DİKLORVOSUN RATLARDA NEFROTOKSİK ETKİSİ VE VİTAMİN C VE E'NİN KORUYUCU ROLÜ

Gülsüm KANDIR

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OCAK 2007
ANKARA

Gülsüm KANDIR tarafından hazırlanan DİKLORVOSUN RATLARDA NEFROTOKSİK ETKİSİ VE VİTAMİN C VE E'NİN KORUYUCU ROLÜ adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Yrd.Doç.Dr. Selami CANDAN Yrd.Doç. Dr. Suna KALENDER
Tez Yöneticileri

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: : Prof. Dr. Zekiye SULUDERE

Üye : Prof. Dr. Fatma ÜNAL

Üye : Doç. Dr. Nursel GÜL

Üye : Yrd. Doç. Dr. Selami CANDAN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Suna KALENDER

Tarih : 12 / 01 / 2007

Bu tez, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygundur.

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Gülsüm KANDIR

DİKLORVOSUN RATLARDA NEFROTOKSİK ETKİSİ VE VİTAMİN C VE E'NİN KORUYUCU ROLÜ

(Yüksek Lisans Tezi)

Gülsüm KANDIR

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2007

ÖZET

Organofosfatlı bir insektisit olan diklorvos zirai mücadelede yaygın olarak kullanılmakta ve zehirlenmelere neden olmaktadır. Bu çalışmada, diklorvos (1 mg/kg gün), vitamin C (200 mg/kg gün)+vitamin E (200 mg/kg gün), vitamin C (200 mg/kg gün)+vitamin E (200 mg/kg gün)+ diklorvos (1 mg/kg gün) erkek ratlara gavaj yoluyla verilmiştir. Muameleden 24 saat, 4 hafta ve 7 hafta sonra ratların vücut ve böbrek ağırlıkları tartılmış, ışık mikroskobuyla böbrek dokularındaki histopatolojik değişiklikler incelenmiştir. Diklorvos muameleli grupta ve vitamin C+vitamin E+ diklorvos muameleli grupta 24 saat sonunda vücut ve böbrek ağırlıklarında herhangi bir değişim gözlenmezken, 4 ve 7 hafta sonra istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gözlendi. Diklorvos muamelesinden 4 ve 7 hafta sonra böbrek dokularında mononükleer hücre infiltrasyonu ve glomerular atrofi tespit edildi. Buna ilaveten 7. hafta sonunda nekrotik alanlar da gözlendi. Vitamin C+vitamin E+ diklorvos muameleli grupta da 4 ve 7 hafta sonra hücre infiltrasyonu ve glomerular atrofi gözlendi.

Sonuç olarak düşük doz diklorvos ratların böbreklerinde histopatolojik değişikliklere neden olmaktadır. Vitamin C ve vitamin E böbrek dokusunda meydana gelen hasarı korumamaktadır.

Bilim Kodu : **203.1.105**
Anahtar Kelimeler : **Böbrek, diklorvos, vitamin C, vitamin E, Histopatoloji**
Sayfa Adedi : **52**
Tez Yöneticisi : **Yrd.Doç.Dr. Selami CANDAN**
Yrd.Doç.Dr. Suna KALENDER

DICHLORVOS NEPHROTOXICITY IN RATS AND PROTECTIVE ROLE OF VITAMINS C AND E

(M.Sc. Thesis)

Gülsüm KANDIR

GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY
January 2007

ABSTRACT

Dichlorvos, an organophosphorous insecticide, is widely used in agricultural control and causes poisoning. In the present study, dichlorvos (1 mg/kg day), vitamin C (200 mg/kg day)+vitamin E (200 mg/kg day), vitamin C (200 mg/kg day)+vitamin E (200 mg/kg day)+ dichlorvos (1 mg/kg day) were given to male rats through gavage. Body and kidney of the rats were weightened, histopathological changes were investigated using light microscope 24 hrs, 4 and 7 weeks after administration. No statically significant changes of body and kidney weights were observed in dichlorvos treated group and vitamin C+vitamin E+ dichlorvos treated group 24 hrs after, statistically significant decrease were observed 4 and 7 weeks after. 4 and 7 weeks after dichlorvos administration, mononuclear cell infiltration and glomerular atrophy were detected in the kidney tissues. Addition to this, necrotic areas were observed 7 weeks after. Also, cell infiltration and glomerular atrophy were observed in Vitamin C+vitamin E+ dichlorvos treated group 4 and 7 weeks after.

As a result, lower doses of diclorvos caused histopathological changes in the rat kidney. Vitamin C and vitamin E do not protect damage occured in the kidney tissue.

Science Code : 203.1.105
Key Words : Kidney, dichlorvos, vitamin C, vitamin E, histopathology
Page Number: 52
Adviser : Assist. Prof. Dr. Selami CANDAN
Assist. Prof. Dr. Suna KALENDER

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren danışman hocalarım Yrd.Doç.Dr. Selami CANDAN ve Yrd.Doç.Dr. Suna KALENDER'e içtenlikle teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen hocalarım Doç.Dr. Yusuf KALENDER'e, Araş. Gör. Meltem UZUNHİSARCIKLI ve Araş. Gör. Ayşe ÖĞÜTCÜ'ye ve arkadaşlarım Fatma BÜYÜKKÖMÜRCÜ ve Kevser KAHRAMAN'a ve eğitimim esnasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen babam Halil İbrahim KANDIR ve annem Şükrüye KANDIR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT vi

TEŞEKKÜR viii

İÇİNDEKİLER ix

ÇİZELGELERİN LİSTESİ xi

RESİMLERİN LİSTESİ xii

1. GİRİŞ 1

2. MATERYAL VE YÖNTEM 22

2.1. Hayvanlar 22

2.2. Kimyasallar 22

2.3. Hayvanlara Muamele Şekli 22

2.3.1. Kontrol grubu 23

2.3.2. Vitamin E+ vitamin C uygulanmış olan grup (Vitamin grubu) 23

2.3.3. Diklorvos uygulanmış olan grup 23

2.3.4. Vitamin E+ vitamin C+ diklorvos uygulanmış olan grup 23

2.4. Işık Mikroskobu İncelemeleri 23

2.5. Vücut ve Organ Ağırlıklarının Ölçülmesi 24

2.6. İstatistiksel Analizler 24

3. ARAŞTIRMA BULGULARI 25

3.1. Organ ve Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi 25

3.2. Histopatolojik Değerlendirme 27

4. SONUÇ VE ÖNERİLER 35

Sayfa

KAYNAKLAR 39

ÖZGEÇMİŞ 52

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 3.1. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının vücut ağırlığı, vücut ağırlığı değişimi, böbrek ağırlığı ve nispi böbrek ağırlıkları 26

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim **Sayfa**

Resim 3.1. Kontrol grubu ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı. 28

Resim 3.2. Vitamin C+vitamin E uygulanmış ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı. 28

Resim 3.3. Diklorvos muamelesinden 24 saat sonra ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı. 29

Resim 3.4. Vitamin C+vitamin E+diklorvos muamelesinden 24 saat sonra ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı. 29

Resim 3.5. Diklorvos muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda glomerular atrofi. 30

Resim 3.6. Diklorvos muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu. 30

Resim 3.7. Diklorvos muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda vasküler tıkanma 31

Resim 3.8. Vitamin C+vitamin E+dichlorvos muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda tübüler dejenerasyon. 31

Resim 3.9. Vitamin C+vitamin E+dichlorvos muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda glomerular atrofi 32

Resim 3.10. Diklorvos muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda glomerular atrofi 32

Resim 3.11. Diklorvos muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda hücre infiltrasyonu. 33

Resim 3.12. Diklorvos muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda tübüler dilasyon tübüler dejenerasyon ve nekroz 33

Resim 3.13. Vitamin C+vitamin E+diklorvos muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda hücre infiltrasyonu 34

Resim **Sayfa**

Resim 3.14. Vitamin C+vitamin E+diklorvos muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda glomerular atrofi. 34

1. GİRİŞ

Son yıllarda tarımdan elde edilen ürünün, hızla artan dünya nüfusuna yetmemesi insanları arayışa götürmüştür. Tarım alanları bakımından büyük bir potansiyele sahip ülkemizde, ekonomimizin temel kaynağını da tarımsal üretim oluşturmaktadır. Buna bağlı olarak tarımsal programlarda kaliteli ve yüksek verimli ürünler elde etmek için ürün kaybına neden olan faktörlerin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Modern tarımsal uygulamalarda özellikle son yıllarda çeşitli hastalık ve zararlılara karşı kimyasal ilaçların kullanılması kolay, pratik ve ucuz bir yöntem olarak görüldüğünden pestisit kullanımında sürekli bir artışa neden olmuştur [Avcı ve ark., 2005].

İnsan ve hayvan vücudu ile bitkiler üzerinde ya da çevresinde bulunan, ayrıca besin maddelerinin üretimi, hazırlanması, depolanması ve tüketimi sırasında besin değerini bozan ve hasara uğratan zararlıları yok etmek için kullanılan maddelere pestisit adı verilmektedir [Kaya ve ark., 2002].

Pestisitler bitkilere; gaz, toz, sıvı olarak; toz serpme, yakından püskürtme, dumanlama ve uçak ile havadan uygulanmaktadır. Havadan püskürtme ile ancak %25'i hedefine ulaşabilmektedir. Geri kalan kısmı hedef olmayan canlıları, yani diğer bitki, hayvan ve insanları etkilemektedir ve ekosistemde süregelen dengelerin bozulmasına neden olmaktadır [Berkson, 1976; Öztürk ve Özgen, 1978; Toros ve Maden, 1985; Yıldız ve ark., 2005].

Pestisitlerden, önce DDT'nin daha sonra da diğer ilaçların yaygın olarak kullanılmasına 1950'li yıllarda başlanmıştır. Böylece insanlar ve yaban hayatında hedef olmayan canlılara zararlı etkileri ortaya konulmuştur [Amdur ve ark., 1991; Guest ve ark., 1991].

Çevresel etkileri nedeniyle günümüzde bazı pestisitlerin üretimi ve kullanımı sınırlanmış ya da tümü ile yasaklanmıştır [Avcı ve ark., 2005].

Türkiye'de tarım ilacı (pestisit) tüketimi etkili madde olarak, 1979'a göre 2002 yılında %45,29'luk bir artış göstermiştir. Bu artışa karşın ülkemizde pestisit tüketimi gelişmiş ülkelere göre oldukça düşüktür. Ancak, entansif tarım yapılan Akdeniz, Ege gibi bölgelerin tüketimi Türkiye ortalamasının çok üzerindedir [Delen ve ark., 2005].

Pestisitler etki ettiği canlılara göre;

- Akarisitler (akarları öldüren pestisitler)
- İnsektisitler (böcekleri öldüren pestisitler)
- Rodentisitler (kemirgenleri öldüren pestisitler)
- Nematisitler (nematodları öldüren pestisitler)
- Fungisitler (mantarları öldüren)
- Herbisitler (yabancı otları öldüren pestisitler)
- Molluskositler (yumuşakçaları öldüren pestisitler) olarak sınıflandırılabilir.

Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü'nün 1995 yılı raporlarına göre 17 Yakın Doğu ülkesinde 1993-1994 yılları arasında, pestisitlerin kullanımı ile ilgili araştırması sonucunda ülkemizde toplam 32,300 ton pestisit kullanıldığı tespit edilmiştir. Bunların % 38'i insektisit, % 18'i fungisit, % 44 oranında herbisit ve diğerleri olarak bildirilmiştir [FAO/ RNEA, 1995].

İnsektisitleri ise kimyasal yapılarına göre:

- Organik fosforlu insektisitler
- Organik klorlu insektisitler
- Karbamatlı insektisitler
- Piretroidli insektisitler olarak sınıflandırılabilir.

Bunların hepsi toksiktir. İnsanlar üzerinde en çok etki gösteren insektisit grubu organofosfat grubudur. Kullanılmakta olan pestisitlerin % 80'nini organofosforlu pestisitler oluşturmaktadır. [Vural, 1984].

Günümüzde organofosforlu insektisitlerin 50.000'e yakın çeşidi bulunmaktadır [Güler ve Çobanoğlu, 1994]. İlk geliştirilen organofosfatlı bileşik TEEP'tir [Kaya ve ark., 2002].

Organofosfatlı insektisitler yaklaşık olarak 50 yıldır kullanılan insektisitlerin bir sınıfıdır. Dünyada zirai pestlerin kontrolünde son derece kullanışlı olduğundan kullanımı devam etmektedir. Bu grup pestisitlerin geniş çapta kullanımı hedef olmayan türlerde çok sayıda zehirlenmelere sebep olmaktadır [Chung ve ark., 2002].

Kimyasal maddenin toksik dozuna bir kere veya 24 saat içinde birçok kere maruz kalma sonucunda akut zehirlenme görülür. Pestisitlerin akut etkileri irritasyondan, dermatite, sistemik absorbsiyona bağlı olarak ölüme kadar değişmektedir [Avcil ve ark., 2006].

Toksik maddenin tekrarlanmış dozlarına maruz kalma subakut, subkronik veya kronik tipte olabilir. Kısa sürede sık ara ile (1 ay veya daha az) maruz kalmada toksik miktarda kimyasal maddenin organizmaya girmesi ile subakut zehirlenme görülür. Subkronik maruz kalma süresi (1-3 ay arası) subakut ile kronik süre arasındadır. Uzun süre (3 aydan fazla) akut toksik dozun altında maruz kalma sonucu oluşan zehirlenmeye ise kronik zehirlenme denir [Vural, 1996].

Kronik etkiler, organda işlev bozukluğu, sinir sistemi harabiyeti, kanser, üreme sisteminde değişimler ve benzeri olayları içerir [Street, 1991].

Pestisit etkisindeki kisilerde görülen kronik etkilenim sonucu:

1. Kanser,
2. Doğum defektleri,
3. Nörotoksisite, nöro davranışsal bozukluklar ve nörofizyolojik değişiklikler,
4. Üreme ve fertilite üzerindeki istenilmeyen etkiler olarak sıralanabilir [Avcil ve ark., 2006].

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO), 1997 yılında yaptığı araştırmada her yıl dünyada 3,000,000 şiddetli zehirlenme ve 220,000 ölümün görüldüğü ortaya konmuştur.

Pestisitlerden en çok etkilenen pestisitleri hazırlamakla görevli kişilerdir. Çiftçiler, tarım işçileri, yapısal böcek kontrol teknisyenleri, çim ve bahçe bakım görevlileridir. Hasat işçileri ve bakım işlerinde çalışanlarda yapraklarda ve yüzeyde kalan pestisitlerden etkilenebilmektedir. Ağaç ve asmaların altındaki çürümüş toprak ve benzerinde hem deri hem de solunum yoluyla organofosfatlı bileşiklere maruz kalmaları sonucunda zehirlenmeler meydana gelmektedir [Avcil ve ark., 2006; Çömelekoğlu ve ark., 2000].

Çömelekoğlu ve ark., (2000), yaptığı çalışmada, pestisitlerin kronik etkisine maruz kalan tarım işçilerinin karaciğerinde çok büyük oranda olmasa da dejeneratif bozukluklar oluştuğunu, bunun sonucunda harap olan karaciğer hücrelerinden enzimlerin kana salındığını ve serumdaki aktivite artışının bundan kaynaklandığını ortaya koymuşlardır.

Bonamonte ve ark., (2001), yaptıkları bir çalışmada organofosfatlı insektisitlerin kontakt dermatite sebep olduğunu bildirmişlerdir. Son yıllarda, tedbir alınmadan, koruyucu elbise ve eldiven giymeden, sık sık pestisitleri kullanan ziraat işçilerinin ellerinde, kollarında ve yüzlerinde lezyonların meydana gelmesine sebep olduğunu tespit etmişlerdir.

Şahin ve ark., (2003), Van'da yaptıkları çalışmada, 16 ay boyunca acil servise zehirlenme başvurusu ile gelen 564 olgunun %15,1'inde organofosfat zehirlenmesi tespit etmişlerdir. Bu organofosfat zehirlenmelerinin %65,9'unun intihar amaçlı olduğunu bildirmişlerdir.

Organofosfatlı insektisitler, dokularda asetilkolini yıkan asetilkolinesterazı inhibe ederek tepki gösterirler. Böylece geri dönüşü olmayan akut yada kronik zehirlenmeler meydana getirirler [Vural, 1996 ; Kappers ve ark., 2001; Abu-Qare ve Abou-Donia, 2001].

Yapılan çeşitli çalışmalarda organofosfatlı insektisitlerin asetilkolinesterazı ve pseudokolinesteraz (butirilkolinesteraz) aktivitelerini inhibe ettiğini bildirmişlerdir [Sungur ve Güven, 2001; Altuntaş ve Delibaş, 2002; Abdollahi ve ark., 2004].

Organofosforlu bir pestisit olan methyl parathion farklı dozlarda bıldırcınlara uygulandığında, bıldırcınların beyin ve plazma kolinesteraz aktivitelerinin inhibe olduğu ve plazma protein seviyesinin de azaldığı belirlenmiştir [Solecki ve ark., 1996].

Spassova ve ark., (2000), organofosfatlı insektisit olan methamidophos ve acephate'ın ratlar üzerine akut etkisini incelemişler ve methamidophos ve acephate'ın ratlara intraperitonal olarak enjeksiyonundan 15 dakika sonra kan ve beyin asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesinin %55-75'inin inhibe olduğunu, uygulamadan 60 dakika sonra ise %80-95'inin inhibe olduğunu bildirmişlerdir.

Marossi ve ark., (1985), dimetoatı (110 mg/g) kobaylara intraperitonal olarak uyguladıklarında, kobaylarda kalpte ritm bozuklukları ve kolinesteraz enzim aktivitesinde inhibisyon gözlemişlerdir.

Castillo ve ark., (2002), organoklorlu bir insektisit olan endosulfan ve organofosforlu bir insektisit olan methyl parathionu tek tek ve birlikte uygulamışlar ve hayvanların plazma kolinesteraz seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğunu göstermişlerdir.

Abu-Qare ve Abou Donia (2001), yaptıkları çalışmada methyl parathionu 10 mg/kg dozda dermal yolla tek doz olarak gebe sıçanlara uygulamışlar ve gebe sıçanlarda ve fetuslarda kolinesteraz enziminin inhibe olduğunu tespit etmişlerdir.

Organofosforlu insektisitler gastrointestinal sistemden emildikten sonra vücutta yaygın dağılım gösterir. Vücutta birçok esterazla reaksiyona girerler. Bunların toksisiteleri kolinesteraz etkinliğini inhibe etmeleri yoluyladır [Güler ve Çobanoğlu, 1994]. Karıştırma, yükleme, uygulama esnasında, deri birçok kere pestisitlere maruz kalır. Birçok pestisit deri yoluyla vücuda girer ve kan tarafından absorblanır. Deri yoluyla absorblanan pestisit miktarı toksik etki gösterebilecek kadar yeterli olabilir [Vural, 1996 ve Street, 1991].

Deride lokal bir yara veya dermatiti olduğu durumda derideki absorbsiyon hızı artar. [Cheng ve ark., 1989]

Tarım ilaçlarının, eritrosit ve lökositlere olan zararlı etkileri de yapılan hayvan deneylerinde gözlenmiştir. Organofosfatlı insektisitler eritrositlerin membran özelliklerini değiştirerek, eritrositlerin fonksiyonlarını engellemektedir [Weizman ve Sofer, 1992].

Hassan ve ark., (1988), organofosfatlı bir bileşik olan dimethoatı gelişmekte olan erkek tavşanlara ağız yoluyla 5 ay süresince uyguladıklarında hemoglobin miktarı, eritrosit ve lenfosit sayısı ile trombosit miktarında düşmeye, toplam lökosit sayısı ile nötrofil sayısında yükselmeye neden olduğunu göstermişlerdir.

Organofosforlu insektisitler ile yapılan çalışmalarda plazma, eritrosit ve beyin asetilkolinesteraz aktivitelerinin inhibe olduğu tespit edilmiştir [De Blaquiere ve ark., 2000; Yano ve ark., 2000; John ve ark., 2001; Singh ve Rishi, 2005; Assini ve ark., 2005].

Yapılan bir çalışmada malathionun LD_{50} dozunun farelere intraperitonal uygulanmasıyla kemik iliği preparatlarında mikronukleuslu eritrosit sayısının arttığı saptanmıştır [Emecen ve Ünlü, 1995].

Pestisitlerden bir bölümü (organofosfatlı ve karbamatlı insektisitler) de etkilerini doğrudan doğruya periferal ve merkezi sinir sistemi üzerinde göstererek organizmanın yaşamını tehdit etmektedir. Örneğin parathion ve malathion insektisitleri, periferal sinir sistemini etkileyerek organizmada lakrimasyon, ishal, titreme gibi belirtilerle etkisini ortaya koymaktadır. [Ami ve Haim, 1992; Izushi ve Ogata, 1990]

Organofosforlulara akut ya da düşük dozlarda tekrarlanan maruziyet ile periferal sinirlerin distal bölgesindeki duyusal ve motor nöron aksonların dejenerasyonu ile karakterize olan nöropatinin bağlantılı olduğu bildirilmiştir [Kaplan ve ark., 1993; Richardson, 1995; Weiner ve Jortner, 1999].

Organofosfatlı insektisitler sinapslarda aşırı asetilkolin birikimi yoluyla çeşitli klinik bulgulara sebep olmaktadır [Senanayake ve Johnson, 1982]. Organofosfatlı bileşikler aşırı asetilkolin birikimi sonucu asetilkolinesteraz enzimini irreversible olarak inhibe

ederken, merkezi sinir sisteminde, otonomik gangliyonlarda, parasempatik sinir sonlarında, bazı sempatik sinir sonlarında, nöromuskuler kavşaklarda kolinerjik geçişlerde paralize sebep olmaktadırlar [Vishwananthan ve Srivivasan, 1964].

Yapılan çalışmalarda organofosfatların subletal dozlarda kuşlarda ve memelilerde üreme performansında değişikliklere yol açtığını ortaya koymuştur [Somkuti ve ark., 1987; Maitra ve Sarkar, 1996].

Farag ve ark., (2000), organofosforlu bir pestisit olan acephate'a 4 hafta boyunca maruz kalan sıçanların AChE seviyesinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda spermatozoa, spermatid ve spermatositlerin kaybı ile seminifer tübül epitelinde ciddi dejenerasyon, motil sperm yüzdesinde ve testis ağırlığında azalma gözlemişlerdir.

Ray ve ark., (1992), organofosforlu bir pestisit olan quinalphos'un erkek üreme sistemi üzerine etkilerini incelemişlerdir. Quinalphos germinal epitelde dejenerasyon, sperm sayısında azalma, serum FSH (folikül stimülan hormon), LH (lüteinize hormon) ve testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşlere sebep olmuştur.

Methamidophosa maruz kalan işçiler üzerinde serum FSH, LH ve testosteron ölçümlerine bakıldığında LH düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği ve artan pestisit maruziyetine paralel olarak FSH düzeylerinde artış ile birlikte testosteron düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir [Padungtod ve ark., 1998].

Mathew ve ark., (1992), organofosfatlı bir insektisit olan methyl parathionu farklı dozlarda farelere 5 hafta süresince uygulamışlar ve doza bağlı olarak anormal sperm sayısında önemli derecede artış meydana geldiğini tespit etmişlerdir.

Giri ve ark., (2002), malathionu oral yoldan 2.5, 5, 10 mg/kg olmak üzere 3 dozda albino farelere uygulamışlardır. Kromozom aberasyonlarının ve sperm anormalliklerinin sıklığında artma ve sperm baş morfolojisinde abnormallikler gözlemişlerdir.

Xu ve ark., (2003), organofosfatlı bir insektisit olan phoxim ve piretroid grubu bir pestisit olan fenvalerate'ı oral yoldan erkek sıçanlara uygulamışlar ve sıçanların serum testosteron seviyelerinde ve günlük sperm üretimlerinde azalma gözlemişlerdir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda, organofosfatlı insektisitlerin mutajenik etkiye sebep olduğu bildirilmiştir [Garry ve ark., 1990; Nurzhanova ve ark., 1994].

Organofosfatlı bileşiklerin ve bunların yan ürünlerinin en önemli özelliği, DNA'da alkillenmeye neden olmaları [Bedford ve Robinson, 1972; Wooder ve Wright, 1981] ve böylece DNA'yı mutajenik ve karsinojenik etkiler için potansiyel bir ajan haline getirmeleridir.

Bazı organofosfatlı bileşikler, bitki hücrelerinde [Grover ve Malhi, 1988; Patit ve Shirashyad, 1991; Sinha ve ark., 1989] ve hayvan hücrelerinde [Behera ve Bhunya, 1989; Sobti ve ark., 1982] kromozomal anormalliklere neden oldukları gibi, bakteri [Hrelia ve ark., 1990] ve *Drosophila'* da [Tripathy ve ark., 1988] gen mutasyonlarına da neden olmaktadır.

Organofosforlu bir insektisit olan methamidophosa maruziyet ile, in vivo ve in vitro fare hematopoietik hücrelerdeki mikronukleus sayısında artma, in vivo kemik iliği hücrelerinde ve in vitro fare dalak hücre kültürlerinde kardeş kromatid değişimleri arasında bağlantı tespit edilmiştir [Amer ve Sayed, 1987].

Rodgers ve Xiong (1997), malathionu oral ve dermal yoldan dişi fare ve sıçanlara uygulamışlar ve malathionun serum histamin seviyesinde artışa sebep olduğunu gözlemişlerdir. Böylece malathiona maruziyettten sonra allerji benzeri semptomların görülmesinin muhtemel olduğunu bildirmişlerdir.

Hagar ve Fahmy (2002), yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan dimethoatı ratlara 1/10 LD_{50} dozunda iki ay boyunca uygulamışlar ve uygulama sonucunda pankreasın Langerhans adacıklarında ve seröz asinüslerinde ciddi dejenerasyonlara neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Buna bağlı olarak da plazma

glukoz seviyesi belirgin bir şekilde artarken, plazma insulin seviyesinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir.

Organofosfatlı insektisitlere kronik maruziyet sonucunda fizyolojik fonksiyon kayıpları [Kedzierski, 1990] ve davranış bozuklukları [Bazylewicz-Walczak ve ark., 1999] meydana getirdiği tespit edilmiştir.

Piretroid grubu bir pestisit olan cypermethrinin uygulandığı siyah Bengal keçilerinin karaciğerinde portal ve merkez venlerde tıkanıklık, hidropik dejenerasyon ve karaciğer hücrelerinde karyolizis bildirilmiştir [Tamang ve ark., 1991].

Organofosfatlardan methamidophos uygulanan tavukların kas fibrillerinde atrofi ve nekroz tespit edilmiştir [Wu, 1993].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda pestisit zehirlenmelerinde üretilen serbest radikallerin meydana getirdiği oksidatif stres ve memeli ve diğer organizmaların dokularında artan lipid peroksidasyonu oluşturduğu ortaya konulmuştur [Oruç ve Üner, 2000; Hazarika ve ark., 2003; Jayati ve ark., 1992].

Serbest radikaller bir veya daha fazla eşlenmemiş elektrona sahip kısa ömürlü, kararsız ve molekül ağırlığı düşük olan moleküllerdir. Serbest radikaller hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir [Abdollahi ve ark., 2004]. Lipit peroksidasyonun son rünlerinden biri de MDA'dır [Esterbauer, 1993].

Malondialdehit, reaktif oksijen türlerinin (ROS) hücresel membranlarla etkileşiminden kaynaklanan membran lipit peroksidasyonunun bir belirtecidir. ROS'un neden olduğu membran lipid peroksidasyonu membran karakteristiklerinin değişimiyle hücresel homeostazın bozulmasına yol açabilir [Stephen ve ark., 1997].

Reaktif oksijen türevlerinin düzeylerini ve bunların meydana getirdiği hasarı sınırlandırmak için vücut antioksidan savunma sistemleri devreye girer [Cheeseman ve ark., 1993].

Antioksidan sistem vücutta oluşan reaktif oksijen bileşiklerini etkisizleştirmeyi hedef alır. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipit peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar genellikle enzim ve enzim olmayanlar şeklinde sınıflandırılabilir [Bagchi ve ark., 1995; Cheeseman ve Slater, 1993]. Enzimatik antioksidanların başlıcaları glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD), glutatyon peroksidaz (GSH-PX), glutatyon redüktaz (GSH-RD), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD)'dır. Bu antioksidan enzimler, dokularda meydana gelen oksidatif stresi nötralize edebilir. Vitamin E ve vitamin C enzimatik olmayan antioksidanlardan bazılarıdır.

Pestisit uygulamaları sonucu dokularda meydana gelen hasarı tespit etmek için bu enzim sistemlerinde meydana gelen değişiklikler incelenmekte ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Organofosforlu bir pestisit olan quinalphos albino sıçanlara farklı dozlarda intraperitonal yol ile uygulanmış ve malondialdehit (MDA) seviyesinin ölçülmesi sonucu lipid peroksitde artış tespit edilmiştir. Serum testosterone seviyesinde azalma olduğu bildirilirken yapılan histolojik incelemelerde seminifer tübüllerin çapında büzülme ve germinal epitelyumda dejeneratif değişikliklere önderlik eden testikular atrofi gösterilmiştir [Debnath ve Mandal, 2000].

Altıntaş (2006), 32 mobilya boyacısı, 32 oto boyacısı ve 29 sağlıklı kişi üzerinde yapmış olduğu çalışmada, plazma ve eritrosit membranı sialik asit (SA), glutatyon (GSH), plazma nitrik oksit (NO) ve lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak da malondialdehit (MDA) düzeylerini değerlendirmiştir. Plazma SA düzeyi, boyacı gruplarında, kontrol grubuna göre yüksek olup mobilya boyacıları ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.01$). Oto boyacıları ile kontrol grubu arasındaki fark ise istatistiksel olarak önemli değildir ($p>0.05$). Eritrosit membranı SA düzeyi ise her iki boyacı grubunda da kontrol grubuna göre düşük olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ($p>0.05$). Plazma NO değerleri hem mobilya boyacıları ($p<0.001$) ve hem de oto boyacılarında ($p<0.05$) kontrol grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük bulunmuştur. Ayrıca mobilya boyacılarında da oto boyacılarından istatistiksel olarak önemli düzeyde daha

düşüktür ($p<0.05$). Boyacı gruplarının GSH değerleri kontrol grubundan istatistiki olarak önemli düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Plazma MDA değerleri boyacı gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen, gruplar arasındaki fark istatistiki olarak önemli değildir ($p>0.05$) Sonuç olarak; organik çözücüye maruz kalınan bu iş kollarında çalışan işçilerde eritrosit membranı SA, NO, GSH düzeylerinin azaldığı, plazma SA ve MDA değerlerinin ise arttığını ortaya koymuşlardır.

Abdollahi ve ark., (2004), malathiona subkronik olarak 4 hafta boyunca maruz kalan erkek sıçanlarda serum ve tükürük ChE'ının baskılandığını ve aynı zamanda organofosforlu bir insektisit olan malathionun lipid peroksidasyonuna sebep olduğunu rapor etmişlerdir.

Ahmed ve ark., (2000), organofosforlu bir insektisit olan malathiona subkronik (4 hafta) maruz kalan erkek sıçanlarda serum lipid peroksidasyon seviyesinde, eritrosit SOD, CAT, GPx aktivitelerinde ve tam kan glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon redüktaz (GR) aktivitelerinde artış gözlerken serum glutatyon (GSH) içeriğinde, ise azalma tespit etmişlerdir.

Pestisitlerin neden olduğu oksidatif stresi azaltmak ya da tamamen ortadan kaldırmak için çeşitli antioksidan maddeler uygulanmaktadır. Bu antioksidan maddelerin en önemlileri arasında vitamin C ve vitamin E yer almaktadır.

Yağda çözünen vitaminlerden, vitamin E, biyolojik sistemlerde önemli bir antioksidandır [Kostner ve ark., 1995].. Vitamin E, oksijen radikallerinin hücre membranı lipitlerine karşı başlattıkları oksidatif reaksiyonu antioksidan etkisi ile önler ve hücreyi koruyucu etkinlik gösterir [Ma Cay ve King, 1980; Pascoe ve Reed., 1989].

Vitamin C hidrofilik özelliktedir ve ekstrasellüler sıvıdaki serbest radikalleri ve sıvı fazdaki radikalleri temizler ve biyomembranları peroksidatif hasardan korumak üzere hareket eder [Yavuz ve ark., 2004; Sulak ve ark., 2005]. Süperoksit ve hidroksil

radikalleri ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler. [Stoyanovsky ve ark., 1995].

Altuntaş ve Delibaş (2002), albino ratlara oral olarak organofosfatlı bir insektisit olan fenthionu oral yoldan tek doz olarak uygulamışlardır. Başka bir deney grubundaki ratlara ise aynı doz ve aynı periyotta fenthion uyguladıktan sonra vitamin E-vitamin C kombinasyonu uygulamışlardır. Çalışma sonunda fenthion uygulamasının lipid peroksidasyonu ve karaciğer enzimlerinden AST, ALP, GGT ve LDH seviyelerini önemli ölçüde artırdığı, kolinesteraz ve ALT aktivitelerini ise önemli ölçüde azalttığı ortaya konmuştur. Ratlara uygulanan vitamin E-vitamin C kombinasyonu AST, ALP, GGT ve LDH seviyelerini yeniden düzenlememesine rağmen lipid peroksidasyonunu düzenlemiştir. Bu sonucun vitamin E-vitamin C ön uygulamasının zamanlama ve dozundan kaynaklanabileceğini açıklamışlardır.

Parola ve ark., (1992), CCl_4 ile indüklenmiş akut karaciğer nekrozuna karşı vitamin E uygulamasının koruyucu olabileceğini açıklamışlardır.

Giray ve ark., (2001), sentetik bir piretroid olan cypermethrinin sıçanlarda sebep olduğu lipid peroksidasyonunun vitamin E uygulaması ile minimize olduğunu belirtmişlerdir.

Kalender ve ark., (2005a), organofosforlu bir pestisit olan diazinonun sebep olduğu toksik etki üzerine oral yoldan uygulanan vitamin E'nin koruyucu etkisini incelemişlerdir. Organofosforlu diazinonun serum pseudokolinesteraz aktivitesini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltırken, çeşitli hematolojik parametrelerde de değişikliklere sebep olduğunu ve vitamin E uygulamasının diazinonun toksisitesini azaltabileceğini tespit etmişlerdir.

Ural ve ark., (2006), oral yoldan sıçanlara uyguladıkları akut tek doz diazinonun testis dokusunun germinal epitel diziliminde organizasyon bozukluğu oluşturduğunu ortaya koymuşlardır. Fakat bu yüksek doz diazinonun etkisi ile oluşan morfolojik değişikliklerin belirtilen doz ve sürede verilen E ve C vitaminlerinin önleyemediğini rapor etmişlerdir.

Gültekin ve ark., (2001), organofosforlu bir insektisit olan chlorpyriphos-ethyli oral yoldan sıçanlara uygulamışlar ve chlorpyriphos-ethylin lipid peroksidasyonunu arttırdığını ve sıçan eritrositlerinde oksidatif stresin artması ile antioksidan savunma potansiyelinin azaldığını belirlemişlerdir. Vitamin E, vitamin C ve yine bir antioksidan olan melatoninin ise bu lipid peroksidatif etkiyi azalttığını bildirmişlerdir.

Gabbianelli ve ark., (2004), piretroid olan permethrinin subakut etkisi sonucu genototoksik olarak DNA hasarına sebep olduğunu ancak vitamin E-vitamin C kombinasyonu uygulanan gruplarda ise bu etkinin azaldığını göstermişlerdir.

Gökalp ve ark., (2003), organofosfatlı bir insektisit olan fenthionun LD_{50} dozunun %25'i veya daha yüksek dozları akut pankreas hasarına sebep olabileceğini ve fenthionun bu hasarı muhtemelen oksidatif stres mekanizması ile yaptığını tespit etmişlerdir. Aynı zamanda vitamin E ve vitamin C'nin antioksidan etki ile pankreas hasarını önleyebileceğini belirtmişlerdir.

Kalender ve ark., (2004), vitamin E, endosülfan ve vitamin E+ endosülfanı 6 hafta boyunca ergin Wistar sıçanlara uygulamışlardır. Kontrol grubu ile endosülfan uygulama grubu karşılaştırıldığında kalp dokusunda SOD, GPx, CAT, ve MDA düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Endosulfan uygulanan grup ile vitamin E + endosülfan uygulanan grup karşılaştırıldığında SOD, GPx aktiviteleri ve MDA seviyesi azalmıştır. CAT faaliyetinin azalmasında istatistiksel olarak endosülfan ve endosülfan + vitamin E gruplarında önemli değerler gözlenmemiştir. Kontrol ile karşılaştırılan endosülfan + vitamin E gruplarında MDA düzeylerinde ve SOD, GPx faaliyetlerindeki artış dikkate değer bulunmamıştır. Elektron mikroskobuyla bakılan endosülfan grubunda, miyokardial hücrelerin mitokondrilerinde vakuolleşme, şişme ve sitoplazmik ödem olduğu tespit edilmiştir. Endosülfan + vitamin E grubunda ise, miyokardial hücrelerin mitokondrilerinde sadece zayıf şişme olduğunu ortaya koymuşlardır. Sıçanlarda kardiotoksisiteye neden olan endosülfanın etkisinin önemli derecede vitamin E ile azaltıldığı bildirilmiştir.

Böbrek, metabolik artıkların atılması, vücut su ve tuzunun düzenlenmesi, uygun asit dengesinin sağlanması, çeşitli hormonların salgılanması gibi birçok önemli fonksiyonların oluşumunu sağlayan, kompleks yapıda bir organdır [Kumar ve ark., 2000].

Böbrek ortasından kesilip makroskopik olarak incelendiğinde korteks ve medulla adı verilen iki esas bölgeden oluştuğu görülür. Korteks dışta böbrek kapsülünün altında yer alır. İçte ise medulla yer alır. Medulla dokusu tepe kısımları hilusa yönelik taban kısımları korteks dokusu üzerine oturan 10-18 tane piramit şeklindeki medulla piramidi adı verilen yapılardan oluşur.

Böbrek fonksiyonunda rol alan en küçük birim nefrondur. Nefron temel olarak, Malpighi cisimciği, proksimal dalgalı kanal, Henle kulpu ve distal dalgalı kanaldan oluşur.

Tek bir nefronun yapısı ele alınıp incelendiğinde; çift yapraklı bowman kapsülü içine yerleşmiş kapiller damarların oluşturduğu glomerul yumağı ve tübülüslerden oluştuğu görülmektedir. Nefronların glomerul yumağı, kanın filtre edildiği (süzüldüğü), tübüller ise idrarın oluşturulduğu bölümdür.

Boşaltım maddesinin oluşumu önce kan plazmasından bazı maddelerin süzülmesiyle başlar. Süzülen sıvıya filtrat denir. Daha sonra, suyun büyük çoğunluğunun ve bazı küçük moleküllerin geri emilmeleri ve diğer bazılarının süzüntüye ilave edilmesiyle idrar oluşumu tamamlanır. Böbrekler idrar üretmenin yanı sıra bazı maddeleri de salarlar. Kana verilen bu maddelerden renin kan basıncını düzenler.

Kimyasal maddeler, böbrekte biyokimyasal özelliklerine bağlı olarak hücre ölümüne ve böylece nekroza neden olabilirler. Bu toksisite, böbrek fonksiyonunda ufak bir değişikliğe yol açabilir; glukozüri, aminoasitüri gibi veya böbrek yetmezliği gibi daha ciddi etkileri olabilir. Toksik maddenin yapısına, etki şekline ve maruz kalmaya göre bu değişmeler, reversible, devamlı veya öldürücü olabilir.

Morowati (2001), albino farelere solunum yolu ile thimet'i uygulamış ve serum kreatinin seviyesinde artış ve tübül nekroz tespit etmiştir. Serum kreatinin

seviyesindeki bu artışın böbreklerdeki tübüler hasar ve glomerular fonksiyonun zarar görmesine bağlı olduğunu belirtmiştir.

Luty ve ark., (2003), organofosfatlı bir pestisit olan malathionun sıçanlar üzerine olan dermal ve oral etkisini incelemişlerdir. Uygulama dozuna bağlı olarak çeşitli seviyelerde akciğer, kalp, böbrekler ve karaciğerde histopatolojik ve ultrasütrüktürel değişiklikler meydana geldiğini gözlemişledir.

Sulak ve ark., (2005), organofosforlu bir insektisit olan methidathion'u 4 hafta boyunca erkek sıçanlara uygulamışlar ve methidathionun ChE aktivitesinin azalmasına ve MDA seviyesinin artmasına aynı zamanda yapılan mikroskobik incelemelerde böbrek hasarına sebep olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada aynı zamanda methidathionun sebep olduğu hasar üzerine vitamin E ve vitamin C kombinasyonunun etkisi incelenmiş ve vitamin E ve vitamin C kombinasyonunun kısmen hasarı azalttığı ifade edilmiştir.

Dere ve ark., (1999), yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan malathionu farelere intraperitonal yolla enjeksiyonla 40 mg/kg dozunda uygulamışlardır. 24 saatlik süreç içerisinde böbreklerde alkalen fosfataz aktivitesinin arttığını tespit etmişlerdir. Bu artışın ise böbreğin fonksiyonlarından kaynaklandığını bildirmişlerdir.

Ziraatte kullanılan bir fungisit olan *N*-(3,5-Dichlorophenyl) succinimide (NDPS)'nin akut toksisitesi sonucu ratlarda polyürik renal hasara ve proksimal tübüllerde nekroza neden olduğu [Rankin, 1982; Rankin ve ark., 1984, 1985] ve NDPS'de kronik maruziyet sonucu kronik nefrite neden olduğu gösterilmiştir [Sugihara ve ark., 1975; Barrett ve ark., 1983].

Rahman ve Siddiqui (2004), bir pestisit olan vepacide'yi ratlara 80, 160 ve 320 mg/kg dozunda 90 gün uygulamışlardır ve böbreklerde asit fosfataz ve alkalin fosfataz aktivitelerinin arttığını tespit etmişlerdir. Enzim aktivitelerinin artmasının plazma membranın geçirgenliğinin artmasından kaynaklandığını ve bu enzimlerin

sentezinin kimyasal stresse karşı adaptif bir cevap olarak artmış olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Tos-Luty ve ark., (2003) yaptıklara çalışmada ise organofosfatlı bir insektisit olan malathiona 1/100 ve 1/50 LD_{50} dozlarında dermal ve oral yolla 28 günlük maruziyet sonucu ratların çeşitli dokularda meydana gelan histopatolojik değişiklikleri incelemişlerdir. Böbreklerde proksimal tübüller arasında infiltrasyon, renal tübüllerdeki hücrelerde parankimatik dejenerasyon tespit etmişlerdir. Proksimal tübüllerde hücrelerdeki otofajik vakuol sayısında artış ve mitokondrilerde şişme tespit etmişlerdir. Ayrıca kalp, karaciğer ve akciğerlerde de hücrelerde dejenerasyon meydana geldiğini gözlemlemişlerdir.

Pestisitler aynı zamanda maruz kalma süresine ve dozuna bağlı olarak vücut ağırlığını, vücut ağırlığı geri kazanımını ve organ ağırlıklarını etkileyebilirler.

Chung ve ark., (2002), gebe sıçanlara oral yoldan yeni bir organofosforlu bir insektisit olan flupyrazofos'u uygulamışlar ve ana hayvanın besin alımında, vücut ağırlığında azalma, adrenal bez, böbrek ve kalp ağırlığında artma olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla birlikte fetal ağırlıkta azalma, fetal iskelete ait gecikme oranında ise bir artma olduğunu bildirmişlerdir.

Çeşitli dozlarda dimethoate ve methyl parathionun erkek sıçanlara oral yoldan verildiği 28 gün süren bir çalışmada dimethoate'ın yüksek dozlarında hayvanların vücut ağırlığı geri kazanımında azalma, karaciğer, böbrek ve testis ağırlığında artma, beyaz kan hücre sayısı ve femoral kemik iliği içeriğinde artma belirlenmiştir. Metil parathion uygulanan hayvanların vücut ağırlığı geri kazanımında önemli bir değişiklik gözlenmezken, relatif karaciğer ağırlığında artma ve MCV (eritrositlerin ortalama hücre hacmi) değerinde artma bildirilmiştir [Ündeger ve ark., 2000].

Yousef ve ark., (2003), piretroit grubu bir pestisit olan cypermethrini oral olarak 24mg/kg vücut ağırlığı ($1/100LD_{50}$) dozda tavşanlara 12 hafta boyunca uygulamışlardır. Tavşanların relatif karaciğer ağırlıklarında artış gözlemişlerdir.

Monocrotophos ile muamele edilen sıçanlarda vücut ağırlığında azalma tespit edilmiştir [Janardhan ve Sisodia, 1990].

Piretroid grubu bir insektisit olan permethrin 2 farklı dozda 28 gün boyunca erkek sıçanlara ağız yolu ile verilmiş ve sıçanların vücut ağırlığı geri kazanımında bir değişiklik meydana gelmezken permethrinin yüksek dozunun uygulandığı hayvanların relatif karaciğer ağırlığında artış gözlenmiştir [Institoris ve ark., 2001].

Dwivedi ve ark., (1998), organofosfatlı bir pestisit olan quinalphosu farklı dozlarda 60 gün boyunca ratlara oral yol ile uygulamışlar ve yüksek dozlarda hayvanların vücut ağırlığı geri kazanımında ve karaciğer ağırlıklarında azalma belirlemişlerdir.

Jeong ve ark., (2006), yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan chlorpyrifos-methyl'i ratlara 7 hafta süreyle 100 mg/kg dozunda uygulamışlardır ve vücut ağırlıklarında kontrol grubu ile kıyaslandığında önemli bir değişik gözlememişlerdir; ancak ratların karaciğer, dalak, böbrek ve beyin ağırlıklarında artış meydana geldiğini tespit etmişlerdir.

Diklorvos (2,2 dichlorovinyl dimethyl phosphate, DDVP), renksiz-amber renkte, aromatik kokulu bir organofosfattır. Toprakta parçalanma yarı-ömrü<1 gündür. Suda az çözünür. Organik çözücülerin çoğuyla karışabilir. Isıya dayanıklıdır; ancak su, kuvvetli asit ve alkalilerde parçalanır [Kaya ve ark., 2002].

Diklorvos toprakta kalıcılığı az olan bir maddedir. Alkali toprak ve sularda parçalanması hızlıdır. Zehirli (Ib sınıfında) bir maddedir [Kaya ve ark., 2002].

Hayvanlarda vücutta hızla biyotransformasyona uğrayan ve atılan madde özelliği taşır. Havada 50mg/L miktarda maddeye maruz bırakılan sıçanlarda plazma yarı-ömrü 13,5 dk. dolayındadır. Bu duruma, plazma ve doku esterazların tarafından hızla yıkılması etkili olmaktadır. Emilmeyi takiben karaciğerde hızla hidrolize maruz kalırlar [Kaya ve ark., 2002].

Diklorvos, ambarlanmış hububat ve mamullerinde buğday biti, pirinç biti, etkin kambur biti, Khapra böceği, un biti, etkin kara böceği, yaprak pireleri, toprak

pireleri, yaprak biti, kuru meyve güvesi; sebzede kırmızı örümcek, lahana kelebeği, lahana yaprak güvesi; meyvede sarı ağaç kurdu, elma gövde kurdu gibi zararlılar için kullanılır. Son ilaç ile hasat arasında bırakılması gereken süre tüm ürünlerde 5 gündür [Aydınoğlu ve ark., 2002].

Diklorvos güçlü antikolinesteraz aktiviteye sahiptir ve enzimi irreversibl olarak inhibe eder [Farlow ve ark., 1999].

Çeşitli konsantrasyonlardaki diklorvos buharına maruz kalan farelerde tüm maruziyet seviyelerinde plazma kolinesteraz konsantrasyonlarında azalma gözlenmiştir [Casebolt ve ark., 1990].

Diklorvos organizma içinde hızlı bir şekilde ayrıştırılmasına rağmen tek dozda ve kronik olarak uygulanması sonucu ChE aktivitesini inhibe etmeye çalıştığı tespit edilmiştir [Desi ve Nagymajtenyi, 1988; Kobayashi ve ark., 1994].

Diklorvos akciğer, mide ve deri yolu ile hızlı bir şekilde vücut içine alınır. Sıçanlarda ağız yolu ile alınan diklorvos gastrointestinal kanal ile absorbe edilir, hepatik portal ven sistemi ile karaciğere taşınır ve sistemik dolaşıma ulaşmadan önce karaciğerde detoksifiye edilir [Gaines ve ark., 1966; Laws, 1966].

In vivo ve in vitro çalışmalar diklorvos'un detoksifikasyonunun karaciğerde oluştuğunu göstermiştir [Casida ve ark., 1962; Hodgson ve Casida, 1962; Gaines ve ark., 1966; Laws, 1966]. In vitro çalışmalar sıçan karaciğerinde diklorvos'un iki enzimatik yol ile degrade olduğunu göstermektedir. Bunlardan bir tanesi glutatyona bağlı ve desmethyldiklorvos üreten, bir diğeri ise glutatyona bağımlı olmayan ve dimethylphosphate ve dikloroasetaldehitte (DCA) sonuçlanan yoldur. Desmethyldiklorvos'un DCA ve monometilfosfata degradasyonu glutatyon-bağımsız olarak bulunmuştur [Dichowsky ve Morello, 1971].

Diklorvosa akut veya kronik maruziyeti takiben ortaya çıkan başlıca toksik etkisi kolinerjik iletim için can alıcı bir enzim olan asetilkolinesterazın inhibisyonudur. Diklorvos AChE enzimini inhibe etmesi nedeni ile hücre membranları boyunca iyon

akışını ve hücre membranlarındaki geçirgenliği hasara uğratmaktadır [Gallichio ve ark., 1987; Potas ve D'angelo, 1987].

Yapılan bazı çalışmalarda diklorvos'un erkek üreme sistemine ait çeşitli parametrelerde değişikliklere sebep olduğu gösterilmiştir.

Krause ve Homola (1974), DDVP ile muamele edilen farelerin Leydig hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi gözlerken spermatogenezin de bozulduğunu tespit etmişlerdir.

Krause ve ark., (1976), DDVP'a maruz kalan juvenil sıçanların testislerinde spermatojenik hücrelerde ve Leydig hücrelerinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir.

Dikshith ve ark., (1976), tekrarlanan DDVP muamelesi sonucu seminifer tübüllerin çoğunda nekroz gözlemişlerdir.

Organik fosforlu bir pestisit olan diklorvos (DDVP) ile yapılan bir çalışmada diklorvosun 30, 50, 70 ve 90mg/kg vücut ağırlığı akut dozlarının erkek sıçanlara enjeksiyonundan sonra kalp atış hızında azalma olduğu bildirilmiştir [Naidu ve ark., 1987].

Tungul ve ark., (1991) fare epidermisinden elde edilen keratinosit kültürlerine diklorvos'un etkisini incelemişler ve diklorvos'un dermal yoldan hızlı bir şekilde geçtiğini onaylamışlardır. Yine aynı araştırıcılar bu pestisitin mikronükleus test değerlerinde bir artışa neden olduğunu gözlemlemişlerdir.

Nehez ve ark., (1994), dimethoate, diklorvos ve methyl parathion'u farklı dozlarda 6 hafta için oral yoldan uygulamışlar ve diklorvos ve dimethoate'ın kromozomlarda yapısal ve sayısal aberasyonlara sebep olduğunu bildirmişlerdir.

Sarin ve Gill (1998), diklorvosa kronik olarak maruz kalan sıçanlarda maruziyeti takiben asetilkolinesteraz aktivitesinde önemli bir azalma, muameleli hayvanların lokomotor aktivitelerinde azalma, kaslarda güç ve kordinasyon kaybı olduğunu gözlemlemişlerdir.

Aynı araştırmacılar (Sarin ve Gill, 1999), erkek sıçanlara 8 hafta boyunca kronik olarak subkutan yoldan diklorvos uygulamışlar ve sıçanların diklorvosa kronik maruziyeti plazma glukoz seviyesinde artışa sebep olmakla birlikte beyin glikojen içeriğinde azalmaya neden olmuştur ve bu insektisit vücut ağırlığını düşürmüştür.

Diklorvos içeren Entox marka insektisiti sol koluna enjekte eden 22 yaşındaki bir bayan sol kolundaki cilt lezyonu ile acil servise başvurmuştur. Sol kolda enjeksiyon bölgesinde ısı artışı ve ödem gözlenmiştir. Aynı zamanda yapılan laboratuvar testlerinde total lökosit sayısı 13.000/mm^3 olarak bulunmuş ve LDH ve CK seviyelerinde bir miktar artış tespit edilmiştir [Güloğlu ve ark., 2004].

Okamura ve ark., (2005), diklorvosu 9 hafta boyunca haftanın 6 günü subkutan yoldan enjekte etmişlerdir. Uygulama periyodu sonunda sıçanlarda eritrosit kolinesteraz aktivitesinde doza bağlı olarak azalma tespit etmişler ve aynı zamanda üreme sistemi incelendiğinde sperm motilitesinde azalma olduğu ifade edilmiştir. Yine bu çalışmada diklorvos uygulanan hayvanların vücut ağırlığında düşüş olduğu bildirilmiştir.

Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda diklorvosun yalnızca memelilerde değil aynı zamanda balıklarda, kuşlarda ve hedef olmayan omurgasızlarda da toksik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Yamane ve ark., (1974), genç sazanları 25 mg/L su konsantrasyonda diklorvosa 45 dakika için maruz bırakmışlar ve kolinesteraz (ChE) aktivitesinin inhibe olduğunu ya da tamamen kaybedildiğini bildirmişlerdir.

Rath ve Misra (1981), 0.25-1.25 mg/L su konsantrasyonda diklorvosa 4 hafta kadar maruz kalan *Tilapia mossambica* karaciğer ve beyin ChE aktivitesinde önemli seviyede inhibisyon olduğunu göstermişlerdir. Vadhva ve Hasan (1986), farklı kosantrasyonlardaki (0, 3, 6 ve 9 mg/L su) diklorvos'un *Heteropneustes fossilis*'in merkezi sinir sistemindeki lipid peroksidasyonu ve çeşitli lipid fraksiyonları üzerine etkisini incelemişlerdir. Maruziyetten 1 hafta sonra doza bağlı olarak diklorvosun

total lipidlerde, kolesterol-esterleşmiş yağ asitinde, omurilik ve beynin çeşitli bölgelerindeki lipid peroksidasyonunda artışa sebep olduğu bildirilmiştir.

Varo ve ark., (2003)'nın yaptığı bir çalışmada diklorvosun Avrupa deniz levreğinin (*Dicentrarchus labrax*) beyin ve kas dokularında ChE aktivitesini önemli derecede inhibe ettiği bildirilmiştir.

Diklorvos'a akut maruziyet sonucu *Clarias batrachus*'ta eritrosit profilinde değişiklikler gözlenmiştir [Benarji ve Rajendranath, 1990].

0.31 veya 0.62 mg/L konsantrasyonlarda diklorvosa 96 saat maruz kalan karideslerde (*Macrobrachium lamarrei*) hepatik glikojen seviyesinde azalma ve kan glukoz seviyesinde artış belirlenmiştir [Omkar ve Shukla, 1984].

Bu çalışmanın amacı bir organofosforlu insektisit olan diklorvosun sıçan böbrek dokusu üzerine akut, subakut ve subkronik toksisitesini mikroskobik, böbrek ve vücut ağırlığı ve böbrek ağırlığında meydana gelen değişimleri değerlendirmek ve diklorvostan kaynaklanan böbrek hasarı üzerine vitamin E ve vitamin C kombinasyonunun koruyucu etkisini kontrol grubu ile mukayeseli olarak değerlendirmektir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvanlar

Refik Saydam Merkez Hijyen Enstitüsü'nden temin edilen erkek Wistar sıçanlar (yaklaşık olarak 310-340 gr ağırlığında) kullanılmıştır. Hayvanlara özel kafesler içinde bakılmış ve standart laboratuvar diyeti ile beslenmişlerdir. Sıçanlar 12 saat ışık/ karanlık periyodunda ve 18-22 ^{o}C'de muamele edilmişlerdir. Sıçanlar her kafeste 6 hayvan bulunacak şekilde kafeslere alınmışlardır.

2.2. Kimyasallar

%99 saflıkta diklorvos, Ankara Zirai Mücadele Merkezi'nden temin edilmiştir. Vitamin E (DL-α-tokoferol) Merck (Germany) marka ve vitamin C (L-askorbik asit) ise Carlo Erba marka kullanılmıştır (Milano, Italy).

2.3. Hayvanlara Muamele Şekli

Sıçanlar kontrol (n=18) ve deney grupları (n=54) olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Deney grubu sıçanlar ise kendi içinde; Diklorvos uygulanmış olan grup (n=18), vitamin E + vitamin C uygulanmış olan grup (n=18), vitamin E + vitamin C+ diklorvos uygulanmış olan grup (n=18), olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır.

Kimyasal maddeler sıçanlara sabah saatlerinde (saat 09:00-10:00 arasında) uygulanmıştır. Sıçanlara diklorvos uygulamasından 30 dakika önce vitamin E ve vitamin C uygulaması yapılmıştır. Deney 7 hafta sürmüştür ve haftanın 7 günü kimyasallar uygulanmıştır. Diklorvos ve vitamin E ve vitamin C' nin ilk uygulandığı gün deneyin 0. günü olarak kabul edilmiştir.

2.3.1. Kontrol grubu

Sıçanlara günde yalnızca bir kez 1 mg/kg vücut ağırlığı (v.a.) mısır yağı gavaj yolu ile oral olarak verilmiştir.

2.3.2. Vitamin E+ vitamin C uygulanmış olan grup (Vitamin grubu)

Vitamin E (200 mg/kg v.a. dozda vitamin E) mısır yağı içinde çözülerek günde yalnızca bir kez gavaj yolu ile oral olarak verilirken, vitamin C (200 mg/kg v.a. dozda vitamin C) distile su içinde çözülerek günde yalnızca bir kez gavaj yolu ile oral olarak verilmiştir.

2.3.3. Diklorvos uygulanmış olan grup

Mısır yağında hazırlanmış 1 mg/kg v.a. (1/50 LD_{50}) diklorvos günde yalnızca bir kez gavaj yolu ile oral olarak sıçanlara verilmiştir.

2.3.4. Vitamin E+ vitamin C+ diklorvos uygulanmış olan grup

Vitamin E (200 mg/kg v.a. dozda vitamin E) günde yalnızca bir kez ve vitamin C (200 mg/kg v.a. dozda vitamin C) günde yalnızca bir gavaj yolu ile oral olarak diklorvos (mısır yağında hazırlanmış 1 mg/kg v.a. /her gün diklorvos) uygulamasından 30 dakika önce sıçanlara verilmiştir. Deneyin 24. saatinde, 4. hafta ve 7. haftanın sonunda her bir gruptan 6 sıçan anestezi edilerek disekte edilmiştir.

2.4. Işık Mikroskobu İncelemeleri

Böbrek dokularının ışık mikroskobik incelemeleri için, dokular Bouin içinde 24 saat tespit edilmiştir. Yıkama ve dehidrasyon işlemlerinden sonra dokular parafin bloklar haline getirilmiştir. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom (Microm) ile 6-7 μ kalınlığında kesitler alınmıştır. Alınan kesitler hematoksilen-eozin boyası ile boyanmış, fotoğraf makinesı ataçmanlı mikroskopta (Olympus BX51, Tokyo, Japan) incelenmiş ve fotoğrafları çekilmiştir.

2.5. Vücut ve Organ Ağırlıklarının Ölçülmesi

Deneyin 0. günü ve deney başladıktan 24 saat, 4 hafta ve 7 hafta sonra tüm hayvanlar AND GX-600 (Japan) marka terazide hayvan tartım modunda tartılmıştır.

Deneyin 24. saatinde ve 4. hafta ve 7. haftanın sonunda her bir gruptan 6 rat disekte edilerek böbrekleri komşu dokulardan temizlenerek hızlı bir şekilde alınmış ve AND GX-600 (Japan) marka hassas terazi ile tartılmıştır. Böbrek ağırlıklarında her iki böbreğin toplam ağırlığı alınmıştır.

2.6. İstatistiksel Analizler

Vücut ağırlıkları ve böbrek ağırlıklarına ait veriler windows SPSS 11.0 bilgisayar programı kullanılarak analiz edilmiştir. Anlamlılığı tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Organ ve Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Deneysel grupların hiçbirinde deney boyunca ölüm gözlenmedi. Fakat deney boyunca diklorvos ve diklorvos + vitamin C + vitamin E muameleli gruplarda besin alımında azalma meydana geldi.

Deneysel süreç boyunca kontrol ve vitamin muameleli gruplar arasında vücut ve organ ağırlıkları bakımından herhangi bir fark gözlenmedi.

Deneyin 24. saatinin sonunda kontrol grubu ile diklorvos muameleli grup ve diklorvos+vitamin C+vitamin E muameleli grup karşılaştırıldığında vücut ağırlıkları ve böbrek ağırlıklarında istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Diklorvos grubu ile diklorvos+vitamin E+vitamin C muameleli grup karşılaştırıldığında da herhangi bir değişiklik gözlenmedi (Çizelge 3.1).

Deneyin 4. ve 7. haftalarının sonlarında kontrol grubu ile diklorvos muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+ diklorvos muameleli grup karşılaştırıldığında vücut ağırlığı ve böbrek ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlendi ($p<0,05$) (Çizelge 3.1).

Diklorvos muameleli grup ile diklorvos+vitamin C+vitamin E muameleli grup vücut ağırlığı ve böbrek ağırlığı bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik gözlenmedi ($P>0.05$), (Çizelge 3.1).

Deneyin başlangıcında kontrol grubu ratların vücut ağırlığı ile deney sonundaki vücut ağırlığı arasında 24 saat sonunda herhangi bir fark gözlenmezken, 4 hafta sonra kontrol ratların vücut ağırlığında başlangıç ağırlığına göre %6.36, vitamin C+vitamin E muameleli grupta %7.50'lik bir kazanç gözlenmiştir (Çizelge 3.1). 4. hafta sonunda diklorvos muameleli grubun vücut ağırlığında deneyin başlangıç ağırlığına göre -%7.28'lik, vitamin C+vitamin E+ diklorvos muameleli grubun vücut ağırlığında ise -%6.58'lik bir kayıp meydana gelmiştir (Çizelge 3.1).

7 hafta sonra kontrol ratların vücut ağırlığında başlangıç ağırlığına göre %10.91, vitamin C+vitamin E muameleli ratların vücut ağırlığında ise %11.07'lik bir kazanç gözlenmiştir (Çizelge 3.1). 7. haftanın sonunda diklorvos muameleli grubun vücut ağırlığında deneyin başlangıç ağırlığına göre -%13.45'lık, vitamin C+vitamin E+ diklorvos muameleli ratların vücut ağırlığında ise -%13.03'lük bir kayıp meydana gelmiştir (Çizelge 3.1).

Nispi böbrek ağırlıkları bakımından gruplar karşılaştırıldığında, 24 saat sonunda gruplar arasında herhangi bir fark gözlenmedi. 4 ve 7 hafta sonunda diklorvos muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+ diklorvos muameleli grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir azalma gözlendi ($P<0.05$), (Çizelge 3.1). Diklorvos muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+diklorvos muameleli grup karşılaştırıldığında herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

Çizelge 3.1. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının vücut ağırlığı, vücut ağırlığı değişimi, böbrek ağırlığı ve nispi böbrek ağırlıkları

Gruplar	Vücut ağırlığı			Böbrek ağırlığı (g)	Nisbi Böbrek Ağırlığı (g böbrek ağırlığı/ 100 g v.a.)
	Başlangıç (g)	Sonuç (g)	% Değişiklik		
24. Saat					
Kontrol	326,00±2,72	326,55±3,04	0,22±0,10	2,12±0,04	0,65±0,006
Vitamin C ve E	326,98±2,70	327,90±2,86	0,27±0,14	2,13±0,03	0,65±0,005
Diklorvos	327,57±5,42	326,62±2,87	-0,28±0,91	2,11±0,03	0,65±0,008
Diklorvos+ Vitamin C ve E	325,92±6,32	327,45±5,22	0,45±0,74	2,13±0,05	0,65±0,009
4. Hafta					
Kontrol	326,78±1,72	347,57±4,59	6,36±0,85	2,19±0,02	0,63±0,004
Vitamin C ve E	328,18±2,17	352,82±5,00	7,50±0,86	2,22±0,03	0,62±0,004
Diklorvos	326,95±7,01	303,18±4,74 [a,b]	-7,28±0,67 [a,b]	1,82±0,03 [a,b]	0,60±0,004 [a,b]
Diklorvos+ Vitamin C ve E	326,13±7,44	304,68±7,67 [a,b]	-6,58±0,31 [a,b]	1,83±0,05 [a,b]	0,60±0,004 [a,b]
7. Hafta					
Kontrol	327,30±3,28	363,03±3,91	10,91±0,14	2,28±0,02	0,62±0,004
Vitamin C ve E	330,15±1,97	366,70±4,76	11,06±0,80	2,29±0,02	0,62±0,005
Diklorvos	326,08±6,23	281,98±5,53 [a,b]	-13,45±0,59 [a,b]	1,71±0,04 [a,b]	0,61±0,005 [a,b]
Diklorvos+ Vitamin C ve E	326,72±6,86	284,15±7,89 [a,b]	-13,04±1,20 [a,b]	1,73±0,06 [a,b]	0,61±0,007 [a,b]

Her grupta 6 rat yer almaktadır ve değerler bunların ortalaması±Standart Sapmadır (SD) ($P<0.05$).
[a] Kontrol grubu ve diğer muameleli grupların karşılaştırılması. [b] Vitamin C+vitamin E muameleli grup ile diklorvos ve vitamin C+vitamin E+ diklorvos muameleli grupların karşılaştırılması.

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Kontrol grubu ve vitamin C+vitamin E muameleli ratların böbreklerine ait histolojik kesitlerde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Kanın süzüldüğü yer olan glomeruluslar ve Bowman kapsülü normal yapıda görülmektedir. Proksimal ve distal kanallarda herhangi bir dejenerasyona rastlanmamıştır (Resim 3.1, Resim 3.2).

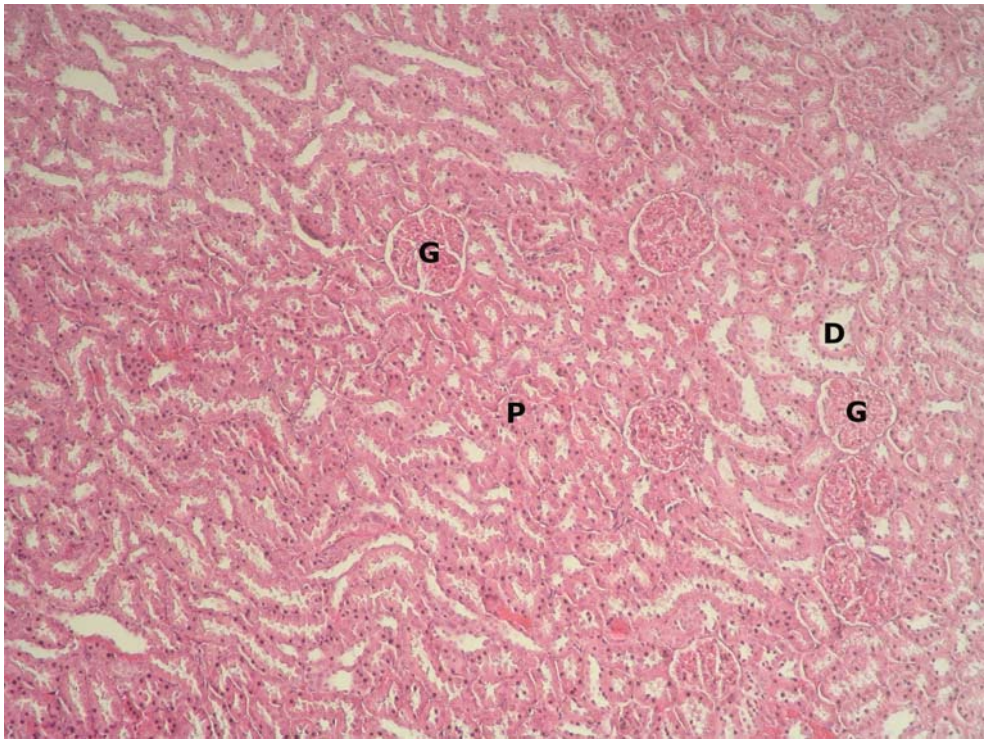
Diklorvos muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+ diklorvos muameleli grupların böbrek dokularında 24 saat sonra herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır (Resim 3.3, Resim 3.4).

Diklorvos verildikten 4 hafta sonra ratların böbreklerindeki bazı glormeruluslarda atrofi meydana gelmiş (Resim 3.5) ve yer yer mononükleer hücre infiltrasyonu gözlendi (Resim 3.6). Bununla beraber bu gruptaki deney hayvanlarının böbreklerinde nadiren vasküler tıkanmalar tespit edilmiştir (Resim 3.7).

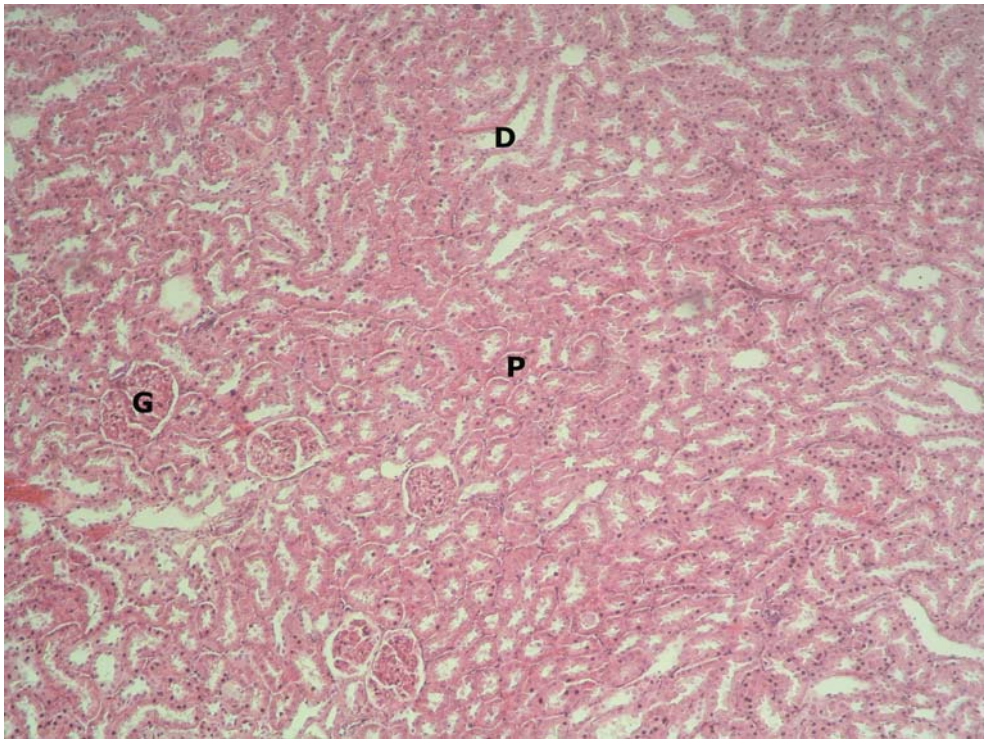
Vitamin C+vitamin E+diklorvos muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbreklerinde tübüler dejenerasyon (Resim 3.8) ve glomerular atrofi gözlenmiştir (Resim 3.9).

Diklorvos muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbreklerinde glomerular atrofi (Resim 3.10), aşırı derecede hücre infiltrasyonu meydana gelmiştir (Resim 3.11). Buna ilaveten bu gruptaki ratların böbreklerinde tübüler dilasyon ve tübüler dejenerasyonla birlikte nekroz gözlenmiştir (Resim 3.12).

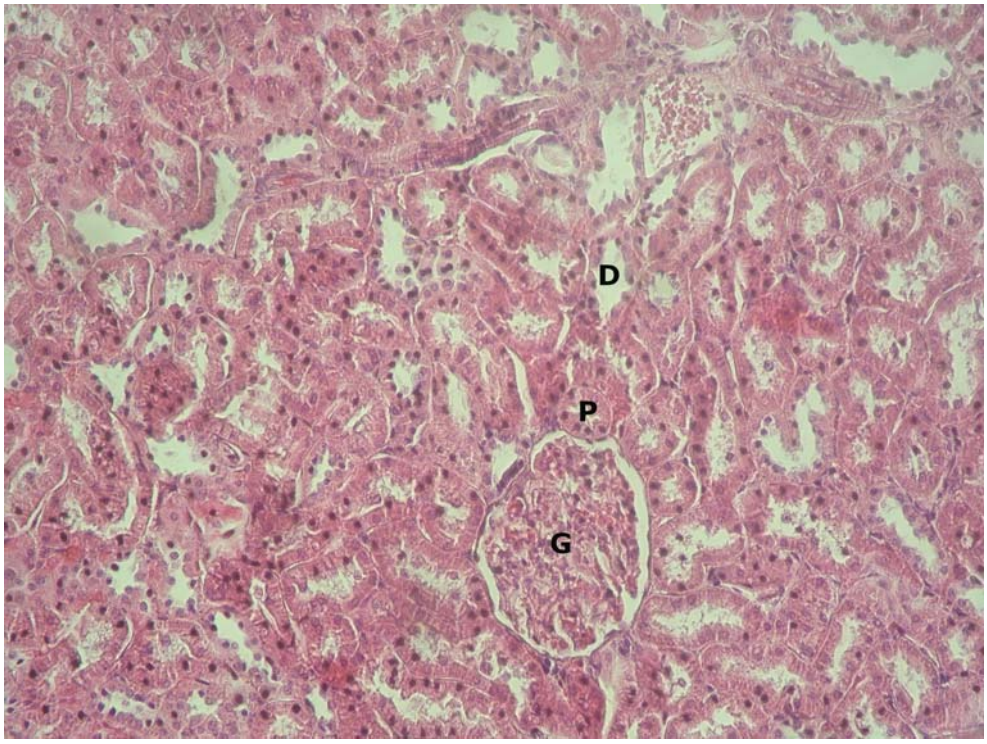
Vitamin C+vitamin E+diklorvos muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbreklerinde hücre infiltrasyonu ve glomerular atrofi meydana gelmiştir (Resim 3.13, Resim 3.14).



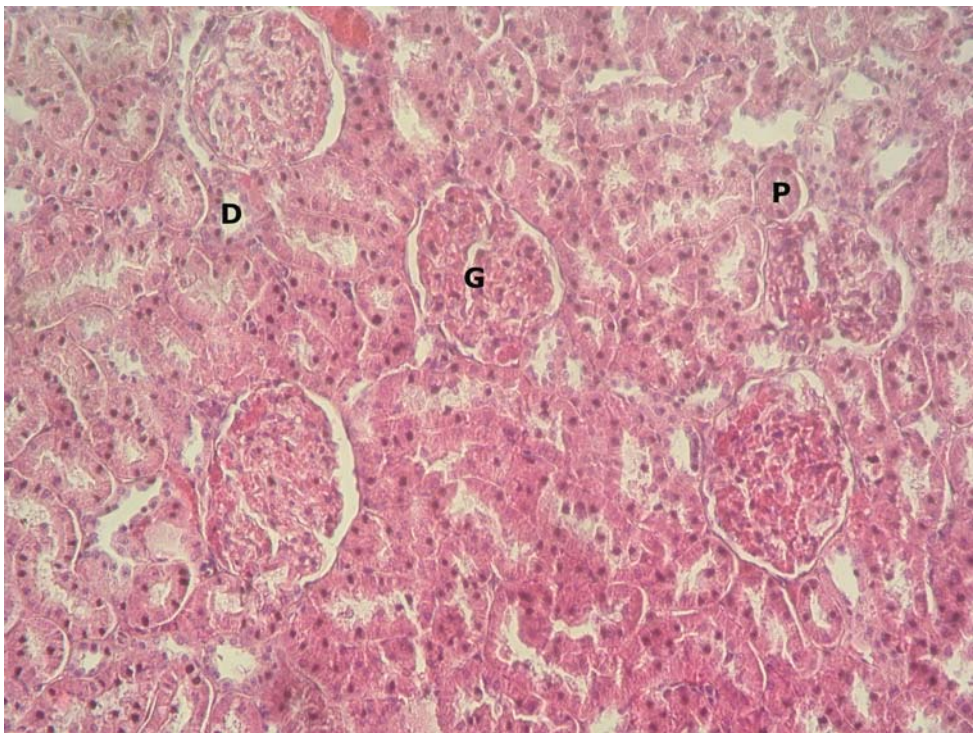
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı, G: Glomerulus, P: Proksimal kanal, D: Distal kanal, X200



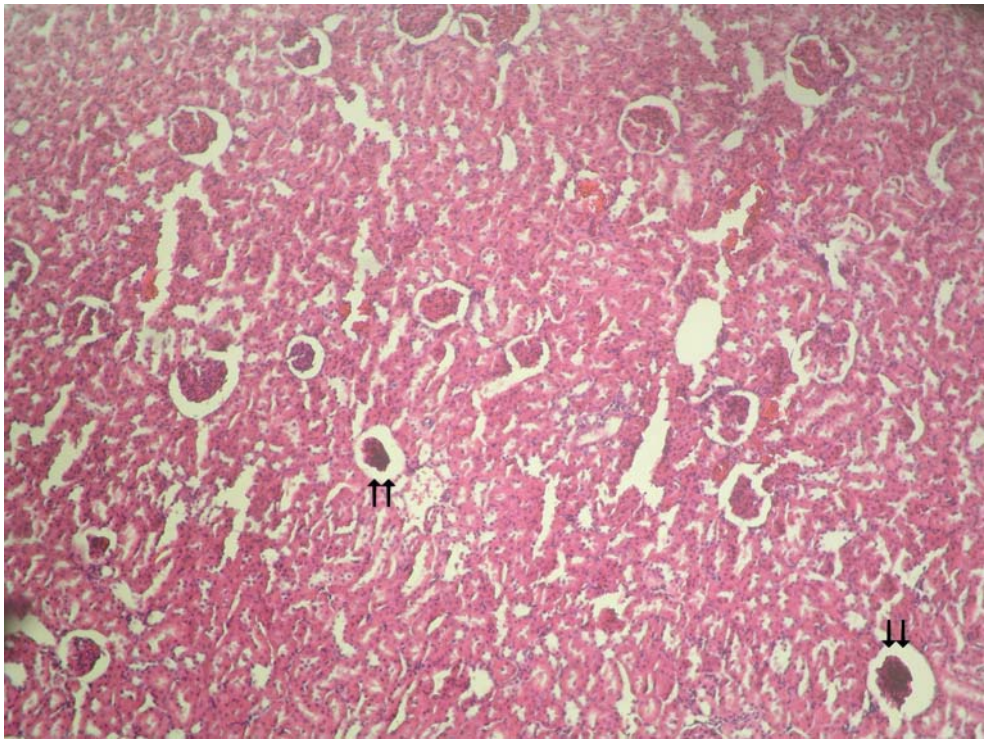
Resim 3.2. Vitamin C+vitamin E uygulanmış ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı, G: Glomerulus, P: Proksimal kanal, D: Distal kanal, X200



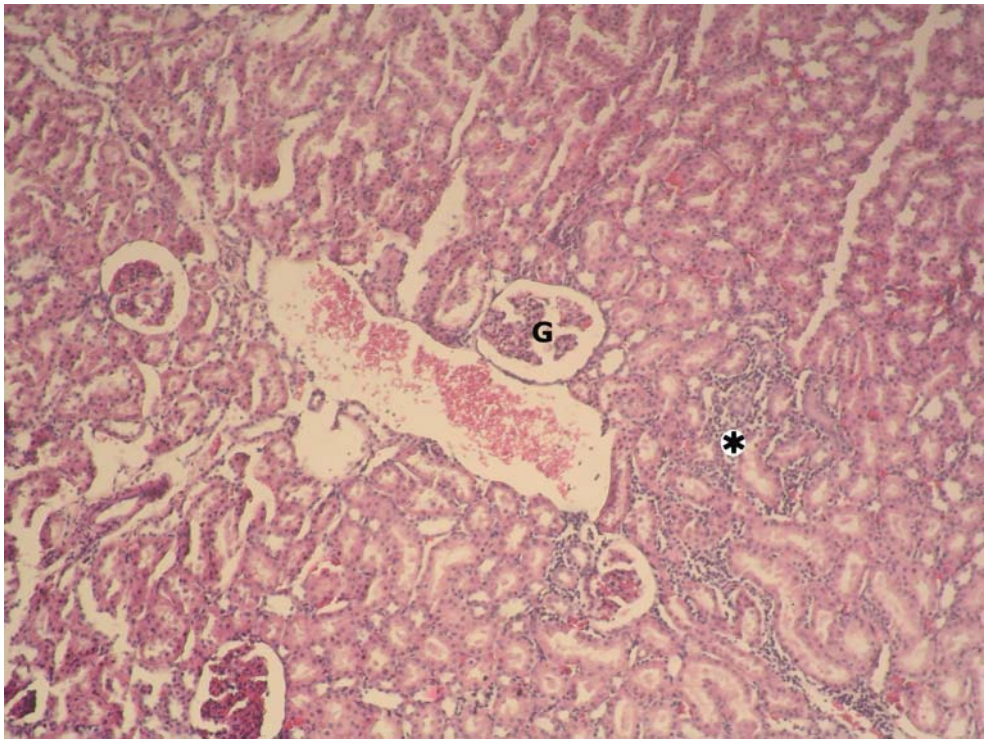
Resim 3.3. Diklorvos muamelesinden 24 saat sonra ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı, G: Glomerulus, P: Proksimal kanal, D: Distal kanal, X400



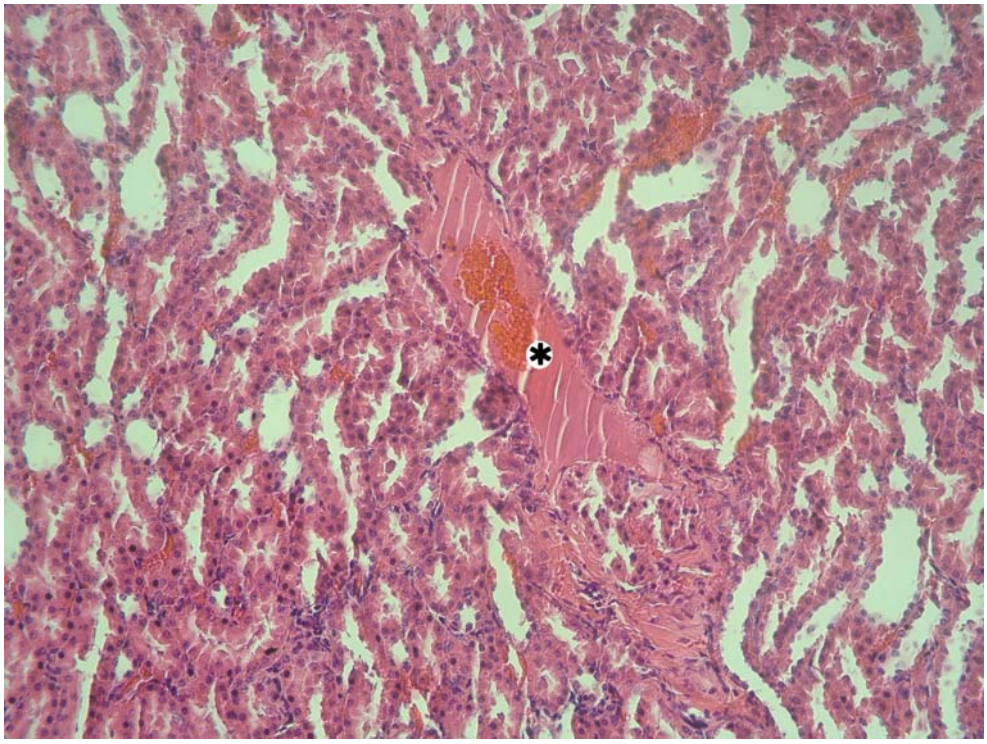
Resim 3.4. Vitamin C+vitamin E+diklorvos muamelesinden 24 saat sonra ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı, G: Glomerulus, P: Proksimal kanal, D: Distal dalgalı kanal, X400



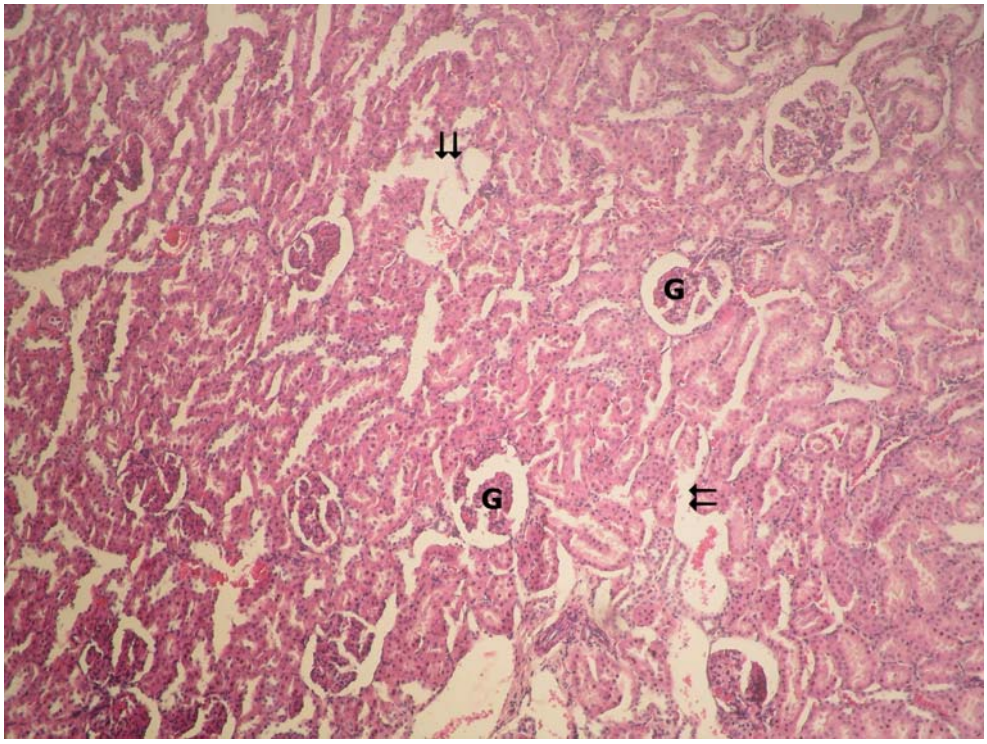
Resim 3.5. Diklorvos muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda glomerular atrofi (oklar), X200



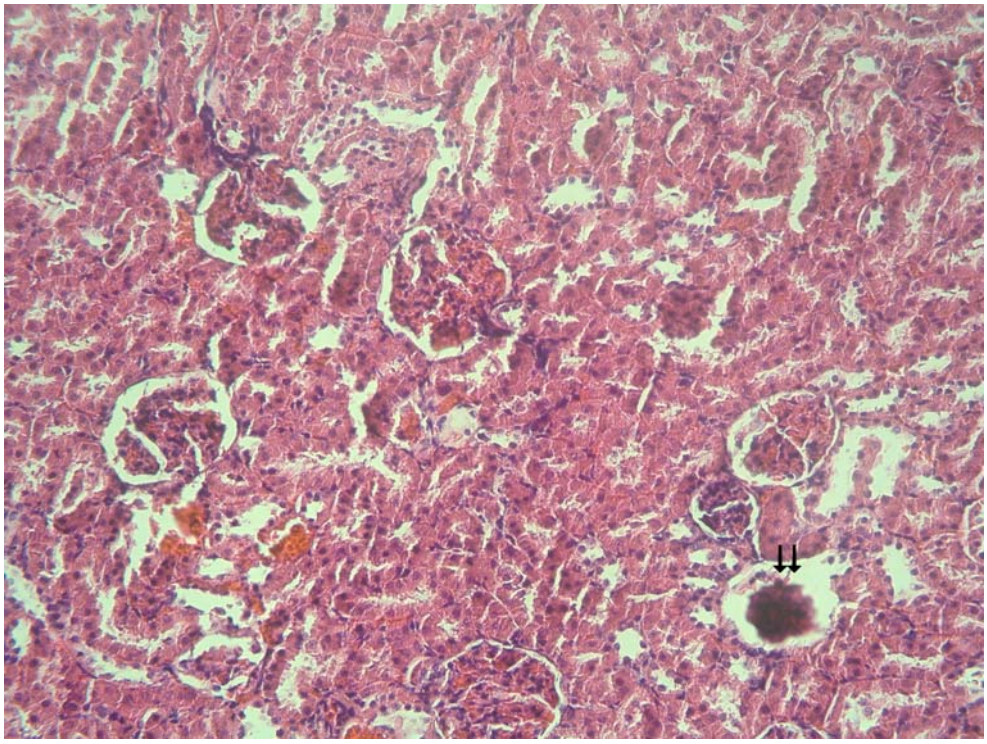
Resim 3.6. Diklorvos muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu (✶), G: Glomerulus, X300



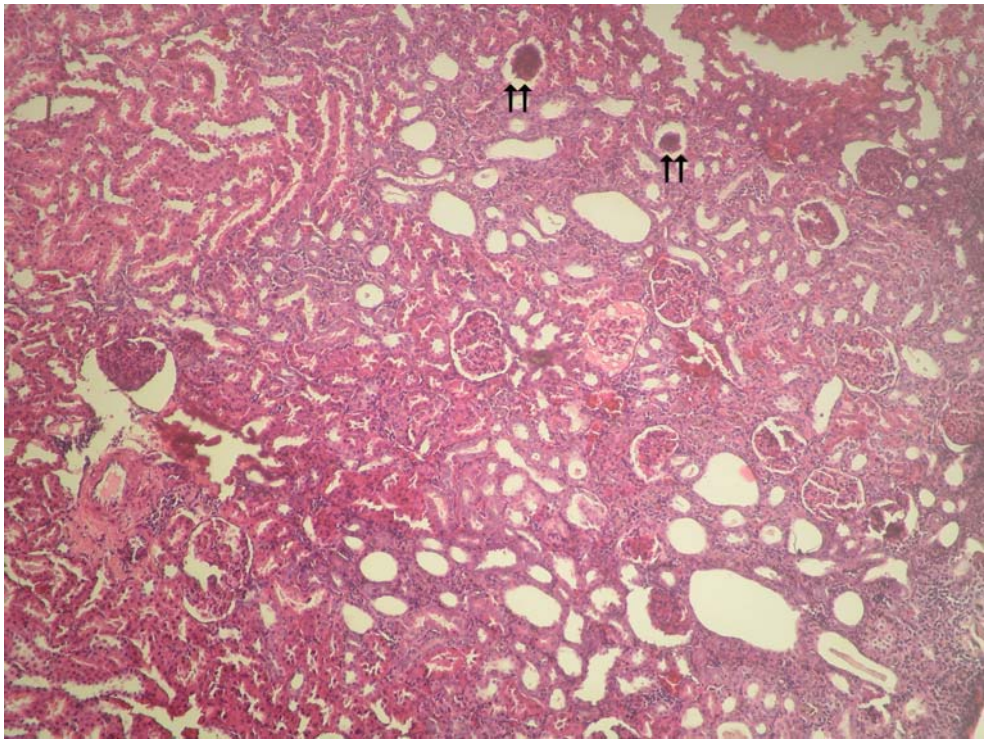
Resim 3.7. Diklorvos muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda vasküler tıkanma (*), X400



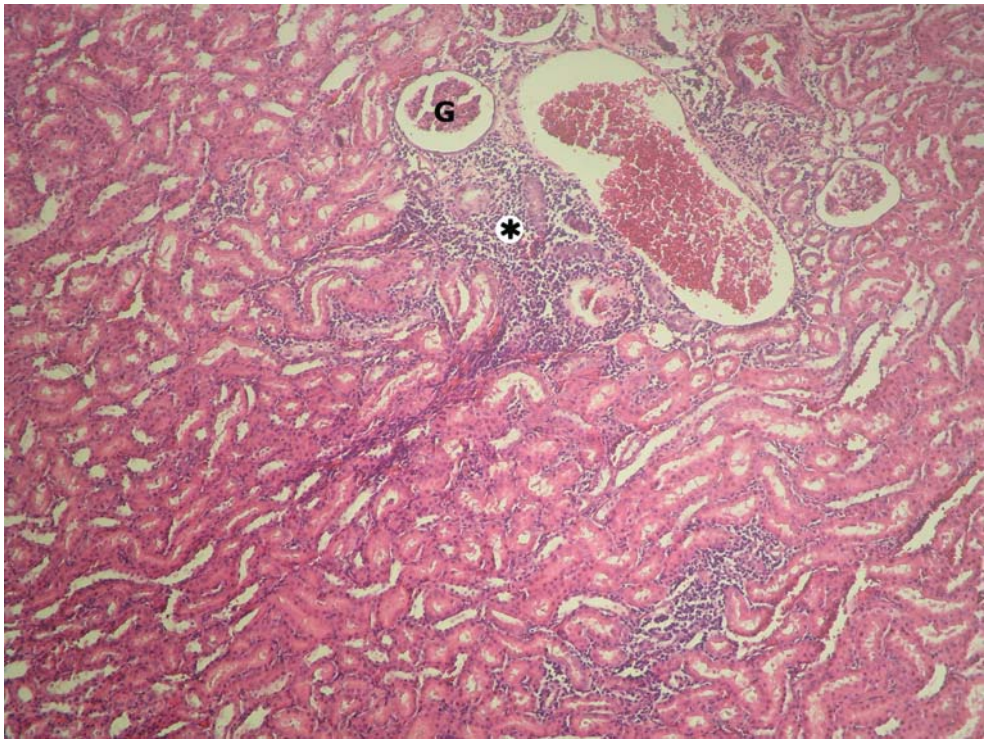
Resim 3.8. Vitamin C+vitamin E+dichlorvos muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda tübüler dejenerasyon (oklar), G: Glomerulus, X200



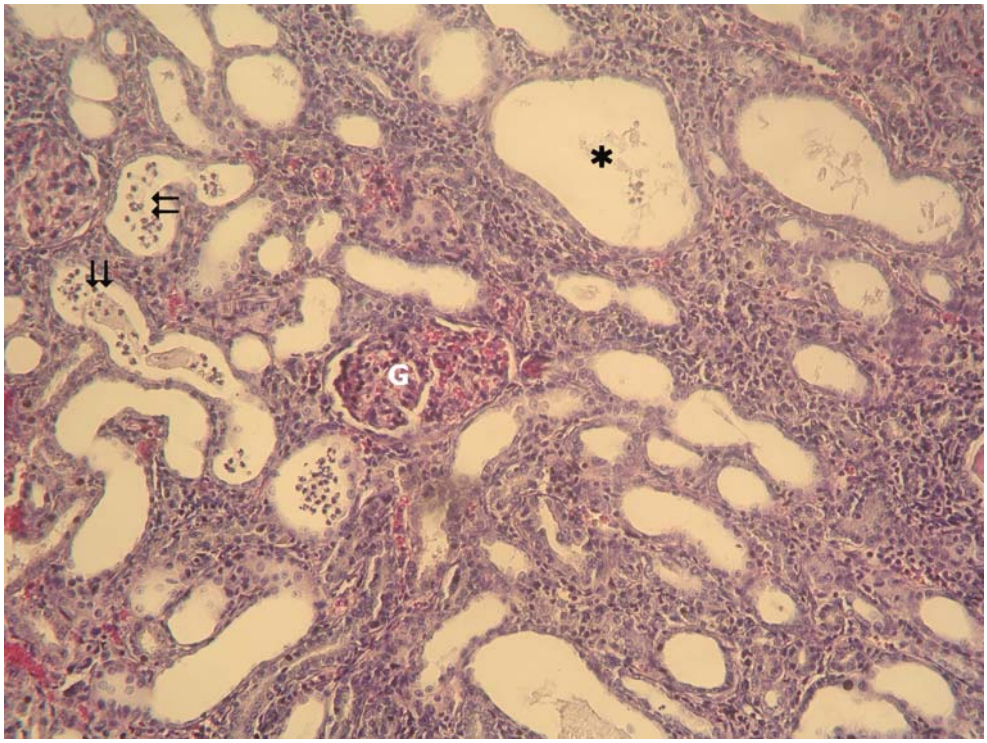
Resim 3.9. Vitamin C+vitamin E+dichlorvos muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda glomerular atrofi (oklar), X400



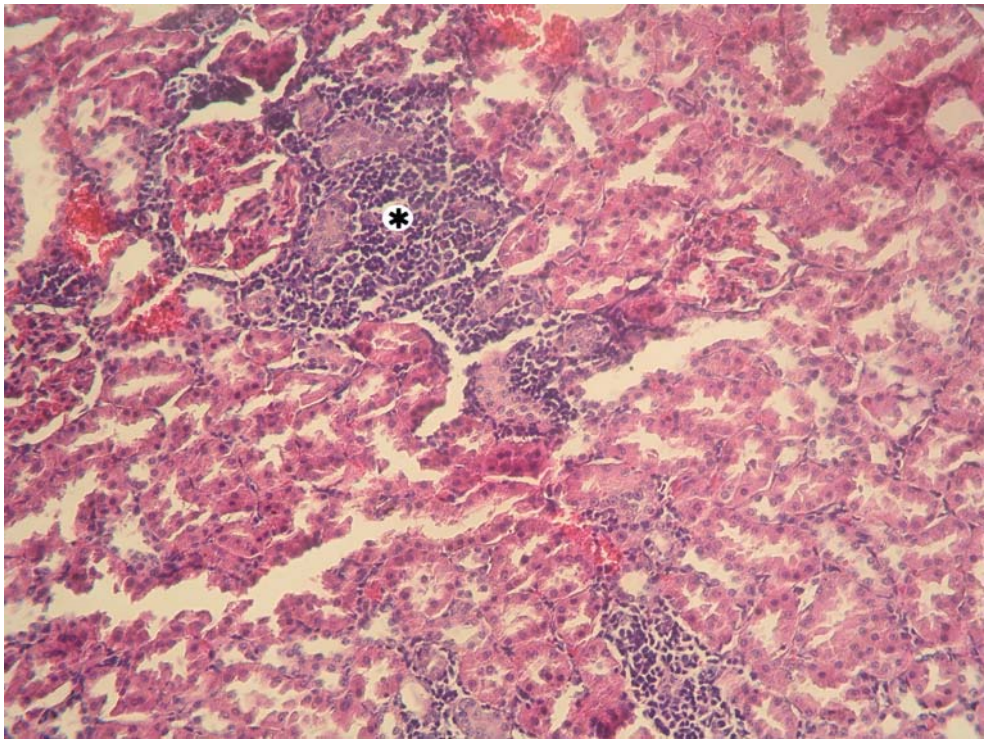
Resim 3.10. Diklorvos muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda glomerular atrofi (oklar), X200



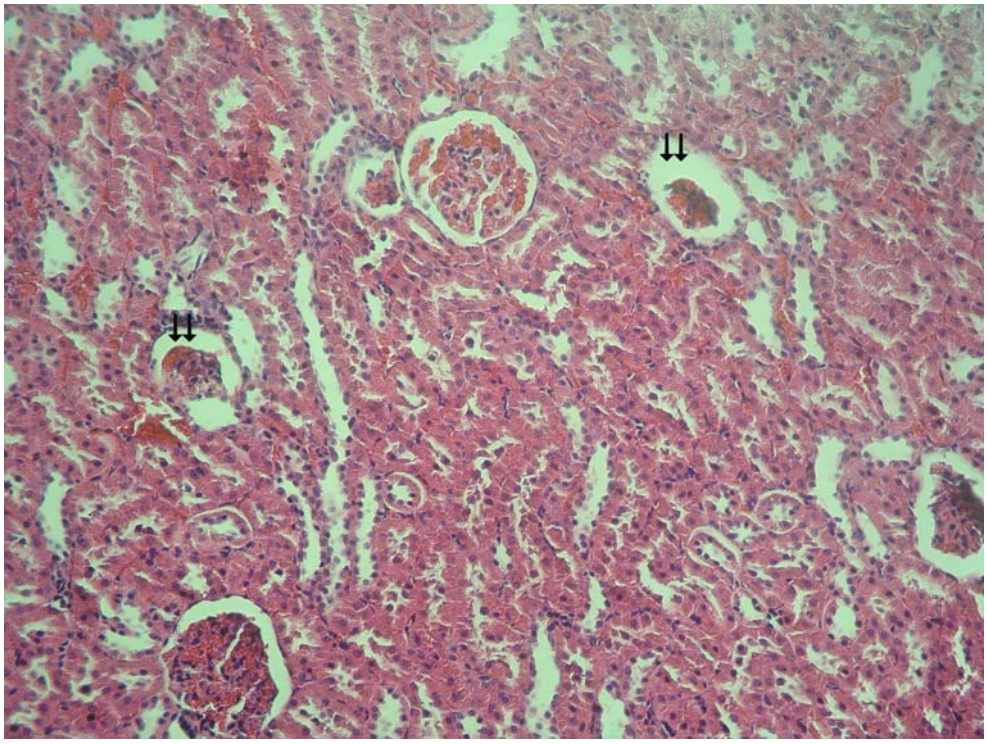
Resim 3.11. Diklorvos muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda hücre infiltrasyonu (✶), G: Glomerulus, X200



Resim 3.12. Diklorvos muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda tübüler dilasyon (✶), tübüler dejenerasyon ve nekroz (⇉), X400



Resim 3.13. Vitamin C+vitamin E+diklorvos muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda hücre infiltrasyonu (✶), X300



Resim 3.14. Vitamin C+vitamin E+diklorvos muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda glomerular atrofi (⇉), X300

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Organofosforlu bir pestisit olan diklorvos depolanmış ürünlerin ve mahsüllerin korunmasında aynı zamanda halk sağlığında yaygın olarak kullanılmaktadır. (Choudhary ve Gill, 2001). Diklorvos renksiz, sıvı, aromatik kokulu, kaynama noktası 74 ºC olan, suda az çözünen, organik çözücülerin çoğuyla karışabilen, ısıya dayanıklı ama kuvvetli asit ve alkalilerde parçalanan fosfat türevi bir maddedir. Diklorvos son derece uçucu bir maddedir. Dermal, oral ve solunum yoluyla canlılar tarafından kolaylıkla alınarak toksik etki göstermektedir. Bu tez çalışmasında diklorvos mısır yağı içinde çözülerek ratlara oral gavaj yoluyla uygulanmıştır. Yüksek doz denemelerinde diklorvosun deney hayvanlarını 1 saat içinde öldürdüğü gözlenmiştir [Kaya ve ark., 2002]. Ancak bu tez çalışmasında deney hayvanlarında ölüm gözlenmemiştir.

Diklorvos tüm maruziyet yolları ile memelilerin vücudu tarafından hızlı bir şekilde absorbe edilmekte ve yine hızlı bir şekilde karaciğerde metabolize edilmektedir. Diklorvos oral maruziyeti takiben 1 saat içinde deneysel hayvanların karaciğer, böbrek ve diğer organlarında bulunmuştur. Yarılanma ömrü 14 dakika olan diklorvos böbrekler yolu ile hızlı bir şekilde elimine edilmektedir. Ancak böbreklerde ciddi hasarlar meydana getirebilmektedir. Bu tez çalışmasında da diklorvos muameleli ratlarla, vitamin E+vitamin C+diklorvos muameleli ratların böbrek dokularında önemli derecede histopatolojik bulgular tespit edilmiştir.

Akut ve kronik çalışmalar diklorvosun memelilere çok toksik olduğunu göstermiştir. Diklorvos yalnız memelilere değil aynı zamanda balıklara, kuşlara ve hedef olmayan diğer omurgasızlara da toksik etki göstermektedir [Kaya ve ark., 2002]. Diklorvosun oral LD_{50} dozu ratlarda 50mg/kg olarak tespit edilmiştir. Bu tez çalışmasında da diklorvos 1/50 LD_{50} oranında erkek ratlara verilmiş ve muameleden 4 ve 7 hafta sonra böbrek dokularında patolojik değişiklikler gözlenmiştir.

Organofosfatlı insektisitler deney hayvanlarında vücut ve organ ağırlıklarında azalmaya neden olurlar [Breckenridge ve ark., 1982; Chung ve ark., 2002; Joshi ve ark., 2003]. Bu tez çalışmasında diklorvos ve vitamin C+vitamin E+diklorvos verilen

grupların vücut ve organ ağırlıklarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 4 ve 7 hafta sonra bir azalma tespit edildi. Vücut ve organ ağırlığındaki bu azalmanın besin alımına bağlı olarak meydana geldiği tahmin edilmektedir. Çünkü besin alımının bu gruptaki deney hayvanlarında daha az tüketildiği gözlenmiştir. Bununla beraber diğer dokularda meydana gelen nekroz ve atrofik yapılarda vücut ve organ ağırlığında bir azalmanın meydana geleceğini göstermektedir. Böbrek dokusunda gözlenen atrofi ve nekrotik alanlar, böbrek ağırlığının düşmesine sebep olabilir. Vücut ağırlıkları ile organ ağırlıkları birbirine paralel olarak artış ya da azalma göstermeyebilir. Bu tez çalışmasında nispi organ ağırlıkları arasında istatistiksel farklılık gözlenmiştir. Bu fark vücut ve organ ağırlıklarının eşit oranda düşmediğinin bir göstergesidir.

Bu tez çalışmasında diklorvosun akut (24 saat), subakut (4 hafta) ve subkronik (7 hafta) etkisi araştırılmıştır. Akut uygulamada vücut ve organ ağırlığında ve böbreğin histolojik yapısında değişiklik gözlenmemiştir. Diklorvosa akut veya kronik maruziyeti takiben ortaya çıkan başlıca toksik etkisi kolinerjik iletim için can alıcı bir enzim olan asetilkolinesterazın inhibisyonudur. Diklorvos karaciğer, beyin, kas, eritrosit, plazma kolinesteraz aktivitesinde azalmaya sebep olmaktadır (Yamane ve ark., 1974; Maslinska and Zalewska, 1978; Rath ve Misra, 1981; Casebolt ve ark., 1990; Varo ve ark., 2003; Okamura ve ark., 2005). Diklorvos zehirlenmesi sonucu diğer organofosfatlı insektisitlerde görülen terleme, salgılarda artış, biradikardi, diyare, istek dışı kasılma ve koma gibi klinik bulgular gözlemlenebilir [Kaya ve ark., 2002].

Diklorvos bazı çalışmalarda sıçanlarda ve farelerde tümöre sebep olduğundan muhtemel bir insan karsinojeni olarak sınıflandırılmıştır. Buna ilaveten diklorvos kansere sebep olabildiğinden sınıf 1-yüksek derecede toksik olarak sınıflandırılmıştır. Bu tez çalışmasında akut, subakut ve subkronik uygulamalar sonucunda böbrek dokusunda tümör oluşumuna rastlanmamıştır.

Pestisitler memelilerde ve diğer canlı dokularında histopatolojik ve sitopatolojik değişikliklere neden olmaktadır [Tos-Luty ve ark., 2001, 2003; Sulak ve ark., 2005; Kalender ve ark., 2005a]. Pestisitlerin en fazla zarar verdiği dokuların başında

karaciğer ve böbrek gelmektedir. Çünkü pestisitlerin biyotransformasyona uğradığı yer karaciğer, genel olarak atılım yeri ise böbreklerdir. Bu nedenle bu iki doku diğer dokulara nazaran daha fazla zarar görmektedir. Bununla beraber diğer dokularda da hasar tespit edilmiştir. Kalender ve ark., (2005a), organofosfatlı bir insektisit olan diazinonun ratlardaki hepatotoksik etkisini araştırmışlar ve karaciğer enzimlerinin bozulduğunu, bununla beraber verilen doza ve süreye bağlı olarak sitoplazmik bütünlüğün kaybolduğunu ifade etmişlerdir. Bir başka çalışmada da Kalender ve ark., (2004), organoklorlu bir insektisit olan endosulfanı düşük dozda ratlara uyguladıktan sonra kalp kası hücrelerinin mitokondrilerinde ve endoplazmik retikulumlarında şişme gözlemişlerdir. Sivapiriya ve ark., (2006), organofosfatlı bir insektisit olan dimethoatın böbrek antioksidan sisteminde rol oynayan enzim seviyelerinde bir azalma olduğunu ifade etmişlerdir. Pestisitler böbreklerde genellikle nekroz, tübüler dejenerasyon, glomerular atrofi ve infiltrasyona neden olmaktadır [Sulak ve ark., 2005; Luty ve ark., 1997; Morowati, 2001]. Bu tez çalışmasında özellikle diklorvos muamelesinden 4 ve 7 hafta sonra ratların böbrek dokularında nekroz, infiltrasyon ve glomerular atrofi gözlendi. Bu patolojik bulgular diklorvos maruziyetine bağlı olarak meydana gelmiştir. Çünkü kontrol grubu ratların böbreklerinde herhangi patolojik bulguya rastlanmamıştır. Mononükleer hücre infiltrasyonu böbrek dokusunda ödem ve inflamasyon olduğunun bir göstergesidir. Nekroz ve glomerular atrofi böbrek hemostazının bozulduğunu ve böbreklerin ciddi olarak zarar gördüğünün bir göstergesi olarak kabul edilir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda vitamin C ve vitamin E'nin toksik maddelerin sebep olduğu hasarı önlediği ya da azalttığı gösterilmiştir [Kalender ve ark., 2004, 2005a, 2005b; Altuntas ve Delibaş, 2002; Yavuz ve ark., 2004]. Vitamin E biyolojik zarlarda bulunan potansiyel bir antioksidan maddedir. Vitamin C indirgeyici aktivitesiyle güçlü bir antioksidandır. Her iki vitamin de hücrelerde meydana gelen ve hasara neden olan serbest radikalleri yok eden antioksidanlardır. Bu tez çalışmasında vitamin C+vitamin E+diklorvos uygulanmış ratların böbrek dokularında da histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir.

Bu tez çalışmasına göre diklorvos böbrek dokusunda ciddi patolojik değişikliklere ve ratların vücut ve organ ağırlıklarında azalmaya sebep olmuştur. Vitamin C ve vitamin E, diklorvosla beraber verildiklerinde de vücut ve organ ağırlıklarında azalma ve böbrek dokularında da patolojik değişiklikler izlenmiştir. Sonuç olarak vitamin C ve vitamin E'nin, böbrek dokusunda diklorvosun sebep olduğu hasar üzerinde koruyucu etkiye sahip olmadığı belirlenmiştir.

Genel olarak, organofosfatlı insektisitler hedef olmayan canlılara toksik etki göstermektedir. Bu nedenle bilinçsiz olarak kullanılmamalı, pestisit kullanımı ile ilgili yasal düzenlemeler güncellenmeli ve biyolojik mücadelede pestisitlere alternatif yeni metotlar geliştirilmeli ve kullanılmalıdır. Mikrobiyal insektisitler yaygın hale getirilmeli ve çiftçiler başta olmak üzere pestisit kullanan kişiler bilinçlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

Abdollahi, M. and Mostafalou, S., Pournourmohammadi, S. and Shadnia, S., "Oxidative stress and cholinesterase inhibition in saliva and plasma of rats following subchronic exposure to malathion", ***Comparative Biochemistry and Physiology Part C***, 137: 29-34 (2004).

Abu-Qare, A.W. and Abou-Donia, M.B., "Inhibition and recovery of maternal and fetal cholinesterase enzyme activity following a single cutaneous dose of methyl parathion and diazinon, alone and in combination, in pregnant rats", ***J. Appl. Toxicol.,*** 21: 307-316 (2001).

Ahmed, R.S., Seth, V., Pasha, S.T. and Banerjee, B.D., "Influence of dietary ginger (*Zingiber officinales* Rose) on oxidative stress induced by malathion in rats", ***Food Chem. Toxicol.***, 38: 443-450 (2000).

Altıntaş, S., "Kahramanmaraş'ta bazı iş kollarında çalışan boya işçilerinde plazma ve eritrosit menbranı sialik asit, glutatyon, palazma nitrik oksit ve lipid peroksidasyonu düzeylerinin değerlendirilmesi", Yüksek Lisans Tezi, ***Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü***, Kahramanmaraş, 1-75 (2006).

Altuntaş, İ. and Delibaş, N., "The effects of fenthion on lipid peroxidation and some liver enzymes: the possible protective role of vitamins E and C", ***Turk. J. Med. Sci.*** 32: 293-297 (2002).

Amdur, M.O., Doull, J. and Klassen, C.D., "Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons", ***Pergamon Pres,*** New York , 1033 : 565-623 (1991).

Amer, S.M. and Sayed, M.A., "Cytogenetic effects of the insecticide methamidophos in mouse bone marrow and cultured mouse spleen cells", ***Z. Naturforsch,*** 42: 21-30 (1987).

Ami, B.H. and Haim S.A., "Direct effect of phosphamidon on isolated woking rat heart electrical and mechanical function", ***Toxicol.,Apply Pharmacol***., 110 (3): 429-434 (1992).

Assini, F.L., Zanette, K.D., Brocardo, P.S., Pandolfo, P., Rodrigues, A.L.S. and Takahashi, R.N., "Behavioral effects and ChE measures after acute and repeated administration of malathion in rats", ***Environmental Toxicology and Pharmacology***, 20: 443-449 (2005).

Avcı, E.D., Deveci, Ü.E. and Kumbur, H., "Çevre kirliliği ve kontrolünde ekolojik tarımın görevi", ***Gap IV. Tarım Kongresi***, 684-692 **(**2005**).**

Avcil, H., Kaptanoğlu, M. and Akova, R., "Van İli Çevre Durumları Raporu", ***Van Valiliği İl Çevre ve Orman Müdürlüğü***, Van, 168-170 (2006).

Aydınoğlu, H., Dursun, H.Y. ve Bayraktar L., "Bitki Koruma Ürünleri", ***TİSİT(Tarım ilaçları Sanayi, İhalatçı ve Temsilciler Derneği),*** İstanbul, 11 (2002).

Bagchi D., Bagchi M., Hassoun E.A. and Stohs S. J., "İn vitro and in vivo generatio of reactive oxygeb species. DNA damage and lactate dehydrogenase leakage byselected pesticides", ***Toxicology***, 104: 129-140 (1995).

Barrett, M.C., Cashman, S.J. and Moss, J., "Experimental interstitial renal fibrosis in rat: nephritis induce by *N*-(3,5-diclorophenyl) succinimide", ***Br. J. Exp. Pathol.,*** 64: 425-435 (1983).

Bazylewicz-Walczak, B., Majczakowa, W. and Szymczak, M., "Behavioral effects of occupational exposure to organophosphorus pesticides in female gren house planting workers", ***Neurotoxicoly.,*** 20 (5): 819-826 (1999).

Bedford, C.T. and Robinson, J., "The alkylating properties of organophosphate", ***Xenobiotica,*** 2: 307-337 (1972).

Behera, B.C. and Bhunya, S.P., "Studies on the genotoxicity of asatat (asephat), an organophosphate insecticide, in a mammalian in vivo system", ***Mutat. Res.***, 223: 287-293 (1989).

Benarji, G. and Rajendranath, T., "Haematological changes induced by an organophosphorus insecticide in a freshwater fish *Clarias batrachus* (Linnaeus)", ***Trop. Freshwat. Biol***., 2: 197-202 (1990).

Berkson, N., "Tarım İlaçları ve Çevre", ***Tarım İlaçlarının Kullanılması Semineri***, ODTÜ Gaziantep Kampusü, 1-7 (1976).

Bonamonte, D., Foti, C., Cassano, N., Rigano, L. and Angelini, G., "Contact dermatitis from organophosphorus pesticides", ***Contact Dermatitis,*** 44: 179-180 (2001).

Breckenridge, C., Pesant, M., Durham, H.D. and Ecobichon, D.J., "A 30-day toxicity study of inhaled fenitrothion in the albino rat", ***Toxicol. Appl. Pharmacol.,*** 62: 32-43 (1982).

Casebolt, D.B., Leary, S.L. and Undeutsch, L.,"Effects of diklorvos treatment on mouse reproduction", ***Laboratory Animal Science***., 40 (1): 65-67 (1990).

Casida, J.E., Mcbride, L. and Neidermeier, R.P., "Metabolism of 2,2-dichlorovinyl dimethyl phosphate in relation to residues in milk and mammalian tissues", ***J. Agric. Food. Chem***., 10 (5): 370-377 (1962).

Castillo, C.G., Montante, M., Dufour, L., Martinez, M.L. and Jimenez-Capdeville M.E., "Behavioral effects of exposure to endosulfan and methyl parathion in adult rats", ***Neurotoxicol. Teratol.,*** 24 (6): 797-804 (2002).

Cheeseman, K.H. and Slater, T.F. "An introduction to free radical biochemistry", ***Br.Med.Bull.,*** 49 (3): 479-80 (1993).

Cheng, L., Miller, T.W and Jiang J., "Pulmonary edema due to ingestion of organophosphate insecticide",***AJR***, 152: 265-266 (1989).

Choudhary, S. and Gill, K.D., "Protective effect of nimodipine on dichlorvos-induced delayed neurotoxicity in rat brain", ***Biochemical Pharmacology,*** 62(9): 1265-1272 (2001).

Chung, M.K., Kim, J.C. and Han, S.S., "Developmental toxicity of flupyrazofos, a new organophosphorus insecticide, in rats.", ***Food and Chemical Toxicology***, 40: 723-729 (2002).

Çömelekoğlu, Ü., Mazmancı, B. and Arpacı, A., "Pestisidlerin Kronik Etkisine Maruz Kalan Tarım İşçilerinde Karaciğer Fonksiyonlarının İncelenmesi", ***Turk J Biol***, 24: 461-466 (2000).

Debnath, D. and Mandal, T.K., "Study of quinalphos (an environmental oestrogenic insecticide) formulation (ekalux 25 E.C.)-induced damage of the testicular tissues and antioxidant defence systems in sprague-dawley albino rats", ***J. Appl. Toxicol***., 197-204 (2000).

De Blaquiere , G.E., Waters, L., Blain, P.G. and Williams, F.M., "Electrophysiological and biochemical effects of single and multiple doses of the organophosphate diazinon in the Mouse", ***Toxicol. Appl. Pharmacol***., 166: 81-91 (2000).

Delen, N., Durmuşoğlu, E., Güncan, A., Güngör, N., Turgut, C. and Burçak, A., "Türkiye'de Pestisit Kullanımı, Kalıntı ve Organizmalarda Duyarlılık Azalışı Sorunları", ***Türkiye Ziraat Mühendisliği 6. Teknik Kongre***,1-21 (2005).

Dere, E., Bakır, S. and Atalay, A., "Malathion'un fare karaciğer böbrek ve ince bağırsak alkalen fosfataz aktivitesi üzerine etkisi", ***Tr. J. of Zoology,*** 23 (2): 709-713 (1999).

Desi, I. and Nagymajtenyi, L., "Nuerotocicologic investigations of the pesticide diklorvos (DDVP). Effects on the central and peripheral nervous system", ***Toxicol.***, 49: 141-148 (1988).

Dichowsky, L., and Morello, A., "Glutathione-dependent degradation of 2,2-dichloroviniyl dimethyl phosphate (DDVP) by the rat", ***Life Sci.***, 10 (2) : 1031-1037 (1971).

Dikshith, T.S., Data, K.K. and Chandra, P.," 90-day dermal toxicity of DDVP in male rats", ***Bull. Environ. Contam. Toxicol.,*** 15: 574-580 (1976).

Dwivedi, P.D., Das, M. and Khanna, S.K., "Role of cytochrom *P*-450 in quinqlphos toxicity: Effect on hepatic and brain antioxidant enzymes in rats", ***Food and Chemical Toxicology***, 36: 437-444 (1998).

Emecen, G., and Ünlü H., "Memelilerde pestisitlerin sitogenetik etkilerinin "Mikronukleus Testi" ile araştırılması.", ***Tr. J. of Biology,*** 19: 1-9 (1995).

Esterbauer, H., "Cytotoxicity and genotoxicity of lipid-oxidation products", ***Am. J. Clin. Nutr***., 57: 779-786 (1993).

Farag, A.T., Eweidah, M.H., Tayel, S.M. and El-Sebae, A.H., "Developmental toxicity of acephate by gavage in mice", ***Reproductive Toxicology.,*** 14: 241-245 (2000).

Farlow, M.R., Cyrus, P.A. and Nadel, A., "Metrifonate treatment of Alzheimer's disease. Influence of APO E genotype", ***Neurology,*** 53: 2010-2016 (1999).

Food and Agriculture organisation, "Repot of workshop on implementation of the inernational code of conduct on the distribution and use of pesticides in the Near East", ***FAO/RNEA Report***, Caire/Egypt, 16-21 (1995).

Gabbianelli R., Nasuti C., Falcioni G. and Cantalamessa F., "Lymphocyte DNA damage in rats exposed to pyretroids: effect of supplementation with vitamin E and C", ***Toxicology***, 203: 17-26 (2004).

Gaines, TH.B., Hayes, W.J. and Linder, R.E., "Liver metabolism of anticholinesterase compounds in live rats: relation to toxicity", ***Nature,*** 88-89 (1966).

Gallichio, V.S., Casale, G.P. and Watts, T., "Inhibition of human bone marrow derived stem cell colony formation (CFU-E, BFU-E and CFU-GM) following in vitro exposure to organophosphates", ***Exp. Hematol***., 15: 1099 (1987).

Garry, V.F., Nelson, R.L., Griffith, J. and Harkins, M., "Preparation for human study of pesticide applicators: Sister-chromatid exchange and chromosome aberrations in cultured human lymphocytes exposed to selected fumigants", ***Terat. Carcin. Mut.,*** 10: 21-29 (1990).

Giray, B., Gürbay, A. and Hincal, F., "Cypermethrin-induced oxidative stres in rat brain and liver is prevented by vitamin E or allopurinol", ***Toxicology Letters,*** 118: 139-146 (2001).

Giri, S., Prasad, S.B., Giri, A. and Sharma, G.D., "Genotoxic effects of malathion: an organophosphorus insecticide, using three mammalian bioassays in vivo", ***Mutat. Res.,*** 514: 223-231 (2002).

Gökalp O., Mollaoğlu H., Yılmaz R.H. and Altuntaş İ., "Organofosfat insektisit fenthion'un rat amilaz ve lipaz enzimleri üzerine etkisi: Vitamin E ve C'nin rolü", ***Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi,*** 10: 21-23 (2003).

Grover, I.S. and Malhi, P.K., "Genotoxic effects of some organophosphorus pesticides. III. *In vivo* chromosomal aberration bioassay in root meristems of *Allium* and *Hordeum*", ***Cytologia,*** 53: 181-191 (1988).

Guest, J.A., Copley, M.P. and Homernic, K.L., "Carsinogenic effects of pesticides", ***Pharmacol.,*** 71 (3): 387-390 (1991).

Güler, Ç. and Çobanoğlu, Z., "Çevresel Etkenlere Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Hastalıklar", ***Aydoğdu Ofset,*** Ankara, 13 (1994).

Güloğlu, C., Aldemir, M., Orak, M. and Kara, I.H., "Diklorvos Poisoning after Intramuscular Injection", ***American Journal of Emergency Medicine***, 22 (4): 328-329 (2004).

Gültekin F., Öztürk M. and Akdoğan M., "The effect of organophosphate insecticide chlorpyrifos-ethyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes (in vitro)", ***Arch. Toxicol***., 74: 533-538 (2001).

Hagar, H.H. and Fahmy, A.H., "A biochemical, histochemical, and ultrastructural evaluation of the effect of dimethoate intoxication on rat pancreas", ***Toxicol. Lett.,*** 133: 161-170 (2002).

Hassan, G.A., Salem, M.H., Abd-Allah, G.A., Shakere, N. and Abo-Elezz, Z., "Effect of organophosphorus (dimethoate) and pyrethroid (decamethrin) pesticides on plasma levels of cortisol and thyroxine, and on some haematological characteristics in growing male rabbits", ***Indian J. Anim. Sci.,*** 58: 1395-1401 (1988).

Hazarika, A., Sarkar, S.N., Hajare, S., Kataria, M. and Malik, J.K., "Influence of malathion pretreatment an the toxicity of anilofos in male rats: a biochemical interaction study", ***Toxicology,*** 185: 1-8 (2003).

Hrelia, P., Morotti, M., Scotti, M., Vigagmi, F., Palini, M., Perocco, P. and Catelli, F.G., "Genotoxic risk associated with pesticides: evidences on short-term tests", ***Pharmacol. Res.,*** 22: 93 (1990).

Hodgson, E. and Casida, J.E, "Mammalian enzymes involved in the degradation of 2,2-dichlorovinyl dimethylphosphate", ***J. Agric. Food. Chem.,*** 10 (3): 208-214 (1962).

Institoris, L., Siroki, O., Ündeger, Ü., Başaran, N. and Desi, I., "Immunotoxicological investigation of subacute combined exposure by permethrin

and heavy metals arsenic(III) and mercury(II) in rats" ,***International Immunopharmacology,*** 1: 925-933 (2001).

Izushi, F. and Ogata, M., "Hepatic and muscle injuries in mice treated with heptachlor", ***Toxicol. Lett.,*** 54 (1): 47-54 (1990).

Janardhan, A. and Sisodia, P., "Monocrotophos: Short term toxicity in rats", ***Bull. Environ. Contam. Toxicol***. 44: 230-239 (1990).

Jayati G. and Chhabi D., "Effect of malathion on antioxidant defence system in human fetus- An in vitro study", ***J . Exp. Biology***, 30 (4): 352-354 (1992).

Jeong, S.H., Kim, B.Y., Kang, H.G., Ku, H.O. and Cho, J.H., "Effect of chlorpyrifos-methyl on steroid and throid hormones in rat F0- and F1- generations", ***Toxicology***. 220: 189-202 (2006).

John, S., Kale, M., Rathore, N. and Bhatnagar, D., "Protective effect of vitamin E in dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes", ***J. Nutr. Biochem.,*** 12: 500–504 (2001).

Joshi, S.C., Mathur, R., Gajraj, A. and Sharma, T., "Influence of methyl parathion on reproductive parameters in male rats", ***Environ. Toxicol. Pharmacol.,*** 14: 91-98 (2003).

Kalender, S., Kalender, Y., Ogutcu, A., Uzunhisarcikli, M., Durak, D. and Acikgoz, F., "Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: The protective effect of vitamin E", ***Toxicology,*** 3: 227-235 (2004).

Kalender, S., Ogutcu, A., Uzunhisarcikli, M., Acikgoz, F., Durak, D.,Ulusoy, Y. and Kalender, Y., " Diazinon-induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes", ***Toxicology***, 211: 197-206 (2005a).

Kalender Y., Yel, M. and Kalender S., "Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats. The effects of vitamin E and catechin", ***Toxicology,*** 209 (1): 39-45 (2005b).

Kaplan, J.G., Kessler, J., Rosemberg, N. and Schaumburg, H. H.,. "Sensory neuropathy associated with Dursban (chlorpyrifos) exposure", ***Neurology.***, 43: 2193-2196 (1993).

Kappers, W.A., Edwards, R.J., Murray, S. and Boobis, A.R., "Diazinon is activated by CYP2C19 in human liver", ***Toxicol. Appl. Pharmacol.,*** 177: 68-76 (2001).

Kaya, S., Pirinçci, İ., Traş, B., Ünsal, A., Bilgili, A., Akar, F., Doğan, A. and Yarsan, E., "Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji", Kaya, S., Pirinçci, İ., Bilgili, A., ***Medisan Yayınevi,*** Ankara, 385-410 (2002).

Kedzierski, A., "Psycholojical effects of chronic exposure to organophosphate pesticides-review of the literature", ***Med. Pr.,*** 41 (2): 92-94 (1990).

Kobayashi, H., Sato, I., Akatsu, Y., Fujii, S., Suzuki, T., Matsusaka, N. and Yuyama, A., "Effects of single or repeated administration of a carbamate propoxur and organophosphate, DDVP, on jejunal cholinergic activities and contractile responses in rats", ***J. Appl. Toxicol.,*** 14: 185-190 (1994).

Kostner, G.M., Ottl, K., Jauhiainen, M., Enholm, C. and Esterbauer, H.," Human plasma phospholipids transfer protein accelerates exchange/tarnsfer of a-Tocopherol between lipoproteins and cells", ***Biochem. J.,*** 305: 659-667 (1995).

Krause, W. and Homola, S., "Alterations of the seminiferous epithelium and the Leydig cells of the mouse testis after the application of diklorvos (DDVP)", ***Bull. Environ. Contam. Toxicol***., 11: 429-433 (1974).

Krause, W., Hamm, K. and Weissmuller, J., "Damage to spermatogenesis in juvenil rat treated with treated with DDVP and malathion", ***Bull. Environ. Contam. Toxicol***., 11: 429-433 (1976).

Kumar, V., Cotran, R.S. and Robbins, S.L., "Temel Patoloji", Çevikbaş U., ***Yüce Reklam Yayın Dağım Şirketi***, 440 (2000).

Laws, E.R., "Route of absorption of DDVP after oral administration to rats", ***Toxicol. Appl. Pharmacol..*** 8: 193-196 (1966).

Luty, S., Latuszynska, J., Halliop, J., Tochman, A., Obuchowska, D., Korczak, B.,Przylepa, E. and Bychawski, E., "Dermal toxicity of paraquat", ***Ann. Agric. Environ. Med.,*** 4: 217-227 (1997).

Luty S., Obuchowska- Przebirowska, D., Latuszynska J., Tokarska-Rodak, M. and Haratym-Maj, A., "Dermal and oral toxicity of malathion in rats", ***Ann. Agric. Environ. Med.,*** 10: 101-106 (2003).

Ma Cay P.B. and King, M.M., "Vitamin E: Its role as a biological free radical scavenger and its relationship to the microsomal mixed-function oxidase system Vitamin E", ***Marcel Dekker Inc.***, New York, 289-317 (1980).

Maitra S.K. and Sarkar R., "Influence of methyl parathion on gametogenic and acetylcholinesterase activity in the testis of whitetroated munia", ***Archives of Enviro Contam Toxicol.***, 30: 384-389 (1996).

Marossi, G., Ivan, J., Nagymajtenyi, L., Csatlas, I. and Toszegi, A., "Dimethoate-induced toxic cardiac failure in the Guinea Pig", ***Arch. Toxicol***., 57:142-143 (1985).

Maslinska, D. and Zalewska, Z., "Effect of diklorvos, administered to the pregnant rabbits, on the cholinesterases activity in the progeny", ***Folia Histochem. Cytochemica***, 16 : 335-341 (1978).

Mathew, G., Vijayalaxmi, K.K. and Abdul Rahiman, M., "Methyl parathion- induced sperm shape abnormalities in Mouse", ***Mutat. Res.,*** 280: 169-173 (1992).

Morowati, M., "Biochemical and histopathological change in serum creatinine and kidney induce by inhalation of Thimet (Phorate) in male Swiss albino Mouse, *Mus musculus*", ***Environ. Res.,*** 87: 31-36 (2001).

Naidu, K.A., Viswanatha, S., and Kirshnakumari, M.K., "Cardiotoxic effects of diklorvos (DDVP) in albino rats", ***Ind. J. Pysiol. Pharmacol***., 31 (1): 19-24 (1987).

Nehez, M., Toth, C. and Desi, I., "The effect of dimethoate, diklorvos and parathion-methyl on bone marrow cell chromosomes of rats in subchronic experiments in vivo", ***Ecotoxicol. Environ. Safety***, 29: 365-371 (1994).

Nurzhanova, A.A., Biyashev, G.Z. and Patakhova, A., "On the mutagenic effect and pesticide properties of organophosphorus compounds (with barley and barley aphid as example)", ***S. Kh. Biol.,*** 1: 107-109 (1994).

Okamura, A., Kamijima, M., Shibata, E., Ohtani, K., Takagi, K., Ueyama, J., Watanabe, Y., Omura, M., Wang, H., Ichihara, G., Kondo, T. and Nakajima, T., "A coprehensive evaluation of the testicular toxicity of diklorvos in Wistar rat", ***Toxicology***, 213: 129-137 (2005).

Omkar, and Shukla, G.S., "Alteration in carbohydrate metabolism of fresh-water prawn *Macrobianchium lamarrei* after dichlorvos exposure", ***Ind. Health***, 22 : 133-136 (1984).

Oruç, E.Ö. and Üner, N., "Combined effects of 2,4-d and azinphosmethyl on antioxidant enzymes and lipid peroxidation in liver of *Orochromis niloticus*", ***Comp. Biochem. Physiol.,*** 127: 291–296 (2000).

Öztürk, S. and Özgen, N., "Bitki Koruma İlaçları", ***Eser Matbaası Yayını***, Ankara, 23-31 (1978)

Padungtod, C., Hassold, T.J., Elise Millie, B.S., Ryan, L., Savitz, D.A., Christiani, D.C. and Xu, X., "Sperm aneuploidy among Chinese pesticide factory workers: Scoring by the FISH method", ***American Journal of Industrial Medicine***, 36: 230-238 (1998).

Parola, M., Leonarduzzi, G., Biasi, F., Albano, E., Biocca, M.E., Poli, G. and Dianzani, M.U., "Vitamin E dietary supplementation protects against carbon tetrachloride-induced chronic liver damage and cirrhosis", ***Hepatology***, 16: 1014-1021 (1992).

Pascoe G.A. and Reed D.J, " Cell calcium, vitamin E and the thiol redox system in cytotoxicity" ***, Free Radical Biologyand Medicine***, 6: 209-24 (1989).

Patit T.M. and Shirashyad V.S., "Effect of methyl parathion and phosphamidon on mitotic chromosomal aberrations in some vegetable seeds", ***J. Environ. Biol***., 12: 249-254 (1991).

Potas, G.M. and D'Angelo, A.M., "Perturbation effects of organophosphate insecticides on human erythrocyte", ***Bull. Environ. Contam. Toxicol.,*** 39: 802 (1987).

Rahman M.F. and Siddiqui, M.K.J., "Biochemical effects of vepacide (from Azaradirachta indica) on Wistar rats during subchronic exposure", ***Ecotox. Environ. Safe.,*** 59: 332- 339 (2004).

Rankin, G.O., "Nephrotoxicity following acute administration of *N*-(3,5-diclorophenyl) succinimide in Sprague-Dawley rats", ***Toxicology,*** 23: 21-31 (1982).

Rankin, G.O., Cressey-Veneziano, K. and Brown, P.I., "Onset and recovery from acute *N*-(3,5-diclorophenyl) succinimide-induce nephrotoxicity in Sprague-Dawley rats", ***Toxicology,*** 30: 209-216 (1984).

Rankin, G.O., Yang, D.J., Cressey-Veneziano, K. and Brown, P.I., "*N*-(3,5-diclorophenyl) succinimide nephrotoxicity in the Fischer 344 rat", ***Toxicol. Lett.,*** 24: 99-105 (1985).

Rath, S. and Misra, B.N., "Toxicological effects of diklorvos (DDVP)on brain and liver acetylcholinesterase (AChE) activity of *Tilapia mossambica* Peters", ***Toxicology.*** 19: 239-245 (1981).

Ray, A., Chatterjee, S., Ghosh, S., Bhattacharya, K., Pakrashi, A. and Deb, C., "Quinalphos-induced suppression of spermatogenesis, plasma gonadotrophins, testicular testosterone production, and secretion in adult rats", ***Environmental Research***, 57 (2) : 181-189 (1992).

Richardson, R.J., "Assesment of the neurotoxic potential of chlorpyrifos relative to other organophosphorous compounds : a critical review of the literature", ***J. Toxicol. Environ health***, 44: 135-165 (1995).

Rodgers K. and Xiong S., "Effect of acute administration of malathion by oral and dermal routes on serum histamine levels", ***Int. J. Immunopharmac,*** 19 (8): 437-441 (1997).

Sahin, H.A., Sahin, I. and Arabacı, F., "Sociodemographic factors in organophosphate poisonings: a prospective study", ***Hum Exp. Toxicol***, 22: 349-353, (2003).

Sarin, S. and Gill, K.D., "Biochemical and behavioral deficits in adult rat following chronic diklorvos exposure", ***Phamacology Biochemistry and Behaviour***, 59 (4): 1081-1086 (1998).

Sarin, S. and Gill, K.D., "Diklorvos induced alterations in glucose homeostasis: possible implications on the state of neuronal function in rats", ***Mol. Cell. Biochem***., 199: 87-82 (1999).

Senanayake, N. and Johnson, M.K., "Acute polyneuropathy after poisoning by a new organophosphate insecticide", ***N. Engl. J. Med.,*** 306: 155-157 (1982).

Singh, M. and Rishi, S., "Plasma acetylcholinesterase as a biomarker of triazophos neurotoxicity in young and adult rats", ***Environmental Toxicology and Pharmacology***, 19: 471-476 (2005).

Sinha, R.K., Choudhury, R. and Mallick P., "Cytological effects of phosalon on root meristem of *Allium cepa* ", ***L., Cytologia,*** 54: 429-435 (1989).

Sivapiriya., V., Jayanthisakthisekaran, and Venkatraman, S., "Effects of dimethoate (*O*,*O*-dimethyl *S*-methyl carbamoyl methyl phosphorodithioate) and ethanol in antioxidant status of liver and kidney of experimental mice", ***Pesticide Biochemistry and Physiolog,*** 85(2): 115-121 (2006).

Smith, G.M., Fry, J.M., Allen, J.G. and Costa, N.D., "Plasma indicator of muscle damage in a model of nutritional myopathy in weaner sheep", ***J. Aust. Vet***., 71: 12-17 (1994).

Sobti, R.C., Karishan, A. and Pfaffenberger, C.D., "Cytokinetic and cytogenetic effects of some agricultural chemicals on human lymphoid cells *in vitro* organophosphates", ***Mutat. Res.,*** 102: 89-102 (1982).

Solecki, R., Fagi, A.S., Pfeil, R. and Hilbig, V., "Effects of methyl parathion on reproduction in the *Japanese quail*", ***Bull. Environ. Contam. Toxicol.,*** 57: 902-908 (1996).

Somkuti S.G., Lapadula D.M., Chapin R.E., Lamb JC., IV and Abou-Donia M.B, "Testicular toxicity fallowing oral administration of TOCP in roosters", ***Toxicol Letters***, 37: 279-290 (1987).

Spassova, D., White, T. and Singh, A.K., "Acute effects of acephate and methamidophos on acetylcholinesterase activity, endocrine system and amino acid concentrations in rats", ***Comparative Biochemistry and Physiology C,*** 126: 79-89 (2000).

Stephen, B., Kyle, L., Yong, X., Cynthia, A., Donald E., Earl, F. and James, E., "Role of oxidative stress in the mechanism of 27dieldrin's hepatotoxicity", ***Ann Clin Lab Sci.,*** 27 (3): 196-208 (1997).

Stoyanovsky, D., Goldman, R., Darrow, R.I., Organisciak, D. and Kagan, V., "Endogenousascorbate regenerates vitamin E in the retina directly and in combination with dihydrolipoic acid", ***Curr. Eye. Res.***, 14: 181-189 (1995).

Street, J.G., "Toxic Effect of Pesticides", ***The Basic Science of Poison Collier***, 516-518 (1991).

Sugihara, S., Shinohara, Y., Miyata, Y., Inoue, K. and Ito, N., "Pathologic analysis of chemical nephritis in rats induced by *N*-(3,5-diclorophenyl) succinimide", ***Lab. Invest.,*** 33: 219-230 (1975).

Sulak, O., Altuntaş, İ., Karahan, N., Yıldırım, B., Aktürk, O., Yılmaz, H.R. and Delibaş, N., "Nephrotoxicity in rats induced by organophosphate insecticide methidathion and ameliorating effects of vitamin E and C", ***Pesticide Biochemistry and Physiology***, 83: 21-287 (2005).

Sungur, M. and Güven, M., "Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning", ***Crit. Care,*** 5: 211-215 (2001).

Tamang, R.K., Jha, G.J. and Singh, K.K., "Clinicopathology of acute cypermethrin toxicity in goats", ***Indian. J. Anim. Sci***., 16: 493-494 (1991).

Tripathy N.K., Majhi, B., Dey L. and Das C.C., "Genotoxicity of Rogor studied in the sex-linked recessive lethal test and wing, eye and female germ-line mosaic assays in *Drosophila melanogaster", **Mutat. Res.,*** 206: 351-360 (1988).

Toros, S. and Maden, S., "Tarımsal Savaş Yöntem ve İlaçları", 3. Baskı, ***A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayınları***, Ankara. 417-462 (1985).

Tos-Luty, S., Haratym-Maj., Latuszynska, J., Obuchowska-Przebirowska, D. and Tokarska-Rodak, M., "Oral toxicity of deltamethrin and fenvalerate in swiss mice", ***Ann. Agric. Environ. Med.,*** 8: 245-254 (2001).

Tos-Luty, S., Obuchowska-Przebirowska, D., Latuszynska, J., Tokarska-Rodak, M. and Haratym-Maj, A., "Dermal and oral toxicity of malathion in rats", ***Ann. Agric. Environ. Med.,*** 10: 101-106 (2003).

Tungul, A., Bonin A.M., He, S. and Baker, R.S., "Micronuclei induction by diklorvos in the mouse skin", ***Mutagenesis***, 6: 405-408 (1991).

Ural, M., Özgüner M., Büyükvanlı B., Kuplay, H. and Köylü, H., "Akut diazinon toksisitesinin testis dokusunda oluşturduğu histolojik değişiklikler ve bu değişikliklere C vitamini ve E vitaminin etkisi", ***Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fak. Derg.,*** 13 (2): 22-25 (2006).

Ündeger, Ü., Institoris, L., Siroki, O., Nehez, M. and Desi, I., "Simultenous geno- and immunotoxicological ınvestigations for early detection organophosphate toxicity in rats", ***Ecotoxicology and Environmental Safety***., 45: 43-48 (2000).

Vadhva, P. and Hasan, M., "Organophosphate diklorvos induced dose-related differential alterations in lipid levels and lipid peroxidation in various regions of the fish brain and spinal cord", ***J. Environ. Sci. Health. B***, 21 (5): 413-424 (1986).

Varo, I., Navarro, J.C., Amat, F. and Guilhermino, L., "Effect of diklorvos on cholinesterase activity of the European sea bass (*Dicentrarchus labrax*)", ***Pesticide Biochemistry and Physiology***, 75: 61-72 (2003).

Vishwananthan, R. and Srinivasan, V. "Treatment of OP compound poisoning", ***J. Indian Med. Assoc.,*** 43: 494-497 (1964).

Vural, N., "Toksikoloji", ***Hacettepe Yayın Birliği***, Ankara, 206-212 (1984).

Vural, N., "Toksikoloji", ***Ankara Üniv. Eczacılık Fakültesi Yayınları,*** Ankara, 19-20 (1996).

Weiner, M.L. and, Jortner, B.S., "Organophosphate-induced delayed neurotoxicty of triarylphosphates", ***Neurotoxicology***, 20: 653-674 (1999).

Weizman, Z. and Sofer, S., "Acute pancreatitis in children with anticholinesterase insecticide intoxication", ***Pediatrics***, 204-206 (1992).

WHO, "Guidelines for poison control", ***Geneva: WHO in collaboration with UNEP and ILO,*** 3 (1997).

Wooder M.F., and Wright A.S., "Alkylation of DNA by organophosphorus pesticides", ***Acta Pharmacol. Toxicol.***, 49: 51-55 (1981).

Wu, Z., "Histopathology and ultrastructural changes of the musculature and nerves during methamidophos toxication in chicken", ***Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi***., 22: 83-85 (1993).

Xu, L., Zhan, N., Liu, R., Song, L. and Wang, X., "Joint action of phoxim and fenvalerate on reproduction in male", ***Asian J. Androl***, 6: 337-341 (2003).

Yamane, S., Kino, A. and Teshima, S., "Histochemical demonstration of cholinesterase activity in tissues of the carp and effect of DDVP on its activity in situ", ***Acta. Histochem. Cytochem.,*** 7 (2): 167-174 (1974).

Yano B.L., Young J.T. and Mattsson J.L., "Lack of carcinogenicity of chlorpyrifos insecticide in a high-dose, 2-year dietary toxicity study in Fischer 344 rats", ***Toxicol. Sci***. 53: 135-144 (2000).

Yıldız, M., Gürkan, M.O., Turgut, C., Kaya, Ü. and Ünal, G.,"Tarımsal savaşımda Kullanılan Pestisitlerin Yol Açtığı Çevre Sorunları", ***VI. Türkiye Ziraat Mühendisliği Teknik Kongresi,*** Ankara, 3-7 (2005).

Yousef, M.I., El-Demerdash, F.M., Kamel, K.I. and Al-Salhen, K.S., "Changes in some hematological and biochemical incides of rabbits induced by isoflavones and cypermethrin" ***Toxicology,*** 189: 223-234 (2003).

Yavuz, T., Delibaş, N., Yıldırım, B., Altuntaş, İ., Candır, Ö., Cora, A., Karahan, N., İbrişim, E., and Kutsal, A., "Vascular wall damage in rats induced by methidathion and ameliorating effect of vitamins E and C", ***Arch. Toxicol.,*** 78: 655-659 (2004).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KANDIR Gülsüm

Uyruğu : T.C

Doğum tarihi ve yer : 15. 06. 1980, Konya

Medeni Hali : Bekar

Telefon : 0 (332) 617 20 20

e-mail : gulsumkandir@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Lisans	Gazi Üniversitesi	2003
Lise	Sarayönü Lisesi	1997

Yabancı Dil

İngilizce