

**METİL PARATİYONUN RATLARDA NEFROTOKSİK ETKİSİ VE
VİTAMİN C VE E’NİN KORUYUCU ROLÜ**

Murat YILDIRIM

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HAZİRAN 2006
ANKARA**

Murat YILDIRIM tarafından hazırlanan METİL PARATİYONUN RATLARDA NEFROTOKSİK ETKİSİ VE VİTAMİN C VE E’NİN KORUYUCU ROLÜ adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Yusuf KALENDER
Tez Yöneticisi

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

Başkan: : Prof. Dr. Eşref YÜKSEL

Üye : Prof. Dr. Zekiye SULUDERE

Üye : Doç. Dr. Yusuf KALENDER

Üye : Doç. Dr. Reyhan ÇOLAK

Üye : Yrd.Doç.Dr. Selami CANDAN

02. 06. 2006

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.

Murat YILDIRIM

METİL PARATİYONUN RATLARDA NEFROTOKSİK ETKİSİ VE VİTAMİN C VE E’NİN KORUYUCU ROLÜ

(Yüksek Lisans Tezi)

Murat YILDIRIM

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Haziran 2006

ÖZET

Organofosfatlı bir insektisit olan metil paratiyon zirai mücadelede sıklıkla kullanılmakta ve zehirlenmelere neden olmaktadır. Bu çalışmada, metil paratiyon (0,28 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)+ metil paratiyon (0,28 mg/kg gün) erkek ratlara gavaj yoluyla verilmiştir. Muameleden 24 saat, 4 hafta ve 7 hafta sonra ratların vücut ve böbrek ağırlıkları tartılmış, ışık mikroskopuyla böbrek dokularındaki histopatolojik değişiklikler incelenmiş ve gaz kromatografisinde kalıntı analizi yapılmıştır. Metil paratiyon muameleli grupta ve vitamin C+vitamin E+ metil paratiyon muameleli grupta 24 saat sonunda vücut ve böbrek ağırlıklarında herhangi bir değişim gözlenmezken, 4 ve 7 hafta sonra istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gözlemlendi. Metil paratiyon muamelesinden 4 ve 7 hafta sonra böbrek dokularında mononükleer hücre infiltrasyonu ve glomerular atrofi tespit edildi. Buna ilaveten 7. hafta sonunda nekrotik alanlar da gözlemlendi. Vitamin C+vitamin E+ metil paratiyon muameleli grupta da 4 ve 7 hafta sonra hücre infiltrasyonu ve kalsifikasyon gözlemlendi. Pestisit kalıntı analizlerinde ise metil paratiyon muamelesinden 24 saat, 4 ve 7 hafta sonra böbrek dokusunda metil paratiyona rastlanmadı. Sonuç olarak düşük doz metil paratiyon ratların böbreklerinde histopatolojik değişikliklere

neden olmaktadır. Vitamin C ve vitamin E böbrek doksunda meydana gelen hasarı azaltmaktadır. Ancak tam olarak korumamaktadır.

Bilim Kodu : 203.1.105
Anahtar Kelimeler : Böbrek, metil paratyon, vitamin C, vitamin E, Histopatoloji
Sayfa Adedi : 50
Tez Yöneticisi : Doç. Dr. Yusuf KALENDER

**METHYL PARATHION NEPHROTOXICITY IN RATS AND PROTECTIVE
ROLE OF VITAMINS C AND E**

(M.Sc. Thesis)

Murat YILDIRIM

**GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

June 2006

ABSTRACT

Methyl parathion, an organophosphorous insecticide, is widely used in agricultural control and causes poisoning. In the present study, methyl parathion (0,28 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)+ methyl parathion (0,28 mg/kg day) were given to male rats through gavage. Body and kidney weights of the rats were weightened, histopathological changes were investigated using light microscope and residue analyses were done with gas chromatography 24 hrs, 4 and 7 weeks after administration. No statically significant changes of body and kidney weights were observed in methyl parathion treated group and vitamin C+vitamin E+ methyl parathion treated group 24 hrs after, statistically significant decrease were observed after 4 and 7 weeks. 4 and 7 weeks after methyl parathion 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 calcification were observed in Vitamin C+vitamin E+ methyl parathion treated group 4 and 7 weeks after. No methyl parathion residue was found in the kidney tissue pesticides residue analyses 24hrs, 4 and 7 weeks after

methyl parathion administration. As a result, lower doses of methyl parathion caused histopathological changes in the rat kidney. Vitamin C and vitamin E reduced damage occurred in the kidney tissue. But they not protect completely.

Science Code : 203.1.105

Key Words : Kidney, methyl parathion, vitamin C, vitamin E, histopathology

Page Number: 50

Adviser : Assoc. Prof. Dr. Yusuf KALENDER

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla ben yönlendiren danışman hocam Sayın Doç. Dr. Yusuf KALENDER'e içtenlikle teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Araş. Gör. Meltem UZUNHİSARCIKLI (G.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi) ve Araş. Gör. Ayşe ÖĞÜTCÜ (G.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi)'ye, Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü, Zehir Araştırma Müdürlüğü Laboratuvar çalışanlarına en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
RESİMLERİN LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM	19
2.1. Hayvanlar	19
2.2. Kimyasallar	19
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı	19
2.3.1. Kontrol grubu	20
2.3.2. Vitamin C+vitamin E muameleli grup	20
2.3.3. Metil paratyon muameleli grup	20
2.3.4. Metil paratyon+vitamin C+vitamin E muameleli grup	20
2.4. Vücut ve Organ Ağırlıklarının Ölçülmesi	21
2.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri	21
2.6. Pestisit Kalıntısı	21
2.7. İstatistiksel analizler	22
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	23
3.1. Organ ve Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi	23
3.2. Histopatolojik Değerlendirme	25

Sayfa

3.3. Böbrek Dokusunda Metil Paratyon Kalıntı Analizi	34
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİŞ	50

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının vücut ağırlığı, vücut ağırlığı değişimi, böbrek ağırlığı ve nispi böbrek ağırlıkları	25

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. 1. Metil paratyonun biyotransformasyon mekanizması [IARC, 1983]	15
Şekil 3. 1. Metil paratyon muamelesinden 24 saat sonra ratların böbrek dokusunda gaz kromatografisi (GC) analiz grafiği (kırmızı çizgi), metil paratyon standardı (siyah çizgi).....	34
Şekil 3. 2. Metil paratyon muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda gaz kromatografisi (GC) analiz grafiği (kırmızı çizgi), metil paratyon standardı (siyah çizgi).....	35
Şekil 3. 3. Metil paratyon muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda gaz kromatografisi (GC) analiz grafiği (kırmızı çizgi), metil paratyon standardı (siyah çizgi).....	35
Şekil 3. 4. Metil paratyon muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda gaz kromatografisi (GC) analiz grafiği (kırmızı çizgi), metil paratyon standardı (siyah çizgi). (Örnek metil paratyon muamelesinden 3 saat sonra alınmıştır).....	36

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı.....	27
Resim 3.2. Vitamin C+vitamin E uygulanmış ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı.	27
Resim 3.3. Metil paratyon muamelesinden 24 saat sonra ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı.	28
Resim 3.4. Vitamin C+vitamin E+metil paratyon muamelesinden 24 saat sonra ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı.....	28
Resim 3.5. Metil paratyon muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda hücre infiltrasyonu ve vasküler tıkanma.....	29
Resim 3.6. Metil paratyon muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda glomerular atrofi	29
Resim 3.7. Metil paratyon muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda vasküler dilasyon ve glomerular atrofi.	30
Resim 3.8. Vitamin C+vitamin E+metil paratyon muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda hücre infiltrasyonu ve tübüler dejenerasyon	30
Resim 3.9. Vitamin C+vitamin E+metil paratyon muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda fokal kalsifikasyon	31
Resim 3.10. Metil paratyon muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda hücre infiltrasyonu, vasküler tıkanma ve glomerular atrofi.....	31
Resim 3.11. Metil paratyon muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda glomerular atrofi ve tübüler dejenerasyon	32
Resim 3.12. Metil paratyon muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda nekrotik alanlar, hücre infiltrasyonu ve ödem	32
Resim 3.13. Vitamin C+vitamin E+metil paratyon muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda distrofik kalsifikasyon ve tübüler dejenerasyon	33

Resim**Sayfa**

Resim 3.14. Vitamin C+vitamin E+metil paratyon muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda distrofik kalsifikasyon ve tübüler dejenerasyon	33
--	----

1. GİRİŞ

Hızlı nüfus artışının beraberinde getirmiş olduğu kentleşme ve sanayi toplumu olma yolundaki ilerlemeyle birlikte her geçen gün tarım alanları azalmakta ve kişi başına düşen tarım ürünü miktarında düşüş olmaktadır. Geçmişte tarımsal ürün bakımından kendi kendine yeten ülke konumunda olan Türkiye şimdi birçok ülkeden tarımsal ürün ithal etmektedir. Tarım alanlarından daha yüksek oranda ürün alabilmek için çeşitli metotlar uygulanmaktadır.

Tarım alanlarından elde edilen ürünün miktarını arttırmak için iyi bir tohum ve iyi bir toprağa gerek olduğu kadar özellikle ürünlere musallat olan ve ürün miktarının ve kalitesinin düşmesine sebep olan zararlılarla bilinçli ve tam bir şekilde mücadele edilmesi gerekmektedir.

Besin maddelerinin üretimi, tüketimi ve depolanmaları sırasında besin değerini bozan ve besinleri yok eden, zarar veren haşereleri, mikroorganizmaları ve diğer zararlıları (pestleri) yok etmek için kullanılan fiziksel, kimyasal veya biyolojik savaş maddelerine *pestisitler* denir.

Pestisitler hedef zararlılara göre;

- İnsektisitler (böcekleri öldürenler)
- Fungisitler (mantarları öldürenler)
- Herbisitler (yabancı otları öldürenler)
- Akarisitler (akarıları öldürenler)
- Rodentisitler (kemiricileri öldürenler)
- Nematositler (nematodları öldürenler)
- Molluskositler (yumuşakçaları öldürenler)

olarak sınıflandırılabilirler.

Pestisitlerin kullanımıyla tarımsal üretimde büyük ölçüde yararlar sağlanmaktadır. Bunun yanı sıra pestisitlerin çevre kirliliğine neden olmaları açısından, özellikle toprakta, suda, meyve ve sebzelerde uzun süre kalarak bitkilere, topraktan süzülerek yer altı sularına, çevrede bulunan göl, gölet, baraj gölleri ve akarsulara karışarak azımsanmayacak düzeyde zararlar oluşturdukları da bilinmektedir.

Kara ekosistemlerinden tatlı su ekosistemlerine ulaşabilen bütün bu toksik maddelerin besin zinciri yoluyla insanlara kadar ulaşarak allerjik, karsinogenik, mutajenik ve teratojenik etkilerinin olduğu da çeşitli canlılarda yapılan araştırmalarla gösterilmiştir.

Pestisitlerin yaygın olarak kullanılmasından kısa bir süre sonra 1950'li yıllarda önce DDT'nin daha sonra da kullanılan diğer ilaçların [Amdur ve ark., 1991; Guest ve ark., 1991] insanlar ve yaban hayatında hedef olmayan canlılara zararlı etkileri ortaya konmaya başlanmıştır.

Tarım alanlarında ve doğada en önemli zararlılardan biri olan böceklerle mücadelede kullanılan pestisitlere *insektisit (böcekleri öldürenler)* adı verilmektedir. İnsektisitler kimyasal yapılarına göre;

- Organofosfatlı insektisitler
- Organoklorlu insektisitler
- Piretroid grubu insektisitler
- Karbamat grubu insektisitler

olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır. Bunlar arasından organofosfatlı insektisitler, en çok kullanılan pestisit grubu olup, pestisitlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

Büyük ölçüde çevresel kirliliğe neden olan organofosfatlı insektisitler bilinçsiz olarak rastgele kullanılmaktadır ve bu nedenle de çeşitli problemlere sebep olmaktadır. Organofosfatlı pestisitlerin kalıntıları toprakta, su canlılarında,

sebzelerde, tohumlarda ve çeşitli besin ürünlerinde tespit edilmiştir [IARC, 1983; John ve ark., 2001].

Organofosfatlı insektisitler solunum yolundan ve gastrointestinal mukozadan geçerek absorbe edilir ve ayrıca organofosfatlı insektisitler lipofilik oldukları için hızlı bir şekilde deriden de absorbe edilirler [Karalliadde ve Senanayake, 1999, Zendzian, 2003]. Yaygın olarak kullanılan organofosfatlı insektisitlerin canlı organizmalar üzerinde istenmeyen etkilere neden olduğu bilinmektedir.

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

Organofosfatlı insektisitler sinapslarda aşırı asetilkolin birikimi yoluyla çeşitli klinik bulgulara sebep olmaktadır [Senanayake ve Johnson, 1982]. Organofosfatlı bileşikler asetilkolinesteraz enzimini irreversible olarak inhibe ederken, merkezi sinir sisteminde, otonomik ganglionlarda, parasempatik sinir uçlarında, bazı sempatik sinir uçlarında, nöromüsküler bağlantılarda kolinerjik geçişlerde paralize sebep olmaktadır [Vishwanathan ve Srivivasan, 1964].

Zeren ve ark., (1998), yaptıkları bir araştırmada pestisitlere maruz kalan tarım işçilerinin pseudokolinesteraz enzim aktivitelerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında % 24.71 oranında düşüş olduğunu tespit etmişlerdir.

Organofosfatlı insektisitler asetilkolinesterazın inhibisyonu sonucu birçok organda da toksik etkiye sebep olmaktadır [Sultatos, 1994]. Organofosfatlı insektisitler hem insanlarda hem de hayvanlarda merkezi sinir sistemi [Betrosian ve ark., 1995], immun sistem [Handy ve ark., 2002; Neishabouri ve ark., 2004], üriner sistem [Rodrigo ve ark., 2001], üreme sistemi [Joshi ve ark., 2003], kardiyovasküler sistem [Yavuz ve ark., 2004a] gibi bir çok sistemi etkilemektedir.

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

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.

Tos-Luty ve ark., (1998), yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan diklorvosu ratlara $1/2$ LD₅₀ ve $1/10$ LD₅₀ dozlarında 28 gün boyunca dermal absorpsiyonla uygulamışlar ve akciğer, lenf bezleri, timus, karaciğer, kalp kası ve böbrekte histopatolojik ve ultrastrüktürel değişikliklere neden olduğunu tespit etmişlerdir.

Hagar ve ark., (2002), yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan dimethoatı ratlara $1/10$ LD₅₀ 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.

Handy ve ark., (2002), organofosfatlı bir insektisit olan diazinonu farelere 20 mg/kg/gün dozda 45 gün boyunca oral yolla uygulamışlardır. Uygulamalar sonucunda timus ve dalakta dejenerasyon ve kanama meydana geldiğini bildirmişlerdir. Yayma kan preparatlarında ise hipokromik kırmızı kan hücreleri ve anormal çekirdekli vakuolleşmiş beyaz kan hücrelerine dikkat çekmişlerdir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda pestisit zehirlenmelerinde üretilen serbest radikaller tarafından meydana gelen oksidatif strese ve memeli ve diğer organizmaların çeşitli dokularında artan lipid peroksidasyonuna dikkat çekilmektedir [Oruç ve Üner, 2000; Hazarika ve ark., 2003]. Malondialdehit (MDA) lipid

peroksidasyonunun son ürünüdür ve reaktif oksijen türlerinin hücrel membranlarla etkileşmesinden kaynaklanan membran lipid peroksidasyonun bir belirteçidir. Reaktif oksijen radikallerinin neden olduğu membran lipid peroksidasyonu, membran karakteristiklerinin değişimiyle hücrel homeostasin bozulmasına yol açabilir [Stephen ve ark., 1997]. Bu yüzden MDA lipid peroksidasyonundaki artışı ve varolan serbest radikalleri belirtmek için ölçülmektedir.

Pestisitlerin neden olduğu oksidatif stres sonucu etkilenen en önemli sistemlerden biride antioksidan sistemdir. Antioksidan sistem vücutta oluşan reaktif oksijen bileşiklerini etkisizleştirmeyi hedef alır. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid 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 gözlemlemek için bu enzim sistemlerinde meydana gelen değişiklikler incelenmekte ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Gupta ve Data (1992), organofosfatlı bir insektisit olan malatiyon'un in vitro şartlarda insan fetuslarından elde edilen karaciğer ve beyin doku homojenatlarına etkilerini araştırmış ve her iki dokuda da SOD ve CAT aktivitelerinde önemli inhibisyonla beraber MDA oluşumunda artış olduğunu saptamışlardır.

Gültekin ve ark., (2000), chlorpyrifos uygulaması sonucu eritrositlerde MDA seviyesinde ve GSPH-PX aktivitesinde artış ve SOD ve CAT aktivitesinde ise azalma meydana geldiğini ve buna reaktif oksijen radikallerinin ya da serbest radikallerin neden olabileceğini önermişlerdir.

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

Vitamin C indirgeyici aktivitesiyle güçlü bir antioksidandır. Süperoksit ve hidroksil radikali ile kolayca reaksiyona girer. Vitamin C tokoferoksil radikalının tokoferole redüklenmesini sağlar [Lunec ve Blake, 1990; Jialal ve Fuller., 1993].

Vitamin E ise çok önemli bir antioksidan olup, lipofilik özelliktedir ve en yüksek vitamin E konsantrasyonu mitokondri ve mikrozomlar gibi membranlardan zengin hücre kısımlarında bulunur. Vitamin E lipid peroksidasyonunun erken aşamalarında biyomembrandaki serbest radikal toplayıcı aktivitesi sonucu hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyarak, lipid peroksidasyonuna karşı ilk savunma hattını oluşturur. Vitamin E, süperoksit, hidroksil radikalleri, tekli (singlet) oksijen, lipid peroksil radikalleri ve diğer radikal örneklerini indirger [Mayes, 1993; Gey, 1993].

Vitamin C ve vitamin E kombinasyonu uygulamalarının çeşitli oksidanların neden olduğu oksidatif hasara karşı koruyucu olduğuna ilişkin birçok çalışma mevcuttur [Biri ve ark., 1998; Campisi ve ark., 1999].

Altuntaş ve Delibaş (2002), albino ratlara oral olarak organofosfatlı bir insektisit olan fenthionu 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.

Kılınç ve ark., (2003), yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan chlorpyrifos-ethyl'e maruz kalan ratların plazmalarında oksidatif stresi arttırmak suretiyle lipid peroksidasyonunu arttırdığını ancak vitamin C-vitamin E- melatonin kombinasyonlarının chlorpyrifos-ethylin lipoperoksidatif etkisini azalttığını göstermişlerdir.

Gökalp ve ark., (2003), organofosfatlı bir insektisit olan fenthionun LD₅₀ 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.

Yavuz ve ark., (2004a), subkronik olarak organofosfatlı bir insektisit olan methidathion'un ratlar üzerindeki kardiyatoksik etkisini ve vitamin E -vitamin C kombinasyonunun koruyucu etkisini incelemişlerdir. Uygulama sonunda miyositlerde bantlarda yaygın hasar ve kardiyomiyositlerin sitoplazmalarında lizis tespit etmişlerdir. Vitamin E-vitamin C kombinasyonunun ise methidathion'un toksik etkisini azalttığını göstermişlerdir.

Yine başka bir çalışmada methidathion'un ratların aort duvarı üzerine subkronik etkisini ve vitamin E-vitamin C kombinasyonunun koruyucu etkisini incelemişlerdir. Methidathion uygulanmış gruplarda aort damar duvarında lezyonlar, elastik fibrillerde düzensizlikler ve kırılmalar tespit etmişlerdir. Aynı zamanda lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA seviyesinde artış gözlemişlerdir. Methidathion ve vitamin E-vitamin C kombinasyonu uygulanan gruplarda ise aortta meydana gelen hasarın azaldığını göstermişlerdir [Yavuz ve ark., 2004b].

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

Kalender ve ark., (2004), organoklorlu bir insektisit olan endosulfanın sebep olduğu kardiyotoksisite üzerine vitamin E'nin koruyucu etkisini incelemişlerdir. Endosulfan uygulanan ratların miyokardiyal hücrelerindeki mitokondrilerinde şişme ve vakuolizasyon ve sitoplazmik ödem tespit edilirken vitamin E + endosulfan uygulanan ratların miyokardiyal hücrelerinin mitokondrilerinde zayıf şişme tespit edilmiştir. Aynı zamanda lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA seviyesinin ve enzimatik antioksidanlardan SOD ve CAT aktivitelerinin arttığını belirlemişlerdir. Böylece endosulfanın oksidatif strese sebep olabileceğine dikkat çekilmiştir. Vitamin E uygulamasının endosulfanın sebep olduğu kardiyotoksisiteyi azaltabileceğini belirtmişlerdir.

Organofosfatlı insektisitler genellikle total lipit ve total kolesterol seviyesinin artmasına sebep olurlar [Makhija ve Pauer, 1977; Hassan ve ark., 1988]. Pestisitler karaciğer hücre membranının geçirgenliğini hasara uğratarak serum kolestrol seviyesinin artmasını teşvik ederler [Adham ve ark., 1997]. Safranın duodenuma salgılanmasının azalması veya durması karaciğerdeki safra kanallarının bloke olmasını teşvik eder ve serumdaki total kolesterol seviyesi artar [Zaahkouk ve ark., 2000]. Kolestrol seviyesinin artması ise karaciğer hasarının bir göstergesidir. Ancak bazı pestisitler total kolestrol seviyesinin azalmasına neden olur [Aldana ve ark., 1998]. Trigliserit ve VLDL kolestrol seviyesinde gözlenen azalma ise parankimal karaciğer hastalıklarının bir göstergesidir.

Kalender ve ark., (2005a), diazinonun karaciğer üzerine toksik etkilerini biyokimyasal ve ultrastrüktürel olarak incelemişler ve diazinonun hepatotoksik etkisi üzerine vitamin E'nin koruyucu etkisini araştırmışlardır. Diazinon uygulanan gruplarda AST, ALT, ALP aktivitelerinde ve kolesterol seviyesinde artış belirlenirken, serum albumin ve VLDL kolesterol ve trigliserit seviyelerinde azalma izlenmiştir. Aynı zamanda hepatositlerin mitokondrilerinde ve endoplazmik retikulumlarında şişme, mitokondriyal kristalarda kırılmalar ve çekirdeğin kromatin yoğunluğunda kayıp olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada vitamin E'nin diazinonun hepatotoksik etkisi üzerine koruyucu etkisi olduğu açıklamışlardır.

Böbrek, atık maddelerin elimine edildiği en önemli organdır. Ayrıca bu organın vücut homeostazının düzenlenmesinde; ekstrasellüler sıvı hacminin ve elektrolit bileşiminin düzenlenmesinde; asit-baz dengesinin sağlanmasında önemli rolü vardır. Ayrıca sistemik metabolik fonksiyonlarda rol alan eritropoietin, renin, kinin gibi hormonların yapıldığı yer olarak önem taşır.

Böbrek fonksiyonunda rol alan en küçük birim nefrondur. Nefronun (vasküler elementinin) fonksiyonları:

- Atık ve fazla maddelerin tubulus hücrelerinden geçerek atılmasını sağlar,
- Reabsorbe edilmiş ve sentezi yapılmış maddeleri sistemik dolaşıma verir,
- Oksijen ve metabolik ürünleri nefrona dağıtır.

Bu fonksiyonlar böbrek zehirleri “nefrotoksinler” den etkilenebilir. Nefrondaki glomerulus oldukça geçirgen bir kapilerdir ve plazmadaki maddelerin selektif olarak süzülmesini sağlar (glomerüler filtrasyon). Glomeruler filtrasyon idrar oluşumunun ilk kademesidir. 70-100 °A çapındaki glomerüler gözeneklerden hidrostatik basınçla plazma süzülür. Normal olarak 70 kg bir insanda; 1 dakikada 125-180 ml glomerüler filtrasyon olur. Plazmada bulunan yeteri derecede küçük serbest moleküller, glomerül gözeneklerinden filtrata geçer. Nefronun tubulus kısmı, filtratın önemli bir kısmını (su ve tuzların %98-99'unu) reabsorbe eder (tubuler reabsorbsiyon). Böylece organizmanın normal fizyolojik mekanizması için gerekli glukoz, proteinler, belirli katyonlar, amino asitler ve diğer birçok organik asitler tekrar aktif olarak absorbe (reabsorbe) olurlar. Su ve klorür; sodyum ve potasyum katyonlarının aktif transportu ile sağlanan osmotik ve elektrokimyasal farklılık etkisi ile pasif yolla reabsorbe olurlar. Ksenobiyotiklerin reabsorbsiyonu aynı mekanizma ile olur. Lipofilik bileşikler, hücre duvarlarını polar maddelere göre daha kolay geçerler. Bu nedenle de lipofil bileşiklerin böbrekle atılımları daha az oranda olmaktadır. Tubuller, özellikle proksimal tubul maddeleri aktif olarak idrara verir (tubuler sekresyon), organik asitler (glukuronat ve sulfat konjugatları dahil), hidrojen ve potasyum iyonları bu yolla elimine olurlar. Tubuller ayrıca amonyak ve glukoz sentezinde, vitamin D aktivasyonunda rol oynarlar [Vural, 1996].

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 etkili olabilir, böylece anüri görülür, kanda üre azotu yükselir. Toksik maddenin yapısına, etki şekline ve maruz kalmaya göre bu değişimler, reverzibl, devamlı veya öldürücü olabilir.

Böbrek kan basıncı oldukça yüksektir. Plazmanın 1/3'ü böbrekte süzülür, bunun %98-99'u ise reabsorbe olmaktadır. Kan dolaşımında bulunan ilaç ve yabancı kimyasal maddeler de bu nedenle böbreğe yüksek miktarda gelmektedirler. Tuzlar ve su reabsorbe olurken, idrarda kalan bu maddeler tubüllerde toplanarak toksik etki gösterebilirler. Böylece plazmada toksik olmayan bir madde böbreğe zarar verebilir.

Medulla ise, düşük kan basıncı nedeni ile daha az toksik maddeye maruz kalır. Bununla beraber tubüller idrarda bulunan herhangi bir madde, Henle kulpu ve medulladaki toplama kanalı yolu ile geçecektir. Bu sırada bu madde medulla tarafından tutulabilir ve nefron lumeninde yüksek konsantrasyonun kalmasına neden olabilir.

Kimyasal bir maddenin böbrek üzerine etkisi; deney hayvanına verilerek, yukarıdaki testlerin yapılması ile araştırılır. Ayrıca deney hayvanlarının öldürülmesinden sonra, böbreklerin histopatolojik incelenmesi ile yapısal toksisite olup olmadığı incelenir.

Bazı maddeler böbreği doğrudan etkileyerek renal fonksiyonları bozarlar. Bazıları ise kan basıncı ve kan hacmindeki değişimler veya hormonal etkiler, tahrip edici sistemik etkiler nedeni ile böbrekleri etkilerler.

Çevrede bulunan kimyasal maddelerin ve pestisitlerin böbrekler üzerine toksik etkisi ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.

Morawati (2001), albino farelere solunum yolu ile organofosfatlı bir insektisit olan thimet'i uygulamış ve serum kreatinin seviyesinde artış ve tübüler nekroz tespit

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

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

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 alkalın fosfataz aktivitelerinin arttığını tespit etmişlerdir. Enzim aktivitelerinin artmasının plazma membranın geçirgenliğinin artmasından kaynaklandığını ve bu enzimlerin sentezinin kimyasal strese karşı adaptif bir cevap olarak artmış olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Tos-Luty ve ark., (2003) ise organofosfatlı bir insektisit olan malatyonu 1/100 ve 1/50 LD₅₀ dozlarında dermal ve oral yolla 28 günlük maruziyet sonucu ratların çeşitli dokularda meydana gelen 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 akciğerler hücrelerinde de dejenerasyon meydana geldiğini gözlemişlerdir.

Sulak ve ark., (2005), organofosforlu bir insektisit olan methidathion'u 4 hafta boyunca erkek ratlara uygulamışlar ve methidathionun ChE aktivitesinin azalmasına ve MDA seviyesinin artmasına aynı zamanda yapılan mikroskopik incelemelerde böbrek hasarına sebep olduğunu tespit etmişlerdir. Böbreklerde tübüler epitelyum hücrelerinde dejenerasyon, fokal tübüler nekroz, fibrozis ve infiltrasyon meydana gelmiştir. 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.

Sivapiriya ve ark., (2006), organofosforlu bir insektisit olan dimethoate'ı 30/100 LD₅₀ dozda 14 gün boyunca albino farelere uygulamışlardır. Dimethoate ile muamele edilen farelerde eritrosit AChE aktivitesi önemli ölçüde inhibe olmuştur. Dimethoate uygulaması sonucu böbrekte SOD, GR, GST ve GSH aktiviteleri azalmıştır.

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

Singh ve Pandey (1989), klorluhidrokarbon grubu insektisit olan endosulfanı subkronik olarak 7.5 ve 10 mg/kg dozunda 15 ve 30 gün süreyle ratlara uyguladıklarında vücut ve testis ağırlıklarının değişmediğini göstermişlerdir.

Karmakar ve Chatterjee (1998), farelere kadmiyum uyguladıktan sonra vücut ağırlığında anlamlı bir değişiklik meydana gelmediğini nispi böbrek ağırlığının kontrolle kıyaslandığında önemli derecede arttığını bildirmişlerdir.

Tamura ve ark., (2001), organofosfatlı bir pestisit olan fenitrothionu farklı dozlarda oral yoldan ratlara vermişler ve fenitrothion uygulanan ratlarda vücut ağırlığı geri kazanımında kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azalma tespit etmişlerdir.

Chung ve ark., (2002), organofosfatlı bir insektisit olan flupyrazofosu gebe ratlara oral yoldan uygulamışlar ve ana ratların besin tüketiminin azaldığını, vücut ağırlığındaki artışın baskılandığını, böbrek ağırlığında ise önemli bir artış olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla birlikte fetal ağırlıkta azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir.

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 değişiklik gözlemlememişlerdir, ancak ratların karaciğer, dalak, böbrek ve beyin ağırlıklarında artış meydana geldiğini tespit etmişlerdir.

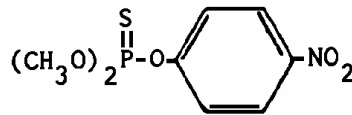
Organofosfatlı bir insektisit olan diazinona 0.2, 2, 25mg/kg dozlarda intraperitoneal olarak 28 gün boyunca maruz kalan dişi farelerin vücut ağırlıklarında anlamlı bir azalma meydana gelmiştir [Neishabouri ve ark., 2004].

Dwivedi ve ark., (1998), organofosforlu 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.

Metil paratyon (*O,O*-dimethyl *O*-4-nitrophenyl phosphorothioate) ziraatte kullanılan geniş spektrumlu organofosfatlı bir insektisit ve akarisitir [Ma ve ark., 2003]. Metil paratyon “pamuk zehiri” olarak bilinmektedir [Ruckart ve ark., 2004]. Pamuk, mısır, elma, fasulye, pirinç, buğday, şeftali, yonca, ayçiçeği gibi mahsullere uygulanmaktadır [Ruckart ve ark., 2004].

Metil paratyonun ticari isimleri Bladan M, Cekumethion, Dalf, Dimetil parathion, Devithion, E 601, Folidol M, Fosferno M50, Gearphos, Kilex parathion, Metacide, Metaphos, Metron, Nitrox 80, Partron M, Penncap-M, Tekwaisa, Dithon 63, Ketokil 52, Seis-tres 63, Metaspray 5E ve Paraspray 6-3’dur.

Metil paratyonun moleküler formülü $C_8H_{10}NO_5PS$ ’dür ve moleküler ağırlığı 263.21’dir. Yaygın olarak kullanılan isimleri ise paratyon-metil, metil paratyon, metaphos (USSR). Metil paratyonun yapısal formülü aşağıda gösterilmiştir.



Metil paratyonun yapısal formülü

Metil paratyon saf maddesi oda sıcaklığında renksiz kristaller şeklindedir ve birçok organik çözücünde hızlı bir şekilde çözülebilmektedir. Erime noktası 35-36 °C’dir. Alkali ortamlarda hızla hidroliz olmakta ve sıcaklıkla çeşitli izomerlerine

parçalanmaktadır. Metil paratasyon, emilsüyon haline geçebilen konsantratlar, suda çözülebilir tozlar ve sıvı formüller halinde bulunmaktadır. 1949 yılında sentez edilen madde ilk kez ticari olarak 1952 yılında Amerika’da piyasaya sürülmüştür.

Metil paratasyon EPA’nın yaptığı sınıflandırmaya göre yüksek toksisiteye sahip insektisitlerden bir tanesidir. Lipitte yüksek oranda çözülebilmektedir ve bu yüzden deri, solunum ve sindirim yolundan hızlı bir şekilde absorbe olmaktadır. Metil paratasyonun büyük bir kısmı idrarla, bir kısmı da feçes yoluyla atılmaktadır.

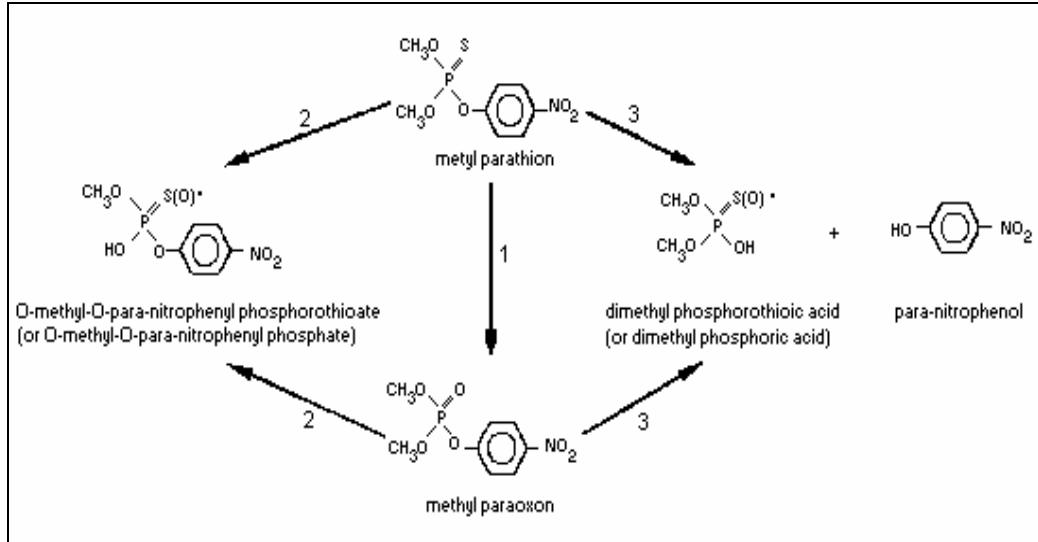
Metil paratasyon etkisini asetilkolini yıkan asetilkolinesterazı inhibe ederek göstermektedir [Abou- Donia, 1994; Abu-Qare ve Abou- Donia, 2001; Abu-Qare ve ark., 2001]. Karaciğer metil paratasyonun metabolize ve detoksifiye edildiği ilk organdır. Zehirlenme sonucunda görülen semptomlar çarpıntı, baş dönmesi, baş ağrısı, kalp durması ve sonunda ölümdür [WHO, 1993].

Metil paratasyonun rodentlerdeki biyotransformasyonu Şekil 1.1’de gösterilmiştir. Memelilerdeki ana metabolitleri, paranitrofenol ve dimetilfosfattır. Metil paratasyonun toksik etkisinden, karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından bir oksijen analoguna dönüştürülen metaboliti, metil paraokson sorumludur. Detoksifikasyonu glutationa bağımlı alkil ve aril transferazlar tarafından yapılır. Paranitrofenol metabolitinin oluşumunda, mikrozomal ve nonmikrozomal hidrolazlar rol almaktadır. Paranitrofenol’ün idrardaki atılımı, bu madde ile çalışanların maruziyetinin ölçülmesinde bir belirteç olarak kullanılmaktadır [Benke ve Murphy, 1975].

Yüksek dozlarda metil paratasyona uzun süre maruziyet sonucunda çeşitli nörolojik problemler, kas zayıflaması, kısa süreli hafıza kayıpları ve depresyona yol açtığı bildirilmiştir [Rehner ve ark., 2000; Garcia ve ark., 2003]. Metil paratasyonun erkek ratlar için oral LD₅₀ dozu 14 mg/kg ve dişi ratlar için oral LD₅₀ dozu 24 mg/kg olarak belirlenmiştir [Gains, 1960].

Organofosfatlı bir insektisit olan metil paratasyonun düşük kronik dozlarına içme suyuna ya da besinlere kontaminasyonu sonucu maruz kalınmaktadır [WHO, 1993].

Bu yüzden metil paratiyona memeliler dışında da birçok canlı maruz kalmaktadır ve bu canlılarda sebep olduğu toksisite ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır.



Şekil 1. 1. Metil paratiyonun biyotransformasyon mekanizması [IARC, 1983]

Solecki ve ark., (1996), yaptıkları çalışmada 14, 20, 28 ve 40 ppm metil paratiyonu 6 hafta bıldırcınlara uygulamışlar ve beyin ve plazma kolinesteraz seviyesinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı zamanda plazma protein seviyesinde de azalma gözlemlemişlerdir. Bu çalışma da ayrıca metil paratiyonun üreme sistemi üzerine etkisini incelemişler ve yumurtaların ağırlığında azalmalar olduğunu, yumurta kabuğunun kalınlığının azaldığını bildirmişlerdir.

Maitra ve Sarkar (1996), yaptıkları bir çalışmada kuşlara (*Lonchura malabarica* (Aves: Passeriformes) metil paratiyonu subletal dozlarda (5, 10 ve 20 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ vücut ağırlığı) oral olarak uygulamışlardır. Uygulamadan on gün sonra doza bağlı olarak seminifer tübüllerindeki sağlıklı üreme hücre içeriğinde azalma meydana geldiğini ve 10 μg ve 20 μg 'lık dozlarda testis ağırlıklarında anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Metil paratiyon uygulaması sonucu kuşların beyin ve testislerindeki asetilkolinesteraz aktivitesi doza ve zamana bağlı olarak azalmıştır.

Fanta ve ark., (2003), yaptıkları çalışmada metil paratyonun subletal dozuna su ve besinlerin kontaminasyonu sonucu maruz kalan balıklarda (*Corydoras paleatus*) solungaçlarda, bağırsakta ve karaciğerde meydana gelen histopatolojik değişiklikleri incelemişlerdir. Solungaçlarda solunum lamellerinde epitelde hiperplazi, ödem ve ayrılmalar meydana geldiğini ve bu durumun su yolu ile maruz kalan grupta daha fazla görüldüğünü gözlemlemişlerdir. Metil paratiyona maruz kalan balıkların bağırsaklarında enterositlerde lipoid vakuolizasyon ve goblet hücrelerinin aktivitelerinde artma tespit etmişlerdir ve bağırsaklardaki etki de besin yoluyla maruz kalan grupta daha dikkat çekicidir. Karaciğerde her iki yolla uygulamadan sonra hücrelerde vakuolizasyon, fokal nekroz, atrofi ve safra kanalında tıkanma tespit etmişlerdir. Araştırmacılar yaptıkları çalışma sonucunda subletal dozda metil paratiyona maruz kalan balıklarda ciddi sağlık sorunları meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Metil paratyonun memelilerde neden olduğu toksisite ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Yapılan çalışmalarda metil paratyonun ratlarda DNA hasarına [Bartoli ve ark., 1991], insan lenfositlerinde DNA'da önemli derecede genotoksik etkiye sebep olduğunu bildirmişlerdir [Blasiak ve Kowalik, 1999].

Blasiak (1995) yaptığı çalışmada metil paratyonun eritrosit membranında ($\text{Ca}^{+2}+\text{Mg}^{+2}$)-ATPase aktivitesini inhibe ettiğini bildirmiştir.

Mathew ve ark., (1992), yaptıkları çalışmada farelere metil paratyonu $1/2 \text{ LD}_{50}$, $1/4 \text{ LD}_{50}$, $1/8 \text{ LD}_{50}$ ve $1/16 \text{ LD}_{50}$ dozlarında 5 hafta uygulamışlar ve sonunda doza bağlı olarak anormal sperm sayısında önemli derecede artış meydana geldiğini belirtmişlerdir.

Dhondup ve Kaliwal (1997), metil paratyonu 2.5, 3.5, 4.0 ve 5.0 mg/kg dozda 15 gün boyunca intraperitoneal olarak uygulamışlar ve uygulama yapılan iki yüksek

dozda ovaryumda hipertrofi, ovaryum ağırlığında ve sağlıklı folikül sayısında önemli derecede azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Abu-Qare ve ark., (2000), yaptıkları çalışmada 14-18 günlük gebe ratlara dermal olarak 10 mg/kg metil paratyonu tek doz olarak uygulamışlardır. Uygulamadan 12 saat sonra metil paratyon farklı konsantrasyonlarda bir çok dokuda belirlenmiştir. Yağ dokusunda (67,532 ng/g), böbrekte (1571 ng/g), dalakta (1256 ng/g), kalpte (729 ng/g), karaciğerde (706 ng/g), beyinde (546 ng/g), plasenta (389 ng/g) ve fetusta (256 ng/g) belirlenmiştir.

Ündeğer ve ark., (2000) yaptıkları çalışmada organofosfatlı insektisit olan dimethoate (28.2, 14.1 ve 7.04 mg/kg dozlarında) ve metil paratyonun (0.872, 0.436 ve 0.218 mg/kg dozlarında) Wistar ratlara oral yolla 28 gün uygulamışlar ve geno ve immunotoksik metodlarla insektisitlerin toksisitesini incelemişlerdir. Dimethoatın iki yüksek dozunda vücut ağırlığı kazanımında azalma belirlemişlerdir. Dimethoatın en yüksek dozunda karaciğer, böbrek ve testis ağırlıklarında, femoral kemik iliğindeki hücre içeriği ve akyuvarların sayısında artış tespit etmişlerdir. Metil paratyonun ise iki yüksek dozunda karaciğer ağırlığında artış gözlemlemişlerdir. Ayrıca metil paratyonun en düşük dozunda RBC ve Ht değerleri anlamlı olarak artarken, MCV değerlerinde doza bağlı olarak düşüş görülmüştür.

Castillo ve ark., (2002), yaptıkları çalışmada endosulfan ve metil paratyonu tek tek ve kombine bir şekilde uygulamışlar ve uygulamadan sonra metil paratyon ve endosulfan-metil paratyon uygulanan gruplarda plazma kolinesteraz seviyesinde anlamlı bir düşüş meydana geldiğini göstermişlerdir.

Narayana ve ark., (2005) yaptıkları çalışmada metil paratyonun erkek üreme hücreleri üzerine genotoksik ve sitotoksik etkisini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada ergin Wistar erkek ratlara 0.5 ve 1 mg/kg dozlarında metil paratyonu 12 gün, 0.75 ve 1.5 mg/kg dozlarında metil paratyonu 25 gün süreyle intraperitoneal uygulamışlar ve uygulamadan 17, 77 ve 130 gün sonra epididimal sperm içeriği, sperm anormallliği ve testikular askorbik asit seviyesini ölçmüşlerdir. Uygulamalar

sonucunda sperm içeriğinde azalma ve anormal sperm sayısında artış tespit etmişlerdir. Bununla birlikte testislerde askorbik asit seviyesinde azalma belirlemişlerdir. Ayrıca uygulama yapılan ratlar uygulama yapılmayan dişilerle eşleştirilmiş ve fertilite indeksi ölçülmüştür. Fertilite indeksinde de azalma gözlemlenmişlerdir. Aynı zamanda doğan yavrularda da vücut ağırlığında azalma tespit etmişlerdir.

Liu ve ark., (2006), yaptıkları çalışmada farklı dozlarda (1/ 600, 1/135 ve 1/30 LD₅₀ dozunda) piretroid olan cypermethrin ve organofosfatlı bir insektisit olan metil paratyon karışımını ratlara iki ay süreyle uygulamışlardır ve hormon seviyeleri üzerine etkisini araştırmışlardır. Uygulama sonucu ratların vücut ağırlığında değişim görülmemiştir fakat nispi adrenal bez ağırlığı azalmıştır. Yaptıkları çalışmada tiroid hormonlarından T₃ seviyesi azalırken T₄ seviyesi ve TSH seviyesi artış göstermiştir. Ayrıca serum FSH ve estrodiol seviyesinde yükselme meydana geldiği bildirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı bir organofosforlu insektisit olan metil paratyonun rat böbrek dokusu üzerine akut, subakut ve subkronik toksisitesini mikroskopik, böbrek dokusundaki kalıntı miktarları ve vücut ağırlığı ve böbrek ağırlığında meydana gelen değişimler açısından değerlendirmek ve metil paratyondan 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

Deneylemimizde 320-340 g ağırlığında erkek Wistar ratlar kullanılmıştır. Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü'nden temin edilen ratlar özel besleme kafesleri içinde, her kafese 6 rat olacak şekilde yerleştirilmişlerdir. Ratlar standart laboratuvar diyeti ve su ile beslenmiştir. Ratlar 18- 22 °C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık fotoperiyodu uygulanmıştır. Ratlar uygulama yapılmadan 10 gün önce karantina altına alınmıştır.

2.2. Kimyasallar

İnsektisit olarak organofosfatlı bir insektisit olan % 99 saflıkta metil paratyon kullanılmış ve metil paratyon Ankara Zirai Mücadele Merkezi'nden temin edilmiştir. Vitamin E (DL- α -tokoferol) Merck (Almanya)'dan, vitamin C (L-askorbik asit) Carlo Erba (İtalya)'dan temin edilmiştir.

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Ratlar kontrol grubu (n=18) ve uygulama grubu (n=54) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Uygulama grubu da kendi içinde üç gruba ayrılmıştır. Bunlar;

1. grup: Metil paratyon uygulanan grup (n=18),
2. grup: Vitamin C+vitamin E uygulanan grup (Vitaminli grup) (n=18),
3. grup: Metil paratyon+vitamin C+vitamin E uygulanan grup (n=18).

Uygulamalar sabah saatlerinde (09:00-10:00 arasında) aç olmayan ratlara yapılmıştır. Metil paratyon uygulaması vitamin E ve vitamin C uygulaması yapıldıktan 30 dakika sonra yapılmıştır.

Uygulamalar 7 hafta sürmüş ve ratlara maddeler hergün ve günde bir defa verilmiştir. Metil paratyon ve vitaminlerin uygulandığı ilk gün deneyin 0. günü olarak kabul edilmiştir.

Her gruptan 6 rat uygulamadan 24 saat sonra, 4 hafta sonra ve 7 hafta sonra disekte edilmiş ve böbrek dokuları histolojik ve pestisit kalıntı analizleri için alınmıştır.

2.3.1. Kontrol grubu

Her bir rata günlük 1 mg/kg dozda mısır yağı oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.2. Vitamin C+vitamin E muameleli grup

Her bir rata günlük 200 mg/kg vitamin E (DL- α - tokoferol) mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Daha sonra aynı ratlara her bir rata 200 mg/kg vitamin C (L-askorbik asit) distile su içinde çözülerek oral gavaj yolla verilmiştir.

2.3.3. Metil paratyon muameleli grup

Her bir rata günlük 0.28 mg/kg (1/50 LD₅₀) dozunda metil paratyon mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yoluyla uygulanmıştır.

2.3.4. Metil paratyon+vitamin C+vitamin E muameleli grup

Her bir rata günlük 200 mg /kg dozda vitamin E (DL- α - tokoferol) mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Her bir rata 200 mg/kg dozda vitamin C (L-askorbik asit) distile su içinde çözülerek yine oral gavaj yoluyla verilmiştir. Aynı ratlara günlük 0.28 mg/kg dozunda metil paratyon mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yoluyla uygulanmıştır. Ratlara metil paratyon uygulaması vitaminler uygulandıktan 30 dakika sonra yapılmıştır.

Böbrek örnekleri hızlı bir şekilde hayvanlardan alınmış ve tartılmıştır daha sonra böbreklerin bir kısmı mikroskopik incelemeler için sodyum fosfat tamponu ile (pH:7.4) yıkanmış ve tespit olmaları için Bouin tespit çözeltisi içine konulmuştur, bir kısmı ise pestisit kalıntı analizleri için -20 °C’de buzdolabında depolanmıştır.

2.4. 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.

2.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri

Böbrek dokularının ışık mikroskopik 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 hematoksilin-eozin boyası ile boyanmış, fotoğraf makinesi ataçmanlı mikroskopta (Olympus BX51, Tokyo, Japan) incelenmiş ve fotoğrafları çekilmiştir.

2.6. Pestisit Kalıntısı

Pestisit kalıntı analizi için böbrek doku örnekleri 24 saat, 4 ve 7 hafta sonlarında son uygulamadan 24 saat sonra alınmıştır. Dokularda pestisit kalıntısı aranması Hyde ve ark., (1977)’ye göre yapılmıştır. Bunun için SHIMADZU GC-17AAF,V3 gaz kromatografisi (GC) cihazı kullanılmıştır. Metil paratyon için GC-NPD dedektörü kullanılmıştır. Kolon sıcaklığı 60 °C de 2 dakika bekletildikten sonra 100 °C ye çıkarılmış ve 280 °C de 30 dakika bekletilerek sıcaklık programı sonlandırılmıştır.

Dedektör sıcaklığı ise 300 °C dir. Enjeksiyon split modunda yapılmıştır. Split oranı (1/X): 125, kolon uzunluğu 30 m. dir. Kolon çapı 0.32 mm'dir. Kolonun özelliği 30 mX0.32 mmX0.1µ OPTIMA 5'dir. Kolonda taşıyıcı gaz olarak helyum gazı kullanılmıştır. GC programı sonlandırıldıktan sonra elde edilen sonuçlar bilgisayar programına aktarılmıştır.

2.7. İstatistiksel Analizler

Tezde kullanılan istatistiksel veriler windows SPSS 11.0 bilgisayar programında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Organ ve Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

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

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

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

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

Metil paratyon muameleli grup ile metil paratyon+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 metil paratyon muameleli grubun vücut ağırlığında deneyin başlangıç

ağırlığına göre -%5.97'lik, vitamin C+vitamin E+metil paratyon muameleli grubun vücut ağırlığında ise -%5.26'lık 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 %11.06'lık bir kazanç gözlenmiştir (Çizelge 3.1). 7. haftanın sonunda metil paratyon muameleli grubun vücut ağırlığında deneyin başlangıç ağırlığına göre -%13.90'lık, vitamin C+vitamin E+metil paratyon muameleli ratların vücut ağırlığında ise -%13.04'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 metil paratyon muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+metil paratyon muameleli grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir azalma gözlendi ($P<0.05$), (Çizelge 3.1). Metil paratyon muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+metil paratyon 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)	Nispi Böbrek Ağırlığı (g/100g vücut ağırlığı)
	Başlangıç (g)	Sonuç (g)	% Değişim		
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
Metil paration	323.43±2.50	323.87±3.15	0.12±0.22	2.09±0.02	0.64±0.005
Vitamin C ve E + metil paration	327.73±2.89	328.52±4.33	0.23±0.47	2.13±0.04	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
Metil paration	324.13±2.71	304.78±4.09 ^{a,b}	-5.97±0.49 ^{a,b}	1.83±0.03 ^{a,b}	0.59±0.004 ^{a,b}
Vitamin C ve E + metil paration	326.43±3.11	310.80±1.62 ^{a,b}	-5.26±0.47 ^{a,b}	1.87±0.03 ^{a,b}	0.60±0.008 ^{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
Metil paration	326.13±2.47	280.77±3.44 ^{a,b}	-13.90±0.45 ^{a,b}	1.69±0.02 ^{a,b}	0.60±0.004 ^{a,b}
Vitamin C ve E + metil paration	329.57±1.68	286.92±3.71 ^{a,b}	-13.04±0.88 ^{a,b}	1.72±0.02 ^{a,b}	0.59±0.004 ^{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 metil paration ve vitamin C+vitamin E+ metil paration 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).

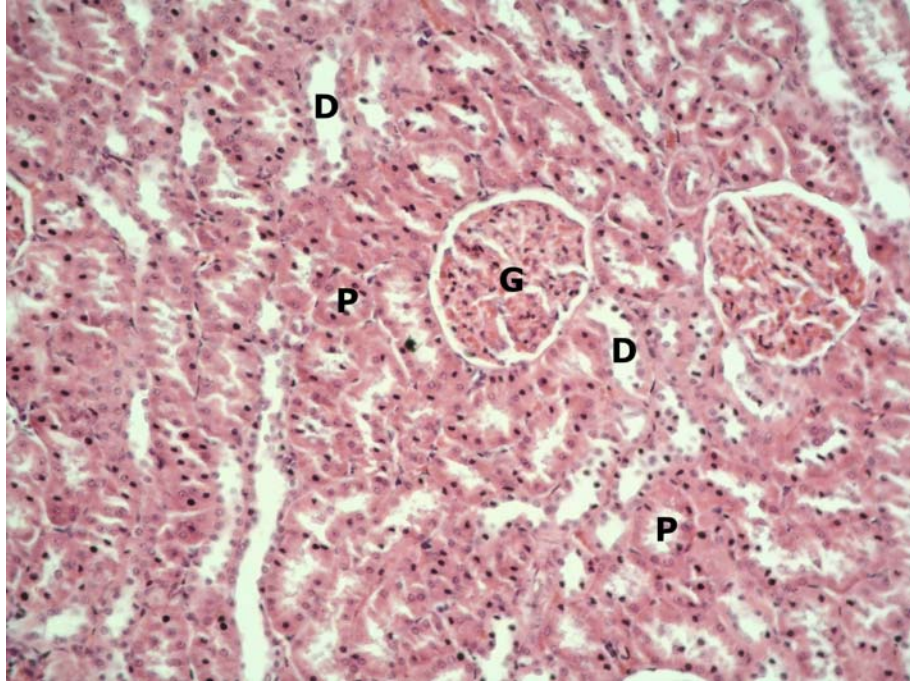
Metil paration muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+ metil paration muameleli grupların böbrek dokularında 24 saat sonra herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır (Resim 3.3, Resim 3.4).

Metil paratyon verildikten 4 hafta sonra ratların böbreklerinde yer yer vasküler birikim ve mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlendi (Resim 3.5). Bazı glomeruluslarda dejenerasyon ve glomerular atrofi tespit edilmiştir (Resim 3. 6). Bununla beraber vasküler dilasyon, tübüler dilasyon ve tübüler dejenerasyon da gözlemlenmiştir (Resim 3.7).

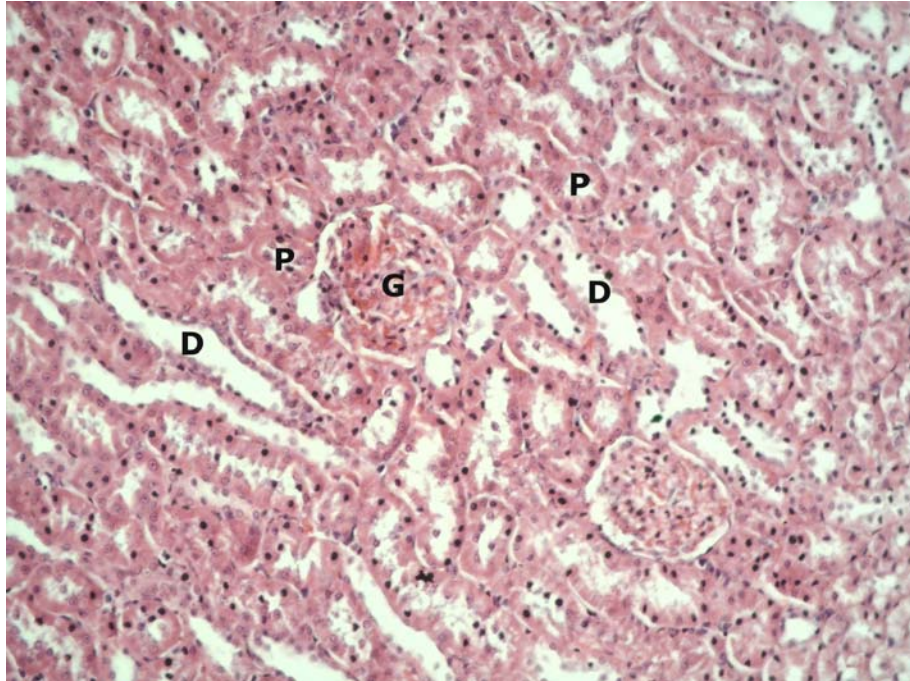
Vitamin C+vitamin E+metil paratyon muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbreklerinde yer yer mononükleer hücre infiltrasyonu ve bazı tübüllerde de dejenerasyon tespit edildi (Resim 3.8). İncelenen bazı preparatlarda da fokal distrofik kalsifikasyon gözlemlendi (Resim 3.9).

Metil paratyon verildikten 7 hafta sonra ratların böbreklerinde aşırı derecede mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Buna ilaveten vasküler tıkanma (Resim 3.10) ve glomerular atrofi tespit edildi (Resim 3.11). Bazı böbrek preparatlarında mononükleer hücre infiltrasyonu, tübüler dejenerasyon, ödem ve nekrotik alanlar tespit edildi (Resim 3.12).

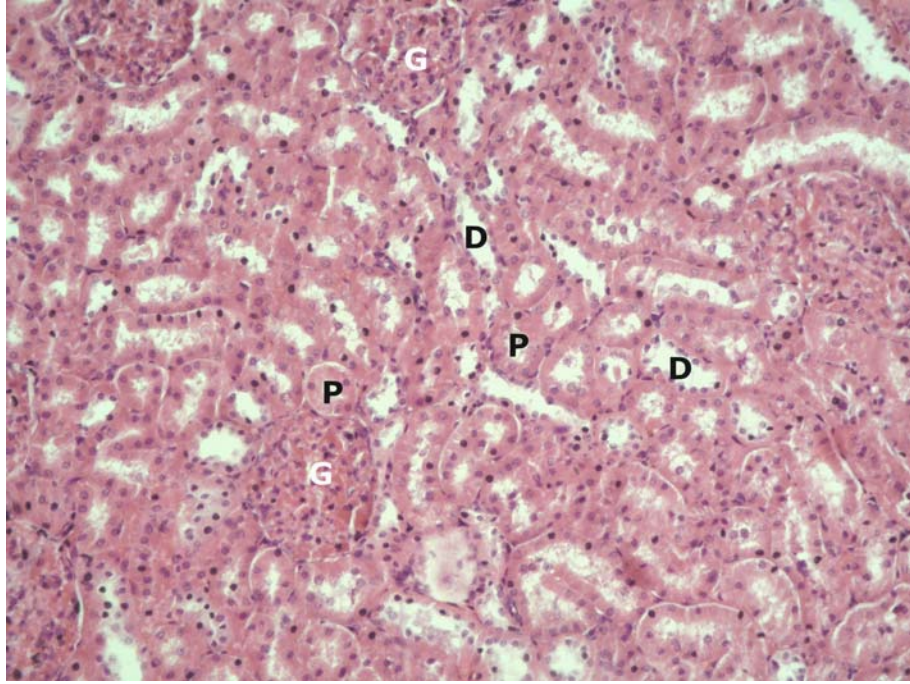
Vitamin C+vitamin E+metil paratyon muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbreklerinde tübüler dejenerasyon ve distrofik kalsifikasyon gözlemlendi (Resim 3. 13, Resim 3. 14).



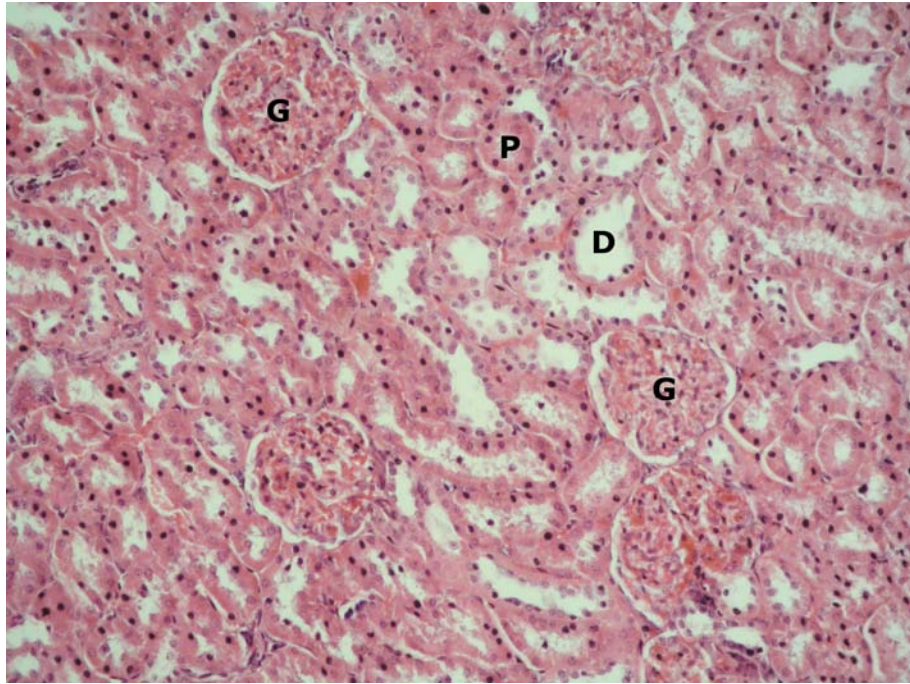
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı.
G: Glomerulus, P: Proksimal kanal, D: Distal kanal



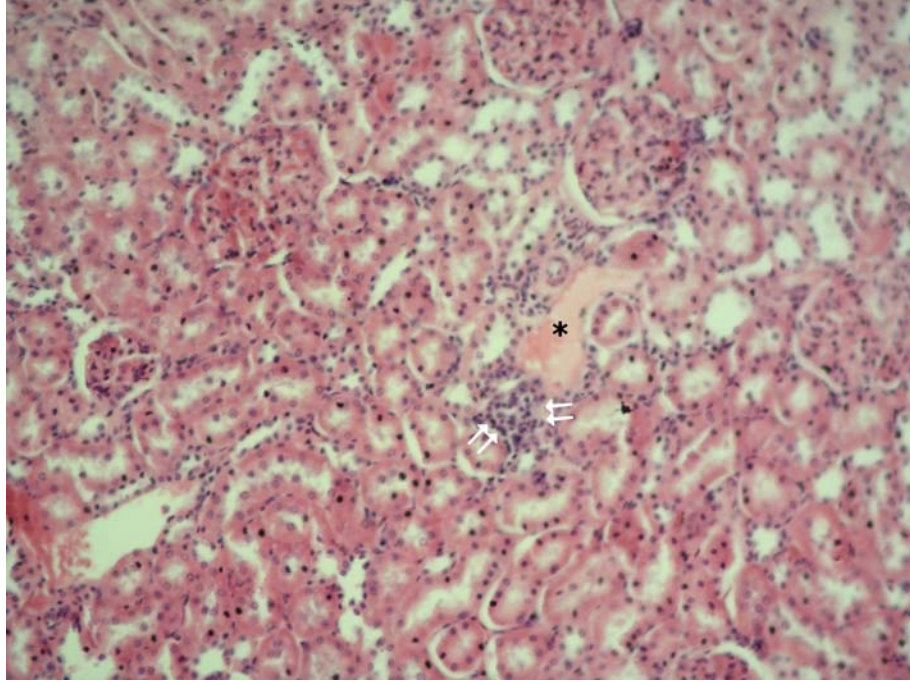
Resim 3.2. Vitamin C+vitamin E uygulanmış ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı. G: Glomerulus, P: Proksimal kanal, D: Distal kanal



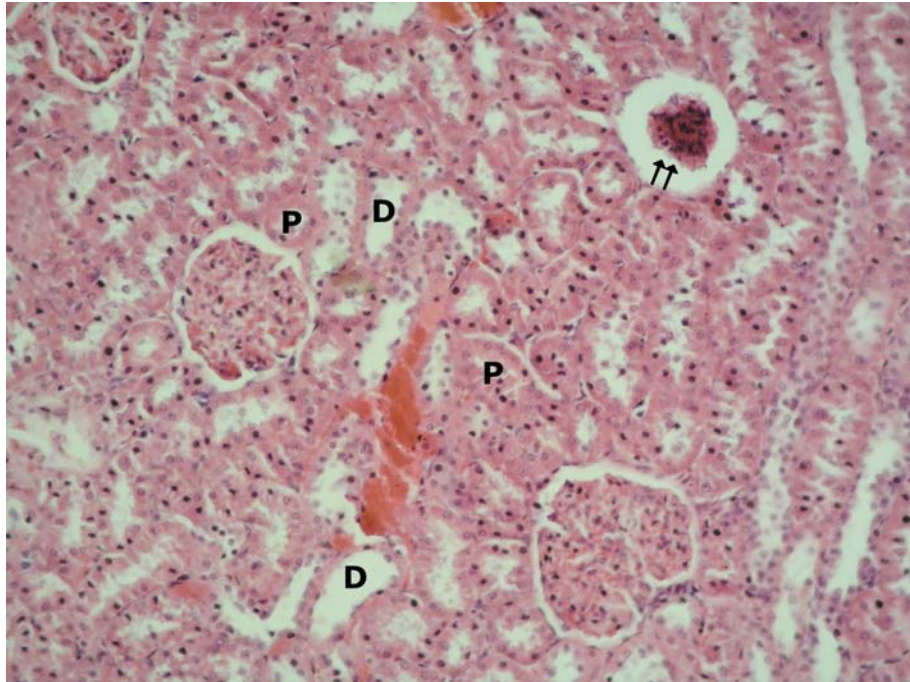
Resim 3.3. Metil paratyon muamelesinden 24 saat sonra ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı. G: Glomerulus, P: Proksimal kanal, D: Distal kanal



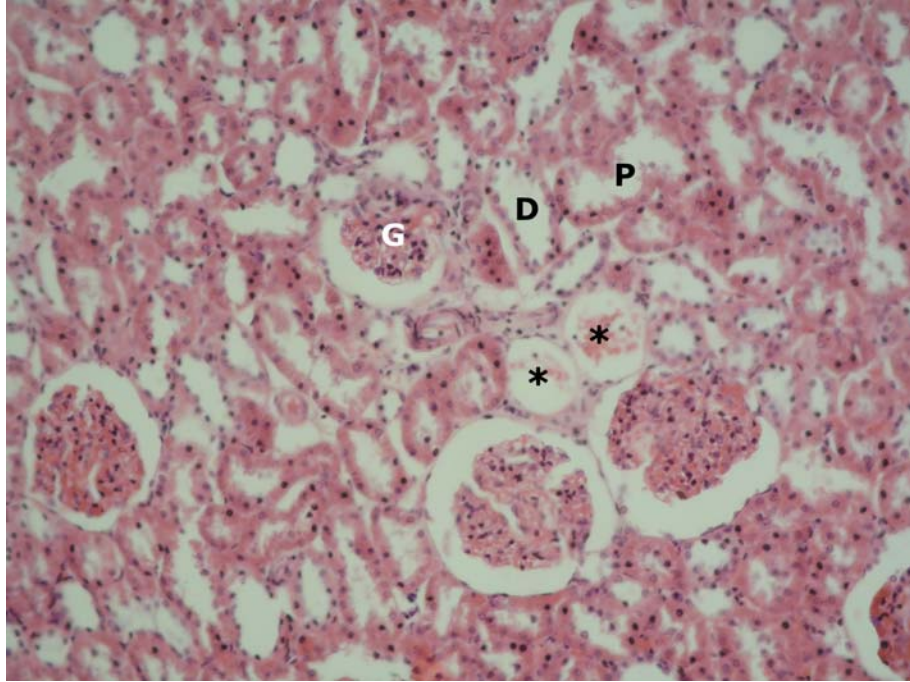
Resim 3.4. Vitamin C+vitamin E+metil paratyon muamelesinden 24 saat sonra ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı. G: Glomerulus, P: Proksimal kanal, D: Distal kanal



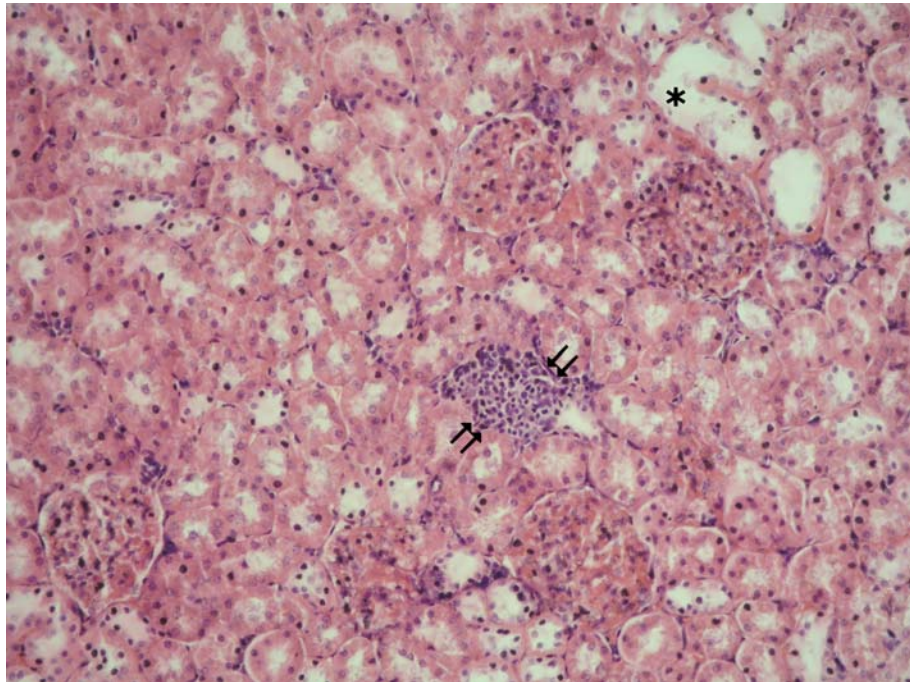
Resim 3.5. Metil paratyon muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda hücre infiltrasyonu (oklar) ve vasküler tıkanma(*).



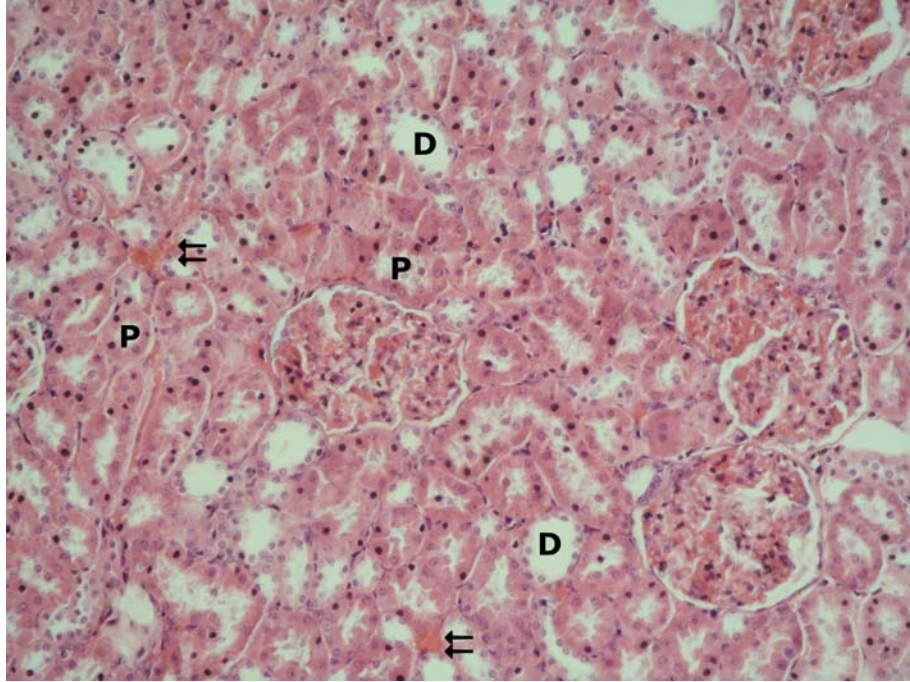
Resim 3.6 Metil paratyon muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda glomerular atrofi (oklar) P: Proksimal kanal, D: Distal kanal



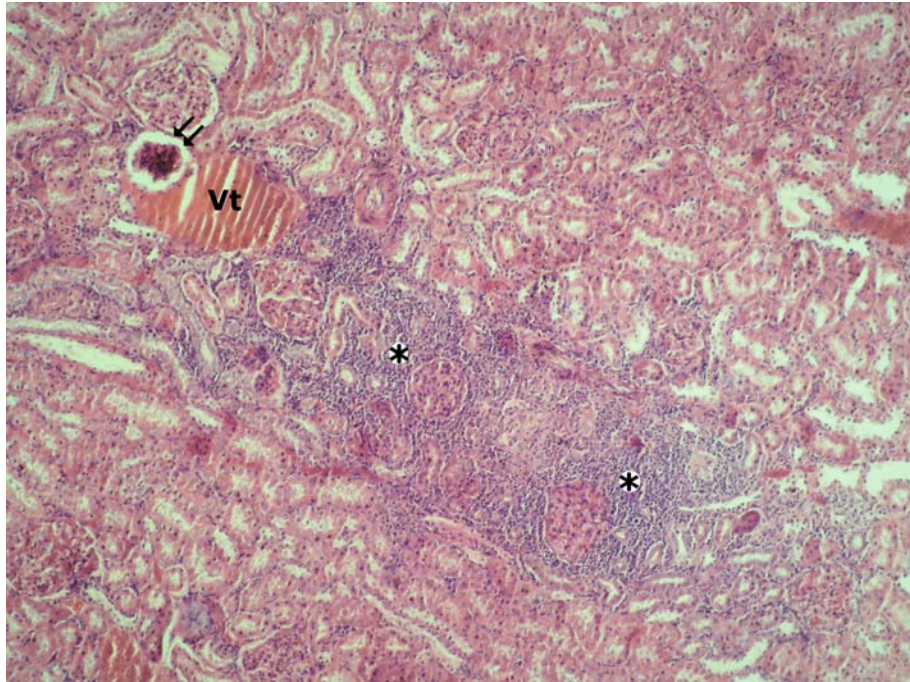
Resim 3.7. Metil paratyon muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda vasküler dilasyon (*) ve glomerular atrofi. G: Glomerulus, P: Proksimal kanal, D: Distal kanal



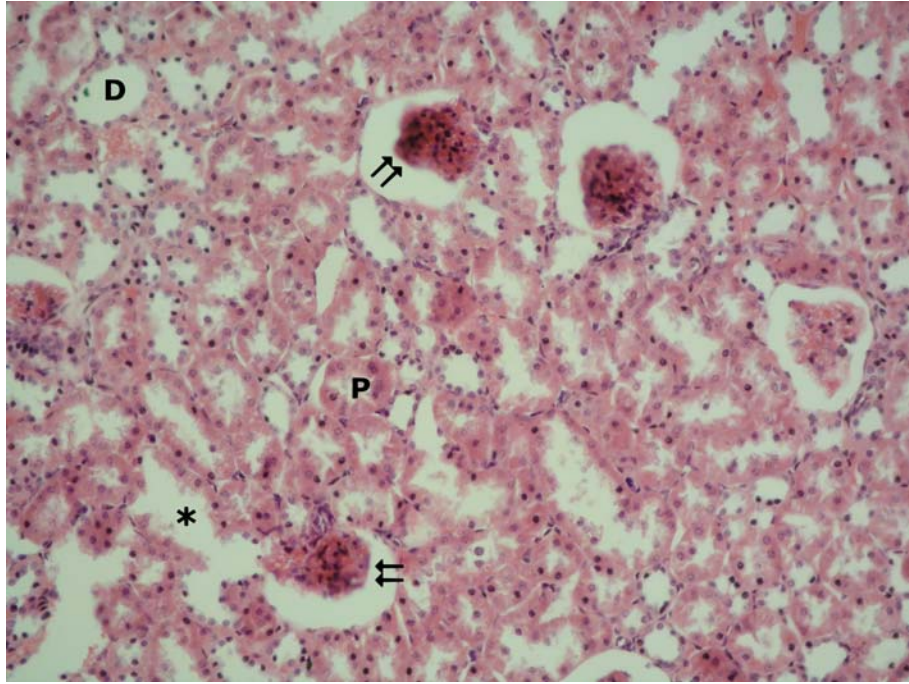
Resim 3.8. Vitamin C+vitamin E+metil paratyon muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda hücre infiltrasyonu (oklar) ve tübüler dejenerasyon (*).



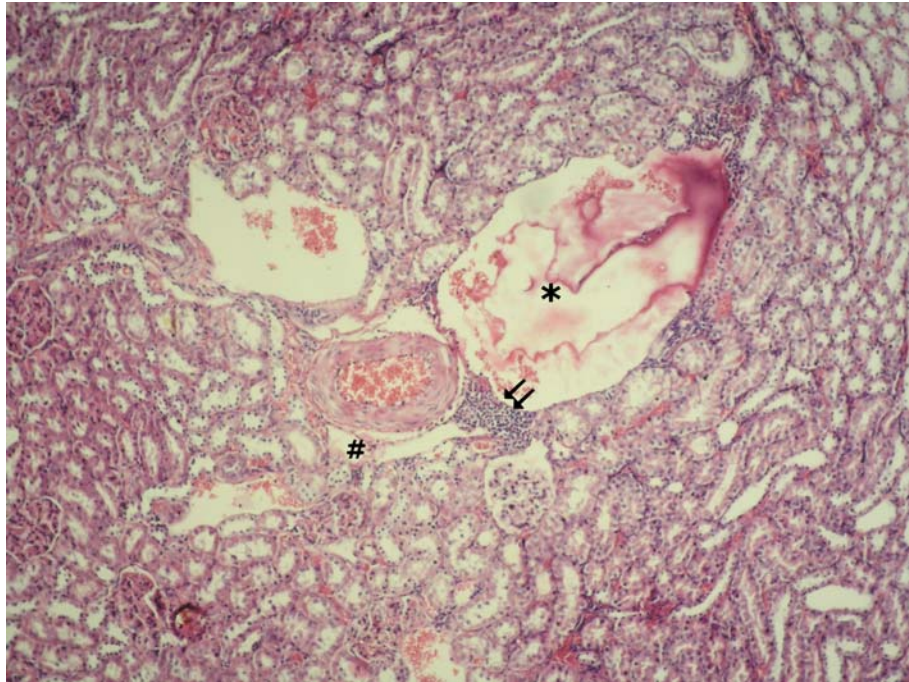
Resim 3.9. Vitamin C+vitamin E+metil paratyon muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda fokal kalsifikasyon (oklar). P: Proksimal kanal, D: Distal kanal



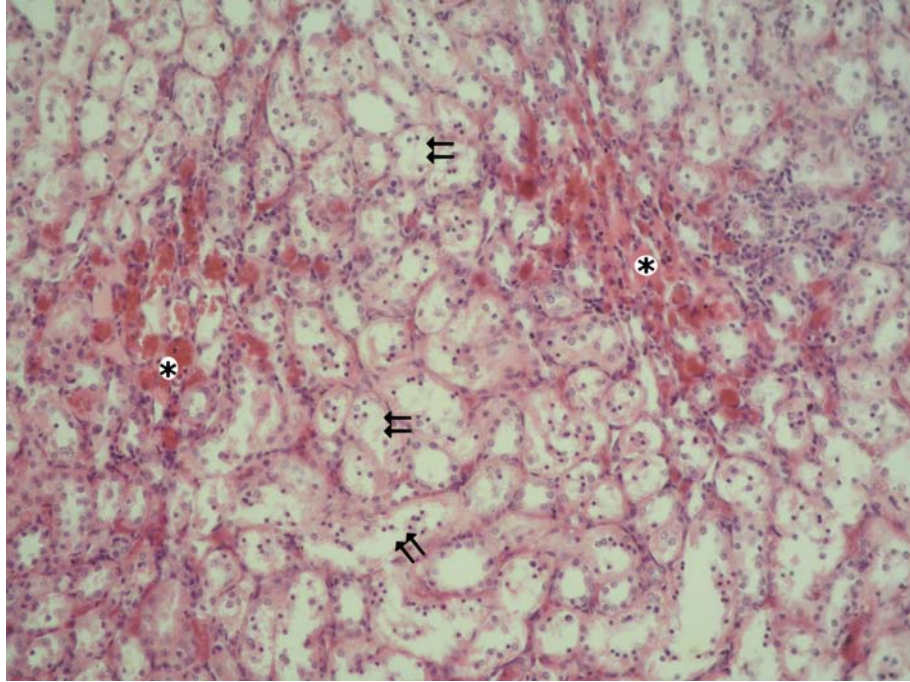
Resim 3.10. Metil paratyon muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda hücre infiltrasyonu (*), vasküler tıkanma (Vt) ve glomerular atrofi (oklar).



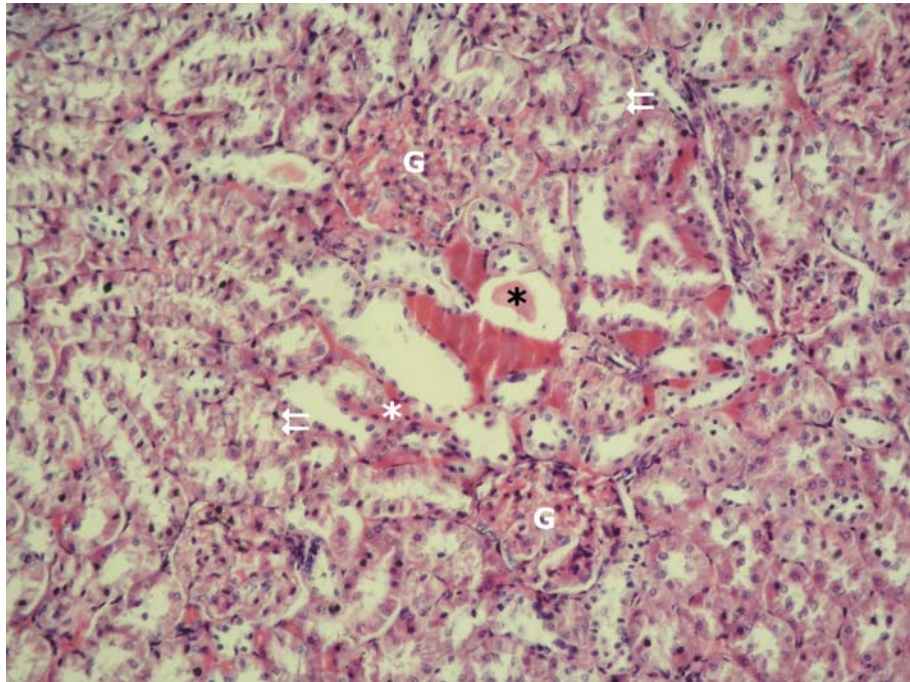
Resim 3.11. Metil paratyon muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda glomerular atrofi (oklar) ve tübüler dejenerasyon (*). P: Proksimal kanal, D: Distal kanal



Resim 3.12. Metil paratyon muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda nekrotik alanlar (*), hücre infiltrasyonu (oklar) ve ödem (#).



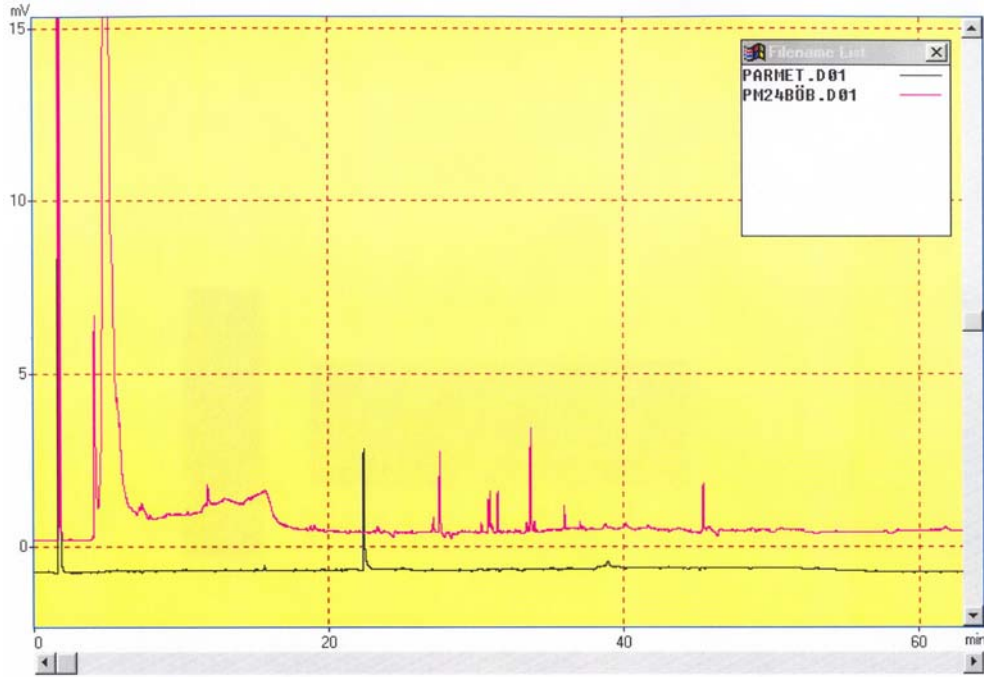
Resim 3.13. Vitamin C+vitamin E+metil paratyon muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda distrofik kalsifikasyon (*) ve tübüler dejenerasyon (oklar).



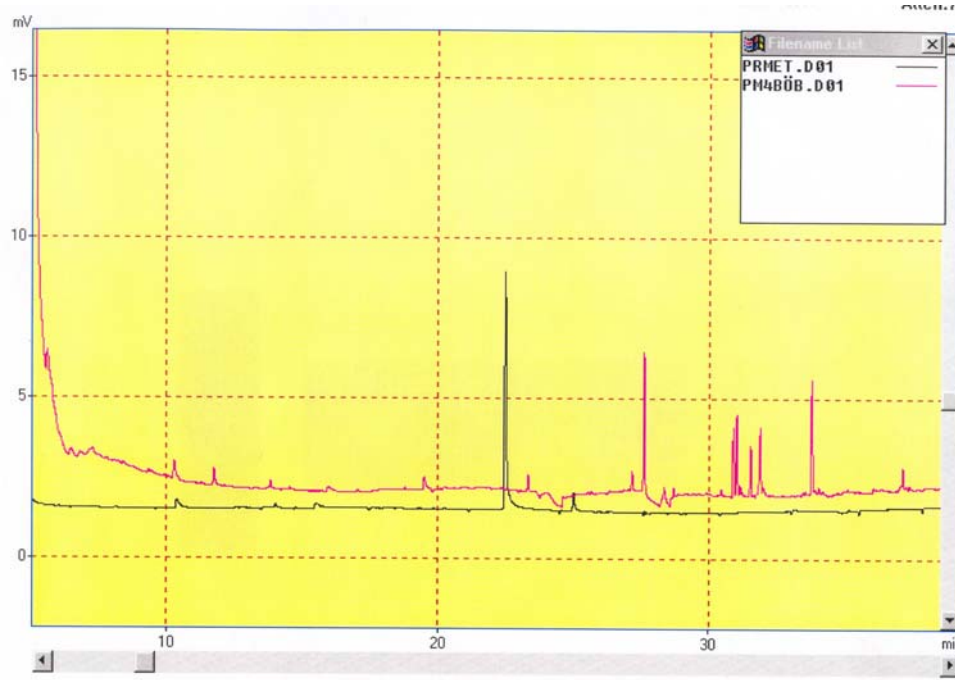
Resim 3.14. Vitamin C+vitamin E+metil paratyon muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda distrofik kalsifikasyon (*) ve tübüler dejenerasyon (oklar). G: Glomerulus

3.3. Böbrek Dokusunda Metil Paratyon Kalıntı Analizi

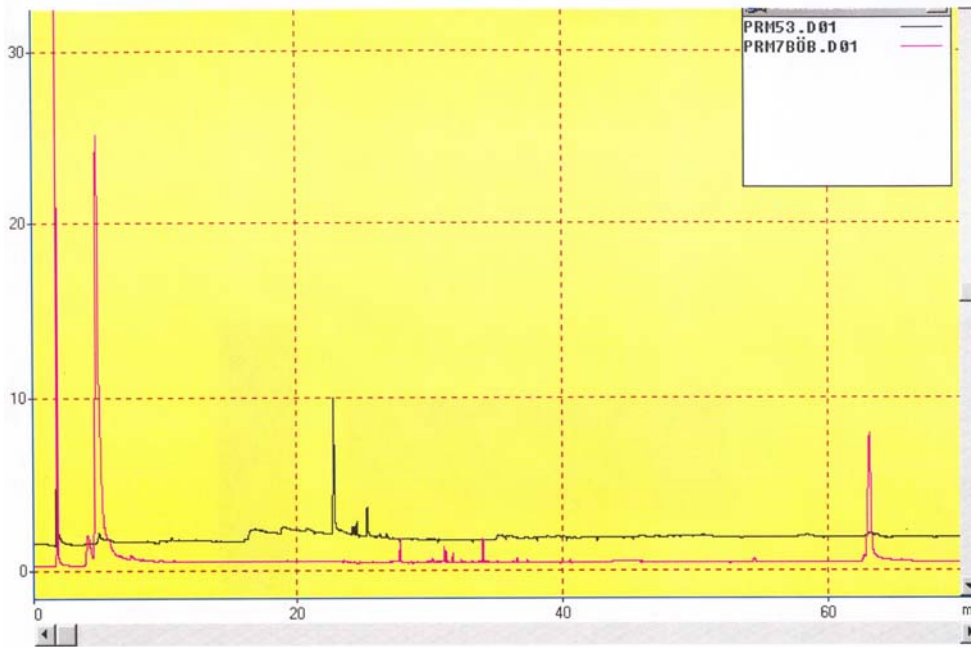
Gaz kromatografisinde yapılan pestisit kalıntı analizi sonucunda, ratlara metil paratyon uygulandıktan 24 saat, 4 ve 7 hafta sonra böbrek dokularında metil paratyonu gösteren herhangi bir işarete rastlanmadı. Metil paratyon standardı (siyah çizgi) her incelemede yaklaşık olarak 22. dakikada pik vermiştir (Şekil 3.1). Ancak muameleli dokularda 22. dakikada herhangi bir pik bulunamamıştır (Şekil 3. 1, Şekil 3.2, Şekil 3.3). Bununla beraber 7. haftada metil paratyon muamelesinden 3 saat sonra böbrek dokusunda pestisit kalıntısı arandığında yine herhangi bir kalıntı tespit edilemedi (Şekil 3. 4).



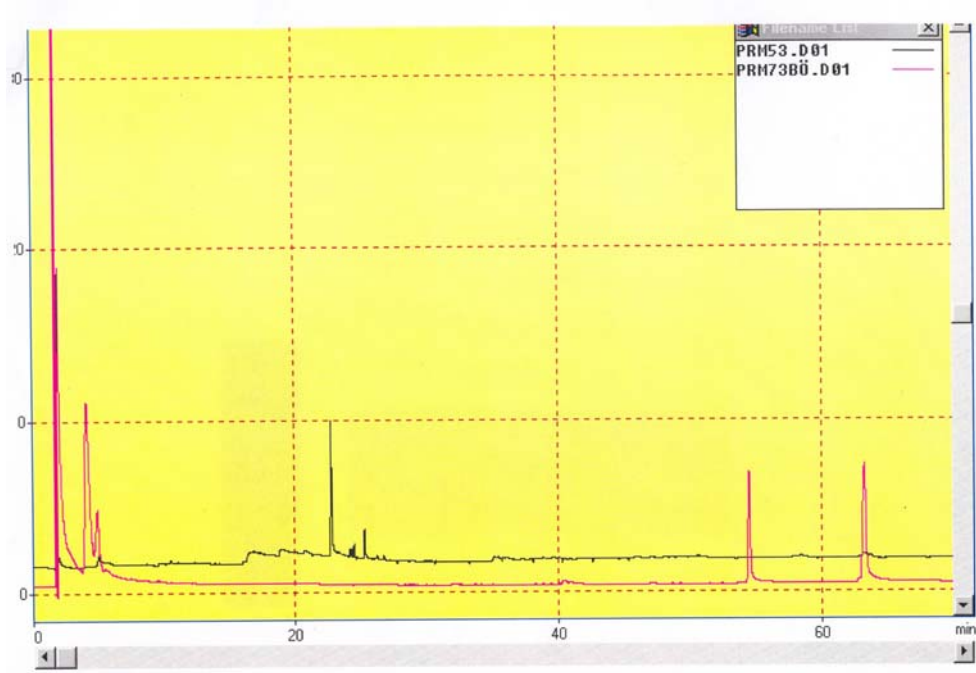
Şekil 3. 1. Metil paratyon muamelesinden 24 saat sonra ratların böbrek dokusunda gaz kromatografisi (GC) analiz grafiği (kırmızı çizgi), metil paratyon standardı (siyah çizgi).



Şekil 3. 2. Metil paratyon muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda gaz kromatografisi (GC) analiz grafiği (kırmızı çizgi), metil paratyon standardı (siyah çizgi).



Şekil 3. 3. Metil paratyon muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda gaz kromatografisi (GC) analiz grafiği (kırmızı çizgi), metil paratyon standardı (siyah çizgi).



Şekil 3. 4. Metil paratyon muamelesinden 7 hafta sonra ratların böbrek dokusunda gaz kromatografisi (GC) analiz grafiği (kırmızı çizgi), metil paratyon standardı (siyah çizgi). (Örnek metil paratyon muamelesinden 3 saat sonra alınmıştır).

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Metil paratyon renksiz, kokusuz, kristalize, erime noktası 35-36 °C, kaynama noktası 154 °C olan, suda çok güç çözünen, organik çözücülerde kolay çözünen bir maddedir. Oral yolla alındıktan sonra doku ve organlardaki seviyesi 1-2 saatte doruk değerine çıkar. Metil paratyonun toksik etkisinden karaciğerde metabolit haline getirilen metil paraokson sorumludur. Metil paratyon vücutta birikmez ve 24 saatte fenolik metabolitleri halinde idrarla atılır [Kaya ve ark., 2002]. Bu nedenle bu tez çalışmasında metil paratyon mısır yağında çözülerek ratlara uygulanmıştır.

Akut ve kronik çalışmalar metil paratyonun memelilere çok toksik olduğunu göstermiştir. Memeliler metil paratyonla oral, dermal ve inhalasyon yoluyla maruz kalmaktadır [Garcia ve ark., 2003]. Metil paratyon yalnız memelilere değil aynı zamanda balıklara, kuşlara ve hedef olmayan diğer omurgasızlara da toksik etki göstermektedir [Solecki ve ark., 1996; U.S EPA, 1999; Fanta ve ark., 2003]. Metil paratyonun oral LD₅₀ dozu erkek ratlarda 14 mg/kg, dişi ratlarda ise 24 mg/kg olarak tespit edilmiştir [Gains, 1960]. Institoris ve ark., [2004] 0.218 mg/kg ve 0.872 mg/kg metil paratyonu ratlara oral yolla uyguladıktan sonra ratlarda nörotoksik ve immünotoksik değişiklikler olduğunu ifade etmişlerdir. Bu tez çalışmasında da metil paratyon 1/50 LD₅₀ 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 metil paration ve vitamin C+vitamin E+metil paratyon 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 metil paratyonun akut (24 saat), subakut (4 hafta) ve subkronik (7 hafta) etkisi araştırılmıştır. Akut uygulamada vücut ve organ ağırlığında ve böbreğin histolojik yapısında değişiklik gözlenmemiştir. Metil paratyonun akut toksisitesi asetilkolinesterazın inhibisyonu sonucu ortaya çıkar. Bu tez çalışmasında asetilkolin esteraz ölçümü yapılmamıştır. Ancak metil paratyonun da diğer organofosfatlı insektisitler gibi asetilkolin esterazı inhibe ettiği bilinmektedir [Abu-Donia, 1994; Abu-Qare ve Abu-Donia, 2001]. Metil paratyon zehirlenmesi sonucu terleme, salgılarda artış, biradikardi, diyare, istek dışı kasılma ve koma görülebilir. Ölüm ise solunum yetmezliğine bağlı olarak gelişir [Davies ve ark., 1975; WHO, 1986].

Metil paratyon oral olarak deney hayvanlarına verildiğinde herhangi bir tümör oluşturmamıştır ya da kanser oluşturduğuna dair bir bilgiye rastlanmamıştır [WHO, 1993; IARC, 1983; US EPA 1986]. Ratlara 2 yıl boyunca 2 mg/kg metil paratyon oral olarak uygulanmış ve tümör insidansında bir artış olmadığı ifade edilmiştir. Ancak memeli somatik hücrelerinde in vivo ve in vitro yapılan çalışmalar metil paratyonun genotoksik etkisi olduğunu, kromozom anormalliklerini arttırdığını göstermiştir [Bartoli ve ark., 1991; Vijayaraghavan ve Nagarajan, 1994]. 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 metil paratyon muamelesinden 4 ve 7 hafta sonra ratların böbrek dokularında nekroz, infiltrasyon ve glomerular atrofi gözlemlendi. Bununla beraber yer yer fokal distrofik kalsifikasyon gözlemlendi. Bu patolojik bulgular metil paratiyona 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. Dokularda görülen distrofik kalsifikasyon ise kalsiyum mekanizmasının bozulduğunun ve dokunun nekroza doğru ilerlediğinin bir göstergesidir.

Metil paratyon böbrek dokusunda pestisit kalıntısına rastlanmamıştır. Metil paratyonun en önemli özelliklerinden biri vücutta birikmemesidir. Çok çabuk karaciğerde metabolitlerine ayrılır ve yaklaşık 24 saat içinde idrar ve feçes yoluyla vücuttan atılır. Eğer idrarda metil paratyonun metabolitleri aranmış olsaydı, büyük oranda metabolitlere rastlanabileceği düşünülmektedir.

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., 2004a]. 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+metil paratyon uygulanmış ratların böbrek dokularında da histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. Ancak metil paratyon uygulanmış grubun böbrek dokusu ile karşılaştırıldığında hasarın daha az olduğu dikkati çekmektedir.

Bu tez çalışmasına göre metil paratyon böbrek dokusunda ciddi patolojik değişikliklere ve ratların vücut ve organ ağırlıklarında azalmaya sebep olmuştur. Vitamin C ve vitamin E, metil paratyonla 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 metil paratyonun sebep olduğu hasarı tam olarak koruyamadığı, ancak azalttığı söylenebilir.

KAYNAKLAR

Abou-Donia, M.B., "Organophosphorous pesticides. In: Chang, L.W., Dyer, R.S., (Eds.), Handbook of neurotoxicity. **Marcel Dekker**, New York", 419-473 (1994).

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).

Abu-Qare, A.W., Abdel-Rahman, A.A., Ahmad, H., Kishk, A.M. And Abou-Donia, M.B., "Absorption, distribution, metabolism and excretion of daily oral doses of [^{14}C]methyl parathion in hens", **Toxicol. Lett.**, 125 (1-3): 1-10 (2001).

Abu-Qare, A.W., Abdel-Rahman, A.A., Kishk, A.M. And Abou-Donia, M.B., "Placental transfer and pharmacokinetics of a single dermal dose of [^{14}C] methyl parathion in rats", **Toxicol. Sci.**, 53: 5-12 (2000).

Adham, K.G., Khairalla, A., Abu-Shabana, M., Addel-Mguis, N. And Abd El-Mmoneim, A., "Environmental stress in Lake Maryut and physiological response of *Tilapia zilli*", **Gerv. J. Environ. Sci. Health A.**, 32: 2585-2598 (1997).

Aldana, L., De Mejia, E.G., Craigmill, A., Tsutsumi, V., Armendariz-Borunda, J., Panduro, A. And Rincon, A.R., "Cypermethrin increases apo A-1 and apo B mRNA but not hyperlipidemia in rats", **Toxicol. Lett.**, 95: 31-39 (1998).

Altuntas, I. And Delibas, 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 Press**, New York 1033 : 565-623 (1991).

Bagchi, D., Bagchi, M., Hassoun, E.A. And Stohs, S.J., "In vitro and in vivo generation of reactive oxygen species, DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides", **Toxicology**, 104 (1-3): 129-140 (1995).

Bartoli, S., Bonora, B., Colacci, A., Niero, A. And Grilli, S., "DNA damaging activity of methyl parathion", **Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.**, 71: 209-218 (1991).

Benke, G.M. And Murphy, S.D., "The influence of age on the toxicity and metabolism of methyl parathion and parathion in male and female rats", **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 31: 254-269 (1975).

Betrosian, A., Balla, M., Kafiri, M., Kofinas, G., Marki, R. And Kakouri, A., "Multiple systems organ failure from organophosphate poisoning", **J. Toxicol. Clin. Toxicol.**, 33 (3): 257-260 (1995).

Biri, H., Öztürk H.S., Büyükoçak, S., Kaçmaz, M., Çimen, M.Y., Unal, D., Birey, M., Bozkirli, I. And Durak, I., "Antioxidant defense potential of rabbit renal tissues after ESWL: Protective effects of antioxidant vitamins", **Nephron.**, 79 (2): 181-185 (1998).

Blasiak, J. And Kowalik, J., "Effect of paraoxon-methyl and parathion-methyl on DNA in human lymphocytes and protective action of vitamin C", **Pes. Sci.**, 55: 1182-1186 (1999).

Blasiak, J., "Inhibition of erythrocyte membrane (Ca²⁺+Mg²⁺)-ATPase by the organophosphorus insecticides parathion and methyl parathion" **Comp. Biochem. Physiol.**, 110: 119-125 (1995).

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).

Campisi, A., Di Giacomo, C., Russo, A., Sorrenti, V., Vanella, G., Acquaviva, R., Li Volti, G. And Vanella, A., "Antioxidant system in rat lens as a function of age: effect of chronic administration of vitamin E and ascorbate", **Aging (Milano)**, 11 (1): 39-43 (1999).

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 (39): 479-480 (1993).

Chung, M.K., Kim, J.C. And Han, S.S., "Developmental toxicity of flupyrzofos, anew organophosphate insecticide, in rats", **Food Chem. Toxicol.**, 40: 723-729 (2002).

Davies, J.E., Barquet, A., Freed, V.H., Hague, R., Morgade, C., Sonneborn, R.E. And Vaclaves, C., "Human pesticide poisonings by a fat-soluble organophosphate insecticide", **Arc. Environ. Health.**, 608-613 (1975).

Dere, E., Bakır, S. And Atalay, A., “Malathion’un fare karaciğer böbrek ve ince bağırsak alkale fosfataz aktivitesi üzerine etkisi”, **Tr. J. of Zoology**, 23 (2): 709-713 (1999).

Dhondup, P. And Kaliwal B.B., “Inhibition of ovarian compensatory hypertrophy by the administration of methyl parathion in hemicastrated albino rats”, **Reprod. Toxicol.**, 11 (1):77-84 (1997).

Dwivedi, P.D., Das, M. And Khanna, S.K., “Role of cytochrome P-450 in quinalphos toxicity: Effect on hepatic and brain antioxidant enzymes in rats”, **Food Chem. Toxicol.**, 36: 437-444 (1998).

Fanta, E., Rios, F.S.A., Romao, S., Vianna, A.C.C. And Freiburger, S., “Histopathology of the fish *Corydoras paleatus* contaminated with sublethal levels of organophosphorus in water and food”, **Ecotox. Environ. Safe.**, 54: 119-130 (2003).

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

Gains, T.B., “The acute toxicity of pesticides to rats”, **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 2: 88-99 (1960).

Garcia, S.J., Abu-Qare, A.W., Meeker-O’Connell, W.A., Borton, A.J. And Abou-Donia, M.B., Methyl Parathion: A review of health effects. **J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.**, 6: 185-210 (2003).

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).

Gey K.F., “Prospects for the prevention of radical disease, regarding cancer and cardiovascular disease”, **Br. Med. Bull.**, 49 (3): 679-699 (1993).

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”, **S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi.**, 10 (2): 21-23 (2003).

Guest, J.A., Copley. M.P. And Homernic, K.L., “Carcinogenic effects of pesticides”, **Pharmacol.**, 71(3): 387-390 (1991).

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 (2000).

Gupta, J. And Data, C., "Effects of malathion on antioxidant defence system in human fetus-An in vitro study", **Ind. J. Exp. Biol.**, 352-354 (1992).

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).

Handy, R.D., Abd-El Samei, H.A., Bayomy, M.F.F., Mahran, A.M., Abdeen, A.M. And El-Elaimy, E.A., "Chronic diazinon exposure: pathologies of spleen, thymus, blood cells, and lymph nodes are modulated by dietary protein or lipid in the mouse", **Toxicology**, 172: 13-34 (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 on the toxicity of anilofos in male rats: a biochemical interaction study", **Toxicology**, 185: 1-8 (2003).

Hyde, W., Kiesey, J., Ross, P.F. And Stahr, H.M., "Analytical toxicology methods manual", Edited by, Stahr, H.M., **Iowa State University Press**, Ames, Iowa, 102-105 (1977).

IARC, "Methyl parathion", In: **Miscellaneous pesticides**, Lyon, International Agency for Research on Cancer, (IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, 30: 131-152 (1983).

Institoris, L., Papp, A., Siroki, O. And Banerjee, B.D., "Comparative investigation of behavioral, neurotoxicological, and immunotoxicological indices in detection of subacute combined exposure with methyl parathion and propoxur in rats", **Ecotox. Environ. Safe.**, 57: 270-277 (2004).

Jeong, S.H., Kim, B.Y., Kang, H.G., Ku, H.O. And Cho, J.H., "Effect of chlorpyrifos-methyl on steroid and thyroid hormones in rat F0- and F1-generations", **Toxicology**, 220 (2-3): 189-202 (2006).

Jialal, I. And Fuller C.J., "Oxidized LDL and antioxidants", **Clin. Cardiol.**, 16: 1-9 (1993).

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).

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).

Karalliadde, L. And Senanayake, N., "Organophosphorus insecticide poisoning", **Journal of the International Federation of Clinical Chemistry**, 11: 1-9 (1999).

Karmakar, R., And Chatterjee, M., "Cadmium-induced time-dependent oxidative stress in liver of mice: a correlation with kidney", **Environ. Toxicol. Phar.**, 6: 201-207 (1998).

Kaya, S., Pirinçci, İ. Ve Bilgili, A., "Veteriner hekimliğinde toksikoloji", **Medisan Yayınevi**, 925, (2002).

Kılınç, I., Altuntaş, I., Kaptanağası, M., Doğuç D., Mollaoğlu, H., Ve Kaleli, S., "Chlorpyrifos-ethyl'in rat plazmasında in vivo lipoperoksidatif etkisi ile melatonin ve vitamin C+vitamin E'nin koruyucu etkilerinin araştırılması", **S.D. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi**, 10 (2): 24-28 (2003).

Liu, P., Song, X., Yuan, W., Wen, W., Wu, X., Li, J. and Chen, X., "Effects of cypermethrin and methyl parathion mixture on hormone levels and immune function in Wistar rats", **Arch. Toxicol.**, in press, (2006)

Lunec, J. And Blake, D., "Oxygen Free Radicals: Their relevance to disease processes", In: Cohen, R.D., Lewis, B., Albert, K.G.M.M. The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease, **Bailliere Tindall**, London", 189-212 (1990).

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).

Ma, T., Kramer, R.E., Baker, R.C., Fan, L.W. And Ho, I.K., "Effects of chronic dermal exposure to nonlethal doses of methyl parathion on brain regional acetylcholinesterase and muscarinic cholinergic receptors in female rats", **J. Neurosci. Res.**, 71: 138-145 (2003).

Maitra, S. K. And Sarkar, R., "Influence of methyl parathion on gametogenic and acetylcholinesterase activity in the testis of whitethroated munia (*Lonchura malabarica*)", **Arch. Environ. Contam. Toxicol.**, 30: 384-389 (1996).

Makhija, S. And Pauer, S., "Oral intoxication of insecticides and hepatic mixed function oxidase system in rats", **Indian J Exp. Biol.**, 15: 290-293 (1977).

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

Mayes, P.A., "Structure and Function of the Water-soluble Vitamins", In: Murray R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., Harper's Biochemistry. 23. ed. **Lange Medical Publication**, London, 573-587 (1993).

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).

Narayana, K., Prashanthi, N., Nayanatara, A., Kumar, H.H.C., Abhilash, K. And Bairy, K.L., "Effects of methyl parathion (o,o-dimethyl o-4-nitrophenyl phosphorothioate) on sperm morphology and sperm count, but not fertility, are associated with decreased ascorbic acid level in the testis", **Mutat. Res.**, 588: 28-34 (2005).

Neishabouri, E.Z., Hassan, Z.M., Azizi, E. And Ostad, S.N., "Evaluation of immunotoxicity induced by diazinon in C57bl/6 mice", **Toxicology**, 196: 173-179 (2004).

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).

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).

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

Rehner, T.A., Kolbo, J.R., Trump, R., Smith, C. And Reid, D., “Depression among victims of South Mississippi’s methyl parathion disaster”, **Health Social Work.**, 25 (1): 33-39 (2000).

Rodrigo, L., Hernandez, A.F., Lopez-Caballero, J.J., Gil, F. And Pla, A., “Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraoxonase in rat liver, kidney, lung and brain tissue. implications for its physiological role”, **Chem-Biol. Interact.**, 137: 123-137 (2001).

Ruckart, P.Z., Kakolewski, K., Bove, F.J. And Kaye, W.E., “Long-term neurobehavioral health effects of methyl parathion exposure in children in Mississippi and Ohio”, **Environmental Health Perspectives**, 112(1): 46-51 (2004).

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

Singh, S.K. And Pandey, R.S., “Toxicity of endosulfan on kidney of male rats in relation to drug metabolizing enzymes and microsomal lipid peroxidation”, **Indian J. Exp. Biol.**, 27: 725-728 (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”, **Pestic. Biochem. Phys.**, (2006).

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).

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

Sulak, O., Altuntaş, I., Karahan, N., Yıldırım, B., Aktürk, O., Yılmaz, H.Y. And Delibaş, N., “Nephrotoxicity in rats induced by organophosphate insecticide methidathion and ameliorating effects of vitamins E and C”, **Pestic. Biochem. Phys.**, 83: 21-28 (2005).

Sultatos, L.G., “Mammalian toxicology of organophosphorus pesticides”, **J. Toxicol. Env. Health.**, 43: 271-289 (1994).

Tamura, H., Maness, S.C., Dorman, D.C., Gray, L.E., And Gaido, K.W., “Androgen receptor antagonism by the organophosphate insecticide fenitrothion”, **Toxicol. Sci.**, 60: 56-62 (2001).

Tos-Luty, S., Latuszynska, J., Halliop J., Tochman, A., Obuchowska D., Przylepa E., Korczak E. And Bychawski E., "Toxicity of dermally absorbed dichlorvos in rat", **Ann. Agric. Environ. Med.**, 5: 57-64 (1998).

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).

U.S. Environmental Protection Agency, "Pesticide fact sheet: Methyl parathion", 5407FS-B7-151, PB 87-155255, Washington, DC: U.S.EPA (1986).

U.S. Environmental Protection Agency, "Methyl parathion risk management decision", Washington, DC: Office of Pesticides Program, August 10 (1999).

Ündeğer, Ü., Institoris, L., Siroki, O., Nehez, M. And Desi, I., "Simultaneous geno- and immunotoxicological investigations for early detection of organophosphate toxicity in rats", **Ecotox. Environ. Safe.**, 45: 43-48 (2000).

Vijayaraghavan, M. and Nararaja, B., "Mutagenic potential of acute exposure to organophosphate and organochlorine compounds", **Mutat. Res.**, 321: 103-111 (1994).

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

Vural, N., "Toksikoloji", **Ankara Üniv. Eczacılık Fakültesi Yayınları**, Ankara, 73: 659 (1996).

WHO, "Organophosphorus insecticides: A general introduction", **Environmental Healty Criteria**, 63: (1986).

WHO, "Environmental Health Criteria: Methyl parathion", **IPCS**, Geneva, 244 (1993).

Yavuz, T., Altuntaş, I., Delibaş, N., Yıldırım, B., Candır, O., Cora, A., Karahan, N., İbrişim, E. And Kutsal, A., "Cardiotoxicity in rat induced by methidathion and ameliorating effect of vitamins E and C", **Hum. Exp. Toxicol.**, 23: 323-329 (2004a).

Yavuz, T., Delibaş, N., Yıldırım, B., Altuntaş, I., Candır, O., Cora, A., Karaman, 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 (2004b).

Yavuz, T., Delibaş N., Yıldırım, B., Altuntaş, I., Candır, O., Cora, A., Karahan, N., Ibrişim, E., And Kutsal, A., “Vascular wall damage in rats induced by organophosphorus insecticide methidathion”, **Toxicol. Lett.**, 155 (1): 59-64 (2005).

Zaahkoug, S.A.M., Helal, E.G.E., Abd-Rabo, T.E.I. And Rashed S.Z.A., “Carbamate toxicity and protective effect of vit. A and vit. E on some biochemical aspects of male albino rats”, **Egypt. J. Hosp. Med.**, 1: 60-77 (2000).

Zendzian, R.P., “Pesticide residue on/in the Washed skin and its potential contribution to dermal toxicity”, **J. Appl. Toxicol.**, 23: 121-136 (2003).

Zeren, O., Dikmen, N., Kumbur, H. And Taga, S., “İçel İlinde Tarımsal Kesimde Çalışan Bazı Kişilerin Plazmalarında Kolinesteraz Aktivite Değişiminin Araştırılması”, **Turk J. Entomol.**, 22: 199-205 (1998).

ÖZGEÇMİŞ**Kişisel Bilgiler**

Soyadı, adı : YILDIRIM, Murat
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 27.08.1971 Ankara
Medeni hali : Evli
Telefon : 0 (312) 435 56 80
e-mail : yildirimmrt@yahoo.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Lisans	Ankara Üniversitesi/ Biyoloj Bölümü	1993
Lise	Kurtuluş Lisesi	1988

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
1997-2006	S.B.Hıfzıssıhha Ens.	Biyolog

Yabancı Dil

İngilizce