

17281

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ORGANİK FOSFORLU ve KARBAMAT GRUBU İNSEKTİSİDLERLE DENEYSEL
ZEHİRLENMELERDE KAN ASETİLKOLİNESTERAZ SEVİYELERİ, KLİNİK
BULGULAR ve ETKİLİ SAĞITIM YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
ÜZERİNE ARAŞTIRMALAR**

(DOKTORA TEZİ)

T. C.

**Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi**

Bünyamin TRAŞ

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı

Danışman
Doç. Dr. H. Ahmet ACET

KONYA — 1991

İÇİNDEKİLER

SAYFA

	Tablo listesi.....	
	Grafik listesi.....	
1.	Giriş.....	1
2.	Literatür Bilgi	4
2.1.	Organik Fosforlu Bileşikler.....	4
2.1.2.	Organik Fosforlu Bileşiklerin Kimyasal Yapıları ve Genel Özellikleri.....	4
2.1.3.	Organik Fosforlu Bileşiklerin Etki Mekanizması.....	6
2.1.4.	Organik Fosforlu Bileşiklerin Toksisitesi.....	10
2.1.5.	Organik Fosforlu Bileşiklerin Toksisitesini Etkileyen Faktörler.....	11
2.1.5.1.	Fiziko-kimyasal Faktörler.....	11
2.1.5.1.1.	Depolanma Süresi.....	11
2.1.5.1.2.	Çevre Isısı.....	11
2.1.5.1.3.	Solvent Çeşiti.....	12
2.1.5.2.	Biyolojik Faktörler.....	12
2.1.5.2.1.	Hayvan Türü.....	12
2.1.5.2.2.	Yaş	12
2.1.5.2.3.	Cinsiyet.....	12
2.1.5.3.	Organik Fosforlu Bileşiklerin Toksisitesi Üzerine Etkili Diğer faktörler.....	13
2.1.6.	Organik Fosforlu Bileşiklerin Metabolizması.....	18
2.1.7.	Organik Fosforlu Bileşiklerle Zehirlenmelerde Gözlenebilen Semptomlar.....	20
2.1.7.1.	Muskarinik Semptomlar.....	20
2.1.7.2.	Nikotinik Semptomlar.....	20
2.1.7.2.1.	Muskuler Semptomlar.....	20

2.1.7.2.2.	Otomom Gangliyoner Semptomlar.....	20
2.1.7.3.	Sentral Sinir Sistemi Semptomları.....	21
2.1.8.	Organik Fosforlu Bileşiklerin Kronik Toksisiteleri	24
2.1.9.	Organik Fosforlu Bileşiklerin Diğer Yan Etkileri..	25
2.1.10.	Organik Fosforlu Bileşiklerle Zehirlenmelerde Post- mortem Bulgular.....	26
2.1.11.	Organik Fosforlu Bileşiklerle Zehirlenmelerin Teş- hisi.....	26
2.1.12.	Organik Fosforlu Bileşiklerle Zehirlenmelerin Teda- visi.....	27
2.2.	Karbamat Grubu İnsektisidler.....	30
2.2.1.	Karbamat Grubu İnsektisidlerin Kimyasal Yapıları ve Genel Özellikleri.....	30
2.2.2.	Karbamat Grubu İnsektisidlerin Emilimi ve Etki Meka- nizması.....	31
2.2.3.	Karbamat Grubu ve Organik Fosforlu İnsektisidler a- rasındaki Farklar.....	31
2.2.4.	Karbamat Grubu İnsektisidlerin Metabolizması ve Atı- lımı.....	33
2.2.5.	Karbamat Grubu İnsektisidlerin Toksisitesi.....	35
2.2.6.	Karbamat Grubu İnsektisidlerle Zehirlenmelerde Göz- lenebilen Semptomlar.....	36
2.2.7.	Karbamat Grubu İnsektisidlerin Diğer Yan Etkileri.	37
2.2.8.	Karbamat Grubu İnsektisidlerle Zehirlenmelerde Post- mortem Bulgular.....	37
2.2.9.	Karbamat Grubu İnsektisidlerle Zehirlenmelerin Teş- hisi.....	38
2.2.10.	Karbamat Grubu İnsektisidlerle Zehirlenmelerin Teda- visi.....	38

3.	Materyal ve Metod.....	40
3.1.	Materyal.....	40
3.1.1.	Araç ve Gereçler.....	40
3.1.2.	Kimyasal Maddeler.....	41
3.2.	Metod.....	41
3.2.1.	Klinik Semptomların İncelenmesi.....	41
3.2.2.	Eritrosit Asetilkolinesteraz Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi.....	42
3.2.2.1.	Diazinon Verilen Ratlarda Eritrosit Asetilkolinesteraz Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi.....	42
3.2.2.2.	Propoksür Verilen Ratlarda Eritrosit Asetilkolinesteraz Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi.....	43
3.2.3.	Farelerde Tedavi Denemeleri.....	43
3.2.3.1.	Diazinonla Zehirlenen Farelerde Tedavi Denemesi.....	43
3.2.3.2.	Propoksürle Zehirlenen Farelerde Tedavi Denemesi.....	44
3.2.4.	Ratlarda Tedavi Denemeleri.....	45
3.2.4.1.	Diazinonla Zehirlenen Ratlarda Tedavi Denemesi.....	45
3.2.4.2.	Propoksürle Zehirlenen Ratlarda Tedavi Denemesi.....	45
3.2.5.	Köpeklerde Tedavi Denemeleri.....	45
3.2.5.1.	Diazinonla Zehirlenen Köpeklerde Tedavi Denemesi.....	45
3.2.5.2.	Propoksürle Zehirlenen Köpeklerde Tedavi Denemesi.....	46
4.	Bulgular.....	47
5.	Tartışma ve Sonuç.....	55
6.	Özet.....	65
7.	Summary.....	67
8.	Literatür Listesi.....	69
9.	Teşekkür.....	79
10.	Özgeçmiş.....	80

TABLO LİSTESİ

SAYFA

Tablo 1 : Kısmen emniyetli olan organik fosforlular (LD ₅₀ 500 mg/kg).....	16
Tablo 2 : Yüksek toksisiteye sahip olan organik fosforlular (LD ₅₀ 20 mg/kg).....	17
Tablo 3 : Diazinon verilen(85 mg/kg-oral) fare ve ratlarda gözlenen klinik semptomlar.....	48
Tablo 4 : Propoksür verilen(35 mg/kg-oral) fare ve ratlarda gözlenen klinik semptomlar.....	49
Tablo 5 : Diazinon ve propoksür verilen ratlarda eritrosit a- setilkolinesteraz(AChE) aktivitelerinin zamana göre değişimleri ve yüzde(%) inhibisyon oranları(-Sx)..	50
Tablo 6 : Diazinonla (85 mg/kg-i.p.) zehirlenen farelerde teda- vi denemeleri.....	52
Tablo 7 : Diazinonla(75 mg/kg-i.p.) zehirlenen farelerde teda- vi denemeleri.....	52
Tablo 8 : Propoksürle(31 mg/kg-i.p.) zehirlenen farelerde teda- vi denemeleri.....	53
Tablo 9 : Propoksürle(25 mg/kg-i.p.) zehirlenen farelerde teda- vi denemeleri.....	53
Tablo 10: Diazinon ve propoksürle zehirlenen ratlarda tedavi denemeleri.....	54
Tablo 11: Diazinon ve propoksürle zehirlenen köpeklerde teda- vi denemeleri.....	54

GRAFİK LİSTESİ

SAYFA

Grafik 1 : Diazinon ve propoksur verilen ratların eritrosit asetilkolinesteraz(AChE) enzim aktivitelerinin zamana göre değişim grafiği.....51



1. GİRİŞ

Günümüzde organik fosforlu ve karbamatlı bileşikler bitki zararlılarına karşı insektisid, akarısıd, rodentisid, fungusıd ve defoliant olarak zirai mücadelede, antiparaziter olarak da Veteriner Hekimliğinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin bazı tropikal ülkelerde anaplasmosis ve babesioz tedavisinde de kullanıldıkları bildirilmektedir(5).

İnsan tüketimine sunulan meyva ve sebze alanlarında kontrolsüzca kullanılmaları, bu bileşiklerle ilaçlama yapılmış tarım alanlarında işçilerin çalıştırılmaları ve evlerde çeşitli haşerelere karşı kullanılmalarının sonucu toplu zehirlenmelere neden olduğunu çeşitli yayın organlarında görmekteyiz. Bu bileşiklerin uygulandığı alanlarda yaşayan yabani hayvanların toplu ölümlerine veya sakat kaldıklarına rastlanıldığı da belirtilmektedir(8).

Modern tarımda uçakların kullanımı bu bileşiklerle zehirlenme olaylarının boyutunu genişletmiştir. Çünkü uçaklar, ilaçlama yapılan bölgelerdeki geniş mera alanlarını, göletleri, akarsularını, bağ ve bahçeleri kontamine etmesi sonucunda insan ve hayvanların toplu zehirlenmelerine neden olur. Dolayısıyla bu bileşiklerin çevre ve besin kirlenmesinde önemli payları mevcuttur.

Ayrıca bu bileşikler, piyasada kolay bulduklarından zaman zaman kasdi ve intihar amacıyla da kullanıldığına rastlamaktayız.

Her iki bileşikte insan ve hayvanlarda hayati fonksiyona sahip asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonuna neden olurlar, ancak bu inhibisyonun süresi karbamatlılarda kısa organik fosforlularda uzun olmasından dolayı karbamatlara reversibl organik fosforlular ise irreversibl asetilkolinesteraz inhibitörü

olarak nitelendirilmektedir(29,31,73,84,85).

Organik fosforlu ve karbamatlı bileşiklerle zehirlenmelerde ortaya çıkan semptomlar benzerlik göstermekle birlikte, semptomların ortaya çıkış süreleri ve şiddetleri arasında farklılıklar vardır (29,47,73). Klinik semptomlara bakarak bu iki bileşik arasında ayırıcı teşhis yapmak oldukça zordur. Bu bileşiklerle zehirlenmelerin labaratuvar teşhisleri serum, eritrosit, beyin ve çeşitli dokulardaki asetilkolinesteraz enzim aktivitelerinin ölçümüyle yapılırken(32,39,40,49,72,84) ölen hayvanlarda ise bu bileşiklerin çeşitli dokulardaki rezidülerinin kimyasal yöntemlerle tespit edilmesiyle yapılabilmektedir(18,83).

Bu bileşiklerle zehirlenmelerin tedavisinde atropin, oksim preparatları, gangliyon bloke ediciler ve diazem gibi ilaçlar önerilmesine (6,32,38,78,83) rağmen, ülkemizde sadece atropin tedavisiyle yetinilmekte ve bunun sonucu olarakta ölümlere sık rastlanılmaktadır. Karbamatlı insektisidlerle zehirlenmelerde oksimlerin kullanılmasının kontre-endike olduğu genel görüş olarak kabul edilmesine (29,52,84) rağmen bazı araştırmacıların ve kaynakların (29,47,62) karbaril hariç diğer karbamatlı bileşiklerle zehirlenmelerde oksimlerin kullanılabileceği belirtilmektedir.

Organik fosforlu ve karbamatlı bileşikler ülkemizde çeşitli ticari preparatlar adı altında, tarım ve hayvancılığımızın gereği olarak yoğun bir şekilde kullanılmaları sonucu artan zehirlenme olayları ve hayvanlara bağlı ekonomik kayıplar göz önüne alınarak bu araştırma planlanmıştır.

Bu çalışmada, bu iki bileşik arasında klinik semptomlar yönünden ayırıcı teşhisin yapılabilirliği, asetilkolinesteraz enzimi üzerindeki inhibisyon sürelerinin belirlenmesi ve

gerekse hayvanların bu tip bileşiklerle zehirlenmelerinde başarılı,pratik ve ekonomik bir tedavi şeklinin ortaya konması amaçlanmaktadır.Ayrıca karbamatlı insektisidlerle zehirlenmelerde oksimlerin kullanılabilirliğinin araştırılması planlanmıştır.



syamid, alkilthio, arilthio, alkoksi, ariloksi, thiol, thionosfor, pirifosfat ve kuavaterner amonyum bileşiklerinden biri getirilerek çeşitli organik fosforlu bileşikler elde edilir.

Organik fosforlu bileşiklerin fosfor atomuna bağlanan radikallere göre sınıflandırılması ve bunlara örnek teşkil eden bileşikler şu şekilde sıralanırlar(31).

1-Halojenli, syamidli yada thiosyamidli fosforlu bileşikler:DFP, tabun, sarin, soman.

2-Alkilthio, arilthio, alkoksi yada aroloksi fosforlu bileşikler: paraokson

3-Thiol, yada thionofosforlu bileşikler:Parathion, fenthion, diazinon, malathion.

4-Pirifosfatlar:TEPP.

5-Kauterner amonyumlu fosforlu bileşikler:Ekothiofat.

Organik fosforlu insektisidler sarı-koyu kahverengi arasında değişen renkte sıvı yada beyaz-sarı kristalize toz şeklinde bulunur.Çoğunun sarmısak benzeri bir kokusu vardır.Ekotiyoat hariç diğerleri suda çözünmez.Sudaki çözeltileri hidrolize olduğundan farmakolojik etkinliklerini kayıp ederler. Çevre şartlarına fazla dayanıklı olmayan bu bileşikler çevrede parçalanıp buharlaşarak 2-4 hafta içinde inaktive olurlar. Fensulfothion, profos ve trikloronat toprakta 4 haftadan fazla, klorofenvifos, fosfolan, diklorofenthion ve oksidisulfoton 36 haftadan fazla kalabilir(12).Suda zayıf derecede çözündüklerinden emülsiyon, ıslanabilir toz ve serpmeye toz şeklinde kullanılabilirler.Organik solvertlerde ve yağlarda çözünürler.İnsektlerin kitin tabakasından ve meyvalar tarafından absorbe edilebilirler.Oral, enjeksiyon, toz ve banyo şeklinde hayvanlara uygulanabilir.Deri, akciğer ve gastro-intestinal kanaldan

absorbe edilebilirler. Emilimi takiben vucutta hidrolize olarak çabuçak atıldıklarından dokularda birikme özellikleri yoktur(1, 19,31,59,84).

2.1.3. Örganik Fosforlu Bileşiklerin Etki Mekanizması:

Organik fosforlu bileşikler kolinesteraz enziminin kompetitif inhibitörleridir. İnsan ve hayvanların dokularında asetilkolinesteraz ve pseudokolinesteraz olmak üzere iki tip kolinesteraz bulunur. Bu iki enzim insan ve hayvanların bir çok dokusunda mevcutsada, asetilkolinesteraz sinir dokularında, eritrositlerde, bronşiollelerin ve idrar kesesinin düz kaslarında, çizgili kaslarda ve tükrük bezinin efektör hücrelerinde, pseudokolinesteraz ise karaciğerde, böbrekte, kalpte ve plasmada daha yoğun bir şekilde bulunduğu bildirilmektedir(1,57).

Asetilkolinesteraz sadece asetilkolini, kolinesterazlar ise diğer kolin esterlerini hidrolize ederler. Asetilkolinesterazın fizyolojik fonksiyonu asetilkolini, kolin ve asetik asite hidrolize etmektir. Organik fosforlu bileşikler asetilkolinesteraz enziminin esteratik noktasına bağlanıp enzimi fosforilasyona uğratarak kompetitif tipte inhibe ederler. Fosforile olmuş enzim oldukça stabildir ve bu yüzden de organik fosforlu bileşikler irreversible asetilkolinesteraz inhibitörleri olarak nitelendirilir(29,30, 59,42,47).

Asetilkolin neuromuskuler kavşaklarda, otonom sinir sisteminin pregangliyonlarında ve parasempatik sinir sisteminin postgangliyoner sinir impulsu iletiminde görevli transmitter bir maddedir. Asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonu sonucu neuromuskuler kavşaklarda, parasempatik postgangliyonlarda, düz kaslarda, kalp kasında, bezlerde , tüm otonomik gangliyonlarda ve s.s.s.deki kolinergic sinapslarda asetilkolinin birikimine neden olur.

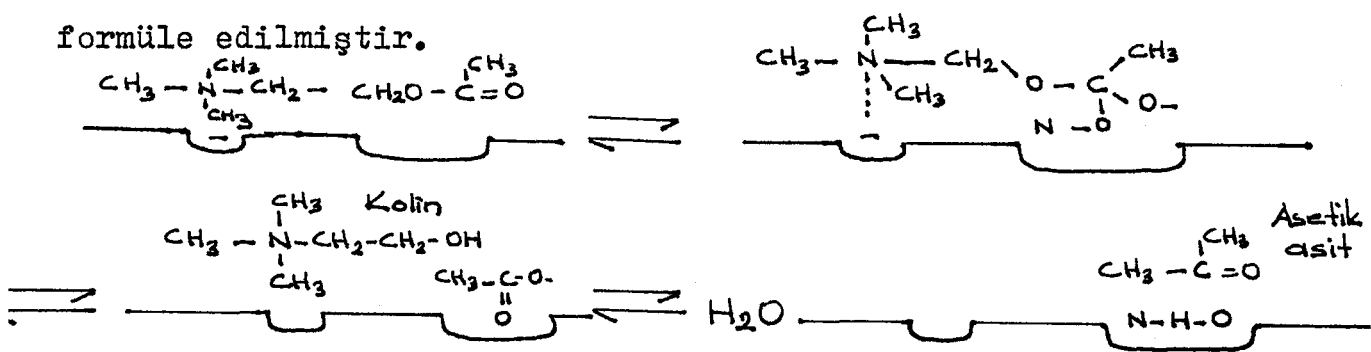
Bunun sonucu olarakta tüm muskarinik ve nikotinik kolinerjik reseptörler asetilkolin tarafından aşırı derecede uyarılır ve sonra felç edilir.

Asetilkolinesterazın % 100 oranında inhibe edilemeyeceği, sınırlarce sürekli sentezlendiği bildirilmekle(12,84) beraber Boermans ve ark.(11) asetilkolinesterazın % 100 oranında inaktive edildiğini bildirmektedirler.

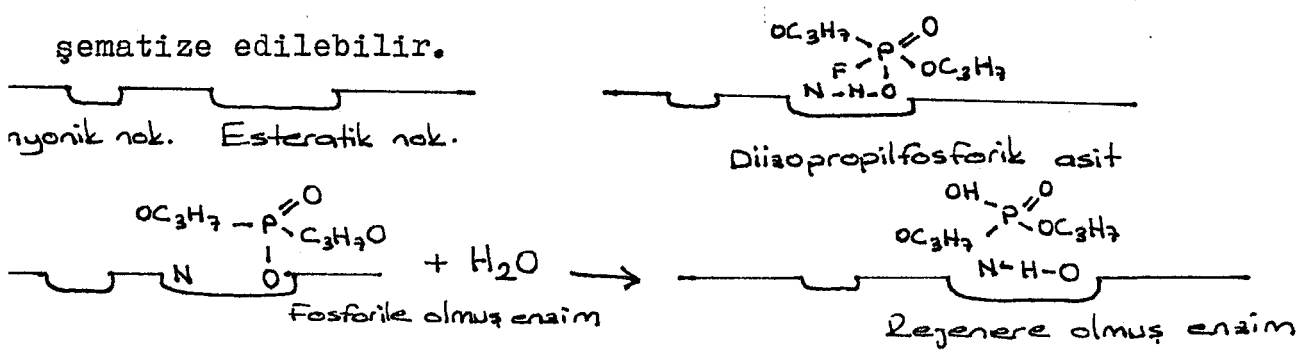
Organik fosforlu bileşiklerle zehirlenmelerde klinik belirtilerin gözlenebilmesi için asetilkolinesteraz enzim aktivitesinin insanda en az % 50 hayvanlarda ise % 60 inaktive edilmesinin gerektiği bildirilmekteyse de (17,59),% 25 oranındaki azalmanın bu tür kimyasal bileşiklerle zehirlenmenin göstergesi olduğu belirtilmektedir(42,59). Mosha ve ark.(58) % 30 luk azalmanın klinik belirtilere neden olduğunu belirtirken, Gupta(32) % 10-30, Boermans ve ark.(11) % 20 lik ve Qadri ve ark.(68) % 20,87 lik azalmanın klinik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olduğunu bildirmektedirler.

Asetilkolinesterazın asetilkolini hidrolize ettiği aşağıda

formüle edilmiştir.



Bir organik fosforlu bileşik olan diisopropil fosforik asidin asetilkolinesteraz enzimiyle bağlanması aşağıdaki şekilde şematize edilebilir.



Organik fosforlu bileşiklerin P atomu enzimin esteratik noktasındaki OH grubuyla kovalent bağ ile bağlanır. Böylece enzim fosforilasyona uğratılmış olur. İleriki safhada bu bağ koparak enzim rejenere olabilir. Organik fosforlu bileşiklerle inaktive edilen asetilkolinesteraz enzimi belli bir süre sonra normal aktivitesine ulaşabildiği gözlenmiştir. Hooser ve ark. (39) 40 mg/kg dozunda kloropirifos verilen kedilerde kan kolinesterazının 7. ile 28. günlerde, beyin kolinesterazının ise 28. günde rejenere olduğunu bildirmektedirler. Boermans ve ark. (11) terbofosun subletal dozuyla zehirlenen sütçü sığırlarda kan kolinesterazının inhibisyonunun 30 gün sürdüğü ve 30. günden sonra % 0,65/gün artışıyla 150. günde normal seviyeye ulaştığını belirtmektedirler.

Kolinesteraz enziminin inhibisyonuyla klinik belirtilerin ortaya çıkışı arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir (11, 15, 34, 49, 58, 76). Kolinesteraz enziminin inhibisyon oranı alınan organik fosforlu bileşiğin dozuyunda ilişkili olduğu gözlenmiştir (58, 68, 70, 76). Albino rat gruplarına 0,48, 2,2 ve 3,98 mg/kg dozunda dermal olarak fosfamidon-92 uygulayan Qadri ve ark. (68) eritrosit asetilkolinesteraz değerlerini kontrolde 139 ± 00 , 1. de 129 ± 00 2. de 119 ± 00 ve 3. de 110 ± 00 olarak bulmuşlardır ve sadece 3. grupta zehirlenme semptomları gözlenmiştir.

Gerek insan gerekse hayvan vucutlarının değişik bölgelerinde lokalize olan kolinesteraz enziminin organik fosforlu bileşiklerle zehirlenmelerde aynı oranda etkilenmedikleri, bölgeler arasında farklılıkların bulunduğu ve bu yüzden değişik türlerde aynı bölgedeki kolinesetraz enzim aktivite tayiniyle teşhis yapılmasının sakıncalı olduğu ileri sürülmektedir (34, 39, 40, 77, 83).

Jimmerson ve ark. (40) ratlar üzerinde soman kullanarak yap-

tıkları çalışmada,plasma ve eritrosit kolinesteraz aktivitesinin % 70 oranında inhibe edilirken,beynin değişik bölgele-
rindeki kolinesteraz aktivitesinin % 0-19 oranında inhibe e-
dildiklerini tespit etmişlerdir.Kanatlılarda ise beyin kolin-
esterazının en çok etkilendiği belirtilmektedir(15,70).

Kurtz ve ark.(49) ratlar üzerinde abata kullanarak yaptıkları çalışmada eritrosit,plasma,ve beyin kolinesteraz enzim aktivitesini ölçmüşler ve sonuçta en çok eritrosit asetilkolinesteraz enziminin inaktive edildiğini bulmuşlardır.

Carpanter ve ark.(16) rat gruplarına oral olarak 9,3 mg/kg (LD₅₀ 13 mg/kg) dozunda parathion vermişler ve 0,5.,4.ve 24. saatlerde plasma,eritrosit ve beyin asetilkolinesteraz seviyelerini ölçmüşler , sonuçta en fazla eritrosit asetilkolinesteraz seviyesinin inhibe edildiği , bu saatlardaki inhibisyon oranını % 13,1,% 46,4 ve % 74,8 olduğunu belirtmektedirler.

Ratlara 100 mg/kg dozunda i.p.olarak diazinon veren Tomokoni ve ark.(83) 1.,3.,5.,8.ve 24.saatlerde eritrosit asetilkolinesteraz aktivitesini ölçmüşler ve bu zaman dilimlerindeki azalmayı,% olarak sırasıyla 38,67,66,80 ve 82 olarak ölçmüşlerdir.

Değişik hayvan grupları üzerinde yürütülen çalışmalar(1,11,15,32,39,44,76),asetilkolinesteraz inhibitörleriyle zehirlenmelerde teşhis için insan,köpek ve kedide plasma,ruminantlarda eritrosit ve kanatlılarda beyin asetilkolinesterazının aktivite tayinin yapılmasının yararlı olduğu ve bazı olaylarda kan kolinesterazı aktivitesinin depresyonu bazı organik fosforlu bileşiklerin neden olduğu zehirlenmelerin akut safhalarıyla uyumadığı belirtilmektedir.

Lipid-solubl organik fosforlu bileşikler kolayca kan-be-yin engelini aştıklarından kan kolinesteraz seviyesi beyindeki kolinesteraz durumunu yansıtabileceği bildirilmektedir(1). Fosforoamidotlar vucutta kuaterner bileşiklerine dönüştüğünden kan beyin engelini geçemezler.

Kandan başka dokulardaki kolinesteraz aktivitelerinin tayini ile de organik fosforlu bileşiklerden ileri gelen zehirlenmelerin teşhis edilebileceği, beyinin bu konuda uygun bir organ olduğu ayrıca karaciğer, böbrek, kalp ve tükrük bezlerindeki kolinesteraz aktivitelerinde indikatör olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir(1,59).

Organik fosforlu bileşikler kolinesteraz enzimi dışında, karboksilesteraz, tripsin, kemotripsin ve süt lipazı gibi bazı enzimlerin inhibisyonuna ve parametrelerinde değişikliğe de neden olmaktadır(26,34,55,66,). Ayrıca steroid hormonların hepatic metabolizmasına karışarak adrenal steroidlerin ve kateşolaminlerin serbest bırakılmasına neden olduğu da bildirilmektedir(42,70).

Lieske ve ark.(51) balık asetilkolinesterazı üzerinde antikolinesteraz etkiyle esterlerin hidroliz oranları ve ratlarda LD₅₀ değerleriyle antikolinesteraz etki arasında direkt bir ilişkinin olmadığını belirtmektedirler.

2.1.4. Organik Fosforlu Bileşiklerin Toksisiteleri:

İnsektisid olarak yaygın şekilde kullanılan organik fosforlu bileşiklerin insan ve yabani ve evcil hayvanlar için yüksek derecede toksik bileşikler olduğu belirtilmektedir(1,19,21,31,43,70).

Organik fosforlu insektisidlerin toksisitesi üzerinde birçok fiziko-kimyasal ve biyolojik faktörlerin tesir ettiği bildi-

rilmektedir (1, 84). Bu bileşiklerin toksisitesi güneş, su, mikroorganizmalar, alkali şartlar, demir ve bakır ionlarıncı azaltılabileceği, bazı bileşiklerin ise polar solventlerde ve suda toksisitesinin artabileceği belirtilmektedir(12). Fosforothionatlar ve fosforodithionatlar kısmen thiolatlara ve dithiolatlara izomerize olurlar ki bunlar ana bileşiklerinden daha toksiktirler ve bu reaksiyon ısı tarafından hızlandırılır(12). Parathion, malathion, fenitrothion, fenthion, abata, kloropirifos, diazinon, karbofenthion, ethion, koumafos, dimethiote, demeton ve metil demeton gibi ticari isim adı altında satılan bileşiklerin izomerisazyona uğrayabileceği bildirilmektedir(12). Organik fosforlu bileşiklerin ticari preparatları saf şekillerinden daha toksik olduğu, çünkü ısıyla izomerize olubilirler. İzomerisazyon olayı organik fosforlu bileşikler dilue ve depo edildiği zaman devam edebilir.

2.1.5. Organik Fosforlu Bileşiklerin Toksisitesini Etkileyen Faktörler:

2.1.5.1. Fiziko-kimyasal Faktörler:

2.1.5.1.1. Depolanma Süresi:

Organik fosforlu bileşikler depolanma süresince değişik organik fosforlu türevlere dönüşebilmektedirler. Örneğin pH 7-8 olan solusyonda triklorofen diklorvosa dönüşebilir. Süspansiyon, emülsiyon ve solusyon şeklindeki organik fosforlu bileşiklerin depolanma süresince toksisitesi artar. Ticari preparatları etken madde olan organik fosforlu bileşikler dışında diğer kimyasal maddeleride ihtiva eder ki bu maddeler karaciğer, akciğer ve immun sistemde hasara neden olarak organik fosforluların toksisitesini artırır(12).

2.1.5.1.2. Çevre Isısı:

Çevre ısısı organik fosforlu bileşiklerin toksisitesini

artırabilir yada azaltabilir.Örneğin farelerde parathionun toksisitesi yüksek ısıda artarken, ratlarda malathionun toksisitesi düşük ısıda arttığı bildirilmektedir(12).

2.1.5.1.3. Solvent Çeşiti:

Organik fosforlu bileşiğin toksisitesini etkileyen diğer bir fiziko-kimyasal faktör içinde bulunduğu solventin çeşitidir.Yapıştırıcı maddeler,yağlar ve organik solventler toksisiteyi artırmaktadır (1, 84).

2.1.5.2. Biyolojik Faktörler:

2.1.5.2.1. Hayvan Türü:

Tür farkı organik fosforlu bileşiklerin toksisitesi üzerinde önemli bir etkidir (1, 43,84).Sığırlar parathiona karşı diğer türlerden daha dirençli oldukları halde,runnel,krufumat,fosmet,dimethoat'a karşı koyunlardan,ve forata ise domuzlardan daha duyarlı olduğu belirtilmektedir(11).Organik fosforlu bileşiklere Brahman sığırları Avrupa sığırlarından daha duyarlıdır(43).Türlerdeki bu farklılığa bileşiklerin metabolizmasında rol oynayan enzim neden olmakta,ayrıca fizikal davranışsal,anatomik,fizyolojik ve biyokimyasal faktörlerde rol oynamaktadır(1,43,67).

2.1.5.2.2. Yaş:

Organik fosforluların toksisitesine etkili bir faktördür (1 , 48,67,84).Çok yaşlı ve çok genç hayvanlar orta yaştaki hayvanlardan daha duyarlıdır.Çünkü çok genç hayvanlarda detoksifikasyon ve eliminasyon kapasitesi tam olarak gelişmemiştir. Aşırı yaşlı hayvanlarda ise fonksiyon yetersizliği ve azalan dirençlerinden dolayı organik fosforlu bileşiklere daha çok duyarlıdır.

2.1.5.2.3. Cinsiyet:

Bazı hayvan türlerinde, organik fosforlu bileşiklerin toksisitesi üzerine hayvanın cinsiyeti de rol oynamaktadır(1, 48,84). Erkek ratların fenthion, shradan ve oksidemeton metile karşı dişilerden daha duyarlı, diklorvos ve parathiona karşı ise daha dirençli olduğu bildirilmektedir(12). Bu farklılığa ratların hepatik mikrozomal enzimlerinin neden olduğu belirtilmektedir(12). Dişi ve erkek ratlara zıt seks hormonlarının uygulanması organik fosforlu bileşiklerle zehirlenmeye karşı farkın ortadan kalktığı tespit edilmiştir(2) ve aynı durum diğer çiftlik hayvanlarında da gözlenmiştir(35).

2.1.5.3. Organik Fosforlu Bileşiklerin Toksisitesi Üzerine Etkili Diğer Faktörler:

Organik fosforlu bileşiklerin toksisitesi üzerine rol oynayan diğer faktörler ise diet, genel sağlık, verilme yolu, tekrarlanan dozu, diğer kimyasal maddelerin mevcudiyeti ve organik fosforlu bileşiklerin diğer maddelerle olan ilişkileridir(1, 84). Yetersiz beslenme ve mineral dengesizlik deney hayvanlarında ve evcil hayvanlarda organik fosforlu bileşiklerin toksisitesini artırabilmektedir. Protein yönünden fakir rasyonla beslenenlerde parathion ve malathion zehirlenmesine karşı duyarlılığın arttığı, buna protein yetersizliğinin karaciğer mikrozomal enzim aktivitesine olan baskısından kaynaklandığı, ayrıca paraziter invazyonların da organik fosforlu bileşiklerin toksisitesini artırmaktadır (1,12). Laktasyonda ve ileri gebelikte gözlenen mineral dengesizlik(1), vitamin yetersizliği ve hipervitaminosis(1) etkili olmaktadır.

Organik fosforlu bileşiklere, hasta hayvanlar sağlıklı hayvanlardan daha duyarlı olduğu çünkü hasta hayvanların detoksifikasyon ve eliminasyon kapasitesinin yetersiz olduğu belirtilmektedir(1).

Karaciğer, böbrek, hasarı, asidosiz, ketonemi, karaciğer sirozu, akciğer, karaciğer ve böbrek adhezyonu ve ateşli hastalıklar da organik fosforlu bileşiklerin toksisitesini artırır.

Organik fosforlu bileşikler oral, dermal, parenteral ve aerosol yollarla zehirlenmelere sebep olabilir. Bütün yollarla zehirlenmelerde benzer semptomlar gözlenir, ancak ortaya çıkış süreleri ve sıraları farklı olabilir(1,2,21,29,35,45). Genellikle tüm bileşikler için oral yol daha etkilidir, fakat fenitrothion, merfos ve mevinfos dermal yolla daha toksiktir. Deri yoluyla meydana gelen zehirlenme vakalarında kolinesteraz enziminin normale dönüşü daha uzun sürer. Organik fosforluların küçük dozlarına maruz kalan insan ve hayvanlarda kronik zehirlenmelere neden olur ve sinirsel sendromlarla seyir eder(9,31,59).

Kombine edilmiş iki organik fosforlu bileşik arasında sinerjizma ve antagonizma etkileşimleri ortaya çıkabilir(19,58). Malathion+koumafos, metilazinfos+triklorofen, asethion+triklorofen antagonizma, dursban+ reldan arasında sinerjizma(56) vardır.

Antelmentik ve trankilizan olarak kullanılan fenothiazin türevleri antikolinesteraz etkiye sahip olduklarından organik fosforlu bileşiklerin toksisitelerini potansiyalize ederler(1, 12). Klorpromazin ve promazin organik fosforlu bileşiklerin toksisitesini en iyi şekilde potansiyalize eden fenothiazin bileşikleridir.

İnhalant aneztezükler, Mg, streptomisin, dihidrostreptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, polimiksin-B, depolarize ve nondepolarize kas gevşetici ilaçlar organik fosforlu bileşiklerin toksisitesini artırabilir veya azaltabilir. Üre, $CuSO_4$, klorlanmış hidrokarbonlar, Ar preparatları, zehirli bitkiler toksisiteyi artırır. Organik klorlu bileşikler tek başlarına toksiktirler, ancak kara-

ciğer mikrozomal enzimlerinin aktivasyonlarına neden olduğundan organik fosforlu bileşiklerin kimyasal yapısına, hayvanın türüne, yaşına, cinsiyetine bağlı olarak organik fosforlu bileşiklerin toksitelerini azaltabilir veya artırabilirler. Organik klorlu bileşikler karaciğer karboksilesteraz enziminin aktivasyonuna neden olduğundan parathion ve malathion toksisitesini azaltırlar. Buna karşın eşit dozlarda koumafos ve kamfe-klor alan sığırlarda toksisite artar. Dieldrin ve fosfamidon karışımı keçilerde tek başlarına olan zehirlenmelerden daha şiddetli seyir eder.

P-S tipi organik fosforularla N-metil karbamatlar arasında sinerjizma olduğu belirtilmektedir(82).

Brown ve ark.(15) sosyal sitresin malathion toksisitesini az da olsa artırdığını bildirmektedirler.

Organik fosforlu bileşiklerin türlere göre toksik dozları tam manasıyla tespit edilememiştir. Ancak ergin sığırlarda minimal oral toksik dozu 1-125 mg/kg, dermal toksik dozu ise % 0,5-3 konsantrasyonları arasında olduğu ve bu değerlerin değişebileceği bildirilmektedir(12).

Organik fosforlu bileşikler toksisite yönünden şiddetli ve kısmen emniyetli diye iki kategoride incelenebilir. Bu iki kategoride yer alan bileşiklerin ratlardaki oral dozları Tablo 1 ve 2 de verilmiştir(12).

Tablo 1 ve 2 de yer alan ratlara ait LD₅₀ değerleri organik fosforlu bileşiklerin diğer türlerdeki toksik dozları hakkında bilgi verebilir.

Tablo 1 : Kismen emhiyetli olan organik fosforular
(LD₅₀ > 500 mg/kg).

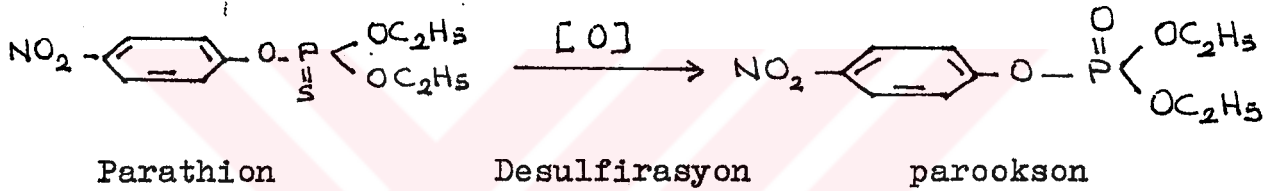
<u>Genel adı</u>	<u>Ticari adı</u>	<u>LD₅₀(mg/kg)</u>
Tetraklorovifos	Gardon	4000
Abata	Abata	1000-4000
Fosteks	Fosteks	2500
İodonfenfos	Alfokron	2100
Merfos	Foleks	1270
Menazon	Sayfos	900-1950
Ronnel	Ekterol	906-1750
Propilthioopirfosfat	Aspon	900-1700
Malathion	Sithion	347-1375
Tribufon	Butonat	1100
Asethion	Asethion	800-1100
Narlen	Narlen	1100
Krufomat	Ruelen	1000
Asefat	Ortran	945
Klorthion	Klorthion	880
Feniltrithion	Sumithion	740-870
Syanofos	Syanoks	580-860
Triklorofen	Neguvon	390-630
Formothion	Afliks	330-530

Tablo 2 : Yüksek toksisiteye sahip olan organik fosforlu-
lar(LD₅₀ < 20 mg/kg)

<u>Genel adı</u>	<u>Ticari adı</u>	<u>LD₅₀ (mg/kg)</u>
Amiton	Citram	0,5-7
Dimefoks	Terra-system	1-5
Forat	Thimet	1-9
Fensulfothion	Dasanit	2-10
Disulfothion	Disyston	2-12
Demeton	Sistoks	2-30
Syanthoat	Tartan	3-4
Parathion	Thiofos	3-6
Mevinfos	Fosdrin	3-7
Oksidisulfoton	Disiston-s	3,5
Sulfotep	Bladafum	5
Thionazin	Nemafos	5-12
Dialifor	Toraks	5-97
Karbofenthion	Trithion	6-32
EPN	EPN	7-24
Fonofos	Difonat	8-16
Metil-parathion	Parathion-metil	9
Metil-azinfos	Gusathion	8-18
Fosfolan	Syolan	9
Prothoat	Fostion	10
Metilksidemeton	Metasistoks-R	10-70
Fosfamidon	Dimekron	11-27
Korokson	Korokson	12
Etilazinfos	Gusathion-A	12,6
Ethion	Nialat	13
Fenamifos	Nemakur	15-19
Dioksathion	Delnav	19
Diazinon	Basudin	85

2.1.6. Organik Fosforlu Bileşiklerin Metabolizması:

Organik fosforlu bileşikler gastro-intestinal karaldan deriden ve akciğerlerden absorpsiyonlarını takiben vucutta dağılırlar, ancak herhangi bir dokuda akumule olmazlar(1,59,84). Fosforamidatlar(amidothiot ve methamidifos) vucutta kuaterner bileşiklerine dönüştüklerinden kan beyin bariyerini aşamazlar. Parathion ve malathion gibi bazı organik fosforlu bileşikler, karaciğer mikrozomal oksitatif enzimlerince aktive edilmedikce kolinesteraz enzimlerini inhibe edemezler.Parathion ve malathion aşağıda gösterilen reaksiyona uğrayarak parookson ve malookson dönüşüp etkili hale geçerler.



Organik fosforlu bileşiklerin fosforothiolat ve fosfat sınıfları aktivasyon için enzimatik bir reaksiyona ihtiyaç duymazlar.

Plazma ve doku enzimleri fosforik ve fosfonik asitin hidrolizinden sorumludur. Bu enzimler A-esterazlar ve paraoksanazlar olarak tanınmaktadır. Bununla birlikte oksidatif enzimler de organik fosforlu bileşiklerin metabolizmasında rol oynar. Endoplazmik retikulumda ve plasmada bulunan enzimler, ester bağlarını yada P-F-CN anhidre bağlarını çözerek organik fosforlu bileşiklerin geniş bir kısmını hidrolize edebilirler. Organik fosforlu- lar tahminen bu enzimleri inhibe edemezler, çünkü fosforile olmuş nokta su ile reaksiyona girerek rejenere olur ve serbest forma geçer, buna karşın asetilkolinesterazın organik fosforlu- larla oluşturduğu kompleks hidrolize çok dayanıklıdır. Enzimlerle organik fosforlu bileşikler arasındaki ilişki sadece organik

fosforluların vucutta detoksifiye edilmesine dayanır. Organik fosforlu bileşiklerin detoksifiye eden esterazların miktarları ve aktif formları hayvanın türüne, yaşına ve seks durumuna göre değişir.

Organik fosforlu bileşikler metabolizma sonucunda suda çözünebilir metabolitlerine dönüşerek idrarla atılırlar. Cook ve ark. (21) fonofosun idrarla, feçesle ve iz miktarda da sütle atıldığını bildirmektedirler. Parathionun ise bir kısmının değişmeden atıldığı, parçalanma ürünlerinin dışkıda ve safrada bulunduğu belirtilmektedir (19).

İnsektisidlerin yıkılma oranlarının yüksek olması zehirlenme vakalarında gözlenen klinik belirtilerin çabuk kaybolmasına neden olur. Bu gerçek, bazı türlerde insektisidlerin LD₅₀ değerinin aşırı derecede yüksek olduğunu yansıtır. LD₅₀ değeri üzerine aynı zamanda aktivasyon oranı, vucuda giriş yolu, ve diğer bazı faktörlerde etkilidir.

Hayvanlara küçük dozlarda organik fosforlu bileşiklerin uygulanması bu bileşiklere karşı tolerans gelişimine yol açar. Tolerans gelişimine, hepatik mikrozomal oksidatif enzimler, esterazların sentezinin sürekliliği, azalan esteraz seviyesinin adaptasyon ve asetilkolinin aşırı miktarına kolinerjik reseptörlerin adaptasyonu yol açar (12).

Organik fosforlu bileşikleri detoksifiye eden enzimler diğer maddelerin de detoksifikasyonunda da etkilidir. Bu yüzden organik fosforlu ile klorlanmış hidrokarbonlar arasında kross rezistans gelişebilir. Bununla beraber ne tolerans ne de kross rezistans bütün organik fosforlu bileşikler için söz konusu değildir.

2.1.7. Organik Fosforlu Bileşiklerle Zehirlenmelerde Gözlene- bilen Semptomlar:

Organik fosforlu bileşiklerle zehirlenmelerde ortaya çıkan klinik semptomlar, muskarinik, nikotinik ve s.s.s. semptomları olarak üç kısımda incelendiği ve önce muskarinik sonra nikotinik ve en son olarakta s.s.s. ile ilgili semptomların ortaya çıktığı belirtilmektedir(24,26,29,47).

Klinik semptomlar asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonu sonucu asetilkolinin sinir dokularında ve efektör organlarda birikimi sonucu ortaya çıkar.

2.1.7.1. Muskarinik Semptomlar:

Muskarinik reseptörlerin(düz kas, kalp ve ekzokrin bezlerdeki) uyarımı sonucu aşağıdaki semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu semptomlar arasında anoreksi, kusma, abdominal ağrı, gastro-intestinal motolitenin artışı ve bunun sonucu olarak sık defekasyon, idrar kesesinin sık kontraksiyonu sonucu sık ve irade dışı ürinasyon, aşırı salivasyon ve lakrimasyon, burun akıntısı, dispne, bronş spazmı, bradikardi ve syanoz yer almaktadır.

2.1.7.2. Nikotinik Semptomlar:

İskelet kaslarının motor sinir uçlarında ve otonom gangliyonlarda asetilkolinin birikiminden kaynaklanır ve iki kısımda incelenir.

2.1.7.2.1. Muskuler Semptomlar:

Çabuk yorulma ve ılımlı bir zayıflığı takiben istek dışı seyirmeler ve kramplar görülür. Kas zayıflığı dispneye, hipoksemiye ve syanozun ortaya çıkmasına neden olur.

2.1.7.2.2. Otonom Gangliyoner Semptomlar:

Bu etkiler şiddetli durumlarda ortaya çıkar ve muskarinik semptomların bazılarını maskeler. Örneğin bradikardiyi baskı

altına alarak taşikardiye neden olur. Ayrıca kan basıncının yükselmesi sinaptik gangliyonlardaki nikotinic etkileri yansıtır. Bu etkilere surrenal medulladan serbest bırakılan adrenalin sebep olur.

2.1.7.3. Sentral Sinir Sistemi Semptomları:

Bu semptomlara organik fosforlu bileşiklerin s.s.s. üzerine olan direkt etkilerinden kaynaklanır. Kan beyin engelini aşabilen ve yağda eriyen organik fosforularca meydana getirilen bu etkiler, ataksiye, depresyona, sinirliliğe, hafıza kaybına, konvulzyona ve terminal komaya neden olur.

Organik fosforlu bileşiklerle zehirlenen hayvanların bahsedilen semptomların çoğunu gösterdikleri, ancak bireyler ve türler arasındaki farklılığa, alınan bileşiğin miktarına, alınma yoluna ve alınan bileşiğin çeşitine bağlı olarak zehirlenmenin süresi ve şiddetinin değiştiği bildirilmektedir(1, 84).

Buna göre sığırlarda en belirgin semptomlar dispne, ataksi, salivasyon, lakrimasyon, kas titremeleri, koyun ve keçilerde aşırı salivasyon, lakrimasyon, ağrılı solunumu takiben neuromuskuler bozukluklar, syanoz, diare ve miosiz, köpeklerde, salivasyon, ataksi, kas fassikülasyonu, kusma ve depresyon, atlarda; kas titremeleri, salivasyon, kolik ve gergin karın kasları, ayrıca Duncan ve ark. (24). atlarda bileteral laringeal paralizde bildirmektedir.

Nubian keçilerine tek doz olarak 1200, 600, 300 ve 150 mg/kg dozunda oral olarak reldan veren Mohammed ve ark. (55) 1200 mg/kg reldan verilen gruptaki keçilerde sinirlilik, ağızda köpürme, dispne, titreme, urinasyon, defekasyon, diş gıcirtatması, böğürme, şişkinlik ve arka ekstremitelere felç ve 16 saat sonra ölümün meydana geldiğini, diğer gruplarda ise semptomların çok az şiddetli seyrettiğini ve zamanla düzeldiğini belirtmektedirler.

Aynı araştırıcılar(55) keçilere oral yolla 600,300,150 ve 75 mg/kg/gün dozunda relden vermişler ve dozlamamanın ilk beş dakikası içinde salivasyon,iştahsızlık,dispne,titrete,konvulzyon, şişkinlik,urinasyon,defekasyon,diş gıcirtatması,haraketlerde koordinasyon bozukluğu gibi semptomları gözlemişler ve bu gruptaki ölümlerin sırasıyla 2.,3.,4-5. ve 16-25.günlerde meydana geldiğini bildirmişlerdir. .

Shmidle ve ark.(76) köpeklere 6,18,30 ve 60 mg/kg dozunda dermal olarak fenthion uygulamışlar ve bunlardan sadece 60 mg/kg dozunda uygulananlarda uygulamanın 7.gününden sonra koordinasyon bozukluğu,şiddetli diare ve iştah kaybı tespit etmişlerdir.

Kerr ve ark.(43) iki hafta önce organik fosforlu bir insektisidle zehirlenen sığırlarda ataksi ve gerginlik gözlediklerini belirtirken,sığırlara minimal letal dozda(125 mg/kg) oral olarak malathion veren Gupta(32) 15-20 dakika içinde zehirlenme semptomlarının görüldüğünü ve 40-60 dakikada ise şiddetli titrete ve konvulzyonların ortaya çıktığını belirtmektedir.

Amerikan bildircınlarına 0,375,1,2,ve 3 mg/kg dozunda metil parathion veren Rattner ve ark.(70) sadece 2 ve 3 mg/kg dozunda verilenlerde ataksi,parasiz ve anormal duruş pozisyonlarını gözlediklerini belirtirken,Brown ve ark.(15) tavuklara 250 mg/kg dozda oral olarak malathion vermişler ve 60 dakika içinde diare,lakrimasyon,bronşial sekresyon ve kas zayıflığı gözlemişlerdir.

Hooser ve ark.(39) kedilere 40 mg/kg dozunda kloropirifos vermişler ve belirgin semptomlar olarak kas titremeleri ve ılımlı ataksi gördüklerini fakat bu dozda ölüm görülmediğini,50 mg/kg dozunda ise aşırı salivasyon,şiddetli kas titremeleri,konvulzyonlar ve 4,5 saat sonrada ölümün meydana geldiğini bildirmekte-

dirler.

Gibson ve ark.(30) terbufos verilen ratlarda kas fassikülasyonu, şiddetli depresyon, eksoftalmus ve salivasyon gözlemiştirler. Qadri ve ark.(68) organik fosforlu bileşiklerle subakut olarak zehirlenen ratlarda sadece salivasyon gözlediğini bildirmektedir. Subletal dozda ratlara soman veren Gupta ve ark.(34) salivasyon, kas fassikülasyonu ve şiddetli tremorların 5-15 dakika içinde gözlediklerini, semptomların 20-30 dakika içinde şiddetlendiğini ve 4-6 saat sürdüğünü ve sonra hafiflediğini belirtmektedirler. Patterson ve ark.(65) s.c. olarak ratlara DFP vermişler salivasyon, lakrimasyon, ürinasyon ve parmak titremelerini 5-7 dakikada, kas fassukilasyonunu 10-30 dakika arasında ve bu semptomların 4 saat sürdüğünü gözlemişlerdir.

İnsanlarda organik fosforlu bileşiklerle zehirlenmelerin başlıca belirtileri, genel bir düşkünlük, görme bulanıklığı, baş ağrısı ve mide bulantısı ile başlar bunu diare, aşırı salivasyon, terleme, el ve ayak uçlarında titreme ve solunum güçlüğü ayrıca syanoz, koma ve konvulzyon takip eder (29,57,85).

Organik fosforlu bileşiklerle zehirlenmelerden meydana gelen ölümlerde her ne kadar bütün semptomların payı varsada ölümlerin başlıca sebepleri akut solunum yetersizliği, kan basıncının düşmesi ve kalp blokajıdır. Solunum yetersizliğine, solunum merkezinin depresyonu, solunum kaslarının ve diyaframının paralizleri, sekresyonların bronşiollede aşırı derecede birikimi ve bronş spazmının yol açtığı bildirilmektedir(7, 84). Ölüm, organik fosforlu bileşiğin türüne, dozuna ve verilmiş yoluna bağlı olarak 5 dakikayla 24 saat içinde meydana gelmektedir(17). Gupta(32) ise bileşik letal dozda alınmışsa ölümün 2-4 saatler arasında şekillenebileceğini belirtmektedir.

Hooser ve ark.(39) 50 mg/kg kloropirifos uygulanmış kedinin 4,5 saat içinde öldüğünü bildirmektedir.Mohammed ve ark.(55) 1200 mg/kg reldan verilmiş keçilerin 1-16 saat arasında,600 mg/kg/gün uygulanan keçilerin 2 gün içinde öldüğünü tespit etmişlerdir.

2.1.8. Organik Fosforlu Bileşiklerin Kronik Toksisiteleri:

Bazı organik fosforlu bileşiklerin küçük miktarlarına uzun süre uygulanması kronik neurotoksisitenin şekillenmesine neden olduğu bildirilmektedir (2,9, 41,59).Organik fosforlu bileşiklerin geçiken neurotoksisiteye neden olduğu 1930 lu yılların başında tuberkulozlu hastalarda kullanılan fosforokreozotun paralize neden olduğunun farkına varılmasıyla anlaşılmıştır(9).

Geçiken neurotoksisite adı verilen kronik zehirlenme,hayvanların ve insanların organik fosforlu bileşiklerin az miktarlarına uzun süre maruz kalmaları ve şiddetli olmayan zehirlenmelerin atropinle bazı belirtilerinin giderilmesi sonucu şekillenmektedir(9,41,59).Genellikle eklemlerde hissizlik,sızlama,bitkinlik yada bacak kaslarında kramp benzeri ağrılarla ortaya çıkmaktadır,bu durum ilerleyerek zafiyet,ayak düşmesiyle karakterize paraliz yada yürüyüşte sendelemeye sonuçlanmaktadır.Belirtiler uzun süre devam etmekte ve bazen yıllara varabilen periyotta düzelmeler görülmekle birlikte hastada bazı zayıflıklar kalıcı olmaktadır(9).

Organik fosforlu bileşiklerin hepsi geçiken neurotoksisiteye neden olmamaktadır.Geçiken neurotoksisiteye neden olan organik fosforlu bileşikler;DFP,halokson,fenitrothion,diklorvos,leptofos,daha çok soğutucu,yangın söndürücü,plastik sanayinde,yağ aditif ve motor yağı olarak kullanılan trietil,trialkil

ve alkilfenil fosfatlar, butifos, zytron, isofenfos, klorofos, kloropirifos, mipafoks, triklorofen.

Neurotoksisiteye neden olan organik fosforlu bileşikler neurotoksisite potansiyali bakımından büyükten küçüğe doğru: Fosforofluoridatlar, fosfonofluorodatlar, fosforodiamidofluoridatlar, fosforomidofluorodatlar, fosfatlar, fosfothrihiatlar ve fosfitler.

Geçiken neurotoksisitede lezyonlar motor sinir aksonlarında dejenerasyonla karakterizedir(9,54). Organik fosforlu bileşiklerin geçiken neurotoksisite mekanizması henüz tam olarak bilinmemekle birlikte değişik görüşler ileri sürülmektedir(1,2,9,60).

2.1.9. Organik Fosforlu Bileşiklerin Diğer Yan Etkileri:

Organik fosforlu bileşiklerin belirtilen akut ve kronik etkilerinden başka diğer yan etkileride bildirilmektedir(1,10,

79,80,). Organik fosforuların embriyotoksik etkisi olduğu belirtilmektedir(10,22,79,80). Organik fosforlu bileşikler myopatilere neden olabilmektedir ki bu iskelet kaslarının bir nekrozudur ve akut zehirlenmelerde de görülebilir(12). İskelet kaslarının nekrozu kaslardaki asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonunun sonucu olarak meydana gelen metabolik bozukluklar ve şiddetli fassukilasyonların ve kanamaların sekonder sonucu olarak meydana gelir(12). Bu olay akut zehirlenme süresince solunum kaslarının yetersizliğine katkıda bulunur.

Diazinon, methiodofos, fosfamidon, mevinfos, diklorvos ve parathion başta olmak üzere 30 a yakın organik fosforlu bileşiğin teratojenik etkileri vardır(12). Bu bileşikler yumurta içine enjekte edildiği zaman civcivlerde deformasyona neden olmaktadır ki buna asetilkolinesetarzın inhibisyonu değil, NAD(nikotinamid adenin dinukleotid) konsantrasyonundaki azalma neden gösterilmektedir(12).

Adrenal korteksten kateşolaminlerin serbest bırakılmasına ve ticari preparatları da immun sistemin depresyonuna neden olmaktadır(12).

2.1.10. Organik Fosforlu Bileşiklerle Zehirlenmelerde Post-mortem Bulgular:

Organik fosforlu bileşiklerle zehirlenmelerde ölüm çok çabuk meydana geldiğinden postmortem bulguların spesifik olmadığı ve aşağıda belirtilen bulguların görülebileceği bildirilmektedir(2, 17, 19, 55, 56).

Organik fosforlu bileşiğın alınmasından bir kaç saat sonra şekillenen ölümlerde akciğer ödemi, kalpte konjesyon, syanoz, agonal hemoraji, iskelet kaslarında ve diğer organlarda hemoraji, beyin ve değişik organlarda ödem ve konjesyon, rumende gaz birikimi ve kaslarda nekroz görülebilir. Ayrıca sığırlarda gastro-intestinal kanallarda subserozal kanamalar, dalak, böbrek ve idrar kesesinde konjesyon ve kanamalar; koyun ve keçilerde de benzer semptomlar gözlenebilir. Geçiken neurotoksisite gelişmişse periferik ve spinal motor sinir aksonlarında dejenerasyon ve demyelinisasyon, ayrıca myelin kaybıda meydana gelmektedir. Geçiken neurotoksisite belirtileri özellikle siatik sinirde daha belirgindir.

2.1.11. Organik Fosforlu Bileşiklerle Zehirlenmelerin Teşhisi:

Organik fosforlu bileşiklerin neden olduğu zehirlenmeler diğer kolinesteraz inhibitörleriyle meydana gelen zehirlenmelerle karıştığından teşhisde dikkatli olunması gerekir.

Organik fosforlu bileşiklerle zehirlenmelerin teşhisi, klinik bulgular, doğru bir anemnez ve labaratuvar teşhisleriyle yapılabilir. Labaratuvar testlerinin yapılamadığı şartlarda klinik bulgularla, anemnezle ve zehirlenmeye neden olan bileşi-

şığın tesbiti ile yapılabilir. Değişik ticari isim taşıyan birçok organik fosforlu bileşikler piyasada yaygın şekilde bulunduğundan bunları isim olarak akılda tutmak mümkün değildir, ancak bileşiğin kimyasal isimlendirilmesinde fosforik asit türevlerinin bulunması teşhise yardımcı olur.

En doğru teşhisin, eritrosit, plasma, beyin ve değişik organlardaki asetilkolinesteraz aktivasyonlarının tayiniyle yapılacağı belirtilmektedir (2,11, 29,31,57). Organik fosforlu bileşiklerle zehirlenmelerde asetilkolinesteraz aktivitesinin tayini için ruminant ve ratlarda eritrosit, insan, köpek ve kedide plasma, kuşlarda ise beyin asetilkolinesterazının ele alınmasının uygun olacağı bildirilmektedir (2,34,39,40,44,49,70,83). Ölen hayvanlar üzerinde ise çeşitli doku ve sıvılarda organik fosforlu bileşiğin tesbitiyle de teşhis yapılabilir (18,83).

2.1.12. Organik Fosforlu Bileşiklerle Zehirlenmelerin Tedavisi:

Organik fosforlu bileşiklerle zehirlenmelerin genel tedavi yöntemi, muskarinik etkileri ortadan kaldırmak için atropin sülfat, enzim reaktivatörü olarak oksimler ve destekleyici sağıtım olarak multiple vitamin, elektrolit sıvılar ve mineral yağların uygulanması şeklindedir (2,31,84,85).

Değişik araştırmacılar alışlagelmiş bu tedavi yönteminin dışında bazı değişik uygulamaların olumlu sonuç verdiğini belirtmektedirler (6,13,32,38,43,78).

Gupta (32) minimal letal dozda malathion verdiği sığırları, atropin, diazepam, 2PAM, atropin+2PAM ve diazepam+atropin vererek tedavi etmeyi denemiştir. Araştırmacı atropinin tek başına kullanıldığı hayvanlarda kas fassikülasyonunun kalıcı olduğunu, diazepam ve 2PAM ın tek başına kullanıldığı hayvanların 3-5 saat içinde öldüğünü buna karşılık atropin+2PAM ile tedavi edilen

hayvanlarda bütün semptomların 5-15 dakika içinde kaybolduğunu, atropin+ diazepam verilen hayvanlarda da semptomların ortadan kalktığını fakat hayvanların 0,5-2 saat sedasyon halinde kaldığını gözlemiştir.

Hapke(38) ,atropin+oksim kombinasyonuna kas gevşetici (diazem) ve gangliyon bloke edicilerin ilave edilmesinin uygun olduğunu ileri sürmektedir.Aynı araştırmacı(38),diüretik tıbbi kömür ve salisilik sürgütlerin verilmesinin,suni solunum yaptırılmasının,şok ve asidoz tedavisi yapılmasının da yararlı olacağını bildirmektedir.

Aynı yaş ve cinsiyetteki 6 şar keçi bulunan 3 gruba hayvana oral yolla 200 mg/kg dozunda malathion veren Singh ve ark. (78) her bir gruba klinik semptomların ortaya çıkmasından sonra farklı tedavi yöntemleri uygulamışlardır. Atropin ve diasetilmonoksim verilen I.grubdaki hayvanların 6 nin öldüğünü,I.gruba ilave olarak koramin verilen II.grubdaki hayvanların 3 nün öldüğünü,II.grubdaki kullanılan ilaçlara ilaveten % 20 lik $MgSO_4$ çözeltisi uygulanan III.grubdaki hayvanların 2 nin öldüğünü ve malathion zehirlenmesine karşı en iyi sağıtımın atropin+ diasetilmonoksim+koramin+ $MgSO_4$ kombinasyonu olduğunu belirtmiştir.

Boskovic ve ark.(13),oksim,atropin,benactyzine,d-tubokürarin ve heksametanyumun tek başına farelerde soman zehirlenmesini tedavi etmediğini,iki kolinitiğin kombinasyonu(atropin+ d-tubokürarin,atropin+heksametanyum) soman toksisitesinin düşmesine neden olduğunu,bu iki kolinitiğin kombinasyonuna oksimlerin ilave edilmesiyle koruyucu etkinin arttığını tespit etmişlerdir.

Clemans ve ark.(20) ve Mohammed ve ark.(54),difenhidra-

minin organik fosforlu bileşiklerin neden olduğu neuromuskuler zayıflıkta etkili olabileceğini bildirmektedirler.

Kerr ve ark.(43), organik fosforlu bileşiklerle zehirlenmelerde asetilkolinesteraz takviyesi için kan nakli denemiş fakat başarılı olmadığını gözlemiştir, ancak Pach ve ark.(64), insanlarda ciddi durumlarda kan naklinin yararlı olduğunu ileri sürmektedirler.

Aytuğ ve ark.(6), organik fosforlu bileşiklerle zehirlenmelere karşı atropin+buskoben+mekamilamin+toksogonin kombinasyonundan iyi sonuç aldıklarını bildirmektedirler.

Patterson ve ark.(65), d-tubokürarin ve atropinin iskelet kası lezyonlarını ratlarda önlediğini belirtmektedirler. Lekeux ve ark.(50) ise atropinin pulmoner bozuklukları ortadan kaldırdığını belirtmektedirler.

Oksimlerin, triklorofenle zehirlenmelerde ilk 6 saat içinde etkili olabildiğini, koumafos ile zehirlenmelerde ise 24 saat sonra da etkili olabileceğini belirten Hansen ve ark.(37) na karşın Hapke(38) organik fosforlu bileşiklerle enzim arasındaki bağın kuvvetlenmesinden dolayı oksimlerin 24 saatten sonra etkisiz olduğunu, ayrıca malathion, schradan, diazinon, triklorofen, formothion, endotion la zehirlenmelerde oksimlerin az etkili olduğunu bildirmektedir. Mosha ve ark.(58), ise oksimlerin 72 saat sonra çok az etkili olduğunu belirtmektedir.

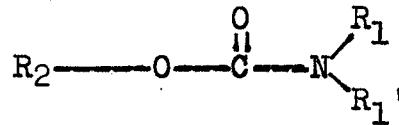
2.2. Karbamat Grubu İnkstisidler:

Karbamatlı bileşikler de organik fosforlu bileşikler gibi zirai mücadelede ve Veteriner Hekimlikte yaygın olarak kullanılmaktadır.

Afrika'da yerli halk tarafından kullanılan kalabar bitkisi (*Physostigma venosum*) araştırmacıların dikkatini çekmiş daha sonra bu bitkilerden fizostigmin elde edilerek antikolinesteraz etkisi belirlenmiştir. Daha sonraki yıllarda bu alkoliyete benzer N-metilkarbamatlar sentezlenmiştir. Bu bileşiğin DDT ye dirençli insektlere etkili olduğu belirlendikten sonra 1950 li yıllarda daha etkili N-metilkarbamatlar sentezlenmiştir. 1957 yılında karbaril adı altında piyasaya sürülen l-naftil N-metilkarbamatın organik fosforlu bileşiklerden daha güvenilir olduğunun anlaşılmasıyla kullanılması süratle yaygınlaşmıştır. Bugün de çeşitli karbamatlı bileşikler yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.2.1. Karbamat Grubu İnkstisidlerin Kimyasal Yapıları ve Genel Özellikleri:

Karbamat grubu inkstisidlerin genel formülleri aşağıda gösterildiği gibidir.



Genel formüllerinde gösterilen R_1 , R'_1 ve R_2 köklerine değişik radikallerin girmesiyle inkstisid, fungusid, herbisid ve nematosid etkili başlıca iki grup elde edilmektedir.

I-N-Metilkarbamatlar:

a-Aromatik veya heterosiklik N-metilkarbamatlar: Karbaril, karbofuran, baygon, promikarb, dioksakarb ve methiokarb.

b-Alifatik S-N metilkarbamatlar:Aldikarb ve methomil.

II-N-N-Dimetilkarbamatlar:

Pirimikarb, aminokarb, butukarb, isodan, zektran, tranid ve mobam.

Karbamatların organik fosforularla aynı amaç için kullanıldığı ve genel özelliklerinin aynı olduğu bildirilmektedir (31,48,73,84).Ancak karbamat grubu bir bileşik olan imidokarbın tropikal ülkelerde anaplazmosiz ve babesiosiz tedavisinde de kullanıldığı belirtilmektedir(5).

2.2.2. Karbamat Grubu İnsektisidlerin Emilimi ve Etki Mekanizması:

Karbamatlı bileşikler, deriden, gastro-intestinal kanaldan, akciğer ve mukozalardan emilirler.Karbamatlı bileşiklerin gastro-intestinal kanaldan tamamına yakın oranda absorbe edildiği bildirilmektedir(23).Karbamat grubu insektisidlerle organik fosforlu bileşiklerin etki mekanizmalarının aynı olduğu yani asetilkolinesteraz inhibitörü olduğu, ancak inhibisyon süresinin organik fosforularınkinden daha kısa sürdüğü ve bu yüzden reversibl asetilkolinesteraz inhibitörü denildiği bilinmektedir (16,25,27,28,29,57,63,71,73,85).

2.2.3. Karbamat Grubu ve Organik Fosforlu İnsektisidler Arasındaki Farklar:

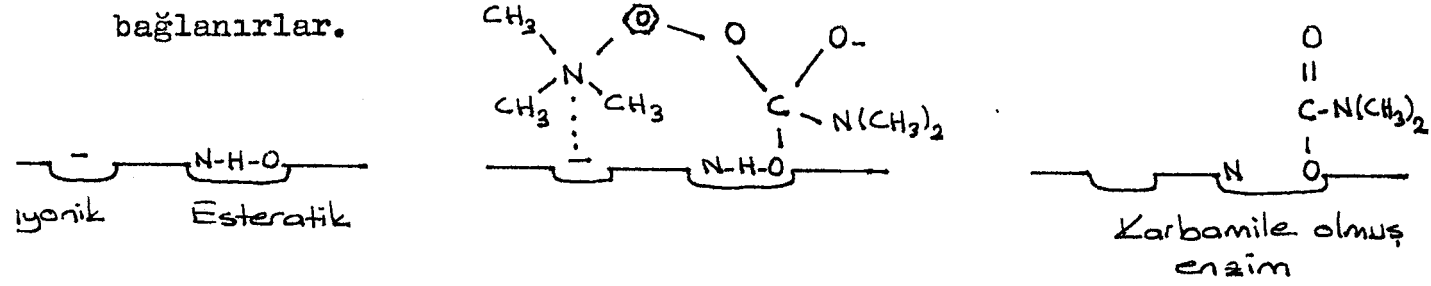
Karbamat grubu ve organik fosforlu insektisidler arasında bazı farklılıklar olduğu belirtilmektedir (14,29,69,73,84).

Bunlar:

1-Organik fosforlu bileşikler enzimi fosforilasyona uğrattırken, karbamatlar karbamilasyona uğrattırılar.

2-Organik fosforular enzimin sadece esteratik noktasına bağlanırken, karbamatlar hem esteratik ve hem de anyonik noktasına

bağlanırlar.



3-Karbamile olmuş enzim kompleksinin fosforilasyona uğrayan enzim kompleksinden daha az stabil olduğu bildirilmektedir(12, 31,69).Karbamile olmuş enzim kendi kendine hidrolize olabilir, ancak fizyolojik olandan daha uzun sürede gerçekleşmektedir. Bu yüzden karbamatlar reversibl antikolinesteraz inhibitörleri olarak isimlendirilirken, fosforlular irreversibl olarak isimlendirilirler.

4-Karbamatlarla zehirlenmelerin semptomları, organik fosforlularinkine göre daha erken ortaya çıkar ve daha kısa sürer(57). Karbarilin uzun etkili bir karbamat bileşiği olduğu ve semptomların yaklaşık 6-8 saat sürdüğü belirtilmektedir(57).

5-Karbamatların s.s.s.ne bağlı semptomların şiddeti organik fosforlularinkinden daha zayıftır(57).S. S.S. nin fonksiyon bozukluklarının ve kas zayıflığı belirtilerinin ortaya çıkması için yeterli miktarda karbamatlı bileşik zehirlenme durumlarında genellikle alınmadığından bu semptomların pek görülemeyeceği bildirilmektedir(12,84).

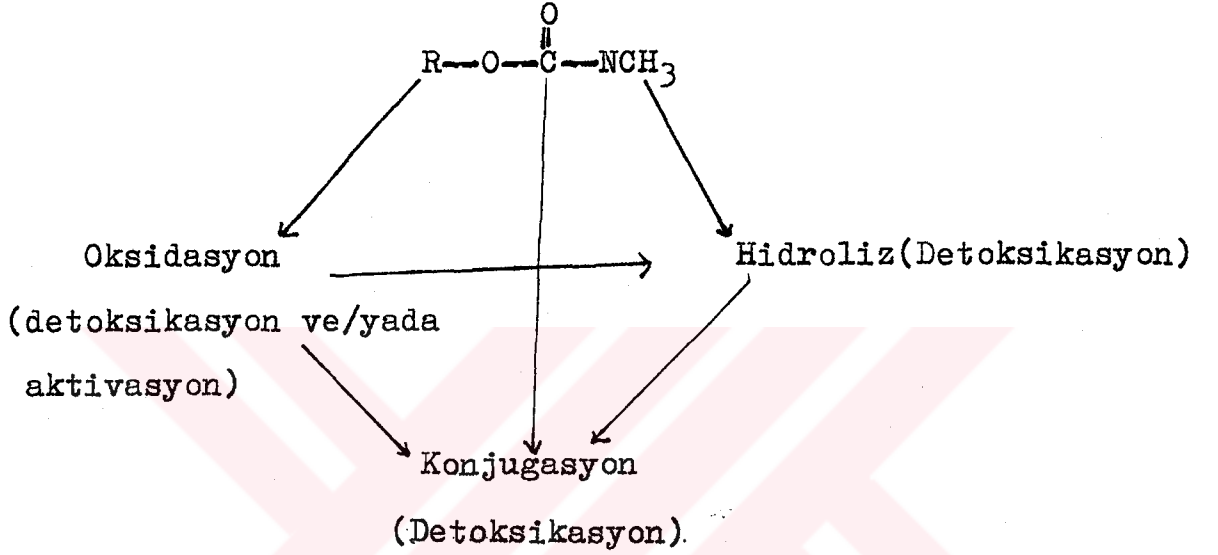
6-Yüksek toksisiteye sahip karbamatlar hariç(temik, lannat) terapötik indeksleri organik fosforlulardan daha geniştir(57).

Karbamat grubu insektisidler asetilkolinesteraz haricinde pseudokolinesteraz enziminin inhibisyonuna da neden olmaktadır (31,84).Organik fosforlu bileşiklerde olduğu gibi karbamatlarla zehirlenmelerin belirtilerinin ortaya çıkması için asetilkolinesterazın belli oranda inaktive edilmesi gerekmektedir.

2.2.4. Karbamat Grubu İsektisidlerin Metabolizması ve Atılımı:

Karbamatlar insan ve hayvan vucudunda çabuk metabolize olduklarından her hangi bir dokuda akümüle olmazlar(23,31,73).

Hayvanlarda karbamat insektisidler için genel metabolik yol aşağıda ki gibi şematize edilebilir.



Karbamatlar memeli vucudunda hidroliz, N-dealkilasyon, O-dealkilasyon ve S-dealkilasyon olmak üzere başlıca dört yolla metabolize olurlar. Karaciğer mikrozomal enzimleri bileşiğın alınmasından sonra bir kaç saat içinde karbamatları yıkımlarlar. Karbamatlar hayvan ve insanlarda olduğu gibi bitkilerde de miks fonksiyonlu oksidazlarca oksidasyona uğratıldığı bildirilmektedir(23,27). Karbamatlı bileşiklerden aldikarb ve methiokarb oksidasyona çok duyarlıdır. Karbamat insektisidlerin memelilerdeki metabolizmasınının her zaman bir detoksikasyon reaksiyonu ile sonuçlanamayabildiği bazen toksik metabolitlerin oluşumuna da yol açabildikleri bildirilmektedir(14,27,73). Bu toksik metabolitlere aldikarb sulfoksid, N-dimetil, N-metil ve N-formil zektan örnek olarak verilebilir. Karbamatların sulfoksid ve sulfon

metabolitleri de absorpsiyona uğrar. Karbamat bileşikler içinde en toksik olan aldikarb metabolize olurken hem karbamat esterleri hidrolize olur ve hem de sülfür grubu sülfoksid ve sülfon türevlerine oksitlenirler, bu türevler aldikarbın aktif metabolitleridir(73). Aldikarb ve metabolitlerinin entero-hepatik siklusa girdiği bildirilmektedir(73).

Karbaril, esterazlar ve miks fonksiyonlu enzimlerce oksidasyona uğratıldığı ve naftil-N-metilkarbamat glukorinid, naftil sülfat ve naftil glukorinid metabolitlerine dönüştüğü belirtilmektedir(14).

Memelilere verilen karbamatların tamamen 24 saat içinde atıldığı ve iz miktarlarına idrarda rastlanıldığı bildirilmektedir(14,23). Holştain sığırlara verilen aldikarbın % 92 nin idrarla, % 3 nün feçesle ve % 1 nin sütle ayrıca % 1 ninde solunum CO₂ ile atıldığı tespit edilmiştir(73). Karbamatların uygulamanın ilk 24 saati içinde % 80-90 oranında idrarla atıldığı görüşü yaygındır (14,23,73,84). Karbarille yapılan bir çalışmada da doğrudan elimine edilmediği bildirilmektedir(14). Karbamatlar oksidatif metabolizmaya uğradığında metabolitlerinin çoğu glukorinitler, sülfatlar yada amina asitlerle konjuge olur ve safra yada idrarla atılırlar.

Parathion gibi bazı organik fosforlu bileşikler karaciğer mikrozomal enzimlerince aktif hale getirilir, fakat hiç bir karbamat türevi aktivasyon için vucutta enzime ihtiyaç duymazlar yani direkt etkilidirler ve bu yüzden karbamatların çok genç hayvanlara uygulanmasının sakıncalı olduğu bildirilmektedir (31).

Karbamatların plasentayı geçerek fötusun asetilkolinesterazını da deprese ettiği belirtilmektedir(12,31).

Karbamatların LD₅₀ değerleri türlere göre değişmektedir, bu değişikliğin nedeni türlerdeki metabolizmaya bağlanmaktadır (73).

Karbamatların insanlardaki metabolizması hakkında bilgi azdır. Fakat insanlarda in vitro çalışmalarda naftol hidrolizi insan plasmasında gerçekleşmiş, oksidatif metabolizma insan karaciğer biopsi örnekleriyle deneysel olarak gerçekleştirilmiştir (57).

2.2.5. Karbamat Grubu İnsektisidlerin Toksisitesi:

Karbamatlı bileşiklerin toksisitesi üzerine etkili olan faktörler genel olarak, 2.1.5. de belirtilen organik fosforlu bileşiklerin toksisitesine etki eden faktörler gibidir. Bununla birlikte karbamatların kendi aralarında toksisite yönünden farklılıklar bildirilmektedir (57).

Aldikarb, methomil, karbofuran, aminokarb ve dimetilan yüksek toksisiteli; promekarb, methiokarb, propoksur, primikarb ve karbaril düşük toksisiteli olarak nitelendirilmektedir. Genellikle zirai mücadelede kullanılan yüksek toksisiteye sahip bileşiklerin LD₅₀ si ratlarda 50 mg/kg dan azdır. Ev ve veteriner hekimlikte kullanım için uygun olan düşük toksisiteli bileşiklerin LD₅₀ değeri 50 mg/kg dan büyüktür.

Nagvi ve ark. (61), karbarilin deniz balığında LD₅₀ dozunun 204 mg/L olarak bildirmekte dirler. Karbamatların bütün hayvanlar için LD₅₀ değeri bilinmemektedir, fakat bu değer hayvanlar için 100 mg/kg ın üstünde olduğu düşünülmektedir (12,84).

Yüksek toksisiteye sahip olan aldikarb ve karbofuranın kesinlikle hayvanlara uygulanmaması gerekir. Yüksek toksisiteye sahip aldikarbın bahçecilikte kullanılmasına izin verilmemiştir, eğer kullanılırsa, aldikarb çevre şartlarına kısmen dayanıklı

olduğundan meyva ve sebzelerin uygulamadan ancak 12 hafta sonra tüketimde kullanılmalıdır.

Yeşil alanlarda fungusid olarak kullanılan metalik(Fe, Zn, Mn) dithiokarbamatlar kısmen nontoksiktir ve asetilkolinesteraz enzimi üzerinde etkisizdirler (84).

Glukuronidasyonla ilaçları elimine yeteneği zayıf olan kediler karbamatlara en duyarlı hayvanlardır.

Balıklar üzerinde yapılan bir çalışmada(74), 3 kısım karbaril 1 kısım fenthoat kombinasyonunun belirgin derecede, 1:1 oranında orta düzeyde bir sinerjizmaya, ve 1:3 oranındaki kombinasyonunun ise orta düzeyde bir antagonizmaya yol açtığı belirtilmektedir.

2.2.6. Karbamatlı İnsektisidlerle Zehirlenmelerde Gözlenebilen Semptomlar:

Karbamatlılarla zehirlenmelerde gözlenen klinik semptomların organik fosforlularinkine çok benzediği, fakat semptomların çabuk ortaya çıktığı ve kısa sürdüğü belirtilmektedir(31, 52, 72, 73, 84, 85). Semptomların, bileşiğin oral alınımını takiben bir kaç dakika sonra başladığı ve 3,5 saatte tamamen kaybolduğu bildirilmektedir(33, 57). Organik fosforlularla zehirlenmelerde gözlenen s.s.s.ne bağlı semptomların karbamatlarla zehirlenmelerde gözlenemeyeceği veya çok zayıf olduğu belirtilmektedir (12).

Belirtilen akut toksisiteleri yanında karbamatların ve özellikle thiokarbamatların kronik toksisiteleride vardır(14, 25, 73). Fakat bunun asetilkolinesteraz inhibisyonuyla ilişkili olmadığı belirtilmektedir(14, 25, 73).

Karbofuran uygulanan tarlaların civarında yaşayan kuşlarda paraliz görüldüğü, kuşların ne uçabildiği nede yürüyebildiği

gözlenmiştir(8).

Karbamatlarla zehirlenmelerde ölümün çok çabuk şekillendiği, ancak ölümün meydana gelebilmesi için yüksek dozlarda alınması gerektiği belirtilmektedir(57).

2.2.7. Karbamat Grubu İnsektisidlerin Diğer Yan Etkileri:

Karbarilin embriyotoksik etkisi(75,81) ve köpeklerde teratojenik olabileceği bildirilmektedir(31). Karbaril, karbofuran ve meobalin tavuk embriyolarında nikotinamid adenin dinucleotidin konsantrasyonunda azalmaya neden olduğu belirtilmektedir (31). Karbamatların heksabarbütalın metabolizmasını inhibe ederek etkisini uzattığı, yine anilin ve etilmorfinin üzerine etkili mikrozomal enzimlerin depresyonuna neden olduğu bildirilmektedir(14).

Hansen ve ark.(36) allilthiokarbamatların(diallet, triallet) 80 mg/kg dozunda günlük olarak uygulanmasının tavuklarda ağırlık kaybına, yumurta veriminde azalmaya, sinirsel bozukluklara, narkosiz ve ataksiye neden olduğunu ve geçiken neurotoksikiteyle sonuçlanmadığını gözlemişlerdir.

Aldikarbın metabolizması sırasında oluşan nitroz türevlerinin kanser riskini artırabileceği belirtilmektedir(73).

2.2.8. Karbamatlı İnsektisidlerle Zehirlenmelerde Postmortem Bulgular:

Genelde ölümün çabuk şekillenmesinden dolayı bulguların organik fosforlulardaki gibi nonspesifik olduğu, sadece ağız ve solunum kanalında sıvı birikimi, akciğerde ödem ve hemorajilerin görülebileceği belirtilmektedir (59,84).

Keçilerle yapılan bir çalışmada(5) postmortem bulgular olarak; kalpte konjesyon, dilatasyon, hemoraji, akciğerde, hemoraji, syanoz, karaciğerde, büyüme ve sarı lekeler, barsakta, mukoid deje-

nerasyon ve nekroz tespit edilmiştir.

İnsanlarda benzer otopsi bulgularını methomille intihar ederek ölen bir kadında Miyazaki(53) gözlemiştir.

2.2.9. Karbamat Grubu İnsektisidlerle Zehirlenmelerin Teşhisi:

Karbamat grubu insektisidlerle zehirlenmelerin teşhisi, 2.1.11. de organik fosforlular için belirtilen teşhis yöntemleriyle yapılabilir.

2.2.10. Karbamat Grubu İnsektisidlerle Zehirlenmelerin Tedavisi:

Karbamatlı bileşiklerle zehirlenmelerin tedavilerinde en etkili ilağın atropin sülfat olduğu bilinmektedir (19,31,47, 57,84).Şiddetli olmayan zehirlenmelerde atropin sülfat uygulamasının yeterli olduğu belirtilmektedir(4,47,57).

Kimmerle(46),yaptığı deneysel çalışmada karbamatlı insektisidlerle zehirlenmiş ratları,tetra etil amonyum klorid(TEAK), atropin sülfat,TEAK+atropin sülfat ilağ ve ilağ kombinasyonlarıyla tedaviye çalışmış,sonuçta en iyi sağıtımın yalnız atropin sülfatla olduğunu bildirmektedir.

Karbamatlarla zehirlenmelerde oksim preparatlarının kullanılamayacağı fikri yaygındır (19,31,57,84).Bununla birlikte oksim preparatlarının sadece karbarille zehirlenmelerde toksiteyi artırdığını,diğer karbamatlılarla zehirlenmelerde kullanılabileceği ileri sürülmektedir(29,47,62).Sevinle yapılan bir deneysel çalışmada(16) atropin verilen ratların yaşadığı,oksimlerin verildiği ratların ise öldüğü gözlenmiştir.

Thomas Jefferson Üniversitesi Hastanesine zehirlenmiş olarak getirilen 16 aylık bir çocuğa K vitamini,atropin ve 2PAM verilmiş çocuk 3 gün sonra iyileşmiş ve sonuçta çocuğun temikle zehirlendiği tespit edilmiştir(29).

Ayrıca çok toksik bir karbamatlı bileşik olan aldikarla zehirlenmede oksim ve atropinin birlikte kullanılmasıyla toksisitenin azaldığı gözlenmiştir(62).

Karbamatlarla zehirlenmelerde enzim çabuk rejenere olduğundan oksimlere ihtiyaç duyulmayabileceği ve karbarille zehirlenmelerde oksimlerin kontre-endike olduğu ve bu kontre-endikasyonun araştırıldığı belirtilmektedir(47,72).

Bir kaza raporunda(4) methi~~kar~~arla zehirlenmiş at da atropinin yeterli bir tedavi olduğu ancak destekleyici olarak ksilazin, Ca-glukonat ve mineral yağın yararlı olduğu bildirilmektedir. TEAK ise metalik bir karbamatlı olan zektranla zehirlenmede yararlı olduğu ileri sürülmektedir(46).

DeneySEL olarak karbarille zehirlenmiş domuzlarda diüretik ilaçların kullanılmasıyla karbarilin atımının arttığı ve hayvanın paresizden kurtulduğu gözlenmiştir(14).

Her ne kadar oksim preparatlarının karbamatlılarla zehirlenmelerde tedavi amacıyla kullanılma konusunda görüş ayrılığı varsada genel görüş; toksik ajan bilinmiyorsa, öldürücü güçteyse, bir miks zehirlenme varsa ve hasta atropinisazyona duyarlı ise akut zehirlenme vakalarında kullanılabileceği görüşündedir(29, 85).

3. Materyal ve Metod:

Çalışma beş aşamalı olarak yapılmıştır. Birinci aşama; organik fosforlu ve karbamatlı bileşik verilmiş fare ve rat grublarında klinik semptomların incelenmesi, ikinci aşama; organik fosforlu ve karbamatlı bileşik verilmiş rat grublarında eritrosit asetilkolinesteraz aktivitesinin tayini, üçüncü aşama; bu grup ilaçlarla zehirlenmelerde etkili ilaç ve ilaç kombinasyonlarının fareler üzerinde denenmesi, dördüncü aşama; farelerde etkili bulunan ilaç ve ilaç kombinasyonlarının ratlar üzerinde denenmesi, beşinci aşama; ratlar üzerinde etkili ilaç ve ilaç kombinasyonunun köpekler üzerinde denenmesi işlemleridir.

3.1. Materyal:

Hayvan Materyali: Hayvan materyali olarak Konya Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsü'nden teahmin edilen 216 adet beyaz fare, Ankara Hıfzısıhha Enstitüsü Serum Çiftliği'nden teahmin edilen 88 adet rat ve 16 adet köpek kullanılmıştır.

3.1.1. Araç ve Gereçler:

Spektrofotometre (Novaspec II LKB Biochrom)

Santrifüj (Hettich-Rotofix I)

Su banyosu

Fare rat kafesleri

Enjektör (1, 2, 5 ve 10 ml'lik)

Otomatik pipet (5, 10, 50 ve 100^{nl} lik)

Elektronik Hassas terazi (S-2000-ORFE)

Kefelî terazi

Santrifüj terazisi

Cam malzemeler

Baskül

3.1.2. Kimyasal Maddeler:

Acetylcholinesterase EC-124117(Boehringer)

Heparin(Novo-Industria A/S 25.000 Ü.İ/mlt)

Atropin sülfat(Vetaş Veteriner ve Tarım İlaçları A.Ş.)

Buscoban sol.: (0,2 mg/ml) 20 mg/ml lik buscoban ticari preparatından(Boehringer Ingelheim) 1 ml alınıp distile su ile 100 tamamlandı.

Toxogonin sol: (2,5 mg/ml) 250 mg/ml lik toxogonin ticari preparatından(Merck) 1 ml alınıp fizyoloji tuzlu su ile 100 tamamlandı.

Diazem sol.: (0,1 mg/ml) 5 mg/kg lik diazem ticari preparatından(Deva Holding A.Ş.) 2 ml alınıp 100 tamamlandı.

Uresemid sol.: (1 mg/ml) 20 mg/ml lik uresemid ticari preparatından(İ.E.Kimya evi A.Ş.) 5 ml alınıp distile su ile 100 tamamlandı.

Diazinon : (6 mg/ml) % 60 lik Neocidol ticari preparatından (Ciba-Geigy) 1 ml alınıp su ile 100 tamamlandı.

Propoksür: (10 mg/ml) 500 mg teknik propoksürün zeytinyağındaki süspansiyonu.

Fizyoloji tuzlu su: (% 0,9)

Distile su

Nötre zeytinyağ

Xylol(Merck)

3.2. Metod:

3.2.1. Klinik Semptomların İncelenmesi:

20 adet fare tartılarak iki gruba ayrıldı. Her bir grubdaki fareler ayrı ayrı kafeslere yerleştirildi. Birinci grubdaki farelere oral olarak 85mg/kg tek doz diazinon verildi. İkinci grubdaki farelere de oral olarak 35 mg/kg tek doz pro-

poksür verilerek her iki grup 72 saat gözlemede tutularak klinik semptomlar kayıt edildi.

Aynı sayıdaki ratlar farelerde olduğu gibi grublandırılarak aynı yol ve dozda diazinon ve propoksür verilerek klinik semptomlar kayıt edildi.

3.2.2. Eritrosit Asetilkolinesteraz Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi:

Eritrosit asetilkolinesteraz enzim aktivitesi hem diazinon ve hemde propoksür verilen ratlarda ölçüldü.

3.2.2.1. Diazinon Verilen Ratlarda Eritrosit Asetilkolinesteraz Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi:

Ratlara, Tomokuni ve ark.(83) verdiği gibi i.p.olarak diazinondan 85 mg/kg tek doz olarak verildi.

İlaç verilmiş ratlar ayrı ayrı kafeslere yerleştirildi. Kan alma zamanları 0.(ilaç vermeden önce),1.,2.,3.,6.,24. saatlerde ve ölüm anında olarak planlanmasına karşı, ratların 6.-9. saatler arasında ölmesinden dolayı 24. saatte kan alınamamıştır.

Kan Alma: Ratların kuyrukları kafes dışına alınarak ksilol ile temizlendi ve 1 ml lik enjektörle kuyruk veninden 0,5 ml kan, heparinli 5 ml lik santrifüj tüplerine alındı.

Eritrosit Ayırımı ve Hemolizi: Abernethy ve ark.(3) gibi heparinli kan üzerine eşit miktarda % 0,9 luk fizyolojik tuzlu su ilave ederek 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Bu işlem iki kez tekrarlandı. Üstteki kısım atıldı. Yıkanmış olan eritrositin 20 mikrolitresi 3 mililitre distile suda hemoliz edildi.

Enzim Aktivitesinin Ölçümü: Ölçüm için Boehringer markalı 124117 kodlu aetylcholinesterase enzim kiti kullanıldı.

Enzim kitinin prospektüsünde belirtildiği gibi 1.madde (phosphate buffer 5,5-dithiobis(nitrobenzoic) asit) 100 mili-

litre distile suda çözdürülerek 1.solvent,2.maddesi(acetylthiocholine iodide) 3 mililitre distile suda çözdürülerek 2.solvent hazırlardı.Bu solventler kahverenkli kapaklı şişelere konarak 25°C lik su banyosunda tutuldu.

405 nm da 1 cm kuvette havaya karşı okundu,sonra kuvete 1.solventten 1,5 mililitre,numuneden 10 mikrolitre ve 2.solventten 50 mikrolitre katılarak 405 nm da 90 saniyede değişim tespit edilerek asetilkolinesteraz enzim aktivitesi U/l cinsinden tayin edildi.

3.2.2.2. Propoksür Verilen Ratlarda Eritrosit Asetilkolinesteraz Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi:

Elimizde propoksürün mevcut i.p. dozu bulunmadığından rat grupları üzerinde çalışma yaparak ratlarda 6 saatin üzerinde yaşamasına müsade edecek doz tespit edildi. Bu denemenin sonunda 28 mg/kg dozu bulundu.

Ratlara i.p.olarak tek doz propoksür uygulandı ve ratlar tek tek kafeslere yerleştirildi.Diazinonda ki gibi asetilkolinesteraz enzim aktivitesi ölçüldü.

3.2.3. Farelerde Tedavi Denemeleri:

3.2.3.1. Diazinonla Zehirlenen Farelerde Tedavi Denemesi:

Önce farelerde i.p.letal doz çalışması yapıldı.6 fareye i.p,olarak 85 mg/kg dozunda diazinon verildi,sonuçta farelerin ilk yarım saat içinde öldükleri gözlemlendi.

Tedavi çalışması iki düzende yürütüldü.

- 1.Düzende 85 mg/kg dozunda diazinon i.p.verildi ve semptomların ortaya çıkmasından hemen sonra tedaviye başlandı.
- 2.Düzende 75 mg/kg dozunda diazinon i.p.olarak verildi ve diazinon verilmesinden 4 saat sonra tedaviye başlandı.

Tedavide denenen ilaç ve ilaç kombinasyonları:

1. Atropin sülfat
2. Buscoban
3. Atropin sülfat+Toxogonin
4. Buscoban+Toxogonin
5. Atropin sülfat+Toxogonin:Diazem
6. Buscoban+Toxogonin+Diazem
7. Atropin sülfat+Toxogonin+Diazem+Uresemid
8. Buscoban+Toxogonin+Diazem+Uresemid

İlaçların verilmiş yolları ve dozları:

Atropin sülfat:	İ.V., 5 mg/kg
Buscoban	: İ.V., 1 mg/kg
Toxogonin	: İ.V., 15 mg/kg
Diazem	: İ.M., 0,5 mg/kg
Uresemid	: İ.P., 5 mg/kg

Yukarıdaki ilaç ve ilaç kombinasyonları iki düzende de bir defa uygulanarak sonuçlar gözlenmiştir.

3.2.3.2. Propoksurla Zehirlenen Farelerde Tedavi Denemesi:

Farelerde i.p.letal doz çalışması yapıldı. 6 fare üzerinde yapılan çalışmada i.p.letal doz olarak 31 mg/kg propoksür verildiğinde farelerin ilk 15 dakikada öldüğü gözlemlendi.

Diazinondaki düzende yapıldı. 1. Düzende 31 mg/kg dozunda i.p.verilip semptomların başlamasına takiben tedavi yapıldı, 2. Düzende, ise 23 mg/kg dozunda i.p. verilip, propoksür verilmesinden iki saat sonra tedaviye başlandı.

Tedavide, diazinon için denenen ilaç ve ilaç kombinasyonları aynı doz ve yolda verilerek sonuçlar gözlemlendi.

3.2.4. Ratlarda Tedavi Denemeleri:

3.2.4.1. Diazinonla Zehirlenen Ratlarda Tedavi Denemesi:

6 rat üzerinde yapılan ön denemede 90 mg/kg dozunda i.p. olarak tek doz diazinon verilmesiyle ratların ilk 25 dakikada öldüğü gözlemlendi.

12 adet rat alınarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruba 90 mg/kg, ikinci gruba 80 mg/kg dozunda i.p. olarak diazinon verildi. Birinci grubdaki ratlarda tedaviye semptomlar başlayınca, ikinci grubada diazinon verilmesinden 4 saat sonra, farelerde başarılı bulunan 5. denemedeki ilaç kombinasyonları aynı doz ve yoldan bir kez uygulanarak sonuçlar gözlemlendi.

3.2.4.2. Propoksurla Zehirlenen Ratlarda Tedavi Denemesi:

6 rat üzerinde yapılan ön çalışmada 31 mg/kg dozunda propoksurun i.p. olarak verilmesiyle ratların ilk 15 dakikada ölümleri gözlemlendi.

12 rat alınarak iki gruba ayrıldı. Birinci grubdaki ratlara 31 mg/kg, ikinci grubdaki ratlara 23 mg/kg dozunda propoksur i.p. olarak verildi. Birinci grubdaki ratlarda tedaviye semptomlar başladıktan, ikinci grubada propoksur uygulanmasından 2 saat sonra, diazinon zehirlenmesinin detavisinde kullanılan ilaç kombinasyonu aynı doz ve yoldan uygulanarak sonuçlar gözlemlendi.

3.2.5. Köpeklerde Tedavi Denemeleri:

3.2.5.1. Diazinonla Zehirlenen Köpeklerde Tedavi Denemesi:

Köpekler için diazinona ait toksik doz hiç bir kaynakta bulunmadığından çeşitli doz denemeleri sonucunda 275 mg/kg oral diazinonun köpeklerde 4 saat içinde ölüme yol açtığı tespit edilmiştir.

6 adet köpeğe 275 mg/kg dozunda oral diazinon verilerek semptomların iyice ortaya çıkmasından sonra, atropin sülfat

(0,5 mg/kg, İ.V.)+Toxogonin(15 mg/kg, İ.V.)+diazem(0,5 mg/kg, İ.M.) ilaç kombinasyonu verilerek sonuçlar gözlemlendi.

3.2.5.2. Propoksurla Zehirlenen Köpeklerde Tedavi Denemesi:

Köpeklerde propoksür için hiç bir toksik değer bulunmadığından letal doz araştırması sonucunda 300 mg/kg oral propoksürün köpeklerde 2 saat içinde ölüme yol açtığı gözlemlenmiştir.

6 adet köpeğe 300 mg/kg dozunda oral olarak propoksür verilerek, semptomların şiddetlenmesinden sonra diazinon için denenilen tedavi şekli uygulanarak sonuçlar gözlemlendi.

4. Bulgular:

Deneysel olarak diäzinon ve propoksur verilerek akut zehirlenme oluşturulan fare ve ratlarda görölen klinik semptomlar tablo 3 ve 4 de, ratlarda zamana göre eritrosit asetilkolinesteraz(AChE) aktivitelerinin değişimleri ve inhibisyon oranları(%) tablo 5 de ve zamana göre değişim değerleri grafik 1 de verilmiştir.

Bu iki insektisidlerle oluşturulan akut zehirlenmelerin tedavileri ile ilgili elde edilen sonuçlar tablo 6,7,8,9,10 ve 11 de gösterilmiştir.

Tablo.3. Diazinon verilen(85 mg/kg-oral) fare ve ratlarda gözlenen klinik semptomlar

Semptomlar	Z a m a n (s a a t)							
	0	1/2	1	2	3	6	24	48
MUSKARİNİK ETKİLER	Bronşial spazm		++	++	+	+	+	
	Bronşial sek.		++	+++	+	+	+	
	Kusma		-	-	-	-	-	
	Salivasyon		++	+++	+	+		
	Terleme		-	-	-	-	-	
	Alinganlık		++	+	+			
	Defekasyon		++	+++	++	+	+	
	Urinasyon		+++	+++	++	+		
	Miosiz		++	+++	++	+	+	+
NİKOTİNİK ETKİLER	Seyirmeler		+	+++	+++	+	+	+
	Tonik spazm					+	+++	++
	Klonik spazm				++	++	+++	+
	Kas fibrilasyon			+	+	++	++	+
	Pelvik kol tit.		+	+++	++	++	+	
	Ataksi					+	+++	+
S.S.S. ETKİLER	Hareketsizlik					+	+	+++
	Yorgunluk					+	+	++
	döme.			+	+	++	+	
	Titreme		+	+	+++	+	+	+
	Yatma					+	+	++
	Ö L Ü M							+

+++ : Şiddetli
 ++ : Orta
 + : Hafif

Tablo.4. Propoksur verilen(35 mg/kg-oral) fare ve ratlarda gözlenen klinik semptomlar.

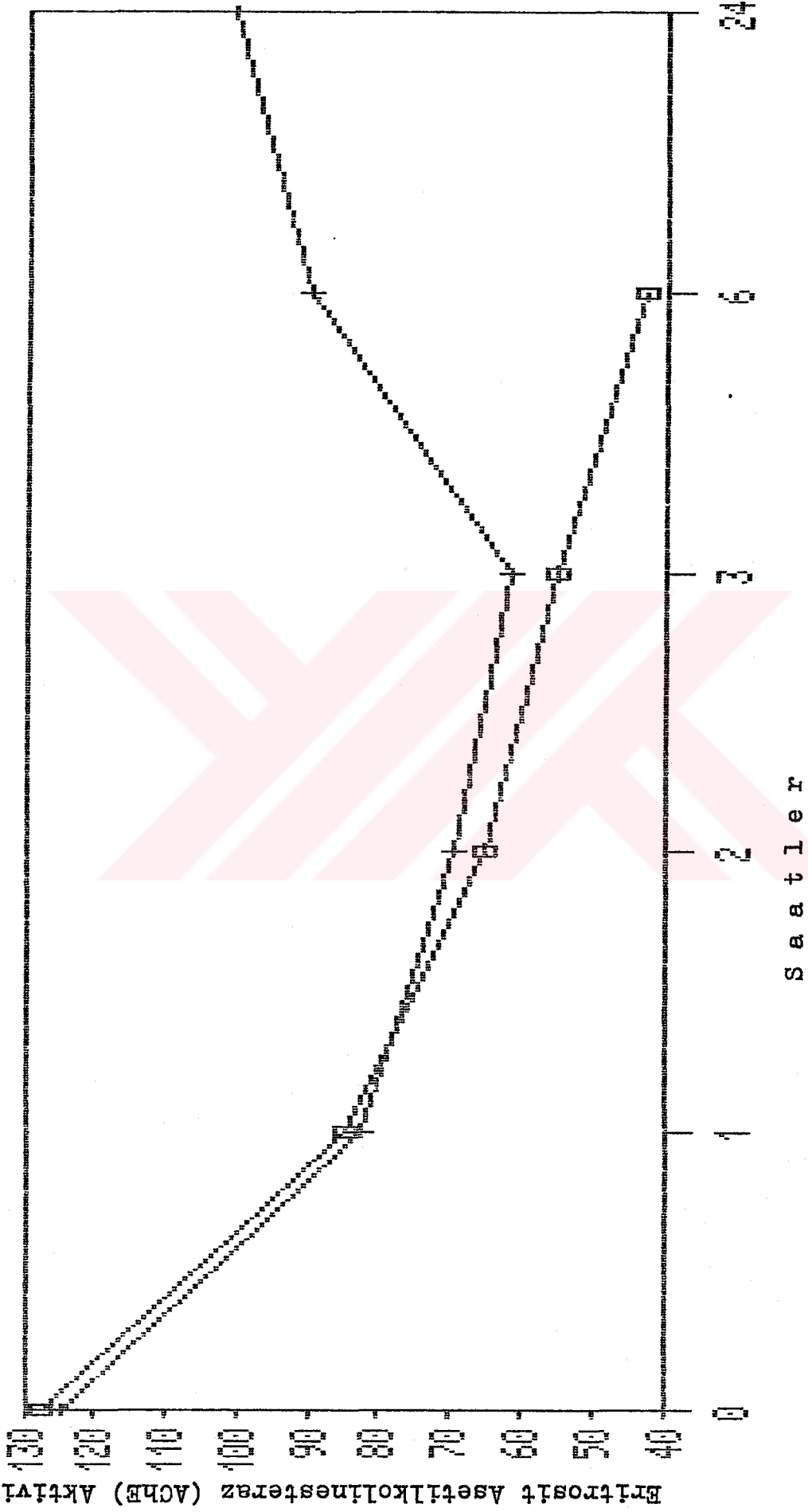
Semptomlar	Z a m a n (s a a t)							
	0	1/2	1	2	3	6	24	48
MUSKARİNİK ETKİLER	Bronşial spazm		+++ ++ ++ +					
	Bronşial sek.		+++ +					
	Kusma		- - - - - - - - - -					
	Salivasyon		+++ + +					
	Terleme		- - - - -					
	Alınanlık		+++					
	Defekasyon		+++ +					
	Urinasyon		+++ + +					
Miosiz		+++ ++ + + +						
NİKOTİNİK ETKİLER	Seyirmeler		+++ ++ ++ + +					
	Tonik spazm			+ ++ +++ +				
	Klonik spazm		+++ + +					
	Kas fibrilasyon		+++ ++ +					
	Pelvik kol tit.		+++					
	Ataksi		+++ ++ ++ + +					
S.S.S. ETKİLER	Hareketsizlik			+++ ++ + + + + +				
	Yorgunluk			+++ ++ + + + + +				
	Ökürme		+++					
	Titreme		+++ ++					
	Yatma			+++ ++ + +				
Ö L Ü M		+ + +						

+++ : Şiddetli
 ++ : Orta
 + : Hafif

Tablo.5. Diazinon ve propoksur verilen ratlarda eritrosit asetilkolinesteraz(AChE) aktivitelerinin zamana göre değişimleri ve yüzde(%) inhibisyon oranları (±Sx)

n:8	Z a m a n (s a a t)						Ölüm oranı
	0	1	2	3	6	24	
Diazinon uygulanan rat- larda eritrosit AChE aktivitesi(U/L)	128,00±1,73	85,15±1,29	65,42±1,38	54,92±0,93	42,87±1,75	-	39,28±2,25
Diazinon uygulanan rat- lardaki eritrosit AChE aktivitesindeki inh. (%)	0	33,43±1,21	49,12±1,21	57,12±0,74	66,55±1,13	-	69,32±2,06
Propoksur uygulanan rat- lardaki eritrosit AChE aktivitesi(U/L)	124,94±5,33	82,93±7,23	69,75±3,24	61,47±9,35	90,38±7,10	101,26±9,18	55,18±4,74
Propoksur uygulanan rat- lardaki eritrosit AChE aktivitesindeki inh. (%)	0	33,23±6,12	43,64±3,73	52,69±5,58	27,00±2,04	18,33±3,05	55,66±4,86

Grafik.1. Diazinon ve propoksur verilen ratların eritrosit asetilkolinesteraz (AChE) enzim aktivitelerinin zamana göre değişim grafiği.



□ diazinon + propoksur

Tablo 6. Diazinonla (75mg/kg i.p.) zehirlenen farelerde tedavi denemeleri.

Tedavi Grupları	Fare sayısı	Ölen	Yaşayan
Kontrol grubu	6	6	-
Atropin	6	2	4
Buscoban	6	5	1
Atropin + Toxogonin	6	-	6
Buscoban + Toxogonin	6	2	4
Atropin + Toxogonin + Diazem	6	-	6
Buscoban + Toxogonin + Diazem	6	-	6
Atropin+Toxogonin+Diazem+Uresemid	6	-	6
Buscoban+Toxogonin+Diazem+Uresemid	6	-	6

Tablo 7. Diazinonla(75mg/kg i.p.) zehirlenen farelerde tedavi denemeleri.

Tedavi Grupları	Fare sayısı	Ölen	Yaşayan
Kontrol grubu	6	4	2
Atropin	6-1	2	3
Buscoban	6-2	4	-
Atropin + Toxogonin	6-1	-	5
Buscoban + Toxogonin	6-2	2	2
Atropin + Toxogonin + Diazem	6-1	-	5
Buscoban + Toxogonin + Diazem	6-2	2	2
Atropin+Toxogonin+Diazem+Uresemid	6-3	-	3
Buscoban+Toxogonin+Diazem+Uresemid	6-1	2	3

Tablo 8. Propoksurla (31mg/kg i.p.) zehirlenen farelerde tedavi denemeleri.

Tedavi Grupları	Fare sayısı	Ölen	Yaşayan
Kontrol grubu	6	6	-
Atropin	6	-	6
Buscoban	6	6	-
Atropin + Toxogonin	6	-	6
Buscoban + Toxogonin	6	4	2
Atropin + Toxogonin + Diazem	6	-	6
Buscoban + Toxogonin + Diazem	6	3	3
Atropin+Toxogonin+Diazem+Uresemid	6	-	6
Buscoban+Toxogonin+Diazem+Uresemid	6	3	3

Tablo 9. Propoksurla (23 mg/kg i.p.) zehirlenen farelerde tedavi denemeleri.

Tedavi Grupları	Fare sayısı	Ölen	Yaşayan
Kontrol grubu	6	3	3
Atropin	6-2	-	4
Buscoban	6-1	2	3
Atropin + Toxogonin	6-3	-	3
Buscoban + Toxogonin	6-2	2	2
Atropin + Toxogonin + Diazem	6-1	-	5
Buscoban + Toxogonin + Diazem	6-3	1	2
Atropin+Toxogonin+Diazem+Uresemid	6-2	-	4
Buscoban+Toxogonin+Diazem+Uresemid	6-3	1	2

Tablo 10. Diazinon ve propoksurla zehirlenen ratlarda tedavi denemeleri

	Diazinon				Propoksür			
	mg/kg i.p.	Rat say.	Ölen	Yaşa- yan	mg/kg i.p.	Rat say.	Ölen	Yaşa- yan
ontrol grubu	90	6	6	-	31	6	6	-
tropin+Tox.+Diazem	90	6	-	6	31	6	-	6
iazinon verilmesinden 4, propoksür verilmesinden 2 saat sonra tedavi								
ontrol grubu	80	6	5	1	23	6	4	2
tropin+Tox.+Diazem	80	6-2	-	4	23	6-2	-	4

Tablo 11. Diazinon ve propoksurla zehirlenen köpeklerde tedavi denemeleri.

	Diazinon				Propoksür			
	mg/kg oral	Köpek say.	Ölen	Yaşa- yan	mg/kg oral	Köpek say.	Ölen	Yaşa- yan
ontrol grubu	275	2	2	-	300	2	2	-
ropin+Tox.+Diazem	275	6	-	6	300	6	-	6

5. Tartışma ve Sonuç:

Organik fosforlu ve karbamatlı bileşiklerle zehirlenmelerde gözlenen klinik semptomlar muskarinik, nikotinik ve s.s.s. semptomları olarak üç kısımda incelendiği ve önce muskarinik sonra nikotinik ve en sonrada s.s.s. semptomlarının ortaya çıktığı belirtilmektedir. (2, 24, 26, 29, 47). Ancak karbamatlarla zehirlenmelerde gözlenen klinik semptomların organik fosforlularinkine nazaran daha çabuk ortaya çıktığı, kısa sürdüğü ve s.s.s. ne ait belirtilerin çok az gözlenebileceği bildirilmektedir (31, 52, 72, 73, 84, 85).

Organik fosforlu ve karbamatlı bileşiklerle zehirlenmelerde gözlenen semptomların, bireye, türe, alınan bileşiğin miktarına, alınma yoluna ve bileşiğin çeşitine bağlı olarak süresi ve şiddetinin değişebileceği belirtilmektedir (1, 84).

Diazinon verilen rat ve farelerde gözlediğimiz semptomlar tablo 3 de sunulmuştur. Muskarinik semptomlar diazinon verilmesinden 15 dakika sonra başladığını gözledik ki, ratlar üzerinde değişik organik fosforlu bileşiklerle çalışma yapan diğer araştırmacılarınkine (30, 34, 40, 65) paralellik göstermektedir.

Gupta ve ark. (34) ve Patterson ve ark. (65) muskarinik semptomların 1. saatten sonra pek gözlenemediğini ancak 6. saate kadar nikotinik etkilerin gözlenebildiğini ve ondan sonra 24 saate kadar hayvanların genel durumlarının bozuk olduğunu belirttik. Biz de sunulan çalışmada benzer durumu gözledik. Ayrıca biz çalışmamızda özellikle 3. saatte belirginleşen ve uzun bir süre devam eden arka ayakların felçini gözledik.

Büyük hayvanlar üzerinde yürütülen diğer çalışmalarda (7, 32, 50, 55, 56, 67) semptomların ortaya çıkış sürelerini de ilk 10-15 dakikada olduğunu belirttikirlerken, dış gıcirtatması, böğürme,

asidosiz gibi değişik semptomları gözlediklerini ve seyir ve şiddetinin alınma yoluna ve alınan dozla ilişkili olduğunu bildirmektedirler.

Propoksür verilen rat ve farelerde gözlenen klinik semptomlar tablo 4 de sunulmuştur.

Propoksürle zehirlenen fare ve ratlarda klinik semptomların oldukça erken ortaya çıktığı gözlenmiştir. En belirgin semptomlar olarak, şiddetli bronş spazmı, kas fassikülasyonları, tonik ve klonik spazmlar, titremeler ve şiddetli eksoftalmi gözlenmiştir. Salivasyon, lakrimasyon, urinasyon ve defekasyon organik fosforlulardaki kadar şiddetli olmadığı tespit edilmiştir. Semptomların özellikle ilk yarım saatte şiddetli olduğu, 2. saatten sonra tamamen kaybolduğu ancak arka bacaklarda felçin belli bir süre devam ettiği ve 3. saatten sonra hayvanların normal duruma kavuştuğu gözlenmiştir. Hayvanlarda iştah kaybının 12 saat sürdüğü belirlendi. Bu gözlemlerimiz diğer araştırmaların(33,57) sonucuyla benzerlik göstermektedir.

Gerek diazinonla ve gerekse propoksürle zehirlenen rat ve farelerde eksoftalmi gözlenmiştir. Gupta ve ark.(34) ve Gibson ve ark.(30) da eksoftalmi gözlediklerini belirtmektedirler.

Propoksürle zehirlenen fare ve ratlarda deri ve mukozalarda şiddetli syanoz görülmüş, ancak bu durum organik fosforlularda gözlenmemiştir.

Organik fosforlu zehirlenmelerde ölümlerin alınan doza bağlı olarak 5 dakikayla 24 saat arasında görülebileceği belirtilirken(17,32,39,55). Propoksürle zehirlenen fare ve ratlarda ölümler ise ilk 30 dakika içinde şekillendiği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, propoksürle zehirlenmede klinik semptomlar diazinona göre oldukça erken başlayıp erken sonlanmaktadır. Ölümler

ise diazinona göre oldukça erken şekillenmektedir. Diazinonla zehirlenmede ilk olarak gözlenen salivasyon, lakrimasyon, urinasyon ve defekasyonun aksine karbamatlarda bronş spazmı, eksoftalmi, klonik spazmlar, kas fassikülasyonları ve syanozdu.

Diazinonun i.p. olarak 85 mg/kg dozunun rat eritrosit asetilkolinesteraz aktivitesinin zamana göre değişim değerleri tespit edilmiştir (Grafik 1) ve 0., 1., 2., 3., 6. ve ölüm anındaki enzim aktivitelerinin aritmetik ortalamaları ve inhibisyon oranları (%) tablo 5 de verilmiştir. Tablo 5 ve grafik 1 de görüldüğü gibi diazinon, ölçebildiğimiz zaman dilimlerinde rat eritrosit asetilkolinesteraz (AChE) enzim aktivitesinde azalmaya neden olmuştur.

Ratlara 100 mg/kg dozunda i.p. olarak diazinon veren Tomokoni ve ark. (83) da 1., 3., 5., 8. ve 24. saatlerde eritrosit asetilkolinesteraz aktivitesini ölçmüşler ve bu zaman dilimlerindeki azalmayı sırasıyla yüzde (%) olarak 38, 67, 66, 80 ve 82 olarak belirtmektedirler ve % 80 azalmada 2 ratın öldüğünü gözlemişlerdir. Sunulan çalışma sonucunda ölümlerin % 69 azalmada gözlemlendiği tespit edilmiştir.

Carpanter ve ark. (16) ratlara LD₅₀ dozunda parathion vererek 0, 5., 4. ve 24. saatlerde eritrosit asetilkolinesteraz aktivitesindeki % inhibisyonu 13, 40, 45 ve 74, 8 olarak bulmuşlardır.

Bu iki araştırmanın sonuçları araştırmamızı desteklemekle beraber, ratlara 0,5 X LD₅₀ dozunda oral bolfos veren Pawlowska ve ark. (66), 1., 2. ve 24. saatlerde serum kolinesteraz aktivitelerini ölçmüşler ve 1. saatte inhibisyonun % 90 olduğunu ve 2. saatte 24. saate kadar azda olsa aktivitenin yükseldiğini belirtmektedirler ki bu araştırmamız sonuçlarına tezat oluşturmaktadır, ancak Aytuğ ve ark. (6), tavşanlara oral olarak 50 mg/kg dozunda

metil parathion vererek 0.,2. ve 24. saatlerde serum kolinesteraz aktivitelerini ölçmüşler ve sonuçta 2.saatte %71,46 ve 24. saatte ise % 81.01 oranında inhibe edildiğini belirtmektedirler, bu sonuçlar araştırmamız sonuçlarına paralellik göstermektedir.

Bu konu üzerinde çalışan Qadri ve ark.(68) ratlara dermal yolla 0,48, 2,2.ve 3,98 mg/kg dozunda fosfamidonu 3 hafta uygulamışlar,sonuçta eritrosit asetilkolinesteraz aktivitesinin doz arttıkça inhibisyon oranınınında arttığını belirtmişlerdir.

Lekeux ve ark.(50) i.v.olarak buzağılara 3 mg/kg dozunda diklorvos vererek 30.dakikada,1.2.3.4.ve 24.saatlerde eritrosit asetilkolinesteraz aktivitesini ölçmüşler ve 30.dakikada maksimum derecede inhibe edildiği(% 47) ve 1.saatten sonra ise tekrar yükselmeye başladığını belirtirken,aynı yolla keçilere 10 mg/kg dozunda ethion veren Mosha ve ark.(58),1-24 saatler arasında eritrosit asetilkolinesteraz aktivitesinin maksimum düzeyde inhibe edildiğini(% 80-95) ve 24.saatten sonra yükselmeye başladığını belirtmektedirler.

Diğer araştırmacılarda(39,44) en fazla inhibisyonun 24. saatte ölçtüklerini bildirmektedirler.

Pach ve ark.(64),dimetoat ve enolfosla zehirlenen iki insanda zehirlenmeden 6 ve 3 saat sonra kan asetilkolinesteraz aktivitesindeki inhibisyon oranını % 80 ve 70 olarak tespit etmişlerdir.

Propoksurun i.p. olarak 28 mg/kg dozunun rat eritrosit asetilkolinesteraz aktivitesinin zamana göre değişim değerleri tespit edilmiştir(Grafik 1) ve 0,1.,2.,3.,6.,24. saatlerde ve ölüm anındaki enzim aktivitelerinin aritmetik ortalamaları ve inhibisyon oranları(%) tablo 5 de sunulmuştur.

Karbamatların asetilkolinesteraz aktivitesi üzerindeki

etkileri hakkında yeterli araştırma bulunmamakla beraber Carpanter ve ark.(16) ratlara LD₅₀ dozunda oral olarak karbaril vermişler,0.5,,4. ve 24.saatlerde eritrosit asetilkolinesteraz aktivitesini ölçmüşler ve sonuçta bu zamanlarda enzim inhibisyon oranları(%) sırasıyla 47,1, 30,9 ve 13,9 bulmuşlar ve 3. saatte maksimum derecede inhibe edildiğini belirtmektedirler. Bu araştırmanın sonucu bizim çalışmamız sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Karbamatların reversibl asetilkolinesteraz inhibitörü olarak belirtildiği (16,25,27,28,29,57,63,71,73,85) göz önünde tutulursa,karbamatlarla zehirlenen memelilerin enzim reaktivasyonunun grafik 1 de görüldüğü gibi 3.saatten sonra başladığı düşünülebilir.

Yukarıdaki araştırmacıların ve bizim araştırmamızın sonuçlarına bakarak,karbamatlarla zehirlenmelerde enzimin 3.saatten sonra reaktive olmaya başladığını,organik fosforularda ise inhibisyonun 24 saat devam ettiğini ve uzun bir süre sonra normal fizyolojik duruma gelebileceğini söyleyebiliriz.

Organik fosforlu insektisidlerle zehirlenmelerin tedavisinde atropin sülfat,oksim preparatları ve gangliyon bloke edici ilaçların kullanımı genel görüş olarak kabul edilmektedir (2,31,84,85).

Sunulan çalışmada,diazinonla deneysel olarak zehirlenen fare grupları üzerinde yapılan tedavi deneme çalışmalarının sonuçları tablo 6 da sunulmuştur.Tablo 6 dan da görüleceği gibi atropin,buscoban,buscoban+toxogonin ile tedavi edilen grublarda başarı sağlanamamıştır.Diğer tedavi gruplarında ölüm gözükmemekle beraber en iyi sonucun atropin+toxogonin+diazem kombinasyonundan elde edildiği gözlenmiştir.Atropin+toxogonin kombinasyo-

nuyla tedavi edilen farelerde neuromuskuler bozuklukların, buscoban+toxogonin+diazem kombinasyonu ile tedavi edilen farelerde ise salivasyon, lakrimasyon, miosiz, ve bronşiyal sekresyonun uzun süre devam ettiği gözlemlendi. Atropin+toxogonin+diazem+uresemid kombinasyonu ile tedavi edilen farelerde genel durumdaki iyileşme, atropin+toxogonin+diazem kombinasyonu ile tedavi edilen gruba göre daha uzundu ve farelerde dehidrasyon belirtileri gözlemlendi. Buscoban+toxogonin+diazem+uresemid kombinasyonu ile tedavi edilen farelerde ise salivasyon, lakrimasyon, miosiz ve bronş salgısının uzun süre devam ettiği, iyileşme süresinin uzadığı ve dehidrasyon belirtileri tespit edildi.

Geçikme durumundaki tedavi deneme sonuçları tablo 7 de sunulmuştur. Bu denemede ise sadece atropin+toxogonin+diazem ve atropin+toxogonin+diazem+uresemid kombinasyonlarıyla tedavi edilen gruplarda ölüm gözlenmemiştir. Bu iki tedavi grubu kıyaslandığında atropin+toxogonin+diazem kombinasyonunun daha başarılı olduğu görülmüştür.

Fare grupları üzerinde yapılan tedavi denemelerinde başarılı bulunan atropin+toxogonin+diazem kombinasyonu ile rat ve köpekler üzerinde yapılan tedavi denemeleri tablo 10 ve 11 de görüleceği gibi başarılı bulunmuştur, ancak köpeklerin ilk tedaviyi takip eden sürelerde tekrar atropin ve toxogonine ihtiyaç duyduğu gözlenmiştir.

Organik fosforlu insektisidlerle zehirlenmelerde şekillenen neuromuskuler bozuklukların kaldırılması için atropin sülfat kombinasyonlarına, Boskovic ve ark. (13) d-tubokürarin yada gangliyon bloke edicileri, Clemans ve ark. (20) ve Mohammed ve ark. (54) difenhidramini, Singh ve ark. (78) % 20 lik $MgSO_4$ çözeltisini, Aytuğ ve ark. (6) gangliyon bloke edicileri, Hapke (38) ve

Gupta(32) ise diazem kullanmayı önermektedirler.

Yapılan çalışmada ise neuromuskuler bozuklukları gidermek için diazem kullanılmış ve başarılı olduğu gözlenmiştir, ancak diazemin hayvanlarda belli bir süre sedasyona neden olduğu belirlenmiştir. Gupta(32) ve Hapke(38) de diazemin hayvanlarda 1-2 saat sedasyona neden olduğunu belirtmektedirler.

Karbamatlı insektisidlerle zehirlenmelerin tedavilerinde en etkili ilaın atropin sülfat olduğu ve oksim preparatlarının kullanılmasının kontre-endike olduğu genel yaygın bir görüştür (19,31,57,84). Ancak bazı araştırmacı ve kaynaklar(29,47,62) karbaril hariç diğer karbamatlı insektisidlerle zehirlenmelerde oksimlerin kullanılabilceğı belirtilmektedir. Sunulan çalışmada propoksurla deneysel olarak zehirlenen fare grupları üzerindeki tedavi deneme çalışmalarının sonuçları tablo 8 de verilmiştir. Tablodan da görüleceğı gibi atropin, atropin+toxogonin, atropin+toxogonin:diazem ve atropin+toxogonin+diazem+uresemid kombinasyonları başarılı bulunurken denenen diğer kombinasyon ve ilaçlar başarılı bulunmamıştır. Başarılı bulunan tedavi grupları arasında en etkili olanının: atropin+toxogonin+diazem kombinasyonu olduğu gözlendi. Diazemin kullanılmadığı tedavi gruplarında neuromuskuler bozuklukların uzun süre seyir ettiği ve uresemidin kullanılmasıyla da genel durumun iyileşmesinin uzadığı ve dehidrasyon belirtileri tespit edildi.

Geçikmiş durumdaki tedavi denemelerinin sonuçları tablo 9 da sunulmuştur. Tablodanda anlaşılacağı gibi atropin, atropin+toxogonin, atropin+toxogonin+diazem ve atropin+toxogonin+diazem+uresemid ilaç ve ilaç kombinasyonlarının başarılı olduğu görülmektedir. Ancak en etkilisi atropin+toxogonin+diazem kombinasyonunun en etkili olduğu gözlenmiştir.

Propoksurla deneysel olarak zehirlenen rat ve köpeklerdeki tedavi denemelerinin sonuçları tablo 10 ve 11 de verilmiştir. Tablolardan da görüleceği gibi atropin+toxogonin+ diazem kombinasyonunun başarılı olduğu gözlenmiştir. Köpeklerde ilk yapılan tedavinin pek yeterli olmadığı, ilk tedaviden 3 saat sonra hayvanların tekrar tedaviye ihtiyaç duyduğu belirlenmiştir.

Deneysel bir çalışmada(14) karbarille zehirlenmelerde diüretiklerin kullanımıyla hayvanların paresizden kurtulduğu belirtilirken, yapılan çalışmada diüretik kullanımının hayvanların genel durumlarının iyileşmesini geciktirdiği ve dehidrasyona neden olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak,

1. Organik fosforlu ve karbamatlı insektisidlerle zehirlenmelerde ortaya çıkan semptomların çok benzerlik göstermesinden dolayı bu iki insektisid grubu arasında semptomlara bakarak teşhis yapmak oldukça zor görünmektedir. Ancak bazı farklılıklar tespit edilebilmiştir. Bunlar; karbamatlılarla zehirlenmelerde klinik semptomlar organik fosforlulara göre oldukça erken ortaya çıkmakta ve daha kısa sürmektedir. Eksoftalmi, syanoz, bronş spazmı karbamatlılarla zehirlenmelerde daha şiddetli olarak seyretmektedir. Karbamatlı insektisidlerle zehirlenmelerde ölüm ilk yarım saat içinde şekillenirken, organik fosforlularda 24. saatte şekillenmiştir. Karbamatlılarla zehirlenmelerde genel durum 3-4 saat içinde düzelirken, fosforlularda genel durum bozukluğunun 24 saat devam ettiği gözlenmiştir. Belirtilen farklılıklar göz önünde tutularak ve doğru alınan bir anemnezle teşhis yapılabilir.
2. Karbamatlı insektisidlerle zehirlenmelerde asetilkolinesteraz enzim inhibisyonu bileşiğin alınımından 3 saat sonraya kadar devam ettiğini ve bu saatten sonra rejenere olmaya başladığını, organik fosforlu insektisidlerle zehirlenmelerde ise, araştırmamız ve diğer araştırmaların (6, 16, 39, 44, 50, 58, 64, 68, 83) sonuçlarını da göz önünde tutarak inhibisyonun 24 saat devam ettiğini ileri sürebiliriz.
3. İnsan ve toplu hayvan zehirlenmelerinde, zehirlenme şiddetliyse teşhis klinik semptomlarla ve anemnezle yapılamıyorsa, asetilkolinesteraz enzim aktivite tayiniyle teşhisin yapılmaya çalışılması hayati ve ekonomik açıdan yararlı olur.
4. Diazemin, organik fosforlu ve karbamatlı insektisidlerle zehirlenmelerde ortaya çıkan neuromuskuler bozuklukların giderilme-

sinde faydalı olacağı görüşündeyiz.

5. Karbamatlı insektisidlerle zehirlenmelerin tedavisinde atropin yeterli gözükmekle birlikte, şiddetli zehirlenmelerde ölümlerin çabuk şekillenmesinden dolayı oksimlerin ve diazemin kullanılmasının yararlı olacağı düşüncesindeyiz.
6. Organik fosforlu ve karbamatlı(karbaril hariç) insektisidlerle zehirlenmelerin tedavisi, 0,5-1 mg/kg dozunda i.v. olarak atropin sülfatın, atropin sülfat uygulanmasından 5 dakika sonra oksim preparatlarının i.v.yoldan yavaşca ve diazemin 10-15 dakika sonra i.m. olarak uygulanmasıyla başarılı bir şekilde yapılabilir. Bu üç ilaç arasında herhangi bir geçimsizlik söz konusu değildir, ancak diazemin sedasyona yol açmasından dolayı zehirlenmelerde kullanılacağı zaman, genel kullanım dozunun yarısı oranında kullanılmasının daha uygun olacağı görüşündeyiz.

Bu iki grup insektisidlerle meydana gelen zehirlenmeler şiddetli değilse atropin uygulanması yeterli bir sağıtım olur. Karbamatlıların alınması üzerinden 3 saatten fazla zaman geçmişse, enzimin bu saatlerden sonra rejener olmaya başladığı göz önünde tutulursa oksimlerin kullanılmasının ekonomik olmayacağı düşünülebilir.

Bu asıl tedavi yanısıra alınan toksik bileşiklerin vucuttan, tuzlu sürgütler ve mide yıkama yoluyla uzaklaştırılması da faydalı olur.

Teşhisin yapılamadığı(karbaril yönünden), asetilkolinesteraz inhibitörü bileşiklere bağlı şiddetli ve öldürücü güçteki zehirlenmelerde, atropin sülfat+oksim+diazem kombinasyonunun uygulanması ile tedavi yapılmasının doğru olacağı görüşündeyiz.

6. ÖZET

Organik fosforlu ve karbamat grubu insektisidlerle zehirlenmelerde kan asetilkolinesteraz seviyeleri, klinik bulgular ve etkili sağıtım yöntemlerinin karşılaştırmalı olarak araştırıldığı bu çalışma beş aşamada yapılmıştır.

Birinci aşamada, fare ve rat gruplarına oral yolla 85 mg/kg diazinon ve 35 mg/kg propoksür verildi ve ortaya çıkan semptomlar gözlemlendi. Sonuçta, bu grup bileşiklerle zehirlenmelerde ortaya çıkan semptomların çok benzerlik gösterdiği, ancak bazı farklılıkların bulunduğu gözlemlendi.

İkinci aşamada, rat gruplarına 85 mg/kg dozunda diazinon ve 28 mg/kg dozunda propoksür i.p. olarak verildi. 0.1.2.3.6.24. saatlerde ve ölüm anında eritrosit asetilkolinesteraz enzim aktivitesi spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuçta, propoksürün eritrosit asetilkolinesteraz enzimi üzerindeki inhibisyon süresinin 3. saate kadar, diazinonun ise ölçülebilen 8. saate kadar (ölüm anı) devam ettiği belirlendi.

Üçüncü aşamada, atropin sülfat, buscoban, atropin sülfat+toxogonin, buscoban+toxogonin, atropin sülfat+toxogonin+diazem, buscoban+toxogonin+diazem, atropin sülfat+toxogonin+diazem+uresemid ve buscoban+toxogonin+diazem+uresemid ilaç ve ilaç kombinasyonları, 85 mg/kg dozunda diazinonun i.p. olarak verilmesiyle deneysel olarak zehirlenen fare grupları üzerinde tedavi deneme çalışması yapıldı. Ayrıca, 75 mg/kg dozunda diazinonun aynı yoldan verilmesinden 4 saat sonra aynı ilaç ve ilaç kombinasyonlarıyla fare grupları üzerinde ikinci bir tedavi denemesi yapıldı. Aynı ilaç ve ilaç kombinasyonlarıyla, propoksürün 31 ve 23 mg/kg (i.p.) dozlarıyla deneysel olarak zehirlenmiş fare grupları üzerinde tedavi denemesi yapıldı. Diazinonla ve propoksürle zehir-

lenmiş fare grubları üzerinde yürütülen tedavi denemeleri sonunda,atropin sülfat+toxogonin+diazem kombinasyonunun en başarılı tedavi şekli olduğu belirlendi.

Dördüncü aşamada,fare grubları üzerinde yürütülen tedavi denemesinde başarılı bulunan atropin sülfat+toxogonin+diazem ilaç kombinasyonu,90 mg/kg dozunda diazinonla(i.p.) ve 31 mg/kg dozunda propoksurla(i.p.) deneysel olarak zehirlenmiş rat grupları üzerinde denendi ve başarılı olduğu gözlemlendi.Aynı ilaç kombinasyonu,80 mg/kg ve 23 mg/kg dozlarında diazinon ve propoksurun i.p.olarak verilmesinden 4 ve 2 saat sonra yapılan tedavi denemesinde de başarılı olduğu tespit edilmiştir.

Beşinci aşamada,atropin sülfat+toxogonin+diazem ilaç kombinasyonu,275 mg/kg ve 300 mg/kg dozlarında diazinon ve propoksurun oral yolla verilmesiyle deneysel olarak zehirlenmiş köpek gruplarında da denendi ve başarılı bulundu.

7. SUMMARY

Comparative Study on Blood Acetylcholinesterase Levels, Clinical Symptoms and Effective Treatment of Animal Poisoned with Organophosphorus and Carbamates Insecticides.

This study, conducted to determine the differences between clinic findings, blood acetylcholinesterase activities and the recovery rates of animals poisoned with organophosphorus and carbamates insecticides, was performed at five steps.

In the first step of the study, diazinon (85 mg/kg b.w.) and propoxur (35 mg/kg b.w.) were given per orally to mouse and rats and observed symptoms were recorded. At the end, it was confirmed that observed symptoms in two trail groups were mostly similar to each other while same differences were present.

In the second step of the study, diazinon (85 mg/kg b.w.) and propoxur (28 mg/kg b.w.) were given to the rat groups by the route of intraperitoneal administration. Acetylcholinesterase activity was measured at the beginning and 1th, 2nd, 3th, 6th, and 24th hours and death time by spectrophotometric method. At the end, it was detected that period of red blood cell acetylcholinesterase enzyme inhibition by the effect of propoxur extended till 3 hours, and inhibition period of red blood cell acetylcholinesterase enzyme performed by the effect of diazinon could be measured until the death time (8 hours).

In the third step of the study, various drug and drug combinations including atropin sulfate, buscoban, atropin sulfate+ toxogonin, buscoban+toxogonin, atropin sulfate+toxogonin+diazem, buscoban+toxogonin+diazem, atropin sulfate+toxogonin+diazem +uresemid and buscoban+toxogonin+diazem+uresemid were tried to evaluate

the effectiveness in the treatment of the mouse groups experimentally poisoned with diazinon at dose rate 85 mg/kg b.w..In addition to this, the same drugs and drug combinations were used after 4 hours diazinon administration to evaluate the effectiveness of treatment of the mouse group experimentally poisoned with diazinon at the dose rate 75 mg/kg b.w..The same drugs and drug combinations were tried on the two groups of mouse poisoned with propoxur at the dose rates 31 mg/kg b.w. and 23 mg/kg b.w..At the end, the combination of atropin sulfate+toxogonin+ diazem was found to be more successful in the treatment.

In the fourth step of the study, atropin sulfate+toxogonin+ diazem combination which have been found to be successful in the treatment of the mouse groups was tried on the rat groups poisoned with diazinon (90 mg/kg b.w.) and propoxur (31 mg/kg b.w.), and the results were successful. The same drug combination achieved successful results when it was administered after 4 hours to the rat group poisoned intraperitoneally with diazinon (80 mg/kg b.w.) and after 2 hours to the rat group poisoned intraperitoneally with propoxur (23 mg/kg b.w.).

In the fifth step of the study, atropin sulfate+toxogonin+ diazem drug combinations were tried on the dog groups poisoned per orally with diazinon (275 mg/kg b.w.) and propoxur (300 mg/kg b.w.) and the results were found to be successful.

8. Literatür Listesi:

- 1- Abdelsalam, E.B. (1987). Factors affecting the toxicity of organophosphorus compounds in animals. *Veterinary Bulletin*, 57(6):441-445.
- 2- Abdelsalam, E.B. (1987). Organophosphorus compounds I. toxicity in domestic animals. *Veterinary Research Communications*, 11:211-219.
- 3- Abernethy, M.H., Fitzgerald, A.P., Ahern, K.M. (1988). An enzymatic method for erythrocyte acetylcholinesterase. *Clinical Chemistry*, 34(6):1055-1057.
- 4- Alexander, K.A. (1987). Methiocarb poisoning in a horse. *The Veterinary Record*, 10:47.
- 5- Ali, B.H., Hassa, T., Suliman, H.B., Abdelsalam, E.B. (1985). Some effects of imidocarb in goats. *Vet. Hum. Toxicol*, 27(6):477-480.
- 6- Aytuğ, C.M., Bayşu, N., Ceylan, S., Kalaycıoğlu, L., Tan, H. (1976). Organik fosforlu ve karışık insektisid zehirlenmelerinde gangliyon bloke eden ilaçlarla kombine tedavi denemeleri ve bu insektisidlerin böbrek üstü bezi ve karaciğer üzerine etkisine ilişkin biyosimik ve hematolojik araştırmalar. TBTA yayınları, No:306, Ankara.
- 7- Bakıma, M., Baudet, H.M., Lekeux, P., Lomba, F. (1989). Respiratory and pulmonary hemodynamic changes during experimental organophosphate poisoning in goats. *Veterinary Research Communications*, 13:127-133.
- 8- Balcomb, R., Bowen, C.A., Wright, D. (1984). Effects on wildlife of at-planting corn applications of granular carbofuran. *J. Wildl. Manage*, 48(4):1353-1359.

- 9- Barret, D.S., Oehme, P.W. (1985). A review of organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity. *Vet. Hum. Toxicol*, 27(1): 22-37.
- 10- Bhatnagar, P., Soni, I. (1988). Evaluation of the teratogenic potential of phosphamidon in mice by gavage. *Toxicology Letters*, 42:101-107.
- 11- Boermans, H.J., Black, W.D., Chesney, J., Robb, W., Shewfelt, W. (1985). Effects of terbufos poisoning on the blood cholinesterase and hematological values in a dairy herd. *Can. Vet. J.*, 26:350-353.
- 12- Booth, H.N., McDonald, L.E. (1988). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 6th, The Iowa State University Press/Ames.
- 13- Boskovic, B., Stern, P. (1970). Protective effects of oximes and cholinilytics against soman poisoning. *Arch. Toxicol*, 26:306-310.
- 14- Branch, R.A., Jacqz, E. (1986). Is carbaryl as safe as its reputation? *The American Journal of Medicine*, 80:659-664.
- 15- Brown, C., Gross, W.B., Ehrlich, M. (1986). Effects of social stress on the toxicity of malathion in young chickens. *Avian Diseases*, 30(4):679-682.
- 16- Carpenter, C.P., Weil, C.S., Palm, P.E., Woodside, M.V., Nair, J.H., Smyth, H.F. (1961). Mammalian toxicity of 1-naphtyl-N-methylcarbamate (sevin). *Agriculture and Food Chemistry*, 9(1):30-39.
- 17- Castel, S.W., Carson, T.L. (1984). Organophosphate toxicosis in beef heifers. *Veterinary Medicine*, December:945.
- 18- Ceylan, S. (1971). Organik fosforlu insektisidlerle zehirlen-

- melerde bunlardan başlıcalarının metaryalden kimyasal yol ile araştırılması. A.Ü. Veteriner Fakültesi Yayınları No:274.
- 19- Clark, M. L., Harvey, D. G., Humphreys, D. J. (1981). *Veterinary Toxicology*. 2 nd Ed., Bailliere Tindall-London.
- 20- Clemmans, R. M., Meyer, D. J., Sundloff, S. F., Rappaport, J. J., Fossler, M. E., Hubbel, J., Dorsey, M. R. (1984). Correction of organophosphate-induced neuromuscular blockade by diphenhydramine. *American Journal of Veterinary Research*, 45(10): 2167-2169.
- 21- Cook, W. O., Carson, T. L. (1985). Fonofos toxicosis and milk residues in dairy cattle. *Vet. Hum. Toxicol*, 28(4):281-282.
- 22- Degraeve, M., Chollet, M., Moutschen, J. (1984). Cytogenetic and genetic effects of subchronic treatments with organophosphorus insecticides. *Arch. Toxicol*, 56:66-67.
- 23- Dorrough, H. W. (1971). Metabolism of insectisidal methylcarbamates in animals. *J. Agr. Food Chem.*, 18(6):1015-1022.
- 24- Duncan, I. D., Brook, D. (1985). Bileteral laryngeal paralysis in the horse. *Equ. Vet. J.*, 17:228-233.
- 25- Elawer, M. F. (1989). Enzyme and behaviral changes in young chickens as a result of carbaryl treatment. *J. of Toxicology and Environmental Health.*, 26:119-131.
- 26- Ellinger, C. (1985). Enzyme activities after in vitro and in vivo application of dichlorvos. *Biomed. Biochem. Acta*, 44(2): 311-316.
- 27- Fukuto, T. R. (1972). Metabolism of carbamate insectisids. *Drug Metabolism*, 271:117-151.

- 28- Fukuto, T.R., Fahmy, M.A., Metcalf, R.L. (1967). Alkaline hydrolysis, anticholinesterase and insecticidal properties of some nitro-substituted phenylcarbamate. *J. Agr. Food Chem.*, 15(2):271-278,
- 29- Garber, M. (1987). Carbamate poisoning: The other insecticide. *Pediatrics*, 79:734-738.
- 30- Gibson, S.V., Villiford, C.B., Oven, K.L., Raisbeck, M., Wagner, J.E. (1987). Organophosphate toxicity in rats associated with contaminated bedding. *Lab. Animal Science*, 37(6):527
- 31- Gilman, G.A., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F. (1985). The pharmacology basis of therapeutics. 7 Ed., Macmillan Publishing Company, New York.
- 32- Gupta, R.C. (1984). Acute malathion toxicosis and related enzymatic alteration in *Bubalis Bubalis*: Antidotal treatment with atropin, 2PAM and diazepam. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 14:291-303.
- 33- Gupta, R.C., Kadel, W.L. (1989). Prevention and antagonism of acute carbofuran intoxication by memantine and atropin. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 28:111-122.
- 34- Gupta, R.C., Patterson, G.T., Dettbarn, W.D. (1987). Biochemical and histochemical alteration following acute soman intoxication in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 87:393-402.
- 35- Haas, P.J., Buck, W.B., Hixon, J.E., Shanks, R.D., Wagner, W.C., Weston, P.G., Whitmore, H.L. (1983). Effects of chlorpyrifos on holstein steers and testosterone treated holstein bulls. *American Journal Veterinary Research*, 44(5):879-881.

- 36- Hansen, L.G., Francis, B.M., Metcalf, R.L., Reinders, H.J. (1985). Neurotoxicity of diallet, triallet when administred orally or topically to hens. *J. Environ. Sci. Health*, 320(1):97-111.
- 37- Hansen, N.G., Kraul, I. (1984). Obidoxim reactivation of organophosphate-inhibited cholinesterase activity. *Acta Vet. Scand.*, 25:86-95.
- 38- Hapke, H.J. (1980). Treatment of intoxication with organophosphates. *Dtsch. Tieraratl. Wschr.*, 84:260-263.
- 39- Hooser, S.B., Beasley, V.R., Sundberg, J.P., Hearling, K. (1988). Toxicologic evaluation of chloropyrifos in cats. *Am. J. Vet. Res.*, 49(8):1371-1375.
- 40- Jimmerson, V.R., Shih, T.M., Mailman, R.B. (1989). Variability in soman toxicity in the rate correlation with biochemical and behavioral measures. *Toxicology*, 57:241-254.
- 41- Joubert, J., Joubert, P.H. (1988). Chorea and psychiatric changes in organophosphate poisoning. *S. Afr. Med. J.*, 74:32-34.
- 42- Kayaalp, S.O. (1989). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. *Cilt:1, 4. Baskı, Ulucan Matb., Ankara.*
- 43- Kerr, C.A., Hudson, L.M., Osborn, R.G. (1987). Organophosphate toxicosis in a Brangus heifers. *Veterinary Medicine*, July: 729-734.
- 44- Khan, A.A., Coppek, R.W., Schuler, M.M., Lillie, L.E. (1988). In vitro and in vivo effects of dichlorvos on blood cholinesterase activities of cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 49(7):1184-1187.
- 45- Khan, A.A., Coppek, R.W., Schuler, M.M., Lillie, L.E. (1990). Effects of dichlorvos on blood cholinesterase activities

- of cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 51(1):79-82.
- 46- Kimmerle, G. (1971). Comparison of the antidotal actions of actions of tetraethylammonium chlorid and atropin in acut poisoning of carbamate insectisides in rats. *Arch. Toxikol*, 27:311-314.
- 47- Klassen, C. D., Amdur, M. D., Doull, J. (1986). *Casarett and Doull's toxicology the basic science of poisons*. 4 td, Macmillan Publishing Company, New York.
- 48- Knak, J. B., Yee, K., Ackerman, C. R., Zweig, G., Wilson, S. B. (1984). Percutaneous absorbtion and dermal dose-cholinesterase responses studies with parathion and carbaryl in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 76:252-263.
- 49- Kurtz, P. J., Weeks, M. H. (1979). Effects of single and repeated exposures to abata on rat behavior and cholinesterase activity, *Toxicology*, 13:35-43.
- 50- Lekeux, P., Kyavu, A., Clerex, C., Ansay, M. (1986). Pulmonary function changes induced by experimental dichlorvos toxicosis in calves. *Res. in Vet. Science*, 40:318-321.
- 51- Lieske, C. N., Clork, J. H., Meyer, H. G., Boldt, L., Green, M. D., Lowe, J. R., Sultan, W. E., Blumbergs, P., Priest, M. A. (1984). Bel acetylcholinesterase inhibition studies with heteroaryl-phosphinates. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 22: 285-294.
- 52- Miller, S., Corcelius, N. (1986). The cost of inexperience: A case of insecticidal poisoning. *Veterinary Medicine*, April :372-373.

- 53- Miyazaki, T., Yashiki, M., Kozima, T., Chikasue, F., Ochiai, A. Hidani, Y. (1989). Fatal and nonfatal methomyl intoxication in an attempted double suicide. *Forensic Science International*, 42:263-270.
- 54- Mohammed, F.K., Al Kassim, N.A., Abdul-Latif, A.R. (1989). Effect of diphenhydramine on organophosphoruse insecticide in mice. *Toxicology*, 58:91-95.
- 55- Mohammed, O.S.A., El Dirdiri, N.I., Adam, S.E.I. (1989). Toxicity of reldan (chloropyrofos-methyl) in Nubian goats. *Vet. Hum. Toxicol*, 31(1):60-63.
- 56- Mohammed, O.S.A., Adam, S.E.I., El dirdiri, N.I. (1989). The combined effect of dursban and reldan on Nubian goats. *Vet. Hum. Toxicol*, 32(1):47-48.
- 57- Mortenson, M.L. (1986). Manegament of acut chilhood poisoning caused by selected insectiside and herbicid. *Pediatrics Clinics of Nourth America*, 33(2):421-444.
- 58- Mosha, R.D., Gyrd-Hansen, N. (1990). Toxicity of ethion in goats. *Vet. Hum. Toxicol*, 32(1):6-8.
- 59- Nafe, L.A. (1988). Selected neurotoxins. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 18(3):593-598.
- 60- Nag, A., Ghosh, J.J. (1985). Comparative toxic effect of sumuthion on rat and pigeon at the level of myelin. *Neuroscience letters*, 56:167-173.
- 61- Nagvi, S.M., Hawkinsi, R. (1988). Toxicity of selected insectisides (thiodan, security, spartan and sevin) to mosguitifish, *gambusia affinis*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol*, 40:779-784.
- 62- Natoff, L., Reiff, B. (1973). Effects of oximes on the acut

- toxicity of anticholinesterase carbamates. *Toxicol Appl. Pharmacol*, 25:569-575.
- 63- Osheim, D. L., Ross, P. F. (1985). Carbofuran toxicosis in cattle: Case history and analytical method. *Vet. Hum. Toxicol*, 27(5): 236-237.
- 64- Pach, J., Groszek, B., Boqusz, M. (1987). Haemoperfusion in treatment of acute poisoning with organophosphate pesticides. *Materia Medica Polana*, 2(62):118-121.
- 65- Patterson, G. T., Gupta, R. C., Misulis, K. E., Dettbarn, W. D. (1988). Prevention of diisopropylphosphorofluoridate (DPF) induced skeletal muscle fiber lesions in rat. *Toxicology*, 48:237-244.
- 66- Pawlowska, D., Komnierska-Grodzka, D., Moniuszka-Jakoniuk, J. (1987). The effect of methylbromopheninfos (polfos) on some enzymes in vivo and in vitro 1. in vivo studies. *Pol. J. Pharmacol Pharm.*, 39:361-370.
- 67- Pritchard, J. (1989). Organophosphate in dairy cattle. *Canadian Vet. J.*, 30(2):179.
- 68- Qadri, S. S. H., Usha, G., Jabeen, K., Rahman, M. F., Mustafa, M. (1987). Effect of dermal application of phosphamidon-92 (technical) on different tissues and haemotobiochemical parameters in albino rat. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 20:273-286.
- 69- Ram, R. N., Singh, S. K. (1988). Carbofuran induced histopathological and biochemical changes in liver of teleost fish, *channa punctatus*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 16:194-200.
- 70- Rattner, B. A., Franson, J. C. (1983). Methyl parathion and fenvalerate toxicity in American kestrels: Acute physiological responses and effects of cold. *Can. J. Physiol. Pharmacol*, 62:787-792.

- 71- Reiner, E., Simeon, V. (1968). The inhibitory power of 2-isopropoxy-4-xyphenyl N-methylcarbamate against serum cholinesterase of various individuals. *Archiv. Für Toxikologie*, 23:237-239.
- 72- Remaley, A. T., Hicks, D. G., Kane, M. D., Shaw, L. M. (1988). Laboratory assessment of poisoning with a carbamate insecticide. *Clinical Chemistry*, 34(9):1933-1936.
- 73- Risher, J. F., Mink, F. L., Stora, J. F. (1987). The toxicologic effects of the carbamate insecticide aldicarb in mammals: A review. *Environmental Health Perspectives*, 72:267-281.
- 74- Sambasiva, K. R. S., Prasada, K. S., Ahammad, I. K., Ramana, K. V. (1985). Combined activation of carbaryl and phentoate on a freshwater fish. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 10:209-217.
- 75- Shea, T. B. (1987). Effects of carbaryl on differentiated and undifferentiated neuroblastoma cell: Inhibition of growth rates and direct cell toxicity. *Bull. Environ. Contam. Toxicol*, 38:143-150.
- 76- Shmidl, J. A., Kohlenberg, M. L., Cox, D. D., Krunkerberg, S. B. (1985). Safety studies evaluating the effect of fenthion on cholinesterase concentration. *Veterinary Medicine*, June:21-26.
- 77- Singh, A. K. (1985). Kinetic analysis of inhibition of brain and red blood cell acetylcholinesterase and plasma cholinesterase by acephate or methomidofos. *Toxicology and Appl. Pharm.*, 81:302-309.
- 78- Singh, P. P., Mishra, S. S., Sinha, V. K., Sinha, B. P. (1984). Treatment of goats poisoned (experimentally) with organophosphorus compound (malathion). *Indian Vet. J.*, 61: 117-120.
- 79- Soni, I., Bhatnagar, P. (1989). Embryotoxic and teratogenic studies of phosphamidon in swiss albino mice. *Teratogenesis*,

Carcinogenesis and Mutagenesis,9:253-257.

- 80- Stromberg, K.L. (1984). Reproductive toxicity of monocrotophos to bobwhite quail. Poultry Science, 65:51-57.
- 81- Swartz, W.J. (1985). Effects of carbaryl on gonadal development in the chick embryo. Bull. Environ. Contam. Toxicol, 34:481-485.
- 82- Takahashi, H., Kato, A., Yarashita, E., Naita, Y., Tsuda, S., Shirasu, Y. (1987). Potentiations of N-metilcarbamate toxicities by organophosphorus insecticides in male mice, Fundamental and Applied Toxicology, 8:139-146.
- 83- Tomokuni, K., Hasegawa, T. (1984). Diazinon concentrations and blood cholinesterase activities in rats exposed to diazinon. Toxlett., 1369:8-10.
- 84- Van Gelder, G.A. (editor) (1982). Clinical and diagnostic veterinary toxicology, Second edition, Kendal/Hunt Publishing Company, Iowa.
- 85- Zwiener, R.J., Ginsburg, C.M. (1988). Organophosphate and carbamate poisoning in infants and children. Pediatrics, 81(1):121-126.

9. TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yapılmasında yakın ilgi ve yardımlarından dolayı, danışman hocam sayın Doç.Dr.H.Ahmet Acet ve Anabilim Dalımızdaki diğer mesai arkadaşlarıma, Konya Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsü'ndeki çalışmalarımda yakın ilgi gösteren Veteriner Hekim H.Hüseyin Ağaçdelen'e en samimi şükranlarımı sunarım.

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

10. ÖZGEÇMİŞ.

1962 yılında Kadirli/Adana'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi memleketim olan Kadirli/Adana'da tamamladıktan sonra 1981 yılında S.Ü. Eğitim Fakültesi Fizik Bölümüne 1 yıl devam ettim. 1982 de S.Ü. Veteriner Fakültesine geçtim. 1987 yılında mezun oldum ve aynı yıl Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalında açılan sınavı kazanarak araştırma görevlisi olarak atandım. Hala bu görevime sürdürmekteyim ve evliyim.