

A. Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü
Prof. Dr. M. Şahin Akman

LETAL DOZ TAYİNİ YOLUYLA ESKİ BİR STRİKNİN SÜLFAT NÜMUNESİNDE AKTİVİTENİN İNCELENMESİ

M. Şahin Akman* Şükrü Gürtunca** Kemal Ozan***
Selahattin Ceylan****

An investigation on the activity of strychnine sulfate by means of determining the lethal dose

Summary: The activity of strychnine sulfate sample which has long been stored was determined on white mice by subcutane and oral routes. There was not any difference between the doses found in this study and shown in literatures.

Özet: Fare mücadelesinde kullanılmak üzere 1963 yılından beri depoda saklanmış olan striknin sülfat nümunelerinde aktivitenin tesbit edilmesi için beyaz farelerde deri altı ve ağız yoluyla letal doz tayini yapıldı. Ağız yoluyla LD₅₀: 6,7 mg/kg, deri altı yolla LD₅₀: 1 mg/kg olarak bulundu. Bulunan bu dozların literatürde belirtilen LD₅₀ dozlarına uygun olduğu ve dokuz yıllık saklanma süresince aktivitesinde bir azalmanın meydana gelmediği anlaşıldı.

Giriş

Striknin, özellikle striknin sülfat şeklinde, çeşitli türlerden zararlı hayvanlarla mücadele amacıyla uzun zamandan beri kullanılan bir zehirdir. Bugün ANTU (alfa-naftiltiyöüre), kumarin ve warfarin, krimidin, kırmızı adasoğanı, sodyum fluoroasetat, beyaz fosfor, çinko fosfür ve talyum sülfat gibi maddeler rodentisid olarak uygulama alanında geniş yer bulmakla beraber striknin de hâlâ önemini yitirmemiştir.

* A. Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsü Profesörü

** Aynı kürsüde doçent.

*** Aynı kürsüde doçent.

**** Aynı kürsüde Dr. asistan.

Striknin, tuzak yemi olarak pasta, üzeri kaplanmış yemler ve strikninli buğday gibi şekillerde hazırlanarak tarla ve ev fareleri, sincaplar ve köstebeklerle mücadele etmek, ayrıca kürk hayvanlarını avlamak için kullanılır. Ratlar tarafından sezinlendiğinden rat tuzak yemi olarak kullanılışı azdır. Hayvanda meydana getirdiği çok ağrı verici belirtiler nedeniyle insancıl bir uygulama olmamakla beraber yurdumuzda başboş köpekler strikninle zehirlenerek öldürülmektedir. Bütün bunların yanında striknin Türkiye’de hayvanlarda kasıtlı ya da aksidental zehirlenmelerin birçoğundan sorumlu bir maddedir. Nitekim kürsümüze gönderilen zehirlenmiş hayvanlara ait marazî maddelerin önemli bir kısmında toksikolojik analizler sonucu striknin saptanması bunu doğrulamaktadır.

Türkiye’de yapılmayan birçok ilâç ilkel maddeleri gibi striknin de dış ülkelerden getirilmektedir. Uzun süreli ihtiyaçları karşılayabilmesi için çok miktarda ithal edilen ilaçların fazlası, tekrar kullanılıncaya kadar, çeşitli depolama koşullarında saklanmakta ve dış ortamdan gelen ısı, ışık, nem ve kimyasal etkenler gibi çeşitli nedenlerle bu ilâçlarda aktivite kaybı olabilmektedir. Bundan dolayı özellikle ekonomik yönden zarara uğramamak için ilâcın etkinliğinin tekrar araştırılması zorunluluğu doğmaktadır. Böyle durumlarda letal dozun tayin edilmesi, aktivite kaybının olup olmadığını gösteren sağlam bir ölçüdür.⁵

Strikninin çeşitli hayvanlardaki letal dozları aşağıda gösterildiği gibidir.⁴:

Hayvan türü	Kullanma yolu	Doz şekli	Miktar (mg/kg)
Fare	ağız yolu	LD ₅₀	7-10
Fare	deri altı	MLD	0.5-1.25
Rat	ağız yolu	LD ₅₀	16.2
Rat	deri altı	MLD	3
Rat	kas içi	MLD	2.5
Rat	vena içi	MLD	1.1
Kobay	deri altı	LD	3-3.4
Tavşan	ağız yolu	LD	0.6-3
Tavşan	deri altı	LD	0.4-1.0
Tavşan	vena içi	LD	0.2-0.5
Kedi	ağız yolu	LD	0.75
Kedi	deri altı	LD	0.75
Kedi	vena içi	LD	0.3-0.35
Köpek	ağız yolu	LD	1.0-1.2
Köpek	deri altı	LD	0.3-0.4
Köpek	vena içi	LD	0.2-0.3
Güvercin	ağız yolu	LD	8.5-11
Güvercin	deri altı	LD	1.0-1.5
Tavuk	deri altı	MLD	2.2

Araştırmamıza konu olan striknin sülfat, Enerji ve Tabii Kaynaklar Bakanlığı, Devlet Su İşleri Genel Müdürlüğüne bağlı İşletme ve Bakım Dairesi Başkanlığının 8. Mayıs. 1972 tarihli yazısı ile birlikte kürsümüze gönderilmiştir. İlgili yazıda Esenboğada Ziraat Fen Heyeti Müdürlüğü ve bölge örgütlerinde fare mücadelesinde kullanmak üzere İngiltereden 1963 yılında ithal edildiği belirtilen striknin sülfatın ambarlama koşullarında aradan geçen uzun süre içerisinde aktivitesinin azalıp azalmadığının incelenmesi istenmiştir. Dokuz yıl ambarda orijinal ambalajları içerisinde saklanmış olan striknin sülfatın letal dozlarının tekrar saptanmasının zorunlu olduğu kanısıyla bu konuyu bir araştırma düzeyinde ele almayı uygun bulduk. Çünkü striknin sülfatın sıkı kapanabilen ve ışık geçirmeyen kaplarda saklanması gerektiği bilinmekte ise de hangi koşullarda ve ne kadar zaman etkinliğini yitirmeden saklanabileceği konusunda literatüre rastlayamadık.

Materyal ve Metod

LD₅₀ tayini, Giriş Bölümünde 1963 yılında ithal edildiği belirtilen, polietilen torbaya doldurulup teneke kutu ile ambalajlanmış ve kapağı bantla sarılmış, İngiliz Macfarlan Smith Ltd.-Edinburg Şirketine ait 250 gramlık striknin sülfat numuneleri üzerinde yapıldı. Bu amaçla striknin sülfat uygun yoğunlukta, serum fizyolojikte çözdürülerek per os ve deri altı yollarla deney hayvanlarına verildi. Her iki yolla letal doz (LD) tayini için her biri 50 farelik iki ayrı populasyon kullanıldı. Uygulanacak her ilâç dozu yirmişer gramlık % 50 si erkek, % 50'si dişi olan onar farelik gruplarda denendi. Per os yolla LD₅₀ tayini için ayrılan fareler bir gün öncesinden aç bırakıldı. Deri altı yolla LD₅₀ tayininde ise saptanmış olan dozlar farelerin vücudunun çeşitli bölgelerine şırınga edildi. Bekleme süresi olarak 24 saatlik bir süre tesbit edilerek ancak bu süre içerisinde görülen ölümler sonuçların hesaplanmasında dikkate alındı. Bu şekilde bulunan ferdi değerlerden Behrens ve Karber metodu¹ uygulanarak aşağıdaki formüle göre LD₅₀ tayin edildi:

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{E(ab)}{n}$$

Formülde:

n : Her grupta bulunan hayvan sayısı

a : Birbirini takip eden iki doz arasındaki fark

b : Birbirini takip eden iki dozdan ileri gelen ölümlerin aritmetik ortalamasıdır.

Sonuçlar

A. Striknin sülfatın deri altı yolla LD₅₀ tayini:

Bu amaçla onar farelik beş grup üzerinde strikнин sülfatın beş ayrı dozu uygulandı. Her grupta farelere şırınga edilen dozlar ve ölüm oranları Tablo I.'de görülmektedir:

TABLO I.

Farelerde deri altı yolla strikнин sülfatın akut toksisitesinin tayini (dozlar mg/kg olarak gösterilmiştir)

Gruplar	Dozlar	Ölüm oranı
A	0.50	0
B	0.75	1
C	1.00	5
D	1.25	9
E	1.50	10

Tablo: I'deki sonuçlar bir grafik kâğıdında, X eksenine üzerine dozlar ve Y eksenine ölüm oranları işaretlenerek LD₅₀ bulunabilirse de biz çalışmamızda LD₅₀'yi daha geçerli sonuçlar veren Behrens ve Karber metoduna¹ göre hesapladık. Metodun uygulama ve hesaplama şekli Tablo: II'de gösterilmiştir:

TABLO II.

Behrens ve Karber metoduna göre striknin sülfatın LD₅₀ tayini

Dozlar mg/kg	0.50	0.75	1.00	1.25	1.50
Ölüm oranı	0	1	5	9	10
n	10	10	10	10	10
a	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
b	0.5	3	7	9.5	
ab	0.125	0.75	1.75	2.375	

Tabloda bulunan sonuçlar formülde yerlerine konur:

$$LD_{50} = 1,50 - \frac{0,125 + 0,750 + 1,750 + 2,375}{10}$$

$$LD_{50} = 1,00 \text{ mg.}$$

Şu halde farelerde strikнин sülfatın deri altı yolla letal dozları aşağıdaki şekilde dağılmıştır:

$$\begin{aligned} LD_0 &= 0,50 \text{ mg} \\ LD_{50} &= 1,00 \text{ mg} \\ LD_{100} &= 1,50 \text{ mg} \end{aligned}$$

B. Farelerde striknin sülfatın per os yolla LD₅₀ tayini:

Bu yolla LD₅₀ tayininde 50 fare kullanıldı. Ancak denenecek dozların uygun bir şekilde ortaya çıkarılabilmesi için 20 fareden elde edilen sonuçlardan ön deneme olarak faydalanıldı. Hesaplamalarda esas alınacak sonuçlar ise her biri on fareden ibaret üç grup üzerinde tesbit edildi. Bu şekilde bulunan dozlar ve ölüm oranları Tablo: III'de gösterilmiştir:

TABLO III.

Farelerde per os yolla striknin sülfatın akut toksisite tayini

Gruplar	Dozlar mg/kg	Ölüm oranı
A	4	0
B	7	6
C	10	10

Tablo: III'de verilen sonuçlar Behrens ve Karber metoduna göre Tablo: IV'deki gibi hesaplanarak LD₅₀ bulunur:

TABLO IV.

Behrens ve Karber metoduna göre striknin sülfatın per os yolla LD₅₀ tayini

Dozlar mg/kg	4	7	10
Ölen	0	6	10
n	10	10	10
a	3		3
b	3		8
ab	9		24

$$LD_{50} = 10 - \frac{9+24}{10}$$

$$LD_{50} = 6,7 \text{ mg.}$$

Böylece sonuç olarak farelerde striknin sülfatın per os yolla akut toksisitesi:

$$\begin{aligned} LD_0 &= 4 \text{ mg} \\ LD_{50} &= 6,7 \text{ mg} \\ LD_{100} &= 10 \text{ mg} \end{aligned}$$

Tartışma

Toksisite incelenmesi bir ilâcın rezorpsiyon ve eliminasyon özelliklerini, etki mekanizmasını ve aktivitesini tesbit etmeyi sağlar². Böylece deney koşulları kesin olarak ayarlanmış bir letal doz tayininden elde edilen sonuçlar tıpkı fiziksel veya kimyasal bir özellik gibi analitik bir ölçü olarak kullanılabilir⁵.

Bu görüşlerden hareket edilerek elimizdeki eski striknin sülfat nümunesinin aktivitesinin zamanla kayba uğrayıp uğramadığının araştırılması için LD₅₀ tayini uygun görülmüştür.

LD₅₀ tayini, çeşitli deney hayvanları kullanmak suretiyle yapılmakta ve çeşitli metodlara göre hesaplanmaktadır. Bu metodlar arasında daha geniş uygulama alanı bulunan ve gerçeğe daha uygun sonuçlar veren Behrens ve Karber metodunu¹ kullanmayı tercih ettik. Bu metodla aynı zamanda LD₀, LD₅₀ ve LD₁₀₀'ün dağılışı daha güven verici bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber deney koşulları iyi sağlanamazsa sonuçlarda bazı sapmalar görülebilir². Bu nedenle deney koşullarını mümkün olduğu kadar metodun gereklerine uyacak şekilde düzenledik. Böylece görüldüğü gibi araştırmamızda elde edilen sonuçlarla literatürde³ belirtilen, striknin sülfatın akut toksik dozlarına ait rakamlar arasında büyük bir uyumluluk olduğu göze çarpmaktadır. Aynı zamanda bu durum elimizdeki striknin sülfat nümunesinin aktivite kaybına uğramadığını ortaya çıkarmıştır.

Literatür

- 1 - **Behrens, N., Karber, C.** (1935): *Wie sind reihenversuche für biologische auswertungen am zweckmassigsten anzuordnen.* Arch. exp. Path. Pharmak., 177, 379.
- 2 - **Cheymol, J. et al.** (1961): *Principes de l'étude de la toxicité d'un médicament nouveau.* Thérapie, XVI, 326-340.
- 3 - **Cheymol, J. et al.** (1964): *Variation de la toxicité dans une espèce animale selon la souche.* Thérapie, XIX, 323-343.
- 4 - **Oettingen, W. F.** (1956): *Handbook of Toxicology, Vol. I, Acute Toxicities.* W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, in p. 286.
- 5 - **Plume, C.** (1970): *L'étude pharmacologique des toxicités.* Ann. Méd. Vét., 114, 481-490.

Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 10.10.1972 günü gelmiştir.