

İNSEKTİSİTLERİN AĞIZ VE DERİ YOLU İLE AKÜT TOKSİSİTELERİ ARASINDAKİ MÜNASEBETLER VE TATBİKATTAKİ ÖNEMİ

Cevdet SEVİNTUNA

Zamanımızda insektisitler, zararlılar ile mücadelede dünyanın her tarafında geniş ölçüde kullanılmaktadır. Bunlar değişik derecelerde insan ve hayvanlara zehirli ve zararlıdır. Bir ilâcın zehirliliği onun bir zehirlenme husule getirmesi veya bu kabiliyeti taşıması demektir.

Zehirlenmelerde, zehirlerin vücuda girme yolları (Sevintuna, 1961) de verilmiştir.

Zirai Mücadele İlaçlarının ağız yolu ile LD₅₀ değerleri umumiyetle bilinmektedir. Fakat deri yolu ile akut toksisiteyi üzerinde malûmat pek fazla değildir. Umumi hallerde zehirlerle teması neticesi husule gelen zehirlenmeler akut veya kronik olur. Akut toksisiteye maruz kalmalardan husule gelen ölüm, umumiyetle keza veya intihar teşebbüsleriyle meydana gelir. İlaçların normal tatbikatında ilâç atanlar umumiyetle kronik toksisiteye maruz kalırlar. Tatbikatta kronik toksisiteye maruz kalmak ise :

A — Tatbik sırasında vücudun çıplak kısımlarını kaplıyan deri ile ilâcın havadaki zerrelere teması veya ilâcın gerek hazırlanma ve gerekse tatbiki esnasında ellerin veya yüzün ilâç ile bulaşması,

B — İlaçların tatbiki esnasında havadaki ilâç zerrelere teneffüs yolu ile alınması suretiyle vukub olur.

Bu gün için memleketimizde zirai mücadele ilâçlarının toksisiteyi, genel olarak yalnız ağız yolu ile akut LD₅₀ değerleri nazarı itibare alınarak mütalâa edilmekte ve neticede, normal emniyet tedbirleri alındığında tatbikatta vuku bulacak zehirlenmeler hakkında fazla malûmat olmadığından, yalnız hükümlere varılmaktadır.

Şimdi tatbikatta vuku bulan zehirlenmelerle alakalı olarak yukarıda A ve B maddelerinde verilen hususları ayrı ayrı gözden geçirelim.

A — Zirai Mücadele İlaçlarının deri ve ağız yolu ile akut toksisiteyi arasındaki münasebetleri tespit etmek için, Gainer (1960) 42 mücadele ilâcı ve iki DDT benzeri kimyevi madde ile çalışmıştır. Araştırmacı denemelerde, mücadele ilâçlarını tek dozlar halinde Sherman ırkı farelere ağız ve deri yolu ile vermiştir. Denemeye alınmış mücadele ilâçları :

1 — Klorlandırılmış hidrokarbonullardan: Aldrin, Chlordane, Chlorbenzilate, DDA, DDE, Dieldrin, Dilan, Endrin, Heptachlor, Isodrin, Kelthane, Lindane, Perthane, Toxaphane,

2 — Organik fosforulardan : Bayer 21/199 (O- (3-Chloro-4-Methylumbeliferone), O,O-dethylphosphoro-thioate), Bayer 29493 (O,O-Dimethyl-C4-(Methyl mercaptor)-3-Methyl phenyl thiophospate), Chlorthion, DDVP, Delnav, Demeton, Diazinon, Dicapthon, Dipterex, EPN, Gusathion, Malathion, Methyl parathion, NPD, parathion, phosdrin, Ronnel, Schradan, Thimet, Trithion.

3 — Carbamate'lilerden : Isolan, Sevin.

4 — Arseniklilerden : Kalsiyum arseniyat, Kurşun arseniyat, Paris yeşili (Bakır arsetoarsenite),

5 — Nikotin sulfat.

6 — Rodentisitler'den : Diphacinane, Pival, Warfarin.

Araştırmacının aldığı neticeler tablo 1,2,3,4,5 te verilmiştir. 1 nolu tabloda klorlandırılmış hidrokarbonuların ağız yolu ile akut, 2 nolu tabloda da deri yolu ile akut değerleri verilmektedir. Bu iki tablodaki müşterek ilaçlardan ağız yolu ile akut değerleri birbirine yakın olan DDT, Heptachlor ve Toxaphene'i alırsak, bunlardan Heptachlorun deri yolu ile akut olarak DDT den 12 ve Toxaphene'nin de DDT den 2 defa daha toksik olduğunu görürüz. Başka bir kıyaslamada Chlordane ile lindane'i alırsak ağız yolu ile lindane'in Chlordane'den 4 defa daha toksik olmasına rağmen deri yolu ile lindane'in Chlordaneden' daha az toksiktir.

TABLO 1

Ergin Farelere, klorlandırılmış hidrokarbonlu mücadele ilaçlarının ağız yolu ile akut toksisitesi

İlacın cinsi	Erkeler Denenen farelerin adedi	Yaşama müddeti		LD ₅₀ (mg/kg)	19/20 Emniyet limitleri (Mg/Kg)
		Min (saat)	Max (günler)		
Aldrin	70	7	6	39	34—44
Chlordane	70	48	9	335	299—375
Chorobenzilate	86	11	4	1040	972—1118
DDA ^a	70	5	8	740	607—903
DDE ^{a b}	60	18	11	880	727—1065
DDT	68	4	1	113	87—147
Dieldrin	70	4	6	46	41—51
Dieldrin (WWP) ^c	60	9	7	48	36—63
Endrin	90	6	9	17.8	1.47—21.5
Heptachlor	60	6	7	100	74—135
Isodrin	60	3	5	15.5	12.7—19.1
Kelthane ^b	70	28	12	1100	909—1331
Lindane	89	1	8	88	76—101
Perthane ^b	30	—	3	> 4000	—
Toxaphene	67	3	5	90	67—122

^a DDT'nin benzeri DDA su içinde sodyum tuzu olarak verilmiştir.

^b Her gram vücut ağırlığına 0.010 ml. en fazla olarak verilen doz nispetleri.

^c Su süspansiyonu içinde wettable powder verilmiştir.

TABLO 2

Ergin Farelere klorlandırılmış hidrokarbonların deri yolu ile aküt toksisitesi

İlaçlar	Erkekler Denenen fare adedi	Yaşama müddeti		LD ₅₀ (mg/kg)	19/20 Emniyet limitleri (Mg/Kg)
		Min (saat)	Max (günler)		
Aldrin	60	33	9	98	83—118
Chlordan	70	72	9	840	750—941
Chlordane ^a	—	—	—	—	—
DDT ^b	—	—	—	—	—
Dieldrin	80	72	9	90	69—117
Dilan ^c	40	48	8	6900	5897—8073
Endrin	—	—	—	—	—
Heptachlor	100	43	10	195	119—320
Isodrin	80	3	5	35	30—41
Kelthane ^d	70	119	13	1220	1060—1427
Lindane	100	17	7	1000	833—1200
Toxaphene	60	3	4	1075	717—1613

^a Sulandırılmamış teknik derece.

^b En yüksek 0.016 ml/gr. olarak verilen doz nispetleri.

^c En yüksek 0.0096 ml/g. olarak verilen doz nispetleri.

^d En yüksek 0.00333 ml/gr. olarak verilen doz nispetleri.

TABLO 3

Ergin farelere organik fosforlu mücadele ilâçlarının ağız yolu ile akut toksisitesi

İlaçlar	Erkekler Denenen fare adedi	Yaşama müddeti		LD ₅₀ (mg/kg)	19/20 Emniyet limitleri (Mg/Kg)
		Min (saat)	Max (günler)		
Bayer 29493	58	11	2	215	178—260
Chlorthion	79	1	7	880	816—915
DDVP	59	a	a	80	62—104
Delnav	80	4	5	43	37—50
Demeton	70	1	5	6.2	5.1—7.1
Diazinon	150	1	2	108	96—122
Dicapthon	49	5	5	400	357—456
Dipterex ^b	70	0.5	2	630	568—699
EPN	80	2	10	36	33—40
Gusathion	70	1	1	13	12—
Malathion	60	1	12	1375	1206—1568
Methyl parathion	68	1	8	14	12—17
Parathion	50	1	3	13	10—17
Phosdrin	50	a	a	6.1	2.5—7.1
Ronnel	70	0.5	5	1250	906—1725
Schradan	50	1	6	9.1	8.1—10.2
Thimet	70	2	4	2.3	1.2—2.8
Trithion	120	1	6	30	27—34

^a Doz verilmesinden sonra bir saat içinde öldü.

^b En yüksek 0.01 ml/g. doz nisbetinde % 10 luk su erliği içinde verildi.

TABLO 4

Ergin farelere, organik fosforlu mücadele ilâçlarının deri yolu ile akut toksisitesi

İlaçlar	Erkekler	Yaşama müddeti		LD ₅₀ (mg/kg)	19/20 Emniyet limitleri (Mg/Kg)
	Denenen fare adedi	Min (saat)	Max (günler)		
Bayer 29493	60	43	22	330	275—369
Bayer 21/199 ^a	80	2	20	860	868—963
Chorthion ^b	100	96	13	4500	—
DDVP	110	c	c	107	84—137
Delnav	50	4	14	85	173—320
Demeton	40	24	7	14	11—18
Diazinon	60	28	4	900	740—1107
Dicapthon	50	96	10	790	608—1027
Dipterex ^d	10	—	—	> 2000	—
EPN	100	48	11	23	202—262
Gusathion	50	0.5	8	220	183—264
Malathion ^e	10	72	9	> 4444	—
Methyl parathion	69	22	5	67	63—72
NPD ^f	40	48	22	2100	1615—2730
Parathion	50	24	3	21	14—34
Phosdrin	49	c	c	4.7	4.3—5.1
Schradan	100	1	9	16	13—17
Thimet	100	2	7	6.2	5.3—7.3
Trithion	70	1	3	54	44—66

^a En yüksek 0.0096 ml/g. doz nispetinde verildi.

^b En yüksek 0.0073 ml/g. doz nispetinde verildi.

^c Doz verilmesinden sonra 1 saat içinde öldü.

^d % 95 lik etil alkol içinde bir % 073 lük solusyon.

^e % 57 emülsiyeye olan konsantrasyon.

^f En yüksek 0.064 ml/g. doz seviyesinde % 85 lik emülsiyon konsantrasyon halinde verilmiştir.

TABLO 5

Ergin farelere, karışık mücadele ilaçlarının akut toksisitesi

İlaçlar	Erkekler	Yaşama müddeti		LD ₅₀ (mg/kg)	19/20 Emniyet limitleri (Mg/Kg)
	Denenen fare adedi	Min (saat)	Max (günler)		
Ağız yolu ile					
Isolan	120	a	a	23	21—25
Sevin	70	1	2	850	733—986
Kalsiyum arsenate ^c	—	—	—	—	—
Kurşun arsenate ^e	—	—	—	—	—
Paris yeşili	—	—	—	—	—
Nicotine sulfate ^c	—	—	—	—	—
Diphacinone	59	48	9	1.9	1.4—2.5
Pival	70	9	7	280	233—336
Warfarin	80	60	13	3.0	2.3—3.8
Deri yolu ile					
Isolan	80	a	a	5.6	4.7—6.6
Sevin ^d	10	—	—	> 4000	—
Kalsiyum arseniyat ^e	—	—	—	—	—
Kurşun arseniyat ^e	—	—	—	—	—
Paris yeşili ^e	—	—	—	—	—
Nicotine sulfate ^e	—	—	—	—	—

^a Bir saat içinde öldü.

^b En yüksek 0.014 ml/g. doz nispetinde verildi.

^c % 95 lik etil alkol içinde suspansiyon.

^d En yüksek 0.02 ml/g. doz nispetinde verildi.

^e En yüksek 0.0096 ml/g. doz nispetlerinde verilen su kurşun arsenat ve kalsiyum arsenat suspansiyon.

Aynı tarzda organik fosforlu ilâçlar arasında da bir mukayese yapılabilir. Fakat genel olarak klorlandırılmış hidrokarbonlu ilâçlara nazaran ağız yolu ile akut değerleri bakımından daha toksik olarak kabul edilen organik fosforlu ilâçları klorlandırılmış hidrokarbonlarla mukayese edersek, Heptachlor ve Diazinonun ağız yolu ile akut toksisiteleri birbirine çok yakın olduğu halde Diazinonun deri yolu ile akut toksisitesinin Heptachlordan 4,5 defa az toksik olduğu ve ağız yolu ile akut olarak Aldrinden 3 defa daha toksik olan Gusathion'un deri yolu ile akut olarak Aldrinden 2 defadan daha az toksik olduğu görülür. Kalsiyum arseniyat ve Kurşun arseniyatı ahır sak ağız yolu ile akut toksisitesi Kurşun arseniyattan 2,5 defa daha toksik olan Kalsiyum arseniyat, deri yolu ile akut toksisitesi Kurşun arseniyat ile aynı derecede toksiktir.

Araştırmacının denemede kullandığı fareler üzerinde yaptığı müşahedelerine göre, klorlandırılmış hidrokarbonlu ziraî mücadele ilâçları ile zehirlenmiş farelerde not edilen arazlar titreme, sinirlilik, aşırı heyecan, tahrik ve felçlerdir. Dieldrin, Aldrin, Endrin ve İsdorin ile zehirlenmiş bir çok farelerde, sonunda iyileşenlerde dahi, muhtelif felçler görülmüştür. Dieldrin gurubu ilâçlar ile zehirlenmiş fareler arasında, iştahsızlık neticesi olarak kilo kaybetme oldukça dikkati çekmiştir. Bu farelerin bir çoğunda ve Chlordane ile zehirlenenlerden bazılarında kendi kendini sakat etme dahi müşahede edilmiştir. Organik fosforlu ilâçlardan, Thimet, Demeton, Phosdrin, ve Parathion'un, farelere, klorlandırılmış hidrokarbonların, herhangi birinden daha çok toksik olduğunu, Chlorthion, Ronnel ve Malathion'un denemeye alınan mücadele ilâçları arasında az toksik olanlardan olduğuna araştırmacı tarafından ayrıca işaret edilmektedir.

B — Şimdi de ziraî mücadele ilâçlarının tatbiki esnasında havadaki ilâç zerrecilerinin tenneffüs yolu ile alınması neticesi vuku bulan zehirlenmeler üzerinde duralım.

Bu gün, tatbikatçılar veya bir ilâcın hastalık veya zararlılar ile mücadelesinde kullanılmasını tavsiye eden araştırmacılar arasında, ilâcın tatbiki sırasında alınacak emniyet tedbirlerini tavsiyede, umumiyetle kullanılacak ilâcın ağız yolu ile akut toksisitesinin esas alındığı bir vakiyadır. Buna göre'de eğer tatbik edilecek ilâcın ağız yolu ile akut LD₅₀ değeri yüksek ise (bu tip ilâçlarda umumiyetle klorlandırılmış hidrokarbonlular grubundadır) emniyet tedbirleri gevşetilmekte, LD₅₀ değeri düşük ise sıkı tedbirlere başvurulmaktadır. Halbuki tatbikatta vuku bulan zehirlenmeler, yalnız ağız yolu ile akut LD₅₀ değerlerine göre, alınacak emniyet tedbirlerinde, büyük farklar olmamasını ortaya koymaktadır. Bu durumu izah edebilmek için, her ikisinde organik fosforlu ilâçlardan olan ve kimyevi ve fiziki vasıfları az çok birbirine yakın olan Diazinon ve Phosdrin'i alalım.

% 20 lik Diazinonun ağız yolu ile akut LD₅₀ değeri = 103 mg/Kg.

% 24 lük Phosdrin E.C. ağız yolu ile akut LD₅₀ değeri = 6.1 mg/Kg. dir.

Ağız yolu ile akut değerler üzerinden Phosdrin, Diazinondan 17,7 defa daha toksiktir.

60 Kg lık bir şahsın öldürücü olan akut dozu alması için $103 \times 60 = 6480$ mg saf Diazinon veya % 20 lik formüle edilenden 32400 mg yine aynı hesaplama

% 24 lük formüle edilen Phosdrinden 1464 mg ilaç veya 366 mg saf Phosdrin alması lazımdır.

Şimdi bu iki ilacı tatbikattaki kullanma dozları üzerinden arz ettikleri toksisite bakımından mukayese edelim.

Muayyen zararlılar ile mücadele için 100 ağaçlık bir meyva bahçesi alalım. Her ağaca iyi bir ilaçlama için 5 litre mahlül tatbik ettiğimizi kabul edelim. Bu taktirde bize 500 Lt Diazinon ve 500 Lt de Phosdrin mahlülü lazım demektir. Diazinon muhtelif zararlılara karşı genel olarak % 01 dozunda tavsiye edildiğine göre % 20 lik Diazinondan preparat olarak 500 gr, % 24 lük Phosdrin E.C. de, muhtelif zararlılara karşı genel olarak % 0,025 dozunda tavsiye edildiğine göre, preparattan 125 gr ilaç kullanılması icap etmektedir. Şimdi, ilaçların ihtiva ettikleri % aktif madde üzerinden, 500'er litrelik mahlüllerdeki aktif maddeleri hesaplayalım.

% 20 lik Diazinonun 500 litrelik mahlülünde 500 gr preparat yani 100 gr aktif madde ve % 24 Phosdrin emülsiyonun 500 lt lik mahlülünde de 125 gr preparat yani 3 gr aktif madde vardır.

1 lt re mahlülde 0.2 gr Diazinon aktif maddesi ve

1 lt mahlülde de 0.06 gr Phosdrin aktif maddesi vardır.

İlaçlamada çalışan 60 kg lık bir şahsın öldürücü olan dozu alması için;

Saf Diazinon'dan : 32,4 lt

Saf Phosdrin'den : 6.1 lt

teneffüs etmesi lazımdır.

Bir insan normal olarak 60 saniyede 40 lt hava teneffüs ettiğine göre;

Diazinon için, 60 saniyede 40 lt. hava teneffüs ederse

× 32,4 lt ilacı

48,6 saniyede;

Phodrin için

60 saniyede 40 lt

× 6.1 lt

48,6

9.15 saniyede teneffüs eder. Bulunan saniyeleri ————— birbirine böler-

9.15

sek = 5,3 nisbeti çıkar ki buda bize tatbikatta teneffüs yolu ile Phosdrin'in Diazinondan 5.3 defa daha toksik olduğunu ortaya koyar. Halbuki aynı ilaç ağız yolu ile akut olarak Diazinondan 17,7 defa daha toksik idi. Bu misal şüphesizki, pülverize edilen ilaçları tamamının teneffüs edilecek havayı yüzde yüz doymuş haline getirmesi halinde mevzuu bahis ve makûldür. Fakat her ikisinin de organik fosforlu ilaçlardan olması, uçuculuk ve zehirleme mekanizmaları itibarile birbirine benzemeleri dolayısıyla, tatbikatta arz ettikleri tehlike dolayısıyla, yukarda izah edildiği şekilde, toksisite noktayı nazardan mukayese edilmeleri makûl ve mantikidir.

Buraya kadar verilen izâhlardan da görüleceği üzere, ilâçların toksisite-leri üzerinde, mütalâa yürütürken onların ağız yolu ile akut toksisite-leri yanında deri yolu ile akut ve teneffüs yolu ile olan toksisite-lerini de (buda kullanma dozu ile alakalıdır) nazari itibare almak zarureti vardır. Ancak bu taktirde tatbikatta isabetli emniyet tedbirleri alınabilir ve dolayısıyla Zirai Mücadele ilâçlarının insanlara ve sıcak kanlı hayvanlara karşı olan toksik zararları asgari hadlere indirilebilir.

Burada, insektisidlerin bilhassa emülsiyon olarak formüle edilenlerin muayyen bir süre bekletildikten sonra kullanılmaları halinde toksisite-lerinde vukubulacak değişmelere de bir az temas edelim. Deri yolu ile LD₅₀ değerlerini tesbit etmek için kullanılan Diazinon nümunesi (Gainer, 1960) bu ilâç için Tablo 4 te gösterilmiş olup, 1959 senesi yazında tesbit edilmiştir. Bu ilâcın 1953 te alınan taze nümunesi ile benzer çalışmalar yapılmıştı. Neticede dişi farelere deri yolu ile LD₅₀ si 180 mgr/kg erkek fareler için takriben 200 mgr/kg olduğu tesbit edilmişti. Diazinonun 1953 nümunesi alındıktan kısa zaman sonra, kehlibar renkli mayi kristalleşmeye başlamıştır. Bu zaman aralığında, zehirlenmiş farklı, fare gurubları arasında oldukça mühim değişik ölümler müşahade edilmiştir ki; bu da Diazinon'un kristalleşmesi arttıkça daha çok toksik hale geldiğini göstermektedir. Bu nümunelerden az bir miktarı ağız kapalı olmıyan bir şişeye nakil edilmiş ve müteaddit haftalar bırakıldıktan sonra, bu şişe ağzına kadar kristal ile dolu hale gelmiştir. Bu kristalleşmiş Diazinon'un erkek farelere deri yolu ile LD₅₀ si takriben 34 mgr/kg imiş. Orijinal nümunelerden az bir miktar açık bir petri kabına konmuş ve 19 gün müddetle havaya arz edilmiş. Diazinon katı bir kek halinde kristalleşmiş ve nümune ağırlığında takriben % 10 artış olmuş. Diazinon'un bekletilmeden mütevellit, toksisitesinde vukubulan bu değişiklik bilhassa emülsiyon tipinde formüle edilen ilâçlar için mevzuu bahis olduğundan burada bir misal olarak verilmiştir. Aynı hal diğer emülsiyon ilâçlarda da olabileceğinden, bu tip ilâçları imallerinden muayyen zaman sonra tatbik ederken dikkatli olmak lâzımdır. Netice laboratuvar denemelerinden ve tatbikatın verdiği neticelerin mukayesesinden öğrenildiğine göre, mücadele ilâçlarının kullanılmasından mütevellit zehirlilik tehlikesinin nisbeti ağızdan LD₅₀ değerinden ziyade derinden LD₅₀ değeri ile daha sıkı münasebettedir. Bu neticenin doğruluğu ağızdan LD₅₀ değerleri birbirinden önemli derecede farklı bulunan bir gurub mücadele ilâcının tatbikinden sonra da anlaşılmıştır.

S u m m a r y

In this article relationships between acute oral and acute dermal toxicity of organophosphorus and chlorinated hydrocarbon insecticides have been mentioned. According to the results their practical values were also discussed.

L İ T E R A T Ü R

SEVİNTUNA, C. (1961) Bazı ziraî mücadele ilâçlarının toksisiteleri, zehirlenme arâzları ve tedavi usulleri. Tarım Bakanlığı Ziraî Mücadele İlâçve Aletleri Enstitüsü Neşriyat 1.

THOMAS B. GÄNER (1960) Acut Toxicity of Pesticides to the Rats. Toxicology and Applied Pharmacology **2**, 88 - 99.

HAYES, W., JR. (1959) The taxicity of dieldrin toman : report on a survey. Bull. world Health Organization **20**, 891 - 912.

LİTCHFIELD, J.J. AND WİLCOXON, F. (1949) A. simplified method of evaluating dose - effect experiments. J. Pharmacol. Expte. **86**, 99 - 133.