

O,O- DİMETİL_{2,2}- DİKLOROVİNİL FOSFAT (DDVP, DİCHLORVOS, VAPONA)'IN TOKSİKOLOJİK ÖZELLİKLERİ ÜZERİNDE BİR ARAŞTIRMA

Şükrü Gürtunca*

**Recherche sur les Propriétés Toxicologiques du
O,O-Dimethyl-2,2-Dichlorovinyl
Phosphate (DDVP)**

Resumé: Nous avons administré des doses variables de DDVP à des rats du sexe féminin en lactation par sonde stomacale. Les doses 10 et 20 mg de DDVP/Kg ont réduit l'activité cholinestérasique de 50 % environ. Les symptômes cliniques d'intoxication n'ont pas été observés à ces doses, alors qu'une administration d'une dose de 30 mg de DDVP/Kg provoque un choc cholinérgique, après lequel l'enzyme est régénéré en une ou deux heures. Une dose de 10 fois ou plus supérieure à celle provoquant l'effet de choc, cause la mort des rats. Une dose de 40 mg de DDVP/Kg peut provoquer un choc grave de les mères allaitantes. Par contre, on a pu noter une résistance de certains animaux à la même dose administrée successivement de 15 à 19 fois.

DDVP en raison de condition particulier de sa métabolisation, est dépourvu du pouvoir de s'accumuler à l'état de résidu dans les tissus animaux et dans le lait. En fait le DDVP est essentiellement d'agent d'intoxication aigue chez l'animal.

Les résultats obtenus permettent de déduire des voies de dégradation et indique par ailleurs que la detoxification rapide par ces voies métabolique chez les mammifères constitue sans doute un facteur important de la toxicité de DDVP.

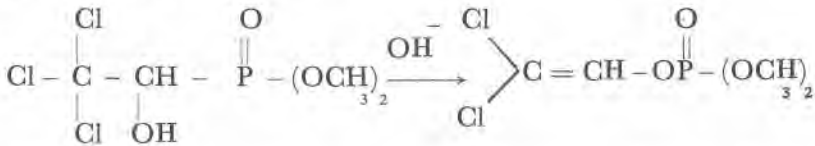
Özet: Yavru emziren ana ratlara mide sondası aracılığıyla çeşitli dozlarda DDVP verildi. 10 ve 20 mg DDVP / Kg. dozlarının, zehirlenme ile ilgili klinik bir belirti görülmemesinin, alyuvar kolinesteraz etkinliğini yaklaşık % 50 oranında indirdiği saptanmıştır. Buna karşılık DDVP'nin 30 mg/Kg dozda uygulanması kolinerjik şok doğurmaktadır; yalnız 1-2 saatlik süre içinde anizm yeniden onarılabilir. Şok doğuran dozun, 10 ya da daha üstünde uygulanması ile hayvanlarda ölüm başgöstermektedir. DDVP'nin 40 mg/Kg dozda uygulanması belirgin şok yaratmaktadır. Bununla beraber ölmeden önce bazı hayvanların 15-19 yinelenen şok dozuna dayandıkları da gözlemlenmiştir. DDVP, kendine özgü metabolizması nedeniyle hayvansal doku ve sütte birikmemektedir. Bu yüzden DDVP, akut zehirlenme ajanı niteliği taşıyan bor organofosfat bileşiktir.

* A. Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü Doçenti. Ankara, Türkiye.

Giriş

O,O-dimetil-2,2- diklorovinil fosfat (DDVP), 1954 yılında Buren, Sedlak ve Pearce'ın organofosfat insektisidlerinin volatilitesi üzerindeki ortaklaşa sınıyaları sonucunda bulunmuştur²¹. 1960'da Amerika Birleşik Devletleri Tarım Departmanı ve Halk Sağlığı Servisi'nin onamı ile zararlı denetiminde uygulanmaya başlanmıştır. Japonya'da % 3 oranındaki kerosendeki çözeltisi evlerde kullanılan spray biçiminde yaygınlık kazanmıştır.

DDVP ayrıca, O,O- dimetil- 2,2,2-trikloro-1-hidroksietil fosfonat (Dipterex)'in içinde impürete durumunda bulunmaktadır. Oranı, teknik Dipterex'de yaklaşık % 0,3'dür. Suya bir mol NaOH ve bir mol de Dipterex katıldığı zaman, alkali karşısında dehalogenasyon sonunda DDVP oluşmaktadır. Dipterex'in DDVP'ye degradasyonu bir klor atomu ile bir hidrojen atomunun yitimiyle yürüyen major bir deklorinasyon değişmesidir.



DDVP, özellikle yetişkin ev sineği (*Musca domestica* L.), *Fannia carnicularis*, yetişkin sivrisinek (*Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, *Mansonia*, *Theobaldi* spp.), *Stomoxys calcitrans* ve *Lasioderma serricornis*'e karşı etkilidir. Dipterex de toksik olduğu insektlerde *in vivo* vinil fosfat'a metabolize olmaktadır^{4,2,3,2,9,31}.

DDVP son yıllarda "dichlorvos" adı altında antelmintik olarak, özellikle köpeklerde *Ancylostoma caninum*, *Toxascaris leonina*, *Toxocara canis*, *Trichuris vulpis*, *Uncinaria stenocephala* asalaklarıyla savaşta değerlendirilmektedir. Bu amaçla evcil hayvanlardan başka, ayı, deve, maymun, sürüngen ve kemirgen gibi ekzotik hayvanlarda da uygulanmaktadır^{1,3,1,4,2,6,32}.

Parathion gibi memeli hayvanlarda toksisitesi yüksek insektisidler, insekt denetiminde yarar sağlamakla beraber, yalnız insektler için spesifik olmadığından ideal insektisid sayılmazlar. DDVP, Dipterex ve Malathion daha spesifik insektisidlerdir. Bunların gerek insekt ve gerekse memeli hayvanlardaki gerçek etki lokusu, etkime mekanizması, *in vivo* oluşan degradasyon ürünleri ve metabolik yürüyüşünü ayrıntılı olarak incelemek bu bakımdan önem taşımaktadır.

Organofosfat insektisidlerinin poplar nitelik kazanmasından sonra, bunların etkisinde kalmanın ölçüsü olarak alyuvar kolinesteraz düzeyi büyük ilgi toplamaktadır. Alyuvar kolinesterazının inaktivasyon derecesinin çok değişkenlik göstermesine karşın, güçlü inhibitör karakterinde olan bileşikler açısından kaçınılmaz değerdedir. Çeşitli hayvan türlerinin ve entomonların normal kolinesteraz etkinliği bilinmektedir. Ayrıca kanın alyuvar kolinesteraz etkinliği sinir dizgesindeki kolinesteraz etkinliği de yansıtmaktadır.

Organofosfatların toksikolojik incelemelerinde, zehirlenme ve anizimin onarılması dönemlerinde, kanın kolinesteraz düzeyinin izlenmesi gerekir. Çünkü toksik belirtiler kolinesteraz etkinliğinin depresyonuna bağlıdır. Bu araştırmada, ratlar üzerindeki deneylerimizle, bu olanaktan yararlanmaya çalışılmış ve değeri üzerinde durulmuştur.

Materyal ve Metod

Deneylerimizde arı DDVP kullanılmıştır. Bunun 1 gr'ı 100 ml'lik volümetrik şişede damıtık su ya da izotonik tuz çözeltisinde eritilmiştir. Sonra, seri halde seyreltilerek istenilen yoğunluklara ayarlanmıştır. Çözeltiler uygulamadan 20 saat önce hazırlanmıştır. Sulu çözeltideki 1 gr DDVP'nin nötrülenmesinde aşağı yukarı 5 mg NaOH (fenoltalein)'e gerekseme vardır. Bunun gerekçesi asid ortamda DDVP'nin insektisidal etkinliğinin eksilmesidir.

Deneyler altı ana rat üzerinde yapılmıştır. Bunlara periyodik olarak, önce eterle uyuşturulduktan sonra, *per diem*, mide sondası yardımıyla ayarlanan dozlarda DDVP verilmiştir. Her oral dozun uygulanmasını izleyen iki saatlik sürede ratlar temiz testere talaşı ile döşenmiş kafeslerde tutulmuşlardır.

Deneye başlarken yavru ratlar 3-11 günlüktü ve 18-37 gün arasında değişmiş olan sınıy boyunca analarının sütleriyle beslenmişler ve hep bir arada bulundurulmuşlardır. Gerek dozlanan ana ratların ve gerekse yavruların kan kolinesteraz etkinliğinin ölçümünde Michel²⁴ yöntemi kullanılmıştır.

DDVP'nin oral dozuyla ölen ana ratların bir bölümünün organ ve dokuları diseke edilmiş, bioassay koşulları altında alınan örnekler süzgeç kağıdına yerleştirilip büyük cam kavanozlara konularak ev sinekleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Sineklerle yalnız pamuk yumakçıklarına emdirilmiş halde şekerli su verilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

DDVP'nin en önemli farmakolojik etkisi asetilkolin hidrolizini katalize eden asetilkolinesteraz anzimini inhibe etme yeteneğidir. Bileşiğin toksisitesi dolaysız antikolinesteraz etkinliği ile ilgilidir^{5' 11' 12' 23' 28}.

Asetilkolin parasempatik gangliyonik, synaptik ve motor sinir lifleri uzamınca biçimlenen sinir impulsu ya da etkinliğinin kasa geçmesine yarayan kimyasal bir mediatordur. Aynı mekanizma santral sinir dizgesinde synaptik transmisyonunda da egemen durumdadır. Bu nedenle, *in situ* vücut asetilkolini hem sağlamak ve hem de ortadan kaldırmak zorunluğu ile karşı karşıyadır. Bu da kolinasetilaz anziminin etkisiyle kolinin asetilasyonu ve asetilkolinesteraz anzimi yoluyla da asetilkolinin hidroliziyle kolin ve asetik aside ayrılmasıyla denetlenmektedir^{9' 12' 17' 28}.

Kolin esterlerinin parçalanmasında, aralarında kimyasal ve görevssel yönden kesin ayırım bulunan iki tip anzim rol oynamaktadır. Gerçek esteraz sinir ve kas dokusu ile alyuvarlarda yerleşmiştir. Spesifik olarak asetilkolinin hidroliziyle yükümlenmiştir. Pseudoesteraz adındaki anzim, bazı hayvan türlerinde plazma, pankreas ve tükrük bezinde bulunur. Gerçek esteraz asetilkolini güçlü ve hızlı olarak hidrolize ettiği halde, pseudoesterazın etkisi zayıf ve yavaştır.

Gerçek esteraz beyin, çevresel sinir dizgesi ve sempatik gangliyonlarda yüksek yoğunluktadır. Alyuvar ve çizgili kaslarda yoğunluğu daha azdır. Dokulardaki anzim oranı türlere göre değişiktir. Pseudoesteraz gevşen hayvanlar, balık ve kuşlar dışındaki türlerde plazmada bulunmaktadır. Hayvan türlerinin çoğunda plazmada gerçek ve pseudoesteraz karışımı vardır. Salt tavşan serumunda yalnız gerçek esteraz görülmektedir^{3' 11' 12' 23}.

Bir bileşiğin yüksek insektisidal etkinliği, bileşiğin kesinkes yüksek antikolinesteraz etkinlikte olmasını gerektirmez. Antikolinesteraz etkinlikte olan bileşikler ya dolaysız, ya da metabolik intermediat yoluyla bu etkinliği göstermektedir. Yüksek düzeyde antikolinesteraz etkinlikte olan bileşikler gerçekte iki öbeğe ayrılır. Birinci öbekteki bileşiklerde fosfor atomuna bağlı bir tek reaktif bağ bulunmakta, ya da hayvan ve bitkide metabolize olduktan sonra bu özelliğe bir bileşik ortaya çıkmaktadır. İkinci öbekteki bileşikler ya konfigürasyon yönünden doğal substrat olan asetilkoline benzemekte, ya da ester yarımından belli bir uzaklıkta bulunan bir katyonik yan tutmaktadırlar. Bazı durumlarda bu iki öbekteki bileşiklerin etkilerinin birleştirilmesiyle çok güçlü karakterde inhibitör elde edilmektedir^{4' 9' 12' 19}.

Esteraz etkinliğinin ölçülmesinde çeşitli yöntemlerden yararlanılmaktadır. Bugün en çok yeğlenen yöntemler ya dolaysız, ya da dolaylı biçimde asetilkolin bulunan bir dizgede belli orandaki kan ya da dokunun ortaya çıkardığı asetik asid oranının ölçümüne dayanmaktadır. Yöntemler titrimetrik, manometrik ve kolorimetrik olmak üzere başlıca üç öbekte toplanmaktadır. Titrimetrik yöntem, asetilkolinden türeyen asetik asidin doğurduğu pH azalışını indikatör olarak değerlendirir. Michel'in elektrometrik tekniği bu nitelikteki sınavın prototipi sayılmaktadır. Manometrik yöntem, kolinesteraz enziminin etkisiyle hidrolize olan asetilkolinden libere olan asetik asidin bikarbonat tutan bir tampon dizgede açığa çıkardığı karbon dioksidi ölçer. Bu tekniğin uygulama alanında çeşitli modifikasyonlarına raslanmaktadır. Kolorimetrik yöntem gelince, asetilkolin ile hidroksilamin'in karşılıklı etkimesinden doğan asetohidroksamik asid oranını kolorimetrik yolla saptayarak kalıntisal asetilkolinin ölçümünü dayanak alır. Hestrin tekniği bunu örnekler. Kolorimetrik yöntemin daha az kesin sonuç verdiği bildirilmektedir. Rutin uygulamalarda araştırmacılar pratik, yalın, kısa süreli ve en kesin sonuç vermesi bakımından Michel tekniğini yeğlerler^{1, 9, 13, 30}.

Metcalf *et al*²³. DDVP'nin insektisidal etkinliğinin antikolinesteraz etkinliğinden ileri geldiğini, buna karşılık Arthur ve Casida² kolinesterazın blokajında inert karakterde dimetil-fosforil-anzim oluşumunun söz konusu olduğunu savunmuşlardır. Gerçekte esteraz inhibitörleri, inhibe edilen enzimin onarılma hızı göz önüne alınarak, kompetitif (reversible) ve dönüşümsüz (irreversible) olarak ikiye ayrılır. Bir organofosfatla inhibe edilmiş kolinesteraz normal etkinliğine daha geç kavuşmaktadır. Onarılma ya da normal etkinliğe kavuşma hızında ortaya çıkan bu ayırım, organofosfatla enzimin inhibisyonunun anzim yüzeyinde kompetitif absorpsiyon ile ilgili olmamasının sonucudur. Organofosfat (DDVP) ile inhibisyonda söz konusu olan dönüşümsüz tepkidir ve anzim fosforillasyona uğramaktadır^{9, 32}.

Deneylerimizde oral yolla ana ratlara 10 ve 20 mg/Kg dozunda DDVP verdiğimiz zaman, alyuvar kolinesteraz etkinliği yaklaşık % 50 oranında azalmıştır. Hayvanlar normal görünümlelerini sürdürmüşlerdir. Bu bulgular DDVP'nin oral yinelenen subletal dozda ratlara verildiği zaman çabucak detoksifiye edildiğini ortaya koymaktadır. DDVP dozu 30 mg/Kg'a yükseltildiği zaman kolinerjik şok görülmüştür. Kolinerjik şokun gerçekleşmesi detoksifikasyon eşliğinin aşıldığının kanıtıdır. Bununla beraber, bir hayvanda, şok dozunu *per diem* uygulamakla 19 kez vermek de mümkün olmuştur. DDVP'nin oral mültipl şok dozunda verilmesiyle ratlar ölmektedir (Tablo:

I). Bu koşullar altında ölmüş olan ratlar diseke edilip çeşitli organları *Musca domestica* L. 'ye etkilendikçe organların ev sinekleri için non-toksik nitelikte olduğu görülmüştür. Yalnız mide içeriği toksik bulunmuştur.

TABLO I

Rat No:	Gün	Oral doz sayısı	Ağırlık (Gr)	Birim DDVP (mg)	Total DDVP (mg)	Durum	Alyuvar kolinesteraz düzeyi
1	0	0	210	0	0.0	N	0.32
	4	2	220	10	4.4	N	.18
	23	7	215	20	34.5	N	.10
	59	19	210	30	154.2	Ş	.07
2	7	3	230	10	6.9	N	.27
	22	7	235	20	40.1	N	.11
	43	12	230	30	122.9	ŞÖ	0.7
3	5	5	300	20	30.0	N	.10
	25	12	305	30	139.8	Ş	.06
	49	9	290	30	218.1	ŞÖ	.01
4	6	4	305	20	24.4	N	.14
	25	11	290	30	120.1	Ş	.05
	45	12	285	30	222.7	ŞÖ	.05
5	0	0	210	0	0.0	N	.20
	28	15	220	30	99.0	Ş	.11
	30	1	215	40	107.6	ŞÖ	.03
6	0	0	220	0	0.0	N	.16
	25	15	220	40	132.0	Ş	.04
	33	5	220	40	176.0	ŞÖ	.06

N= normal, Ş = şok, ŞÖ = şok sırasında ya da şoktan sonra 24 saatlik sürede ölenler.

Kan alyuvar kolinesteraz düzeyinin depresyonu DDVP'nin dozuyla ilgilidir. Tüketim zamanı ikincil etmen niteliği taşımaktadır. Bu bize, maksimal eşğin altında detoksifikasyonun konstant bir hızla geliştiğini de göstermektedir. Bu eşğe erişilir ya da eşik geçilirse vücut savunma engeli aşılmış olmakta ve hayvan zehirlenmekte ya da ölmektedir.

DDVP ile *in vitro* inhibe edilmiş insekt anziminde onarılma yoktur. DFP, Malathion, Malaoxon, Parathion, Paraoxon ve TEPP'de de aynı durum vardır. Buna dayanılarak memeli kolinesterazı ile ev sinekleri kolinesterazı arasında vital bir ayırım bulunduğu ileri sürülmüştür^{22'26}.

Insektisidal yoğunluktaki DDVP buharının etkisinde tutulan ratlarda da başlangıçsal bir depresyonun oluştuğu, bunun hız ve derinli-

ğinin DDVP dozuyla koşutluk gösterdiği, bunun birkaç gün ya da haftadan sonra, tersine olarak aynı hızla normal düzeyi buluncaya kadar onarıldığı ve bu durumun yine DDVP yoğunluğu ile bağımlı olduğu daha önce de belirtilmiştir⁶.

Durham *et al*⁷. tütün depolarında DDVP'nin etkisindeki gönüllü kişilerde 2 mg/ft³'den daha az DDVP yoğunluğunun kolinesteraz depresyonu yapmadığını saptamışlardır. Durham *et al*⁶. DDVP'nin oral LD⁵⁰ dozunun dişi ratlarda 60 mg/kg, Arthur ve Casida² ise peritonici LD⁵⁰ dozunun 6 mg/Kg olduğunu bildirmişlerdir. Arı DDVP'nin intakt konjunktival LD⁵⁰ dozu ise yaklaşık 10 mg/Kg'dır. Ksilendeki çözeltilisinin dermal emilmede LD⁵⁰ değeri 75 mg/Kg'dır.

Deneylerimizde rat yavrularında alyuvar kolinesteraz depresyonu görülmemiştir. Bu durum DDVP'nin *per se* ana sütüyle hattâ LD⁵⁰ dozunun birkaç katı dozunda DDVP verildiği zaman bile yavruya geçmediğini göstermektedir. Sütte bulunmayışı degradasyonun hızlı ve tam olduğunu kanıtlar.

İnekler üzerinde yapılan çalışmalarda DDVP'nin 4.5 mg/Kg dozunda uygulanmasının ciddi kolinesteraz azalması doğurduğu, 4.5 - 18 mg/Kg dozunda depresyonun aynı oranda olduğu, 27 mg/Kg dozunda ise detoksifikasyon eşiğinin aşılp kolinerjik şok sonucunda hayvanlarda kollaps meydana geldiği bildirilmiştir¹⁰.

Durham *et al*⁶. ratların günlük rasyonlarına 200 ppm oranında DDVP kattıkları zaman kan alyuvar kolinesteraz düzeyinin düştüğünü, 30-90 günde normal düzeye çıktığını, DDVP dozu 500 ve 1.000 ppm'ye yükseltildiği zaman da kolinesterazın 90 gün süreyle normalin altında kaldığını bulmuşlardır. Radeleff ve Woodard oral 25 mg/Kg DDVP'nin koyunlarda kolinerjik etkide olduğunu bildirmişlerdir. Atlara mide sondasıyla DDVP 25-50 mg/Kg dozunda uygulanınca kolinesteraz düzeyi % 55 azalır. 100 mg/Kg Dipterex dozu ise ancak % 7 oranında kolinesterazı deprese etmektedir^{2,3,28}.

Hass *et al*¹⁴ *Schistosoma mansoni* ile infekte edilmiş maymun (*Macaca mulatta* ve *Saimiri sciureus*)'larda % 20 dichlorvos'un polivinil klorür çözeltilisinin antelmintik etkisi üzerinde çalışırlarken, alyuvar ve plazma kolinesteraz düzeyinin önemli ölçüde indirildiğini ve sağıtım boyunca onarılamadığını saptamışlardır. Sağıtımdan sonra, anzimatik etkinliğin normal düzeyi bulması, plazma anziminin oluşum hızı ve alyuvarların replasman süresine eşit bulunmuştur. Plazma kolinesteraz etkinliği 3 haftada, alyuvar kolinesteraz etkinliği de 50-60 günde onarılmıştır. Araştırmacılar, organofosfat zehirlenmesine değgin belirtilerin minimal düzeyde olduğunu da özellikle açıklamışlardır.

Ward ve Glicksberg³² köpekler üzerindeki deneylerde, 18.9 mg/lb DDVP'yi oral uygulamadan 2 saat sonra alyuvar kolinesterazının % 37 ve plazma kolinesterazının da % 67 oranında inhibisyona uğradığını belirterek, alyuvar kolinesterazının ilk 24 saatte hızla onarıldığını, sonra yavaşladığını; plazma kolinesterazının ise 3-5 günde onarıldığını saptadıklarını bildirmişlerdir. Zehirlenme belirtisi görülmemiştir.

Kolinesterazın inhibisyonu sonucu ortaya çıkan en belirgin semptomlar, antikolinesterazik bileşiğin parasempatomimetik etkisiyle tükrüğün stimülasyonu ve çizgili myoneural kavşağa etkisiyle de tremor'dur. Deneylerimizde ratlarda gördüğümüz kolinerjik semptomlar ekzoftalmus, aşırı gözyaşı, salivasyon, kas fassikülasyonu, şiddetli tremor, konvülziyon ve aşırı olaylarda ölümdür. Belirtiler DDVP'nin verilmesinden 11-19 dakika geçtikten sonra ortaya çıkmaktadır. DDVP'nin mültipl 40 mg/Kg dozunda uygulanmasından sonra bütün hayvanlar kolinerjik şok sonucunda ölmüştür.

Memeli hayvanlarda DDVP ile zehirlenmede görülen belirtiler birbirinin aynıdır. Yalnız atlarda salivasyon görülmemektedir.

Memeli hayvanlarda -toksik belirtiler değişmeksizin- kolinesteraz etkinliğinin depresyonuna bağlıdır. Bir kezde, yinelenen dozda uzun sürede, değişik yollarla; toksik, letal ya da non-semptomatik dozda DDVP uygulanmış çok ve çeşitli hayvan türlerinin otopsi yoklamasında, bileşiğe bağlanabilecek bir doku zararı görülmemiştir.^{1 5² 1 7³ 32.}

DDVP önerilen dozlarda uygulamada doku kalıntısı sorunu doğuracak karakterde değildir. Zehirlenmede tanının doku analizine dayandırılması olanağı da yoktur; çünkü dokularda ya hiç, ya da ancak iz miktarda DDVP bulunabilmektedir.^{8² 1 9³ 3 0.} Ayrıca DDVP iz miktardaki nem karşısında bile hidrolize olur ve dimetil fosforik asitle dikloroasetaldehide ayrışır. Bu nedenle anhidr, su repellenti ya da hidrofobik taşıtı gerektirir.^{4² 2⁵.}

In vivo DDVP hidrolizle vinil fosfat ile O-metil fosfat gruplarına ayrılır. Vinil grubu oksidleyici ajanlara karşı dirençsizdir. Vinil fosfatın dimetil fosforik asid ve diklorovinil alkole parçalanması hidroksil iyonlarınca katalize edilmektedir. Diklorovinil alkol durağan olmadığından ancak dikloroasetaldehid biçiminde yalıtılabilmektedir. DDVP ve yüksek dialkil analogları esterazlarla tepkiyerek dialkil-fosforilesteraz ile dikloroasetaldehid meydana gelir. DDVP'nin *in vivo* durağansızlığı biossay ve radio-iz incelemelerle de gösterilmiştir.^{1 9³ 22.} DDVP verilen hayvanların doku ve sütünde biossay ile bileşik saptanamamak-

tadır. Anzimatik incelemeler böbrekler, dalak, karaciğer ve plazmada çabuk degradasyonunu göstermektedir^{10,18,27}.

Normal ratların karaciğerleri çıkarılıp masere edildikten sonra DDVP ile karıştırılınca, *in vitro* -ev sinekleri ile bioassay yöntemiyle 37 °C'da 18-20 saat inkübasyondan sonra 1 gr karaciğerin 500 mikrogram DDVP'yi detoksifiye ettiği hesaplanmıştır. Detoksifikasyon, kedi ve tavuk karaciğerleriyle de egale edilmiştir. Öteki dokular bu detoksifikasyon hızına yaklaşmamaktadır. Bu veriler açıkça karaciğerin memeli hayvanlarda DDVP detoksifikasyonunda önemli bir odak olduğunu tanıtmaktadır. Ayrıca DDVP'nin animal dokuda birikmediğini ve toksik metabolitlerin türemediğini de göstermektedir. DDVP'nin *in vivo* detoksifikasyonu, pentavalan fosfor bileşiklerinin biyolojik dizgelerde degradasyona yatkınlığı ile uyusmaktadır.

DDVP ve bromürasyon ürünü Dibrom memeli anzimlerinince çabuk hidrolize edilen bileşiklerdir. DDVP'nin metabolitleri; dimetil fosfat, monometil fosfat, O-metil-2,2-diklorovinil fosfat, inorganik fosfat, dikloroasetaldehid, dikloroetanol, dikloroetil glukuronid ve dikloroasetik asiddir. DDVP'nin fosfor tutan metabolitleri -inorganik fosfat dışındakiler- vücuttan çabuk atılmaktadır. Tablo II'de görüldüğü gibi DDVP metabolitlerinin akut toksisitesi DDVP'ye göre çok düşüktür^{4,7,18}.

TABLO II.

Beyaz farede DDVP ve metabolitlerinin peritonici toksisitesi (LD ₅₀)		
Bileşik	Taşıt	mg/kg 72 saat
DDVP (teknikal)	Mısırozü yağı	28
Desmetil DDVP sodyum tuzu	Su	1500
Dikloroasetaldehid	Mısırozü yağı	440
Dikloroetanol	Mısırozü yağı	890
Dikloroasetik asid	Mısırozü yağı	259
Sodyum dikloroasetat	Su	3000
Mono ve dimetil fosforik asid karışımı	Su	1500
Sodyum mono ve dimetil fosfat karışımı	Su	3000

Kan kolinesteraz etkinliğinin ölçülmesi organofosfat (DDVP) ve karbamat insektisidleriyle zehirlenmede tanı bakımından önemlidir. Ayrıca kolinesteraz etkinliğini inhibe eden bileşiklerin toksikolojik incelemesinde de yararlı bir kriterdir. Yalnız, organofosfatın toksisitesiyle ilgili belirtiler, bunun verilme yolu ve verilme hızıyla bağlıdır. Büyük oral dozlarda alyuvar kolinesteraz etkinliğinin inhibisyonu azdır. Küçük dozda ve uzun sürede verilmede alyuvar kolinesterazı normal görülebilir. Ama klinik belirtiler ortaya çıkınca, anzim

etkinliği gerçekten depresyona uğramıştır. Depresyon derecesi % 60-75 olunca klinik belirtiler ortaya çıkar, depresyonun daha yüksek olmasında ölüm vardır. Yalnız alyuvar kolinesteraz etkinliğinin onarılması ile zehirlenmeden kurtulma arasında bir bağdaşım yoktur.

DDVP, kan kolinesteraz etkinliğini dönüşümsüz (irreversible) olarak inhibe eder etmez aşığıdaki sonuçlarla karşılaşılır.

— Kolinesteraz-DDVP kompleksinin hidrolizi sonucunda inhibe edilmiş kolinesteraz kendiliğinden reaktifte edilir ve eski düzeyini bulur. Özellikle inhibe edilmiş anzim, ilk saatlerde, bu yolla normal etkinliğini kazanmaktadır. Zehirlenme belirtileri görülmediği sürece anzim bu yolla onarılmaktadır. Sınavlarımızda ratlarda bu süre 1-2 saat olarak saptanmıştır. Hass *et al*¹⁴ 24 saatteki onarımın kompleksin hidroliziyle gerçekteştiğini belirtmişlerdir.

— Kolinesteraz- DDVP kompleksi ya da bağlantısı kimyasal olarak durağanlık kazanır. Buna kolinesteraz -DDVP kompleksinin eskimesi adı verilir. Bu durum, alyuvarlardaki hızla myoneural kavşak ve kolinerjik synapslarda da aynı zamanda gerçekteşir. Bu dönemde anzimin kendiliğinden onarılması durmuştur.

— Hemopoietik dokularca yeni kolinesteraz anzimi sentezlenir. Memeli hayvanların çoğunda alyuvar kolinesterazı hemopoietik dizgede tıpkı alyuvarlar gibi hazırlanmaktadır. Blaber ve Creasey³ alyuvarların yapım hızıyla, alyuvar kolinesteraz anziminin onarılma hızının birbirine süre bakımından eşit olduğunu göstermişlerdir. Plazma kolinesterazı ise karaciğerde yeni anzim senteziyle onarılır. Plazma kolinesteraz düzeyinin de normale dönmesi, zaman yönünden karaciğerde anzim sentezi zamanını karşılar.

DDVP'nin yüksek insektisidal gücü, aşığı akut toksisitesi ile birleşince, ayrıca memeli hayvanlarda metabolizmasının hızlı oluşu ve molekülünün metabolik sapma göstermeyişi nedeniyle, insan ve evcil hayvanların doğrudan doğruya bu insektisidin etkisinde kalması karşısında, zehirlenme olasılığının pek az olduğu gerçeği ortaya çıkmaktadır.

L i t e r a t ü r

- 1- **Anderson, P. H., Machin, A. F. and Hebert, C. N.** (1969): *Blood cholinesterase activity as an index of acute toxicity of organophosphate pesticides in sheep and cattle.* Res. Vet. Sci., 10, 29-33.
- 2- **Arthur, B. W. and Casida, J. E.** (1957): *Metabolism and selectivity of O,O-dimethyl-2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl phosphate and its acetyl and vinyl derivatives.* J. Agr. Food Chem., 5, 186-192.

- 3- **Blaber, L. C. and Creasey, N. H.** (1960): *The mode of recovery of cholinesterase activity in vivo after organophosphorus poisoning. Erythrocyte cholinesterase.* Biochem. J., 77, 591-596.
- 4- **Casida, J. E., McBride, L. and Niedermeier, R. P.** (1962): *Metabolism of 2,2-Dichlorovinyl Dimethyl Phosphate in relation to residues in milk and mammalian tissues.* J. Agr. Food Chem., 10, 370-377.
- 5- **Die, J. van** (1957): *Inhibition of serum cholinesterase by 0,0-dimethyl-2, 2,2-trichloro-1-hydroxyethyl phosphonate and 0,0-dimethyl 0-2,2-dichlorovinyl phosphate.* Koninkl. Ned. Acad. Wetenschap. Proc. Ser. B. 60, 227-233.
- 6- **Durham, W. F., Gaines, T. B., McCauley, R. H., Sedlak, V. A., Mattson, A. M. and Hayes, W. J., Jr.** (1957): *Studies on the toxicity of DDVP.* A. M. A. Archives Industr. Health. 15, 340-349.
- 7- **Durham, W. F., Hayes, W. J., Jr. and Mattson, A. M.** (1959): *Toxicological studies of 0,0- dimethyl 1-2,2-dichlorovinyl phosphate (DDVP) in tobacco warehouses.* A. M. A. Archives Industr. Health. 20, 202-210.
- 8- **Elgar, K. E., Marlow, R. G. and Mathews, B. L.** (1970): *The determination of residues of dichlorvos in crops and tissues.* Analyst G. B. 95, 875-878.
- 9- **Gage, J. C.** (1961): *Residue determination by cholinesterase inhibition analysis.* Adv. Pest Cont. Res., 4, 183-210.
- 10- **Gaines, T. B., Hayes, W. J., and Linder, R. E.** (1966): *Liver metabolism of anticholinesterase compounds in live rats. Relation to toxicity.* Nature (London). 209, 88-89.
- 11- **Gatterdam, P. E., Casida, J. E. and Stoutamire, D. W.** (1959): *Relation of structure to stability, anticholinesterase activity and toxicity with substituted-vinyl phosphate insecticides.* J. econ. Ent., 52, 270-276.
- 12- **Gürtunca, Ş.** (1965): *Acetylcholin ve cholinesteraz.* A. Ü. Vet. Fak. Derg., 12, 337-344.
- 13- **Hass, D. K.** (1970): *Dichlorvos, an organophosphate anthelmintic.* Topics medicin. Chem. U. S. A. 3, 171-202.
- 14- **Hass, K. D., Collins, J. A. and Kodama, J. K.** (1972): *Effects of orally administered dichlorvos in Rhesus monkeys.* J. A. Vet. Med. Ass., 161, 714-718.

- 15- **Henriksson, K., Kallela, K., Virtamo, M. et Pfaffli; P.** (1971): *La toxicité du DDVP des tablettes de vapona après évaporation.* J. Sci., Agr. Soc. Finl., 43, 187-200.
- 16- **Hermenze, F. and Goodwin, W. J.** (1959): *Normal cholinesterase activity in the erythrocyte of cattle.* J. econ. Ent., 52, 66-68.
- 17- **Hine, C. H. and Slomka, M. B.** (1970): *Human toxicity studies on polyvinyl chloride formulation of dichlorvos.* Toxicol. and appl. Pharmacol., 17, 304-305.
- 18- **Hodgson, E. and Casida, J. E.** (1962): *Insecticide metabolism in mammals. Mammalian enzymes involved in the degradation of 2,2-dichlorovinyl dimethyl phosphate.* J. Agr. Food Chem., 10, 208-214.
- 19- **Hutson, D. H. and Hoadley, D. C.** (1972): *The metabolism of 14 C-methyl dichlorvos in the rat and the mouse.* Xenobiotica G. B. 2, 107-116.
- 20- **Knapp, F. W., Drudge, J. H. and Lyons, E. T.** (1972): *Evaluation of safety and anthelmintic activity of topically applied dichlorvos to calves.* J. econ. Ent., 65, 925-927.
- 21- **Mattson, A. M., Spillane, J. T. and Pearce, G. W.** (1955): *DDVP, an organic phosphorus compound highly toxic to insects.* J. Agr. Food Chem., 3, 319-321.
- 22- **Mengle, D. C. and O'Brien, R. D.** (1962): *The spontaneous and induced recovery of fly-brain cholinesterase after inhibition by organophosphates.* Biochem. J. 75, 201-207.
- 23- **Metcalf, R. L., Fukuto, T. R. and March, R. B.** (1960): *Toxic action of Dipterox and DDVP to the house fly.* J. econ. Ent., 52, 44-49.
- 24- **Michel, H. O.** (1949): *Determination of cholinesterase activity.* J. Lab. Clin. Med., 34, 1564-1568.
- 25- **Miles, J. W., Pearce, G. W. and Woehst, J. E.** (1962): *Stable formulations for sustained release of DDVP.* J. Agr. Food Chem., 10, 240-244.
- 26- **O'Brien, R. D.** (1961): *Selective toxicity of insecticides.* Adv. Pest Cont. Res., 4, 75-116.
- 27- **Page, A. C., Loeffler, J. E., Hendrickson, H. R., Huston, C. K. and Devries, D. M.** (1972): *Metabolic fate of dichlorvos in swine.* Arch. Toxikol. Dtsch., 30, 19-27.

- 28- **Radeleff, R. D. and Woodard, G. T.** (1957): *The toxicity of organic phosphorus insecticides to livestock* J. A. Vet. Med. Ass., 130, 216-219.
- 29- **Rogoff, W. M.** (1961): *Chemical control of insect pest of domestic animals*. Adv. Pest Cont. Res., 4, 153-181.
- 30- **Schultz, D. R., Maxmiller, R. L. and Koos, B. A.** (1971): *Residue determination of dichlorvos and related metabolites in animal tissues and fluids*. J. Agr. Food Chem., 19, 1238-1243.
- 31- **Sherman, M. and Ross, E.** (1960): *Toxicity to house fly larvae of droppings from chicks given Dipterex-treated water*. J. econ. Ent., 53, 1066-1070.
- 32- **Ward, F. P. and Glicksberg, C. L.** (1971): *Effects of dichlorvos on blood cholinesterase activity in dogs*. J. A. Vet. Med. Ass., 158, 457-461.

Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 27.7.1973 günü gelmiştir.