

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji
ve Toksikoloji Kürsüsü
Prof. Dr. M. Şahin Akman

ALDRİN'İN *IN VIVO* DİELDRİN'E ÇEVİRİLMESİ

Şükrü Gürtunca*

Giriş

İlk kez Bann ve arkadaşları (2), çeşitli hayvan türleri üzerinde yaptıkları araştırmalar sonunda, aldrin (1, 2, 3, 4, 10, 10-hexachloro-1, 4, 4a, 5, 8, 8a-hexahydro-1, 4-endo, exo-5, 8-dimethanonaphthalene)'in epoxidasyon yoluyla *in vivo* dieldrin (1, 2, 3, 4, 10, 10-hexachloro-6, 7-epoxy-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-octahydro-1, 4-endo, exo-5, 8-dimethanonaphthalene)'e çevrildiğini ortaya çıkarmışlardır. Aldrin ile dieldrin arasındaki ayırım, dieldrin'deki çift bağlardan birinin yerine epoxy ya da oxiran öbeğinin geçmesinden ileri gelir.

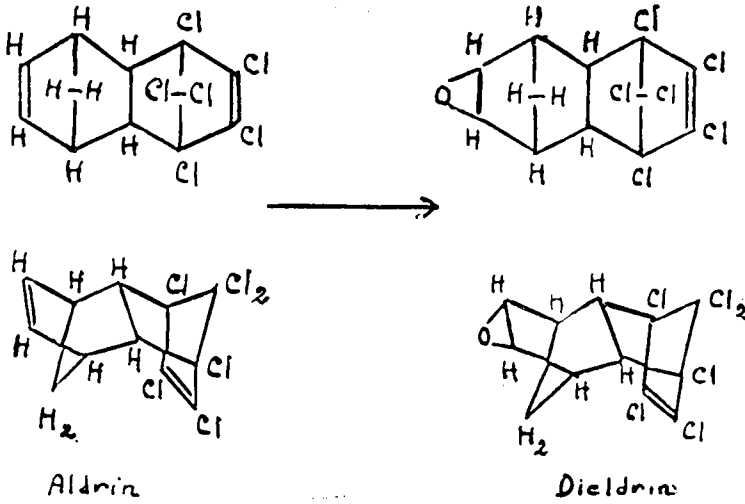
O'Donnell ve arkadaşları (14)'na göre, dieldrin'in asetik asid ve hidrobromik asid karışımı ile birlikte ısıtılmasıyla oxiran halkası açılmakta ve 6-acetoxy-2-bromo-6, 7-dihydroaldrin ortaya çıkmaktadır. Asetik asid ve çinkonun etkisiyle de bromoacetoxy bileşiği bir olefini oluşturmaktadır. Bunun gibi, aldrin'den oluşan bromoacetoxy bileşiği de asetik asid ve çinkoyla indirgenirse, aldrin'in dihydro türevi belirmektedir. Olefinik bir insektisid olan aldrin, ayrıca perasetik ya da perbenzoik asid etkisiyle de epoxide'ine dönüşmektedir (1, 3, 9, 10, 13).

Cyclodiene insektisidlerinin toksisitesi kimyasal yapıda yapılan değişikliklerle de değişir. Aldrin analoglarının toksisitesi, çift bağı yalın tek bağa düşürmekle azalır. Yine halkanın yan zincirine çeşitli tipteki süstitüentün girmesiyle de aynı olay görülmektedir. Aldrin'

* Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü Doçenti. Ankara-Türkiye.

in ilk bisiklik halkasının endometilen köprüsündeki klor yerine, hidrojen ya da fluor gelmekle de toksisite sıcakkanlı hayvanlar açısından önemli ölçüde azalır. Stereoizomerizm de toksisite üzerine etkir. Endrin ve isodrin stereoizomerleri, aldrin ve dieldrin'den daha toksiktir (4, 5, 10, 15, 17).

Epoxidasyon olayı, aldrin'in canlıyapıya giriş yoluyla bağımlı değildir. Epoxidasyon ürünü dural bir nitelikte olduğundan dokularda birikir. Aldrin epoxide'i özellikle tereyağı, yağ dokusu, süt ve yumurta gibi hayvansal ürünlerde bulunur. Tetrasiklik türevler (aldrin, dieldrin, heptachlor) bisiklik olanlara oranla (alldodan, thiodan) canlıyapıda daha çok ve daha kolay birikir (5, 7, 10).



Cyclodiene insektisidlerinin epoxidasyonu için, nicotinamide-adenin dinucleotide phosphate (NADPH)'ın indirgenmiş ve oksidlenmiş biçimleriyle oksijene gereksinme vardır. Cyclodiene'lerin epoxidasyonu olayı; N-dealkylasyon, hidroksilasyon, yan zincir oksidasyonu ve halka parçalanması gibi metabolik tepkimelerde rol oynayan mikst görevli mikrozomal oksidazların etkinliğinin sonucu ve tipik bir örneğidir (6, 11, 12, 16, 18).

Epoxidasyonun artması, hayvanlarda cyclodiene insektisidlerinin toksisitesini yükselten ana etkendir. İntrinsik olarak aldrin, epoxy türevine göre daha az toksiktir. Burada, oluşan epoxide'in metabolizması ile ilgili bir durum yoktur. Epoxidaz düzeyi düşük olan hayvanlarda zehirlenme daha azdır (1, 7, 8, 12, 18).

Aldrin'in nitelik bakımından tam etkili olması, gereken yerde uygulanması ve metabolizması, dolaysız olarak epoxidasyonuna bağlıdır. Bu çalışma, bu olayı ortaya koymak ve tanıtlamak amacıyla gütmemektedir. Aldrin'e oksijen sağlayan anzim dizgesi canlıyapıda ve özellikle de insektlerde çok yaygın olarak bulunduğundan deneylerin ev sinekleri üzerinde yapılması yeğ tutulmuştur.

Meteryal ve Metod

5 mikrogram aldrin asetonda eritildikten sonra, dieldrin'e dirençli ev sineklerine topikal olarak uygulandı. Deney iki kez yapılmış ve her deneyde 25'er sinek kullanılmıştır. Ekstraksiyona 48 saat sonra başlandı.

Emilmemiş aldrin asetonda alındıktan sonra sinekler bir cam havana aktarılarak üzerine bir çay kaşığı dolusu anhydrous Na_2SO_4 katılıp 15 ml benzol ile ezilerek karıştırıldı. Aldrin ve dieldrin'in tümcek benzole geçmesini sağlamak için benzolle ikinci bir yıkama yapıldı. Benzol'ün uçurulmasından sonra kalıntıdaki aldrin ile dieldrin 15 ml asetonitril ile alındı. Çözelti 40 ml oylumundaki merkezkaç tüpüne kondu, su banyosunda oylumu 1 ml'ye düşürüldü. Geriye kalan kısım sıcak hava akımı ile tüketildi. Tüpün dibindeki kalıntı 0.2 ml asetonda eritilerek çözelti kromatograf kâğıdına uygulandı. Kâğıt önce 2-phenoxyethanol'ün eterdeki % 10'luk çözeltisine sonra da iso-octane'a daldırıldı. Eriticinin uçmasından sonra üzerine % 5'lik 2-phenoxyethanol'deki % 9.85 AgNO_3 çözeltisinden püskürtüldü. Ultraviyole ışığında leylak renginde ve siyah lekeler belirinceye kadar tutuldu. Işık ve 2-ethoxyethanol kombinasyonu kloru alır ve klor da AgNO_3 ile tepkiyerek kâğıtta AgCl birikmesi yapar.

Aldrin, dieldrin'den daha az polar olduğu için, eritici dizgesince daha çabuk alınır ortamdan. Işık, AgCl 'ün gümüşe indirgenmesini katalize eder ve sonuçta lekeler ortaya çıkar.

Tartışma

Aldrin, geniş tüketim alanı olan bir insektisiddir; bu bakımdan tanınmasının önemi de büyüktür. Bu çalışmada, yukarıda ayrıntılarını bildirdiğimiz yöntemle aldrin'in *in vivo* dieldrin'e çevrildiği

renk tepkisiyle ev sinekleri üzerindeki deneylerle ortaya konmuştur. Nitekim daha önce gerek omurgalı ve gerekse omurgasız hayvan türlerinin mikrozomal fraksiyonları üzerindeki araştırmalar, aldrin' in kendi epoxide'ine çevrildiğini doğrulamıştır (3, 7, 11, 18). Aldrin canlıyapıda, DDT'yi inaktive eden hidroksilasyona aykırı düşen epoxidasyon olayıyla metabolik oluşum bakımından oksidatif olarak etkinlik kazanmakta ve toksisitesi yükselmektedir. Aldrin'in toksisitesi oksidasyon dizgesi yönünden zengin olan dokularda daha çarpıcı ve belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle insektlerde epoxidasyonun biçimlenmesinde NADPH₂'in NADH₂ fraksiyonu ko-faktor olarak rol oynamaktadır.

Özet

Aldrin'in *in vivo* dieldrin'e çevrildiği ev sinekleri üzerindeki deneylerle nitel renk tepkisiyle tanıtıldı.

Resumé

La Conversion *in vivo* de l'Aldrine en Dieldrine

L'Aldrine et certains autres insecticide à base d'hydrocarbones chlorés sont convertis par époxydation en dieldrine, dans les corps des insectes et autres animaux.

La dieldrine sous cette forme est toujours un insecticide violemment toxique. L'époxydation de l'aldrine est une étape essentielle du processus d'intoxication. Nous avons utilisé des mouches résistantes à la dieldrine afin de démontrer la conversion *in vivo* de l'aldrine en dieldrine.

Literatür

- 1 - Akman, M. Ş. ve Gürtunca, Ş. (1966): *Unda Nitel Aldrin İdentifikasyonu*. Ankara Üniversitesi Vet. Fak. Derg., 13 (3), 268-274.
- 2 - Bann, J. M., DeCino, T. J., Earle, N. W. and Sun-Yun, P. (1956): *The Fate of Aldrin and Dieldrin in the Animal Body*. J. Agric. Food Chem., 4, 937-941.
- 3 - Brooks, G. T., Harrison, A. and Cox, J. T. (1963): *Significance of the Epoxidation of the Isomeric Insecticides Aldrin and Isodrin by the Adult Housefly in vivo*. Nature (London), 197, 311-312.

- 4 - **Brooks, G. T.** (1966): *Progress in Metabolic Studies of the Cyclodiene Insecticides and its Relevance to Structure-Activity Correlations.* Wld. Rev. Pest Cont., 5, 62-84.
- 5 - **Gürtunca, Ş.** (1969): *Ekonomik Zehirler. Klorlu Hidrokarbonlar.* Türk Vet. Hek. Dern. Derg., 39 (4), 25-28.
- 6 - **Hoskins, W. M.** (1966): *Advance in the Understanding of Insecticide Resistance in Insects Affecting Human Health.* WHO/VBC/, 67-126.
- 7 - **Ivey, M. C., Claborn, H. V., Mann, H. D., Radeleff, R. D. and Woodard, G. T.** (1961): *Aldrin and Dieldrin Content of Body Tissues of Livestock Receiving Aldrin in Their Diet.* J. Agric. Food Chem., 9, 374-376.
- 8 - **Korte, F. und Kochen, W.** (1966): *Insectizide im Stoffwechsel. Isolierung und Identifizierung von Metaboliten des Aldrin-14 C aus dem Urin von Kaninchen.* Med. Pharm. Exp., 15, 409-414.
- 9 - **McKinney, R. M. and Pearce, G. W.** (1960): *Synthesis of Carbon-14 Labelled Aldrin and Dieldrin.* J. Agric. Food Chem., 8, 456-459.
- 10 - **Medved, L. I. and Kagan, Ju. S.** (1966): *Toxicology.* Ann. Rev. Pharmacol., 6, 293-308.
- 11 - **Nakatsugawa, T., Ishida, M. and Dahm, P. A.** (1965): *Microsomal Epoxidation of Cyclodiene Insecticides.* Biochem. Pharmacol., 14, 1953-1965.
- 12 - **O'Brien, R. D.** (1967): *Insecticides. Action and Metabolism.* Academic Press. New York and London.
- 13 - **O'Donnell, A. E., Neal, M. M., Weiss, F. T., Bann, J. M., DeCino, T. J. and Lau, S. C.** (1954): *Chemical Determination of Aldrin in Crops Materials.* J. Agric. Food Chem., 2, 573-580.
- 14 - **O'Donnell, A. E., Johnson, H. W., Jr. and Weiss, F. T.** (1955): *Chemical Determination of Aldrin in Crops Materials.* J. Agric. Food Chem., 3, 757-762.
- 15 - **Riemschneider, R.** (1963): *The Chemistry of the Insecticides of the Diene Group.* Wld. Rev. Pest Cont., 2, 29-61.
- 16 - **Shell Chemical Comp.** (1961): *Methods for the Determination of Pesticide Chemical Residues in Agricultural Products, Animal*

Products and Soil. Aldrin, Dieldrin, Endrin, Phosdrin Insecticide, Vapona Insecticide and Nemagon Soil Fumigants. 1-12.

- 17 - **Soloway, S. B.** (1965): *Correlation between Biological Activity and Molecular Structure of the Cyclodine Insecticides.* Adv. Pest Cont. Res. 6, 85-126.
- 18 - **Wong, D. T. and Terriere, L. C.** (1965): *Epoxidation of Aldrin, Isodrin and Heptachlor by Rat Liver Microsomes.* Biochem. Pharmacol., 14, 375-377.