



T. C.

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GEBELİK ESNASINDA DİAZİNON'A MARUZ KALAN GEBE RATLARIN  
YENİDOĞAN YAVRULARININ AKCİĞER DOKUSUNDA OLUŞAN MORFOLOJİK  
DEĞİŞİKLİKLER VE BU DEĞİŞİKLİKLERE KAFEİK ASİT FENETİL ESTER  
(CAPE)'İN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI.**

**SEYHAN ÇANKAYA**

**TIP-ANATOMİ  
ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. OSMAN SULAK**

**2008-İSPARTA**

T. C.

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GEBELİK ESNASINDA DİAZİNON'A MARUZ KALAN GEBE RATLARIN  
YENİDOĞAN YAVRULARININ AKCİĞER DOKUSUNDA OLUŞAN MORFOLOJİK  
DEĞİŞİKLİKLER VE BU DEĞİŞİKLİKLERE KAFEİK ASİT FENETİL ESTER  
(CAPE)'İN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI.

SEYHAN ÇANKAYA

TIP-ANATOMİ  
ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. OSMAN SULAK

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından  
1437 Proje numarası ile desteklenmiştir.

2008-İSPARTA

**KABUL VE ONAY**

**Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;**

**Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Anatomi ( Tıp ) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.**

**Tez Savunma Tarihi: 29/ 04/2008**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. OSMAN SULAK  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anatomi Anabilim Dalı**

**Üye : Prof. Dr. M. Ali MALAS  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anatomi Anabilim Dalı**

**Üye : Doç. Dr. OSMAN SULAK  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anatomi Anabilim Dalı**

**Üye : Doç. Dr. Meral ÖNCÜ  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı**

**Onay : Bu yüksek lisans tezi Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri  
üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.**

**Prof. Dr. Halis KÖYLÜ  
Enstitü Müdürü**

## ÖNSÖZ

**Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan laboratuvarı'ndan elde edilen 30 adet dişi rat kullanılmıştır. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi etik kurul onayı alınmıştır.**

**Çalışma gebelikte bir organofosfat olan diazinon'a maruz kalan gebe ratların yenidoğan yavrularının akciğer dokusunda oluşan morfolojik değişiklikler ve bu değişiklikler kafeik asit fenetil ester'in iyileştirici etkilerini araştırmak amacı ile yapılmıştır. Çalışmadaki bulguların gebelikte diazinon'a maruz kalan gebelerin yenidoğanlarının akciğerlerinde oluşabilecek patolojilerin teşhis ve tedavisine katkıda bulunabileceğini ümit etmekteyiz.**

**Çalışmamın her aşamasında bilgi ve desteğini aldığım tez danışmanım Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Osman Sulak'a ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof . Dr. M. Ali MALAS'a teşekkür ederim.**

**Çalışmamın deney aşamasında yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Gülnur Özgüner'e,**

**Yine çalışmamın farklı aşamalarındaki değerli yardımları için Arş. Gör. E.Hilal Evcil ve Arş. Gör. Neslihan Cankara, Arş. Gör. Dilek Bayram'a,**

**Ve çalışmam süresince destek ve yardımları ile her zaman yanımda olan AİLEME teşekkür ederim.**

**İÇİNDEKİLER**

<b>Kabul ve Onay</b>	
<b>Önsöz</b>	<b>i</b>
<b>İçindekiler</b>	<b>ii</b>
<b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>	<b>iii</b>
<b>Şekiller Dizini</b>	<b>iv</b>
<b>Çizelgeler Dizini</b>	<b>v</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>5</b>
<b>2.1. Pestisitler</b>	<b>5</b>
2.1.1. Türkiyed'e Pestisit Kullanımı	7
2.1.2. Isparta da Pestisit Kullanımı	7
2.1.3. Pestisitlerin İnsan Sağlığına Etkileri	8
2.1.4. Pestisit Toksisitesi	9
<b>2.2. Organofosfatlar</b>	<b>12</b>
2.2.1. Organofosfatların Akut Toksik Etkileri	12
2.2.2. Organofosfatların Kronik Toksik Etkileri	13
2.2.3. Organofosfatların Gelişime Olan Etkisi	15
2.2.4. Organofosfatların Kansere Oluşumuna Etkisi	18
2.2.5. Organofosfatların Nörotoksisite Etkisi	18
2.2.6. Organofosfatların İmmün Sistemin Üzerine Etkisi	19
2.2.7. Organofosfatların Diğer Sistemlere Ait Belirtiler	19
2.2.8. Organofosfatların İnsan Yiyeceklerindeki Kalıntıları	20
<b>2.3. Diazinon</b>	<b>20</b>
<b>2.4. CAPE</b>	<b>22</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>24</b>
3.1. Deney Grupları	24
3.2. Histolojik Doku Takibi	26
3.3. İstatistiksel Analiz	27
<b>4. BULGULAR</b>	<b>28</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>39</b>
<b>ÖZET</b>	<b>43</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>44</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>45</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AD</b>	<b>Amfizematöz değişiklikler</b>
<b>AH</b>	<b>Alveolar hemoraji</b>
<b>ALP</b>	<b>Alkalin fosfataz</b>
<b>ALT</b>	<b>Alanin aminotransferaz</b>
<b>AST</b>	<b>Aaspartat aminotransferaz</b>
<b>BH</b>	<b>Bronşolar hemoraji</b>
<b>CAPE</b>	<b>Caffeic acid phenetyl ester</b>
<b>ChE</b>	<b>Asetilkolinesteraz</b>
<b>DDT</b>	<b>Diklorodifeniltikoloetan</b>
<b>GGT</b>	<b>Glutamyltransferaz</b>
<b>HDL-C</b>	<b>High-density lipoprotein cholesterol</b>
<b>II</b>	<b>Intraparankimal infiltrasyon</b>
<b>LDH</b>	<b>Laktat dehidrogenaz</b>
<b>LDL-C</b>	<b>Low-density lipoprotein cholesterol</b>
<b>LPO</b>	<b>Lipid peroksidasyon</b>
<b>MDA</b>	<b>Malandialdehit</b>
<b>NHL</b>	<b>Non-Hodgın's Lenfoma</b>
<b>PI</b>	<b>Peribronşial inflamasyon</b>
<b>SOD</b>	<b>Superoksid dismutaz</b>
<b>VT</b>	<b>Vasküler Trombosis</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 (A). Grup 1: Kontrol grubu normal akciğer dokusu.....	32
Şekil 2 (B). Grup 2: Gebeliğin 14-18. gününde Diazinon verilen grub.....	33
Şekil 3 (C) Grup 2: Gebeliğin 14-18. gününde Diazinon verilen grub.....	34
Şekil 4 (D). Grup 2: Gebeliğin 14-18. gününde Diazinon verilen grub.....	35
Şekil 5 (E). Grup 2: Gebeliğin 14-18. gününde Diazinon verilen grub.....	36
Şekil 6 (F1,F2). Grup 3: Gebeliğin ilk 14-18 gününde Diazinon+ CAPE verilen grub.....	37

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Deney planı.....	25
<b>Tablo 2.</b> Gebelik dönemi sonunda doğum yapan anne rat ve yavru sayıları.....	28
<b>Tablo 3.</b> Gebe ratların gebelik dönemi sonunda aldıkları kiloların ortalamaları ve standart sapmaları.....	28
<b>Tablo 4.</b> Yavruların ağırlıklarının ortalamaları ve standart sapmaları.....	29
<b>Tablo 5.</b> Oluşan İntraparankimal inflamatuvar infiltrasyon seviyelerinin skorları.....	30
<b>Tablo 6.</b> Oluşan Alveolar ve bronşiyolar hemoraji seviyelerinin skorları.....	30
<b>Tablo 7.</b> Oluşan İntraparankimal vasküler konjesyon ve trombosis seviyelerinin skorları.....	31
<b>Tablo 8.</b> Oluşan Amfizematöz değişiklikler seviyelerinin skorları.....	31
<b>Tablo 9.</b> Akciğer dokusunda oluşan İntraparankimal İnflamatuvar İnfiltrasyonda, Alveolar ve Bronşiyolar Hemoraji’de, İntraparankimal Vasküler Konjesyon ve Trombosis, Amfizematöz değişiklik seviyelerinin gruptaki ortalama değerleri ve standart sapmaları.....	38



## 1. GİRİŞ

Pestisit, bitki veya hayvanlardaki herhangi bir zararlının kontrolünde ya da önlenmesinde kullanılan madde yada maddelerin karışımıdır. Pestisitler, ürünü hastalıklardan, böceklerden, yabancı otlardan ve diğer zararlıların olumsuz etkilerinden koruyarak verim ve kaliteyi güvence altına almayı amaçlayan tarımsal savaşta çok önemli bir yer tutmaktadır (1).

Pestisit deyimi, insektisit (böcek öldürücü), herbisit (yabani ot öldürücü), fungusit (küf öldürücü), rodentisit (kemirgen öldürücü) vb. şeklinde sınıflandırılan kimyasal maddelerin tümünü kapsamaktadır. Pestisitlerin kullanımı çok eski tarihlere dayanmaktadır. M.Ö. 1500'lere ait bir papirüs üzerinde bit, pire ve eşek arılarına karşı insektisitlerin hazırlanışına dair kayıtlar bulunmuştur. 19.yy'da tarımsal zararlılara karşı inorganik pestisitler kullanılmış, 1940'lardan sonra pestisit üretiminde organik kimyadan faydalanılmış, dikloro difenol trikloroethan (DDT) ve diğer iyi bilinen insektisit ve herbisitler keşfedilmiştir (1).

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de tarımsal verimin artırılabilmesi için istenmeyen bitkiler ve böceklerle, bitki hastalıklarıyla savaşım zorunluluğu vardır. Bu nedenlerle de pestisit gibi kimyasal maddelerin ülkemizde kullanılması yoluna gidilmiştir (2).

Pestisitler gaz, toz ve sıvı olarak; serpmeye, yakından püskürtme, dumanlama ve uçak ile havadan bitkilere uygulanmaktadır. Pestisitlerin havadan püskürtülerek uygulanması sırasında bir kısmı dağılarak kaybolurken, diğer kısmı ise bitki üzerinde ve toprak yüzeyinde kalmaktadır. Havaya karışan pestisit rüzgarlarla taşınabilir; sis veya kar yağışıyla tekrar yeryüzüne dönebilir. Bu yolla hedef olmayan diğer organizma ve bitkilere ulaşan pestisit, bunlarda kalıntı ve toksiteye neden olabilir (1,2).

Pestisitler amaçlanan hedefleri dışında çevreye yayılarak, çevre kirliliğine ve doğal hayatın bozulmasına, içilen suda, yenilen meyve ve sebzelerde kalıntılar

oluşturarak, insan sağlığına toksik yönde zararlı etkiler göstermektedir. Dünyada her yıl kayıt altına alınabilen 3 milyon akut pestisit zehirlenmesi ve 220.000 ölüm olmakta ve bu ölümlerin %99'u az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (2).

Pestisit kalıntılarının önemi ilk kez 1948 ve 1951 yıllarında insan vücudunda organik klorlu pestisitlerin kalıntılarının bulunmasıyla anlaşılmıştır ve en önemli kaynağı gıdalardır (3).

Pestisitlerin bazıları toksikolojik açıdan bir zarar oluşturmazken, bazılarının kanserojen etkili olduğu, sinir sistemine toksik etkileri olduğu ve hatta mutasyon oluşturuca etkileri olduğu saptanmıştır (1,4).

Dünyada ve ülkemizde üretimi yasak olan ancak piyasada bol miktarda bulunan ve illegal olarak kullanılan dikloro difenol trikloroethan (DDT) ile, üretimine sınırlama getirilmeyen diğer klorlu hidrokarbonların insanlarda sinir sistemine ve seks hormonlarına sinsi etkileri ortaya çıkarılmıştır (5).

Gıdalardaki pestisit kalıntılarının uzun süre alınmasıyla hem insanlarda hem de hayvanlarda merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistemi, ürogenital sistemi ve nöromüsküler kavşağı, metabolik ve endokrin sistemi etkilemektedir ve bu etkilerini kolinesterazları inhibe ederek yapmaktadır (6).

Bunların yanı sıra teratojenik, mutajenik, hematolojik, metabolik ve allerjik etkileri olan pestisitler de vardır. Pestisitlerin insanlarda yaptıkları bu etkilerin yanı sıra hayvanlar üzerinde de olumsuz etkiler gösterirler. Farag ve ark. yaptığı bir çalışmada gebeliğin 6-15.günleri arasında organofosfatlı bir insektisit olan dimethoate'e maruz kalan gebe ratlarda maternal toksisite olarak titreme, zayıflık, tükrük salgısında artış ve iştah azalması ve kilo kaybına yol açtığını tespit etmişlerdir. Pestisitlerin bu olumsuz etkileri kimyasal yapı, uygulama ve kullanma sıklığı gibi faktörlere bağlıdır (2,7).

Ayrıca zehirlenme dışında birçok pestisit dermatitlere yol açabilir, solunum yolları ve göz için irrite edicidir. Uzun süreli düşük doz pestisit etkilenmesinin çeşitli kanser tiplerinin gelişimine yol açtığı, sperm olgunlaşmasını geri dönüşümlü olarak etkilediği, nörolojik sorunlara yol açtığı bildirilmiştir. Organofosfatlar solunum yollarından ve gastrointestinal mukozadan geçerek hızla absorbe edilir ve

ayrıca organofosfatlar lipofilik oldukları için hızlı bir şekilde deriden de absorbe edilirler (8,9).

Organofosfatlar, etkilerini asetilkolini yıkan asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek gösterirler. Bu da kolinerjik aktivitenin aşırı artmasına neden olur (10).

Diazinon kimyasal yapısı (O,O-diethyl 0-2-isopropyl-6-methyl(pyrimidine-4-yl) phosphorothioate) olan bir insektisittir. Elma, kiraz, kayısı, vişne ve üzüm gibi meyvelerin, süs bitkilerinin, sebze ve bostanların yaprak bitlerine karşı Isparta bölgesinde en çok kullanılan insektisittir (11).

Ayrıca meyve ve sebzeleri zararlı haşerelerden korumak için kullanılmakla kalmaz aynı zamanda koyun ve büyükbaş hayvanlardaki external parazit eradikasyonu için de kullanılır (12).

Ayrıca diazinonun dalak, thymus ve kan hücrelerinde patolojik bulgular, karaciğerdeki mitokondriler şişme ve ALP, ALT and AST enzimlerinde yükselmeler gözlenmiş ve lipid peroksidasyonun artma olduğunu gösteren çalışmalar bulunmuştur (15,16,17).

Hamileliği süresince düşük doz insektisite maruz kalmış hayvanların fetüslerinde ve yeni doğanlarında beyin hücrelerinde, DNA hücrelerinin üretiminde, karaciğer enzim aktivitelerinde azalma, sinir sistemini etkilediği içinde davranış bozuklukları görülmüş ve hatta prenatal postnatal ölümler de gözlenmiş (13).

Dolayısıyla Isparta bölgesinde yaşayan ya da elma tarımı ile uğraşan hamile kadınların diazinon'a maruz kalmaları ve özellikle solunum ile inhale etmeleri muhtemeldir. Organofosfatlı insektisitlerin plasentadan geçtiği de tespit edilmiştir (14). Bundan dolayı da bu annelerin bebeklerinin diazinon'dan etkilenmesi olasıdır.

Yaptığımız literatür taramalarında, gebelikte diazinona maruz kalmış gebelerin yeni doğan yavruların akciğer dokusunda oluşabilecek patolojilerle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Kafeik asit fenetil ester (CAPE) ise propolislerin aktif bir bileşenidir. Propolis, arılar tarafından değişik ağaç kabukları ve bitki yapraklarından toplanarak kovanlara taşınan reçineli maddedir. Propolisin oluşumunda arıların polen ve enzim katkısı bulunmaktadır. Doğal antibiyotik, antiseptik, antifungisittir (18).

Çalışmamızda gebelikte Diazonun'a maruz kalan gebe ratların yeni doğan yavrularının akciğer dokularında meydana gelen morfolojik değişikliklerin araştırılması ve antioksidan, antikarsinojenik, antiinflamatuvar (18) etkisi olduğu bilinen caffeic acid phenetyl ester'nin (CAPE) bu patolojilere etkisinin araştırılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Pestisitler

Dünya nüfusunun hızla artması, yeni yerleşim alanlarının açılması, tarım alanlarının azalması, bitkisel üretimde verimliliğin arttırılması zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır. Tarımda yetiştirme tekniklerinin gelişmesi, gübreleme ve sulama olanaklarının artması ile büyük verim artışları sağlanmıştır. Bunların yanında Zirai Mücadele tedbirlerine de uyulması gerekmektedir. Zirai Mücadele çalışmalarında kültürel, mekanik, biyolojik ve kimyasal yöntemler kullanılmaktadır. Hastalık ve zararlılarla mücadelede bu yöntemlerin hepsinden yararlanılmakla beraber ilaçlı mücadele en son başvurulması gereken yöntemlerden biridir. Zirai mücadelede ilaç kullanımı insana, çevreye, gıda güvenliğine ve doğal dengeye olumsuz etkileri en aza indirilecek şekilde kontrollü, teknik talimata uygun dozlarda ve bitkinin fenolojisine uygun şekilde kullanılması gerekir. Tarımsal üretim ve hayvancılık açısından kayba neden olduğu için zararlı canlılar olarak görülen hayvan ve bitkilere pest, zararlı bitki ve hayvanları yok etmekte kullanılan kimyasal maddelere pestisit denir (19).

Yoğun ve bilinçsiz bir şekilde kullanılan ve çevre kirliliğine neden olan etkenlerden biri de pestisitlerdir. Pestisitler, ekonomik bir şekilde üretilmeleri ve kullanım kolaylığı nedeniyle; ürünü çeşitli parazitlerden, tarım ve bitki zararlısı böceklerden, insanların ve hayvanların çevrelerindeki ve barınaklarındaki sinek, bit, pire, kene, uyuz, hamam böcekleri gibi uçan ve yürüyen zararlıların kontrolünde bugün için de vazgeçilmez kimyasal mücadele aracıdır. Pestisitlerin çoğunluğu, esas hedefleri olan haşerelere karşı seçici etkinlik göstermediklerinden, insan ve hayvanlarda da zehirleyici olabilirler (20).

Tarımdaki zararlılara karşı kullanılan pestisitler, ürün kaybını % 15 -% 30 arasında önlemektedir. Bu amaçla, yılda dünyada kabaca 3 milyon ton pestisit kullanılmaktadır. Her geçen yıl pestisit kullanımı daha çok artmaktadır. 1930'larda 1 milyon ton pestisit kullanılırken, 2000'li yıllarda pestisit kullanımı 400 milyon tona çıkmıştır. Pestisit kullanımının %25'i gelişmekte olan ülkelerdedir (21).

#### **Aktif Oldukları Etkene Göre Pestisitlerin Sınıflandırılması:**

1. İnsektisitler: Böcek öldürücüler (karıncalar, böcekler, tırtıllar, sivrisinekler vb)
2. Herbisitler : Ot öldürücüler ( yabani otlar, bitkiler, yosunlar)
3. Fungisitler : Mantar öldürücüler ( bitkisel hastalık mantarları vb.)
4. Akarisitler : Akar öldürücüler (keneler, halı böcekleri vb.)
5. Rodentisitler : Kemirici öldürücüler (fare, rat vb.)
6. Pisisitler : Balık öldürücüler
7. Avisitler : Kuş Öldürücüler

#### **Kimyasal Tiplerine Göre Pestisitlerin Sınıflandırılması:**

1. Organofosfatlar
2. N-metil karbamatlar
3. Klorlu hidrokarbonlar
4. Bisditiyokarbamatlar
5. Organotinler
6. Botanik kökenli maddeler
7. Arsenikler
8. Fenoksialifatik asitler
9. Piretrodiler

### 2.1.1. Türkiye’de Pestisit Kullanımı

Ülkemizde pestisit kullanımına II. Dünya savaşından sonra başlanmıştır ve yılda ortalama 35.000 ton tarım ilacı kullanılmaktadır (19).

Ülkemizde tarımı yapılan kültür bitkileri, sayıları 200’ü aşan hastalık ve zararlıların tehdidi altında olup yeterli savaşım yapılmadığı için toplam ürünün yaklaşık 1/3’i kayba uğramaktadır. Bu kayıpların önlenmesi bakımından pestisitlerin daha uzun yıllar büyük bir kullanım potansiyeline sahip olacağı kuşkusuzdur (1).

Türkiye’de pestisit kullanımı 1960’lı yıllardan sonra hızla artmıştır. Isparta bölgesinde sebze, meyve ve bağcılıkta önemli bir yere sahiptir. Ülkemizde etkili madde olarak hektara 0.63 kg ilaç kullanılmaktadır. Bu miktar Fransa ve Almanya’da 4.4 kg, İtalya’da 7.6 kg, Hollanda’da 17.5 kg, Yunanistan’da 6.0 kg ve Belçika’da 10.7 kg’dır. Bu ülkelere oranla Türkiye’de birim alana pestisit kullanımı 7 ile 28 kat daha düşük düzeydedir. Fakat bir çok gelişmiş ülkenin aksine Türkiye’de bölgeler ve iller bazında pestisit kullanımı yönünden homojen bir yapı gözlenmemektedir (19).

Türkiye’de tarım ilaçları kullanımına, pestisit gruplarına göre bakıldığında; en önemli grubun %47 ile insektisit olduğu, bunu %24 ile herbisitlerin izlediği, fungusitlerin ise %16 payı olduğu görülmektedir. Insektisit satışlarında %40 ile organik fosforlular en büyük pazardır. Başlıca organik fosforlu aktif maddeler chlorpyrifos, diazinon, dichlorvos, dimet-hoate, malathion, methamidophos, methidathion, parathionmethyl ve carbamatlardır. Bunların; sadece % 3’ü insan sağlığı üzerine etkisi açısından test edilmiştir. Bu ürünlerin kayıt, izin, etiketleme, izleme, miktar vb. birçok belirsizlikler mevcuttur (19).

### 2.1.2. Isparta da Pestisit Kullanımı

Isparta ilinin toplam tarımsal alanı 189 219 hektar olup, bunun %15’i meyvelik alanlardan oluşmaktadır. Isparta ilini karakterize eden zirai faaliyetler içinde meyvecilik başta gelmektedir.

Ispartada elma, kiraz, kayısı, vişne ve üzüm yetiştiriciliği meyve ürünleri içinde önemli yere sahiptir. Ülkemizde çok büyük bir oranla başı çeken gül üreticiliği yanında hububat, baklagiller ve endüstri bitkileri de Isparta tarımında önemli bir yer teşkil eder. Isparta, ülkemizin meyve yetiştiriciliği yönünden özellikle elmada birinci, kiraz yetiştiriciliği yönünden ikinci sırada yer almaktadır. Isparta ili, elma üretiminde Türkiye elma üretiminin 1/5'ini sağlamaktadır. Bu kadar yoğun tarımsal alana oldukça fazla pestisit ihtiyacı doğmaktadır. Üretim esnasında yoğun tarım ilaçları kullanılmaktadır. Isparta tarım il müdürlüğü verilerine göre 2002 yılında 92,97 ton insektisit, 62,55 ton fungusit, 36,32 ton akarisit ve 28,99 ton herbisit kullanılmıştır. Isparta'da en sık kullanılan insektisitler organik fosforlu ilaçlardan genel adıyla chlorpyrifos ve diazinondur (11).

### **2.1.3. Pestisitlerin İnsan Sağlığına Etkileri**

Pestisit vücuda alındıktan kısa bir süre sonra kana karışır. Organik fosforlular ve karbamatlılar akut ve kronik zehirlenmeye neden olurlar. Bunlar vücutta kolin esteraz enzimini inhibe ederek asetil kolinesteraz birikimine yol açarak nörotoksik etkiler oluştururlar (10).

Pestisitler insan vücuduna değişik yollardan girebilir, bunlar oral, dermal, solunum, göz ve parenteral yollardır (22).

#### **Oral Olarak Maruz Kalma**

Bir pestisite oral olarak maruz kalma durumu genellikle kazara veya dikkatsizlik sonucu meydana gelmektedir. Ayrıca gıdalarla birlikte kalıntı şeklinde pestisitler alınabilir. Pestisitlere oral olarak maruz kalma durumunun ciddiyeti, maddenin oral toksisitesine ve yutulan miktarına bağlıdır (22).

#### **Dermal Olarak Maruz Kalma**

Vücudun belirli bölgelerinde pestisitlerin absorpsiyonu ile meydana gelir. Bir pestisite dermal olarak maruz kalmanın doğuracağı sonuçlar aşağıdaki faktörlere bağlıdır;



- Pestisitlerin dermal toksisitesi
- Deriden absorpsiyon hızı
- Pestisitlere maruz kalan derinin boyutları
- Deriyle pestisitlerin etkileşiminde bulunduğu süre
- Deri üzerindeki pestisit miktarı

Deride pestisitlerin absorblanma hızı, vücudun farklı bölgelerinde farklılık gösterir. En hızlı ön kol iç kısmı ve abdomenden emilir (23).

#### **Solunum (inhalasyon) Yoluyla Maruz Kalma**

Bir pestisite solunum yoluyla maruz kalma, pestisit buharlarının, dumanlarının ve sprey partiküllerinin solunmasından kaynaklanır. Her üç durumda da pestisit vücuda alındıktan kısa bir süre sonra kana karışır. Organofosfatlı pestisitlerin kana karıştıktan sonra asetilkolinesteraz inhibisyonuna neden olduğu ve nörotoksik etkiler oluşturduğu tespit edilmiştir (10,22).

#### **2.1.4. Pestisit Toksikitesi**

Toksikite terimi, her hangi bir maddenin canlı sistemler üzerindeki zararlı etkilerini ortaya koymak amacıyla kullanılır. Bu sistem insan vücudu veya vücut kısımları olabileceği gibi bir göl, bir orman ve üzerinde yaşayan canlılar da olabilir. Pestisitler, hedef canlılara olduğu kadar, bitkiler, hayvanlar ve insanlar gibi hedef dışı canlılara da toksik olarak etki etmektedirler. Pestisitlerin zararlarını en aza indirmek veya tamamen ortadan kaldırmak için toksisitelerinin iyi bilinmesi gerekir. Bu amaçla özellikle toksikologlar tarafından eski pestisitler de dahil olmak üzere tüm pestisitler üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir (24).

Dünya' da her yıl pestisitlerle 1 - 5 milyon arasında zehirlenme olmaktadır. Her yıl 20 000 tarım çalışanı pestisit zehirlenmeleri sonucu ölmektedir (25).

Bir pestisitın veya genel olarak bir maddenin etkisi pek çok faktörlere bağlıdır. En önemli faktör ise doz-süre ilişkisidir. Bu ilişki ile iki farklı tipte toksisite kavramı ortaya çıkmaktadır. Bunlar akut ve kronik toksisitelere (24).

#### **Akut Toksisite nedenleri:**

Kaza Sonucu Zehirlenmeler

İntiharlar, Kasti zehirlenmeler

Kitlesele Zehirlenmeler (kimyasal kazalar, terör, savaş gibi)

#### **Kronik Toksisite nedenleri :**

Çevredeki Kimyasal Kirlilikler

İçme Suyu ve Gıdalardaki Kimyasal Kirlilikler

İş Yerlerinde Maruz Kalınan Kimyasallar

İlaç Yan Etkileri

Madde Bağımlılığı

#### **Akut Toksisite**

Akut toksisite terimi; bir defada ve nispeten yüksek miktarda bir kimyasala maruz kalma sonucu kimyasalın gösterdiği sistemik zararlara yol açma kapasitesidir. Akut toksisite terimi uygulamanın yapıldığı andaki veya 48-96 saat içindeki etkileri tanımlamak için kullanılmıştır. Yüksek akut toksisite içeren bir pestisit çok küçük miktarlarda dahi absorbe edildiğinde öldürücü olabilir (25).

Pestisit kullanımının %25'i gelişmekte olan ülkelerdedir. Ancak akut zehirlenmelerin %50'si ve ölümlerin %75 'i gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır (26).

Pestisitlerin insanlarda belirli miktarlarda toksik olmaları nedeniyle tarımsal zararlılara karşı çalışan herkesin bunların kullanımı sırasında meydana gelebilecek potansiyel zararlardan sakınmaları gerekir. İnsanların pestisitlere maruz kalması mesleki zehirlenmeler veya kaza ile meydana gelebilmektedir. Bu gruptaki zehirlenmelere "akut zehirlenme" adı verilmektedir. Akut zehirlenme, pestisidin bir defada alınan tek bir dozunun, absorbe edilmesinden sonra ilacın ani zehirlenme

yapma potansiyelidir. Akut zehirlenmeler, dikkatsiz kullanımlar sonucunda olduğu gibi, ilacın tarım dışı yanlış kullanılması ile de meydana gelmektedir.

Pestisitlerin akut toksisite değerleri kıyaslama yapmak ve etiket oluşumunda kullanılmak üzere tespit edilir. Akut toksisitenin ölçüsü  $LD_{50}$  değeridir (25).

İnsanlara öldürücü etkisi olan ilaçların zehirlilik dereceleri, laboratuarda değişik test hayvanları üzerinde belirlenen  $LD_{50}$  ve  $LC_{50}$  değerleriyle kıyaslanır.  **$LD_{50}$**  değeri ağız veya deri yoluyla deneme hayvanlarına uygulandığı zaman, bunların % 50'sini öldüren dozdur.  **$LC_{50}$**  ise genellikle 4 saatlik süre içinde tenefüs sonrası deneme hayvanlarının % 50'sini öldüren konsantrasyondur (25,26).

### **Kronik Toksikite**

Uzun bir süreçte, öldürücü dozun altında ve tekrarlı alımlarda ortaya çıkan toksisitedir. Kronik toksisite terimi; uzun sürede ve düşük dozlarda bir kimyasala maruz kalma sonucu kimyasalın gösterdiği sistemik zararlara yol açma kapasitesidir. Pestisitlerin kronik toksisiteyi akut toksisiteyi gösterdiği gibi kolaylıkla ölçülebilir durumda değildir. Akut toksisite ölçümlerinde olduğu gibi  $LD_{50}$  ve  $LC_{50}$  gibi standart ölçüm metodları yoktur. Yalnızca bazı test hayvanları belirli sürelerde belirli tip kimyasalların belirli dozajlarına günlük olarak maruz bırakılarak gözlemlenip elde edilen sonuçlarla kronik etkileri hakkında tahminler yürütülebilir. Son yıllarda ilaçların besin maddelerindeki kalıntılarının insanlar için kronik toksisitesi iki şekilde ele alınmaktadır.

**Kabul edilebilir günlük alım:** Bir kişinin bir günde alabileceği kabul edilebilir günlük ilaç miktarını mg/kg olarak ifade eden değerdir.

**Maksimum kalıntı limitleri:** Gıda maddelerinde bulunmasına izin verilen en fazla ilaç miktarını (ppm) ifade eden değerdir. Bu değerlerin üzerinde ilaç kalıntısı bulunan tarım ürünlerinin tüketilmesi insan sağlığı açısından son derece sakıncalıdır (25,26).

## 2.2. Organofosfatlar

Organofosfatlar, hem insanlarda hem de hayvanlarda merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistemi, ürogenital sistemi, metabolik ve endokrin sistemi, nöromusküler kavşağı, etkilemektedir. Asetilkolinesteraz enzimi (AChE) nöromuskular impulsun iletilmesinin düzenlenmesinde anahtar role sahiptir (6).

Organofosfatlı insektisitler solunum yollarından ve gastrointestinal mukozadan geçerek hızla absorbe edilir, ayrıca lipofilik oldukları için hızlı bir şekilde deriden de absorbe edilirler (8).

### 2.2.1. Organofosfatların Akut Toksik Etkileri

Organofosfatlı insektisitlerle **akut zehirlenmenin** klinik bulguları şunlardır;

#### 1. Parasempatomimetik (muskarinik) belirtiler:

Tükrük, göz yaşı, burun ve bronş mukoza salgılarının aşırı derece artması, terleme, miyozis, ve akomodasyon spazmı, görme bozukluğu, konjunktivada konjesyon, bulantı, kusma, şiddetli ishal, idrar tutamama, bronkospazm, nefes darlığı, akciğer ödemi, bradikardi ve kan basıncı düşüklüğüdür (27).

#### 2. Çizgili Kas Belirtileri:

Göz kapakları, yüz, dil, ekstremiteler kasları ve diğer kaslarda seyirme, istem dışı hareketler ve güçsüzlük, ileri dönemde çizgili kas felci görülür (27).

#### 3. Santral Sinir Sistemi Belirtileri:

En önemlileri baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon, ataksi, konuşma güçlüğü, reflekslerin bozulması, konvülsiyonlar ve komadır. Primer ölüm nedeni genelde solunum felcidir ve akut olarak maruz kalındığında ölüm 5 dakika ile 24 saate kadar değişen bir süre içerisinde olur (27).

#### 4. Derideki etkileri

Tarımsal kesimde çalışmakta olan işçiler diğer endüstriyel sektörlerde çalışanlara göre dört kez daha yüksek risk altındadır. Pestisit nedenli etkilenim sonuçlarının çoğu iritasyon ve temas dermatitidir.

Wester ve arkadaşları bir araştırmada, diazinonun insan derisindeki absorpsiyonuna bakmışlar ve invitro çalışmalarda derideki en iyi absorpsiyon yerinin adomen veya önkolun iç kısmı olduğunu bulmuşlardır (23).

### 2.2.3. Organofosfatların Kronik Toksik Etkiler

Organofosfatlar reaktif oksijen türevlerini artırarak oksidatif doku hasarını artırmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin üretimi hedef hücrede antioksidan kapasiteyi aştığı zaman oksidatif stres oluşur ve reaktif oksijen türlerinin belirli hücrel makromoleküllerle etkileşimi sonucunda dokularda oksidatif hasar meydana gelir. Reaktif oksijen türleri hücrede protein, lipit ve DNA ile etkileşime girerek hedef hücrenin fonksiyonlarını değiştirebilirler. Akut oksidatif hasar hücre ölümüne veya proliferasyonuna yol açabilir. Pestisitlerin farklı sınıflarının serbest oksijen radikallerinin üretimini artırdığı ve oksidatif doku hasarı oluşturduğu pek çok raporda belirtilmiştir (28).

Akut ve kronik organofosfat uygulamalarının sonucu ortaya çıkan toksik etkilerin (hepatotoksisite, nörotoksisite, genetik toksisite, embryotoksisite, immünotoksisite) patogenezinde oksidatif doku hasarının rol oynadığı ortaya konulmuştur (29).

Pestisitlere maruziyetin yol açtığı kronik sağlık sorunları, son yıllarda yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. Ülkemizde de Pestisit uygulamalarından sonra kuş ölümleri görülmüştür. 1963 'de yapılan danaburnuna karşı uygulanan benzene hexachloride (g-BHC) içeren kepekli yemleri ve danaburnu zararlısını yiyen pek çok saksaganın öldüğü gözlemlenmiştir. Bir araştırmaya göre gıdasına 12 ppm endrin (Klorlu hidrokarbonlar sınıfından) katılan civcivlerin 12 hafta sonra % 95 i ölmüştür. Kronik olarak da büyüme gelişme geriliği görülmüş (25).

Yüksek doz organofosfatlı insektisitlerle zehirlenmelerin akciğer disfonksiyonlarına sebep olduğu rapor edilmiştir. Yüksek doz organofosfatlı insektisitlere maruz kalınması respiratuar sistemde bronkokonstriksiyon, pulmoner ödem ve solunum kaslarında paraliziye neden olduğu gözlenmiştir. Elektron mikroskopik çalışmada ise epitel hücrelerde harabiyet, yaygın lenfosit infiltrasyonu ve subepitelyal dokuda kalınlaşma görülmüştür (30).

San Fransisko'da kimyasal madde üretiminde çalışan, sigara kullanmayan, astımı olmayan işçiler göğüs ağrısı, öksürük, hırıltılı soluk alıp verme, nefes darlığı, burun akıntısı, solunum güçlüğü şikayetiyle hastaneye başvurmuşlar ve bu işçilerde pulmoner akciğer testleri yapılmış ve sonuçlar düşük bulunmuş ve bu hastaların çoğuna astım teşhisi konulmuştur. Aynı zamanda eldiven kullanmayan bu hastalarda kontakt dermatit de görülmüştür (31).

Peiris-Johna ve arkadaşları, düşük doz organofosfatların akciğer üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Bu amaçla organofosfatlı inteksitleri kullanan tarım işiyle uğraşan 25 çiftçi ile çevredeki organofosfattan etkilendiği düşünülen 22 balıkçı deney grubu olarak alınmıştır. Uzak bölgede yaşayan ve organofosfattan hiç etkilenmediği düşünülen balıkçılar kontrol grubu olarak alınmış ve her üç grubun vital kapasitesi ve ekspirasyon volüm kapasitelerini spirometri ile ölçmüş ve kan örnekleri de alınmıştır. Organofosfatların sık kullanıldığı dönemlerde, organofosfata maruz kalan çiftçilerde vital kapasite ve ekspirasyon volüm kapasiteleri düşük bulunmuştur. Çevredeki Organofosfatlardan etkilendiği düşünülen balıkçıların ve uzak bölgede yaşayan ve organofosfattan hiç etkilenmediği düşünülen kontrol grubu balıkçılar birbirleri ile kıyaslandığında Organofosfatlardan etkilendiği düşünülen balıkçılarda vital kapasite ve ekspirasyon volüm kapasitelerinde azalma gözlenmiş fakat bu oran çok önemli bulunmamıştır. Alınan kan örneklerinde ise AChE (asetilkolinesteraz enzimi)'in çiftçilerde daha düşük seviyede olduğu tespit edilmiştir (32).

Bagchi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise organofosfatlı bir insektisit olan Fenthion'un karaciğer ve beyinde lipid peroksidasyonu oluşturduğu, DNA'nın tek kolunda kırıklara ve laktat dehidrogenazın ekstrasellüler sıvıya sızıntısında artışa neden olduğu bulunmuştur (33).

Organofosfat zehirlenmesinde klasik tablo dışında tam atrioventriküler blok, pankreatit ve santral diabetes insipidus gibi bazı komplikasyonlar görülmüştür (34).

Organofosfat zehirlenmesinde; kranial sinirlerde paralizi, solunum yetmezliği, boyun fleksör kaslarında, kol ve bacak kaslarında güçsüzlük ve derin tendon reflekslerinde depresyonla karakterize “intermediate sendromu (IMS)” tanımlanmıştır (35).

Vietnam’da pestisit’e maruz kalan ve pirinç tarımıyla uğraşan 190 çiftçide kan testlerinde asetil kolenesteraz enzimine (AChE) bakmışlar ve akut zehirlenmede AChE’da % 25 oranında azalma bulunurken, kronik zehirlenmede ise AChE de % 66 oranında azalma bulunmuştur. AChE düşüklüğüne bağlı olarak hastalarda baş ağrısı, mide bulantısı, tuhaflik, aşırı yorgunluk, baş dönmesi, göz irritasyonu, nefes daralması, kas zayıflığı, konvüzyon görüldüğü gibi deri irritasyonu, anormal kan basınçları, solunum ve kardiyovasküler sistem hastalıkları görülmüştür (36).

Bir organofosfat olan klorprifos’un karaciğer dokusuna olan toksik etkisini araştırmak için yapılan çalışmada antioksidan enzimlerden glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitelerinde önemli azalma tespit edilmiştir. Histolojik kesitlerde ise özellikle portal alanlarda belirgin olmak üzere perivasküler alanlarda artmış mononükleer ve polimorfonükleer hücreler gözlenmiştir. Bunun yanında portal alanlarda safra kanalı proliferasyonu, mast hücre hiperplazisi ve kollajen artışı gözlenmiştir. Bazı santral venlerin çevresinde karışık hücre infiltrasyonları, sinüzoidal dilatasyon ve bağ dokusu artışı gözlenmiştir (37).

#### **2.2.4. Organofosfatların Gelişime Olan Etkisi**

Tarım ilaçlarının canlılar üzerindeki etkileri embriyonal hayatta başlamaktadır. Bu ilaçlar plasentadan fetüse geçmekte, bunun sonucunda düşükler, hiperpigmente, hiperkeratotik çocuk doğumları görülmektedir (38).

Yine başka bir araştırmada ise, prenatal dönemde pestisitlerden polycyclic aromatic hydrocarbonlar (PAH) ve benzoapyrene (BaB)’ın intra uterin gelişme geriliği’ne (IUGG) neden olduğu, ayrıca genotoksik ve karsinejenik etkisinden başka endokrin hücreleri parçaladığı bulunmuştur (39).

Polycyclic aromatic hydrocarbonlar (PAH), prenatal dönemde doğum kilosunu ve boy uzunluğunu azalttığı gösterilmiştir (40).

Perera ve arkadaşları, pestisitlere maruz kalmış 700 hamile kadında araştırma yapmışlar ve bütün kadınlardan alınan kan örneklerinde organofosfat olan chlorpyrifos, diazinon, carbamate propoxur tespit etmişler ve bu insektisitlerin %45-74 oranında anneden yenidoğana geçtiğini, anne ve yenidoğandaki pestisit seviyesinin benzer olduğunu söylemişler ve pestisitlerin annenin hamileliği süresince fetüse transfer olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca yüksek benzoapyrene (BaB) ürünlerine maruziyetin ise doğum kilosunu %7, baş çevresini %3 oranında azalttığını tespit etmişlerdir (41,42).

Dabrowski ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise çiftçilikle uğraşan organofosfatlı insektisitlere maruz kalmış gebeler ile organofosfata maruz kalmayan gebeler karşılaştırılmıştır. Organofosfatlı insektisitlere maruz kalan kadınların düşük doğum ağırlıklı bebek dünyaya getirdikleri tespit edilmiştir. Organofosfata maruz kalmış gebelerde ise gebelik sürelerinin önemli derecede azaldığı fark etmişler. Sonuç olarak organofosfatın gebeler de fetal gelişimi yavaşlattığı, gebelik süresini kısalttığı, düşük doğum ağırlıklı bebek riskleri yüksek bulunmuştur (43).

Eskenazi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; Kalifornia'da zirai tarımla uğraşan organofosfatlı pestisite maruz kalmış, 20 haftalık 488 gebe üzerinde yapılmış bir çalışmada, diğer çalışmaların aksine baş çevresi ve boy uzunluğu yüksek bulunurken gebelik süresinin kısaldığı tespit edilmiştir. Hamilelik süresinde, kolonerjik sinirlerin myometriyum ve uterus kaslarının kontrolünde rol oynadığı bulunmuştur. Bunlarda organofosfat pestisitlere maruz kalma miktarı kolinesterazı baskılar ve asetilkolin uterus kontraksiyonlarını stimüle eder ve erken doğuma sebep olur. Baş çevresindeki bu artışında gebelik süresinin kısılmasına sebep olabileceğini söylemişlerdir. Sonuç olarak organofosfatlı pestisite maruz kalan hamile bayanların gebelik süresinin kısaldığı ve fetal gelişimin zayıfladığı tespit edilmiştir (44).

Archibong ve arkadaşlarının 344 hamile rat üzerinde yaptığı bir çalışmada çalışma gurublarına benzo(a)pyrene (BaP) inhalasyon yöntemiyle 25, 75, 100 micro g/m<sup>3</sup>, gestasyonun 11-20. günlerinde 10 gün boyunca 4 saat süreyle verilmiştir. Kontrol grubuna ise siyah karbon (taklit amaçlı) inhalasyon yoluyla verilmiştir.



Gestasyonun 15-17. günlerinde her grubun kan örnekleri alınarak progesteron, östrojen ve prolaktin seviyelerine bakılmış ve çalışma grubundaki ratlarda bu hormonlar düşük seviyede bulunmuştur. Fetüslerin yaşam oranları ise 25 micro g/ m<sup>3</sup> %78,3, 75 micro g/ m<sup>3</sup> %38.0, 100 micro g/ m<sup>3</sup> %33.8 oranında bulunurken, doğum kilosunda da anlamlı bir azalma görmüşlerdir (45).

Yine başka bir araştırmada ise organofosfat insektsit olan dimethoate hamile ratlar'a, gebeliğin 6-20. günleri arasında oral olarak 3.75, 7.5, 15 ve 30 mg/kg/gün verilmiş ve yüksek doz verilen ratlarda ölüm ve kilo kaybı görülmüştür. Dimethoate karaciğer ve beyin içinde patomorfolojik değişikliklere neden olmuş, düşük doz alan ratların yavrularında fetal kilo alımında azalma dışında önemli fetotoksik ve teratojenik etkiler gözlenmemiştir. Yüksek doz dimethoate plesentadan geçtiği ve fetal beyin aktivitesinde asetil kolinesteraz enzimini azalttığı bulunmuştur (46).

Organofosfatlı insektisitlerin intrauterin dönemde teratojen oldukları tespit edilmiştir. 1996 yılında prenatal dönemde klorprifos'a maruz kalan 4 çocuğun multiple doğum defektli, beyin anamolisi, mikrosefali, yarı damak, gelişme geriliği ve mental defektli olduğu tespit edilmiştir (47).

Tarımda çalışan işçilerin çocuklarında ekstremitte eksikliği gibi defektlerin yüksek olduğu bildirilmiştir (26).

Tarım ile uğraşan ve pestisite maruz kalan insanlarla, bu bileşiklere maruz kalmayan bireyler arasında yapılan çalışmalarda pestisite maruz kalan insanlarda, yapısal ve sayısal kromozom anomalileri ile kardeş kromatid değişiminin yüksek oranlarda tekrarlandığı gösterilmiştir (48).

Pek çok pestisit kadınlarda doğurganlığın azalmasına, erkeklerde de sperm hücrelerinin tahribatına neden olmaktadır. 1977 yılında Kaliforniya'da kimyasal bir endüstri tesisinde çalışan işçilerin çocuk babası olamamalarıyla ilgili olarak yapılan bir değerlendirmede sperm testi sonucunda spermin olmadığı (azospermi) ve sperm sayısının 20 milyonun altında olduğu (oligospermi) belirlenmiştir. Bayanlarada ise abortus, ölü doğum, infertilite pestistlerin neden olduğu en sık görülen sağlık sorunlarından (49).

### 2.2.5. Organofosfatların Kansere Oluşumuna Etkisi

Son epidemiyolojik çalışmalar, mesleki ve çevresel nedenlerle pestisitlere maruz kalan kişilerde kanser riskinde artış olduğunu göstermektedir. Non-Hodgkin lenfoma, lösemi, multiple myeloma, akciğer kanseri, testis kanseri, beyin kanseri, akciğer kanseri riskinde istatistiksel olarak önemli derecede artışın söz konusu olduğu belirlenmiştir (2).

Uzun süreli pestisit maruziyetiyle, beyin tümörlerinde olan gliomanın tarım işçilerinde daha yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir (50).

Başka bir çalışmada ise USA'de birkaç bölgede organofosfatlı insektisit kullanma ve non-Hodgkin's lenfoma (NHL)'lı olan çiftçiler arasında bir ilişki olup olmadığına bakmışlar ve 748 NHL'li çiftçinin geçmişinde hepsinin pestisite maruz kaldığı tespit edilmiş ve sonuç olarak organofosfatlı pestisit kullanmanın NHL riskini %50 oranında arttırabileceği söylenmiştir (51).

### 2.2.6. Organofosfatların Nörotoksik Etkisi

Organofosfatlı pestisitler nöronlar arasında motor görevi yapan asetilkolinesterazın inhibisyonuna neden olur. Bazı organofosfatlı insektisitler gecikmiş nöropatiye neden olabilmektedir. Demiyelinizasyona bağlı olarak kas zayıflığı, üst ekstremitelere göre daha şiddetli etkilenen alt ekstremitelerin felciyle sonuçlanabilmektedir (2).

Epidemiyolojik bir çalışmada organofosfat pestisite maruz kalmış 100 vakada nörolojik muayene yapılmış ve hafızada, soyutlamada, ruhsal durum ve motor reflekslerde anormallikler görülmüştür (52).

Klorlanmış hidrokarbonlu insektisitler vücudun yağ dokusunda depo edildiğinden, giderek bünyede konsantre olurlar. Lindane ve Benzen Hegza Klorür (BHC) akciğer ve böbrekte akümüle olmakta, merkezi sinir sistemin'de hassasiyet meydana getirmektedir (2).

Ayrıca pestisitler, asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek, beyin sapında solunum kontrol merkezlerinin baskılanması ile canlının ölümüne neden olmaktadır (53).

### **2.2.7. Organofosfatların İmmun Sistemin Üzerine Etkisi**

20 yılı aşkın süredir laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan deney sonuçlarına organofosfatların antikolinerjik ve non-kolinerjik yollarla toksik etki yaparak immün sistemi baskıladığı gösterilmiştir (54).

Bu çalışmalarda, immün sistemin organ ve dokularında histopatolojik değişikliklere, hücrel patolojik değişikliklere ve maturasyon değişikliklerine ve lenfatik sistemde değişikliklere neden olduğu gözlenmiştir (55).

### **2.2.8. Organofosfatların Diğer Sistemlere Ait Belirtiler**

Tarımda pestisit uygulayıcılarıyla ilgili olarak yapılan çalışmalarda, ağır psikolojik bozuklukların görüldüğü saptanmış, ayrıca bunlarda depresyona ait bulgular da gözlenmiştir (56).

Zehirlenen kişilerde bellek azalması, psikolojik durumda bozulma ve düşünme yeteneğinde önemli derecede azalmaların olduğu gösterilmiştir (57).

Tarım ilaçlarının kanın şekilli elemanlarına yani eritrosit ve lökositlere zararlı etkilerinin olduğu yapılan hayvan deneylerinde gözlenmiştir. Organofosforlu insektisitler eritrositlerin membran özelliklerini değiştirerek eritrosit fonksiyonlarını engellemektedir (52).

Bazı pestisitlerin de eritrositlerin boyutlarında ve yüzey şekillerinde bozulmalara neden olduğu gözlenmiştir (59).

### 2.2.9. Organofosfatların İnsan Yiyeceklerindeki Kalıntıları

Yapılan bir çalışmada, yaşları 2 ile 4 arası değişen, organik meyve ve sebze tüketmiş çocukların kanında, aynı yaşta olan ve konvansiyonel yöntemle yetiştirilmiş ürünleri tüketen çocukların kanında, 6 kat daha az pestisit bulunmuştur (60).

Lu ve arkadaşları bir çalışmada, ilkokul çağındaki çocukların konvansiyonel diyetlerini 5 günlüğüne organik yiyeceklerle değiştirmiştir. Sonuçta araştırmacılar çocukların idrarlarındaki iki farklı pestisit seviyesinin kısa sürede ve kayda değer ölçüde azaldığını tespit etmişlerdir (61).

İtalya'da en çok kullanılan organofosfatların çiğ sütlerle olan kontaminasyonunu ölçmek için yapılan bir çalışmada ilkbahar-yaz ve sonbahar-kış dönemlerinde toplanan 135 çiğ süt örneğinden 37 sinde kalıntı tespit edilmiş ve bunların 10 tanesinde 5 ile 18 mikrogram/kg arasında değişen organofosfat tespit edilmiştir. Kalıntıların en yüksek olduğu dönem ise sonbahar-kış dönemi olduğu ve bunun sebebinin ise yazın tarım ilacı yapılan bitkilerin kış döneminde ineklere yedirilmesi olarak belirtilmiştir (62).

### 2. 3. Diazinon

0,0-diethyl-0-[2-isopropyl-6-methyl-4-primidin-yl] phosphorothionate) organofosfat bir insektisittir.

Diazinon, sebze ve meyve ağaçlarının, süs bitkilerinin, üzüm asmalarının, fındık ve zeytin ağaçlarının zararlı böceklerine karşı kullanılmaktadır. Özellikle Isparta bölgesinde elma ağaçlarının zararlı böceklerine karşı en çok kullanılan organofosfatlardan birisidir (11).

Dolayısıyla bu bölgede yaşayan ya da elma tarımı ile uğraşan hamile kadınların Diazinon'a maruz kalmaları muhtemeldir. Bu maruziyet, direk inhalasyonla, yiyecek ve içeceklerdeki kalıntılarla veya deri yoluyla olabilmektedir. Ayrıca Diazinon meyve ve sebzeleri zararlı haşerelerden korumak için

kullanılmakla kalmaz, aynı zamanda koyun ve büyükbaş hayvanlardaki external parazit kontrolü için de kullanılır (10).

Diazinonun akut oral, dermal ve inhalasyon yolu ile kısa dönem ve uzun dönem de ratlarda, tavşanlarda, köpeklerde, maymunlarda doza bağlı olarak asetilkolin esteraz aktivitesini düşürdüğü gösterilmiştir (63).

Yine kemirgen hayvanlarda diazinon'un doku ve organ anormalliklerine neden olduğu, ayrıca immün sistem baskılandığı için maligniteye neden olduğu için karsinogenik olduğu bildirilmiştir (15,64).

Diazinon'un, insanlarda yapısal ve sayısal kromozom anomalilerine neden olduğu ve kardeş kromatit değişiminin yüksek oranlarda tekrarlandığı gösterilmiştir (65).

Diazinona uzun süre ve küçük dozlarda maruz kalınması sonucu non-hodgin lenfoma riskin %50 oranında artabileceği (51), akciğer kanseri ve lösemi oluş riskini de arttırdığı bildirilmiştir (66).

Kalifornia'da ev içi bit, pire gibi zararlılardan kurtulmak için prenatal dönemde diazinon kullanan annelerin çocuklarında beyin kanserine yakalanma insidansı yüksek bulunmuştur (67).

USA'da tarımla uğraşan çiftçilerde yapılan tarım sağlığı araştırma raporlarına göre akciğer kanseri ile diazinon arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (68).

Yine diazinonla ilgili maymunlarda yapılan bir çalışmada, maymunlar kontrol gurubu, düşük doz grup (10mg/kg), orta doz grup (90mg/kg) ve yüksek doz gurup (130mg/kg) olmak üzere 4 gruba ayrılmış ve Diazinon intra müsküler enjeksiyonla 12 ay boyunca enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan 24 saat sonra Diazinon Asetilkolinesteraz enzimini (AChE) düşük dozda %39, orta dozda %81, yüksek dozda %84 oranında inhibasyon bulunmuştur. Yüksek doz grupta 12. haftanın sonunda EKG'de bloklar görüldüğü gözlenmiştir. Ayrıca uyku durumuyla ilgili olarak yüksek doz alan grup ile kontrol grupunu karşılaştırılmış ve yüksek doz alan grupta rüyalar görüldüğü uykunun REM döneminin uzadığı ve derin uyku döneminde ise kısalma tespit edilmiştir. Davranış ölçümlerinde ise, 9 aylık süre sonunda düşük ve orta doz verilen grupta bir eşyayı kavrama yetisinde çok küçük değişiklikler gözlenirken, yüksek doz verilen grupta ise önemli derecede zayıflama görülmüştür. Çalışma öncesinde maymunların şekilleri ayırt etmede hataları çok

düşük bulunurken, diazinon uygulanması sonrasında bu şekilleri ayırt etmede çok hata yaptıkları gözlenmiştir (69).

Spyker ve arkadaşları yapmış olduğu bir çalışmada ise 0.18, 9.0 mg/kg diazinon gebelik süresi boyunca hamile ratlara verilmiştir. Her iki gruptaki hamile ratlar doğum yapmış, fakat yüksek doz diazinon alan anne ratların yavrularının kontrol grubunun yavrularından daha yavaş büyüdüğü ve 1 aylık olan yavruların diğer yavrulardan daha küçük kaldıkları görülmüştür. Düşük doz diazinon alan gruptaki yavrularda ise büyüme geriliği görülmemiş, fakat algılama güçlüğü gibi sistematik davranışlar, seksüel gelişme geriliği (vagina da darlık veya inmemiş testis gibi ) ve normal mental gelişimden sapmalar görülmüştür. Yine yüksek doz diazinon (9.0mg) alan gruptaki yavrularda koşma hızında yavaşlama ve yüzme testlerinde dayanıksızlık gibi nöropatolojik bulgular görülmüştür. Sonuç olarak düşük doz diazinon alan gruptaki yavrularda fonksiyonel zararlar olmasına rağmen beyin patolojileri tanımlanmamıştır (70).

## 2. 4. CAPE

Propolis, arılar tarafından değişik ağaç kabukları ve bitki yapraklarından toplanarak kovanlara taşınan reçineli bir maddedir. Propolisin oluşumunda arıların polen ve enzim katkısı bulunmaktadır ve bu Doğal antibiyotik, antiseptik, antifungisittir (18).

CAPE ise propolis'in aktif bir bileşenidir ve CAPE'nin antimikrobial, antioksidant, antiviral ve antiinflamatuvar, antikarsinojenik etkileri bilinmektedir. Rat kolon kanserine propolis'in ve CAPE'nin etkisini araştırmak için yapılan çalışmada propolis'in etkili olmadığı ancak CAPE'nin önemli oranda tümör formasyonunu azalttığı tespit edilmiştir (71).

Yapılan bir rat çalışmasında karbon tetraklorid'in (CCL<sub>4</sub>) toksik etkileri araştırılmış. Deney grubuna CCL<sub>4</sub> verilmiş. Ratlar grup 1 kontrol grup'u, CCL<sub>4</sub> verilen grup 2 ve CCL<sub>4</sub> + CAPE verilen grup 3 olarak ayrılmıştır. CCL<sub>4</sub> verilen grup

2 deki histopatolojik değişikler renal korteks içinde glomerüler ve tubüler dejenerasyon, interstital mononükler hücre infiltrasyon, peri tubüler kan damarları içinde vasküler tıkanıklık ve fibrosiz gözlenmiştir. CCL<sub>4</sub> + CAPE verilen grup 3 de ise ratların böbreklerinde meydana gelen histopatolojik değişiklerin düzeldiği tespit edilmiştir (72).

CAPE'nin karaciğer, meme ve böbrek karsinomlarına karşı anti-kansorejenik etkileri de bulunmuştur (28).

Yılmaz ve arkadaşları tarafından diyabetik ratların karaciğerinde lipid peroksidasyonuna (LPO) ve antioksidan enzim seviyelerine (SOD), CAPE'nin etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada CAPE verilen diyabetik ratların karaciğerinde verilmeyen diyabetik ratlara oranla SOD ve katalaz aktivitelerinde azalma tespit edilmiş ayrıca CAPE'nin LPO'yu azalttığı bildirilmiştir (73).

Başka bir çalışmada ise diyabete bağlı cilt değişikliklerinde, diyabetik sıçan modelinde CAPE tedavisinin ekstraselüler matriks protein ekspresyonu ve kollojen yapısını incelemişler. Öncelikle streptozosin ile diyabet oluşturulmuş 12 sıçandan 6 tanesine içme suyuna CAPE eklenerek, diğerleri ise ilaçsız olarak 8 hafta boyunca izlendi. Altı sıçan da sağlıklı kontrol olarak takip edilmiştir. Takip süresi sonunda cilt dokuları alınarak incelenmiş. Işık mikroskopisinde diyabetik sıçanlarda bazal membranda kalınlaşma, dermal ödem, vasküler membran kalınlaşması, endotel proliferasyonu ve perivasküler dejenerasyon gözlenmiştir. Tüm bu değişikliklerin CAPE tedavisi ile oluşmadığı izlenmiş ve sonuç olarak diyabetin neden olduğu ciltte ki mikroskopik bozuklukların CAPE tedavisi ile engellendiği söylenmiştir (74).

Lityum verilen ratlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada lityum'un rat akciğerlerinde Malondialdehid (MDA) seviyesinde artma ve histopatolojik olarak peribronşial ve intraparakimal mononükleer hücre infiltrasyonları meydana getirdiği, oluşan bu toksik etkileri CAPE'nin azalttığı bildirilmiştir (75).

Çalışmamızda Diazinon'a maruz kalan gebe ratlara yeni doğan yavrularında oluşan morfolojik değişiklikler ve bu değişiklikler'e CAPE'nin etkileri araştırılmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hayvan laboratuvarından alınan ağırlıkları 130-200 gr olan 30 adet dişi Wistar albino rat ve 30 adet erkek Wistar albino rat kullanıldı. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Tarih: 08/11/2006, Karar no: 08/16 ). Dişi ratlar rastgele her grupta 10 rat olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Dişi ratların gebe kalmaları için her kafese bir erkek ve bir dişi rat bir gece konuldu. Ertesi gün erkek ratlar dişi ratlardan ayrıldı ve dişi ratlara vajinal smear yapıldı, ve gebe olduğu tespit edilen ratlar çalışmaya dahil edildi, gebe kalmayan ratlar ise çalışmadan çıkarıldı. Ratlar laboratuvar ortamında istedikleri zaman ulaşabilecekleri rat yemi ve çeşme suyu ile beslendiler.

#### 3.1. Deney Grupları

Grup 1: Kontrol grubu (n:10)

Grup 2: Gebeliğin 14-18. günlerinde Diazinon verilen grup (n:10)

Grup 3: Gebeliğin 14-18. günlerinde Diazinon + 10 µmol/kg/gün CAPE verilen grup (n:10)

Kontrol grubu olan Grup 1'e gebeliğin 14-18. günlerinde 25 mg/kg oral gavaj ile mısır yağı verildi,

Grup 2'ye gebeliğin 14-18. günlerinde 25 mg/kg Diazinon oral gavaj ile verildi. Diazinon mısır yağı içerisinde çözülerek kullanıldı (62,63).

Grup 3'e gebeliğin 14-18. günlerinde 25 mg/kg /gün Diazinon + 10 µmol/kg /gün CAPE oral gavaj ile verildi (28,76).



Deney grupları ve deney planı Tablo 1’de özetlenmiştir:

**Tablo 1.** Deney planı

<b>Deney grupları</b>	<b>Deneye katılan rat sayısı</b>	<b>Gebe kalan rat sayısı</b>	<b>Verilen kimyasal madde ve dozları</b>	<b>Süre</b>
1	10	5	25 mg/kg/gün mısır yağı	14-18. günlerde
2	10	7	25mg/kg/gün Diazinon	14-18. günlerde
3	10	5	25mg/kg Diazinon + 10 µmol/kg /gün CAPE	14-18. günlerde

Gebe ratlar’ın hamilelik süresince aldıkları kiloları belirlemek için gebe ratlar 1.,7.,14.,20. günlerinde tartıldı. Gebe ratlar gebeliğin 21-22. günlerinde doğum yaptılar. Yenidoğan yavruların ağırlıkları hassas teraziyle (Shimadzu,Ax200, Japan ) tartıldı. Yavrular herhangi bir anomali veya patoloji olup olmadığını belirlemek için makroskopik olarak incelendi. Yenidoğan yavrular doğduktan 3 gün sonra dekapite edildi. Dekapitasyon için doğum yapan herbir rattan yavru sayısı 5 ten fazla olanlardan 5 yavru, 5’ten az olanlardan ise yavruların hepsi alındı.

Dekapite edilen yavrular diseke edilerek akciğerleri çıkarıldı ve fiksasyon için % 10’luk formaldehit içerisinde kondu. Sonra değerlendirme için sistematik rastgele örnekleme yöntemiyle her gruba ait 7 tane yavru rat seçildi. Seçilen yavruların akciğerlerine rutin histolojik doku takibi ve parafin bloklama yapıldı.

### 3.2. Histolojik Doku Takibi

Diseksiyondan sonra % 10'luk nötral formalin solüsyonuna alınan akciğer dokuları fiske edildi ve örnekler yıkama işleminden sonra aşağıda gösterilen işlemlerden geçirildiler.

#### A. Dehidratasyon

Alkol derecesi	Süre
% 70	1 gece
% 80	1 saat
% 90	1 saat
% 96	1 saat
% 100	1 saat
% 100	1 saat

#### B. Şeffaflaştırma

Ksilol 30 saniye

#### C. İnfiltrasyon

Parafin + ksilol	1 dakika
Yumuşak parafin ( 60 ° C etüvde)	2 saat

#### D. Gömme

Parafin bloklama

Hazırlanan parafin bloklardan Lipshaw tipi kızaklı mikrotom ile 6 µm'lik kesitler alındı. Bu kesitler Hemotoksilen – Eozin ile boyandı. Daha sonra preperatlarda oluşan histopatolojik değişiklikler ışık mikroskopunda (Nicon microscope eclipse E600W, Tokyo, Japan) değerlendirildi ve dijital kamera (Microscope Digitale Camera DP70, Tokyo, Japan) ile fotoğrafları çekildi (28,37).

Daha sonra her preperat daha önceki literatürlerde (62,75) yayınlanan skorlama metoduna göre bu değişikliklerin preperattaki dağılımının derecesine göre 0-3 arasında ve yoğunluğunun derecesine göre ise 0 -3 arasında (0= değişiklik yok, 1= minimum derecede, 2= orta derecede, 3= yüksek derecede) skorlandı. Sonra bu 2 değer toplanarak bir preperatta oluşan patolojilerin seviyesi 0- 6 arasında belirlendi. Buna göre:

- 0 -Değişiklik yok
- 1- Minimum seviyede değişiklik
- 2- Düşük seviyede değişiklik
- 3- Orta seviyede değişiklik
- 4- Şiddetli seviyede değişiklik
- 5- Yoğun seviyede değişiklik
- 6- Çok yoğun seviyede değişiklik

olarak değerlendirildi.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Preperatlarda oluşan patolojilerin istatistiksel değerlendirmeleri için 'SPSS 6.0 For Windows' paket programı kullanıldı. Genel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek için Kruskal–Wallis varyans analiz testi ve grupların ikişerli karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar, ortalama ± SS olarak verildi. İstatistiksel olarak P < 0,05 anlamlı kabul edildi. Grupların karşılaştırılmasında, bazı gruplardaki vaka sayısının azlığı nedeni ile nonparametrik testler kullanıldı. Gebe ratlar'ın gebelik boyunca aldıkları kilolar ile gebe ratlardan doğan yavru sayıları ile yavruların ortalama ağırlıklarını değerlendirmek için ise One Way Anova testi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Öncelikle gebe ratlar Diazinon verilirken gözlemlendi. Diazinon verilen grup 2 de ki gebe ratlarda uygulamayı takiben 1-2 dakika yaygın titreme gözlemlendi. Gebelik esnasında kontrol grubu ve deney gruplarında ölen rat olmadı. Gebe ratların gebelik süreleri arasında kontrol grubu ile deney grupları arasında herhangi bir farklılık tespit edilemedi. Gebe ratların hepsi gebeliğin 21. ile 22. günlerinde doğum yaptılar.

**Tablo 2.** Gebelik dönemi sonunda doğum yapan anne ratlar ve yavru sayıları.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Deneye katılan rat sayısı	10	10	10
Hamile kalan rat sayısı	5	7	5
Doğum yapan rat sayısı	5	7	5
Toplam doğan yavru sayısı	56	67	52
Yavruların ortalama ağırlıkları (gr)	6,64 gr	5,38gr	6,36 gr

Gebe ratlar gebeliğin 1, 7, 14, 20. günlerde tartıldı. Hamilelik süresinde, gebe ratların aldıkları kiloların gruplar arası karşılaştırılması sonucu elde edilen veriler Tablo 3’de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Gebe ratların gebelik dönemi sonunda aldıkları kiloların ortalamaları ve standart sapmaları.

Gruplar (n:gebe sayısı)	Ortalamalar gr+ss	P<0,05
Grup 1 (n:5)	91,60 ± 16,8	2
Grup 2 (n:7)	61,00 ± 19,3	1
Grup 3 (n:5)	87,40 ± 21,1	AD

AD: Anlamli değil

Diazinon verilen Grup 2'deki gebe ratların gebelik süresince aldıkları kiloların ortalamaları, kontrol grubundaki gebe ratların gebelik süresince kiloların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Tablo 3).

Diazinon ile CAPE'nin birlikte verildiği Grup 3'deki gebe ratların gebelik süresince aldıkları kilolar ile kontrol grubundaki gebe ratların gebelik süresince aldıkları kilolar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 3).

Gebelik sonunda doğan yavruların ağırlıklarının ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması sonucunda elde edilen veriler Tablo 4'de verilmiştir.

**Tablo 4.** Yenidoğan yavruların ağırlıklarının ortalamaları ve standart sapmaları.

Gruplar	Ortalamalar Gr+SS	P<0,05
Grup 1 (n: 56)	6,64 ± 1,0	2
Grup 2 (n:67)	5,38 ± 0,7	1
Grup 3 (n:52)	6,36 ± 0,4	AD

AD: Anlamlı değil

Gebelik sonunda yenidoğan yavruların ortalama ağırlıkları gruplar arasında karşılaştırıldı. Diazinon verilen Grup 2'de ki yavruların ortalama ağırlıklarının kontrol grubundaki yavruların ortalama ağırlıklarından önemli derecede düşük olduğu tespit edildi ( $P<0,05$ ) (Tablo 4). Grup 3'teki yavruların ortalama ağırlıkları, kontrol grubundaki yavruların ortalama ağırlıkları ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4).

Daha sonra yenidoğan yavrular makroskopik olarak incelendi ve yavrularda herhangi bir anomali ya da patolojiye rastlanmadı. Daha sonra diseke edilen akciğerler dışarıya alındı ve makroskopik olarak incelendi ve Diazinon verilen Grup 2 deki akciğerlerde makroskopik olarak yer yer kanama odakları gözlemlendi.

Dışarıya alınan akciğerlere histopatolojik çalışma yapmak için rutin doku takip çalışmaları uygulandı ve kesitler alındı. Bu kesitler ışık mikroskopu ile değerlendirildi.

Değerlendirmeler sonucunda akciğer dokusunda şu patolojiler tespit edildi:

- 1- İntraparankimal inflamatuvar infiltrasyon
- 2- Alveolar ve bronşiyolar hemoraji,
- 3- İntraparankimal vasküler konjesyon ve tromboz
- 4- Amfizematöz değişiklikler

Gözlenen bu patolojilerin seviyeleri mikroskop altında skorlama ve bu patolojilerin skorlama dereceleri Tablo 5, 6, 7, 8'de verilmiştir. Ayrıca kontrol ve deney gruplarına ait histopatolojik değişiklikleri gösteren fotoğraflar Şekil 1, 2, 3, 4, 5, 6'da sunuldu.

**Tablo 5.** Oluşan İntraparankimal inflamatuvar infiltrasyon seviyelerinin skorları.

İntraparankimal inflamatuvar infiltrasyon	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1. hayvan	0	3	0
2. hayvan	0	4	0
3. hayvan	0	4	2
4. hayvan	0	4	2
5. hayvan	0	3	3
6. hayvan	0	4	2
7. hayvan	0	5	2

**Tablo 6.** Oluşan Alveolar ve bronşiyolar hemoraji seviyelerinin skorları

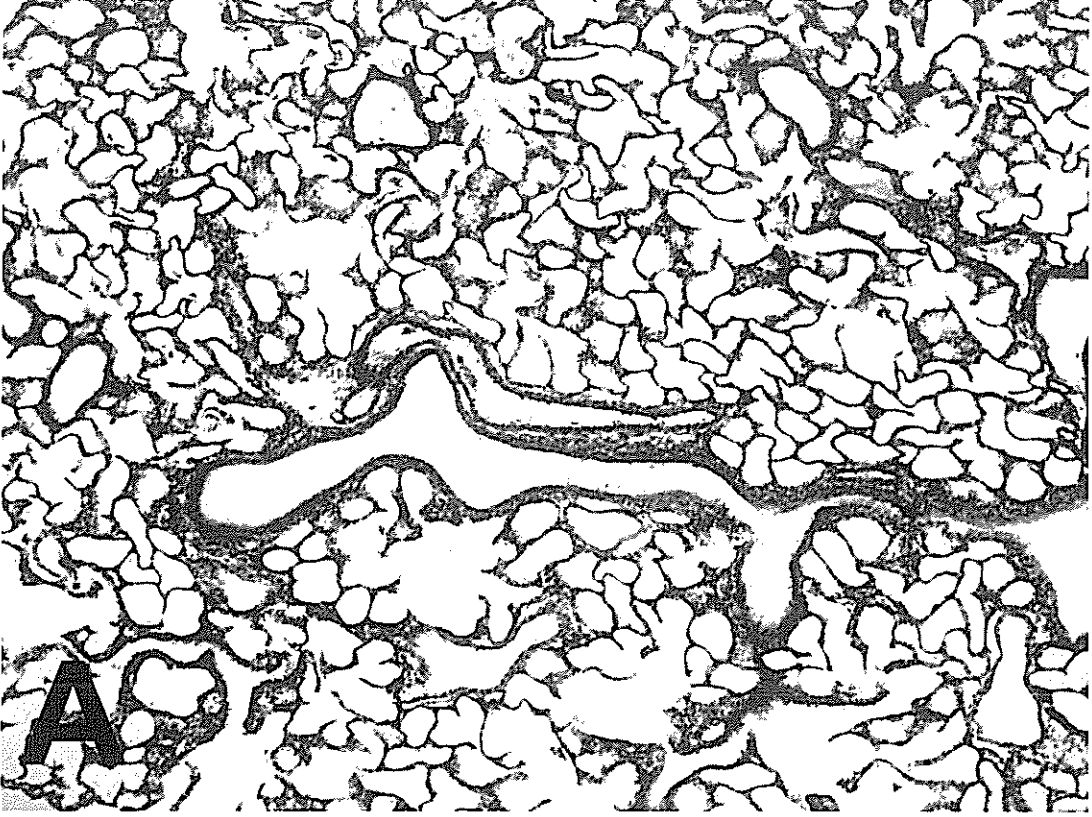
Alveolar ve bronşiyolar hemoraji	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1. hayvan	0	6	2
2. hayvan	0	5	3
3. hayvan	0	6	3
4. hayvan	0	5	2
5. hayvan	0	6	3
6. hayvan	1	5	2
7. hayvan	0	6	2

**Tablo 7.** Oluşan İntraparankimal vasküler konjesyon ve trombozis seviyelerinin skorları.

İntraparankimal vasküler konjesyon ve trombozis	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1. hayvan	0	5	2
2. hayvan	0	5	2
3. hayvan	0	4	2
4. hayvan	0	5	3
5. hayvan	0	5	2
6. hayvan	0	6	2
7. hayvan	0	5	2

**Tablo 8.** Oluşan Amfizematöz değişiklikler seviyelerinin skorları.

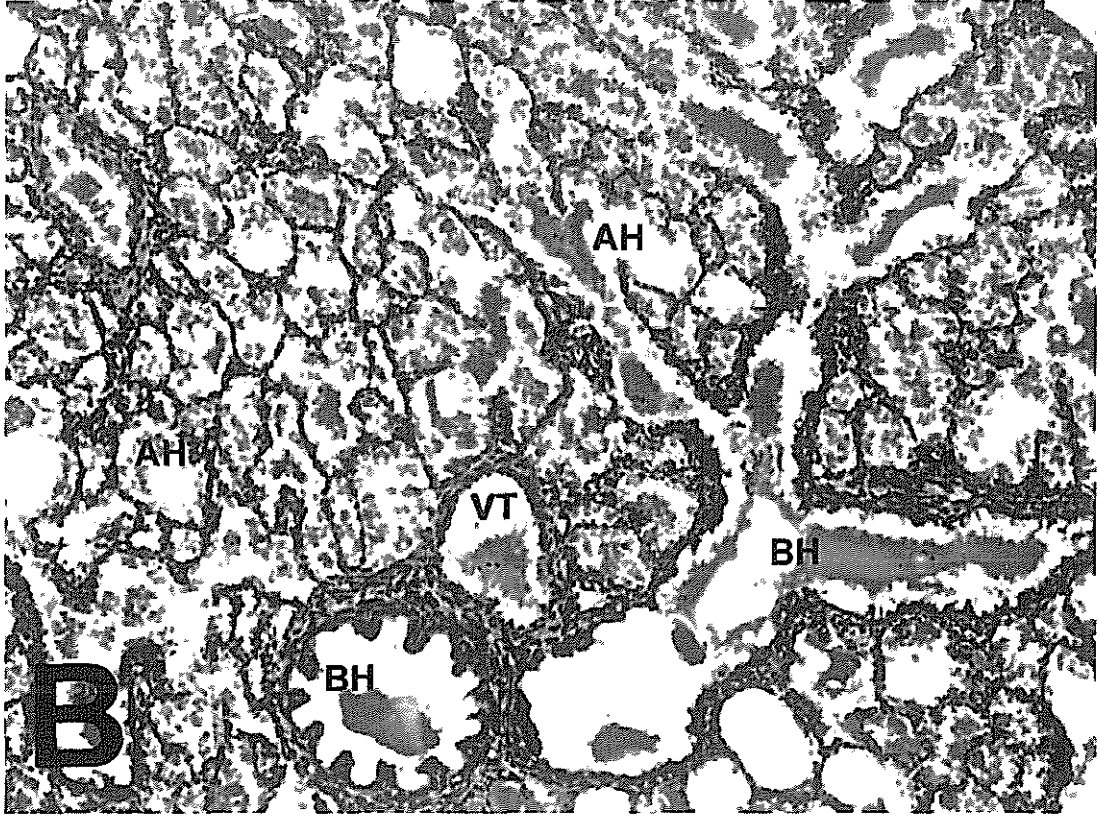
Amfizematöz değişiklikler	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1. hayvan	0	5	2
2. hayvan	0	4	3
3. hayvan	0	4	2
4. hayvan	0	5	2
5. hayvan	0	4	3
6. hayvan	0	6	2
7. hayvan	0	4	2



**Şekil 1 (A).**

Grup 1: Kontrol grubu normal akciğer dokusu  
(H&E, x40)

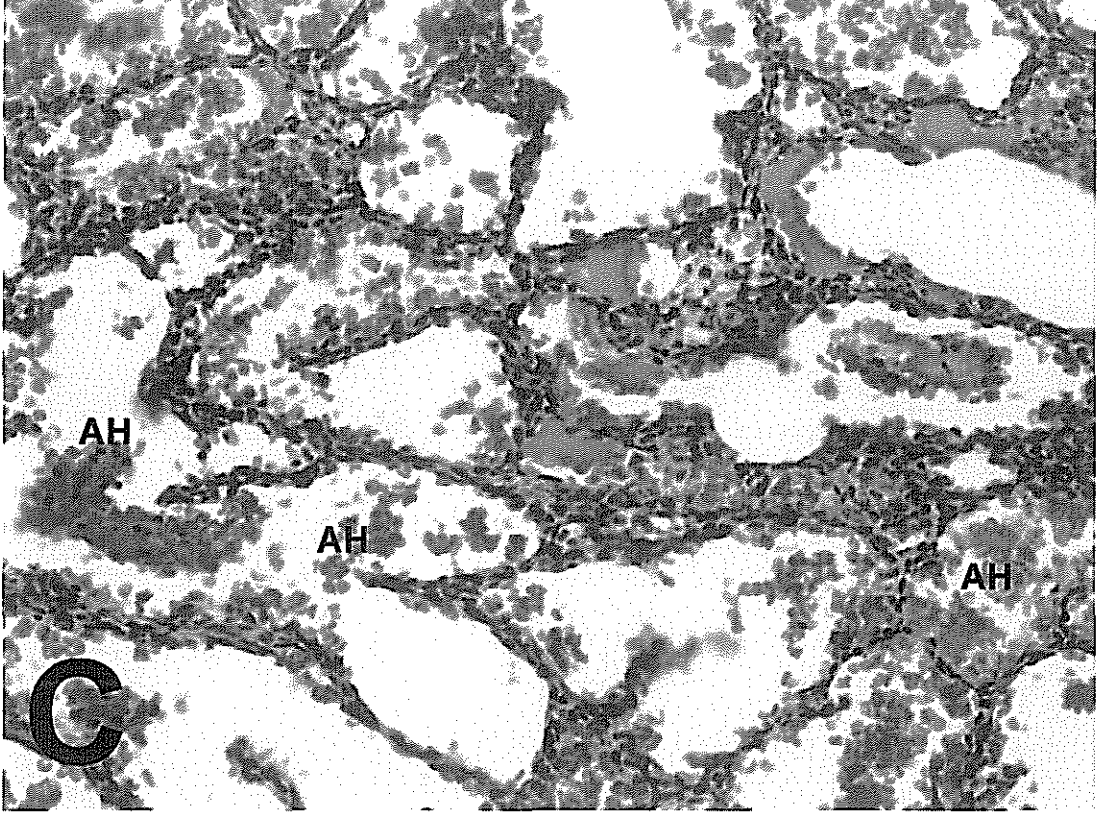




**Şekil 2 (B).**

Grup 2: Gebeliğin 14-18. gününde Diazinon verilen gruba ait akciğer dokusu (H&E, x40).

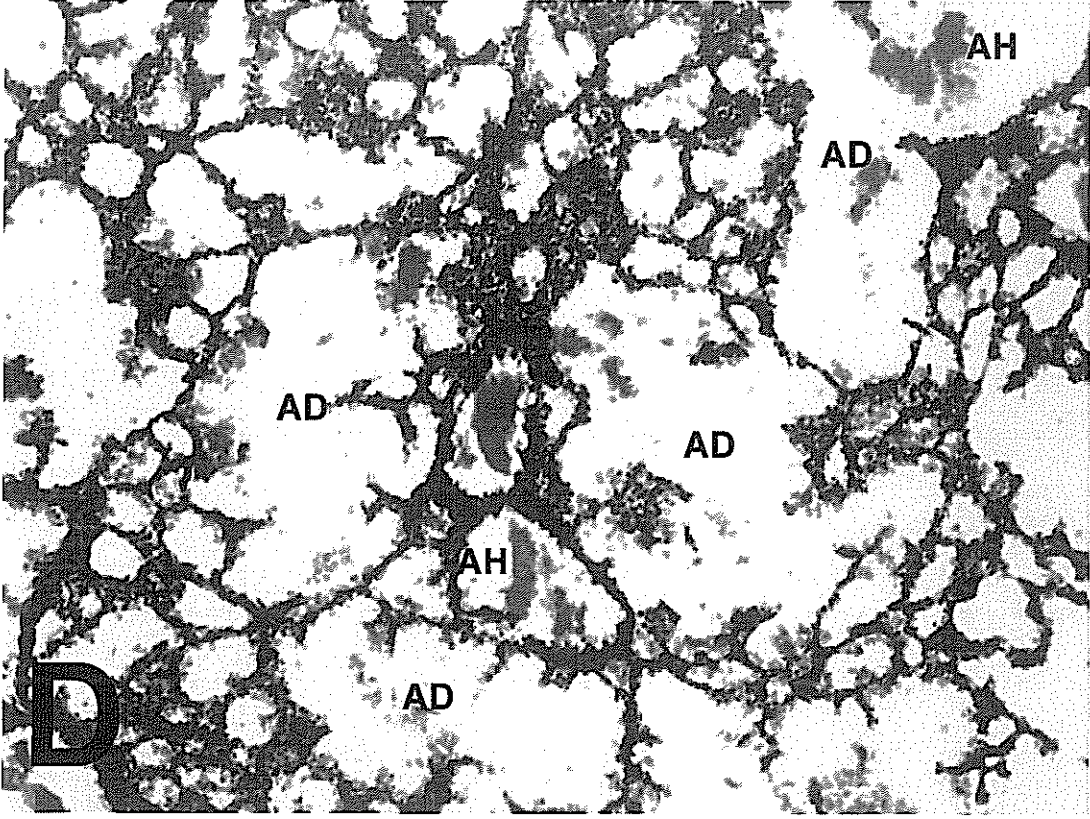
**BH;** Bronşolar Hemoraji,  
**AH;** Alveolar Hemoraji,  
**VT;** Vasküler Trombosis;



Şekil 3 (C).

Grup 2: Gebeliğin 14-18. gününde Diazinon verilen gruba ait akciğer dokusu (H&E, x200).

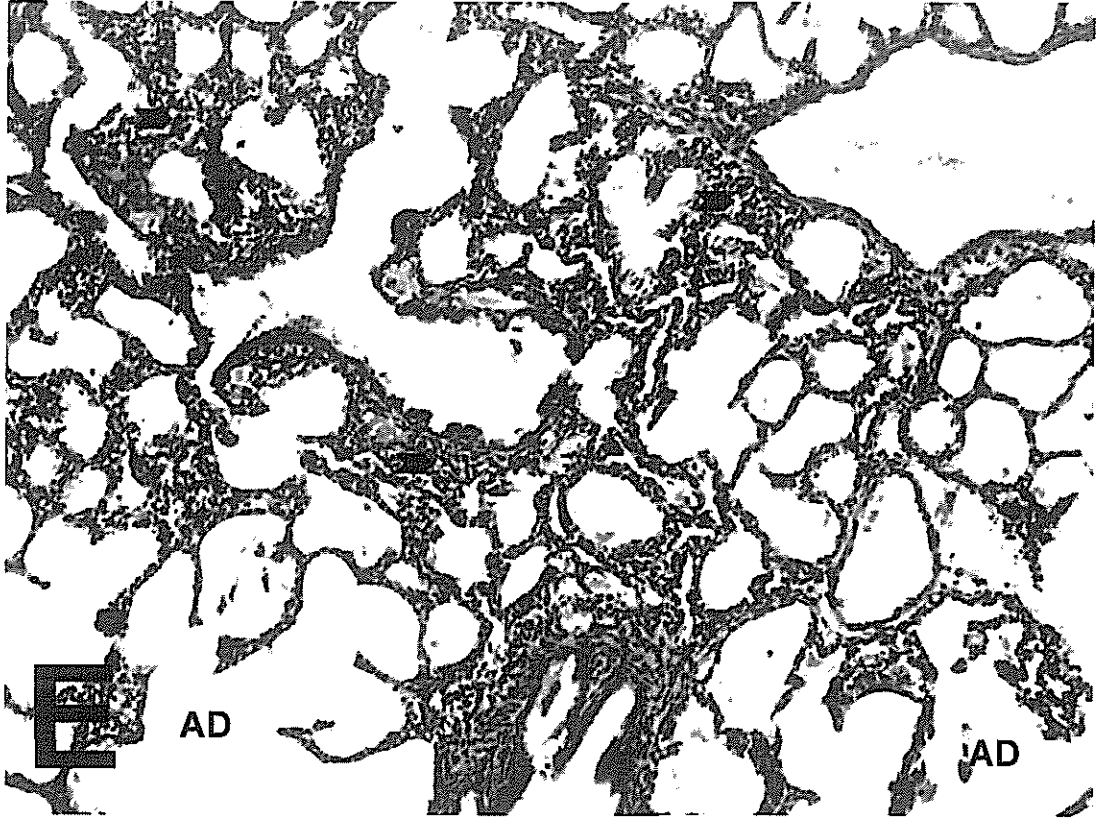
AH; Alveolar Hemoraji,



Şekil 4 (D).

Grup 2: Gebeliğin 14-18. gününde Diazinon verilen gruba ait akciğer dokusu (H&E, x40).

AD; Amfizematöz değişiklikler  
AH; Alveolar Hemoraji,

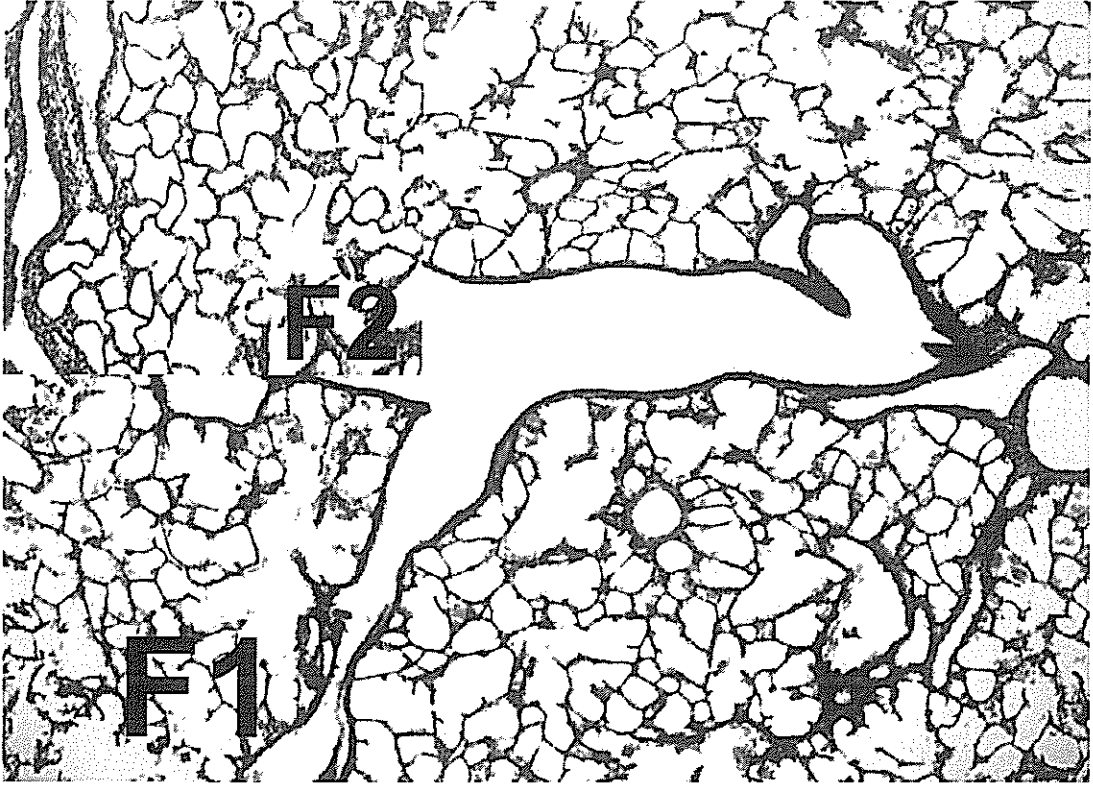


Şekil 5 (E).

Grup 2: Gebeliğin 14-18. gününde Diazinon verilen gruba ait akciğer dokusu (H&E, x40).

AD ; Amfizematöz değişiklikler

➤ : İntraparankimal inflamatuvar infiltrasyon



Şekil 6 (F1,F2).

Grup 3: Gebeliğin 14-18. gününde Diazinon + CAPE verilen gruba ait akciğer dokusu ((F1;H&E, x40 : F2;H&E, x200).

İntraparankimal inflamatuvar infiltrasyon, bronşiyolar ve alveolar hemoraji, intraparankimal vasküler konjesyon ve tromboz, amfizematöz değişikliklerde azalmalar gözlenmektedir.

**Tablo 9.** Akciğer dokusunda oluşan İntrapanrankimal İnflamatuar İnfiltrasyonda, Alveolar ve Bronşolar Hemoraji'de, İntrapanrankimal Vasküler Konjesyon ve Trombosis, Amfizematöz değişiklik seviyelerinin gruptardaki ortalama değerleri ve standart sapmaları.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
<b>İntrapanrankimal İnflamatuar İnfiltrasyon</b>	0.00	3.85± <sup>a,b</sup> 0.69	1.57 <sup>a</sup> ±1.13
<b>Bronşolar ve Alveolar hemoraji</b>	0.14±0.38	5.57 <sup>a,b</sup> ±0.53	2.42 <sup>a</sup> ±0.53
<b>İntrapanrankimal Vasküler Konjesyon ve Trombosis</b>	0.00	5.0 <sup>a,b</sup> ±0.57	2.14 <sup>a</sup> ±0.37
<b>Amfizematöz değişiklikler</b>	0.00	4.57 <sup>a,b</sup> ±0.78	2.28 <sup>a</sup> ±0.48

**Grup 1:** Kontrol grubu (n:7),

**Grup 2:** Diazinon grubu (n:7),

**Grup 3:** Diazinon + CAPE grubu (n:7),

<sup>a</sup> **Grup 2 ve Grup 3'ün Grup 1 ile karşılaştırıldığında** p<0.05 olarak anlamlılık düzeyleri

<sup>b</sup> **Grup 3'in Grup 2 ile karşılaştırıldığında** p<0.05 olarak anlamlılık düzeyleri

Diazinon verilen grup 2, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında grup 2 de intrapanrankimal İnflamatuar İnfiltrasyonda, Alveolar ve Bronşolar Hemoraji'de, İntrapanrankimal Vasküler Konjesyon ve Trombosis, Amfizematöz değişiklikler gözlendi ve Grup 2 deki gözlenen bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 8). Diazinon verilen Grup 2 ile Diazinon + CAPE verilen Grup 3 karşılaştırıldığında Grup 2 de oluşan tüm patolojilerde anlamlı azalma tespit edildi (Tablo 8).

Diazinon + CAPE verilen Grup 3 ve Kontrol Grubu olan Grup 1 karşılaştırıldığında oluşan patolojilerde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 8).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diazinon, sebze ve meyve ağaçlarının, süs bitkilerinin, üzüm asmalarının, fındık ve zeytin ağaçlarının zararlı böceklerine karşı kullanılmaktadır. Diazinon özellikle Isparta bölgesinde elma ağaçlarının zararlı böceklerine karşı en çok kullanılan organofosfatlardan birisidir (11). Aynı zamanda koyun ve büyükbaş hayvanlardaki external parazit kontrolü için de kullanılır (12).

Dolayısıyla bu bölgede yaşayan ya da elma tarımı ile uğraşan hamile bayanların Diazinon'a maruz kalmaları da muhtemeldir. Organofosfatlı insektisitlerin plasentadan geçtiği de tespit edilmiştir (14). Bundan dolayı bu annelerin bebeklerinin de diazinondan etkilenmeleri olasıdır.

Çalışmamızda gebeliğin 14-18. günlerinde diazinona maruz kalan gebe ratlardaki kilo alımları, yenidoğan yavrulardaki kilo değişimleri ve yenidoğan yavrularının akciğer dokusunda oluşan histopatolojiler incelendi ve oluşan patolojik değişimlere CAPE'nin etkileri araştırıldı.

Breslin ve ark. (76) yaptıkları bir çalışmada gebeliğin 6-15.günleri arasında klorprifos'a maruz kalan gebe ratlarda titreme ve tükürük salgısında artma gözlemişlerdir.

Farag ve ark. (7) yaptığı çalışmada ise gebeliğin 6-15.günleri arasında organofosfatlı bir insektisit olan dimethoate'e maruz kalan gebe ratlarda titreme, zayıflık, tükürük salgısında artış ve iştah azalması ve kilo kaybı gözlemişlerdir.

Srivastava ve ark. (14) yaptıkları bir çalışmada organofosfatlı insektisitlerden dimethoate gebe ratlara gebeliğin 6-20. günleri arasında oral olarak 3.75, 7.5, 15 ve 30 mg/kg/gün verilmiş ve yüksek doz verilen ratlarda ölüm ve kilo kaybı tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise gebeliğin 14-18. günlerinde diazinon verilen gebe ratlarda oral gavajdan sonra sadece titreme gözlendi. Breslin ve ark. ve Farag ve ark.'nın çalışmalarında ise titreme ile birlikte tükürük salgısında artış gözlenmiş, fakat bizim çalışmamızda tükürük salgısında artış gözlenmemiştir. Bununla birlikte

Farag ve ark. ve Srivastava ve ark. nın çalışmalarında gebe ratlarda iştah azalması ve kilo kaybı gözlenmiş aynı şekilde bizim çalışmamızda da annelerde kilo kaybı ve iştah azalması gözlenmiştir.

Çalışmamızda kullanılan diazinonun maternal toksisiteye neden olduğu ve bu sebeble deney gruplarında yaptığını düşünmekteyiz.

Farag ve ark.(7) yaptıkları aynı çalışmada yavrularda herhangi bir eksternal, visseral yada iskelet anomolisi tespit edilmemiştir. Çalışmamızda da yenidoğan yavrularda makroskobik olarak herhangi bir anomaliye rastlanmamıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda klorprifos ve dimethoate maruz kalan gebe ratlardan doğan yavrularda düşük doğum ağırlığı tespit edilmiştir (7,76).

Dabrowski ve ark. (43) yapmış olduğu bir çalışmada ise çiftçilikle uğraşan organofosfatlı insektisitlere maruz kalmış gebeler ile organofosfata maruz kalmayan gebeler karşılaştırılmış. Organofosfatlı insektisitlere maruz kalan gebe kadınlardan doğan bebeklerin düşük doğum ağırlıklı doğduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada organofosfatlı insektisitlerin gebeler de fetal gelişimi yavaşlattığı, gebelik süresini kısalttığı ve düşük doğum ağırlıklı bebek risklerini arttırdığı tespit edilmiştir.

Srivastava ve ark. (14) yaptıkları çalışmada düşük doz dimethoate alan ratların yenidoğan yavrularında fetal kilo alımında azalma olduğu gözlenmiş fakat herhangi bir teratojenik etki gözlememişlerdir.

Spyker ve ark. (70) tarafından gebelik süresince hamile ratlara değişik dozlarda diazinon verilmişlerdir. Düşük doz diazinon alan yavrularda büyüme geriliği görülmemiş, fakat algılama güçlüğü gibi sistematik davranışlar, seksüel gelişme geriliği ve mental retardasyon saptanmıştır

Archibong ve ark. (45) 344 hamile rat üzerinde yaptığı bir araştırmada çalışma gurublarına benzo(a)pyrene (BaP) inhalasyon yöntemiyle 25, 75, 100 micro g/m<sup>3</sup>, gestasyonun 11-20. günlerinde 10 gün boyunca 4 saat süreyle verilmiştir. Gestasyonun 15-17. günlerinde her grubun kan örnekleri alınarak progesteron, östrojen ve prolaktin seviyelerine bakılmış ve çalışma grubundaki ratlarda bu hormonlar düşük seviyede bulunmuştur. Fetüslerin yaşam oranları ise yüksek doz verilen çalışma gurubunda en düşük seviyede bulunurken, doğum kilosunda da anlamlı bir azalma görmüşlerdir



Perera ve ark. (42) pestisitlere maruz kalmış 700 hamile kadında araştırma yapmışlar ve bütün kadınlardan alınan kan örneklerinde bu insektisitlerin %45-74 oranında anneden yenidoğana geçtiğini tespit etmişler ve anne ve yenidoğandaki pestisit seviyesinin benzer olduğunu söylemişler. Pestisitlerin annenin hamileliği süresince fetüse transfer olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca yüksek pestisit ürünleri maruziyetin de ise doğum kilosunu %7, baş çevresini %3 oranında azalttığını tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise gebeliğin 14-18. günlerinde daizinona maruz kalan gebe ratların yenidoğan yavrularda düşük doğum ağırlığı gözlenmiştir ( $P<0,05$ ) (Tablo 4). Bizim çalışmamız ile Dabrowski, Srivastava, Spyker, Archibong ve Perera ve ark.'nın çalışmaları arasında benzerlik tespit edilmiştir.

Düşük doğum ağırlığının maternal toksisiteye bağlı olduğu ve diazinonun plesentaya geçerek yavruya etki ettiği ve yavruda düşük doğum ağırlığı yaptığını düşünmekteyiz.

Ayrıca çalışmamızda diazinona maruz kalan gebe ratların yenidoğan yavrularının akciğer dokusunda oluşan histopatolojik değişiklikler değerlendirilmiştir.

Öncü ve ark. (28) yaptıkları bir çalışmada klorprifos'a maruz kalan erişkin ratların karaciğerlerinde histopatolojik olarak ; perivasküler alanlarda artmış mononükleer ve polimorfonükleer hücreler gözlenmiş, portal alanlarda safra kanalı proliferasyonu, mast hücre hiperplazisi ve kollajen artışı gözlenmiştir. Bazı santral venlerin çevresinde karışık hücre infiltrasyonları, sinüzoidal dilatasyon ve bağ dokusunda kalınlaşma tespit edilmiştir.

Karaöz ve ark. (77)yaptıkları bir çalışmada klorprifos'a maruz kalan ratların akciğerlerinde histopatolojik olarak; Peribronşial ve perivasküler alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonları ve bağ dokusunda kalınlaşma tespit edilmiştir.

Başka bir çalışmada ise lityum verilen ratların akciğerlerinde oluşan peribronşial ve intraparakimal lenfosit ve makrofaj infiltrasyonlarını CAPE' nin azalttığı tespit edilmiştir (75).

Özyurt ve ark. (78) yaptığı başka bir çalışmada akciğerde bleomycin'in oluşturduğu pulmoner fibrosis'i CAPE' nin azalttığı tespit edilmiştir.

Ögetürk ve ark. (72) yaptıkları bir çalışmada karbon tetrakloride (CCL4) verilen ratların böbreklerinde; renal korteks içinde glomerüller ve tubüller dejenerasyon, İnterstitial mononükleer hücre infiltrasyon, Peri tubüller kan damarları içinde vasküler tıkanıklık ve fibrozis gibi histopatolojik değişiklikler gözlemişler ve bu histopatolojik değişikliklerin CCL4 + CAPE ile verildiği grupta ise düzeldiğini tespit etmişlerdir.

Yılmaz ve arkadaşları tarafından diyabetik ratların karaciğerinde lipid peroksidasyonuna (LPO) ve antioksidan enzim seviyelerine (SOD), CAPE'nin etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada CAPE verilen diyabetik ratların karaciğerinde verilmeyen diyabetik ratlara oranla SOD ve katalaz aktivitelerinde azalma tespit edilmiş ayrıca CAPE'nin LPO'yu azalttığı bildirilmiştir (73).

Çalışmamızda Kontrol grubunda normal histolojik akciğer görüntüsü gözlenmiştir. Diazinon alan Grup 2'de ise İntraparankimal inflamatuvar infiltrasyon, alveolar ve bronşiyolar hemoraji, intraparankimal vasküler konjesyon ve tromboz, amfizematöz değişiklikler gözlenmiştir. Diazinon ve CAPE'nin birlikte verildiği Grup 3'te oluşan bütün histopatolojik değişikliklerde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler ve CAPE'nin diazinon ile birlikte verilmesi lipid peroksidasyonunu azaltarak akciğerde oluşan histopatolojik değişiklikleri düzelttiği gözlenmiştir.

Yaptığımız literatür taramalarında gebelikte diazinona maruz kalan gebe ratların yenidoğan yavrularının akciğerlerinde oluşan histopatolojik değişiklikler ve bu değişikliklere CAPE'nin etkisi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sonuç olarak diazinonun gebe ratların kilo alımını azalttığı, yenidoğan yavrularda düşük doğum ağırlığına neden olduğu, yenidoğan yavruların akciğer dokularında histopatolojik olarak İntraparankimal inflamatuvar infiltrasyon, alveolar ve bronşiyolar hemoraji, İntraparankimal vasküler konjesyon ve tromboz, amfizematöz değişikliklere neden olduğu ve oluşan bu histopatolojik değişiklikleri CAPE'nin azalttığı tespit edilmiştir.

## ÖZET

### **Gebelik Esnasında Diazinon'a Maruz Kalan Gebe Ratların Yenidoğan Yavrularının Akciğer Dokusunda Oluşan Morfolojik Değişiklikler ve bu Değişikliklere Kafeik Asit Fenetil Ester (CAPE)'in Etkisinin Araştırılması.**

Diazinon, tarım ürünlerinin zararlı böceklerine karşı yaygın olarak kullanılan organofosfatlı bir insektisittir. Organofosfatların sinir sistemine, metabolik ve endokrin sisteme, kardiovasküler sisteme ve urogenital sisteme zararlı etkilerinin olduğu bilinmektedir. Ayrıca organofosfatların plasentadan geçtiği daha önceki çalışmalarda tespit edilmiştir. Kafeik asit fenetil ester (CAPE) antienflamatuar, antimikrobial ve antioksidan özellikleri olan bir maddedir ve bal arılarının propolislerinin aktif bir bileşenidir. Bu çalışmada gebelikte Diazinon'a maruz kalan anne ratların yenidoğan yavrularının akciğerlerinde oluşan mikroskopik değişiklikler ve bu değişikliklere CAPE'nin etkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda Wistar Albino ratlar kullanıldı. Ratlar 3 gruba ayrıldı. Grup 1: kontrol grubu, Grup 2: Gebeliğin 14-18. günlerinde 25mg/kg/gün diazinon verilen grup, Grup 3: Gebeliğin 14-18. günlerinde 25mg/kg/gün diazinon + 10 µmol/kg/gün CAPE verilen grup. Deney gruplarında diazinon oral gavaj ile CAPE ise intraperitoneal uygulandı. Çalışmaya dahil olan gebe ratların hamilelik boyunca kilo alımları ve yenidoğan yavruların ortalama ağırlıkları takip edildi. Daha sonra yenidoğan yavrular 3. günde dekapite edildi, akciğerleri diseke edilerek %10'luk formaldehid içerisine konuldu ve rutin histolojik doku takibi yapıldı ve preparatlar ışık mikroskobunda değerlendirildi.

Gebeliğin 14-18. günlerinde diazinon'a maruz kalan grup 2'deki gebe ratların ve yenidoğan yavrularının ortalama kilo alımları kontrol grubuna göre daha düşüktü ( $p<0.05$ ). Daha sonra yenidoğan yavruların akciğer dokuları mikroskopik olarak incelendi ve gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı. Diazinona maruz kalan gebe ratlardan doğan yavruların akciğerlerinde intraparakimal inflammatuar infiltrasyon, alveolar ve bronşiyolar hemoraji, intraparakimal vasküler konjesyon ve tromboz, amfizematöz değişiklikler gözlemlendi. Diazinon ve CAPE'nin birlikte verildiği gebe ratlardan doğan yavrularda ise bu patolojilerde önemli oranda azalmalar tespit edildi ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak gebelikte diazinon'a maruz kalan gebe ratların ve yenidoğan yavrularının kilo alımlarında azalma tespit edildi. Ayrıca yenidoğan yavruların akciğerlerinde oluşan histopatolojik değişikliklerin CAPE uygulanması ile önemli derecede azaldığı gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler: Diazinon, CAPE, Histopatoloji, Akciğer, Rat.**

## SUMMARY

### **Investigation of Morphological Changes in Lung Tissues of Newborns of Pregnant Rats Which Exposed to Diazinon During the Pregnancy and The Effect of CAPE on These Changes**

Diazinon is an organophosphate insecticide that has a wide spectrum of use in agriculture against insects that harm agricultural products. It's widely known that organophosphates have some harmful effects on nervous system, metabolic and endocrine systems, cardiovascular system and urogenital system. In addition to this, previous studies determined that organophosphates pass through placenta. Research up to date is also revealed anti-inflammatory, antimicrobial, and antioxidant properties of CAPE that is an active component of honeybees propolis. This study therefore investigated microscopic changes occurred in the lungs of newborns whose mothers exposed to Diazinon during their pregnancy.

In our study, Wistar Albino rats were used. Experiment groups are formed as; Group 1: control group, Group 2: 25mg/kg/day Diazinon in 14-18. days of pregnancy, Group 3: 25 mg/kg/day Diazinon + 10 micromole/kg/day CAPE in 14-18. days of pregnancy. Diazinon is given with oral gavage while CAPE is given by intraperitoneal injection. Maternal weight gains and the weights of newborn pups were recorded. Three days after the end of pregnancy, baby rats were decapitated and their lungs dissected and put in formaldehyde %10. Routine histological tissue analyse were performed and preparations were then examined by an optical microscope.

Average weight gains of pregnant rats in group 2 which exposed to Diazinon in 14-18th days of pregnancy and their newborn pups were smaller than the controls ( $p < 0.05$ ). Then, lung tissues of the newborn pups were examined microscopically and comparisons between the groups were performed. Examinations revealed that intraparenchymal inflammatory infiltration, alveolar and bronchial hemorrhage, intraparenchymal vascular congestion and thrombosis, emphysematous changes in experimental preparations. It is also observed that administration of CAPE has considerably reduced these pathologies ( $p < 0.05$ ).

As a result, a decrease in the weight gains of pregnant rats which exposed to Diazinon during their pregnancies and their newborn pups was determined. In addition, histopathological changes which occurred in newborn pups were observed to be considerably reduced by administration of CAPE.

**Keywords: Diazinon, CAPE, Histopathology, Lung, Ra**

## KAYNAKLAR

1. Yücel Ü., Pestisitlerin İnsan ve Çevre Üzerine Etkileri. Ankara Nükleer Araştırma Ve Eğitim Merkezi, Nükleer Kimya Bölümü. Ankara, 2005.  
www.cshtr.com/pestisitlerin-insan-ve-cevre-uzerine-etkileri-t11482.html - 87k  
( en son ziyaret edilen tarih:14/01/2008)
2. Güler Ç., Çobanoğlu Z., Pestisitler. T.C Sağlık. Bakanlığı Yayınları, Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi No: 52 Ankara,1997:37-8. 15.
3. Simcox NJ, Camp J, Kalman D, Stebbins A, Bellamy G, Lee IC, Fenske R. ,  
Farmworker exposure to organophosphorus pesticide residues during apple thinning  
in central Washington State. Field Research and Consultation Group, University of  
Washington, Seattle 98195, USA.
4. De Ferrari M, Artuso M, Bonassi S, Bonatti S, Cavalieri Z, Pescatore D, Marchini  
E, Pisano V, Abbondandolo A., *Cytogenetic biomonitoring of an Italian population  
exposed to pesticides: chromosome aberration and sister-chromatid exchange  
analysis in peripheral blood lymphocytes.* Laboratory of Mutagenesis, IST, Genoa,  
Italy.
5. Berksan N, Tarım Savaş İlaçları ve Çevre, Tarım Savaş İlaçlarından  
Zehirlenmelerin Önlenmesinde Son Görüşler Toplantısı Bildirileri (Alanya,28-30  
Mayıs 1975), SSBY Sağlık İşleri Genel Müdürlüğü, Ankara, 1976
6. Karalliadde L, Senanayake N. Organophosphorus insecticide poisoning. Journal of  
the International Federation of Clinical Chemistry 1999;11:1-9.
7. Farag AT, Karkour TA, Okazy A. Developmental toxicity of orally administered  
technical dimethoate in rats. Birth Defects Research (part B) 77: 40-46, 2006.
8. Karalliadde L. Organophosphorus poisoning and anesthesia. Anesthesia  
1999;54:1073-1088.
9. Zendzian RP. Pesticide residue on/in the Washed skin and its potential contribution  
to dermal toxicity. J Appl Toxicol. 2003;23:121-136.
10. M.G. Aluigi, C. Angelini, C. Falugi, R. Fossa, P. Genever, L. Gallus, P.G. Layer, G.  
Prestipino , Z. Rakonczay, M. Sgro, H. Thielecke, S. Trombino. Interaction between  
organophosphate compounds and cholinergic functions during development.  
Chemico-Biological Interactions 157-158(2005) 305 – 316.
11. Isparta Tarım İl Müdürlüğü 2004 yılına ait yayınlanan meyve zararları ile mücadele  
raporu. Tasdik eden onur Çarıkçı, 2004.
12. Garfitt, S.J., Jones, K., Mason, H.J., Cocker, J., 2002. exposure to the  
organophosphate diazinon: data from a human volunteer study with oral and dermal  
doses. Toxicol. Lett. 134, 105 -113.

13. Bagchi D, Bagchi M, Hassoun EA, Stohs SJ. , In vitro and in vivo generation of reactive oxygen species, DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides. Department of Pharmaceutical and Administrative Sciences, Creighton University, Omaha, NE 68178, USA.
14. Srivastava MK, Raizada RB. . Development effect of technical dimethoate in rats: maternal and fetal toxicity evaluation. *Indian J Exp Biol.* 1996 Apr;34(4):329-33
15. R.D. Handy, H.A. Abd-El Samei, M.F.F. Bayomy, A.M Mahran, A.M. Abdeen, E.A. El-Elaimy. 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. 2001.
16. Kalender S, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Acıkgöz F, Durak D, Ulusoy Y, Kalender Y. Diazinon –induced hepatotoxicity indices and ultrastructural changes. *Toxicology* 211, 197-206. 2005.
17. Nagi A. İbrahim and Basiouny A. El-Gamal. Effect of Diazinon, an Organophosphate Insecticide, on Plasma Lipid Constituents in Experimental Animals. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology.* 499-504, 2003
18. Koksall O, Bayram M, Ozdulger A, Tamer L, Değirmenci U, Cinel L, Bastürk M, Kanik A. Oleic Acid-Induced Lung in Rats and Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester. *Experimental Lung Research* 31: 483-496, 2005
19. Delen N., N. Tosun, S. Toros, S. Öztürk, A. Yücel, S. Çalı, 1995. Tarım ilaçları kullanımı ve üretimi. Türkiye Ziraat Mühendisliği IV. Teknik Kongresi. T.C. Ziraat Bankası Kültür Yayınları No: 26, 1015-1028.
20. Tankut İ. Pestisitlerin mikrobiyal parçalanması. Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Çevre Mühendisliği Bölümü bitirme ödevi 1997.
21. Aytaç N., Pestisit Etkilenimi ve Toplum Sağlığı. II.Ulusal Çevre Hekimliği Kongresi.Ankara, 2006.
22. Cesaretli Y., Zehir Danışma Merkezi Verileri. [http://web.inonu.edu.tr/~tsahin/dokuman/toksikoloji/pestisid toksikoloji.ppt](http://web.inonu.edu.tr/~tsahin/dokuman/toksikoloji/pestisid_toksikoloji.ppt) (enson ziyaret edilen tarih:14/01/2008).
23. Wester RC, Sedik L, Melendres J, Logan F, Maibach HI, Russell I. Percutaneous absorption of diazinon in humans. *Food Chem Toxicol.* 1993 Aug;31(8):569-72.
24. Karakaya EA; Zehirlenmelerde Risk Yönetimi.Birinci basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi rehberleri geliştirme Toplantısı. Ankara, 2004.
25. Yıldız M , Gürkan O, Turgut C, Kaya Ü, Ünal G,. Tarımsal Savaşımında Kullanılan Pestisitlerin Yol Açtığı Çevre Sorunları. TMMOB Ziraat Mühendisleri 6. Teknik Kongresi. Ankara, 2005.
26. Moses, Marine, Pesticides, in Last, J. M. and Robert, B. Wallace, Maxcy Rosenau-Last Public Health and Preaveptive Medicine. 13. th ed. Prentice Hall mt Co. NewYork, 1992.

27. Kayaalp S. O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Taş . 1998, 1152-1153
28. Oncu M, Gultekin F, Karaöz E, Altuntaş I and Delibaş N. Nephrotoxicity in rats induced by chlorpyrifos-ethyl and ameliorating effects of antioxidants. *Human & Experimental Toxicology* (2000) 21, 223-230.
29. Stephen B, Kyle L, Yong X, Cynthia A, Donald E, Earl F, James E. Role of oxidative stress in the mechanism of dieldrin's hepatotoxicity. *Annals of Clinical and Laboratory Science* 1997; 27(3) : 196- 208.
30. Deschamps D, Soler P, Rosenberg N, Baud F and Gervais P Persistent asthma after inhalation of a mixture of sodium hypochlorite and hydrochloric acid DOI 10.1378/chest.105.6.1895 *Chest* 1994;105;1895-1896
31. Royce S, Wald P, Sheppard D and Balmes J. Occupational asthma in a pesticides manufacturing worker. DOI 10.1378/chest.103.1.295. *Chest* 1993;103;295-296
32. Peiris-John RJ, Ruberu DK, Wickremasinghe AR, van-der-Hoek Low-level exposure to organophosphate pesticides leads to restrictive lung dysfunction. *Respir Med.* 2005 Oct;99(10):1319-24.
33. Bagchi D, Bagchi M, Hassoun EA, Stohs SJ. In vitro and in vivo generation of reactive oxygen species. DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides *Toxicology* 1995;104:129-140
34. Martin Rubi JC, Yelamos Rodriguez F, Laynez Bretones F, Cordoba Escamez J, Diez Garcia F, Lardelli Claret A, Blanco Corodona JL et al. Poisoning caused by organophosphate insecticides. Study of 506 cases. *Rev Clin Esp.* 1996;196:145-149.
35. Bleecker J, Lison D, Abeele KV, Willems J, Reuck J. Acute and subacute organophosphate poisoning in the rat. *Neurotoxicology.* 15(2): 341-348, 1994
36. Dasgupta S, Meisner C, Wheeler D, Xuyen K, Thi Lam N Pesticide poisoning of farm workers-implications of blood test results from Vietnam. *Int J Hyg Environ Health.* 2007 Mar;210(2):121-32. Epub 2006 Sep 27.
37. Öncü M, Gültekin F, Karaöz E, Altuntaş İ, Delibaş N. Klorprifos-etil tarafından Oluşturulan Oksidatif Hasarın Sıçan Karaciğerine Etkileri. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002, 22: 50 -55.
38. Curley F.D., *Arch. Environm. Contam. Toxicol.*, 1977
39. Bui QQ, Tran MB., West WL. A comparative study of the reproductive effects of methadone and benzo[a]pyrene in the pregnant and pseudopregnant rat. *Toxicology.* 1986 Dec 15;42(2-3):195-204.
40. Sexton M, Fox NL, Hebel JR , Prenatal exposure to tobacco: II. Effects on cognitive functioning at age three. *Int J Epidemiol.* 1990 Mar;19(1):72-7.

41. Whyatt RM, Barr DB, Camann DE, Kinney PL, Barr JR, Andrews HF, Hoepner LA, Garfinkel R, Hazi Y, Reyes A, Ramirez J, Cosme Y, Perera FP. Contemporary-use pesticides in personal air samples during pregnancy and blood samples at delivery among urban minority mothers and newborns. *Environ Health Perspect*. 2003 May;111(5):749-56.
42. Perera FP, Rauh V, Whyatt RM, Tang D, Tsai WY, Bernert JT, Tu YH, Andrews H, Barr DB, Camann DE, Diaz D, Dietrich J, Reyes A, Kinney PL  
A summary of recent findings on birth outcomes and developmental effects of prenatal ETS, PAH, and pesticide exposures. *Neurotoxicology*. 2005 Aug; 26(4):573-87.
43. Dabrowski S, Hanke W, Polańska K, Makowiec-Dabrowska T, Sobala W. Pesticide exposure and birthweight: an epidemiological study in Central Poland. *Int J Occup Med Environ Health*. 2003;16(1):31-9.
44. Fenster L, Eskenazi B, Anderson M, Bradman A, Harley K, Hernandez H, Hubbard A, Barr DB. Association of in utero organochlorine pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect*. 2006 Apr;114(4):597-602
45. Archibong AE, Inyang F, Ramesh A, Greenwood M, Nayyar T, Kopsombut P, Hood DB, Nyanda AM. Alteration of pregnancy related hormones and fetal survival in F-344 rats exposed by inhalation to benzo(a)pyrene. *Reprod Toxicol*. 2002 Nov-Dec;16(6):801-8.
46. Srivastava MK, Raizada RB. . Development effect of technical dimethoate in rats: maternal and fetal toxicity evaluation. *Indian J Exp Biol*. 1996 Apr;34(4):329-33
47. Janette DS. Chlorpyrifos (Dursban)- associated birth defects: report of four cases. *Arch Environ Health* 1996;51:5-8.
48. De Ferrari M, Artuso M, Bonassi S, Bonatti S. Cytogenetic biomonitoring of an Italian population exposed to pesticides: chromosome aberration and SCE analysis in peripheral blood lymphocytes. *Mutation Res* 1991; 260: 105-113
49. Eaton M. Et al, Seven Year Follow Up of Workers Exposed to 1, 2 dibromo 3 chloropropane, *J Occup Med* 28, 1145-1150, 1986
50. W J Lee, J S Colt, E F Heineman, R McComb, D D Weisenburger, W Lijinsky and M H Ward Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States *Occup. Environ. Med*. 2005;62:786-792 doi:10.1136/oem.2005.020230
51. Waddell BL, Zahm SH, Baris D, Weisenburger DD, Holmes F, Burmeister LF, Cantor KP, Blair A. Agricultural use of organophosphate pesticides and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among male farmers (United States). *Cancer Causes Control*. 2001 Aug;12(6):509-17.
52. Savage E. P., Keefe, T. J., Mounce, L. M., et al, Chronic Neurological Sequelae, of Acute Organophosphate Poisoning. *Arc. Environ Health*, 43, 38-45, 1988



53. Pope C.N., Charracborti, T.K., Dose-related inhibition of brain and plasma cholinesterase in neonatal and adult rats following sublethal organophosphate exposures. *Toxicology*, 73. 35-42, 1992.
54. Galloway T, Handy R Immunotoxicity of organophosphorous pesticides. *Ecotoxicology*. 2003 Feb-Aug;12(1-4):345-63.
55. Voccia I., Blakley, B., brousseau, P. And fournier, M (1999). Immunotoxicity of pesticides: a review. *Toxicol. Indust. Healt* 15, 119 – 32.
56. Sharp D. S., Et Al, Delayed Health Hazard of Pesticide Exposure, *Am. RevPubl Health* 7, 441-471, 1986.
57. Savage E. P., Keefe, T. J., Mounce, L. M., et al, Chronic Neurological Sequelae, of Acute Organophosphate Poimoning. *Arc. Environ Health*, 43, 38-45, 1988
58. Weizman Z., Sofer, S., Acute pancreatitis in children with anticholinesterase insecticide intoxication. *Pediatrics*. 204-206 1992.
59. Blasiak J., Walter Z., Bawronska, M., The changes of osmotic fragility of pig organophosphorus insecticides. *Acta Biochim. Pol.* 38 (1) 75-80. 1991.
60. Curl CL et al. (2003) Organophosphorus pesticide exposure to urban and suburban preschool children with organic and conventional diets. *Environmental Health Perspectives* 111 p. 377-382
61. Lu C., Toepel K., Irish R., Fenske R. A., Barr D.B. and Bravo R. Organic Diets Significantly Lower Children's Dietary Exposure to Organophosphorus Pesticides *Environ Health Perspect* 114:260–263 (2006).
62. Özgüner G.,Gebelik Esnasında Methidathion'a (MD) Maruz Kalan Gebe Ratların Yenidoğan Yavrularının Akciğer Dokusunda Oluşan Hasar ve Bu Hasara Kafeik Asit Fenil Ester (CAPE)'in Etkisinin Histopatolojik Olarak Araştırılması. *Anatomi Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi*. 2007-ISP.
63. Anthony J., Banister E, and Oloffs P.C. Effect of sublethal levels of diazinon: Histopathology of the liver. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 37:501-507. 1<sup>4</sup>, 1986.
64. Galloway T.S. and Deledge, M.H. (2001). Immunotoxicity in invertebrates: measurement and ecotoxicological relevance. *Ecotoxicology* 10, 1-23.
65. Hatjian BA, Mutch E, Williams FM, Blain PG, Edwards JW. Cytogenetic response without changes in peripheral cholinesterase enzymes following exposure to a sheep dip containing diazinon in vivo and in vitro. *Mutat Res.* 2000 Dec 20;472(1-2):85-92.
66. Beane Freeman LE, Bonner MR, Blair A, Hoppin JA, Sandler DP, Lubin JH, Dosemeci M, Lynch CF, Knott C, Alavanja MC. Cancer Incidence among Male Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study Cohort Exposed to Diazinon. *Am J Epidemiol.* 2005 1; 162(11): 1070-9
67. Pogoda JM, Preston-Martin S. Household pesticides and risk of pediatric brain tumors. *Environ Health Perspect.* 1997 Nov;105(11):1214-20.

68. Alavanja MC, Dosemeci M, Samanic C, Lubin J, Lynch CF, Knott C, Barker J, Hoppin JA, Sandler DP, Coble J, Thomas K, Blair A. Pesticides and lung cancer risk in the agricultural health study cohort. *Am J Epidemiol.* 2004 Nov 1;160(9):876-85.
69. Muggleton NG, Smith AJ, Scott EA, Wilson SJ, Pearce PC. A long-term study of the effects of diazinon on sleep, the electrocorticogram and cognitive behaviour in common marmosets. : *J Psychopharmacol.* 2005 Sep;19(5):455-66.
70. Spyker JM, Avery DL. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to the organophosphate Diazinon in mice. *J Toxicol Environ Health.* 1977 Dec;3(5-6):989-1002
71. Borrelli F, Izzo AA, Di Carlo G, Maffia P, Russo A, Maiello FM, Capasso F, Mascolo N. Effect of a propolis extract and caffeic acid phenethyl ester on formation of aberrant crypt foci and tumors in the rat colon. *Fitoterapia.* 2002 Nov;73 Suppl 1:S38-43.
72. Ogeturk M, Kus I, Colakoglu N, Zararsiz I, Ilhan N, Sarsilmaz M. Caffeic acid phenethyl ester protects kidneys against carbon tetrachloride toxicity in rats. *J Ethnopharmacol.* 2005 Feb 28;97(2):273-80. Epub 2005 Jan 12.
73. H.R. Yılmaz, E. Uz, N. Yucel, I. Altuntas, N. Ozcelik. Protective effect of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) on Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzymes in Diabetic Rat liver. *J Biochem Molecular Toxicology Volume 18, Number 4, 2004.*
74. Dilek Yavuz<sup>1</sup>, Suheyla Bozkurt<sup>2</sup>, Hasan Aydın<sup>1</sup>, Önder Ersoz<sup>3</sup>, Cuyan Demirkesen<sup>4</sup>, Sema Akalın<sup>1</sup> Diyabetik Sıçan Modelinde CAPE Tedavisinin Ekstraselüler Matris Protein Ekspresyonu ve Kollojen Yapısına Etkisi 2005, Cilt 18, Sayı 2, Sayfa(lar) 076-080
75. Sahin O., Sulak O., Yavuz Y., Uz E., Eren I., Yılmaz H.R., Malas M.A., Altuntas I., Songur A.. Lithium-induced lung toxicity in rats: The effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE). *Pathology* (february 2006) 38(1), pp. 58-62
76. Breslin WJ, Liberacki AB, Dittenber DA, Quast JF. Evaluation of the developmental and reproductive toxicity of chlorpyrifos in the rat. *Fundam Appl toxicol.*(1):119-30.1996 jan; 29
77. Karaoz E, Oncu M, Gultekin F, Altuntaş I and Delibaş N. Protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on lung toxicity induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. *Urban & Fischer .Exp Toxic Pathol* 2002;54:97-108.
78. Özyurt H, Söğüt S, Yıldırım Z, Kart L, Iraz M, Armutcu F, Temel I, Özen S, Uzun A, Akyol O. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on bleomycine-induced lung fibrosis in rats. *Clin. Chim. Acta.* 2004 Jan; 339 (1-2): 65-75.