin memelilerin sin-

dirim sistemi üzerindeki etkilerinin tümü, sindirim kanalını innerve eden postganglioner kolinerjik sinir uçlarında ve barsakların Auerbach pleksuslarındaki ganglion hücrelerinde sonlanan preganglioner kolinerjik sinir uçlarında ACh birikiminden kaynaklanır (48). Tavukların sindirim kanalı da aynı özelliklere sahip olmakla beraber taşlıklarında yalnızca myenterik pleksus vardır. Bu nedenle taşlıktaki kontraksiyonlar, myenterik pleksusta sonlanan preganglioner kolinerjik sinirlerden ACh salınımıyla meydana gelir (9). Sindirim sisteminin düz kaslarının kontraksiyonu sonucu kolik, diyare, mide bulantısı, kusma, karın ağrıları ve kramplar görülür.

ChE inhibitörü bileşikler irisin sirküler kaslarının ve silier kasların kontraksiyonlarına neden olarak myozis ve akkomodasyon spazmı, lokal olarak uygulanmaları ise konjunktiva damarlarında genişleme ve göz kızarıklığı meydana getirir.

Bu etkilerden başka idrar kesesi kaslarının kontraksiyonlarına, sfinkter tonusunun azalmasına ayrıca üreterlerin tonusunun ve peristaltik kontraksiyonlarının artmasına neden olarak istem dışı ürinyasyon meydana getirirler(35,66).

Kolinesteraz inhibitörleri postganglioner kolinerjik sinirler ile innerve edilen mide-barsak mukozasındaki salgı bezlerinin, gözyaşı, ter ve tükürük bezlerinin normal sekresyonlarında artış meydana getirir. Tracheabronşial salgıların artması ve bronş düz kaslarının kontraksiyonları ile meydana gelen akciğer ödemi ve bronkospazm; gaz değişimi ve pulmoner ventilasyonda azalmaya neden olur.

Kardiyovasküler sistem üzerindeki en önemli etkiler,

iskelet kaslarının prekapiller arteriollerinin kolinerjik vasodilatasyonundan dolayı meydana gelen arteriollerin kan basıncında düşme ve sinoatrial düğüm üzerindeki vagal etkinin artması sonucu görülen kalp frekansında azalma (bradikardi) dır (35,48,137).

Kolinesteraz inhibitörü bileşiklerin otonom sinir sistemi gangliyonlarındaki ve somatik motor sinir uçlarındaki etkileri nikotinin etkilerine benzerlik gösterdiğinden dolayı bunlara nikotinic etkiler denir. Akut zehirlenmelerde bu tür etkiler, muskarinic etkilerin başlamasından hemen sonra görülür (22). Yüksek düzeylerde ACh, sempatik ve parasempatik otonom gangliyonların kolinerjik kavşaklarını etkileyerek sempatik ve parasempatik sistemi uyarır. Nikotinic etkiler, parasempatik nöroeffektör kavşakların muskarinic reseptörleri atropin ile bloke edildiği zaman daha belirgin olarak ortaya çıkar. ACh hem sempatik hem de parasempatik gangliyonların nikotinic reseptörlerini uyarır. Fakat parasempatik nöroeffektör kavşaklardaki muskarinic reseptörler atropin ile bloke edildiğinden dolayı parasempatik gangliyonlardan gelen impulslar efektör hücrelere ulaşamaz, sadece sempatik gangliyonlardan gelen impulslar ulaşır. Böylece semptomimetik etkiler görülür.

Adrenal medulladaki etkiler de otonom gangliyonlardaki etkilere benzer. Adrenal medulladaki kromaffin hücrelerin nikotinic reseptörleri pregangliyoner kolinerjik lifler ile innerve edilir. ACh bu reseptörleri uyararak kromafin hücrelerden epinefrin ve norepinefrin salınımına neden olur (1).

Kolinesteraz inhibitörü bileşiklerin nöromuskuler kavşaklardaki nikotinik etkileri, bu kavşakların AChE enzimlerinin inhibisyonundan kaynaklanır. ACh konsantrasyonunun artmasına bağlı olarak ACh nin depolarize edici etkisi artar ve bunun sonucu olarak asenkronize kontraksiyonlar görülür. Bu kontraksiyonlar diğer bir şekilde de, intrafusul kas liflerinde görülen enzim inhibisyonu sonucu ortaya çıkan yüksek düzeylerdeki ACh nin, kas mekiği aktivitesini artırmasından ileri gelir. Motor sinirlerin aktiviteleri sonunda salınan ACh, kas liflerinin kasılma periyodundan daha uzun süre uç plakta kalır. Bu durum; kas liflerinin, her sinir impulsuna karşılık vermelerine neden olur. Sonuç olarak kas aktivitesi uzar. Nöromusküler blokaj ise ACh nin etkisinin uzadığı durumlarda ACh e karşı reseptörlerin duyarlılığın kaybolmasına bağlıdır (66,137). Nöromuskuler kavşaklardaki nikotinik etkiler; önce yüz, göz kapakları ve dil kaslarında daha sonra vücut kaslarında seyrimler, kramplar, titremeler ve bunu takiben ciddi kas zayıflığı ve paralizdir. Nöromusküler etkilerin en önemli sonucu solunum kaslarının paralizidir.

Yüksek dozlarda ACh, sentral sinir sisteminin kolinerjik reseptörleri üzerine etkiyerek önce uyarı sonra inhibisyon meydana getirir. Bu etkiler; huzursuzluk ve sinirlilik hali ve konvülsiyonlar, zehirlenmenin ileri dönemlerinde ise reflekslerin kaybı, dolaşım ve solunum merkezlerinin felci ve koma şeklindedir (8,15,48,103).

ACh nin yanısıra karbaril gibi ChE inhibitörlerinin vücut ısısının düzenlenmesinde belirgin bir rolü olduğu ve



inhibitörlerin bu merkezlere etkimeleri ile düşük düzeylerde de olsa vücut ısısının azalmasına neden olduğu bilinir (2).

Karbamat insektisitlerle zehirlenmelerde kolinerjik semptomların şiddeti, bileşiklerin verilme yollarına bağlı olarak değişiklik gösterir.

Karbaril gibi düşük toksisiteye sahip bileşikler ratlara LD<sub>50</sub> değerlerine yakın bir dozda I.V. yolla verildiğinde şiddetli solunum güçlüğü ile birlikte geçici ve derin anestezi meydana getirirler. Anestezinin ilk dakikasında suni solunum uygulanması ile hayvan anesteziden çıkar ve ardından kolinerjik semptomlar gelişir. Anestezik etkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber sinir iletiminin önemli ölçüde bloke edilmesine bağlı olabileceği ve ChE inhibisyonu ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir. Bu bileşikler I.P. olarak verildiğinde hafif bir anestezi görülmesine karşın oral yolla böyle bir etki saptanamamaktadır (130)

Buna rağmen karbarilin oral yolla verilmesi sonucu ortaya çıkan zehirlenme semptomları, memeli türlerinde birbirine benzer görünümündedir. Zehirlenmenin şiddeti ise alınan dozla ilişkilidir.

Karbarilin yüksek dozlarının oral yolla verilmesi ile parasempatik sinir sisteminin aşırı stimülasyonundan kaynaklanan klasik semptomlar ve çabuk ölüm görülür (76).

Karbarilin daha düşük bir dozunun (örneğin köpeklere 375 mg/kg) verilmesinden 15-30 dakika sonra ilk zehirlenme belirtileri ortaya çıkar. Bunlar; salivasyon, solunum frekansında artış ve takiben lakrimasyon, ürinasyon, defakasyon ve

kas titremeleridir. Kas titremeleri yaklaşık 90 dakika sonra hafif konvülsiyonlara dönüşür. Karbaril verilmesinden 2-2.5 saat sonra; pupillada daralma, salivasyon, diyare, koordinasyon bozukluğu ve idrar tutamama gibi semptomların şiddetinde artış görülür. Bu semptomları da barsaklarda ağrı, kusma, kas spazmları ve zayıflığı izler. Genel sıkıntı durumu semptomların başlamasından 5-6 saat sonra azalır. Lakrimasyon, salivasyon, myosis, koordinasyon bozukluğu, kas seyrimeleri gittikçe azalan düzeylerde devam eder. Myosis, salivasyon artışı ve koordinasyon bozukluğu karbaril verilmesinden 6-10 saat sonra normale döner. Zehirlenmeden 24 saat sonra hayvanlar periferik ve önemli nervöz semptomlar göstermeksizin normal görünümüne ulaşırlar(17,22). Ruminantlarda bu semptomlara ek olarak dekubitus ve meteorismus vardır(12)

Subakut zehirlenmelerde ise hafıza kaybı, kas zayıflığı, titremeler, kramplar ve iştahsızlık ile birlikte ağırlık kaybı dikkati çeker (13).

Kanatlılarda akut semptomlar; baygın uyku durumu, ataksi, titremeler ve ölüm şeklindedir. Subakut zehirlenmelerde ise yumurta kabuklarında deformasyon, yumurtadan kesilme, yeşil renkli ve müköz karakterde diyare, yem tüketiminde düşme zayıflama ve 3 gün içinde ölüm görülür (76).

Propoksurun akut zehirlenme semptomları karbaril ile görülenlerden farklı değildir (49). Buna karşın kolinerjik semptomların süresi bakımından ayrılıklar görülür. Bu ayrılıklar inhibitörlerin vücutta kalıcılığı ile bağlantılıdır. İnsektisitlerin vücutta kalıcılığı ChE inhibisyon aktiviteleri saptanarak tesbit edilebilir.

Semptomlar ve ChE aktivitesi arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan çalışmalarda propoksür ratlara I.M. yolla farklı dozajlarda verilerek injeksiyondan sonraki belli zamanlarda ya da ilk semptomların görüldüğü anda beyin ve plazma ChE aktivite değerleri saptanmıştır. Herhangi bir semptom meydana getirmeyen dozlar (0.25-1 mg/kg) plazma ve beyin ChE aktivitesinde % 40 inhibisyon meydana getirirken, hafif titremelere neden olan doz (2 mg/kg) ile beyin ChE aktivitesinde % 53, plazma ChE ında ise %51 oranında inhibisyon saptanmıştır. Daha yüksek dozlarda (10 ve 50 mg/kg) beyin ChE aktivitesinin plazma ChE'ından % 5-15 daha fazla inhibe olduğu, hem beyin hem de plazma ChE inhibisyon oranının semptomların şiddetiyle yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir. Aynı ilişki, propoksürün I.V. yolla verilmesi sonucunda da görülmüş ve titreme, kas kontraksiyonları ve salivasyon gibi 3 esas semptomun ortaya çıkmasından hemen sonra beyin ChE aktivitesinde % 50 inhibisyon saptanmıştır (130).

Beyin ChE enziminin inhibisyon oranı beyin bölgelerine göre değişmektedir. En yüksek inhibisyon korteks, beyin sapı ve serebellum da görülmüştür. Yavru bir domuza 20 mg/kg karbaril verilmesi, serebral korteksteki ChE aktivitesinde % 44, beyin sapında ise % 75 inhibisyon meydana getirmiş ve bu düzeyler arka ekstremitelerin paralizine neden olmuştur (25).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise propoksürün 1.5 mg/kg dozda verilmesinden 20 dakika sonra tipik kolinerjik semptomlar gelişmiş ve bu sırada plazma ChE aktivitesinde belirgin inhibisyon görülmemesine rağmen eritrosit ChE inhi-

bisyonunun klinik bulgularla bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Dozun verilmesinden 2 saat sonra semptomlar ve eritrosit ChE inhibisyonunda hızla dönüşüm görülmüştür (34).

Bu çalışmadan da anlaşılacağı üzere insanda eritrosit ChE inhibisyonu propoksurdan etkilenildiğinin belirgin bir göstergesidir. Çünkü; in vitro şartlarda propoksur eritrosit ve plazma enzimlerine karşı farklı afinite ( $I_{50}$  değeri eritrosit ChE ı için  $4.6 \times 10^{-7}$ , plazma ChE için  $2.3 \times 10^{-9}$ ) gösterir (39). Ratlarda ise plazma ChE inhibisyonu propoksur da dahil bazı karbamat insektisitler ile meydana gelen zehirlenmelerde aynı önemi taşımaktadır. Beyin ve plazma ChEinin da bu bileşiklere karşı duyarlılığının yaklaşık aynı olduğu düşünülmektedir (39,131).

#### F. LEZYONLAR

Karbamat insektisitler ile zehirlenmelerde, bu bileşikler için spesifik olmayan lezyonlar görülür. Akut zehirlenmelerde ölüm, çok kısa bir sürede gerçekleşirse genellikle hiçbir lezyon görülmez. Ölüm birkaç saat içinde meydana geldiğinde ise en belirgin lezyonlar; akciğer ödemi ve konjesyonu, siyanoz, kalpte agoni durumuna bağlı olarak gelişen hemoraji, iskelet kaslarında hemoraji ve nekroz odakları ile beyin, barsak ve diğer birçok organda görülen ödem ve konjesyon durumudur (15,42,53).

Histolojik bulgular böbreklerden başka organlarda görülmez. Böbrek medullasındaki proksimal tubüllerin epitel hücrelerinde yaygın yağ damlacıkları, pars konvolutasında ise

şişkinlik ve lumenlerinde eksudat görülür. Tavuklardaki nefrotoksik etkiler, karbarilin 2000 mg/kg ve daha yüksek dozları ile ortaya çıkar. Bu dozlar ile görülen histolojik bulgular; proksimal tubullerin epitel hücrelerinde yağ damlacıkları şeklindedir. Karbarilin 3000 mg/kg lık tek dozu ise tavukların gastrocnemius kaslarında yağ infiltrasyonuna neden olur (17). Kuşlardaki lezyonlar; karaciğerde yaygın yağlı dejenerasyon, interstisyel miyokardit; bazı olgularda ise safra kesesinde aşırı gerginlik, ovaryumlarda dejenerasyon ve dalakta fibröz atrofi görülür (127).

#### G. TANI

Hayvanın bulunduğu çevre, semptom ve belirtilere neden olan olaylar ve semptomların geçmişi hakkında bilgi alınmalıdır. Insektisitlerin yüksek dozlarda alınması ile gerçekleşen zehirlenmelerde, semptomlar hızlı geliştiğinden dolayı geçmişi hakkında tüm bilgiler elde edilemez. Böyle durumlarda semptomların karakteristik özellikleri tanıya yol gösterebilir(34). Özellikle bronkokonstriksiyon, baş ve boyundan başlayan kas titremeleri ve myosis, karbamat insektisitler ile akut zehirlenmeleri akla getirir (134). Zehirlenme semptomlarının atropine cevap vermesi tanı için oldukça değerli bir bulgudur (49). Otopside görülen makroskopik ve mikroskopik lezyonların spesifik olmaması diğer ölüm sebeplerinin elimine edilmesine olanak sağlar. Eğer bu bulgular tanı için yetersiz kalırsa kesin tanıya laboratuvar çalışmaları ile ulaşıılır.

Karbamat zehirlenmeleri infeksiyöz hastalıklar, toksik ve ya beslenmeden kaynaklanan miyopatiler, üre, organik fosforlu insektisitler ve ANTU zehirlenmeleri ile karıştırılabilir (76).

#### H. SAĞITIM

Zehirlenme, insektisitlerin oral yolla alınmasına bağlı olarak meydana gelmiş ise öncelikle absorpsiyonu önlemek için kendiliğinden kusma görülmeyen durumlarda kusma gerçekleştirilir. Eğer hayvan bilinçli ise kusturucu olarak ipeka şurubu verilir. Bilincin kaybolduğu durumlarda ise aktif kömür ve bikarbonatlı solüsyonlarla gastrik lavaj yapılır. Zehirlenmeler derinin kontaminasyonu sonucu meydana gelmiş ise derinin alkali sabunlar, sodyum bikarbonatlı solüsyonlar ve ya etil alkol (% 95) ile yıkanması gereklidir. Gözlerin kontaminasyonunda ise serum fizyolojik ve ya su ile yoğun irri-gasyon uygulanmalıdır.

Spesifik tedaviyi destekleyici olarak da mukus ve diğer solunum sistemi salgıları sürekli olarak aspire edilmelidir. Ayrıca endotraheal intubasyon ve ya traheektomi gerekli olabilir.

Dehidratasyon ve elektrolit dengesini düzenlemek için I.V. yolla serum fizyolojik verilmelidir. Geniş spektrumlu antibiyotikler de özellikle akciğerlerde meydana gelebilecek infeksiyonları önlemek için kullanılır. Solunum depresyonu olasılığına rağmen şiddetli nöromuskuler aktiviteyi kontrol altına almak için barbituratlar ve ya diazepamın dikkatli o-

olarak kullanımı gerekebilir. Hayvanlar en az 24 saat kontrol altında tutulmalıdır (49,134,137)

### Spesifik sağıtım

ChE inhibitörü bileşikler ile zehirlenmelerde, atropin sülfat, farmakolojik antidot olarak etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Muskarinik kolinolitik özelliğe sahip olan atropin, yeterli dozda verildiği zaman muskarinik reseptörlere karşı ACh ile kompetisyona girerek bu reseptörleri bloke eder ve reseptörlerin ACh e olan duyarlılığını giderir. Böylece ACh birikiminden kaynaklanan periferel ve bir kısım sentral etkileri ortadan kaldırır. Atropin, bronşları genişletici ve salgılarını azaltıcı etkileri yanında solunum merkezi üzerindeki direkt etkileriyle de zehirlenmelerde hayat kurtarıcı öneme sahiptir. Bu yöndeki güçlü etkinliğine rağmen biyokimyasal lezyonlar üzerinde hiçbir fonksiyonu yoktur(8,42).

ChE inhibitörleri ile zehirlenmelerde hayvanların atropine karşı toleransı artar. Bu nedenle atropini normal terapötik dozlarının çok üstünde kullanmak gereklidir. Öte yandan fare ve köpek gibi bazı memeli türlerinin atropini metabolize edebilme yeteneği çok yüksektir. Böyle durumlarda ise daha sık aralıklarla verilmelidir. Doz yeterli olmadığında beklenen terapötik etki elde edilemez(22,103). Atropin verilmesi; hastanın durumu kontrol edilerek muskarinik semptomlar kayboluncaya ve atropinizasyon belirtileri görülünceye kadar 5 ila 10 dakikalık aralarla tekrarlanmalıdır. Yeterli atropinizasyon için pupillanın genişlemesi, salivasyonun kesilmesi ve deride kızarıklık görülmesi gerektiği bildirilmektedir.

Karbamat insektisitler ile zehirlenmelerde atropinizasyon durumunun bir ya da birkaç saat sürdürülmesi yeterlidir (8,34, 53,88). Gereğinden fazla atropin verilmesi eksitasyon ve deliriuma neden olur. Bu etkiler hayvanın durumunu kötüleştirerek ölümüne yol açar

Atropinin öngörülen başlangıç dozu; sığırlarda 0.25-0.5 mg/kg, köpeklerde 1-3 mg/kg, tavuklarda 1 mg/kg (23), kedilerde total 1 mg, atlarda ise total 65 mg dır. Perakut zehirlenmelerde başlangıç dozun 1/4 ve ya 1/2 si yavaş olarak I.V. yolla, geri kalan ise kas içi ve ya S.C. olarak verilir. Atropinin etkisi, damar içi verilmesinden yaklaşık 10 dakika sonra maksimuma ulaşır. Bu nedenle 10 dakikalık bekleme süresi oldukça kritiktir. Zehirlenme hafifse I.M ya da S.C. enjeksiyonlar yeterli olabilir (8,42,53).

Organik fosforlular ile zehirlenmelerde AChE inaktivasyonundan kaynaklanan biyokimyasal lezyonlar, oksim bileşikleri ile düzeltilebilmektedir; fosforile ChE enzimi nukleofilik özellikte olan bu bileşikler ile kolaylıkla reaktif ve edilir. Oksimler katyonik grupları ile enzimin anyonik bölgesine bağlanırlar, nukleofilik fonksiyonları ile de serin ve fosforil rezidüsü arasındaki bağı kopararak organik fosforlu insektisitler ile kompleks şekillendirir ve atılırlar. Böylece enzim reaktif olur (10). Bununla birlikte enzim tedavisine gecikmeden başlamak gereklidir. Çünkü enzime bağlı alkil fosfat ester gruplarından biri, zamanla enzimatik hidrolize uğrayarak bir alkol ünitesi kopar ve asidik P-OH grubu oluşur. Bu değişikliğe ise yaşlanma denilmekte ve yaşlan-



mış alkil fosfat grubuna oksim moleküllerinin nukleofilik bağlanması mümkün olmadığı için enzim, rejenere edilememektedir (60). Enzim reaktivatörü olarak kullanılan oksim bileşikleri; diasetilmonooksim (DAM), monoisonitrosoaseton (MINA), Pralidoksim tuzları (2-PAM iodid, klorid ve methanesulfonat) trimedoksi bromid (TMB-4) ve obidoksim klorid (Toksogonin) dir (53).

Karbamat zehirlenmelerinde ise oksim preparatlarının spesifik antidot olarak kullanımının uygun olmadığı düşünülmektedir. N,N-dimetilkarbamatlar ve bir N-metil bileşiğı olan karbaril zehirlenmelerinde, oksim bileşiklerinin terapötik etkileri incelenmiş; N-metilkarbamatlar ile zehirlenmelerde bileşiğıe bağılı olarak değışik oranlarda yararlı oldukları halde karbarilin toksik etkisini artırdıkları gözlenmiştir (109). Ayrıca organik fosforlu insektisitlerle zehirlenmelerin sağıtımında oksim bileşiklerinin, atropin ile kullanımı sinerjik etki sağılarken, karbaril zehirlenmelerinde atropinin terapötik etkisinde azalmaya neden olduğıu saptanmıştır (17).

Bazı karbamat bileşiklerin ratlardaki akut toksisitesi üzerinde yapılan çalışmalarda, oksimlerin tek başlarına kullanımları ile toksisitenin değışik oranlarda azaldığı, atropin ile beraber kullanımlarında ise atropinin terapötik etkisini artırdıkları sonucuna varılmıştır (49,89).

Oksimlerin, karbamile ChE ı dekarbamile etmeleri ile ilgili bulgular olmamasına rağmen terapötik etkileri; atropin benzeri etkilerine, nöromuskuler kavşığı depolarize edici etkilerine ve ganglionik ve sempatomimetik etkilerine

bağlanabilir (89).

Oksimlerin atropinin antikolinergik etkilerine benzer etkilere sahip oldukları fakat bu etkilerin pratik uygulamalarda ikincil öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Bir oksim bileşiği olan TMB-4, bradikardi üzerinde önemli bir terapötik etkiye sahiptir ve bradikardi, zehirlenmemiş hayvanlarda bile bloke edilebilmektedir. Oksimlerin antikolinergik etkilerini incelemek amacıyla yapılan çalışmada; 2-PAM ve TMB-4 ün çok düşük konsantrasyonlarının barsak kaslarının fonksiyonlarını normale döndürdüğü, DAMın ise kurbağa özafagus kaslarının silier hareketlerinde yavaşlama meydana getirdiği görülmüştür. Oksim bileşiklerinin antikolinergik etkileri, solunum kaslarının fonksiyonlarının düzelmesine neden olarak zehirlenmiş hayvanlarda yaşam kurtarıcı öneme sahip olabilir (54).

Oksimlerin nöromüsküler kavşaklardaki etkileri ise depolarizasyon yapmalarından kaynaklanmaktadır. Nöromüsküler iletimi bloke eden ChE inhibitörü bileşiğin verilmesini takiben oksimlerin terapötik dozlardan daha düşük dozlarda I.V. yolla verilmeleriyle, birkaç dakika içinde motor sinirlerin uyarılara cevabı normale döner (48,54,65).

Oksimlerin gangliyonik ve sempatomimetik etkileri, nikotinin etkilerine benzer. 2-PAM ın köpeklere 10 mg/kg ve ya daha yüksek dozlarda verilmesiyle kan basıncında geçici bir yükselme görülür. Bu etki; gangliyonik uyarılar ve ya gangliyonik iletimin kolaylaşması ile meydana gelir. 2-PAM, indirekt sempatomimetik etkileri ile de yükselmiş kan basıncını sabit tutar. Sempatomimetik etkileri ya kateşolaminlerin

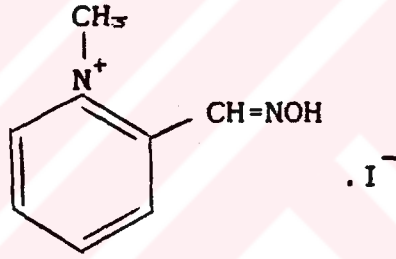
salınımlarına neden olmalarından ve ya sinir uçları ile alınmalarının önlenmesinden kaynaklanır (138).

Oksimlerin tedavide kullanımlarının bazı yan etkilere neden olduğu ve bu nedenle dikkat edilmesi gerektiği önerilmektedir. Terapötik düzeylerde kullanıldığı zaman görülen yan etkilerin ChE inhibisyonuna bağlı olarak meydana gelip gelmediği tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, ortaya çıkan semptomlar, ChE inhibisyonunun neden olduğu semptomlara benzediğinden bu olasılık düşünülmektedir. Gerçekte, oksim bileşikleri, yüksek dozlarda ve ya uzun süre verilirlerse hem serum hem de eritrosit ChE ını inhibe ederler. Yüksek dozların I.V. injeksiyonu, solunum merkezi üzerinde direkt depresan etki meydana getirir. Pralidoksim iodidin hızlı bir şekilde I.V. yolla verilmesi ise geçici kas zayıflığı, bulanık görme, akkomodasyon bozukluğu, baş ağrısı, taşikardi ve mide bulantısı meydana getirir. İnjektasyon yerinde hiçbir zaman iritasyon görülmez.

Oksimlerin kan-beyin bariyerini geçme özellikleri farklı olduğundan dolayı organik fosforlu insektisit zehirlenmelerinde kan ve beyin enzimlerini eşit derecede reaktif edemezler. 2-PAM, TMB-4 ve obidoksim gibi quaterner oksimler genel olarak periferik etkilidir. DAM gibi non-quaterner oksimler ise s.s.s. üzerine etkili olduklarından dolayı kan-beyin bariyerine penetre olarak beyin ChE ının reaktivasyonunu etkileyebilirler. Fakat daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda 2-PAM ın beyin ChE ında bir miktar reaktivasyon meydana getirdiği ve deney hayvanlarının beyin ve spinal sıvıla-

rında düşük düzeylerde de olsa varlığına rastlandığı görülmüştür. Bu nedenle quaterner oksimlerle tedaviden sonra ChE aktivitesinin yükselmesi klinik yönden iyileşmenin göstergesi olmayabilir. Buna rağmen bu 3 oksim bileşiminin tedavideki etkinliği bakımından önemli bir fark olmadığı görülür (8, 54,88). 2-PAM tuzları yalnızca eriyebilme özelliği bakımından farklıdırlar. Örneğin, 1 gr 2-PAM klorid 1.53 gr iodide, 1.43 gr metilsülfata ve ya 1.34 gr methanosülfata eşdeğerdir (54).

Pralidoksim (2-PAM)



2-PAM iodid sarı renkli, kokusuz, higroskopik özellikte kristal bir maddedir. Alkol, kloroform ve eterde çözünmez. Sudaki çözünürlüğü ise 25° C de 48 mg/ml dir. Sudaki solüsyonlarının pH sı yaklaşık 7.5 dur, ışığa karşı duyarlıdır. 220° C de dekompoze olur (136).

Pralidoksim tuzları genellikle metabolizma yönünden birbirine benzerlik gösterir. Gastrointestinal sistemden absorbe edilirler, bir kaç saat içinde absorpsiyonları tamamlanır. Oral verilimden sonra ulaşılan kan düzeyleri; metabolizma ve atılımın etkisinden dolayı düşüktür. Kanda minumum etkin konsantrasyonları 2-3 saat sürer. 2-PAM, parenteral verilimden sonra hücreler arası sıvı ile yayılır, eritrositlere giremez ve plazma proteinlerine bağlanamaz. Pestisit-oksım

konjugatları, karaciğerde metabolize edilerek idrarla, bir kısmı değişmemiş formda bir kısmı ise metabolit olarak atılır. Atılım; asidozis durumlarında artar, alkalozisde ise azalır.

2-PAM ın terapötik etkileri ve yan etkileri oksimlerin genel özelliklerine benzer (54,132).

2-PAM klorid, küçük hayvanlara % 10 luk çözelti halinde 20-50 mg/kg olarak, büyük hayvanlarda ise % 20 lik çözelti halinde 25-50 mg/kg olarak I.V. ve ya I.M. injeksiyon şeklinde verilir (53).

#### 4.3. ÖZEL TOKSİK ETKİLERİ

##### A. DAVRANIŞ ÜZERİNE ETKİLERİ

Bir nörotransmitter olan ACh nin etkisini güçlendirecek ilaçların deneklere verilmesi o zamana kadar öğrenilmiş ve yeni öğrenilecek davranışlar üzerinde akut etkiler meydana getirmektedir. Hayvan deneylerinde öğretilen kısa bir süre sonra kolinerjik bir ilaç verilmesiyle, daha sonraki deneyleri öğrenmenin kolaylaştığı gözlenmiştir (22). Bu durum öğrenme teorisi ile de desteklenmiştir; öğrenme ve unutma fenomenleri önemli ölçüde sinapslarda gerçekleşir. Öğrenme işleminden belli bir süreye kadar postsinaptik membranın transmittere duyarlılığının arttığı, bu andan sonra ise duyarlılığın azalmasına bağlı olarak unutma olayının başladığı ileri sürülmektedir. Öğrenme düzeyinin yükselmesinin sinaptik iletimin artmasına bağlı olabileceği ve kolinerjik sinapsla-

rın yanısıra adrenerjik sinapslarda da öğrenmenin gerçekleşebileceği düşünülmüştür (28). Karbarilin oral LD<sub>50</sub> dozunun 1/40 ve 1/80 i ratlara verilerek öğrenme durumları incelenmiştir. Karbaril s.s.s. de uyarı meydana getirdiğinden dolayı her iki deneme grubunun da kontrol grubuna oranla daha kısa sürede yiyeceklerini bulduğu görülmüştür. Uygulamanın 50. gününde ise düşük doz verilen grubun, görevlerini zorlukla yerine getirdiği ve önceden öğrendiği şartlı refleksleri bile unuttuğu gözlenmiştir. Reversibl özellik taşıyan bu bozuklukların nedeninin, s.s.s. deki uyarıların normal düzeylerin altına düşmesinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Ratlara karbaril uygulamasının performansları da etkilediği; yüksek doz verilen grubun hedefe ulaşmasının kontrol grubuna oranla uzun sürdüğü belirlenmiştir (25). Bu etkilere rağmen kolinergik ilaçların önceden öğrenilmiş davranışlar üzerine önemli bir etkisi olmadığı ileri sürülmüştür. Bu durum; hayvanlara, bütün davranışların baskılanmasına neden olan doz verilmediği sürece yiyecek alımı gibi pozitif yönlü şartlı reflekslerde geçerlidir (22). Oysa şok gibi negatif bir durumdan kaçınma davranışı öğretilmiş kedilere kolinesteraz inhibitörü bileşiklerin yüksek dozda verilmesi ile kaçınma davranışlarının tamamen deprese edildiği, düşük dozların ise bu davranışları etkilemediği görülmüştür (45).

Karbarilin çeşitli dozlarının davranışlar üzerindeki etkisini incelemek amacıyla ratlara değişik süreler halinde karbaril uygulanmıştır. İlk olarak, 4 ay süresince günde 4 saat karbarilin (12-23 mg/m<sup>3</sup>) etkisinde bırakılmış, deneme grubunun kontrol grubuna oranla labirentleri daha yavaş öğ-

rendiği görülmüştür. Karbaril uygulaması, 4 aylık periyot süresince, 4 haftada bir kez olarak programlandığında deneme grubunun öğrenme performansının, uygulamanın son ayında azaldığı belirlenmiştir. Uygulama 2 şer hafta aralıklarla yapıldığında ise 2 grup arasında öğrenme bakımından farklılıklar görülmemiştir. Bu veriler; labirentteki yol bulma hatalarının, akut zehirlenme sonucu meydana geldiğini ve kalıcı davranış bozuklukları ile ilgili olmadığını ortaya koymuştur (22).

Propoksür da karbarile benzer şekilde lokomotor aktivitede reversibl azalmalara neden olur. Propoksürün farelere 2 mg/kg dozda s.c. enjeksiyonundan 10 dakika sonra motor aktivitede belirgin azalmalar görülmüş ve enjeksiyondan bir saat sonra kontrol ve deneme grupları arasında motor aktivite bakımından fark saptanamamıştır (70)

Karbamat zehirlenmelerinde ratların protein yönünden eksik gıdalarla beslenmeleri öğrenme yeteneğindeki azalmaları daha belirgin hale getirir. Karbamat zehirlenmeleri öğrenme yeteneğinin yanısıra mental konsantrasyonlarda da azalma meydana getirerek davranış biçimlerini etkiler (52).

## B. PERİFERAL NÖROTOKSİSİTE

ChE inhibisyonuna neden olan pek çok bileşik, aynı zamanda periferal sinir sisteminde nöropatolojik etkiler meydana getirir. Fakat ChE ı inhibe edici özelliği olmayan bazı bileşiklerle (triparaetil fenil) de bu etki görülür (23).

Nöropatolojik etkileri, motor nöronların hücre ve mikrozomal membranlarda bulunan bir nörotoksik esterazın (NTE) organik

fosfor esterleri ile irreversibl inhibisyonundan ve bunun sonucu olarak da yaşlanma reaksiyonlarından kaynaklanır. inhibe edilen esteraz, hücrelerden alınan besinlerin aksonların distal kısımları boyunca taşınması ile ilgili fonksiyonunu yerine getiremez. Böylece nöropati şekillenir .

Bazı karbamat bileşikler de NTE i inhibe eder, fakat kullanılan bileşiğin yapısına bağlı olarak esteraz aktivitesi 1-36 saat içinde normale döner, inhibisyon sırasında yaşlanma olayı görülmez. Bu nedenle karbamat insektisitlerin geç başlayan nöropati meydana getirmediği bilinmekle beraber bazı bileşiklerin verilmesi ile nörotoksik etki görülmektedir. Nörotoksik bir bileşiğin verilmesinden 10-14 gün sonra görülen bu etkiler; klinik yönden ataksi ve felçler ile histolojik yönden ise önce periferde başlayan daha sonra spinalkord serebrospinal ve diğer beyin kısımlarına ulaşan motor sinirlerin aksonlarında dejenerasyon meydana gelmesi ile karakterizedir. Nörotoksik etkilere en duyarlı türler sırasıyla insan, tavuk, buzağı, domuz, kedi, kuzu ve tavşanlardır. Tavuklarda duyarlılık 55.günden sonra başlar (53,61).

Tavuklara karbarilin 1600 mg/kg ve daha yüksek dozlarının verilmesiyle 24 saat içinde, bacaklarda güçsüzlük görülmüş ve bu durum 4-24 gün devam etmiştir (46). Aynı klinik bulgular tavuklara karbarilin 2000 mg/kg dozda verilmesi ile de görüldüğü fakat beyin, spinal kord ve periferik sinir kesitlerinde demiyelinasyona rastlanmadığı bildirilmiştir. Bu etkilerin nedeni de bileşiğin direkt kolinerjik etkilerine bağlanmıştır (17).



Propoksür, 8 tavuktan oluşan gruplara 0,300,1500,3000 ve 4500 ppm düzeylerinde 30 gün süresince yedirilmiştir. Gerek yedirme süresi içinde ve gerekse daha sonraki 4 haftalık izleme periyodu süresince geç başlayan nöropatiye ait belirtiler görülmediği, spinal kord ve siyatik sinirlerin histolojik yönden incelemelerinde ise demiyelinizasyon bulgularına rastlanmadığı belirtilmiştir (39).

Domuzlara 150-300 mg/kg karbarilin 8-12 hafta süresince yedirilmesi sonucunda miyopati ve kaslarda distrofik değişiklikler görülmüştür (118).

#### 4.4. KRONİK TOKSİK ETKİLERİ

##### A. ÜREME ÜZERİNE ETKİLERİ, EMBRİYOTOKSİSİTE, TERATOJENİK ETKİ

Karbaril, plasentayı kolaylıkla geçen bir bileşik olduğundan dolayı üreme ve fötüs üzerindeki olası etkileri çeşitli hayvan türleri üzerinde ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir.

Rat : Üç jenerasyon boyunca 10 dişi ve 10 erkek rattan oluşan gruplara karbarilin 0, 2000, 5000 ve ya 10000 ppm düzeylerinde verilmesi ile yapılan çalışmada; en yüksek konsantrasyonun fertilitiyi belirgin olarak azalttığı saptanmıştır. Ayrıca yavru ve anaların ağırlık artışında azalmanın yanısıra yaşam indeksinde düşmenin göstergesi olan 0-4 günlük ve süten kesilmiş yavruların sayısında da azalma görülmüş ve bu verilere dayanarak üreme üzerindeki etkilerin, kalori eksikliği ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (21).

Diğer bir çalışmada karbarilin oral intübasyon ve yemle verilmesinin, 3 jenerasyon üzerindeki etkileri karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir. Karbarilin yemle 0, 7, 25, 100 ve 200 mg/kg/gün, oral intübasyon ile de 0, 3, 7, 25 ve 100 mg/kg/gün dozları verilmiştir. En yüksek intübasyon dozu olan 100 mg/kg ile ana ratların ağırlık artışında azalma, ölüm oranında yükselme ve klinik olarak da gözlemlenen ChE inhibisyonu gibi toksisite bulguları elde edilmesine karşın herhangi bir teratojenite olgusuna rastlanmamıştır. Yemlerle verilen 200 mg/kg karbaril ile hiç bir etki görülmemiştir (133).

Karbarilin oral intübasyonla verilmesinin, diyetle oranla rat jenerasyonları üzerinde belirgin toksik etkilere neden olduğunun anlaşılmasından sonra gebe ratlar üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu amaçla ratlara, üç ay önceden başlayarak gebelikleri süresince 0, 10, 100 mg/kg/gün düzeylerinde karbaril, oral intübasyon ile verilmiştir. En yüksek doz, anaların ağırlık artışında azalmalar ile implantasyon yetersizliği ve rezorbsiyon sonucu fötüs ölümlerine neden olurken diğer dozlarla bu parametrelerin etkilenmediği belirtilmiştir. İskelet ve organlar ile ilgili anomalilerin oranında artış olmamıştır (77).

Karbarilin Üreme Üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması için ratların nöroendokrin sistemleri üzerinde araştırmalar yapılmıştır.

Karbarilin 7, 14, 70 mg/kg düzeylerde yemlere ilave edilerek 12 ay süresince verilmesinin, endokrin organlarda fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere neden olduğu görül-

müş ve bu durumun, hipofizin gonadotropik fonksiyonlarının artmasına bağlı olabileceği, organlar üzerindeki direkt etkilerden kaynaklanmadığı ileri sürülmüştür (134).

Erkek ratlar üzerindeki çalışmalarda 2-5 mg/kg/gün karbarilin 3-12 ay süresince yemlerle birlikte verilmesi; sperm hareketliliğinde azalma, yaşam süresinin kısalığı, spermatogenesisde inhibisyon ve germinal epitelyumda yapısal değişikliklere ait bulgulara neden olmuştur. Tubulus semineferiusların sayısındaki azalma ise 5 mg/kg lık doz ile gerçekleşmiştir. Karbaril 2-4 mg/kg/gün dozlarda 6 ay süresince verildiğinde de spermatogenesisde değişiklikler, semen ağırlığında azalmanın yanısıra testislerin glukoz-6-fosfat dehidrojenaz ve süksinat dehidrojenaz aktivitelerinde değişiklik dikkati çekmiştir

Dişilerde östrus siklusundaki bozukluklar ise 100 ve 300 mg/kg/gün karbarilin 3 ay süresince uygulanması sonucu görülmüştür (135).

Fare : Farelere, gebeliklerinin 6. ve 15. günleri arasında karbarilin 150 mg/kg/gün dozu oral intubasyon ile 1166 mg/kg dozu ise yemlerine ilave edilerek verilmiştir. Anada belirgin kolinerjik semptomlara neden olan 150 mg/kg dozda gebelik, rezorbsiyon ve fötal ölüm insidensinin etkilenmediği, sadece ananın vücut ağırlık artışında azalma görüldüğü bildirilmiştir. ChE inhibiyonu ile ilgili belirtiler oluşturmayan yemlerdeki düzey ise yukarıdaki belirtilere benzer etkilerin yanında fötotoksik olarak da fötus ağırlığında azalma ve bazı önemsiz iskelet anomalileri meydana getirmiştir. Karbarilin

ana fareler için toksik olan dozlarının bile yemler ve ya oral intubasyon yoluyla verilmesinin teratojenik etki oluşturmadığı belirlenmiştir (86).

Karbaril 34 mg/kg/gün dozda, 5 gün süreyle yemlerle verilmiş; testisler, yardımcı seks bezleri ve testosteron metabolizması üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Bu ve benzeri bulgulara dayanarak karbarilin fare üreme organları üzerinde belirgin değişikliklere neden olmadığı ileri sürülmüştür (128).

Kobay : Teratojenik etkiyi incelemek için en uygun türlerden biri olan kobaylara gebeliğin 11-20 günleri arasında (fötal organların oluşum dönemi) karbarilin 300 mg/kg olan günlük dozunun oral intubasyon ile verilmesi, ana (% 38) ve fötüs- da (% 17.5) ölümlerin yanısıra servikal vertebralarda da kemiksel bozukluklar şeklinde görülen anomalilere neden olmuştur. Ana kobaylar için toksik ve ya letal olan karbaril dozlarının fötüs için de toksik, bazen de teratojenik olduğu görülmüştür (106).

Tavşan : Tavşanlarda herhangi bir zehirlenme belirtisine neden olmayan 50-200 mg/kg/gün dozda karbarilin, gebeliğin 5-15 günlerinde oral intubasyonla verilmesinin anne ve fötüs üzerinde herhangi bir etki meydana getirmediği saptanmıştır (86).

Köpek : Köpekler ile yapılan çalışmalarda gebelikleri süresince 3, 6, 12, 25, ve 50 mg/kg dozda karbaril yedirilmiş, bütün gruplarda uterus kaslarının atonisine bağlı olarak doğum zorlukları, fötal ölümler ve ağırlık artışında azalma görülmüştür. Teratojen etki, en düşük doz hariç diğer dozlarla

belirgin olarak (% 11.6) meydana gelmiştir. Bu sonuçlar karbarilin gebe köpeklerde toksik ve teratojenik etkili olduğunu gösterir (118).

Tavuk : Yumurta tavuklarının 0, 250 ve 500 ppm karbaril içeren yemler ile 36 hafta, civcivlerin ise 0 ve 500 ppm ile 4 hafta süresince beslenmeleri vücut ağırlığında belirgin azalmalara neden olmuş, fakat yumurta kabuğunun yapısında ve yumurta üretiminde herhangi bir değişiklik saptanamamıştır (78).

Reprodüktif sistem üzerindeki etkileri anlamak için yapılan bir çalışmada, embriyonun gonadal gelişmesinin kritik safhası üzerine karbarilin etkisi incelenmiştir. Embriyoların 10 mg karbaril ile 5 gün süresince inkübasyona bırakılması sonucunda gonadların morfolojik ve histolojik bakımdan kontrol grubundan farklı olmadığı görülmüştür (124).

Karbamat insektisitlerin etkisine bağlı olarak embriyolarda 2 tip anomali meydana gelmektedir. Birinci tip; anormal tüylenme ile karakterizedir. Bu tip anomaliler, yumurta sarısında depolanan triptofanın NAD ye (nikotinamid-adenin dinukleotid) dönüşümünü sağlayan kynurenin formamidaz enziminin inhibe edilmesi ve bunun sonucu olarak da NAD düzeylerinin düşmesinden kaynaklanır. Embriyo oluşumunun 2. ve 6. günleri arasında karbamatlara duyarlılığın yüksek olduğu görülmüştür. 2. tip anomaliler ise bacaklarda şekil bozukluğu, boyunda eğrilik ve anüsün bulunmaması şeklinde olup, kolinerjik bozukluklardan kaynaklanmaktadır (85,111).

Propoksurun üreme üzerindeki etkilerini açıklamak için

10 erkek ve 20 dişiden oluşan gruplara 3 jenerasyon sũresince 0, 250,750,2000 ve 5000 ppm dũzeylerinde propoksur verilmiştir. 2000 ppm dozun, laktasyonda azalma meydana getirerek ana jenerasyonun sağlığını etkilediği, yavruların ağırlıkla- rı ve bũyũme oranların dũřũrdũęũ gũrũlmũřtũr.Yine bu doz grubunun F<sub>3</sub> jenerasyonundaki yavruların organ ağırlıklarında azalmaya karşın organla vũcut ağırlık oranının kontrol grubuna yakın olduğu saptanmıştır.Dokuların mikroskopik olarak incelenmesinde de herhangi bir patolojik bulgu gũrũlmemiřtir.

Gebe ratlardan oluşturulan gruplara 0, 1000, 3000 ve 10000 ppm dũzeylerinde propoksur verilmiş, en yũksek dũzeyin fũtal ۆlũmler ve rezorbsiyon oranlarında artmaya neden olduğu, diğer doz gruplarında ise plasenta ağırlığında ki azalma ile fũtal ağırlıktaki azalma arasında doza bağlı bir ilişki olduğu dikkati çekmiştir.En dũřũk dozun ana ve yavrular ۆzerinde etkisiz olduğunun gũrũlmesine rağmen fũtal ağırlıkta ۆnemsiz de olsa azalma meydana getirmiştir.Teratojenik etki hiç bir doz grubunda gũrũlmemiřtir (39).

Rat fũtuslarının, uterusdaki gelişmeleri ve kemik yapılarının oluşumu ۆzerine propoksurun etkileri araştırılmış; embyotoksik etkinin, gebeliğin 17-19 gũnleri arasında verilen LD<sub>50</sub> değerinin % 20 si ile meydana geldiği, fũtusdaki anomalilerin ise kontrol grubuna oranla % 5.6 fazla olduğu saptanmıştır (134).

#### B. MUTAJENİK ETKİLER

Propoksur ve karbarilin mutajenik gũcũnũ değerlendirmek için Salmonella typhmurium, Eschericha coli, Saccharomy-

ces cerevisia ve Bacillus subtilis gibi mikroorganizma türleri ile yapılan çalışmalarda; bileşiklerin, bakteri test sistemlerinde gen mutasyonu meydana getirmedikleri tesbit edilmiştir (134).

Bakteri test sistemlerinin yanısıra memeli hücre kültürleriyle yapılan bir çalışmada, hamster kültürlerinin kromozomları üzerine karbarilin etkisi incelenmiştir. Karbaril 7.5, 15 ve 30 µg/ml düzeylerde kullanılmıştır. Maksimum etkin doz olan 30 µg/ml ile, uygulamadan 48 saat sonra kromozomal hatalar (hatalı hücre oranı % 35) görülmüştür. Bunun yanısıra kromatidlerin ayrılması ve kırılması, kromozomların kırılması ve baz çiftlerinde değişmeler gibi DNA çift zincirlerinde görülen mutasyon olaylarının oranı, kontrol kültürlerinden daha yüksek bulunmuştur. Karbarilin 15 µg/ml düzeyi % 24 oranında hatalı hücreye neden olurken 7.5 µg/ml ile kromozomal yapılar etkilenmemiştir (59).

N-metilkarbamatların mutajenik etkilerinin önemsiz olduğu ileri sürülmesine karşın asit ortamda amin ve nitritler ile reaksiyona girmeleri sonucu meydana gelen N-nitroso bileşiklerin, güçlü genetik etkilere sahip oldukları belirlenmiştir. Karbaril ve propoksurun nitroso bileşikleri düşük konsantrasyonlarda bile genetik bozukluklara neden olur. Propoksur ve karbaril gibi N-metilkarbamat insektisitlerin, Salmonella test sistemlerinde inaktif özellikte olmalarına karşın N-nitroso bileşikleri ile mutajenik etki görülmüştür (11,37, 110).

Nitrit tutan yiyeceklerde karbamat bileşiklerin rezi-

düilerinin varlığı, dış ortamın yanısıra insan ve hayvanların sindirim sistemi gibi asit ortamlarda N-nitroso bileşiklerinin meydana gelmesine neden olur. Memelilerde N-nitrosokarbarilin oluşumu ve mutajenitesini izlemek için maksimum tolerans düzeylerindeki karbaril ile birlikte sodyum nitrit oral yolla verilmiştir. Farelerin kemik iliğindeki mikronukleusların sayısında yükselme görülmemiş ve neden olarak; farelerin mide pH sınırının karbarilin nitrifikasyonunu katalize etmek için yeteri kadar düşük olmama olasılığı ve kemik iliğinde genotoksik etkinin görülmesine neden olabilecek düzeylerde N-nitrosokarbarilin şekillenmemiş olabileceği düşünülmektedir (112).

### C. KANSEROJENİK ETKİLERİ

N-metilkarbamik asit esterlerinin kanserojenik güçleri genel olarak düşüktür. Karbarilin kanserojenik etkisini tesbit etmek için test hayvanı olarak fare, rat ve köpek kullanılarak uzun süreli çalışmalar yapılmıştır. Karbarilin agardaki % 5 lik suspansiyonları, 20 hafta süresince haftada bir kez olmak üzere farelere s.c. olarak uygulanmış, erkeklerde genel olarak akciğer tümörleri görülmesine karşın, dişilerde meme tümörlerinin insidensinin daha yüksek olduğu dikkat çekmiştir. Buna rağmen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında akciğer tümörleri, infeksiyonlar ve mortalite insidensinde yükselme saptanamamıştır (17).

Toplam 6 mg karbaril haftada 3 kez olmak üzere I.P. injeksiyon şeklinde farelere 20 hafta süresince verilmiştir. Karbaril uygulanan farelerin tümünde % 40, her farede ise



0.7 oranında akciğer tümörü şekillenmiş fakat bu sonuçların istatistiksel bakımdan önemli olmadığı belirtilmiştir (114).

Diğer bir çalışma ise parafin peletler içinde bulunan 20mg/kg karbarilin ratlara s.c. implantasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Implantasyon yerinde kontrol grubuna oranla yüksek düzeylerde subkutan sarkomlar görülmüştür (135).

Propoksurun 0, 250, 750, 2000 ve 6000 ppm düzeylerde 2 yıl süresince ratlara verilmesi ile hiç bir kanserojenik bulguya rastlanmamıştır (39).

Ratların mide sıvılarında kolaylıkla şekillendiği bilinen nitroso bileşiklerin mutajenik etkileri yanında kanserojenik etkiye de sahip oldukları düşünülmektedir. Bu bileşiklerin küçük dozlarda ve uzun süre verilmeleri sonucunda her hayvan türünde kanser olgularına rastlanabileceği belirtilmiştir (22).

##### 5. LABORATUAR TANISI

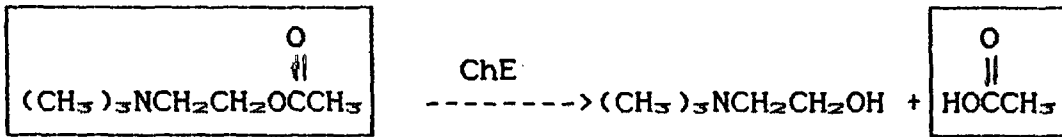
Kolinesteraz inhibitörleri ile zehirlenmelerde kesin tanı, ChE aktivitesinin ölçümü ile yapılır. İnhibisyon oranı bireyin ait olduğu populasyonun ortalama ChE değerleri dikkate alınarak saptanır (42).

ChE aktivitesinin inhibisyonu, ChE inhibitörlerinden etkilenmenin ciddiyeti ile bağlantılı olduğundan bu aktivitenin ölçülmesi sinir doku ve ya efektör organlar gibi önemli yapılardaki biyokimyasal lezyonlar hakkında bilgi verir. Kan ChE aktivitesinin inhibisyonu ile semptomlar arasındaki ilişki, ChE inhibitörlerine bağlı olarak değiştiğinin-

den dolayı enzim aktivitesinin saptanması, bileşiklerin vücuttaki dağılım farklılıklarını yansıtabilir(34). Ayrıca kan ChE aktivitesi, kolinesteraz inhibitörlerinin güvenilir dozlarını saptamada önemli bir faktör olması yanında bileşiklere karşı tür farklılıklarından kaynaklanan duyarlılık durumları ile de ilgili bilgiler verebilir (81).

ChE inhibitörleri ile zehirlenmelerde eritrosit ChE aktivitesinin ölçümü, sinaptik ChE in inhibisyon derecesini gösterdiğinden dolayı teorik olarak tercih edilmesine karşın plazma ChE aktivitesi diğerine oranla daha kolay ve doğru olarak saptanabilme avantajlarından dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır (88).

Günümüzde kan ChE aktivitesinin ölçümü için farklı birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlar; başlıca kalan substrat yöntemi, asit şekillenmesine dayanan yöntemler, spektrofotometrik ve radyometrik yöntemdir.



"Kalan substrat"

"Asit şekillenmesi"

Biyoassay  
Hestrin metodu  
gaz kromatografi

Monometrik  
Michel  
kağıt reaktif  
titrimetrik

Bu amaçla ilk olarak kullanılan yöntem "kalan substrat yöntemi" dir; enzim kapsayan bir örnek ile inkübasyondan sonra ortamda kalan ACh nin saptanmasına dayanır. Günümüzde kulla-

nılan ve ortamda kalan substratı ölçmeye dayanan yöntemlerden biri olan Hestrin yönteminde, O-alkil derivatlarının alkali hidroksilamin ile reaksiyonu sonucu meydana gelen demir (III) hidroksamatin kolorimetrik ölçümü esastır. Gaz kromatografi ile demetile kolin esterlerinin miktarı saptanmakla beraber bu yöntem enzim deneyleri için henüz kullanılmamaktadır.

Kalan substrat yöntemlerinin, substratın hidrolizini ölçememe gibi bir dezavantajı vardır. Bu nedenle ChE aktivitesinin ölçümünde kullanılan yöntemlere göre ikincil öneme sahiptir (58).

#### Asit sekillenmesine dayanan yöntemler

1- Manometrik yöntem: Yıllar önce kullanıma giren ve günümüzde bile ChE aktivitesinin saptanmasında kullanılan en doğru ve güvenilir yöntemlerden biridir. ChE enziminin, inhibitör ve reaktivatörler ile reaksiyonunun izlenmesini amaçlayan deneysel çalışmalara da uyarlanabilir. Bu yöntemde enzim içeren bikarbonat-  $CO_2$  - tampon solüsyonları kullanılmaktadır. Yöntemin prensibi; enzimin hidrolizi ile meydana gelen asetik asidin bikarbonatı  $CO_2$  e dönüştürmesi ve açığa çıkan  $CO_2$  volümünün ölçümüne dayanır. Analizler  $25^\circ C$  de % 5  $CO_2$  ve 0.025 M  $NaHCO_3$  kullanılması ile pH sı 7.4 olan ortamlarda yapılır.

Yöntemin dezavantajı ise 0.4 mM den düşük substrat konsantrasyonları ile çalışıldığında yeteri kadar  $CO_2$  salınmadığından, ayrıca ortam pH sınırın değişebilme sınırlarının oldukça dar olmasından dolayı reversibl ChE inhibisyonlarının saptanmasında güçlükler göstermesidir.

Bu yöntemin saha şartlarına kolaylıkla uygulanabilmesini sağlayan basit ve hızlı özelliğe sahip modifiye şekilleri geliştirilmiştir. Enzim aktivitesi içeren test kağıtları kullanılmaktadır. Analiz uygulanacak kan örneğinin, test kağıtlarına uygulanıp kurutulmasından sonra kan spotları şeritler halinde kesilerek manometrik yöntemle enzim aktivitesi saptanmaktadır. Test kağıtları üzerindeki enzimin stabilitesinin yüksek olması oldukça önemli bir avantajdır. Ancak filtre kağıtları tam olarak kurutulmadığı ve ya nemli ortamda saklandığı zaman aktivitede azalma görülmektedir. Bu yöntemde spesifik substrat olarak AChE için asetil- $\beta$ -metilkolin, ChE için ise butirilkolin kullanılır (58,87).

2-Kağıt reaktif yöntemi: Oldukça az sayıda ekipman gerektiren ve uygulanması kolay olan bir testir. Bu yöntemde serum ChE aktivitesinin yaklaşık değerini birkaç dakika içinde veren indikatör kağıtları kullanılmaktadır. Kolin esterleri ve pH indikatörleri ile doyurulmuş olan bu kağıtlara serum ve ya plazmanın ilave edilmesi sonucu enzim, kağıttaki substratı hidrolize eder; indikatörün renginin değişmesine neden olan asetik asit salınır. İndikatör kağıtlarının renginin, kontrol kağıtlarına uyması için geçen süre tesbit edilerek enzim aktivitesi saptanır. Bu yöntem yalnızca plazmaya uygulanır ve numunelerde hemoliz bulunmaması gerekir (58,60).

3-Titrimetrik yöntem: Yöntemin prensibi; esterlerin hidrolizi süresince ortama salınan asetik asidin, indikatörler ve ya potansiyometre kullanarak sabit pH değerlerinde standart alkali solüsyonlar ile titrasyonuna dayanır. PH-stat yöntemi ChE aktivitesinin ölçümünde uygulanan en kesin ve uygun yön-

temlerden biridir ve deney süresince asit salınımının gözlenmesi gibi bir avantaja da sahiptir (43,87).

Direkt titrasyon yönteminin yanısıra karbamat zehirlenmelerine de uygulanabilen indirekt titrasyon yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemin prensibi ise irreversibl fosforilasyon ile serbest enzimi bağlamak ve karbamile enzimin dekarbamilasyonundan dolayı ortaya çıkan AChE aktivitesini ölçmektir. Bu yöntemle çalışırken analizlerin tamamlanması için uzun süre gerekmektedir ve büyük miktarlarda kan örnekleri ile çalışıldığından dolayı küçük hayvanlara uygulanamamaktadır (43).

4- Michel Yöntemi: Bu yöntemde ise enzim, belirli bir süre tampon solüsyonundaki ACh ile inkübasyona bırakılır ve karışımın pH sı inkübasyon süresinin başında ve sonunda ölçülerek enzimatik aktiviteyi belirleyen pH değişim oranı ( $\Delta$  pH) tesbit edilir (99,116). PH değişikliklerinin ölçümü pH-metreden başka indikatörlerdeki renk değişimi ile de yapılır. indikatör olarak fenol red, m-nitrofenol, kresolred, bromokresol purple, litmus ve en yaygın olarak da bromtimol blue kullanılmaktadır. Renk değişikliğinin gözle ve ya spektrofotometrik yöntemle tesbit edildiği ticari kitler de bulunur. Asit-baz indikatörlerinin kullanımı çoğunlukla serum ve ya plazma ChE aktivitesinin ölçümünde geçerlidir.

Michel yönteminin duyarlılığı ve doğruluğu manometrik ve titrimetrik yöntemlere göre daha düşüktür. Çünkü bu yöntemde asetik asit miktarından öte asit konsantrasyonunun logaritmik bir fonksiyonu olan pH ölçülür. Ayrıca uzun inkü-

basyon süresi gerektiğinden enzim ve substrat konsantrasyonlarında azalma görülür. Bu durum, ChE-ACh reaksiyonunun lineer kinetiğinde bozukluklara neden olduğundan reversibl özellikteki ChE inhibisyonlarının ölçümünde hatalara yol açar (99,100).

### Spektrofotometrik yöntem

Enzim reaksiyonlarındaki substrat ve ürünler, görünür ve ya ultraviyole spektrum bölgelerinde ışığı absorbe ederler. Molekülün yapısında çift bağ ve ya halka sisteminin bulunması genellikle absorpsiyon spektrumuna neden olur. Enzim reaksiyonlarında substrat ve ürün farklı spektruma sahip olduğundan dolayı substratın ürüne dönüşümü, bir dalga boyunda farkedilebilir absorpsiyon değişimi meydana getirir. Bu değişimin ölçümünün yapılması ile enzim reaksiyon mekanizması miktar yönünden izlenebilir.

Substrat ve ürünün karşılaştırılmalı ölçümlerini gerektiren durumlarda, absorbans değişikliklerinin okunması, enzim reaksiyonunun ölçümü olarak kabul edilir ve belli bir zamandaki absorbans değişikliklerine dayanarak enzim ünitesi saptanır. Eğer sadece substrat ve ürünün ölçümü istenirse kullanılan dalga boyunda absorbansları ayrı ayrı saptanarak absorbans ve konsantrasyonlar arasındaki doğrusal ilişkiden reaksiyona giren substrat miktarı hesaplanabilir.

Bu yöntemle yapılan enzim reaksiyonlarında reaksiyona girecek madde karışımlarının belli bir ısı kontrolünde tutulmasını sağlayan spektrofotometreler kullanılır. Bunun yanısı-

ra seçilen bir dalga boyunda zamanın fonksiyonu olarak devamlı ölçüm yapan spektrofotometreler de vardır. Enzim reaksiyonlarının izlenmesini sağlayan eğriler elde edilerek reaksiyonun başlangıç hızı doğru olarak saptanabilir.

Enzim aktivitesi internasyonal Unite olarak açıklanmaktadır. Bir enzim ünitesi; sabit şartlar altında her dakika 1 mmol substratın dönüşümünü katalize eden enzim miktarına eşittir (29).

Spektrofotometrik yöntem, diğer yöntemlere oranla üstün özelliklere sahiptir. Spektrofotometrik yöntemin duyarlılığı, reaksiyon ürününün ölçümünden kaynaklanmaktadır. Oysa kolorimetrik yöntemle, bozulmamış substratın ölçümü yapılarak enzim aktivitesi saptanır. Yöntemin diğer avantajları ise eritrosit, plazma ve doku homojenatlarına uygulanabilir olması, kan örneklerinin hayvandan alındıktan sonraki 5 dakika içinde analizinin yapılabilmesine olanak verecek kadar hızlı olması, karbamile enzimin ani reaktivasyonuna neden olan inkübasyon süresinin çok kısa olması, çok küçük kan hacimleri ile çalışıldığından dolayı küçük hayvan çalışmalarına uygulanabilirliği ve pH sabitliğidir. Ayrıca bu yöntem otoanalizörlerde de kullanılabilir (43,58).

#### Radyometrik yöntem

Bu yöntemde substrat olarak kullanılan  $^{14}\text{C}$ -asetat işaretli ACh ile doku ve ya kan inkübasyona bırakılır, enzimin substratı hidroliz etmesi sonucu ortaya çıkan  $^{14}\text{C}$ -asetik asidin direkt ölçümü yapılarak ChE aktivitesi saptanır. Ol-

dukça duyarlı bir yöntem olmasının yanısıra 1 µl kanla çalışılabilme gibi bir avantaja da sahiptir. Reversibl inhibitörler ile meydana gelen enzim inhibisyonlarının ölçümünde başarı ile uygulanabilir (41,80,81).

ChE aktivitesinin yanısıra zehirlemeye neden olduğu düşünülen bileşiklerin metabolitlerinin, idrardaki düzeylerinin saptanmasına çalışılır. Karbaril metaboliti olan 1-naftol ile propoksurun fenol derivatları normal olarak idrarda bulunurlar. Fakat bu insektisitler ile zehirlenmelerde idrardaki metabolitlerin düzeyinde yükselme görülür. Bununla birlikte bileşiklerin metabolizmalarının oldukça hızlı olması nedeniyle, absorpsiyondan sonraki birkaç saat içinde idrar örneklerinin alınması gereklidir (24,135).

Karbamat insektisitler yemlerde ve hayvan dokularında doğal olarak bulunmadıklarından, insektisit yönünden yapılan analizlerde yüksek düzeyde saptanmaları zehirlenme olgusunu düşündürür (53). Karbamat grubu bileşikler donmuş mide (ve ya rumen) içeriğinde stabil özellikte olmaları nedeniyle insektisit yönünden yapılan analizlerde bu örnekler kullanılabilir (134).

Ayrıca pratik önemi fazla olmamakla beraber elektromyografik tesbitlerde yapılabilir. Böylece sinir ve kas fonksiyonlarındaki bozukluklar izlenebilir (81).



### III. MATERYAL VE METOT

Deney Hayvanı: Çalışmamızda 60 adet Shaver yumurta tavuğu (1.6 - 1.8 kg.) kullanıldı. Tavuklar 24 haftalık yarka olarak alındı. Sağlıklı yetiştirme koşullarına önem verilerek geniş sistemli kafeslerde ad libitum olarak beslendiler. Çalışmanın gerçekleştirildiği 62. haftaya kadar kontrol altında tutuldu- lar. Bu süre içinde insektisit amaçlı herhangi bir uygulama yapılmadığı gibi beslenme için kullanılan yemlerin de bu yön- den analizi yapıldı.

Toksisitesi incelenen insektisitler: Bu amaçla Bayer ve Ata- bay ilaç Firmalarından temin edilen % 96.5 oranında propok- sur ve % 99 oranında karbaril içeren preparatlar kullanıldı.

Tedavi amacıyla kullanılan bileşikler: Bunlar; bir spesiya- lite olan atropin sülfat (Vetaş) ile pralidoksim iodid (Sig- ma P 8755) dir.

Kan alma ve serum elde edilme işlemi ve kullanılan malzeme:

- 1- Steril plastik enjektörler
- 2- Kan alma tüpleri
- 3- Serum tüpleri
- 4- Kurutma dolabı (Heraeus)
- 5- Etüv (Heraeus)
- 6- Santrifüj (Heraeus Christ GmbH)

Kan alma ve serum tüplerindeki organik maddelerin yı-

kımlanmasını sağlamak amacıyla kromik asit karışımı (200 gr. sodyum dikromat + 100 ml distile su + 1500 ml sülfirik asit) hazırlandı. Tüpler bu karışımda bekletildikten sonra bidistile su ile çalkalanarak kurutuldu.

Serum elde edilme işlemi için brachial kanat venasından (V.cutenea ulnaris) 2-3 ml kan alındı. Kan örnekleri, kan alma tüpleri içinde ağzı kapalı olarak bir saat boyunca bekletildi ve 15 dakika süresince 3000 devirde santrifüj edildi. Elde edilen serumların hemolizli olmamasına dikkat edilerek özel serum tüplerine alındı. Serum örneklerinin ChE aktivitesi, 48 saat sonra ölçüldü. Bu süre içinde serumlar, ChE enziminin +4°C de uzun süre devam eden stabilitesinden yararlanarak buzdolabında muhafaza edildi.

insektisit uygulamaları, tavukların yarısına karbaril diğer yarısına ise propoksür verilmesiyle yapıldı. Her bileşimin uygulandığı deneme grubu ise tedavi kriterleri dikkate alınarak 3 alt gruba ayrıldı.

1.grup (Toksik doz grubu): Bu grupta, insektisitlerin toksik dozlarının oral yolla verilmesi ile meydana gelen semptomlar izlendi ve bileşiklerin toksisitesi değerlendirildi. Ayrıca diğer 2 grupta yapılan tedavilerin etkinliklerini anlamak için kontrol grubu olarak kullanıldı.

insektisitlerin toksik dozları verilmeden önce alınan kan örneklerinden elde edilen serumların ChE aktivitesi ölçümleri ile her tavuğa özgü ChE değerleri bulundu. Toksik dozun (karbaril için 2000 mg/kg, propoksür için 450 mg/kg) verilmesinden 20 dakika sonra alınan kan örneklerinin serum

ChE aktivitesi ölçümleri ile de ChE aktivitesindeki azalmalar ve buna dayanarak inhibisyon oranları saptandı.

2.grup (Oksim tedavisi uygulanan grup): Insektisitlerin verilmesi ile meydana gelen semptomlar üzerinde, oksim bileşiminin tedavi etkinliği araştırıldı.

Zehirlenme işlemini takiben 2. kan örneğinin alınmasından hemen sonra oksim uygulaması yapıldı. Pralidoksim iodid (2-PAM iodid) serum fizyolojikte %5 lik solüsyon halinde hazırlanarak 100 mg/kg dozda, göğüs kasına (m.pektoralis süperfisialis ve profundus) I.M. olarak verildi (23).

3.grup (Atropin tedavisi uygulanan grup): Insektisit vermesinden sonra atropinin tedavi edici etkisi incelendi.

1.grupta uygulanan işlemlerden hemen sonra 1 mg/kg dozda atropin I.M. olarak verildi.

Semptomların seyrine bakarak gerek duyuldukça tedavi uygulamaları, atropinin ve oksim bileşiminin 1/2 dozunun verilmesiyle tekrarlandı.

Gözlemlerin sağlıklı yapılabilmesi için her deneme gününde toksik doz, oksim ve atropin gruplarını oluşturan beşer adet tavuk ile çalışıldı ve insektisit bileşik verilmeyen sağlıklı beş tavukta kontrol grubu olarak kullanıldı.

Tavuklar zehirlenmenin gerçekleştirildiği ilk gün 10 saat süresince sürekli, 2. gün ise birer saat aralarla izlendi. Insektisitlerin toksik etkileri ve terapötik ilaçların etkinliği yönünden yapılan klinik gözlemler toksik etkilerin niteliğine, başlayış ve devam ediş sürelerine, hayvanların genel durumlarının yanısıra mortalite farklılıklarına dayandı.



Bu yöntemin otoanalizöre uygulanması ile serum örneğinden 5 µl ve fosfat tampon solüsyonu (60.7 mmol/l) + 5,5-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit (0.30 mmol/l) + butiriltiyokolin iodid (42.5 mmol/l) içeren reaktifden 420 µl kullanıldı. Enzim aktivite birimi U/l olarak saptandı.

Hayvan gruplarına karbaril ve propoksurun toksik dozları verilmeden önceki serum ChE aktivite değerleri ile toksik dozların verilmesinden 20 dakika sonraki ChE aktivite değerlerinin ortalamaları bulundu ve toksik doz verilen gruplara ait her iki serum örneklerinin ChE aktivite değerleri arasındaki değişim miktarlarının önemliliğini kontrol etmek için "t" testi kullanıldı (125).

#### IV. BULGULAR

Karbaril ve propoksurun toksisitesini incelemek amacıyla kullandığımız 10ar adet tavuktan oluşan grupların, serum ChE değerlerinin ortalamaları Tablo 4 ve 5 de gösterilmiştir.

**Tablo 4:** Propoksur uygulaması yapılan grupların serum ChE aktivitelerinin ortalama değerleri

Hayvan grupları insek.uygulanmasından sonra geçen süre	Kontrol grubu	Deney grupları		
		I	II	III
insektisit uygulaması yapılmadan önce	1613.0 +144	1624.0 +92.1	1251.6 +93.9	1454.7 +76.5
insektisit uygulanmasından 20 dakika sonra	1553.8 + 135.9	935.0 +107.7	782.6 +103.5	790.8 +104.2

**Tablo 5:** karbaril uygulaması yapılan grupların serum ChE aktivitelerinin ortalama değerleri.

Hayvan grupları insek.uygulanmasından sonra geçen süre	Kontrol grubu	Deney grupları		
		I	II	III
insektisit uygulaması yapılmadan önce	2197.6 +122.5	2234.8 +251.2	2332.0 +143	2793 +283.1
insektisit uygulanmasından 20 dakika sonra	2100.6 +117.9	1459.6 +175.0	1270.7 +211.2	1647.3 +611

**Tablo 6:** Insektisit uygulaması yapılmadan önce ve uygulamadan 20 dakika sonra alınan kanların serum ChE değerlerinin değişim miktarlarının ortalamaları ve bu ortalamaların kontrol grubuna göre farklılığının önemi.

ins.	Istatis Deney sonuç grupları	Fark.ort. x	$\bar{Sx}$	t	önemi
Propok sur	Kontrol	60.1	11.15		
	I	689	142.5	4.02	p < 0.001
	II	468.9	83.9	4.83	p < 0.001
	III	663.9	164.2	3.35	p < 0.01
Karba- ril	Kontrol	97.2	15.4		
	I	912.7	209.4	3.88	p < 0.01
	II	1061.3	124.1	7.71	p < 0.001
	III	1145.8	256.1	4.08	p < 0.001

I : 1.grup (Toksik doz grubu)

II : 2.grup (Oksim tedavisi uygulanan grup)

III: 3.grup (Atropin tedavisi uygulanan grup)

Tablo 6 daki sonuçların incelenmesinden de anlaşılacağı üzere kontrol gruplarının enzim düzeylerinin değişim miktarları ile insektisit uygulanan grupların değişim miktarları arasında istatistiksel bakımdan önemli farklar bulunmaktadır. Bu sonuçlara dayanarak; 20. dakikada alınan kanların ChE aktivitelerinde belirgin olarak azalma ve buna bağlı olarak önemli ölçüde inhibisyon saptanmıştır.

Zehirlenme ile ilgili bulguları semptomların, serum ChE inhibisyonunun ve tedavi uygulamalarının kombinasyonu halinde belirttik.

## PROPOKSUR İLE ZEHİRLENME

### 1. grup (Toksik doz grubu)

Tavuklara propoksür verilmesi sonucunda serum ChE aktiviteleri % 14.5 dan % 72 ye kadar değişen düzeylerde inhibe oldu. Bu grubun ortalama ChE inhibisyonu % 42.4 dür.

Yüksek düzeyde ChE inhibisyonu gösterdiği saptanan tavukların (% 72, 69, 63.5, 55.6), semptomların ortaya çıkmasından sonraki 2-4 saat içinde genel durumlarının bozulduğu, ayakta durmakta zorluk çektikleri ve bunun sonucu olarak da oturma isteği duydukları gözlemlendi. Fakat bu süre sonunda genel durumları düzelmesine rağmen hafif koordinasyon bozukluğu ve aralıklı uyku hali yaklaşık 36 saat devam etti. Yem yeme ise ancak 48 saat sonra normale ulaştı.

Semptomlar, propoksürün verilmesinden 13-25 dakika sonra başladı. İlk dikkati çeken semptom niteliğinde olan hızlı solunum, 1-3 saat süresince devam etti. Bu sırada yutkunma belirtisi olarak gaga hareketlerinin hızlandığı ve hızlı solunumun 1-3 saatten daha uzun sürdüğü durumlarda ise salyanın gagadan aktığı gözlemlendi. Seyrime ve titremeler; tüyleri dökülmüş olan kasların yanısıra baş bölgesinde bilinçsiz hareketler şeklinde izlenebildi. Pupilladaki belirgin küçülme ise yalnızca % 72 oranında serum ChE inhibisyonu gösteren tavukta saptandı.



Daha düşük düzeyde inhibisyon gösteren tavuklarda ise (% 34 ve daha düşük) izleme süresi içinde aralıklı uyku durumu görüldü.

Bu gruptaki bütün tavuklarda defakasyonun, propoksurun verilmesinden 3-4 saat sonra şiddetlenerek önce sarı sonra yeşil renkli sulu bir hal aldığı, yüksek düzeyde inhibisyon gösterenlerde 3 gün sonra, diğerlerinde ise 2.gün normal görünümüne ulaştığı izlendi.

Koordinasyon bozukluğu, hemen hemen bütün inhibisyon düzeylerinde değişen derecelerde tesbit edildi.

### 2.grup (Oksim tedavisi uygulanan grup)

Bu grubun başlangıç serum ChE aktivitesi  $1251 \pm 93$  iken propoksür verildikten sonra  $782 \pm 103$  e düşmüştür; Ortalama ChE inhibisyonu % 37.5 dur.

Serum ChE inhibisyon ortalamasından daha yüksek düzeyde inhibisyon gösteren tavuklarda (% 77.1, 60, 59.4, 55.2), propoksür verilmesinden 15-18 dakika sonra hızlı solunum başladı, 2-PAM iodidin verilmesiyle solunum normale döndü.Fakat oksim uygulamasından 40-55 dakika sonra şiddetli ve sürekli olarak devam eden hızlı solunum görülmesi üzerine 1/2 doz oksim enjeksiyonu yapıldı. Hızlı solunum aralıklı hale gelerek 40 dakika ila 2 saat arasında devam etti. Bu süre içinde salkivasyonda artış görüldü. Myosis, sadece % 77 oranında ChE inhibisyonu gösteren tavukta belirgindi.

Belirgin kolinerjik semptom göstermeyen tavuklarda ise oksim tedavisinin etkinliği, yalnızca genel durum yönünden değerlendirildi. Propoksürün verilmesinden sonra bitkinlik

hali görülen tavuklara, oksim uygulanması ile genel durumlarının kontrol grubundan farklı olmadığı izlendi. Ancak 4-5 saat sonra aralıklı uyku durumu başladı.

Tavuklarda oksimin etkisinde kaldıkları süre içinde defakasyon görülmediği, fakat bu süre sonunda defakasyon sıklığının ve görünümünün toksik doz grubu ile aynı olduğu belirlendi.

Yem yeme; yüksek düzeyde inhibisyon gösteren tavuklarda zehirlenmeden 48 saat sonra, diğerlerinde ise 24 saat sonra görüldü.

### 3.grup (Atropin tedavisi uygulanan grup)

Bu grubun başlangıç serum ChE inhibisyonu  $1454 \pm 76$  iken propoksür verildikten sonra  $790 \pm 104$  e düşmüştür. Ortalama ChE inhibisyonu % 45 olmuştur.

Propoksürün verilmesinden 17-20 dakika sonra belirgin kolinerjik semptom gösteren tavuklara (serum ChE inhibisyonu % 74.7, 74.5, 69.6, 53) atropinin; önce 1 mg/kg, 5 er dakika aralarla da 0.5 mg/kg dozda 2 kez uygulanması sonucunda ağızda kuruluk oluştuğu, solunumun normale döndüğü ve ayağa kalktıkları gözlemlendi. Yüksek inhibisyon gösteren 3 tavukta tesbit edilen myosis, atropin uygulamaları ile ortadan kaldırılamadı.

Propoksürün verilmesinden 20 dakika sonra belirgin kolinerjik semptom göstermeyen tavuklara, tek atropin uygulaması yapıldı. İzleme süresi içinde klinik yönden normal oldukları tesbit edildi. Bu tavuklarda normal yem yeme 50 dakika ila 1.5 saat içinde görülmesine karşın yüksek inhibis-

yon gösterenlerde ilk 3-4 saat içinde yalnızca su içme isteği vardı. Normal yem yeme ancak 24 saat sonra görüldü. Defekasyon, bütün inhibisyon düzeylerinde, atropin uygulaması sırasında görülmemekle beraber 2.gün normal görünümdeydi.

## KARBARİL İLE ZEHİRLENME

### 1.grup (Toksik doz grubu)

Karbarilin toksik dozu verilen 10 tavuğun serum ChE aktivitesinde ortalama % 34 oranında inhibisyon saptanmıştır.

Bu grupta ölüm sadece 1 tavukta (serum ChE aktivitesi % 77.1 oranında inhibe olan) görüldü. Karbaril verilmesinden 20 dakika sonra aralıklı olarak seyreden hızlı solunum dik-kati çekti ve bu durum yaklaşık 30 dakika devam etti. Bu süre sonunda hızlı solunumun şiddetlendiği ve buna paralel olarak genel durumun hızla bozulmaya başladığı gözlemlendi. Ayrıca salivasyonun belirgin bir şekilde artarak köpükler halinde gagadan çıktığı, parmakların büküldüğü ve bacaklar üzerinde oturma pozisyonunun şekillendiği tesbit edildi. Bu zehirlenme semptomları FOTOĞRAF 1, 2, 3 ve 4 de gösterilmiştir. Ölümeye yakın dönemde ise pupilla belirgin olarak küçüldü ve ölüm 1.5 saat içinde gerçekleşti.

Serum ChE aktiviteleri % 56, 48.6, 45.8 ve 42.2 oranında inhibe olan tavuklarda, karbarilin verilmesinden 17-25 dakika sonra zehirlenme ile ilgili semptomlar görüldü. İlk semptomlardan biri olan hızlı solunum 2,5-4 saat süresince devam etti. Yalnızca % 56 oranında inhibisyon gösteren tavukta sa-

livasyonun gagadan sızdığı ve diğer üçüne oranla genel durumunun daha ciddi olduğu saptandı. Bu septomların hafiflemesinden sonra da sürekli yatma isteği görüldü. Karbarilin verilmesinden 24 saat sonra ise sulu defakasyon ve aralıklı uyku durumu belirgindi. Yem yeme ile birlikte tam olarak iyileşme yaklaşık 48 saat sonra meydana geldi. Diğer 3 tavukta ise izleme süresinin sonuna kadar devam eden sürekli uyuma ve sulu defakasyon şeklindeki klinik tablo, FOTOĞRAF 5 ve 6 de gösterilmektedir. Yem yeme 24 saat sonra başladı. Sulu ve yeşil renkli defakasyon ise karbarilin verilmesinden ancak 48 saat sonra normal görünümüne ulaştı.

Düşük düzeyde inhibisyon gösteren tavuklarda ise izleme süresi içinde aralıklı uyuma ve sulu yeşil diyare görüldü. Normal olarak yem yeme 24 saat sonra gerçekleşti.

#### 2.grup (Oksim tedavisi uygulanan grup)

Karbaril verildikten sonra oksim tedavisi uygulanan 10 tavuktan üçü (serum ChE aktivitesi % 74, 71, 64 oranında inhibe olan) semptomların şiddetine bağlı olarak 3-4 saat içinde öldü. Karbaril verilmesinden 18-25 dakika sonra zehirlenme ile ilgili semptomlar görüldü. Bu sırada 2-PAM iovid I.M. olarak verildi. Hızlı solunumun aralıklı olarak devam etmesi nedeniyle ilk uygulamadan bir saat sonra oksim enjeksiyonu tekrarlandı. Fakat ölüm görülünceye kadar solunumda değişiklik olmadı. Salivasyon ise önce yutkunma hareketleri şeklinde, karbarilin verilmesinden 2-3.5 saat sonra ise köpükler halinde görüldü. Ayrıca, koordinasyon bozukluğundan dolayı yatarken bile denge sağlayamama, çok sık aralıklı sulu defa-

kasyon ve pupillada daralma saptandı.

Daha düşük düzeyde inhibisyon gösteren tavuklarda (%58 52, 43, 39.7) karbaril verilmesinden 17-25 dakika sonra hızlı solunum, yutkunma hareketlerinin artması ve koordinasyon bozukluğu gibi belirgin semptomlar görüldü. Bu sırada yapılan oksim uygulaması semptomların devam etmesi nedeniyle bir saat sonra tekrarlandı. Semptomlar yaklaşık 5-5.5 saat sürdü. Bu süre sonunda tavukların bilinçsiz olarak yattıkları ve dıştan gelen uyarılara yanıt vermedikleri saptandı. Zehirlenmenin ikinci gününde ise aralıklı uyku ve koordinasyon bozukluğu devam etti. Yem yeme 48 saat sonra görüldü. Kanlı ve koyu yeşil renk alan defakasyon ise zehirlenmeden 3 gün sonra normal görünümüne ulaştı.

Düşük inhibisyon gösteren tavuklarda ise karbaril verilmesinden sonra aralıklı uyuma ve oturma isteği vardı. Tam olarak iyileşme 24 saat sonra gerçekleşti. Defakasyon 2 gün sonra normale ulaştı.

### 3. grup (Atropin tedavisi uygulanan grup)

Bu grubun ortalama serum ChE inhibisyonu % 41.4 dür.

Grup ortalamasından daha yüksek düzeyde serum ChE inhibisyonu saptanan tavuklarda (% 76.1, 69, 62) karbaril verilmesinden 17-25 dakika sonra hızlı solunum, koordinasyon bozukluğu ve yutkunma hareketleri görüldü. Bu sırada atropinin, I.M. olarak 1 mg/kg lık dozunu takiben 5 er dakikalık aralarla 0.5 mg/kg dozlarda 2-3 kez uygulanması ile 15-20 dakika sonra atropinizasyon durumu oluştu. Hızlı solunumun 1-2 saat sonra tekrar görülmesi üzerine aynı tedavi uygula-

maları tekrarlandı. Bu süre içinde defakasyon görülmemekle beraber 2. gün normal görünümdeydi. Atropinizasyon sırasında tavuklarda su içme ve yem yeme isteği vardı. Fakat koordinasyon bozukluğundan dolayı yem yeme, normal olarak devam edemedi. Zehirlenmeden 24 saat sonra her 3 tavukta klinik yönden normal görünümdeydi.

Daha düşük düzeyde inhibisyon gösteren tavuklarda ise belirgin kolinerjik semptom görülmeden yapılan atropin uygulamaları ile atropinizasyon durumu oluşturuldu. Tavukların 1.5-2 saat sonra yem yemeye başladıkları görüldü.

Bütün gruplarda karbaril ve propoksurun toksik dozlarının verilmesinden sonra, 4-5 gün süreyle yumurtlama görülmediği, ilk yumurtaların ise kabuksuz olduğu izlendi. Normal yumurta verimine yaklaşık 1 hafta sonra geçildi.

## V. TARTIŞMA

Tavukların tat alma duyusu yeterince gelişmediğinden ve karbamat grubu bileşiklerin, insektisit olarak geniş kullanım alanına sahip olmalarından dolayı bu bileşikler ile meydana gelebilecek kazara zehirlenmelere örnek oluşturmak amacıyla tavuklara karbaril ve propoksuru oral yolla verdik.

Karbaril ve propoksurun akut toksisitesi ve bununla ilişkili olan letal doz-% 50 değerleri ( $LD_{50}$ ) memeli türlerinde olduğu gibi kanatlı türleri içinde de büyük değişiklik göstermektedir. Tavuklarda propoksurun oral  $LD_{50}$  değerinin 150-750 mg/kg (39), karbarilin oral  $LD_{50}$  değerinin 2000 mg/kg, subkutan enjeksiyonlar için de 1680-3000 mg/kg olduğu bildirilmektedir (17,20). Karbarilin 2000 mg/kg dozunu oral olarak verdiğimizde 10 tavuktan sadece bir tanesinde ölüm görülürken, propoksuru 450 mg/kg dozda verdiğimizde ölüm görülmedi. Bu nedenle oral olarak verdiğimiz bu dozların, ad libitum olarak beslenen 62 haftalık shaver yumurta tavuklarında  $LD_{50}$  den öte akut toksik doz olabileceği görüşündeyiz.

Bazı araştırmacılar, ChE inhibitörü bileşiklerin letal dozları ile bu dozların neden olduğu semptomlar ve ChE inhibisyonunun korelasyon halinde olduğunu ileri sürmektedir(134 130). Buna karşın bir grup araştırmacı, danalara bu bileşiklerin  $LD_{50}$  değerlerinin oral olarak verilmesiyle şiddetli semptomlar meydana geldiğini fakat serum ChE inhibisyon oranlarının semptomların şiddeti ile ilişkili olmadığını belirtmiştir. Oysa, danalara letal dozdan daha düşük toksik dozla-

rın verilmesiyle meydana gelen semptomların serum ChE inhibisyon oranları ile ilişkili olduğunu ve ChE inhibisyon oranlarının geniş sınırlar içinde değiştiğini saptamışlardır(8).

Çalışmamızda, tavuklara karbaril ve propoksurun toksik dozlarının verilmesi sonucunda görülen serum ChE aktivitesindeki %40 oranında inhibisyonunun, kolinerjik semptomların ortaya çıkmasına neden olabilecek bir düzey olduğunu ve inhibisyon oranları yükseldikçe bununla orantılı olarak semptomların şiddetinin de arttığını saptadık. Hatta karbarilin toksik dozlarının verilmesi ve ardından yapılan oksim tedavisi sonucunda ölen tavukların serum ChE inhibisyon oranları ile semptomların süresinin orantılı olduğu; karbaril verilmesinden sonra % 74, 71 ve 64 oranında inhibisyon gösteren tavukların sırasıyla 2 saat 20 dakika, 2 saat 45 dakika ve 3 saat 55 dakika sonra öldükleri görüldü. Bu nedenle tavuklarda serum ChE aktivitesinin ölçümü ile ilgili sonuçlar, karbamat insektisitler ile zehirlenmelerde tanıya yardımcı olabilecek bir gösterge durumundadır.

Bununla birlikte propoksur ve karbarilin verilmesiyle ortaya çıkan semptomların, aynı inhibisyon düzeylerinde bile aynı ciddiyette ve sürede devam etmediği görüldü. Propoksur verilmesiyle yüksek düzeyde serum ChE inhibisyonu gösteren tavuklarda kolinerjik semptomlar 1-3 saat sürmesine karşın karbaril verilmesiyle daha düşük inhibisyon gösteren tavuklarda 2.5-4 saat gibi daha uzun bir süre devam etti. Bu farklılıkların; bileşiklerin vücutta kalıcılığı ile ilgili olduğunu belirten araştırmacılar propoksur ile semptomların süresinin yaklaşık 1-2 saat, karbaril ile de 4-5 saat olduğu bil-



dirilmiştir (130). Bunun yanısıra karbarilin 6-8 saat süreli semptomlara neden olduğu da ileri sürülmektedir (49).

Memelilerde, ChE inhibitörleri ile zehirlenmelerde önemli semptomların; bol salivasyon, sindirim sisteminde kramp- lar ve ağrı, diyare, kusma, terleme, gözyaşında artma, bradi- kardi, solunum güçlüğü, sık ürinasyon ve defakasyonun yanısı- ra kaslarda titreme, seyrime ve koordinasyon bozukluğu oldu- ğu görülmektedir (12,15,42,48,66,103). Myosis ise ChE inhibi- törleri ile zehirlenmelerde ilk ve en belirgin semptom nite- liğinde olduğundan atropinizasyon için kriter olarak kabul edilmiştir (8,15).

Tavuklarda karbaril ve propoksur verilmesi ile ortaya çıkan en belirgin kolinerjik semptomlar; sulu diyare, koordi- nasyon bozukluğu, solunum frekansında artış ve salivasyondur. Diyare; karbaril ve propoksurun toksik dozları verilen her tavukta değişik şiddette görüldü. Defakasyon, hafif zehirlen- me durumlarında bile 24 saat sonra normale ulaştı. Bu gözlem- lere dayanarak sık ve sulu defakasyon durumunun, bileşikle- rin sindirim sistemi üzerindeki lokal etkilerden kaynaklana- bileceği görüşündeyiz. Tavuklar memelilerden farklı anatomik yapıya sahip olduklarından dolayı terleme ve göz yaşı saptama- namadı. Titremeler ise ancak tüysüz olan kas bölgelerinde iz- lenebildi. Miyosis, yüksek ChE inhibisyonu gösteren tavuklar- da (% 77, 74..) diğer kolinerjik semptomların başlamasından sonra izlenebildi. Atropinizasyon etkisi ile kolinerjik semp- tomaların ortadan kalkmasından ve genel durumlarının düzele- rek yem yemeye başlamalarından sonra bile pupilla kontrol grubuna oranla küçüktü. Bu nedenle myosis, atropinizasyon i-

çin kriter olarak alınmadı. Zehirlenmelerde ilk dikkati çeken semptomlar olan solunum frekansındaki artışın ve salivasyonun ortadan kalkması atropinizasyon için yeterli görüldü.

Karbamat insektisit zehirlenmelerinde en iyi antidotun atropin olduğu bilinmektedir (12,22,53,134).

Çalışmamızda, atropin tedavisi uygulanan gruplarda hayatı tehdit edecek ölçüde semptom görülmediğinden dolayı atropin uygulamalarının I.M. olarak yapılması yeterli oldu. Atropinizasyon, şiddetli semptom gösterenlerde 2-4 saat, daha hafif semptom gösterenlerde ise 1-1.5 saat devam ettirildi. Atropinin klinik olarak izlenebilen bütün semptomları ortadan kaldırdığı görüldü. Klinik yönden iyileşmenin göstergesi olarak kabul ettiğimiz yem yeme, karbarilin toksik dozu verilmesi sonucu yüksek inhibisyon gösteren tavuklarda 48 saat sonra görülürken, atropin tedavisi uygulanan grupta 24 saat sonra görüldü. Bu sonuçlara dayanarak atropinin, tavuklardaki karbamat zehirlenmelerinin tedavisinde etkin olarak kullanılabileceği düşüncesindeyiz.

Oksimlerin karbamat zehirlenmelerinde kullanımı ile ilgili çok az sayıda tutarlı bilgiye rastladık:

Bir kısım çalışmalarda oksimlerin, metilkarbamat insektisitler ile zehirlenmelerde motor uç plak veya diğer kritik bölgelerde inhibe olan ChE in dekarbamilasyonunu hızlandırmada etkili olabileceği; bu nedenle organik fosforlu insektisit zehirlenmelerinde olduğu kadar aktif olmasa da karbamat zehirlenmelerinde tek başına ve ya atropin ile beraber kullanımı sonucunda terapötik etki elde edilebileceği ileri

sürülmektedir (49,52,103).

Bazı araştırmacılar ise karbamat bileşiklerin toksik etkilerinin ortadan kalkmasında oksimlerin kullanımının etkisiz olduğunu belirtmekte ve ya semptomları ağırlaştırdığından dolayı kullanımlarının pek akılcı olmadığını ileri sürmektedirler (60,127,134). Fakat bütün çalışmalardaki ortak görüş; oksimlerin karbaril zehirlenmelerinde kullanılması sonucunda bileşiğin hem akut toksisitesinin hem de ChE inhibisyon gücünün arttığı, bu nedenle kontrendike olduğu doğrudur. Nedeni tam olarak açıklanamamasına karşın, karbarilin oksimlerle etkileşim mekanizmasının diğer karbamatlardan farklı olduğu ve karbaril ile zehirlenmeler hızlı reversibl özellik taşıdığından dolayı ortama oksim bileşiğinin ilave edilmesinin enzime bağlanmayı daha da artırabileceği ileri sürülmüştür (42,34,89).

Tavuklardaki karbaril zehirlenmelerinde oksimin etkisini incelemek amacıyla yaptığımız çalışmada, karbarilin toksik dozunu verdiğimiz grupta ölüm oranı 1/10 iken, oksim tedavisi uygulanan grupta bu oran 3/10 a çıkmıştır. Fakat yaptığımız gözlemlerde; oksimin semptomların şiddetini artırarak daha kısa sürede ölüme neden olmadığını, semptomların süresini uzatarak ölüm oranını yükselttiğini saptadık. Örneğin, toksik doz verilmesi ile % 42-56 oranında serum ChE inhibisyonu gösteren tavuklarda şiddetli kolinerjik semptomlar 2-3.5 saat devam ederken % 39-58 oranında inhibisyon gösteren ve bu sırada oksim uygulaması yapılan grupta 5-5.5 saat devam etmiştir. Ayrıca oksim bileşiği atropinin terapötik etki sağladığı inhibisyon düzeylerinde bile ölüme neden olmuş-

tur.

Bunun yanısıra, tavuklardaki propoksür zehirlenmelerinde oksimin terapötik etkisinin oldukça düşük olduğunu saptadık. İlk oksim uygulaması sonucunda salivasyonun yanısıra hızlı solunumun da ortadan kaldığı ve genel durumun düzeldiğini gördük. Bir süre sonra semptomların ortaya çıkması nedeniyle uyguladığımız ikinci oksim dozları semptomları etkin olarak kontrol edemedi. 2. oksim doz düzeylerinin terapötik etki sağlamak için uygun olmadığını düşünerek değişik oranlarda uyguladığımızda da semptomların seyrinde değişiklik görülmedi.

Sonuç olarak karbaril ve propoksür zehirlenmelerinde atropinin etkili antidot olduğunu, oksim bileşiminin ise karbaril zehirlenmelerinde zararlı, propoksür zehirlenmelerinde ise sınırlı fayda sağlayabileceğini söyleyebiliriz.

## VI. ÖZET

Karbamat insektisitler tarımda, gıda endüstrisinde, halk sağlığında ve hayvancılıkta çeşitli pestlerin kontrol altına alınması için yaygın olarak kullanılmaktadır.

Geniş kullanım alanlarından dolayı ekosistem üzerinde, bileşiklerin ve yıkımlanma ürünlerinin varlığı artmakta, buna bağlı olarak organizmalar üzerindeki toksik etkilerin tehlikesi de geniş boyutlar kazanmaktadır. Bu nedenle 1960 lı yıllardan beri, rezidü riski düşük bileşikler olan karbamat insektisitlerin üretimleri büyük ölçüde artmaktadır.

Çalışmamızda, karbamat insektisit grubunun 2 önemli bileşiği olan karbaril ve propoksurun tavuklarda, insektisit amaçlı kullanımlarından doğacak akut zehirlenme olayı, deneysel olarak oluşturularak zehirlenme semptomları incelendi ve tedavi uygulamaları denendi.

Karbaril ve propoksurun akut toksik dozlarının verilmesiyle ChE enziminde, kontrol grubuna oranla istatistik bakımdan önemli düzeylerde inhibisyon saptandı. Bu inhibisyon düzeylerinde ortaya çıkan en belirgin kolinerjik semptomlar diyare, koordinasyon bozukluğu, solunum hızında artış ve salivasyondur. Atropin ve oksim bileşikleri ile yapılan tedavi denemelerinde; atropinin her iki insektisit de toksisitesini belirgin ölçüde azalttığı görüldü. Buna karşın oksim bileşiği, karbaril zehirlenmesinde kontrol grubuna oranla daha yüksek düzeyde ölüme neden olurken propoksur zehirlenmesinde semptomları yeteri kadar kontrol edemediği belirlendi.

Bu bulgulara dayanarak her iki insektisit ile zehir-

lenmede atropinin, etkin bir antidot olarak kullanılabilceği buna karşılık oksim bileşiklerinin karbaril zehirlenmelerinde zararlı, propoksur zehirlenmelerinde ise sınırlı fayda sağlayabileceği sonucuna varılmıştır.

## VII. SUMMARY

Carbamate insecticides are in widespread use in agriculture, food industry, animal husbandry and human health in order to bring various pest under control.


Due to comprehensive use, the presence of degradation products and compounds rapidly increase in the ecosystem. In connection with that, danger of toxic effects on the organism gain importance. Hence, since 1960's, the production of carbamate insecticides, which have low residue risk, have increased.

In this work, acut toxication to arrise from the use of carbaryl and propoxur, two important members of carbamate insecticides group, was experimentally induced, toxication symptoms were observed and some treatment applications were tested.

With the administration of acute toxic doses of carbaryl and propoxur, statistically significant inhibitions in the serum ChE enzyme activity of experimental groups, as compared to the control group, were observed. The most important of cholinergic symptoms were watery diarea, incoordination, increased rates of respiration and salivation in these inhibition levels. During the experimental treatment made with

atropine and oxime compounds, atropin was found to decrease toxicities of both of insecticides considerably. On the other hand, oxime compound was found to cause death more frequently in carbaryl toxicity than in control group while it couldn't control the symptoms of propoxur toxicity effectively.

From this results, it is concluded that atropine can be used as an effective antidote in toxications with both compounds, while oxime compound has destructive effect in the treatment of carbaryl toxicity but a limited usefulness in the case of propoxur.



VI. LITETATUR LISTES:

1. ADAMS, H.R. (1982): Drugs acting on the autonomic and somatic nervous systems. In: Booth, N.H., McDonald, L.E. (Editors), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 5th ed., The Iowa State University Press. Ames, 117.
2. AHDAYA, S.M., SHAH, P.V., GUTHRIE, F.E. (1976): Thermo-regulation in mice treated with parathion, carbaryl, or DDT. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 35, 575-580.
3. ALY, O.M., EL-DIB, M.A. (1972): Studies of the persistence of some carbamat insecticides in the aquatic environment. In: Gould, R.F. (Editor), *Fate of organic pesticides in aquatic environment*, Symposium sponsored by the division pesticide chemistry, American Chemical Society, Washington. 211-243.
4. ANDRAWES, N.R., DOROUGH, N.R. (1967): Metabolic fate of carbaryl-naphthyl- $C^{14}$  in boll weevils and bollworms. *J. Econ.Entomol.*, 60, 2, 453-456.
5. ANDREWS, N.R., CHANCEY, E.L., CRABTREE, R.J., HERRETT, R.A., WEIDEN, H.J. (1972): Fate of Naphthyl-1- $^{14}C$  Carbaryl in laying chicken. *J.Agr.Food Chem.*, 20, 3, 608-617.
6. ARMSTRONG, D.A., MILLEMANN, R.E. (1974): Effects of the insecticide carbaryl on clams and some other intertidal mud flat animals. *J.Fish.Res.Board.Can.*, 31, 466-470.
7. AUGUSTINSSON, K.-B. (1971): Comparative aspects of the



purification and properties of cholinesterases. Bull.Wld Hlth Org., 44, 81-89.

8. AYTUĞ, C.N., BAYŞU, N., CEYLAN, S., KALAYCIOĞLU, L., 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 biyokimik ve hematolojik araştırmalar. TBTAk Yayınları, No:306, Ankara.
9. BELL, D.J., FREEMAN, B.M. (1971): Physiology and biochemistry of the domestic fowl. Vol.2, Academic Press Inc. Ltd., London., 679-680.
10. BERGMANN, F., GOVRIN, H. (1973): Influence of pyridine-2 aldoxime-methochloride (PAM) on non-enzymic and enzymic ester hydrolysis. Biochimie, 55, 515-520.
11. BLEVINS, R.D., LEE, M., REGAN, J.D. (1977): Mutagenicity screening of five methyl carbamate insecticides and their nitroso derivatives using mutants of Salmonella typhimurium LT2. Mutat.Res., 56, 1-6.
12. BLOOD, D.C., HENDERSON, J.A., RADOSTITS, O.M. (1979): Veterinary Medicine. 5th ed., Bailliere Tindall London, 978-980.
13. BRANCH, R.A., JACQZ, E. (1986): Subacute neurotoxicity following long-term exposure to carbaryl. Am.J.Med.,80, 741-745.

14. BROWN, S.S., KALOW, W., PILZ, W., WHITTAKER, M., WORONIC C.L. (1981): The plasma cholinesterases. *Advan.Clin. Chem.*, 22, 2-99.
15. BUCK, W.B., RAMSEY, F.K., DUNCAN, J.R. (1968): Disease caused by physical and chemical agents. In: Catcott, E.J. (Editor) *Canine Medicine*. 1st ed., American veterinary publication, Inc. U.S.A., 243-245.
16. CAMP, H.B., ARTHUR, B.W. (1967): Absorbtion and metabolism of carbaryl by several insect species. *J.Econ.Entomol.*, 60, 3, 803-807.
17. CARPENTER, C.P., WEIL, C.S., PALM, P.E., WOODSIDE, M.W., NAIR, J.H., SMYTH, H.F. (1961): Mammalian toxicity of 1-naphthyl-N-methylcarbamate (sevin insecticide). *J.Agr. Food Chem.*, 9, 30-39.
18. CASIDA, J.E. (1963): Mode of action of carbamates. *Ann. Rev.Ent.*, 8, 39-58.
19. CHIN, B.H., SULLIVAN, L.J., ELDRIDGE, M.S., TALLANT, M.J (1979): Metabolism of carbaryl by kidney, liver and lung from human postembryonic fetal autopsy tissue. *Clin.Toxicol.*, 14, 5, 489-498.
20. CLARKE, M.L., HARVEY, D.G., HUMPHREYS, D.J. (1981): *Veterinary Toxicology*. 2nd ed., Bailliere Tindall, London.
21. COLLINS, T.F.X., HANSEN, W.H., KEELER, H.V. (1971): The effect of carbaryl on reproduction of the rat and the

- gerbil. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 19, 202-216.
22. CRANMER, M.F. (1986): Carbaryl. *NeuroToxicol.*, 7, 1, 247- 332.
23. DAVIES, D.R., HOLLAND, P. (1972): Effect of oximes and atropine upon the development of delayed neurotoxic sign chickens following poisoning by DFP and Sarin. *Biochem. Pharmacol.*, 21, 3145-3151.
24. DAWSON, J.A., HEATH, D.F., ROSE, J.A., THAIN, E.M., WARD J.B. (1964): The excretion by humans of the phenol derived in vivo from 2-isopropoxyphenyl N-methylcarbamate. *Bull. Wld Hlth Org.*, 30, 127-134.
25. DESI, I., GÖNCZI, L., SIMON, G., FARKAS, I., KNEFEL, Z. (1974): Neurotoxicologic studies of two carbamates pesticides in subacute animal experiments. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 27, 465-476.
26. DECLUME, C., BENARD, P. (1977): Etude autoradiographique de la distribution d' un agent anticholinesterasique, le 1-naphthyl-N-methyl <sup>14</sup>C Carbamate, chez la ratte gestante *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 39, 451-460.
27. DECLUME, C., BENARD, P. (1977): Föetal accumulation of C<sup>14</sup> carbaryl in rats and mice autoradiographic study. *Toxicology*, 8, 95-105.
28. DEUTSCH, J.A. (1971): The cholinergic synapse and site of memory. *Science*, 174, 788-794.

29. DIXON, M., WEBB, E.C. (1979): Enzymes. 3rd ed., Longmann group Ltd, London, 16-17.
30. DOROUGH, H.W., CASIDA, J.E. (1964): Nature of certain carbamate metabolites of the insecticide sevin. J.Agr. Food Chem., 12, 4, 294-304.
31. DOROUGH, H.W. (1967): Carbaryl residues in milk and meat of dairy animals. In: Tahori, A.S. (Editör), Pesticide terminal residue. Tel-aviv, Israel. 173-183.
32. DOROUGH, H.W. (1967): Carbaryl-C<sup>14</sup> metabolism in a lactating cow. J.Agr. Food Chem., 15, 2, 261-266.
33. DOROUGH, H.W. (1970): Metabolism of insecticidal methylcarbamates in animals. J.Agr. Food Chem., 18, 6, 1015-30.
34. DOULL, J., KLAASSEN, C.D., AMDUR, M.O. (1980): Casarett and Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons. 2nd ed., Macmillan Publishing Co., Inc. New York.
35. DÖKMECİ, İ. (1985): Farmakoloji. 2.Baskı, Sermet Matbaası, Kırklareli.
36. ELDEFRAWİ, M.E., HOSKİNS, W.M. (1961): Relation of the rate of penetration and metabolism to the toxicity of sevin to three insect species. J.Econ.Entomol., 54, 401-405.
37. ELESURU, R., LIJINSKY, W., SETLOW, J.K. (1974): Nitrosocarbaryl as a potent mutagen of environmental significance. Nature, 247, 386-387.

38. FAO/WHO (1974): 1973 Evaluation of some pesticide residues in food. Report of the 1973 joint meeting of the FAO Working party of experts on pesticide residues and the WHO Expert Committee on pesticide residues. Geneva, WHO. (FAO Agricultural Studies No: 92, WHO Technical Report Series No: 545), 141-177.
39. FAO/WHO (1974): 1973 Evaluations of some pesticide residues in food. Report of the 1973 Joint Meeting of the FAO Working Party of Experts on Pesticide Residues and the WHO Expert Committee on pesticide residues. Geneva, WHO. (FAO Agricultural Studies No: 92, WHO Technical Report Series No: 545), 330-379.
40. FELDMANN, R.J., MAIBACH, H.I. (1973): Percutaneous penetration of some pesticides and herbicides in man. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 28, 126-132.
41. FONNUM, F. (1969): Radiochemical micro assays for the determination of choline acetyltransferase and acetylcholinesterase activities. *Biochem. J.*, 115, 465-471.
42. FRASER, C.M. (1986): *The Merck Veterinary Manual*, a handbook of diagnosis, therapy, and disease prevention and control for the veterinarian. 6th ed., Merck and Co., Inc. Rahway, N.J., U.S.A., 1351-1380.
43. FRENCH, M.C., SELLERS, D.J., WILKINSON, R.G. (1976): A comparison of methods for measuring acetylcholinesterase activity in blood samples inhibited by carbamates. *Bio-*

chem.Pharmacol., 26, 1263-1266.

44. FUKUNAGA, K. (1971): Metabolism and degradation of carbamate insecticides. In: Tahori, A.S. (Editor), Pesticides terminal residue. Tel-aviv, Israel. 163-171.
45. FUNDERBURK, W.H., CASE, T.J. (1947): Effect of parasympathetic drugs on the conditioned response. J.Neurophys. 10, 179-187.
46. GAINES, T.B. (1969): Acute toxicity of pesticides. Toxicol.Appl.Pharmacol., 14, 515-534.
47. GEORGHIOU, G.P., METCALF, R.L. (1962): Carbamates insecticides: Comparative insect toxicity of sevin, zectran and other new materials. J.Econ.Entomol., 55, 1,125-127.
48. GOODMAN GILLMAN, A., GOODMAN, L.S., RALL, T.W., MURAD, F. (1985): The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th ed., Macmillan Publishing Company, New York.
49. GOSSELIN, M.D., ROGER, P.S., HAROLD, C.H. (1984): Clinical Toxicology of Commercial Products. 5th.ed., Williams and Wilkins, Baltimore, London.
50. GUNTHER, F.A., GUNTHER, J.D., BUSBEY, R.L. (1971):- Chemistry of pesticides. Springer-Verlag, New York 188-189.
51. GURTUNCA, S. (1965): Acetylcholin ve cholinesteraz. A.U. Vet.Fak.Drg., Cilt 12, No:4, 337-344.
52. HASSALL, K.A. (1982): The Chemistry of Pesticides Their

Metabolism, Mode of Action and Uses in Crop Protection.  
Florida. Basel: Verlagchemie, 97-109.

54. HATCH, R.C. (1982): Veterinary Toxicology. In: Booth, N.H., McDonald, L.E. (Editörs), Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 5th ed., The Iowa State University Press., Ames, 988-994.
54. HAYES, W.J. (1975): Toxicology of Pesticides. 1st ed., The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 410-417.
55. HESS, A. (1961): Structural differences of fast and slow extrafusil muscle fibres and their nerve endings in chicken. J.Physiol., 157, 221-231.
56. HNIK, P., JIRMANOVA, I, VYKLYCKY, L., ZELENA, J. (1967): Fast and slow muscles of the chick after nerve cross-union. J.Physiol., 193, 309-325.
57. HOLLINGWORTH, R.M. (1971): Comparative metabolism and selectivity of organophosphate and carbamate insecticides. Bull.Wld.Hlth.Org., 44, 155-170.
58. HOLMSTEDT, B. (1971): Distribution and determination of cholinesterases in mammals. Bull.Wld Hlth Org., 44, 99-107.
59. ISHIDATE, M., ODASHIMA, S. (1977): Chromosome test with 134 compounds on chinese hamster cells in vitro-a screening for chemical carcinogens. Mutat.Res., 48, 337-354.
60. İMRE, Z. (1988): Toksikoloji. İ.U.Ecz.Fak.Yayınları No:

53, Istanbul.

61. JOHNSON, M.K. (1970): Organophosphorus and other inhibitors of brain "neurotoxic esterases" and the development of delayed neurotoxicity in hens. *Biochem.J.*, 120, 523-531.
62. KANEDA, N., NORO, Y., NAGATSU, T. (1985): Highly sensitive assay for acetylcholinesterase activity by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J.Chrom.*, 344, 93-100.
63. KARINEN, J.F., LAMBERTON, J.G., STEWART, N.E., TERRIERE, L.C. (1967): Persistence of carbaryl in the marine estuarine environment. Chemicals and biologicals stability in aquarium systems. *J.Agr.Food Chem.*, 15, 1, 148-156.
64. KAYAALP, O. (1984): Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt:1, 3.baskı, Ulucan matbaası, Ankara.
65. KAYAALP, O. (1985): Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt: 2, 3.baskı, Ulucan matb., Ankara.
66. KAYAALP, O. (1986): Rasyonel Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt: 3, 3.Baskı, Ulucan matb., Ankara.
67. KNAAK, J.B., TALLANT, K.J., KOZBELT, S.J., SULLIVAN, L.J. (1968): The metabolism of carbaryl in man, monkey, pig and sheep. *J.Agr.Food Chem.*, 16, 3, 465-470.
68. KNAAK, J.B., YEE, K., ACKERMAN, C.R., ZWEIG, G., FRY, D. M., WILSON, B.W. (1984): Percutaneous absorption and



dermal dose-cholinesterase response studies with parathion and carbaryl in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 76, 252-263.

69. KNEDEL, M., BÖTTGER, R. (1967): Eine kinetische methode zur bestimmung der aktivitat der pseudocholinesterase. *Klin. Wschr.*, 45, 325.
70. KOBAYASHI, H., YUYAMA, A., KAJITA, T., SHIMURA, K., TETSUJI, O., SATOH, K. (1985). Effects of insecticidal carbamates on brain acetylcholine content, acetylcholinesterase activity and behavior in mice. *Toxicol. Lett.*, 29, 153-159.
71. KRISHA, J.G., CASIDA, J.E. (1966): Fate in rats of the radiocarbon labeled methyl- and dimethyl-carbamate- $C^{14}$  insecticide chemicals and their hydrolysis products. *J. Agr. Food Chem.*, 14, 2, 98-105.
72. KU, T., BISHOP, J.L. (1967): Penetration, excretion and metabolism of carbaryl in susceptible and resistance German cockroaches. *J. Econ. Entomol.*, 60, 5, 1328-1332.
73. KUHR, R.J. (1969): Possible role of tyrosinase and cytochrome P-450 in the metabolism of 1-naphthyl methyl-carbamate (carbaryl) and phenyl methylcarbamate by house flies. *J. Agr. Food Chem.*, 17, 1, 112-115.
74. KUHR, R.J. (1971): The formation and importance of carbamate insecticide metabolites as terminal residues. In: Tahori, A.S. (Editor), *Pesticide terminal residue.*

Tel-aviv, Israel. 199-220.

75. LARKIN, M.J., DAY, M.J. (1985): The effect of pH on the selection of carbaryl-degrading bacteria from garden soil. *J.Appl.Bact.*, 58, 175-185.
76. Le SEACH, P. (1975): Les carbamates insecticides: applications en medecine veterinaire-toxicologie. *Ecole National Veterinarie D'Alford* 7, 1-95.
77. LECHNER, D.M.W., ABDEL-RAHMAN, M.S. (1984): A teratology study of carbaryl and malathion mixtures in rat. *J.Toxicol.Environ.Health*, 14, 267-278.
78. LILLIE, R.J. (1973): Studies on the reproductive performance of caged white leghorns fed malathion and carbaryl. *Poultry Sci.*, 52, 266-272.
79. LIU, S.Y., BOLLAG, J.M. (1971): Carbaryl decomposition to 1-naphthyl carbamate by *Aspergillus terreus*. *Pest. Biochem.Physiol.*, 1, 366-372.
80. MacCUAIG, R.D. (1975): Radiometric estimation of blood cholinesterase levels in domestic animals. *Inter.J.Appl. Radia. Isot.*, 26, 381-385.
81. MATSUMARA, F. (1985): *Toxicology of Insecticides*. 2nd ed., Plenum Press, New York.
82. MATTHEWS, H.B., CASIDA, J.E. (1970): Properties of house-fly microsomal cytochromes in relation to sex, strain, substrat specificity and apparent inhibition and induc-

- tion by synergist and insecticide chemicals. *Life Sci.*, 9, 17, 989-1001.
83. METCALF, R.L., OSMAN, M.F., FUKUTO, T.R. (1967): Metabolism of  $^{14}\text{C}$ -labeled carbamate insecticides to  $\text{C}^{14}\text{O}_2$  in the house fly. *J.Econ.Entomol.*, 60, 2, 445-450.
84. METCALF, R.L. (1971): Chemistry and biology of pesticides. In: White-Stevens, R. (Editor), *Pesticides in the Tropics*. Marcel Dekker, Inc., New York, 110-114.
85. MOSCIONI, A.D., ENGEL, J.L., CASIDA, J.E. (1977): Kynurenine formamidase inhibition as a possible mechanism for certain teratogenic effects of organophosphorus and methylcarbamate insecticides in chicken embryos. *Biochem Pharmacol.*, 26, 2251-2258.
86. MURRAY, F.J., STAPLES, R.E., SCHWETZ, B.A. (1979): Teratogenic potential of carbaryl given to rabbits and mice by gavage or by dietary inclusion. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 51, 81-89.
87. NACHMANSOHN, D., WILSON, I.B. (1965): Acetylcholinesterase. In: Colowick, s.p., Kaplan, N.O. *Methods in Enzymology*. Volume 1, Academic Press Inc., New York 642-651.
88. NAMBA, T., NOLTE, C.T., JACKREL, J., GROB, D. (1971). Poisoning due to organophosphate insecticides. *Am.J. Medic.*, 50, 475-491.
89. NATOFF, I.L., REIFF, B. (1973): Effect of oximes on the

acute toxicity of anticholinesterase carbamates. Toxicol Appl.Pharmacol., 25, 569-575.

90. NESKOVIĆ, N., MILOSEVIĆ, M., KLJAJIĆ, R. (1979): Cytochrome P-450 content and NADPH-cytochrome c reductase activity in rats treated with carbaryl and propoxur. Bull. Environm.Contam.Toxicol., 23, 438-444.
91. NYE, D.E., DOROUGH, H.W. (1976): Fate of insecticides administered endotracheally to rats. Bull.Environm. Contam.Toxicol., 15, 3, 291-296.
92. O'BRIEN, R.D. (1968): Kinetics of the carbamylation of cholinesterase. Mol.Pharmacol., 4, 121-130.
93. OZAN, K., ŞENER, S. (1989): Veteriner Genel Farmakoloji. İ.U.Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Yayınları.
94. OZAN, K., ŞENER, S. (1986): Veteriner Farmakoloji. İ.U. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Yayınları.
95. PAULSON, P. (1970): Intestinal hydrolysis and conjugation of a pesticidal carbamate in vitro. Science, 170, 77-78.
96. PAULSON, G.D., ZALYLSKIĆ, M.V., ZEHR, M.V., PORYNOY, C. E., FEIL, V.J.(1970): Metabolites of carbaryl (1-naphthyl Methylcarbamate) in chicken urine. J.Agr.Food Chem., 18, 1, 110-115.

97. PEKAS, J.C. (1971): Intestinal metabolism and transport of naphthyl N-methylcarbamate in vitro (rat). *Am.J. Physiol.*, 220, 6, 2008-2012.
98. PERRY, A.S., BUCKNER, A.J. (1970): Studies on microsomal cytochrome P-450 in resistant and susceptible housefly. *Life Sci.*, 9, 335-350.
99. PICKERING, R.G., MARTIN, J.G. (1970): Modifications of the Michel  $\Delta$  pH method for the estimation of plasma, erythrocyte and brain cholinesterase activities of various species of laboratory animals. *Arch.Toxicol.*, 26, 180-195.
100. PICKERING, R.G., PICKERING, C.E. (1974): Methods for the estimation of acetylcholinesterase activity in the erythrocytes of laboratory animals given carbamates or organophosphorus compounds. *Arch.Toxicol.*, 31, 197-216.
101. PRICE, G.M., KUHR, R.J. (1968): The metabolism of the insecticide carbaryl by fat body of the blowfly larva. *Biochem.J.*, 112, 133-137.
102. PUYEAR, R.L. (1972): Effect of carbaryl on pentobarbital induced sleeping time and some liver microsomal enzymes in white leghorn cockerels. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 22, 621-627.
103. RADELEFF, R.D. (1970): *Veterinary Toxicology*. 2nd. ed., Lea and Febiger, Philadelphia.

104. REINER, E. (1971): Spontaneous reactivation of phosphorylated and carbamylated cholinesterases. Bull.Wld Hlth Org., 44, 109-112.
105. RIVIERE, J.L. (1970): Les carbamates insecticides. Ann. Zool.Ecol.Anim., 2, 4, 479-508.
106. ROBENS, J.F. (1969): Teratologic studies of carbaryl, diazinon, norea, disulfiram and thiram in small laboratory animals. Toxicol.Appl.Pharmacol., 15, 152-163.
107. SAKAI, K., MATSUMARA, F. (1968): Esterases of mouse brain active in hydrolyzing organophosphate and carbamate insecticides. J.Agr.Food Chem., 16, 5, 803-807.
108. SAKAI, K., MATSUMARA, F. (1971): Degradation of certain organophosphate and carbamate insecticides by human brain esterases. Toxicol.Appl.Pharmacol., 19, 660-666.
109. SANDERSON, D.M. (1961): Treatment of poisoning by anticholinesterase insecticides in the rat. J.Pharm.Pharmacol., 13, 435-442.
110. SEIBERT, D., EISENBRAND, G. (1974): Induction of mitotic gene conversion in *Saccharomyces cerevisiae* by N-nitrosated pesticides. Mutat.Res., 22, 121-126.
111. SEIFERT, J., CASIDA, J.E. (1978): Relation of yolk sac membrane kynurenine formamidase inhibition to certain teratogenic effects of organophosphorus insecticides and eserine in chicken embryos. Biochem.Pharmacol., 27,

2661-2615.

112. SEILER, J.P. (1977): Nitrosation in vitro and in vivo by sodium nitrite and mutagenicity of nitrogenous pesticides. *Mutat.Res.*, 48, 225-236.
113. SHEA, T.B., BERRY, E.S. (1983): Toxicity and intracellular localization of carbaryl and 1-naphthol in cell cultures and derived from goldfish. *Bull.Environm.Contam.Toxicol.*, 30, 99-104.
114. SHIMKIN, M.B., WIEDER R., McDONOUGH, M., FISHBEIN, L., SWERN, D. (1969): Lung tumors response in strain a mice as a quantative bioassay of carcinogenic activity of some carbamates and aziridines. *Canc.Res.*, 29, 2184-2190.
115. SILVER, A. (1963): A histochemical investigation of cholinesterases at neuromuscular junctions in mammalian and avian muscle. *J.Physiol.*, 169, 386-393.
116. SILVESTRI, R.G. (1977): New techniques to measure blood cholinesterase activity in domesticated animals. *Am.J. Vet.Res.*, 38, 5, 659-662.
117. SKAU, K.A. (1986): Mammalian acetylcholinesterase molecular forms. *Comp.Biochem.Physiol.*, 83C, 2, 225-227.
118. SMALLEY, H.E., CURTIS, J.M., EARL, F.L. (1968): Teratogenic action of carbaryl in beagle dogs. *Toxicol.Appl. Pharmacol.*, 13, 392-403.

119. SMALLEY, H.E., O'HARA, P.J., BRIDGES, C.H., RADELEFF, R.D. (1969): The effects of chronic carbaryl administration on the neuromuscular system of swine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 14, 409-419.
120. STADNYK, L., CAMPBELL, R.S. (1971): Pesticide effect on growth and <sup>14</sup>C assimilation in a freshwater alga. *Bull. Environ. Cont.*, 6, 1, 1-8.
121. STROTHER, A. (1972): In vitro metabolism of methylcarbamate insecticides by human and rat liver fraction. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 21, 112-129.
122. SULLIVAN, L.J., ELDRIDGE, J.M., KNAAK, J.B., TALLANT, M.J. (1972): 5,6-dihydro-5,6-dihydroxycarbaryl glucuronide as a significant metabolite of carbaryl in the rat. *J. Agr. Food Chem.*, 20, 5, 980-985.
123. SUZUKI, T., TAKEDA, M. (1975): Microbial metabolism of N-methylcarbamate insecticides. *Chem. Pharm. Bull.*, 24, 9, 1967-1975.
124. SWARTZ, W.J. (1985): Effects of carbaryl on gonadal development in the chick embryo. *Bull. Environm. Contam. Toxicol.*, 34, 481-485.
125. ŞENGUN, İ. (1984): Analitik kimya. İ.U. Eczacılık Fakültesi Yayın No: 41, Taş Matb., İSTANBUL.
126. ŞENER, S. (1990): Veteriner klinik farmakoloji ve formler. Pethask Veteriner Hekimliği Yayınları: 1, İst.



127. ŞENER, S. (1989): Veteriner Toksikoloji. İ.Ü.Vet.Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Yayınları, İstanbul, 12-16.
128. THOMAS, J.A., DIERINGER, C.S., SCHEIN, L. (1974): Effect of carbaryl on mouse organs of reproduction. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 28, 142-145.
129. TSUKAMOTO, M., CASIDA, J.E. (1967): Albumin enhancement of oxidative metabolism of methylcarbamate insecticide chemicals by the house fly microsome-NADPH<sup>2</sup> system. *J. Econ. Entomol.*, 60, 2, 617-619.
130. VANDEKAR, M., PLESTINA, R., WILHELM, K. (1971): Toxicity of carbamates for mammals. *Bull. Wld Hlth Org.*, 44, 241-249.
131. VASSILIEFF, I., ECOBICHON, D.J. (1983): Acute toxicity of aminocarb in male rats and inhibition of tissue esterases. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 31, 326-330.
132. WADE, A. (1977): Martindale, the extra Pharmacopoeia. 27th ed., The Pharmaceutical Press., London.
133. WEIL, C.S., WOODSIDE, M.D., BERNARD, J.B., CONDRA, N.I., KING, J.M., CARPENTER, C.P. (1973): Comparative effect of carbaryl on rat reproduction and guinea pig teratology when fed either in the diet or by stomach intubation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 26, 621-638.
134. WHO (1986): Carbamate Pesticides: A general introduc-

tion. Environmental Health Criteria 64, Geneva.

135. WHO (1982): Recommended health-based limits in occupational exposure to pesticides. Technical report series: 677, Geneva.
136. WINDHLOZ, M. (1983): The Merck Index, an encyclopedica of chemicals, drugs and biologicals. 10th ed., Merck and Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A.
137. YOXALL, A.T., HIRD, J.F.R. (1979): Pharmacological Basis of Small Animal Medicine. 1st ed., Blackwell Scientific Publications, England.
138. ZARRO, V.J., DiPALMA, J.R. (1965): The sympathomimetic effects of 2-pyridine aldoxime methylchloride. J.Pharmacol. and experi.therapeu., 147, 2, 153-160.

IX. ÖZGEÇMİŞ

1963 yılında Erzincan'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi İstanbul'da tamamladım. 1980 yılında İ.U.Veteriner Fakültesine girdim ve 1985 yılında mezun oldum. Aynı yıl İ.U.Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladım.

Halen İ.U.Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında görevime devam etmekteyim.



Fotograf 1



Fotograf 2



Fotograf 3



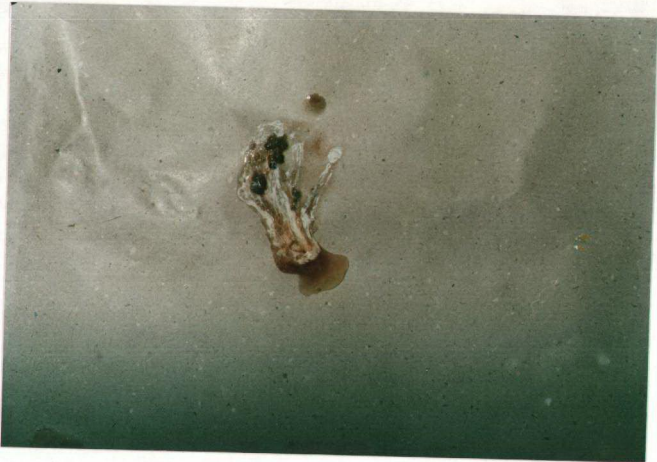
Fotoğraf 4



Fotoğraf 5



Fotoğraf 6



**Y. G.**  
**Yükseköğretim Kurumu**  
**Dokümantasyon Merkezi**