

**T. C.**  
**DIYARBAKIR ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FARMAKOLOJİ KÜRSÜSÜ**

KÜRSÜ BAŞKANI : Doç. Dr. İsmet DÖKMECİ

Diş Fakültesi  
Tasvir No. 95

T. C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
1674/5861  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ

**ORGANOKLOR İNSEKTİSİDLERLE AKUT VE KRONİK ZEHİRLENMELERİN  
DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ VE İNSEKTİSİDLERİN LİKİD KROMATOĞRAFI  
YÖNTEMİ İLE ÇEŞİTLİ DOKULARDA SAPTANMALARI**

( D o k t o r a T e z i )

**Ecz. M. İPEK CİNGİ**

DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ  
Denirbaş No. 72514  
Tasvir No. 615.902  
CİN  
1979

YÖNETİCİ : DOÇ. DR. İSMET DÖKMECİ

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ .....	
A - GİRİŞ .....	1
B - LİTERATÜR BİLGİ .....	4
C - MATERYEL ve METOD .....	27
D - BULGULAR .....	30
E - TARTIŞMA .....	41
F - ÖZET .....	
Türkçe .....	45
Fransızca .....	46
G - BİBLİYOGRAFİ .....	47
H - BİYOGRAFİ .....	57

## ÖNSÖZ

Hızla artan dünya nüfusu bilim adamlarını ileride doğması kaçınılmaz olan açlık sorunu üzerinde önemle durmaya zorlamaktadır. Bu sorunun çözümünde tarımsal üretimin artırılması ana amaç olarak ele alınmaktadır. Ancak tarımsal üretime olumsuz yönden etki eden ve bunun yanında bazı hastalıkların vektörü durumunda bulunan pestlerle mücadele, üretim artışını sağlamakta ve bazı hastalıklardan korunmada oldukça önemli bir faktördür.

Pestlerle mücadelede faydalanılan ve "Pestisid" adı verilen maddeler, özellikle yurdumuzda, hiç önlem alınmadan sorumsuzca ve bilgisizce kullanılmaktadır. Bunun sonucunda bu maddelerle oluşan çevre kirlenmesi insan ve diğer canlıların sağlıklarını tehdit edecek düzeye ulaşmaktadır. Bu nedenle pestisidlerle zehirlenmeler, toplum sağlığı açısından, toksikolojinin en önemli konuları arasında olup, güncelliğini korumaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve örgüte bağlı ülkelerin sağlık kuruluşları pestisidlerle zehirlenmeler üzerinde çok sayıda araştırma yapmakta olup, alınacak profilaktik ve terapötik önlemler üzerinde önemle durulmaktadır.

İnsan sağlığı yönünden oldukça önemli olan bu konuda bana çalışma fırsatı vererek bilimsel yönden konuya katkıda bulunmamı sağlayan, çalışmalarım sırasında her zaman yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm, yetişmemde büyük emeği geçen Sayın Hocam Doç. Dr. İsmet DÖKMECİ'ye sonsuz teşekkürlerimi, minnet ve şükran borcumu belirtmek isterim. Ayrıca çalışmalarım sırasında samimi yardımlarını gördüğüm Öğretim Görevlisi Dr. Necdet Doğan ve diğer asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

## A - GİRİŞ

Toplumun gittikçe artan gereksinmelerini karşılamak amacı ile tarımsal verim ve ürünü olumsuz yönde etkileyen zararlılara yönelik savaş gittikçe yoğunlaşmaktadır. Günümüzde tarımsal çalışmaların başlıca amacı, nüfus artışıyla dengeli bir şekilde besin üretimini çoğaltmaktır. Bu nedenle pestler diye adlandırılan insan sağlığı ve tarımsal yönden zararlı canlıları yok etmek için pestisidler kullanılır. Bunlardan böcek öldürücü olarak kullanılanlar "İnsektisid" olarak tanımlanırlar.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) raporlarına göre insan sağlığını tehdit eden birçok hastalık vektörlerinin kontrol altına alınması hemen tümüyle insektisidlere ve çevre sağlığı koşullarının düzeltilmesine bağlıdır (93).

Sentetik organik insektisidlerden organoklorlar yurdumuzda çok fazla kullanılmaktadır. Kullanılışlarından uzun bir süre geçse bile etkinlikleri ve çevre sağlığına zararları devam eder. İnsan, hayvan ve bitki sağlığını korumak için kullanılan bu maddelerin vazgeçilmez yararları yanında, çevre sağlığı yönünden ortaya çıkan zararları da oldukça önemli bir toksikolojik sorun olarak görülmektedir (43,66,90).

İdeal bir insektisidde aranılan en önemli özellik; zararlılara karşı çok toksik olması, buna karşılık diğer canlılar için toksisitesinin bulunmaması ya da çok az olmasıdır. Oysa günümüzde kullanılmakta olan insektisidler insanlara ve evcil hayvanlara karşı da zehirliyiçi etki göstermektedir ve toplum sağlığı açısından önemli tehlikeler yaratmaktadır. Bir insektisidin üretimi, formüle edilmesi, paketlenmesi ve uygulanması sırasında birçok kişi bu maddenin toksik etkisinde kalabilir.

Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'ndan alınan bilgilere göre yurdumuzda 1966 yılında tarım ilaçlarından 4 kişi zehirlenerek ölmüştür. Bu sayı her yıl artış göstererek 1974 de zehirlenme olayları 1680' e yükselmiş ve zehirlenmelerin 156 sinin ölümle sonuçlandığı belirtilmiştir (19).

1976 yılında tarımsal ilaçlarla 76 zehirlenme olgusu görülmüştür ve uygulanan tedavi sonucu 69 u iyi olarak hastaneden çıkarılmış, 7 si ölmüştür. Hastaların yaş ortalaması 4 olup, zehirlenmelerin % 35 inin inhalasyon, % 40 ının deriye temas suretiyle, % 25 inin ise oral yolla oluştuğu saptanmıştır. Zehirlenmelerin % 95 i önlem almama ve dikkatsizlik nedeni ile, % 5 i kasıt sonucu oluşmuştur (79).

Yurdumuzda birçok nedenlerden dolayı rapor edilmemiş zehirlenme olayının olabileceği de bir gerçektir. Bundan dolayı zehirlenme olaylarının sayısının Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'nın verilerinin çok üstünde olduğu düşünülebilir.

Bu gerçekler, insektisidlerin yaratabileceği çevre kirlenmesi sonucunda sağlık yönünden doğabilecek toksikolojik tehlikelere çözüm aranması amacıyla, yoğun bilimsel çalışmaların yapılmasına ve uluslararası kuruluşları bu çalışmalara katılmaya yöneltmiştir.

Birçok ülkede insanların çeşitli dokularında insektisid miktarı saptanmaktadır. Örneğin plazmada, sütte, idrarda, safrada, beyin dokusunda, karaciğerde, yağ dokusunda çeşitli insektisidlerin miktarı araştırılmakta ve belirli bir miktarın üstünde saptanan insektisidin kullanımı sınırlandırılmaktadır. Çeşitli ülkelerin genel popülasyonda vücut dokularında bulunan insektisid miktarları karşılaştırılmış ve bazı farklı değerler bildirilmiştir (7,10,33,43,46,54,66,90,94).

Ayrıca çeşitli besin maddelerinde bulunan insektisid miktarları saptanmıştır (64).

Ülkemizde hayvanların, hayvansal besinlerin, hayvan yemlerinin ve balıkların organoklor insektisidlerle kontaminasyon durumunu ortaya koymak için, ilk araştırmalar 1972 de başlamıştır (19).

Çalışmamızın amacı, organoklor insektisidlerin akut toksisitede oluşturduğu semptomları gözleyip, çeşitli ilâçlarla tedavi denemeleri yapmak, kronik toksisite durumlarında insektisidleri çeşitli dokularda likid kromatografik olarak saptamaktır. Ayrıca akut toksisite durumunda organoklorların kalp üzerindeki toksik etkilerini EKG de araştırmak suretiyle yurdumuzda oldukça sınırlı olan bu tip çalışmalara bilimsel yönden katkıda bulunmaktadır.

## B - LİTERATÜR BİLGİ

Pestlerle savaş, prehistorik devirlerden beri insanlığın en önemli sorunları arasında yer almıştır. İnsanlar yüzyıllardan beri kendilerine, hayvanlarına ve bitkilere çeşitli salgın hastalıkların bulaşmasında taşıyıcı rol oynayan, hayvansal ve bitkisel tüm besinlerine ortak olan pestlerle savaşmak amacıyla büyük çaba göstermişlerdir. Bu çabalar ancak son yüzyıl içindeki gelişmeler sonucunda en büyük ürünü vermiştir. 1940' lara kadar pestlerle savaşta arsenikli, florlu bileşikler, piretrum, rotenon, nikotin ve kükürtlü, bakırlı kimyasal maddeler kullanılmıştır (19).

Malarya kontrolü için DDT ile yapılan sıvrisineek savaşının başarısı insektisidlerin toplum sağlığı üzerindeki önemini en iyi şekilde yansıtmaktadır. Bu amaçla 200 - 250 bin ton DDT kullanılmıştır. Dünya çapındaki ilk malarya kontrol kampanyası DSÖ tarafından yapılmış ve bu kampanyanın 8 yıl içinde 5 milyon kişinin hayatını kurtardığı ve 100 milyon kişiyi hastalıktan koruduğu anlaşılmıştır (93).

DDT ilk kez 1874'de hazırlanmıştır. Paul MÜLLER 1936'da bu maddenin insektisid etkili olduğunu bulmuş ve 1948'de bu buluş NOBEL ödülü almıştır (20,68). DDT'nin pestisid teknolojisinde yaygın olarak kullanımı 1946'da başlamıştır. Dieldrin (HEOD)'in formülü ise birkaç yüzyıldan beri bilinmektedir. Ancak insektisid olarak son 20 yıldan beri kullanılmaktadır (62).

Organoklor insektisidler çoğunlukla inert ve stabildirler. Suda çözünmezler. DDT organik çözücülerde, mineral, bitkisel ve hayvansal yağlarda çözünür (15). Dieldrin alifatik çözücüler dışında diğer organik çözücülerde çözünür. Lindan da organik çözücülerde çözünür. Bu özellikler organoklor insektisidlerin çevrede

uzun süre kalmasını, insan ve hayvanların yağlarında ve diğer dokularında toplanmasını sağlar (55).

Sularda süspansiyon halinde, organik maddelerde, sedimentlerde, çamurda, çürüme kalıntılarında ve planktonlarda organoklorlar saptanmıştır. Toprakta da uzun zaman kalabilir. Uygulamadan 15 yıl sonra bile toprağın 10 - 15 cm derinliğinde DDT ve Dieldrin saptanmıştır. Hayvanlara deneysel olarak insektisid yedirilmesinin durdurulmasından sonra 20 haftadan daha uzun bir süre rezidüer vücut yağında kalabilmektedir (19).

Güvercinlerde Dieldrin'in % 50 si 47.2 günde elimine edilmiştir (78). Gebelik döneminde Dieldrin alan evcil hayvanların yağ dokularında 1 yıl süre ile dieldrine rastlanmıştır (13).

Bu bilgiler organoklor insektisidlerin absorpsiyonlarının belli bir süreçte oluştuğunu göstermektedir. Bu depolanmalarla beraber fiziksel değişmeler olmadığı bildirilmiştir. Bu değerler, insektisidin bir taraftan absorbe olurken, bir taraftan da metabolize olduğunu göstermektedir. Organizmada yüksek düzeylerde insektisid bulunduğu zaman, yıpratıcı bir hastalık veya açlık (ölüme kadar giden) gibi yağları mobilize eden durumlarda insektisid kan dolaşımında artarak, hedef organlarına ulaşabilir. Eğer atılım bloke edilirse kanda daha yüksek konsantrasyonlarda bulunabilir (24).

Türkiye'de yapılan araştırmalar sonucunda, çeşitli illerden elde edilen hayvansal besinlerde ortalama organoklor insektisid artığı düzeyleri şu miktarlarda saptanmıştır:

Sığır böbrek yağlarında	3,7 mg/kg
Tereyağlarında	3,5 mg/kg
Beyaz peynirlerde	1,0 mg/kg
Sütte	0,1 mg/kg

Bu toplam insektisid artıkları içinde en çok rastlanan ve en fazla bulunanlar sırasıyla DDT türevleri, BHC (Lindan ve diğer



izomerleri,, Dieldrin ve Endrin'dir (19).

DSÖ ve FAO tarafından organoklor insektisidler için belirlenen ve insanların bir günlük besinleriyle almalarında sakınca olmadığı bildirilen oranlar aşağıda gösterilmiştir (1).

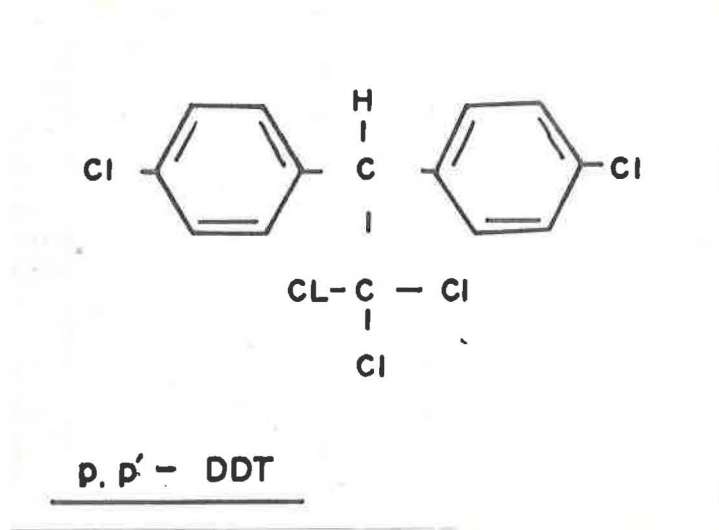
DDT	0,01 mg/kg/gün
Lindan	0,0125 mg/kg/gün
Dieldrin	0,00001 mg/kg/gün

Metabolizmaları ve atılımları yavaştır, ekonomik zehir olarak tanınırlar. Bu nedenle insanlar üzerindeki etkilerinin dikkate alınmaları gerekir. Çeşitli çalışmalarda insan sağlığı üzerindeki zararlı etkileri saptanmıştır. Bununla beraber, az bir miktar DDT absorbe edilince zararlı etkiler oluşmadığı kanıtlanmıştır (47, 54). ORTELEE'ye göre meslekleri ile ilgili olarak hergün çok miktarda DDT absorblayan kişilerde zararlı etkiler görülebilir (72). Bu kişilerde toplanan insektisid miktarı genel popülasyondan farklıdır. Bu durumda oluşabilecek tehlikeler geniş ölçüde araştırılmaktadır (77). Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmalarda genel popülasyonda vücut yağında 2-7 ppm, Fransız popülasyonunda 1,7 ppm meslekleri ile ilgili sürekli DDT ile karşılaşan kişilerde ise DDT miktarı 122-648 ppm olarak saptanmıştır (92). Hayes ve arkadaşları 6 gönüllü kişiye günde 35 mg DDT vermişler ve 1 yıl sonra yağ dokularında 234 ppm DDT saptamışlardır (47). Vücut dokularında insektisid depo edilen kişilerde bazan 10 mg/kg tek doz ile toksikolojik belirtiler görülebilir (24).

Organoklor insektisidler çeşitli fomüllerde hazırlanır. En çok toz, süspansiyon, çözelti ve aerosolleri kullanılır. Ev haşerelerine karşı kullanılan preparatlarda genellikle insektisidler karışım halinde bulunurlar.

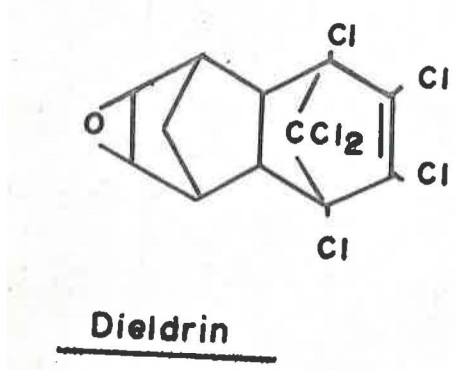
DDT'nin % 95'i p,p' ve % 5 i o,p' izomeri karışımıdır. p,p'

izomeri en etkili insektisid özelliktedir.



Şekil 1: p,p' - DDT'nin kimyasal formülü

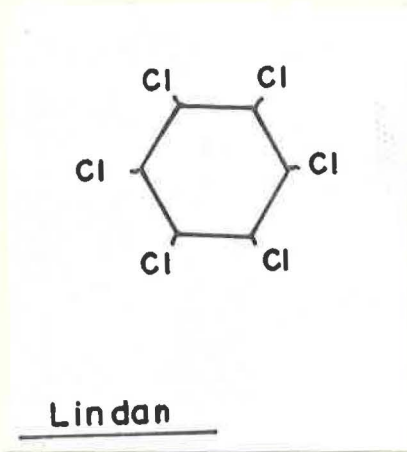
DDT; 1,1'-(2,2,2-Trichloroethylidene) bis (4-chlorobenzene); 1,1,1-trichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl) ethane; Chlorophenothane; Dicophane; Pentachlorin; Gesarol; Neocid adlarıyla bilinir.



Şekil 2: Dieldrin'in kimyasal formülü

Dieldrin; 3,4,5,6,9,9-Hexachloro-1a,2,2a,3,6,6a,7,7a-octahydro-2,7; 3,6-Dimethanonaphth (2,3-b) oxirene; 5,8-dimet-

nanonaphthalene; HEOD, Octalox adlarıyla bilinir. Dieldrin Aldrin'in epoksit şekli olup, Aldrin'in peroksitlerle ve perasitlerle oksidasyonu ile elde edilir. Cyclodien grubu insektisidlerdendir.



Şekil 3: Lindan'ın kimyasal formülü

Lindane;  $1\alpha, 2\alpha, 3\beta, 4\alpha, 5\alpha, 6\beta$ -Hexachlorocyclohexane; HCH; Gamma benzene hexachloride; Gammexane; Gamma-BHC adlarıyla bilinir.

Organoklor insektisidler içinde en toksik olanı Dieldrindir. Sonra Lindan gelir. DDT'nin toksisitesi ise diğerlerine oranla oldukça düşüktür.

DDT hemen hemen bütün böcekler, memeliler ve insanlar için benzer toksik etkiler gösterir (20). Fakat türler arasında duyarlılık farkı vardır. İlk kez 1947' de sineklerde DDT ye rezistans oluştuğu saptanmış, daha sonraki yıllarda da sinekler, sivrisinekler ve böcekler üzerinde de rezistans oluştuğu gözlenmiştir (74).

Böcekler insektisidleri yiyecekleri ile beraber ağızdan alabilirler veya vücutlarını örten kitinden absorbe edebilirler. Başlıca erek, vücudun alt yüzünde bulunan periferik sinir sisteminin bulunduğu dokulardır (84). Böylece temas insektisidi olan organo-

klorlar aktif olabilecek dozda organa erişebilirler. Temas ettikleri veya bunu yiyen insektlerin sinir sistemini, sinir hücrelerinin membran permeabilitesini bozmak suretiyle önce uyarır, sonra felç ederler (37).

Artropoda ve amfibian aksonlarında yapılan çalışmalarda insektisidin sinir membranına etkiyerek onun stabilizasyonunu bozduğu gösterilmiştir. DDT, membranda lesitin ve fosfolipidlerle kombine olarak bulunmuştur. Aynı zamanda membran ATP asını inhibe ettikleri bildirilmiştir (8).

Memelilerde az miktarda deriden ve intestinal duvardan absorbe edilirler. Hedef organının santral sinir sistemi olma olasılığı daha azdır (20). Fakat nöromusküler sisteme giren DDT, belli bir derecede etki edebilir (44). Ratlarda toksik etkilerin beyinde bulunan DDT miktarı ve bir veya birkaç defada verilen miktara bağlı olduğu bildirilmiştir (23).

Memelilerde akut toksisite oluşturan dozlar tablo 1 de gösterilmiştir (42,45,52,53,91).

Tablo 1: DDT, Lindan ve Dieldrin'in memelilerde oral LD (mg/kg)

Türler	DDT mg/kg	Lindan mg/kg	Dieldrin mg/kg
Fare	150-250	86	46-75
Rat	150-250	88-91	46
Kedi	150-300		300-500
Köpek	150-300	100	60-80
Kobay	300-500	127	25
Tavşan	300-500	200	75
Maymun	200		
İnek	300		25
Koyun	1000		50-75
Keçi	1000		
İnsan	500		10

Büyük evcil hayvanların organoklor insektisidlerin akut toksik dozlarına laboratuvar hayvanlarından daha fazla dirençli olduğu bildirilmiştir (52). Ayrıca erkek hayvanların dişilerden daha az dirençli olduğu (60) ve yavruların erişkinlerden daha az duyarlı olduğu kanıtlanmıştır. Örneğin DDT'nin LD<sub>50</sub> değeri yeni doğmuş ratlarda 4 g/kg, 10 günlük olanlarda 728 mg/kg ve 14-16 günlüklerde 437 mg/kg, erişkin ratlarda ise 150-250 mg/kg olduğu bildirilmiştir (53). Aksine Dieldrin'in genç hayvanlarda erişkinlerden daha toksik olduğu bulunmuştur (52).

Zayıf hayvanlarda insektisidlerin hayati dokularda ve sinir sistemi içinde birikmesi nedeniyle fazla yağlı olan hayvanların daha az duyarlı olduğu ve yetersiz beslenenlerle, küçük olanların daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (20,36,73). Absorbsiyonun fazlalığı ve genişliği kadar detoksifiye olma, depolanma ve atılabilme yetenekleri de akut toksisite ile direkt olarak ilgilidir. DDT'nin letal dozu intravenöz uygulamada 50 mg/kg kadardır, bununla birlikte yağlı çözeltileri iyi dağılmaz ve akciğer kapillerleri, karaciğer ve dalakta tutulma olasılığı vardır (45). Belirgin toksik dozun i.v. olarak verilisinde, birçok bilinmeyen metabolitlerin oluşmasıyla etki çok çabuk görülür (95).

İngiltere'de MUNTER ve arkadaşlarının (54) yaptığı bir çalışmaya göre insanların vücut yağlarında DDT ve Dieldrin miktarları saptanmış ve erkeklerde insektisid düzeyleri kadınlardakinden daha yüksek bulunmuştur, fakat iki ayrı bölgede yapılan araştırmada insektisidle karşılaşma miktarları değişik olabileceğinden cinsine bağlı önemli bir fark olmadığı gösterilmiştir.

Organoklor insektisidlerle yapılan başka bir araştırmada yağ sindirimi, proteinleri kullanma ve besinlerin total sindirilebilme özelliklerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada Lindan

10 mg/kg dozunda ve DDT ile Dieldrin de 0,5 ve 10 mg/kg dozlarında ratlara diet ile beraber 3 ay süre ile verilmiştir. 0,5 mg/kg DDT, yağ sindirimini azaltmış, 10 mg/kg verilen ratlarda daha büyük bir azalma gözlenmiştir. Dieldrin de buna benzer etkiler göstermiştir. Ancak Lindan'ın yağ sindirimine etki etmediği saptanmıştır (86).

Hayvanlarda ve insanlarda akut toksisitenin özellikle sinir sistemini etkilediği kanıtlanmıştır (40). Bu etkiden dolayı oluşan semptomlar giderek şiddetlenen huzursuzluk, baş ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma, hipereksitabilite ve bunun sonucunda aşırı dermansızlık, parestezi, kas fibrilasyonu, tremor, solunum düzensizlikleri, konvülsiyonlar, ventriküler fibrilasyon ve komadan ölüme kadar giden durumlar bildirilmiştir (30).

DDT 100 mg/kg dozunda ratlara verildiğinde 4 saat sonra toksik semptomlar oluşmuş ve 8 saat sonra maksimuma erişerek, 12 saat sonra azalmış ve 24 saat içinde de kaybolmuştur. Doz 300 mg/kg olduğu zaman ratların çoğu 24 saat içinde ölmüş, yaşayanlarda ise tremorlar 24 saatten sonra bile zaman zaman tekrarlanmış ve yavaş yavaş azalmıştır (53). 600 mg/kg dozunda verilen DDT 5-7 saat içinde ölüme neden olmuştur (49).

Nörotoksik etkiler, insektisidin sinapslardan çok sinir aksonlarına etkisiyle ortaya çıkar (81). GUNTER ve arkadaşları (38) Vander Waals bağlarıyla sıkıca bağlandıkları sinir proteinlerinin insektisidin toksik etkisiyle çöktüğünü bildirmektedirler.

MULLINS (67) ise DDT'nin toksik etkisinin; DDT'nin moleküller içine girerek membran stabilizantı gibi rol oynayıp, iyonik diffüzyonun tam yapılmasını engellediğini bildirmiştir. NARAHASHI ve YAMASAKI (69); DDT hücre permeabilitesini bozarak  $K^+$  iyonunun dışarı çıkmasını engelleyip, negatif potansiyelden sonraki süreyi

uzatarak, zehirlenme ile birlikte sinir instabilitesine neden olabileceğini açıklamışlardır.

Başka bir araştırmada (59) DDT verilmesinden sonra motor terminal plaklarda asetilkolin birikiminden dolayı motorik irritable artış olduğu bildirilmektedir.

Diieldrin üzerinde yapılan çalışmalarda, ratlarda beyin ganglion hücrelerinde butyro betaine, croton betaine ve carnitin'den ibaret üç Co-enzim A esterinin açığa çıktığı ve mitokondilerin zedelendiği görülmüştür. Sözü edilen üç Co-enzim A esterinin konvülsan etkisi olduğu bilinmektedir (17).

Organoklor insektisidler kronik toksisitede hepatotoksik etkiler oluşturur. Hayvanlarda bu konudaki çalışmalarda hiyalin dejenerasyonu ve karaciğerin fokal nekrozu bildirilmiştir. Madde periyodik olarak alındığında karaciğer üzerindeki etkiler daha önemlidir. SARETT ve arkadaşları (80) ratlara günde 50 mg/kg oral yolla DDT vermişler, karaciğerin büyüdüğünü ve total lipitin %50 arttığını bildirmişlerdir. Bu artış daha çok fosfolipidlerde olmaktadır. Su veya glikojen miktarında artma yoktur. Diğer bir çalışma SMITH ve arkadaşları (82) tarafından yapılmıştır; Tavşanlara 1 ay süreyle günde 50 mg/kg DDT verilmiş ve benzer etkiler saptanmıştır. Dozda ve uygulama süresinde artma olduğunda karaciğerde daha büyük nekrotik reaksiyonlar görülmüştür (2).

DALE ve arkadaşları (23) ratlarda akut zehirlenme belirtilerinin direkt olarak DDT'nin beyin konsantrasyonu ile ilgili olduğunu göstermişlerdir. Beyin konsantrasyonu ile ilgili olarak Dale ve arkadaşları (23) Beyin konsantrasyonu sağlıklı ratlarda 50 ppm ve zayıf ratlarda 20 ppm; geçtiğinde ölümlerle sonuçlanmıştır (39).

DDT tek bir doz yada tekrarlanan küçük dozlar şeklinde uygulansa da beyindeki konsantrasyonu ölüm durumunda birbirine

yakındır (22).

DDT'nin kronik etkisi ve çeşitli dokulardaki düzeyleri ile ilgili bir çalışma farelerde gerçekleştirilmiştir. Günde 10 mg/kg DDT dietleri ile beraber verilmiş ve hiçbir toksik semptom gözlenmemiştir. 2 ay sonra kanda 14.0 ppm, beyinde 26.4 ppm ve yağ dokusunda 217.5 ppm saptanmıştır (27). Bu konu ile ilgili olarak BACSTRÖM ve arkadaşları (6) radyoaktif maddelerle işaretlenmiş DDT ve Dieldrin ile yaptıkları çalışmalarında DDT ve Dieldrin'i gebe farelerin beyin ve Medulla spinalis'lerinde yüksek konsantrasyonlarda bulmuşlardır. En yüksek konsantrasyon gri maddede bulunmuştur. DDT ve Dieldrin'in nötral yağda daha kolay çözüldüğü bildirilmiştir (34).

Farelerde DDT ile yapılan deneysel bir araştırmada farelere 1400 mg/kg subkütan DDT verilmiş ve ölüm oluştuktan sonra çeşitli dokularda DDT düzeyleri saptanmıştır. Beyinde 46 ppm ve adipoz dokuda 1656 ppm bulunmuştur. Bu araştırmada DDT verilisinden 24 saat sonra beyinde 28 ve adipoz dokuda 1033 ppm olmasına karşın 48 saat sonra beyinde 43 ve adipoz dokuda 1465 ppm bulunmuştur (39). Başka bir araştırmada ise pp'DDT ratlara 150 mg/kg dozda oral yolla verilmiş ve ölümden sonra beyinde ortalama 737 ppm ve adipoz dokuda da 361 ppm, plazmada ise 685 ppm saptanmıştır (23).

İnsektisidlerin kronik toksisitesi ile ilgili önemli bir araştırma LILLIE ve arkadaşları (61) tarafından yapılmıştır; fokal karaciğer nekrozu ile ilgili bulgular (koagülatif nekroz ve hiyalin, hidropik ve yağ dejenerasyonu), dalak pulpası hemosiderozisi ve fokal kronik nefrit bildirilmiştir. Kalp, böbrek, adrenal bezler ve SSS dahil birçok organlarda DDT artıklarına rastlanmıştır. Sinir hücrelerinin yağ dejenerasyonu kedilerde gösterilmiştir (24).

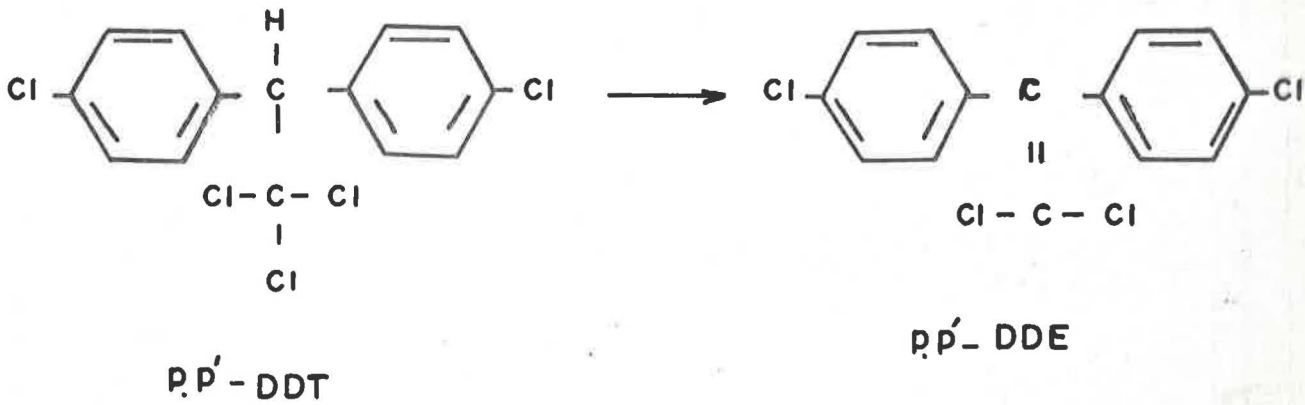
Vücuda alınan insektisidlerin süt ile de atıldığı kanıtlan-



mıştır. Ayrıca vücutta tutulan DDT ve sütle atılan DDT miktarları sigara içenlerde daha fazla düzeylerde saptanmıştır (12). Vücutta insektisidlerin alıkonmalarının diet ile de ilgili olduğu kanıtlanmıştır. Yağ oranı fazla olan dietle alınan insektisidin vücutta daha fazla tutulduğu bildirilmiştir (90).

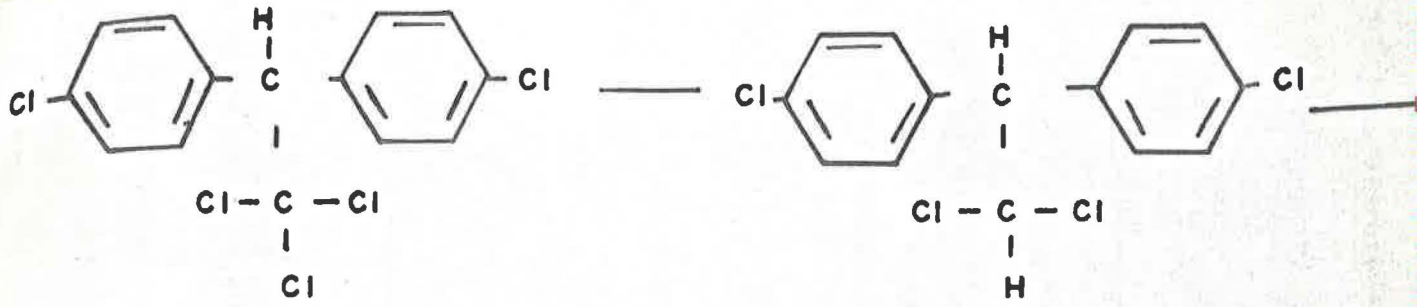
Yağlar ve yağ eriticileri barsakta DDT'yi eritirler ve dokular tarafından emilmesini çoğaltırlar. WARE ve arkadaşları (89)'nin yaptığı araştırmalarda da bu durum kanıtlanmıştır.

DDT'nin metabolik değişimleri ile ilgili önemli çalışmalar PETERSON ve ROBINSON (75) tarafından ratlarda gerçekleştirilmiştir. Eliminasyonun son basamağına gelinceye kadar geçen basamaklar ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Bu basamaklar şu şekilde gösterilebilir:



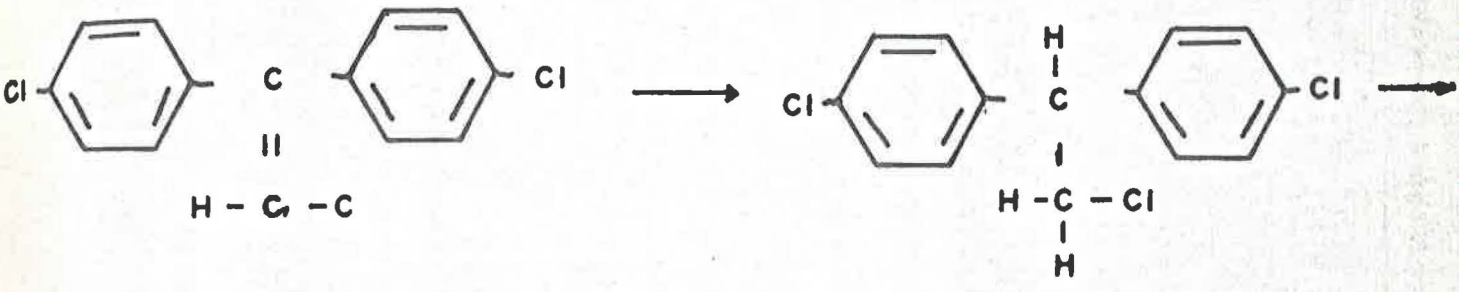
Şekil 4. pp'-DDT'nin p,p'-DDE'ye biyodegradasyonu (PETERSON ve ROBINSON'a göre) (75).

DDT'nin DDE'ye dönüşümü belli bir miktarda olur, daha sonra bu değişim yeterli görülmemiş ve DDD'den DDA'ya kadar değişimi açıklanmıştır.



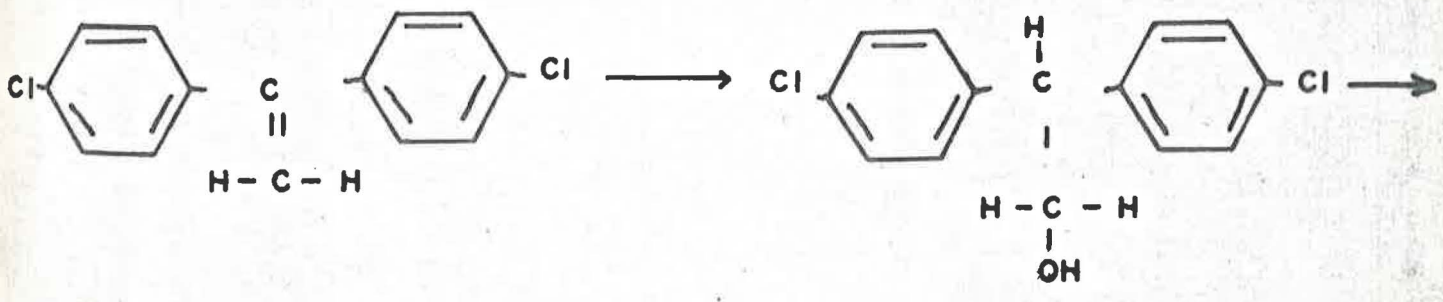
DDT

DDD



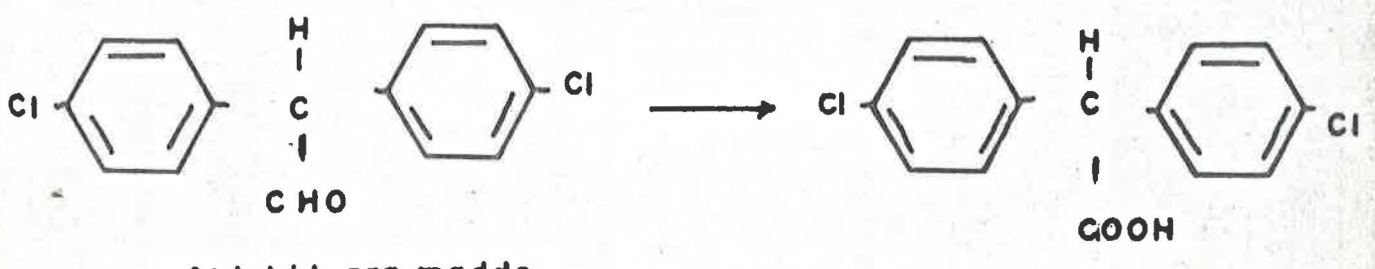
DDMU

DDMS



DDNU

DDOH



**Aldehid ara madde**

DDA

Şekil 5. p, p' DDT' nin DDA' ya biyodegradasyonu (75).

Bazı hayvanlar DDT aldıkları zaman, DDT dehidroklorine aşaması ile az bir miktar DDE'ye dönüşür veya bu ürün hiç oluşmaz. Örneğin bazı maymunlarda DDE oluşmaz. Bu nedenle hayvanlardaki çalışmaları insanlara uygularken çok dikkatli olmalıdır. İlginç bir durum da; DDT'ye genetik olarak rezistans oluşmuş bazı böceklerde dehidroklorlanma yeteneğinin artmış olmasıdır (24).

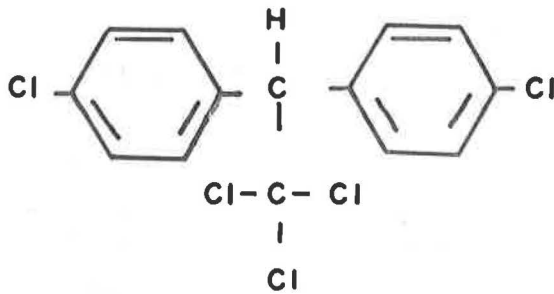
Daha sonraki çalışmalarda DDT'nin metabolik değişikliğinin p,p' DDT ve o,p'-DDT ile ilgili olduğu açıklanmıştır. KLEIN ve arkadaşları (58); ratlar o,p' DDT aldıklarında karaciğerde p,p' DDD miktarının arttığını ve p,p'-DDT'nin yağlarda depolandığını göstermişlerdir. Bu invivo izomerik transformasyon bulguları göstermektedir ki daha az toksik veya daha çok toksik maddelerden oluşan metabolitler metabolizma ortamında kalırlar. o,p'-DDT'nin p,p'-DDT izomerine dönüşmesi ile ilgili olarak DALE ve arkadaşları (23) yaptıkları çalışmalarda bu durumun insanlarda oluşmadığı olasılığını ortaya atmışlardır.

WOOLLEY ve arkadaşları (96) DDT ile yaptıkları çalışmalarda annerat diet ile 100 µg/g DDT aldığı zaman süt ile atılan artıkların 92,4 ppm p,p' DDT, 1,1 ppm p,p' DDD ve 5,6 ppm p,p'-DDE olduğunu saptamışlardır. Ayrıca plazmada 1,4 ppm, yağda 1021 ppm ve beyin sapında 3,6 ppm bulunmuştur.

İnsan dokuları, kan ve idrarının kimyasal analizinde DDD, DDA ve DDE'nin metabolik ürünlerinin bulunuşundan bu yana, bunlarla ilgili toksisite önem kazanmıştır. Toksisitede moleküler değişikliklerin etkisi ve analogların toksisitelerinin tayini Van Oettinger ve Sharpless (85) ve aynı yıllarda SMITH ve arkadaşları (82) tarafından çalışılmıştır. Daha sonra araştırmacılar DDT'nin hepatotoksik etkilerini karakteristik nörotoksik belirtilerini, akut ve kronik toksisitesini araştırmışlardır. Toksisitenin mole-

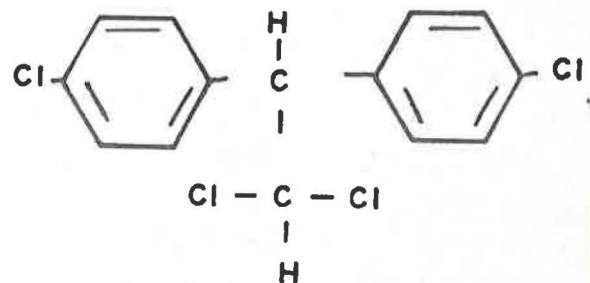
külün halojen miktarına bağlı olduğunu ve maddelerin kısmen dekloranmasıyla oluşan eter köprünün nontoksik özellik taşıdığını belirtmişlerdir.

Van Oettinger ve SHARPLESS (85) DDT'nin karakteristik etkisinin yalnız trikloreten grubuna bağlı olmayıp, fenil halkasındaki para pozisyonundaki hidrojenin halojenle süstitüe olmasına bağlı olduğunu kanıtlamışlardır. Aynı zamanda hızlı dehidroklanma ve yağda çözünürlüğün yüksek olmasının daha fazla toksisite ile ilgili olduğunu açıklamışlardır. Deney hayvanlarında DDT nin majör metabolik ürünlerinin daha az akut toksisite gösterdiği ve biyodegradasyonda DDT'nin nörotoksik özelliklerinin azaldığı Van Oettinger ve Sharpless (85) tarafından aşağıdaki örneklerle bildirilmiştir (Şekil 6).



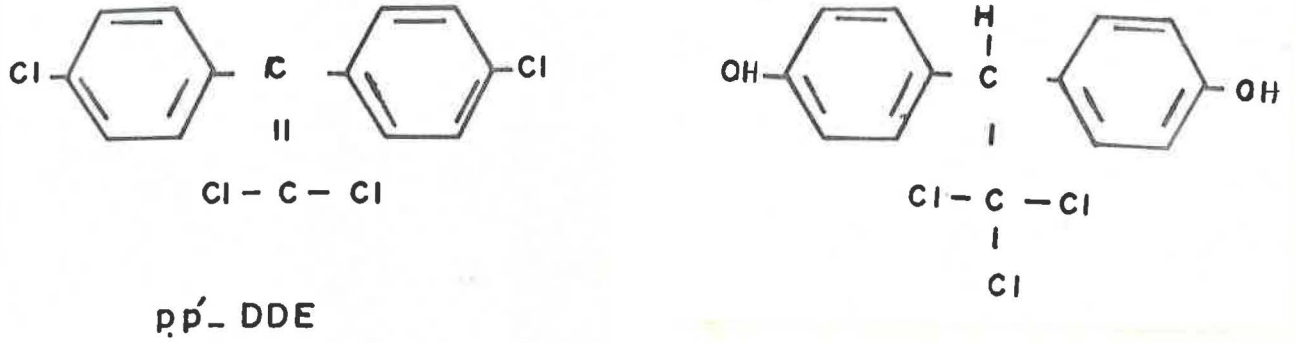
**p,p'-DDT**

LD<sub>50</sub>, (Fare)- 200 mg/kg Sinir sistemi belirtileri, zeytinyağında çözünürlüğü; %10,5; dehidroklanma oranı -12,515.



**p,p'-DDD**

LD<sub>50</sub> (Fare)-1000 mg/kg, Sinir sistemi belirtileri yok. Zeytinyağında çözünürlüğü % 8,0 Dehidroklanma oranı -4035.



LD<sub>50</sub> (Fare)-700 mg/kg sinir sistemi belirtileri yok. Z.yağında çözünürlüğü % 21.0 Dehidroklanma oranı 0.

2,2 bis(p.hidroksifenil)1,1,1 triklor etan  
LD<sub>50</sub> (Fare) 600 mg/kg sinir sistemi belirtisi yok. Z.yağında çözünürlüğü %0,9, Dehidroklanma oranı 7.

Şekil 6. DDT ve metabolitlerinin toksisite yönünden kıyaslanmaları.

DDD'nin özellikle adrenal bez üzerine etkili olduğu bulunmuştur. Bununla beraber hiçbir nörotoksik etkisi yoktur (21). HAAG ve arkadaşları (41) çalışmalarında köpek, tavşan ve ratlarda kronik toksisite oluşturulduğunda DDT'ye oranla daha az toksik olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar nörotoksisiteye rastlamamışlardır. Bununla beraber DDD büyüme hızını azaltır, yağ dejenerasyonu oluşturur ve karaciğer nekrozuna neden olur.

FISHBEIN (29) tarafından civcivlerde yapılan bir araştırmada günde 10 mg/kg DDT 90 gün süreyle civcivlere dietleri ile beraber verilmiştir. Bu süre sonunda çeşitli dokulardaki DDT miktarları kıyaslanmış ve en yüksek düzeylerin yağlarda ve bezlerde, en düşük düzeylerin de göğüs kası ve beyinde bulunduğu bildirilmiştir.

DDT organik çözücülerde ve yağlarda çözündüğünde deriden absorpsiyonu olasıdır. Ancak bu şekilde vücuda penetrasyonu çok azdır. Genellikle DDT ve analogları vücuda gastrointestinal yoldan

girerler (65). CAMPBELL ve WALKER (16,87) DDT ve türevlerinin oral yolla alındığında %90 ının vücuda absorbe olduğu, insanların su ve yiyeceklerle yaklaşık olarak günde 0.17 mg DDT aldıklarını bildirmişlerdir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda insanlar tarafından absorbe edilen insektisid miktarının çevredeki konsantrasyona bağlı olduğu kanıtlanmıştır. Çoğunlukla inhale edilen tozlarla alındığı bilinmektedir. Bu konu ile ilgili deneysel bir çalışma ARTHUR ve arkadaşları (3) tarafından yapılmıştır. Atmosfordaki pestisid düzeyi yüksek olan bir bölgedeki tavşanlarla pestisid düzeyi çok düşük olan bölgedeki tavşanların adipoz doku ve kan örneklerindeki pestisid miktarı karşılaştırılıp, inhalasyon yoluyla fazla miktarda pestisid alınabileceği kanıtlanmıştır.

Kan dolaşımı, sindirim ve solunum organlarındaki toksik madde yağlarda depolanır yada karaciğerde detoksifiye edilir. Absorbe edilmeyen kısım (%35) feçesle atılır. Absorbe edilen madde karaciğerde metabolize olur. Enterohepatik sıklusa girerek vücuttan atılışı ve etki süresi uzar. DDT ve metabolitlerinin özellikle nötral yağlarda depolanma yeteneği vardır (60). Bu depolanma yalnız yağ dokularını içermez, organ veya sistemlerdeki yağ meteryallerini de içerir. Bu durum memeliler için güçlü bir korunma mekanizmasıdır; toksik madde sirkülasyondan hızla kaybolur, daha yavaş olarak metabolizasyona uğrar ve toksik konsantrasyonun çabukça duyarlı organlara gitmesi önlenir (73). Daha az toksik olan DDE de yağlarda depolanır ve suda çözünen çok az toksik olan DDA'ya dönüşür. Bu sonuncu maddede çoğunlukla idrarla atılır, safra ve feçeste de bulunabilir (56). JENSEN ve arkadaşları (56) ratlarda radyoaktif DDT'nin ancak %95'ini idantifiye edebilmişlerdir. Bunun %68'i feçeste %26 sı yağda ve %1,3 ü idrarda bulunmuştur. Görüldüğü gibi

DDT'nin hedef organı olan SSS'nin sinir aksonuna erişmesi yetersiz kalmaktadır. Bu durum büyük dozlarda insanlar ve memeliler için önemlidir.

Bazı maddeler hepatik ilâç oksidasyon sisteminin sentezini stümüle eder ve böylece kendilerinin ve başka ilâçların metabolizmasını hızlandırır. Bunlara "inducing ajan" adı verilir. DDT'de inducing ajanlardandır. Bazı ilâçların metabolizmasının artmasına sebep olur. Bu ilâçlar; oral antikoagülanlar, tolbutamid, trisiklik antidepressanlar, digitoksin ve deksametazondur (76).

Organoklor insektisidler çeşitli hayvanlarda karaciğerde diğer ilâçların mikrozomal oksidasyonunu ve steroidlerin hidrosilasyonunu uyarmaktadır. Diyetleriyle 10 ppm DDT alan dişi güvercinlerde ve tavuklarda, DDT'nin karbonik anhidraz enzimini inhibe etmesi sonucu yumurta verimi azalması ve yumurta kabuğunda incelme şekillenir. Haftada bir olmak üzere üç kez 20 mg/kg i.p. DDT enjeksiyonunun farelerde fertilitiyi azalttığı anlaşılmıştır. Ayrıca bu grup insektisid artıkları androjen, östrojen ve kortikosteroidler üzerindeki enzimatik etkiyi hızlandırdığı için hayvan ve insanlarda fekonditeyi durdurabildiği saptanmıştır (2).

Ayrıca pestisidlerin vücutta bulunması ile memelilerde hastalıklara karşı duyarlılığın artabileceği ve latent viral enfeksiyonların aktive olabileceği ileri sürülmektedir (19).

Organoklor insektisidlerin insanlarda bazı tümörlerin insidensini artırdığı bildirilmektedir (2,28). Bunların kanserojen olup olmadığı henüz tartışma konusudur. Teratojen etkileri yok gibi görünmektedir. Buna rağmen yapılan çalışmalar göstermektedir ki, kanser, portal siroz ve hipertansiyon olaylarında vücuttaki klorlu hidrokarbon insektisid miktarı diğer insanlara göre yüksek bulunmuştur (19).

Günde 2 mg/kg Dieldrin alan kuzularda büyüme hızının ve vücuttaki yağ birikiminin azaldığı, plazmada vit. A düzeyinin düştüğü bildirilmektedir. Köpeklerde dieldrin zehirlenmelerinde neutrophile granulocyte'lerde artma saptanmıştır (17).

Dieldrin'in yemlerle birlikte sürekli alınması hayvanlarda kronik zehirlenmelere yol açmaktadır. Sığırlar 2,66 mg/kg dieldrin'e 12 hafta süre ile direnç göstermişlerdir (14). Günde 4 mg/kg dieldrin alan kuzular 10'uncu haftada ölmüştür (25). Dieldrinli pamuk tohumu küspesi yiyen sığırlarda 10 gün sonra toksik etki görülmüştür (35). Köpeklerde 25-50 ppm dieldrin 30-90 günde ölümüne sebep olmasına karşın, tavşanlar 40 ppm, ratlar 100-200 ppm dieldrin'e iki yıl dayanabilmiştir (52).

LUKIC ve arkadaşları (63) ratlara 60 gün süre ile hergün diet ile beraber 40 mg/kg DDT vermişler ve belirgin bir toksik etki olmadığını bildirmişlerdir.

İnsektisid rezidüllerinin en önemli tehlikesi, doğadaki biyolojik dengeyi alt üst etmesidir. Bu durum yalnız karalarda değil denizlerde de söz konusudur; Çünkü bu maddeler tüm çevreyi olumsuz yönde etkilemektedir. Denizlerde balık yaşamı için zorunlu olan zooplankton, fitoplankton ve oksijenle ilgili zararlı etkileriyle ve doğrudan balıklardaki toksisitetleri sonunda balık popülasyonunda azalmalar olmaktadır (19).

Kuşlarda DDT ile yapılan araştırmalarda, tiroid veya paratiroidin inhibisyonu, intestinal kalsiyum absorpsiyonu, sinir sistemi uyarılması sonucu erken yumurtlama, hepatik enzimlerin indüksiyonu, kireçlenme için gerekli steroidlerin metabolize olması, hormonal denge saptanmıştır (11). Bu değişimler DDT'nin miktarı, metabolizması, depolanması, uygulama süresi, yaş, cinsiyet ve türlere göre farklılık göstermektedir (60,88).



Organoklor insektisidlerle akut entoksikasyonlarda genellikle semptomlar aynıdır. Akut entoksikasyonların tedavisinde nar-kotik, sedatif veya hipnotikler vazgeçilmez ilaçlardır. Tedavide en çok Luminal veya Nembutal kullanılır (4,5,71). Endrin zehirlenmelerinde Nembutal+Buscopan kombinasyonunun tek başına Nembutal tedavisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. CAN tarafından yapılan deneysel çalışmalarda aldrin ve heptachlor ile zehirlenen köpeklerin tedavisinde pentobarbital-Na tedavisi, diğer kombine tedavilerden daha başarılı sonuçlar vermiştir (17).

Organoklor insektisitlerle zehirlenmelerin tedavisinde Atropin ve gangilon bloke edicilerin endikasyonunun olmadığı bildirilmiştir. Bu entoksikasyonlarda santral analeptikler (Cardiazol, Coramine, Cafeine, Amphetamine v.s.) kesinlikle kontrendikedir. Bunlar uyarıcı etkileriyle konvülsiyonları güçlendirirler (5).

Endrin zehirlenmelerinin tedavisinde pentobarbital Na+ Buscopan kombinasyonunu diğer kombinasyonlara kıyasla daha başarılı kullanmışlardır. Letal dozun 15 katı endrin ile zehirlenen köpek dahi kurtarılabilmiştir. Pentobarbital Na<sup>+</sup>'un santral sedatif etkisi yanında Buscopan'ın parasimpatolitik etkileri ile tedaviye katkısı olduğu kanısına varılmıştır (17).

Organoklor insektisidlerle zehirlenmelerin tedavisinde trankilizan ilaçlardan istenilen sonuç alınamamaktadır. Bazı araştırmacılar trankilizanların barbitüratlarla kombine olarak kullanılmasını önermişlerse de, pareziye yol açtıkları için sakıncalı görülmüştür (5).

Organoklor insektisid zehirlenmeleri sırasında vasküler rezistans artar, kan basıncı yükselir, solunum ve dolaşım yetmezlikleri olacağından kan sıvısını artırmaktan kaçınmak gerekir (5). Endrin zehirlenmelerinde bradikardi ile beraber sistemik hi-

pertansiyon bildirilmiştir. Endrin uygulamasından 30 dakika sonra kardiyak atımın arttığı kanıtlanmıştır (51).

Organoklor insektisidlerin kardiovasküler etkilerini inceleyen araştırmacılar, bu insektisidlerin kardiovasküler etkilerinin daha çok santral uyarımlara bağlı olduğunu, direkt perifer uyarımların önemsiz olduğunu bildirmişlerdir (17).

JEYARATNAM ve arkadaşları (57) yaptıkları çalışmalarda normal olarak kalp atım sayısı 478 olan ratlarda DDT verildikten sonra atım sayısı 469 olmuştur. Normal ratlarda PR intervali 47.2 msn ve QRS intervali 16.5 msn olmasına karşın DDT li ratlarda PR intervali 16.5 msn ve QRS intervali 17 msn olarak bulunmuştur. Tavşanlarda yapılan denemelerde ise EKG bulguları şöyle bulunmuştur; Normal dietli tavşanlarda PT intervali 75.0 msn QRS intervali 36.0 msn olduğu halde DDT li olanlarda PT 79 msn, QRS intervali 39 msn, kalp atım sayısı ise normal olanlarda 280 vuruş/dak, DDT li tavşanlarda ise 295 vuruş/dak olarak bildirilmiştir.

Organoklor insektisidler kalpte miyokard liflerini duyarlı kılar, ventriküler fibrilasyona neden olur. İzole kalp kasında yapılan çalışmalarda DDT nin kalp kasının kasılabilme yeteneğine etki etmediği kanıtlanmıştır. İnsanlarda küçük dozlarda kardiyotoksik etkilerin bulunmadığı bildirilmiştir. Deney hayvanlarındaki DDT düzeyi insanlarda bulunanlardan 100 katı fazla olduğundan bu sonuçların bulunması olasıdır (57). Bu nedenle kardiyak fonksiyonla ilgili çalışmalar, meslekleriyle ilgili her gün insektisidlerle karşı karşıya olan insanlarda yapılmalıdır.

Insektisidlerin insan dokularında ve deney hayvanlarında saptanması genellikle kromatografik yöntemlerle yapılmaktadır (3, 7, 9, 18, 26, 29, 31, 32, 39, 48, 70, 77).

Kromatografi temel ilke olarak nümune bileşenlerinin iki

farklı faz arasında dağılım dengeleri farklarına dayanır. Bu fazlardan biri, bir gaz veya sıvı olabilen " hareketli faz", diğeri bir sıvı veya katı olabilen " sabit faz" dır. Örneğin: bileşenleri sadece hareketli faz içinde oldukları zaman kromatografik sistemi geçerler. Bir bileşenin kromatografik sistem içindeki sürüklenme hızı, dağılım dengesinin bir fonksiyonudur. Sabit fazda dağılımı fazla olanlar, hareketli fazda dağılımı fazla olanlardan daha yavaş sürüklenirler. Böylece dağılım dengesi farklarından doğan farklı sürüklenme hızları ayrılmayla sonuçlanır. Görüldüğü gibi kromatografik yöntemler esas olarak ayırım yöntemleridir. Bununla birlikte birçoğu ile kalitatif ve kantitatif tayinler de yapılabilir. Genel anlamı ile "sıvı kromatografisi" (LC) hareketli fazın bir sıvı olduğu herhangi bir kromatografi şeklidir.

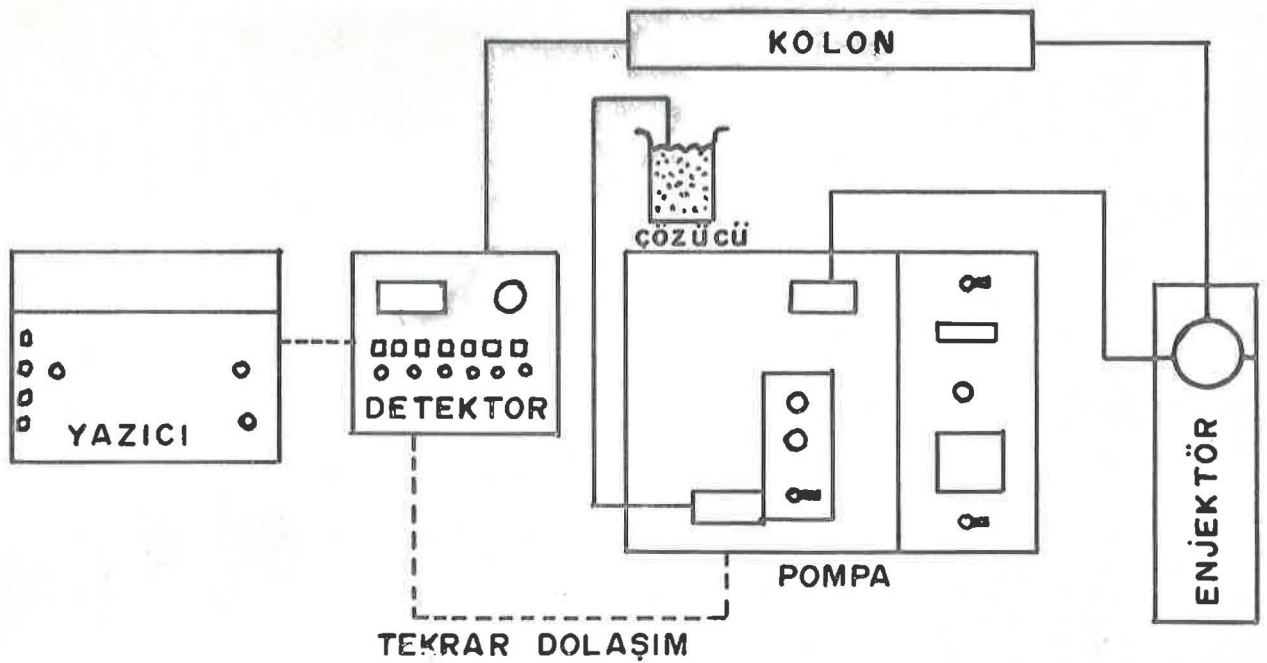
Geleneksel kolon kromatografisi, ince tabaka ve kağıt kromatografileri ve modern yüksek basınçlı sıvı kromatografisi, LC'nin değişik şekilleridir (83). Modern "Yüksek Basınçlı Likid Kromatografisi" (HPLC) kompleks kimyasal ve biyolojik karışımların ayrılması ile kalitatif ve kantitatif yönden analizler için kullanılan son derece güçlü bir kromatografi tekniğidir. Modern HPLC ile bu geleneksel şekiller arasındaki fark ise araç, gereç, teknik ve kuram ayrıntılarındanadır. Bununla birlikte HPLC, kolaylık, kesinlik, hız ve en zor ayrımları gerçekleştirebilme üstünlüklerine sahiptir (50).

Özellikle teorik alandaki gelişmeler modern likid kromatografinin gelişmesinde önemli rol oynamıştır. Tüm üstünlüklerine rağmen HPLC teorisi GC teorisinden pek de farklı değildir.

HPLC ayrımları çözünürlük ilkesine dayanır. Hareketli fazın bileşiminin değiştirilmesi olasılığı vardır ve bu, ayrılmada büyük değişmelere sebep olur. Bu nedenle biyolojik makromo-

leküllerin ve iyonik bileşiklerin, dayanıksız doğal bileşiklerin analizleri HPLC ile yapılabilir. Örneğin proteinler, nükleik asitler, polisakkaritler, polar bileşikler, bitki pigmentleri, idrar, süt ve diğer biyolojik sıvılar, ilaçlar, pestisidler, purinler, boyalar, yüzey aktif ajanlar, steroidler vitaminler, sentetik polimerler, antioksidanlar, polinükleer aromatik bileşikler gibi (50,26).

HPLC çok hızlı gelişme gösteren modern bir laboratuvar tekniğidir. Farmasötik bilimlerin çeşitli alanlarındaki geniş kullanımı sadece hızlılığı, ekonomik oluşu nedeniyle değil, aynı zamanda yüksek doğruluk ve tekrarlanabilme yeteneği nedeniyle. HPLC ile çok değişik özellikte madde ile çalışılabilir. Örnekleri hazırlamak kolaydır. Farmasötik ilaç şekilleri basit bir çözelti haline getirilip süzöldükten sonra, biyolojik sıvı örnekleri ise proteinsizleştirme işleminden sonra alete enjekte edilebilir. 1-2 µl gibi düşük örnek hacimleri ile çalışılabilir. Duyarlık çok yüksektir. Analiz süresi birkaç dakika ile yarım saat arasındadır (50).



ŞEKİL: 7

HPLC şeması şekil 7 de görülmektedir. Hareketli faz kolona pompalanırken, örnek çözelti bir mikroenjektör yardımıyla, kendiliğinden kapanan elastik bir diyaframdan hareketli faz içine enjekte edilir. Hareketli fazın akış hızı 0.1-9.9 ml/dakikadır. Basınç 600-6000 psi olabilir. Enjekte edilen örnek hacmi 1-2 µl den 1-2 ml ye kadar değişebilir. Kolonlar genellikle 10-60 cm uzunluğunda ve 5 mm iç çaptadır. Yüksek basınca dayanıklı paslanmaz çelikten yapılmıştır.

Sisteme enjekte edilen örneğin bileşenleri kolonu geçerken bandlar halinde ayrılırlar. Ayrılmış olarak kolondan çıkan örnek bileşenleri bir veya birden fazla detektörden geçerler. En çok kullanılan detektörler refraktif indekste değişiklik veya sabit bir UV dalga boyunda absorpsiyon esasına dayanırlar. Detektörün sinyalleri bir yazıcı (recorder) ile taban çizgisinden (baseline) sapma şeklinde kaydedilir. Pikin başlangıç noktasına oranla yeri, bileşene özgüdür. Pik yüksekliği veya pik alanı örnekteki bileşen miktarlarının ölçüsüdür (50).

C - MATERYEL VE METOD

Deneylerimizde erkek dişi ayırmaksızın ortalama ağırlıkları 1.5  $\pm$  0.2 kg olan Swiss albino türü tavşanlar kullandık. Deneylerimizin birinci bölümü olan akut toksisite araştırmalarında 39 ve ikinci bölüm olan kronik toksisite araştırmalarında 15 tavşan kullanıldı.

Insektisid maddelerle (DDT, Lindan, Dieltrin) yapılan akut toksisite çalışmalarında her doz 20 ml zeytinyağı içinde eritilerek bir sonda aracılığı ile oral olarak verilmiş ve ortaya çıkan semptomlar 8 saat devamlı gözlenmiştir.

Intravenöz akut toksisite deneylerinde Nembutalle (40 mg/kg) uyutulmuş hayvanlara 3 mg/ml DDT, 1.5 mg/ml Lindan, 0.75 mg/ml konsantrasyonda Dieltrin solüsyonları 0.5 ml/dak hızla devamlı perfüzyon pompası ile hayvanlara verildi.

Kronik toksisite deneylerinde insektisidler hayvanların günlük yemlerine 20 mg/kg DDT, 15 mg/kg Lindan ve 10 mg/kg Dieltrin olacak şekilde eklenmiştir.

Deneylerimizde kullandığımız insektisid standartları Dünya Sağlık Örgütünün Londra Laboratuvarından<sup>x</sup> sağlanmıştır.

I- AKUT TOKSİSİTE DENEYLERİ- Bu grupta gerçekleştirdiğimiz deneyleri 5 gruba ayırdık.

a) Kontrol grubunda yüksek dozda oral olarak DDT (600 mg/kg) verilerek tavşanlarda semptomların başlama süresi, ortaya çıkışı ve ölüm süresi saptandı. Benzer deneyler Lindan (400 mg/kg) ve Dieltrin (150 mg/kg) ile yapıldı.

b) Bu grupta oral yolla birinci grupta olduğu gibi akut

<sup>x</sup>WHO International Laboratory for Biological Standards, National Institute for Biological Standards and Control, Holly Hill, Hampstead, London, NW3 6RB, England.

toksisiteye sokulmuş hayvanlara, intoksikasyon semptomlarının başlamasından sonra, i.v. olarak 0.5 mg/kg Atropin verilerek görülen değişiklikler kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

c) Akut toksisiteye sokulmuş hayvanlarda semptomların ortaya çıkmasından sonra i.v. olarak Nembutal (30 mg/kg) vererek, Nembutal'in terapötik etkisini kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak etüd ettik.

d) Deneylerimizin bu bölümünde intoksikasyon semptomlarının Nembutal (20 mg/kg) + Buscopan (2 mg/kg) kombinasyonu ile azalmasını kontrol grubuyla karşılaştırdık.

e) Bu grupta Nembutalle (40 mg/kg) uyutulmuş hayvanlarda EKG ve arteriyel kan basıncı parametreleri alınarak intravenöz yolla insektisid maddeler verilerek ortaya çıkan değişiklikler etüd edilmiştir.

II- KRONİK TOKSİSİTE DENEYLERİ- Yukarıda belirtildiği gibi yemlerine değişik oranlarda insektisid eklenerek 3 ay sürede kronik toksisiteye sokulan hayvanlardan 1-2 ml kan alınarak plazmada, daha sonra öldürülüp vücudun çeşitli yerlerinden alınan yağ dokusunda ve beyinde likid kromatografi tekniği ile insektisid tayini yapıldı.

Likid kromatografik kan analizlerinde, kan plazması sentrifüje edilip ayrıldıktan sonra  $H_2SO_4$  konup, iyice çalkalandı, n Hekzan ile ekstrakte edilerek milipore süzgeçten süzülüp, likid kromatografi aygıtına (Waters associates) 10-100  $\mu$ l miktarlarda enjekte edildi.

Yağ dokusu ve beyinden alınan materyalin analizlerinde, doku anhidrit  $Na_2SO_4$  içinde ezildikten sonra n Hekzan ile ekstrakte edildi. Kanda olduğu gibi milipore süzgeçten süzülerek 10-100  $\mu$ l miktarlarında aygıta enjekte edildi.

Kan, beyin ve yağ dokusu insektisid oranları, daha önce standart çözeltilerle elde edilen kromatogramlarla karşılaştırılarak nicelik saptaması yapılmıştır. Aşağıdaki tabloda deneylerimizde yararlandığımız likid kromatografi aygıtıyla ilgili çalışma koşulları gösterilmiştir.

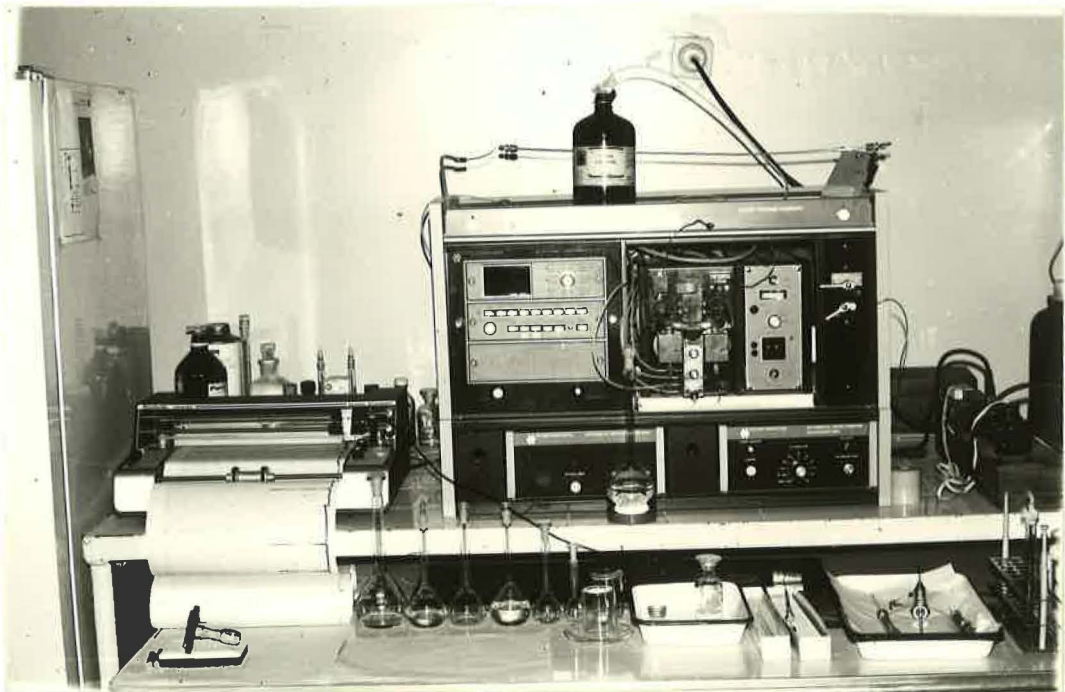
Tablo 11: HPLC' de çalışma koşulları

İnsektisid	Yazıcı hızı	UV duyarlılığı	Çözücü hızı	Alıkonma zamanı (saniye)
DDT	0.25 cm/dak	0.1	1 ml/dak	288
Lindan	0.25 cm/dak	0.1	1 ml/dak	252
Dieldrin	0.25 cm/dak	0.1	1 ml/dak	768

Kolon: Corasil

Detektor: UV, dalga boyu 254 nm

Çözücü: n Hekzan



Şekil 8: HPLC Aygıtı



D - BULGULAR

1- Akut Toksisite

Tavşanlarda insektisidlerle akut toksisite oluşturup, ortaya çıkacak semptomları saptamak amacıyla bu maddelerin ~~letal~~ dozlarının iki katına yaklaşık miktarları verildi. Ortaya çıkan semptomların başlaması ve ölüm süreleri hayvanların ağırlıklarına ve kondisyonlarına bağlı olarak farklılık göstermekle beraber, akut toksisite durumunda ortaya çıkan semptomlar birbirine benziyordu.

Gürbüz ve yağ dokusundan zengin tavşanlarda semptomların daha geç başladığı ve ölüm olayının daha geç oluştuğunu gözledik. Deneylerin tümünü erişkin tavşanlarda yaptığımız için tavşanları yaş gruplarına göre ayırmadık. Fakat deneylerimizde kullandığımız genç eri kinlerin normal erişkin olanlara oranla insektisidlere daha dirençli olduğu görüldü.

Akut intoksikasyona sokulmuş hayvanlarda önce korkaklık ve ürkeklik, özellikle ses ve dokunma şeklindeki uyarımlara karşı aşırı duyarlılık (irkilme ve sıçrama hareketleri) görüldü. Yalanma ve esneme hareketleri ile beraber, dudaklar, burun kanatları ve göz kapaklarında fasikülasyonlar görüldü. Önce boyun kaslarında başlayan, sonra bütün vücuda yayılan titremeler çok belirginleşti (tetanik konvülsiyonlar). Salya akıntısı, dış gıçirdatmaları, boş çığneme hareketleri, miksiyon ve defekasyon, solunum güçlüğü, başı öne eğip arka ayakları ile sıçramalar görüldü. Konvülsiyonlar bütün iskelet kaslarına yayıldıktan sonra hayvan sırtüstü yere düştü ve ayakları ile pedal hareketleri şeklinde çarpınmaya başladı. Bu sırada başı sağa sola çarpma ve solunum daha da güçleşerek zehirlenme semptomlarının, epileptik nöbetlere benzeyen bir tablo oluşturduğunu gözledik.

Akut insektisid intoksikasyonuna soktuğumuz hayvanlarda elde ettiğimiz bulgular aşağıda belirtilmiştir.

a) KONTROL GRUBU: Letal dozun yaklaşık iki katı miktarda DDT verdiğimiz tavşanlarda semptomlar ortalama  $23 \pm 5$  dakika sonra görüldü ve hayvanlar ortalama  $44 \pm 7$  dakika sonra öldü. Lindan verdiğimiz tavşanlarda semptomlar ortalama  $28 \pm 8$  dakikada görüldü ve ortalama  $66 \pm 11$  dakika sonra ölüm oluştu. Dieldrin verilen tavşanlarda ise semptomların başlama süresinin ortalama  $25 \pm 6$  dakika ve ölüm süresinde ortalama  $63 \pm 15$  dakika olduğu saptandı. Bu grupla ilgili bulgular Tablo III de gösterilmiştir.

Tablo III : Akut toksisite oluşturulan tavşanlarda semptomların başlama ve ölüm süreleri (ortalama)

Insektisid	Dozu 2XLD (mg/Kg)	Semptomların başlama süresi (dak)	Ölüm süresi(dak)
DDT	600	$23 \pm 5$	$44 \pm 7$
Lindan	400	$28 \pm 8$	$66 \pm 11$
Dieldrin	150	$25 \pm 6$	$63 \pm 15$

b) İNSEKTİSİD + ATROPİN GRUBU: Bu gruptaki tavşanlara, birinci gruptakilerle aynı dozlarda insektisidleri ağız yolundan sonda ile verdikten sonra Atropin ile tedavi denemeleri yaptık. Semptomların başlamasından sonra 0,5 mg/kg Atropini kulak venasından verdik. DDT verilen tavşanlarda semptomlar ortalama  $19 \pm 8$  dakika sonra başladı. Tavşanlardan birisinde, Atropin verildikten sonra semptomlarda belirgin bir değişme olmadı ve tavşan 40.dakikada öldü. Diğer tavşanlarda ise 5-8 saat sonunda

iyileşme gözlemlendi. Tavşanlar 2-3 gün hasta gibi durgun ve hareketsizdi, fakat bu süre sonunda hayvanlar tamamen normale döndü.

Lindan ile akut toksisite oluşturduğumuz tavşanlarda semptomlar ortalama  $26 \pm 6$  dakika sonra başladı. Atropin verdiğimiz zaman tavşanlardan birisinde semptomlar giderek azaldı ve 3.gün sonunda tamamen iyileşti. Diğer tavşanlar ise ortalama 720 dakika sonra öldü.

Dieldrin ile akut toksisite oluşturduğumuz tavşanlarda semptomlar ortalama  $23 \pm 9$  dakika sonra başladı. Atropin verilen tavşanlardan birisinde semptomlar hafifledi ve 2-3 gün sonra iyileşti. Diğer tavşanlar ise ortalama 45 dakika sonra öldü. Bu grupta ilgili bulgular tablo IV de görülmektedir.

Tablo IV: Akut toksisite oluşturulan tavşanlarda semptomlar başladıktan sonra Atropin verilen grupta elde edilen sonuçlar.

Insektisid	Doz 2xLD(mg/kg)	Semptomların başlama süresi (dak.)	İyileşen	Ölen	Ölüm süresi (dak.)
DDT	600	$19 \pm 8$	2	1	40
Lindan	400	$20 \pm 6$	1	2	720
Dieldrin	150	$23 \pm 9$	1	2	45

c) İNSEKTİSİD + NEMBUTAL GRUBU: Yaklaşık olarak letal dozun 2 katı miktarlarında insektisidleri vererek akut toksisite oluşturduğumuz tavşanlara Nembutal ile tedavi denemeleri yaptık.

DDT ile akut toksisite oluşturduğumuz tavşanlarda semptomlar ortalama  $19 \pm 5$  dakikada başladı. Nembutal verdikten sonra semptomlar-

da belirgin derecede azalma oldu, uyuşukluk ve yarı uyku hali 5-6 saat devam etmesine karşın sonuçta hepsi de iyileşti. Lindan verilen tavşanlarda da benzer sonuçlar gözledik. Dieldrin verilen tavşanlarda semptomlar ortalama  $30 \pm 7$  dakikada başladı. Nembutal verildikten sonra tavşanlardan birisi 4.gün öldü. Diğerleri ise 2-3 gün uyuşuk bir halde kalmasına rağmen sonuçta iyileştiler. Bu bulgularla ilgili sonuçlar Tablo V- de gösterilmiştir.

Tablo V: Nembutal ile tedavi edilen tavşanlara ilişkin bulgular.

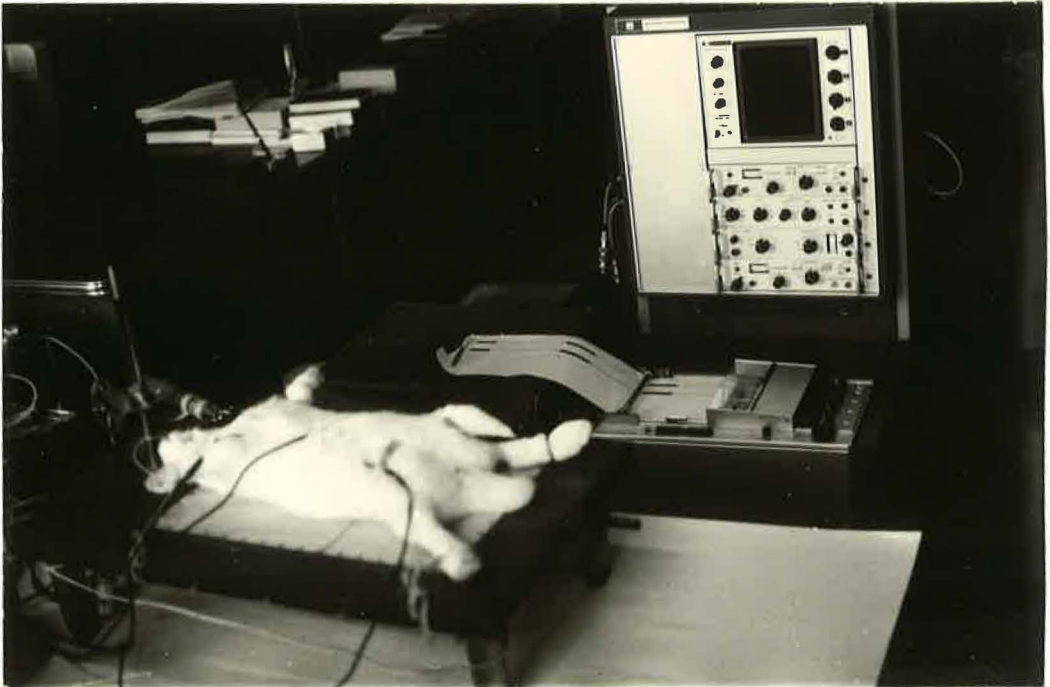
İnsektisid	Doz 2xLD mg/kg	Semptomların başlama süre- si (dak.)	Iyileşen	Ölen	Ölüm süresi (gün)
DDT	600	$19 \pm 5$	3	-	-
Lindan	400	$25 \pm 7$	3	-	-
Dieldrin	150	$30 \pm 7$	2	-	4

d)İNSEKTİSİD + (BUSCOPAN + NEMBUTAL) GRUBU: İnsektisidlerle yaklaşık olarak letal dozun 2 katı miktarlarında verilerek akut toksite oluşturulan tavşanlarda semptomların başlamasından sonra Nembutal (20 mg/kg) + Buscopan (2 mg/kg) verdik. Üç insektisid grubunda da tedavi çok iyi sonuçlandı. Yalnız Dieldrin verilen bir tavşanda Nembutal + Buscopan kombinasyonu verildikten sonra semptomlar hafifledi, hayvan sakinleşti, fakat 4. saatte sığrama ve titremelerle beraber konvülsiyonlar tekrar başladı. Nembutal + Buscopan dozunu tekrarladık. Hayvan 2-3 gün durgun ve uyuşuk durmasına rağmen bu süreden sonra tamamen iyileşti. Bu sonuçlara ilişkin bulgular tablo VI da gösterilmiştir.

Tablo VI : Nembutal + Buscopan kombinasyonu ile tedavi edilen tavşanlara ilişkin bulgular

İnsektisid	Doz LDX2	Semptomların başlama süresi(dak.)ortalama	Iyileşen Tavşan	Ölen Tavşan
DDT	600 mg/kg	23 $\bar{\pm}$ 5	3	-
Lindan	400 mg/kg	27 $\bar{\pm}$ 8	3	-
Dieldrin	150 mg/kg	33 $\bar{\pm}$ 9	3	-

e) İNTRAVENÖZ AKUT TOKSİSİTE GRUBU: Tavşanlarda organoklor insektisidlerle akut toksisite oluşturduğumuz durumlarda, bir poligraf (nihon, kohden) aracılığı ile aldığımız EKG ve kan basıncında değişiklikler gözledik. Devamlı perfüzyon ile DDT verilen tavşanlardan ortalama 34. dakikada pretoksik devre gözlendi. Ortalama 43 dakika sonra hayvanlar solunum durması ile öldü.



Şekil 9 : Poligrafta EKG ve kan basıncı alınması

Lindan ile yapılan denemelerde kalp atım sayısında azalma olmasına karşın, kan basıncındaki düşme daha az belirgindi. Tavşanlar ortalama 47 dakika sonra pretoksik devreye girdi ve ortalama 63 dakika sonra solunum durmasıyla öldü.

Dieldrin verilen tavşanlarda ortalama 47 dakika sonra pretoksik devre gözlemlendi ve hayvanlar ortalama 57 dakika sonra solunum durması ile öldü.

Her 3 insektisidle yapılan denemelerde de toksik devrede ventriküler fibrilasyonla beraber bradikardi ve kan basıncında düşme gözlemlendi.

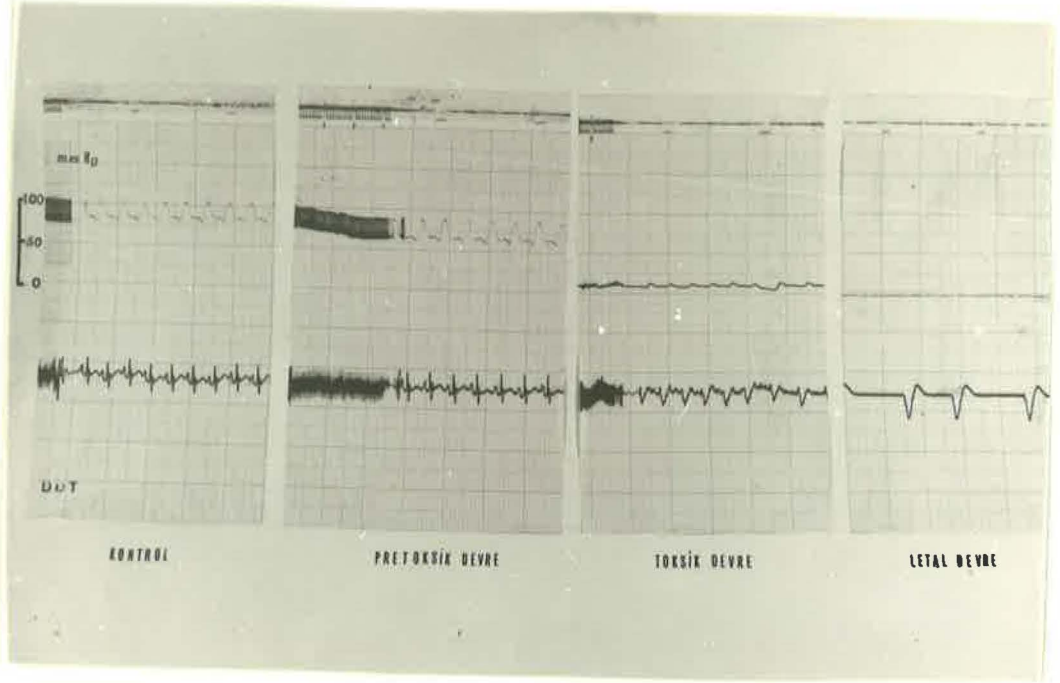
Bu denemelerle ilgili bulgular Tablo VII de görülmektedir.

Tablo VII: DDT, Lindan ve Dieldrin i.v. verildiğinde ortalama kalp atım sayısı ve arteriyel kan basıncı bulguları

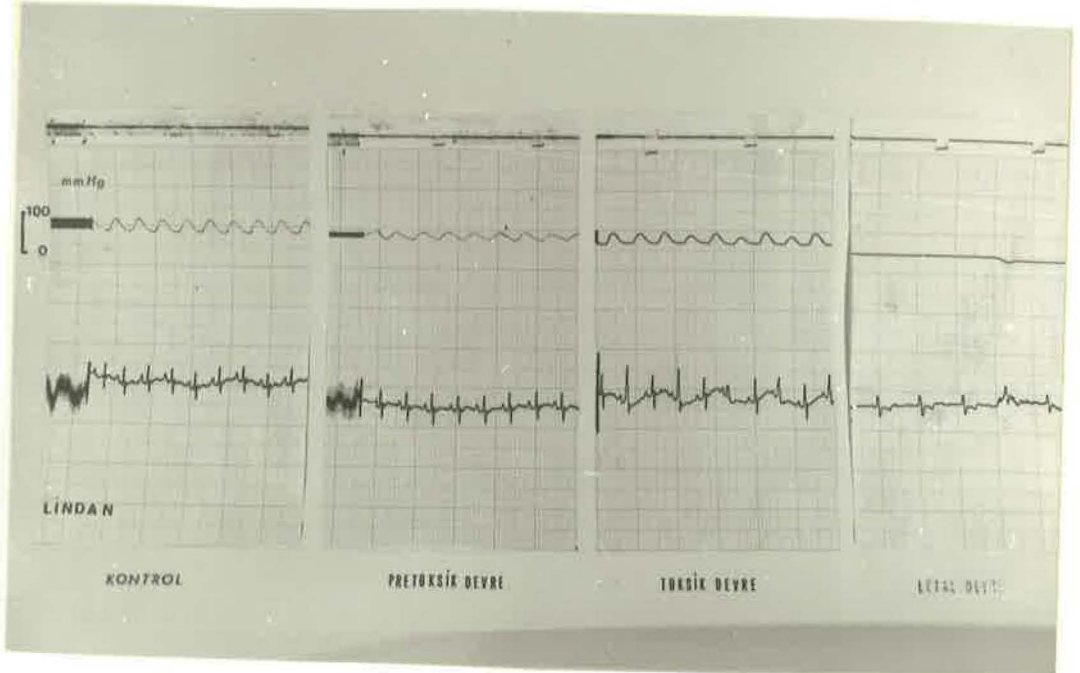
İnsektisid	Gözlenen Parametreler	Kontrol	Pretoksik	Toksik	Letal
DDT	Kalp atım sayısı	265	253.5	250	93
	Ortalama arteriyel kan basıncı	85.5	69	19	0
Lindan	Kalp atım sayısı	250	238	237	132
	Ortalama arteriyel kan basıncı	81	76	71	0
Dieldrin	Kalp atım sayısı	272.5	247	258	149.5
	Ortalama arteriyel kan basıncı	86	73.5	40	0

Bu denemelerle ilgili kan basıncı ve EKG bulgularını

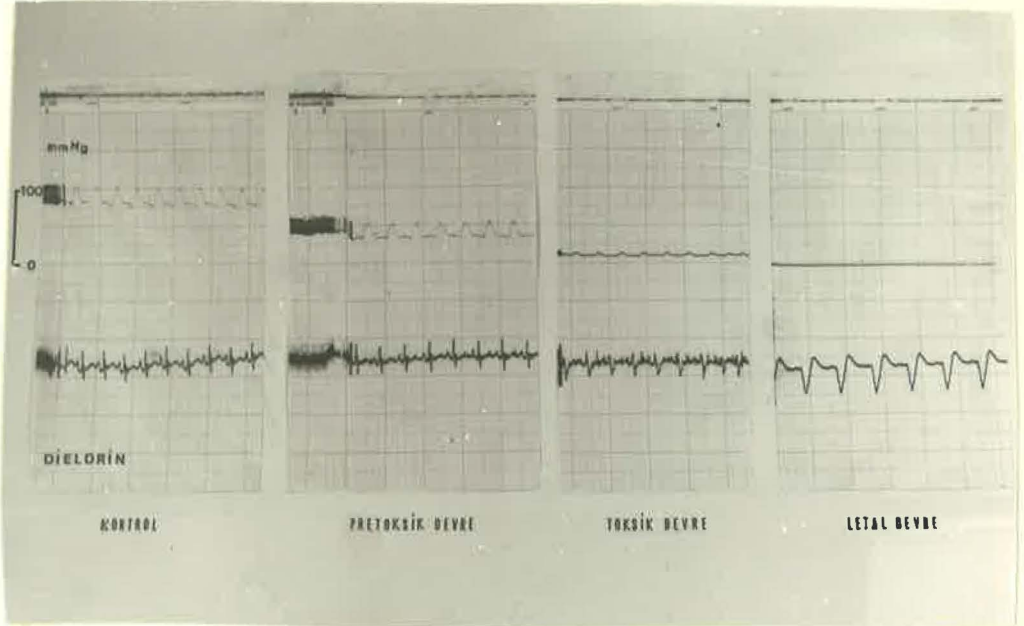
gösteren birer örnek Şekil 10, 11 ve 12 de gösterilmiştir.



Şekil 10: DDT ile akut toksisitede EKG ve kan basıncı



Şekil 11: Lindan ile akut toksisitede EKG ve kan basıncı



Şekil 13: Dieldrin ile akut toksisitede EKG ve kan basıncı

#### 11- Kronik Toksisite

BULGULAR: Günde 20 mg/kg DDT, 15 mg/kg Lindan ve 10 mg/kg Dieldrin 3 ay süre ile tavşanların yemeklerine karıştırılarak verildi. Her insektisid için 5, toplam 15 tavşan kullanıldı. 3 aylık süre içinde hayvanlar gözlenerek ortaya çıkan semptomları ve genel durumları hakkında rapor düzenlendi. DDT ve Dieldrin verilen tavşanların birer tanesinde yaklaşık 1 ay sonra deride ve mukozalarda veziküllü dermatit oluştu. Bu cilt ve ağız mukozası lezyonları klinik olarak virütik dermatit ve stomatit olarak tanımlandı. Dieldrin verilen tavşanlardan birisi ise 36. günde hastalandı, durgunlaştı, iştahı azaldı ve 58. gün öldü. Bunun dışındaki diğer tavşanlarda belirgin değişiklikler gözlenmedi. Buna ilişkin bulgular Tablo VIII de görülmektedir.



Tablo VIII: Kronik toksisite oluşturulan tavşanlarda elde edilen sonuçlar

Insektisid cinsi	Hastalanan tavşan say.	Ortaya çıkan semptomlar	Semptom çıkış süresi (gün)	Ölüm süresi (gün)
DDT	1	Veziküllü dermatit, stomatit	45	-
Lindan	-	-	-	-
Dieldrin	1	Veziküllü dermatit, stomatit	28	-
	1	Genel durum bozukluğu	36	58. gün

Üç ay sonra hayvanların kulak venasından 1-2 cc kan alınarak plazmalarında ve tavşanları öldürdükten sonra vücut yağlarında ve beyinde metod bölümünde anlatılan yöntemle insektisid miktarı saptandı.

a) DDT verilen tavşanlarda kan plazmalarında ortalama  $17 \pm 1$  ppm, beyin dokularında  $34 \pm 3$  ppm, yağ dokularında  $1227 \pm 13$  ppm DDT total olarak saptandı. Buna ilişkin bulgular Tablo IX da gösterilmiştir.

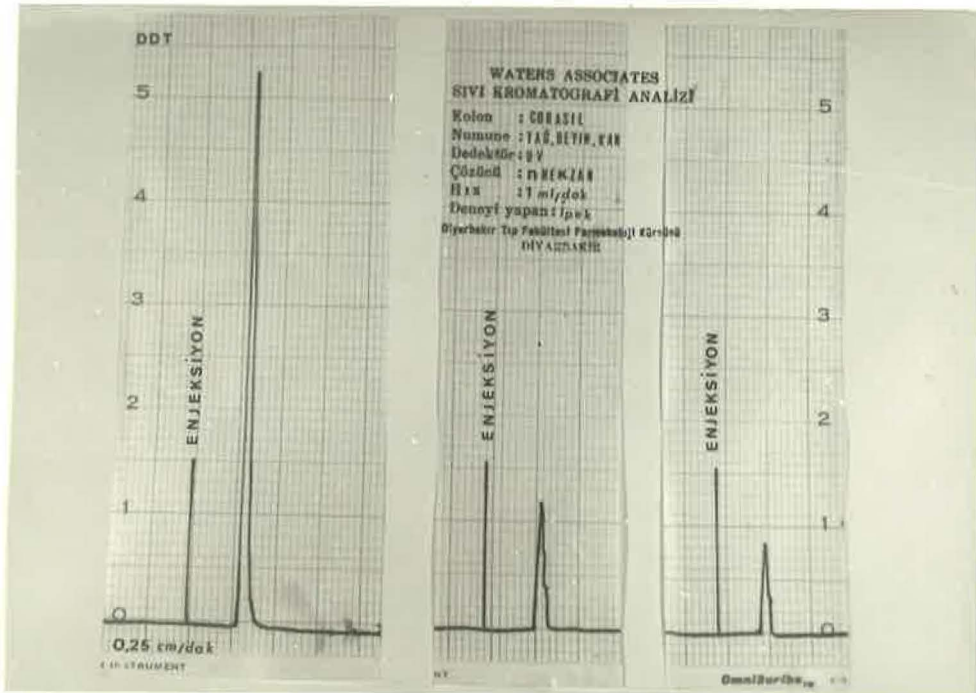
b) Lindan verilen tavşanlarda kan plazmalarında  $13 \pm 3$  ppm, beyin dokularında  $26 \pm 2$  ppm ve yağ dokularında  $1161 \pm 30$  ppm Lindan saptandı. Bu değerlerle ilgili bilgiler Tablo IX da gösterilmiştir.

c) Dieldrin verilen tavşanların kan plazmalarında  $10 \pm 1$  ppm, beyin dokularında  $22 \pm 1$  ppm, yağ dokularında  $1014 \pm 44$  ppm Dieldrin saptanmıştır. Buna ilişkin bilgiler Tablo IX da gösterilmiştir.

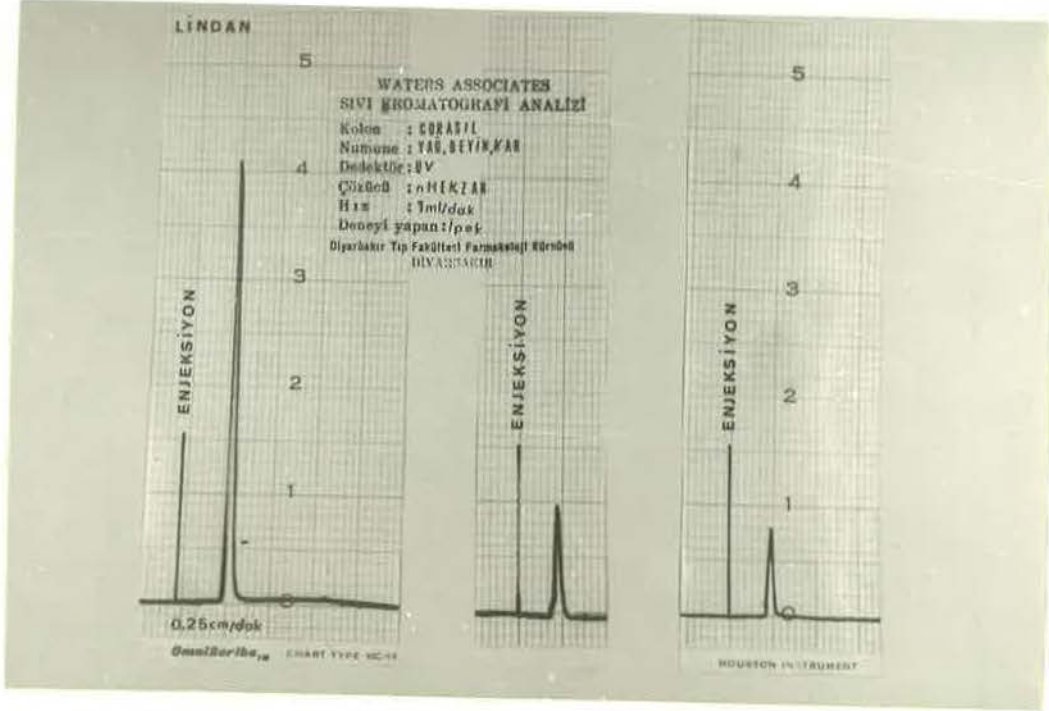
Tablo IX : DDT (20 mg/kg/gün), Lindan (15 mg/kg/gün) ve Dieldrin (10 mg/kg/gün) verilen tavşanlarda saptanan insektisid miktarları.

İnsektisid	Kan (ppm)	Beyin (ppm)	Yağ (ppm)
DDT	17 ± 1	34 ± 3	1227 ± 13
Lindan	13 ± 3	26 ± 2	1161 ± 30
Dieldrin	10 ± 1	22 ± 1	1054 ± 44

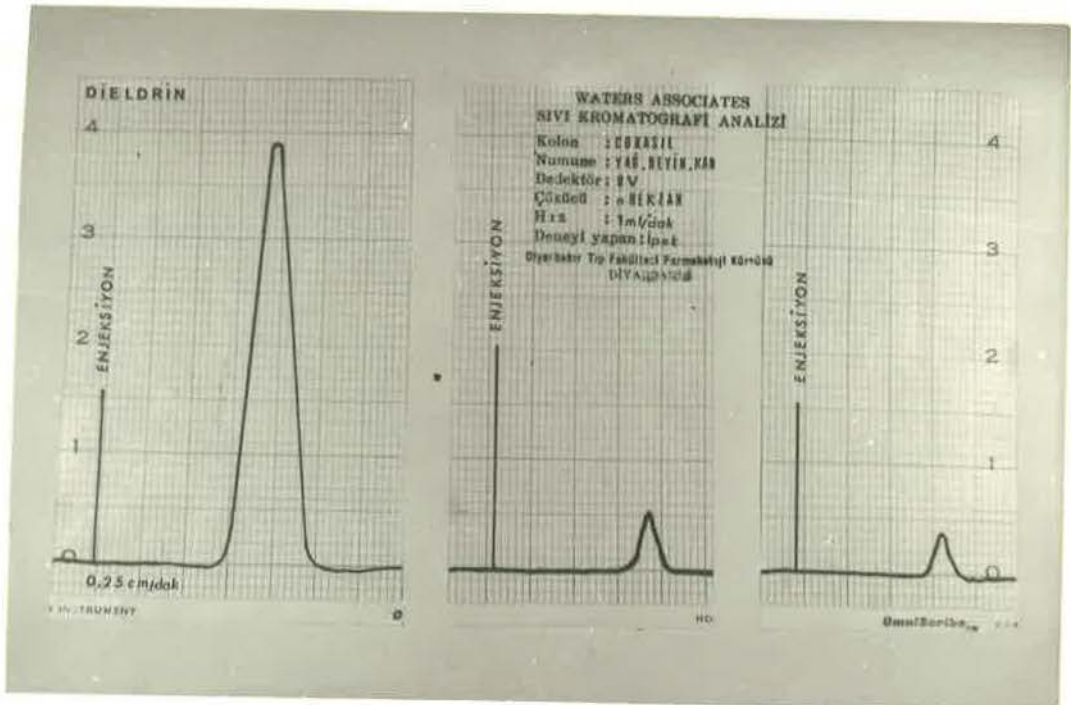
Bu denemelerle ilgili bulguları gösteren HPLC'de elde ettiğimiz piklere birer örnek <sup>13</sup>şekil 14,15, de gösterilmiştir.



Şekil 13: HPLC'de DDT örnek pikleri.



Şekil 14. HPLC'de Lindan örnek pikleri.



Şekil 15 : HPLC'de Dieldrin örnek pikleri.

## E- TARTIŞMA

DDT, Lindan ve Dieldrin'in letal dozlarının yaklaşık olarak iki katına yakın miktarlarını verdiğimiz tavşanlardan canlı ağırlığı fazla olanlarda intoksikasyon semptomlarının daha az şiddetli olması, buna karşılık küçük yapılı ve canlı ağırlığı düşük olan tavşanlarda direnç düşüklüğü COUNCIL (20), GLEASON ve arkadaşları (36) ve PARKER (73)inde belirttiği gibi yağ dokusundan zengin olan organizmalarda kandaki insektisid konsantrasyonu düşük olduğundan bu gibi hayvanlarda zehirlenme belirtileri daha az şiddetli seyretmektedir.

DAVIES (24), HRIDINA ve arkadaşları (53) nın çalışmalarından anlaşıldığına göre çeşitli deney hayvanlarında Dieldrin'in toksisitesi DDT ve Lindan'a oranla daha yüksektir. Bu çalışmamızda da Dieldrin'le akut toksisite yapılan hayvanlarda semptomların daha şiddetli ve erken ortaya çıktığını saptadık. Aynı zamanda letal etki de erken oluşmaktadır. Deneylerimizde kullandığımız erişkin tavşanlardan genç olanların insektisitlere karşı daha dirençli olduklarını gözledik. Bu bulgu HODGE ve arkadaşlarının (52) bulgularıyla uyumaktadır.

DDT, Lindan ve Dieldrin'le akut toksisite oluşturduğumuz 33 tavşanda ortaya çıkan hiper sensibilitate benzeri semptomlar (ürkeklik, aşırı duyarlılık, fasikülasyon, hipersalivasyon, solunum gücü) birbirinden farksızdır. Klorlu insektisidlerin nörotoksik etkilerinin mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamakla beraber (5) temelde bu etkilerin, CAN (17)'inde belirttiği gibi santral etkiyle oluşması olasıdır. Çünkü klorlu insektisidler ganglion hücrelerinde hücre içi metabolizmayı bozdukları bilinmektedir. Dieldrin üzerinde yapılan çalışmalar da beyin ganglion hücrelerinde gama butirobetain, kroton betain ve karnitin'den

oluşan üç ko-enzim A esterinin açığa çıktığı ve mitokondrilerin zedelendiği gösterilmiştir, ve bu üç ko-enzim A esterinin konvülsan etkili olduğu bilinmektedir (17).

Tedavi grubunu oluşturan tavşanlara DDT, Lindan ve Dieldrin verildikten sonra semptomları ortadan kaldırmak için i.v. yolla verilen Atropin (0.5 mg/kg) in kesin terapötik etkili olmadığı ancak semptomlarda geçici bir azalmaya sebep olması Atropin'in organoklor insektisidlerle akut zehirlenmelerde antidot olarak fazla etkili olmadığı ortaya çıkmıştır. AYTUĞ ve arkadaşları (5) ve CAN (17) benzer bulgular saptamışlardır. Buna karşılık aynı insektisidlerle zehirlenen hayvanlarda atropin yerine kullandığımız Nembutal (30 mg/kg) in daha iyi sonuçlar vermesi ortaya çıkan semptomların daha çok santral etkili olması olasılığını güçlendirmektedir. Nembutal - Buscopan kombinasyonu ile tedavi ettiğimiz zehirlenme olgularında tedavi oranının daha yüksek olması Nembutal'in santral depresyon etkisiyle Buscopan'ın parasimpatolitik etkilerinin bir araya gelmesi zehirlenme semptomlarının daha geniş ölçüde kontrol altına alınmasını sağlamaktadır.

Her üç insektisid'de İ.V. akut toksisite yaptığımız tavşanlarda görülen kan basıncı düşmesi ve bradikardik etkinin direkt olarak damar düz kaslarına ve miyokard üzerine insektisidlerin depresif etkilerinden ileri geldiği düşünülebilir. AYTUĞ ve arkadaşlarının (5) çalışmalarında belirttikleri organoklor insektisidlerin parasempatometik etkilerinde ortaya çıkan hipertansiyon ve bradikardide şüphesiz katkıları vardır.

DDT, Lindan ve Dieldrin tavşanların günlük yemlerine katılarak oluşturulan kronik toksisite çalışmalarında yaptığımız analizlerde insektisidlerin en çok yağ dokusunda daha sonra beyin ve az miktarda da kanda bulunduğu saptanmıştır. BACKSTROM ve arkadaş-

ları (6) insektisidlerin en fazla yağ dokusunda depolandığını, atılımlarının çok yavaş olduğunu ve Dieldrin ve metabolitlerinin safra ile elimine olduğunu bildirmektedirler. DÖKMECİ (27) de farelerdeki çalışmalarında DDT'nin en çok yağ dokusunda sonra sırasıyla beyin ve kanda biriktiğini bildirmişlerdir. LINORSTROM ve arkadaşları (62) vücuttaki insektisidlerin karaciğer enzimleri tarafından yıkıldığını göstermişlerdir.

Bizim bulgularımıza göre, DDT, Lindan ve Dieldrin'in yağ dokusu, beyin ve kan birikim miktarları verilen insektisid miktarları göz önüne alınarak karşılaştırıldığında, dokularda en fazla depolanan insektisidin Dieldrin olduğu anlaşılmaktadır. Bu bulgumuz Dieldrin'in vücuttan atılımında yavaş olduğunu göstermektedir. BACKSTROM (6) un gebe farelerde yaptığı çalışmalarda elde edilen sonuçlarda bizim bulgularımızı desteklemektedir.

Likid kromatografi ile çalıştığımız şartlarda DDT, ile tek pik elde edilmiştir. Oysa DDT vücutta metabolize olup DDE ve DDD gibi metabolitleri ile birlikte depolanır. DDT aynı yerde pik vermekte ya da örnekleri hazırlama sırasında DDT, tek bir metabolit şekline dönüşmektedir. Bu durumda elde ettiğimiz pik, total DDT ve metabolitlerinin miktarını yansıtmaktadır. DOLPHIN (26) in insan sütünde likid kromatografi aygıtı ile yaptığı DDT miktarını saptama araştırmasında da DDT metabolitlerine ait çalışma şartlarının özelliğine göre bazen tek bazen ayrı ayrı 2 pik elde edilmiştir. Buna karşın gaz kromatografi yöntemi ile yapılan tüm çalışmalarda DDT ve metabolitlerinin pikleri ayrı ayrı elde edilmiştir (3,29, 39). Likid ve gaz kromatografilerde elde edilen sonuçların farklı oluşları, likid kromatografi aygıtında kullanılan kolonun özelliklerine bağlanmaktadır.

Kronik intoksikasyon denemelerinde bazı tavşanlarda görülen cilt ve ağız mukozalarındaki veziküllü lezyonlar dirençlerinin azaldığını göstermektedir. CEYLAN (19) ın araştırmalarında da buna benzer virütik durumlar ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak kronik intoksikasyon oluşturulan tavşanlarda DDT,Lindan ve Dieldrinin en çok yağ dokusunda daha sonra beyin ve kanda biriktikleri saptandı. Dieldrin'in vücuttan atılma oranının en az ve atılım süresinin en uzun olmasına karşın DDT'nin daha kısa sürede atıldığı ve metabolize olduğu anlaşıldı.

Akut ve kronik insektisid zehirlenmelerinin ölüme kadar varan tehlikeli belirtilere yol açtığı,yağ dokusu beyin ve kanda bu maddelerin uzun süre kalabildiği ve toplumda sorumsuz ve bilgisizce insektisid kullanılması<sup>nin</sup> sağlık yönünden büyük tehlikeler yaratabileceği söylenebilir. Bu nedenle insektisidlerin kullanımları sınırlandırılmalı ve önlem alınarak kullanılmalıdır.

F- ÖZET

Organoklar insektisidlerle akut ve kronik entoksikasyonlarda oluşan belirtileri, bu durumlarda uygulanacak en iyi tedaviyi saptamak, akut entoksikasyonlarda kan basıncı ve EKG değişikliklerini incelemek, kronik entoksikasyonlarda bu maddelerin dokularda biriken miktarını likid kromatografi yöntemi ile saptamak amacıyla bu çalışmayı planlayarak gerçekleştirdik. Akut entoksikasyonlarda gürbüz olanların daha dirençli olduğunu, en belirgin ve tehlikeli semptomun konvülsiyonlar ve solunum yetmezliği olduğunu saptadık.

Akut zehirlenmelerde Atropin'in tedavi edici etkisinin çok az, Nembutal'ın ileri derecede fazla, Nembutal-Buscopan kombinasyonunun ise en iyi olduğunu saptadık. EKG ve kan basıncına etkilerinin ancak yüksek dozlarda olduğunu gözledik.

Üç ay süre ile yemlerine insektisid karıştırarak kronik entoksisite oluşturulan tavşanlarda vücut direncinin kırıldığı anlaşıldı. Kan, beyin ve yağ dokusunda likid kromatografik analizler yapıldığında bu maddelerin en fazla yağ dokusunda en az da kanda biriktiği saptandı.



## RESUME

Nous avons réalisé ce travail afin de déterminer les symptômes de l'intoxication aiguë et chronique des organochlorés, le traitement le meilleur; étudier la pression artérielle et les modifications d' ECG lors d'intoxication chronique et enfin détecter les résidus tissulaires de ces substances insecticides par la méthode de chromatographie liquide.

Nous avons vu que, au cours de l'intoxication aiguë, les lapins robustes sont plus résistants à l'intoxication aiguë et les symptômes les plus significatifs et dangereux sont les convulsions et l'insuffisance respiratoire.

L'effet thérapeutique de l'atropine dans l'intoxication aiguë est très peu, tandis que le nembutal agit tout seul beaucoup mieux que le nembutal. Par contre, la combinaison de Buscopan + Nembutal donne un résultat thérapeutique excellent.

On a constaté que le DDT, le Lindane et le dieldrine ne manifestent leurs effets sur l'ECG et la pression artérielle que dans les concentrations élevées.

Nous avons observé une diminution de résistance corporelle, chez les lapins dues à l'intoxications chroniques en administrant les substances insecticides dans leurs aliments pendant la période de 3 mois.

D'après nos résultats obtenus par l'analyse chromatographique liquide, ces substances organochlorés s'accumulent dans le tissu lipidique.

G- BİBLİYOGRAFI

- 1.) AKMAN, M.Ş., CEYLAN, S., ŞANLI, Y., GÜRTUNCA, Ş., AKŞIRAY, F.: Karadenizde avlanan Balıklarda ve bu balıklardan elde edilen Balıkyağı ve Ununda Klorlu Hidrokarbon İnsektisid rezidülerinin Araştırılması, A.Ü.Vet.Fak.Dergisi, XXIII, 3-4, 211, 1977 (a)
- 2.) AKMAN, M.Ş., CEYLAN, S., ŞANLI, Y., ŞENER, S., AKŞIRAY, F.: Türkiyenin Akdeniz Sahillerinde Avlanan, Kıyılarımıza bağlı Ekonomik Bazı Balık türleri ve Karideslerde Organik Klorlu İnsektisidlerden İleri Gelen Kontaminasyonun Araştırılması. TETAK Vet.ve Hayvancılık Araştırma Grubu Proje No. VHAG-278, Ankara, 1977 (b)
- 3.) ARTHUR, R.D., CAIN, J.D., BARRENTINE, B.F.: The Effect of Atmospheric Levels of Pesticides on Pesticide Residues in Rabbit Adipose Tissue and Blood sera., Bull. Environ Contam Toxicol, 14, 6, 760, 1975.
- 4.) AYTUĞ, C.N., CEYLAN, S., TAN, H.: Letal dozlarda organik fosforlu insektisid (etil parathion) ve Klorlu hidrokarbon bileşiği insektisid (lindane) karışımı ile deneysel olarak zehirlenen hayvanlarda (sığır, koyun, merkep, köpek) kombine tedavi denemeleri, T.B.T.A.K. V. Bilim Kongresi, 651, 1975.
- 5.) AYTUĞ, C.N., BAYŞU, N., CEYLAN, S., ŞANLI, Y.: İnsektisid zehirlenmeleri ve pestisitlerin açtığı çevre sorunları semineri, T.B.T.A.K., Adana, 1976.
- 6.) BACKSTRÖM, J., HANSSON, E., and ULLBERG, S.: Distribution of 14 C Dieldrin in Pregnant Mice Determined by whole-Body Autoradiography, Toxicol. Appl. Pharmacol. 7, 90, 1965.
- 7.) BAKKEN, A.F. and SEIP, M.: Insecticides in human breast milk, Acta Paediatr Scand, 65, 535, 1976.

- 8.) BERCKEN, J. vanden.: The effect of DDT and dieldrin on myelinated nerve fibres, Eur. J. Pharmac., 20, 205, 1972.
- 9.) BERDANIER, C.D. and DENNIS, S.K.: Effect of exercise on the responses of rats to DDT, J. Toxicol and Environ Health, 2, 651, 1977.
- 10.) BICK, M.: Chlorinated hydrocarbon residues in human body fat, The Medical Journal of Australia, 3, 1127, 1967.
- 11.) BITMAN, J.: Hormonal and enzymatic activity of DDT. Agr. Sci. Rev. 4, 6, 1969.
- 12.) BRADT, P.T. and HERRENKOHL, R.C.: DDT in human milk what determines the levels? The Science of the Total Environment, 6, 161, 1976.
- 13.) BRAUND, O.G., BROWN, L.D., HUBER, J.T., LEEELINF, N.C., and ZABIK, M.J.: Placental Transfer of Dieldrin in Dairy Heifers Contaminated During three stages of Gestation, J. Dairy, Sci 52, 116, 1968.
- 14.) BRUCE, W.N. and DECKER, C.C.: The effects of chlorinated Hydrocarbon Insecticides on Dairy Cattle. Ann. New York. Acad. Sci. 111, 788, 1964.
- 15.) BURCHFIELD, H.P., JOHNSON, D.H. and STORRS, E.E.: Guide to Analyses of Pesticide Residues, II, U.S.D.H.E.W., P.H.S., 1965.
- 16.) CAMPBELL, J.E. RICHARDSON, L.A. and SCHAFER, M.L.: Insecticide residues in human diet, Arch. Environ. Health 10, 831, 1965.
- 17.) CAN, R.: Köpekler ve toklularda bazı cyclodien grubu insektisitlerle (endrin, aldrin, heptachlor) eksperimental akut zehirlenme denemeleri ve bunların tedavisine ilişkin araştırmalar, F.U. Vet. Fak. Yay., 1975.

- 18.) CEYLAN, S.ve ŞENER, S.: Organik fosforlu ve organik klorlu insektisidlerin toksikolojik analizlerde bir arada ince-tabaka kromatografisi ile aranması, A.Ü.Vet.Fak. Derg., XXIII, 1-2, 128, 1976.
- 19.) CEYLAN, S., ŞANLI, Y., ŞENER, S.: Pestisidlerin getirdiği ekolojik sorunlar. Vet.Hek.Derneği Dergisi,47, 2, 41,1977.
- 20.) COUNCIL on Pharmacy and Chemistry, A.M.A. Pharmacologic and toxicologic aspects of DDT (Chlorophenothane, U.S.P.) J. A.M.A. 145 : 728, 1951.
- 21.) CUETO, C. and BROWN, J.H.V.: Chemical fractionation of an adrenocorticolytic drug, Endocrinology, 62, 326, 1958.
- 22.) DALE, W.E., GAINES, T.B.and HAYES, W.J., Jr.: Storage and excretion of DDT in starved rats, Toxicol.Appl.Pharmacol. 4, 89, 1962.
- 23.) DALE, W.E., GAINES, T.B., HAYES, W.J. and PEARCE, G.W.: Poisoning by DDT: relation between clinical signs and concentration in rat brain, Science, 142, 1474, 1963.
- 24.) DAVIES, JOHN: Epidemiology of DDT, ed by John E.Davies and Walter F, Edmundson, Mount Kisco, N.Y.Futura,p.157,1972.
- 25.) DAVISON, K.L.: Growth, Hemoglobin, Body composition and Vit.A. of sheep fed Dieldrin. J.Anim. Sci. 31, 567, 1970.
- 26.) DOLPHIN, R.J., WILLMOTT, F.W., MILLS, A.D. and HODGEVEEN, L. P.J.: Column switching techniques in the liquig chromatographic analysis of organochlorine pesticides in milk, Journal of Chromatography, 122, 259, 1976.
- 27.) DÖKMECİ, İ., CİNGİ, M.İ., DOĞAN, N.: DDT dağılımının kan, beyin ve adipoz dokuda deneysel araştırılması, D.Ü.Tıp Fak. Dergisi, 6, 3, 773, 1978.
- 28.) DURHAM, W.F.: Significance of pesticide residues to human health. J.Dairy Sc., 54, 5, 701, 1971.

- 29.) FISHBEIN, L.: Chromatographic and biological aspects of DDT and its metabolites, *J.Chromatog.*, 98, 177, 1974.
- 30.) FITZHUGH, O.G. and NELSON, A.A.: The Chronic oral toxicity of DDT (2,2-bis (p-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane), *J.Pharmacol. Exp. Therap*, 89, 18, 1947.
- 31.) FRANSON, J.C., DAHM, P.A. and WING, L.D.: Chlorinated Hydrocarbon Insecticide Residues in Adipose Liver and Brain Samples from Iowa Mink, *Bull. Environ Contam Toxicol*, 11, 4, 379, 1974.
- 32.) FUKANO, S. and DOGUCHI, M.: PCT, PCB and Pesticide Residues in Human Fat and Blood, *Bull. Environ, Contam. Tox.* 17, 5, 613, 1977.
- 33.) GANGULY, S.K. and BHATTACHARYYA.: Detection of small amounts of Pesticides in Human Biological material by thin-layer chromatography, *Forensic Science*, 2, 333, 1973.
- 34.) GANNON, N. and DECKER, G.C.: The Excretion of Dieldrin, DDT and Heptachlor Epoxide in Milk of Dairy Cows fed on Pastures Treated with Dieldrin, DDT and Heptachlor. *J. Econ. Entomol.* 53, 411, 1960.
- 35.) GIBBONS, W.J.: Dieldrin Poisoning, *Med.Cet.Pract.*, 45, 74, 1964.
- 36.) GLEASON, M.N., GOSSELIN, R.E. and HODGE, G.C.: Clinical Toxicology of Commerical Products. Acute Poisoning second Edition. Williams and Wilkins. Baltimore, Md., 1963.
- 37.) GOODMAN, L.S. and GILMAN, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Fifth Edition, Mac Millan Publishing Co. Inc. New York, 1012, 1975.
- 38.) GUNTHER, F.A., BLINN, R., CARMAN, G.E. and METCALF, R.L.: Mechanisms of insecticidal action. Structural topography theory and DDT-type compounds, *Biochem. Biophys.* 50: 504, 1954.

- 39.) GUPTA, B., AGARWAL, H.C.: Metabolism and Distribution of DDT in Mouse in Relation to Poisoning Symptoms, Indian J. Exp. Biol., 12, 402, 1974.
- 40.) GÜRTUNCA, Ş.: DDT'nin etkisi üzerinde araştırmalar A.Ü. Vet. Fak. Dergisi, XIII, 2, 205, 1966.
- 41.) HAAG, H.B., FINNEGAN, J.K., LARSON, P.S. et al.: Comparative chronic toxicity for warm-blooded animals of 2,2-bis-(p-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT) and 2,2-bis-(p-chlorophenyl)-1,1-dichloroethane (DDD), Industr. Med. Surg. 17, 477, 1948.
- 42.) HARRISON, D.L., MASKELL, P.E.G. and MONEY, D.F.L.: Dieldrin Poisoning of Dogs 2-Experimental Studies, New Zealand Vet. J., 2, 23, 1963.
- 43.) HATTULA, M.L., et al.: Chlorinated Hydrocarbon Residues (PCB and DDT) in Human Liver, Adipose Tissue and Brain in Finland Acta Pharmacol. et toxicol. 39, 545, 1976.
- 44.) HAYES, W.J., Jr.: In: Drill's Pharmacology in Medicine, J.R. D. Palma, ed., New York: McGraw-Hill Book Co. 3rd ed., 993, 1965. (a)
- 45.) HAYES, W.J., Jr.: Review of metabolism of chlorinated hydrocarbon insecticides especially in mammals, Am. Rev. Pharmacol. 5, 27, 1965. (b)
- 46.) HAYES, W.J. Jr., DALE, W.E., and BURSE, V.W.: Chlorinated hydrocarbon pesticides in fat of people in New Orleans, Life Sci. 4, 1611, 1965. (c)
- 47.) HAYES, W.J. Jr., DURHAM, W.F. and CUETO, C., Jr.: The effect of known repeated oral doses of chlorophenothane (DDT) in man. J. Am. med. Ass., 162, 890, 1956. (d)
- 48.) HAYES, W.J. Jr.: Dosage Relationships Associated with DDT in Milk, Toxicol. Appl. Pharmac. 38: 19, 1976.

- 49.) HENDERSON, G.L. and WOODLLEY, D.E.: Mechanisms of neurotoxic action of 1,1,1-Trichlore-2,2-bis (p-Chlorophenyl) ethane (DDT) in immature and adult rats. *J. Pharmac. and Experimental Therapeutics*, 175, 1, 60, 1970.
- 50.) HINCAL, A.A. ve HINCAL, F.: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ve Farmasötik Bilimlerdeki Uygulamaları I., *Doğa Bilim Dergisi TÜBİTAK*, 2, 3, 206, 1978.
- 51.) HINSHAW, L.B., SOLOMON, L.A., REINS, D.A., FIORICA, V., and EMERSON, T.E.: Effects of the insecticide endrin on the cardiovascular system of the dog, *J. Pharmac. Exp. Therap.*, 7, 225, 1966.
- 52.) HODGE, C.H., BOYCE, A.M., DEICHMANN, W.B. and KARAYBILL, H. F.: Toxicology and No-Effect Levels of Aldrin and Dieldrin, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10, 613, 1967.
- 53.) HRDINA, P.D., SINGHAL, R.L., and LING, G.M.: DDT and Related Chlorinated Hydrocarbon Insecticides: Pharmacological Basis of Their Toxicity in Mammals, *Adv Pharmacol chemother* 12 (0), 31, 1975.
- 54.) HUNTER, C.G., ROBINSON, J., RICHARDSON, A.: Chlorinated insecticide content of human body fat in Southern England, *Brit. Med. J. Jan.* 26, 221, 1963.
- 55.) IVEY, M.C., CLARBORN, H.V. and MANN, H.D.: Insecticide Residues, Aldrin and Dieldrin Content of Body Tissues of Livestock Receiving Aldrin in their Diet. *Agric Food. Chem.* 9, 374, 1961.
- 56.) JENSEN, J.A., CUETO, C., DALE, W.E.: DDT metabolites in feces and bile of rats, *J. AgrbFood Chem.* 5, 919, 1957.
- 57.) JERAYATMAN, J., FORSHAW, P.J.: A study of the cardiac effects of DDT in laboratory animals, *Bull, World Health Organ.*, 51, 3299, 1974.

- 58.) KLEIN, A.K., LAUG, E.P., DATTA, P.R.: Metabolites: reductive dechlorination of DDT to DDD and isomeric transformation of o,p' -DDT to p,p' DDT in vivo, J. Assoc. Offic. Agr. Chem. 47, 1129, 1964.
- 59.) KHAIRY, M.: Changes in behaviour associated with a nervous system poison (DDT). Quart. J. Psychol., 11, 84, 1959.
- 60.) LAUG, E.P. NELSON, A.A., FITZHUGH, O.G. and KUNZE, F.M.: Liver cell alteration and DDT storage in the fat of the rat induced by dietary levels of 1-50 ppm DDT, J. Pharmacol. Exp. Therap. 98, 268, 1950.
- 61.) LILLIE, R.D., SMITH, M.I., and STOHLMAN, E.F.: Pathologic action of DDT and certain of its analogs and derivatives, Arch. Path. 43, 127, 1947.
- 62.) LINDSTROM, F.T. GILLETT, J.W. and RODECAP, S.E.: Distribution of HEOD (Dieldrin) in mammals: I. Preliminary model, Arch. Environ. Contam. Toxicol. 2/1, 9, 1974.
- 63.) LUKIC, M.L., POPESKOVIC, Lj., and JANKOVIC, B.D.: Potentiation of immune responsiveness in rats treated with DDT, Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol., 32, 1037, 1973.
- 64.) MILLS, P.A.: Collaborative Study of Certain, Chlorinated Organic Pesticides in Dairy Products, Journal of the A. O.A.C., 44, 2, 171 1961.
- 65.) MILLS, P.A.: Total diet study sec. C. Pesticides residue content, J. Assoc. Offic. Agr. Chem. 47, 762, 1963.
- 66.) MUGHAL, H.A. and RAHMAN, M.A.: Organochlorine Pesticide content of Human Adipose Tissue in Karachi, Arch Environ Health., 27, 396, 1973.
- 67.) MULLINS, L.J.: Toxicity in hexachlorocyclohexane isomers, Science 122, 118, 1955.



- 68.) MÜLLER, P.: Pat. Appl. in Switzerland, March 7, 1940; in U.S.A. March 4, 1941 (No 2, 329, 074) 1943.
- 69.) NARAHASHI, T., and YAMASAKI, T.: Mechanism of increase in negative after potential of dicophanum (DDT) in giant axons of cockroach, *J. Physiol.* 152, 122, 1960.
- 70.) OKEY, A.B., and PAGE, D.J.: Acute toxicity of o,p' DDT to Mice, *Bull. Environ Contam Toxicol*, 11, 4, 359, 1974.
- 71.) OKTAY, S.: Acil medikal hastalıklar, Örnek Matbaası, Ankara, 89, 1954.
- 72.) ORTELEE, M.T.: Study of man with prolonged intensive occupational exposure to DDT, *Arch. Industr. Health*, 18, 433, 1958.
- 73.) PARKER, V.H.: 1,1,1-Trichloro 2,2-di-(p-chlorophenil) ethane (DDT) in rat adipose tissue, *Biochem. J.* 77, 74, 1960.
- 74.) PERRY, A.S.: Metabolism of insecticides by various insect species *J. Agr. Food Chem.*, 8, 266, 1960.
- 75.) PETERSON, J.E., and ROBINSON, W.M.H.: Metabolic products of p,p'-DDT in the rat, *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 6, 321, 1964.
- 76.) PRESCOTT, L.F.: Clinically important drug interactions, *Drugs*, 5, 161, 1973.
- 77.) RADOMSKI, J.L. and FISEROVA-BERGEROVA, V.: Determination of Chlorinated Hydrocarbon Pesticides in human and animal tissues, *Industr. Med. Surg.* 36, 281, 1967.
- 78.) ROBINSON, J., RICHARDSON, A., and BROWN, W.K.H.: Pharmacodynamics of Dieldrin in Pigeons, *Nature, London*, 213, 5077, 734, 1967.
- 79.) SAKARYA, A.: Tarımsal ilaçlarla zehirlenme, *Dirim*, 7-8, 239, 1978.
- 80.) SARETT, H.P., and JANDORF, B.J.: Effects of Chronic DDT intoxication in rats on Lipids and other constituents of liver, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 91, 340, 1947.
- 81.) SHANES, A.M.: Electrical phenomena in nerve. III. Frog sciatic nerve, *J. Cell. Comp. Physiol.* 38, 17, 1951.

- 82.) SMITH, M.I., BAUER, H., STOHLMAN, E.F. and LILLIE, R.D.: Pharmacologic action of certain analogs and derivatives of DDT, Fed. Proc. 5, 203, 1946.
- 83.) SNYDER, L.R., and KIRKLAND, J.J.: Introduction to modern Liquid chromatography, Wiley-Inter-science, New York, 1974.
- 84.) TOBIAS, J.M., KOLLROS, J.J. and SAVIT, J.J.: Acetylcholine and related substances in cockroach, fly, and crayfish, and effect of DDT, J. Pharmacol. Exp. Therap., 86, 287, 1946
- 85.) VAN OETTINGER, W.F., and SHARPLESS, N.E.: Toxicity and toxic manifestations of 2,2 bis-(p-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT) as influenced by chemical changes in molecule, J. Pharmacol. 88, 400, 1946.
- 86.) VARELA, TORRALBA, A., and ESCRIVA, J.: Influence of prolonged ingestion of some organochlorated pesticides on digestibility and nutritive value of a diet in rats, Proc. Nutr. Soc. 34, 2, 93 A, 1975.
- 87.) WALKER, K.C., GEOTTE, M.B., and BATHCHELOR, G.S.: Pesticide residue in foods: dichloro-diphenyl dichloroethylene content of prepared meals, J. Agr. Food Chem. 2, 1034, 1954.
- 88.) WARE, G. W.: Effects of DDT on reproduction in higher animals, Residue Rev. 59, 119, 1975. (a)
- 89.) WARE, G.W., CAHILL, W.P., and ESTESEN, B, J.: Using Blood DDT Residue to Predict Fat Residue in Beef Animals, Bull Environ Contam Toxicol, 14, 3, 285, 1975. (b)
- 90.) WASSERMAN, M., M.D., CURNOW, D.H., Ph.D., FORTE, P.N. and GRONER, Y.: Fat of People in Western Australia, Industrial Medicine and Surgery, p. 295, April, 1968.
- 91.) WAYLAND, J. H.: Clinical Handbook on Economic Poisons, U. S. Department of Health, and Welfare Public Health ser-

- visé, Atlanta U. S. A, 47, 1963. (a)
- 92.) WAYLAND, J., HAYES, JUN., WILLIAM, E. DALE: Storage of Insecticides in French People, Nature, 21, 1189, 1963, (b)
- 93.) WHO Chronicle: The place of DDT in vector control, 25, 5, 201, 1971.
- 94.) WILSON, D. J., PhD. LOCKER, D. J., PhD; RITZEN, C. A.: DDT Concentrations in Human Milk, Am J. Dis. Child/Vol. 125, 814  
June 1973.
- 95.) WINTERINGHAM, F. P. W., and BARNES, J. M.: Comparative response of insects and mammals to certain halogenated hydrocarbons used as insecticides, Physiol. Rev. 35, 709, 1955.
- 96.) WOOLLEY, D. E. and TALEN, S. G. M.: Distribution of DDT, DDD and DDE in Tissues of Neonatal Rats and in Milk and Other Tissues of Mother Rats Chronically Exposed to DDT  
Toxicology and Applied Pharmacology, 18, 907, 1971.

## BİYOGRAFİ

1949 yılında Nevşehir'de doğdum. İlkokulu 1960 da Ankara'da, ortaokulu 1963 de Amasya' da, Liseyi de 1966 da Adapazarı'nda bitirdim. 1971 yılında İstanbul Eczacılık Yüksek Okulundan iyi derece ile mezun oldum. Aynı yıl Diyarbakır Nümune Hastanesi eczacılığına, 1972 de de A.Ü. Diyarbakır Tıp Fakültesi Kimya Kürsüsü asistanlığına atandım. 1973 de eşimin askerlik görevi için Edremit'e gitmesiyle asistanlıktan ayrılmak zorunda kaldım. Eşimin askerliği bitince 1975 de Diyarbakır S.S.K Hastanesi eczacılığına atanıp 1976 yılında D.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Kürsüsü asistanlığını kazandım. Altı ay sonra da aynı Fakültenin Farmakoloji Kürsüsüne asistan olarak atandım. Halen aynı kürsüde asistan olarak çalışmaktayım. Evli ve 2 çocukluyum.

Ecz. M. İpek Cingi