

**LAMBDA-CYHALOTHRİNİN SWİSS ALBİNO RATLARDA
BİYOKİMYASAL VE HEMATOLOJİK ETKİLERİ**

136249

BİRGÜL MAZMANCI

**Mersin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Biyoloji
Ana Bilim Dalı**

DOKTORA TEZİ

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Ali AŞKIN**

**TEZ YÜKSEK ÖĞRETİM KURULU
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

MERSİN

Ekim- 2003

136248

Bu tezin gerek bilimsel içerik, gerekse elde edilen sonuçlar açısından tüm gerekleri sağladığı kanaatine ulaşan ve aşağıda imzaları bulunan biz jüri üyeleri, sunulan tezi oy birliği ile Doktora Tezi olarak kabul ediyoruz.

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Ali AŞKIN

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Nevin ÜNER

Jüri Üyesi
Doç Dr. Serap ERGENE GÖZÜKARA

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Lülüfer TAMER

Jüri Üyesi
Yrd. Doç.Dr. Ali ÜNLÜ

Bu tezin Fen Bilimleri Enstitüsü yazım kurallarına uygun olarak yazıldığı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 19.../01.../2004... tarih ve 2004...021...06.... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mahir TURHAN
Enstitü Müdürü



Not: Bu tezde kullanılan özgün bilgiler, şekil, çizelge ve fotoğraflardan kaynak göstermeden alıntı yapmak 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu hükümlerine tabidir.

ÖZ

Bu çalışmada pyrethroid insektisitlerden lambda-cyhalothrinin ratlarda karaciğer, böbrek ve hematolojik parametreler üzerine olan toksik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla insektisit, üç farklı dozu (0.8, 3.06, 12.6 mg/kg) ratlara intraperitoneal olarak 48 saatlik aralıklarla boyunca 13 gün enjekte edilmiştir. Araştırmada karaciğer ve böbrek üzerine etkileri incelemek için plazma alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), γ - glutamil transferaz (GGT) enzim aktiviteleri, malondialdehid (MDA) konsantrasyonu, plazma albümin, total bilirubin, üre ve kreatinin konsantrasyonları ölçülmüştür. Hematolojik parametreler olarak da eritrosit sayısı (RBC), hemoglobin (hb) ve hematokrit değeri (htc), lökosit sayısı (WBC), lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi ve trombosit sayısı incelenmiştir. Bu parametreler üzerine lambda-cyhalothrinin dozlarının etkisi, dozların eşeye ve süreye bağlı etkileri incelenmiştir.

Sonuç olarak doz gruplarında; karaciğerde oluşan toksik hasara bağlı olarak ALT, AST, LDH, GGT enzim aktiviteleri, MDA konsantrasyonu, albümin, total bilirubin konsantrasyonlarının, böbrek hasarına bağlı olarak da üre, kreatinin konsantrasyonlarının arttığı bulunmuştur. Ayrıca kullanılan dozların hematolojik parametreleri etkilediği RBC sayısı, Hb ve Htc değeri, WBC ve lenfosit sayısındaki artış ile tespit edilmiştir. Çalışmada insektisit karaciğerde oluşturduğu hasarların süreye bağlı olarak geri dönüşümlü olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Lambda-cyhalothrin, Rat, Biyokimyasal parametreler, Hematolojik parametreler.

ABSTRACT

In this study, the toxic effects of lambda-cyhalothrin, pyrethroid insecticide, on hepatic, renal and hemotological parameters of rats were investigated. The three different doses of insecticide as 0.80, 3.06 and 6.12 mg/kg were injected to the rats for 13 days with 48h intraperitoneally. To detect the renal and hepatic injury, plasma enzyme activities of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), γ -glutamyltransferase (GGT), malondialdehyde (MDA) concentrations and albumine, total bilirubine, urea and creatinine plasma levels were measured. In addition, hematogicaly parameters such as red blood cell (RBC) count, hemoglobine (Hb) and hemotocrit (Htc) levels, white blood cell (WBC), lymphocyte count and lymphocyte concentrations (%), thrombocytes count were measured. The effect of three different doses of lambda-cyhalothrin on these parameters in the course of time, and the relation between doses and gender were investigated.

In conclusion, as a result of hepatic injury, ALT, AST, LDH, GGT enzyme activities, MDA concentrations, albumine and total bilirubine plasma concentrations increased in all dose groups. Also, urea and creatinine concentrations increased as a result of renal injury in all dose groups. In addition, lambda-cyhalothrin effected hematological parameters such as increase in RBC count, Hb ve Htc levels, WBC and lymphocyte count. The effect of insecticide to hepatic injury was reversible in depend on the time.

Keywords: Lambda-cyhalothrin, Rat, Biochemical parameters, Hematogical parameters.

TEŞEKKÜR

Tez alıőmamdaki katkılarından dolayı danıőman hocam **Yrd. Doç. Dr. Ali AŞKIN'** a, çalıőmamın planlanması, yürütölmesi ve değerlendirilmesi aőamalarındaki yardımlarından dolayı değerli hocalarım **Doç. Dr. Serap ERGENE GÖZÜKARA**, **Doç. Dr. Lölüfer TAMER** (MEÜ. Tıp Faköltesi Biyokimya Anabilim Dalı) ve **Yrd. Doç. Dr. Ali ÜNLÜ'** ye (MEÜ. Tıp Faköltesi Biyokimya Anabilim Dalı) sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Deney sonuçlarımın değerlendirilmesindeki yardımlarından dolayı **Yrd. Doç. Dr. Arzu KANIK'** a (MEÜ. Tıp Faköltesi Biyoistatistik Anabilim Dalı) ve çalıőmamın farklı aőamalarında yardımlarını gördüğüm arkadaşlarım **Öğr. Gör. Ayla ÇELİK**, **Arő. Gör. Tolga ÇAVAŞ**, **Arő. Gör. Yusuf ÇAMLICA'** ya teşekkür ederim.

Doktora çalıőmalarım boyunca göstermiő oldukları yardım ve anlayıőtan dolayı eőim **Mehmet Ali MAZMANCI'**ya ve sevgili kızım **Senem MAZMANCI'** ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | <u>SAYFA</u> |
|---|--------------|
| ÖZ | i |
| ABSTRACT | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| İÇİNDEKİLER | iv |
| ÇİZELGELER DİZİNİ | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | viii |
| | |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| | |
| 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI | 4 |
| | |
| 2.1. PESTİSİTLER | 4 |
| | 4 |
| 2.1.1. İnsektisitler | |
| 2.1.1.1. Klorlu hidrokarbonlu insektisitler | 4 |
| 2.1.1.2. Organik fosfath insektisitler | 4 |
| 2.1.1.3. Karbamath insektisitler | 5 |
| 2.1.1.4. Piretroid insektisitler | 5 |
| | |
| 2.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN İNSEKTİSİTLE İLGİLİ BİLGİLER | 14 |
| | |
| 3. MATERYAL ve METOD | 18 |
| | |
| 3.1. ÇALIŞMADA KULLANILAN DENEY HAYVANLARI | 18 |
| | |
| 3.2. İNSEKTİSİTİN SEÇİMİ VE DOZLARIN UYGULANMASI | 18 |
| | |
| 3.2.1. İnsektisit Çözeltisinin Hazırlanması ve Deneylerin Yapılışı .. | 19 |

| | |
|--|-----------|
| 3.3. ANALİZLERİN YAPILMASI | 21 |
| 3.3.1. Alanin Aminotransferaz Enzim Aktivitesinin Tayini | 21 |
| 3.3.2. Aspartat Aminotransferaz Enzim Aktivitesinin Tayini | 22 |
| 3.3.3. Laktat Dehidrogenaz Enzim Aktivitesinin Tayini | 22 |
| 3.3.4. γ -Glutamil Transferaz Enzim Aktivitesinin Tayini | 23 |
| 3.3.5. Albümin Konsantrasyonunun Tayini | 24 |
| 3.3.6. Bilirubin (total) Konsantrasyonunun Tayini | 24 |
| 3.3.7. Üre Konsantrasyonunun Tayini | 25 |
| 3.3.8. Kreatinin Konsantrasyonunun Tayini | 25 |
| 3.3.9. Malondialdehit Konsantrasyonunun Tayini | 26 |
| 3.3.10. Hematolojik Parametrelerinin İncelenmesi | 30 |
| 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER | 30 |
| 4. BULGULAR ve TARTIŞMA | 32 |
| 4.1. BULGULAR | 32 |
| 4.1.1. Lambda-Cyhalothrinin Biyokimyasal Parametreler Üzerine Doz ve Eşeye Bağlı Etkisi | 32 |
| 4.1.1.1. Lambda-cyhalothrinin ALT enzim aktivitesi üzerine etkisi | 34 |
| 4.1.1.2. Lambda-cyhalothrinin AST enzim aktivitesi üzerine etkisi | 35 |
| 4.1.1.3. Lambda-cyhalothrinin LDH enzim aktivitesi üzerine etkisi | 36 |
| 4.1.1.4. Lambda-cyhalothrinin GGT enzim aktivitesi üzerine etkisi | 37 |
| 4.1.1.5. Lambda-cyhalothrinin MDA konsantrasyonu üzerine etkisi | 38 |
| 4.1.1.6. Lambda-cyhalothrinin albümin konsantrasyonu üzerine | |

| | |
|---|-----------|
| etkisi | 39 |
| 4.1.1.7. Lambda-cyhalothrinin total bilirubin konsantrasyonu üzerine etkisi | 40 |
| 4.1.1.8. Lambda-cyhalothrinin plazma üre konsantrasyonu üzerine etkisi | 41 |
| 4.1.1.9. Lambda-cyhalothrinin plazma kreatinin konsantrasyonu üzerine etkisi | 42 |
| 4.1.2. Lambda-Cyhalothrinin Hematolojik Parametreler Üzerine Doz ve Eşeye Bağlı Etkisi | 43 |
| 4.1.2.1. Lambda- cyhalothrinin eritrosit sayısı üzerine etkisi ... | 45 |
| 4.1.2.2. Lambda-cyhalothrinin hemoglobin konsantrasyonu üzerine etkisi | 46 |
| 4.1.2.3. Lambda-cyhalothrinin hemotokrit değeri üzerine etkisi | 47 |
| 4.1.2.4. Lambda-cyhalothrinin lökosit sayısı (WBC) üzerine etkisi | 48 |
| 4.1.2.5. Lambda-cyhalothrinin lenfosit sayısı üzerine etkisi | 49 |
| 4.1.3. Lambda-Cyhalothrinin Biyokimyasal Parametreler Üzerine Süreye Bağlı Etkisi | 50 |
| 4.1.3.1. Lambda-cyhalothrinin ALT enzim aktivitesi üzerine süreye bağlı etkisi | 52 |
| 4.1.3.2. Lambda-cyhalothrinin AST enzim aktivitesi üzerine süreye bağlı etkisi | 53 |
| 4.1.3.3. Lambda-cyhalothrinin LDH enzim aktivitesi üzerine süreye bağlı etkisi | 54 |
| 4.1.3.4. Lambda-cyhalothrinin albümin konsantrasyonu üzerine süreye bağlı etkisi | 55 |
| 4.1.3.5. Lambda-cyhalothrinin total bilirubin konsantrasyonu üzerine süreye bağlı etkisi | 56 |
| 4.1.3.6. Lambda-cyhalothrinin üre konsantrasyonu üzerine süreye bağlı etkisi | 57 |

| | |
|--|-----------|
| 4.1.4. Lambda-Cyhalothrinin Hematolojik Parametreler Üzerine Süreye Bağlı Etkisi | 58 |
| 4.1.4.1. Lambda-cyhalothrinin WBC sayısı üzerine süreye bağlı etkisi | 60 |
| 4.1.4.2. Lambda-cyhalothrinin lenfosit sayısı üzerine süreye bağlı etkisi | 61 |
| 4.1.4.3. Lambda-cyhalothrinin lenfosit yüzdesi üzerine süreye bağlı etkisi | 62 |
| 4.2. TARTIŞMA | 63 |
| 5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER | 73 |
| KAYNAKLAR | 75 |
| ÖZGEÇMİŞ | 89 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

| ÇİZELGE | SAYFA |
|---|-------|
| Çizelge 4.1. Lambda-Cyhalothrinin Biyokimyasal Parametreler Üzerine Doza ve Eşeye Bağlı Etkileri ile ilgili Varyans Analiz Çizelgesi . | 33 |
| Çizelge 4.2. Lambda-Cyhalothrinin Hematolojik Parametreler Üzerine Doza ve Eşeye Bağlı Etkileri ile ilgili Varyans Analiz Çizelgesi. | 44 |
| Çizelge 4.3. Lambda-Cyhalothrinin Biyokimyasal Parametreler Üzerine Süreye Bağlı Etkilesi ile ilgili Varyans Analiz Çizelgesi | 51 |
| Çizelge 4.4. Lambda-Cyhalothrinin Hematolojik Parametreler Üzerine Süreye Bağlı Etkisi ile ilgili Varyans Analiz Çizelgesi | 59 |



ŞEKİLLER DİZİNİ

| ŞEKİL | SAYFA |
|--|-------|
| Şekil 2.1. Lambda-cyhalothrinin kimyasal yapısı | 15 |
| Şekil 3.1. Malondialdehit Standart eğrisi | 29 |
| Şekil 4.1. Dozların ALT enzim aktivitesi üzerine etkisi | 34 |
| Şekil 4.2. Dozların AST enzim aktivitesi üzerine etkisi | 35 |
| Şekil 4.3. Dozların LDH enzim aktivitesi üzerine etkisi | 36 |
| Şekil 4.4. Dozların GGT enzim aktivitesi üzerine etkisi | 37 |
| Şekil 4.5. Dozların MDA konsantrasyonu üzerine etkisi | 38 |
| Şekil 4.6. Dozların albümin konsantrasyonu üzerine etkisi | 39 |
| Şekil 4.7. Dozların total bilirubin konsantrasyonu üzerine etkisi | 40 |
| Şekil 4.8. Dozların plazma üre konsantrasyonu üzerine etkisi | 41 |
| Şekil 4.9. Dozların plazma kreatinin konsantrasyonu üzerine etkisi | 42 |
| Şekil 4.10. Dozların RBC sayısı üzerine etkisi | 45 |
| Şekil 4.11. Dozların Hb konsantrasyonu üzerine etkisi | 46 |
| Şekil 4.12. Dozların Htc konsantrasyonu üzerine etkisi | 47 |
| Şekil 4.13. Dozların WBC sayısı üzerine etkisi | 48 |
| Şekil 4.14. Dozların lenfosit sayısı üzerine etkisi | 49 |
| Şekil 4.15. Dozların ALT enzim aktivitesi üzerine süreye bağlı etkisi | 52 |
| Şekil 4.16. Dozların AST enzim aktivitesi üzerine süreye bağlı etkisi | 53 |
| Şekil 4.17. Dozların LDH enzimi aktivitesi üzerine süreye bağlı etkisi | 54 |
| Şekil 4.18. Dozların albümin konsantrasyonu üzerine süreye bağlı etkisi ... | 55 |
| Şekil 4.19. Dozların bilirubin konsantrasyonu üzerine süreye bağlı etkisi... | 56 |
| Şekil 4.20. Dozların üre konsantrasyonu üzerine süreye bağlı etkisi | 57 |
| Şekil 4.21. Dozların WBC sayısı üzerine süreye bağlı etkisi | 60 |
| Şekil 4.22. Dozların lenfosit sayısı üzerine süreye bağlı etkisi | 61 |
| Şekil 4.23. Dozların Lenfosit yüzdesi üzerine süreye bağlı etkisi | 62 |

1. GİRİŞ

Mersin ili Türkiye'nin en önemli narenciye ve sebze üretim merkezlerinden biridir. Tüm dünyada olduğu gibi Mersinde de hızlı kentleşme nedeniyle tarım alanları giderek azalmaktadır. Bu nedenle sınırlı alanlardan yüksek verim elde etmek günümüzde önemli hale gelmektedir. Birim alandan yüksek verim elde etmenin bir yolu ürün arttırıcı hormonların kullanımı, diğer bir yolu da ürün zararlıları ile mücadeledir. Ürün kalitesini arttırmak için ürün zararlılarına karşı kullanılan kimyasal bileşiklere pestisit adı verilmektedir. Pestisit sınıfı içinde böceklerle mücadelede kullanılan insektisitler önemli yer tutmaktadır. İsektisitlerin en yeni grubunu oluşturan piretroidler; diğer tip insektisitlerle karşılaştırıldığında hedef organizmaya karşı çok toksik olmaları, yüksek seçiciliğe sahip olmaları, memelilerde hızlıca detoksifiye edilmelerinden dolayı son yıllarda dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır [1, 2, 3]. Mersinde özellikle 1990'lı yıllardan itibaren piretroid insektisitlerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Tarım Orman ve Köy İşleri Mersin Bölge Müdürlüğü bilgilerine göre ve çiftçilerle yapılan görüşmelerde deltamethrin, cypermethrin ve cyhalothrin etken maddelerini içeren piretroid insektisitlerin bölgede kullanıldığı belirlenmiştir. Türkiye'nin önemli sebze ve narenciye üretim merkezlerinden biri olan Mersinde yapılan çeşitli araştırmalarla insektisitlerin direk veya indirek olarak insanları etkilediği tespit edilmiştir [4, 5, 6, 7, 8, 9].

Toksikolojik çalışmalarda *in vitro* ve *in-vivo* test metodları kullanılmaktadır. Medikal bilimler ve deneysel biyolojide insanlarla benzer sistemlere sahip olan ratlar, *in-vivo* çalışmalarda yaygın olarak kullanılır. Böylece ratlarda insektisit in meydana getireceği hasarlar, insanlarda da meydana gelebilecek olası etkileri ortaya koymaktadır.

Karaciğer çevresel ksenobiyotiklerin ve ilaçların detoksifikasyonunda rol aldığı için risk altında olan bir organdır [10, 11]. Hepatosit olarak adlandırılan hücreler karaciğerde metabolizmadan sorumlu temel hücrelerdir. Vücuda sindirim sistemi yoluyla giren ksenobiyotikler, hepatositlerdeki ksenobiyotik detoksifikasyon enzimleri ile detoksifiye edilerek daha az toksik hale getirilir, suda çözünebilir

formlara dönüştürülerek idrarla atılırlar. Ancak bazı durumlarda bu toksikantlar detoksifikasyon enzimleri tarafından daha aktif formlara dönüştürülür. Meydana gelen bu aktif formlar karaciğer hücrelerinde çeşitli toksik etkiler meydana getirirler. Bu hasarlar karaciğerde lipit peroksidasyonu, kovalent bağlanma, protein sentezinin inhibe olması, safra üretiminde ve salınımında bozulma ve kalsiyum düzeyinde değişme gibi çeşitli biyokimyasal etkilerin meydana gelmesine neden olur. Meydana gelen bu biyokimyasal etkiler, canlının genel sağlık durumunda bozulmalar olarak kendini gösterir [12, 13]. Karaciğerde hepatik hasarların belirlenmesinde bazı enzimler birincil rol oynarlar. Bunlardan en önemlileri histolojik olarak da tanımlanabilen ciddi hepatik nekrozlarda artan alanin aminotransferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), ve γ -glutamil transferaz (GGT) enzimleridir [12, 13].

Plazma proteinlerinin en önemlilerinden biri albümindir ve sentezi karaciğerde olmaktadır. Protein sentezi karaciğerin fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak değişir [13]. Bir diğer plazma proteini bilirubindir ve eritrositlerin karaciğerde yıkımı esnasında ortaya çıkar. Karaciğerdeki veya safra sistemindeki hasarlara bağlı olarak plazma bilirubin konsantrasyonu artar[13]. Hepatik karsinogen insektisitler serbest radikal oluşumuna neden olarak lipit peroksidasyonuna neden olur. Karaciğer hücrelerindeki hasarın göstergesi malondialdehid (MDA) düzeyi belirlenir[14].

Metabolitleri transforme etme ve konsantre edebilme yeteneğinden dolayı toksik maddelerden etkilenebilen diğer bir organ da böbreklerdir [12, 15, 16]. Böbrek hasarlarının belirlenmesi için plazma üre ve kreatinin düzeylerinin tespiti büyük önem taşımaktadır.

Kan hücrelerinin sayısal değişimi organizmadaki fizyolojik fonksiyonların önemli göstergelerinden birisidir. Eritrosit sayısı (RBC), eritrositlerle ilgili bilgi veren hemoglobin (Hb) ve hemotokrit (Htc) değerleri, lökosit sayısı (WBC), yine lökosit özellikleri ile ilgili bilgi veren lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi ve ayrıca

trombosit sayısındaki değişim kemik iliği, dalak ve lenfoid doku hakkında genel bilgi vermektedir [17].

İnsektisitlerin kontrolsüz kullanımı hedef olmayan canlılarda zararlı etkilerin oluşmasına neden olabilmektedirler. Bu nedenle insektisitlerin hedef olmayan canlılar örneğin memeli sistemler üzerine etkileri incelenirken, detoksifikasyondan sorumlu olan karaciğer ile metabolitlerin atılımından ve konsantre edilmesinden sorumlu olan böbrekler ile ilgili çalışmalar önemli yer tutmaktadır.

Organik fosfatlı, organik klorlu ve karbamatlı insektisitlerin memelilerede karaciğer, böbrek ve kan parametreleri üzerine etkileri ile geniş araştırmalar yapılmıştır. 1980 yıllardan sonra kullanımı yaygınlaşan piretroid insektisitlerin memeli sistemler üzerine etkileri ile ilgili araştırmalar ise oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada yörede kullanılan, ancak memeli sistemler üzerine yeterli araştırması bulunmayan piretroid insektisitler sınıfından lambda-cyhalothrinin karaciğer, böbrek ve hematolojik parametreler üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. PESTİSİTLER

Pestisitler kullandıkları hedef canlıya göre; herbisitler (yabancı otlara karşı), fungusitler (mantarlara karşı), molusisitler (yumuŐakçalara karşı), rodentisitler (kemiricilere karşı), akarisitler (akarlara karşı) ve insektisitler (böceklere karşı) olarak sınıflandırılır [1, 12, 18].

2.1.1. İnektisitler

Pestisitler içinde en yaygın grup insektisitlerdir ve böceklere karşı kullanılır. İnektisitlerin hemen hepsi nörotoksik özellikte olup, etkilerini böceklerin sinir sistemini tahrip ederek gösterirler. İnektisitler kimyasal yapılarına göre; klorlu hidrokarbonlu, organik fosfatlı, karbamatlı ve piretroid insektisitler olarak sınıflandırılırlar [1, 18].

2.1.1.1. Klorlu hidrokarbonlu insektisitler

Bu gruba dahil insektisitler yapılarında klor bulunan aromatik veya alifatik bileŐiklerdir. Etkilerini kas ve sinir sistemini etkileyerek gösterirler. Organik klorlu insektisitler, 1940-1960 yılları arasında tarım ve ormancılıkta yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak biyotransformasyonlarının ve biyolojik parçalanmalarının yavaş olması, çevrede uzun süre bozulmadan kalmaları, lipitte çözünmeleri nedeniyle insana kadar uzanan besin zincirinde birikim yaparak olumsuz etki göstermişlerdir. Bu nedenle organik klorlu insektisitlerin kullanımları Kuzey Amerika, Avrupa ve Türkiye'de yasaklanmıştır. Aldrin, dieldrin, DDT ve metoksiklor organik klorlu insektisitlere örnek olarak verilebilir [1, 19, 20].

2.1.1.2. Organik fosfatlı insektisitler

Bu gruba dahil insektisitler, genel olarak fosforik asitin amid veya tiyol türevleridir. Organik fosfatlı insektisitler solunum sistemi, sindirim sistemi ve deri yoluyla absorbe olurlar. Başlıca toksik etkilerini kolinesteraz enzimini inhibe ederek gösterirler. Örneğin Dimetoat, quinalfos, malathion, parathion bu gruptandır [1, 19, 20].

2.1.1.3. Karbamatlı insektisitler

Insektisitlerin bu grubu, karbamik asit türevleri olup bitki korunmasında yaygın olarak kullanılır. Karbamatlı insektisitler de etkilerini doğrudan kolinesteraz enzimini inhibe ederek gösterirler. Ancak bu inhibisyon geri dönüşümlüdür. Karbamatlıların toksik etkisi azdır ve bunlar kolayca biyotransformasyona uğrarlar. Karbaryl, bendiocarp, propoxur karbamatlı insektisitlere örnek olarak verilebilir [1, 19, 20].

2.1.1.4. Piretroid insektisitler

Piretrinler; *Chrysanthemum cinerariaefolium* bitkisi ve akraba türlerinden elde edilen esterlerdir. Doğal piretrinler yüksek toksik etkiye sahiptirler, ultraviyole ışık, gün ışığı, asit ve bazlar tarafından kolayca bozulurlar. Bu doğal formların yerini 1945'li yıllardan sonra daha ucuza mal olan ve daha stabil organik klorlu, organik fosfatlı ve karbamatlı insektisitler almıştır. Ancak 1970'lerden itibaren organik klorlu, organik fosfatlı ve karbamatlı insektisitlerin, hedef canlılar dışında memeliler, kuşlar ve balıklara da zarar vermeleri nedeniyle piretrinlere geri dönüşüm yapılmıştır. Doğal piretrinlerin yapılarının kolayca bozulması ve maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle, doğal formların yapısında bulunan karbon, hidrojen ve oksijen moleküllerine nitrojen, sülfür, halojen grupları eklenerek etkileri ve stabiliteyi artırılmış ve sentetik piretrinler elde edilmiştir. Bu sentetik piretrin türevlerine piretroidler adı verilir [2, 3, 21, 22, 23, 24].

İlk sentetik esterler alethrin, tetramethrin, resmethrin, fenothrin ve sifenothrindir. Bu esterler daha çok temas yoluyla etkilerini gösterirler [25, 26]. Daha sonraları sentezlenen esterler ise ilk sentezlenen formlara göre daha stabildir ve sindirim sistemi yoluyla etkisini gösterirler. Metabolitlerinin aktiviteleri oldukça yüksek olan permethrin, cypermethrin, deltamethrin ve fenvalerate tek bir uygulama yapıldığında uzun süre kontrol sağlar [3, 27, 28, 29, 30].

Piretroidler; yüksek insektisidal aktiviteye ve geniş etki spektrumuna sahip olmaları nedeniyle tarımsal alanda kullanımlarının yanı sıra veterinerlikte, çiftlik, ev hayvanları dış parazitleri ve ev içi böceklere karşı yaygın olarak kullanılır [31, 32]. Piretroidler; toz partiküllerine ve diğer yüzeylere tutunma özelliği göstermektedir. Bu özelliklerinden dolayı insanlar solunum yolu ile bu partiküllere maruz kalmaktadırlar [33].

Lipitlerde çözünebilme özelliğinde olan piretroidler nörotoksikanttır ve sinir sistemine etkilidirler. Özellikle sinir aksonlarındaki iyon kanallarını etkilerler. İyon kanallarının fonksiyonunun bozulması, canlıda hiperaktivite ile sonuçlanır [34, 35, 36, 37].

Piretroidler akut toksik doza maruz kalma sonucu ortaya çıkan semptomlarına göre iki gruba ayrılırlar. Tip I piretroidler alfa- cyano grubu içermeyen piretroid esterlerdir. Bunlar hedef canlıda hareketsiz kalma, koordinasyon bozukluğu, aşırı yorgunluk, hamam böceklerinde felç olma, ratlarda agresiv davranışlar ve tüm vücutta titreme meydana gelmesi gibi sendromlar ile karakterize edilir. Bu sendromlar T sendromu (tremor=titreme) olarak adlandırılır. Tip II piretroidler ise alfa cyano grubu içeren piretroid esterleridir. Tip II piretroidlerin akut etkileri hiperaktivite, koordinasyon bozukluğu, hamam böceklerinde nöbet, ratlarda saklanma davranışlarının ortaya çıkması, kaba titremeler, kasılma - titreme nöbetleri, kontrolsüz davranışlar ve tükrük salgısında artma gibi belirtiler ortaya çıkar. Meydana gelen bu sendromlar CS (choreoathetosis / salivation = kontrolsüz hareket / tükrük salgılama) sendromu olarak adlandırılır. Piretroid insektisitlerin aktiviteleri çok geniş bir dağılım göstermektedir [34, 35, 36, 38]. İntravenöz, intraserebral, oral

ve intraperitoneal uygulamalarda farklı toksik etkiler oluşturlar. Cis-izomerleri trans-izomerlerle karşılaştırıldığında; resmethrin, phenothrin ve permethrinin trans-izomerleri cis-izomerlerinden daha toksiktir. Ayrıca alfa-cyano grup içeren piretroidler (permethrin, cypermetrin) memeli ve böceklere karşı daha toksiktir [2, 3, 12].

Tip I piretroidler akson membranında Na^+ kanallarını etkileyerek, membranın tekrar depolarize olmasına neden olurlar [39, 40, 41]. Na^+ kanallarının kapanması engellendiği için membran sürekli depolarize olur, sinirler sürekli uyarılmış olduğu için titreme nöbetleri meydana gelir. Tip I piretroidlerin zehirlenme semptomları, sadece sodyum kanallarını etkileyerek olmaktadır, ancak voltaj bağımlı klor kanallarına etkisi yoktur. Tip II piretroidlerin zehirlenme semptomlarının ortaya çıkmasında klor kanalları önemli rol oynar. Tip II esterler, klor kanalları ile kompleks yapmış gama amino bütirik asit (GABA) reseptörleri ile bağlanır. GABA bağımlı reseptörler klor, kanallarını inhibe eder veya voltaj bağımlı klor kanallarını açılmasını azaltır. Buna bağlı olarak membranda impuls inhibe olamaz ve membran depolarizasyonu uzar [3, 42, 43, 44, 45, 46, 47]. Memelilerde tip I esterler periferik sinirleri etkilerken, tip II esterler merkezi sinir sisteminde etkisini göstermektedir [12, 48, 49].

Tip II piretroidler grubuna dahil olan cypermethrin, merkezi sinir sisteminde epilepsi oluşturacak etkiler meydana getirmektedir. Cypermethrinin LD_{50} değerinin altındaki dozu (300mg/kg) ratlara intraperitoneal olarak 10 gün boyunca uygulandığında, birinci ve ikinci gününde epileptik aktivitenin ortaya çıktığı, epilepsinin sayısı ve derecesinin uygulama günlerine bağlı olarak arttığı, epileptik aktivitenin; kasılma ve titreme nöbetleri olarak ortaya çıktığı Condes-Lara [50] tarafından tespit edilmiştir. Erikson ve Fredrikson [51] yaptıkları bir araştırmada, deltamethrin ve bioalethrinin doğum öncesi farelere uygulanmasında doğan yavru farelerde, motor aktiviteyi arttırdığı, kortikol kolinerjik ve muskarinik reseptörlerde azalmaya yol açtığını bulmuşlardır. Diğer bir çalışmada deltamethrinin hamile ratlarda annenin ve fetusun kilo alma durumunda herhangi bir modifikasyona yol açmadığı tespit edilirken, doğan erkek bireylerde; ergin durumda yüzme davranışları

ve genel hareketlerinde hatalar gözlenmiştir [52]. Permethrinin, cypermethrinin, ve deltamethrinin memelilerde Ca^{+2} , Mg^{+2} – ATP' azı inhibe ettiği, çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir [53, 55].

Piretroid insektisitler, genetik materyali de etkileyerek zararlı etkiler oluşturmaktadırlar. Permethrinin ve deltamethrinin insan lenfosit kültürlerinde hücre siklusunu etkileyerek kardeş kromatid değişim oranını (SCE) ve mikronukleus (MN) frekansını arttırdığı saptanmıştır [55, 56]. Ergene-Gözükara ve ark. [57] yaptıkları çalışmada balık türü olan *Oreochromis niloticus* da cypermethrinin mikronukleus yüzdesini arttırdığını bulmuşlardır.

ALT, AST enzimleri aminotransferazlar sınıfından olup amino asit metabolizmasında yer alan kilit enzimlerdir. ALT enzimi; alanin amino asitinin amino grubunu oksaglutarata aktararak glutamat oluşumunu sağlar. Amino asitten kalan karbon iskeleti de piruvata dönüşür. AST enzimi aspartat amino asitinden amino grubunu oksaglutarata aktararak glutamat şekillenmesini sağlar. Artan karbon iskeletinden ise oksaloasetat şekillenir [13, 58]. ALT ve AST enzim aktiviteleri en fazla karaciğer, kalp, iskelet kası ve eritrositlerde gözlenir. ALT enzimi hücre sitoplazması ve mitokondride bulunurken AST enzimi mitokondride bulunur. Orta derecedeki doku hasarlarında serumdaki artışı sağlayan sitoplazmik kaynaklı olandır. İleri derecedeki doku hasarlarına ise mitokondriyel kaynaklı enzim miktarlarında artış meydana gelir [59].

LDH enzimi; laktatın piruvata oksidasyonunu kataliz eder. Kalp, iskelet kası, karaciğer, böbrek, beyin ve alyuvarlarda yüksek konsantrasyonda bulunur [13]. LDH enzimi; karaciğer hasarı, sarılıkta ve karaciğer tümörlerinde artar. Dokulardaki LDH düzeyi plazmadan çok daha fazladır. Bu nedenle harap olmuş dokulardan salınan çok az miktardaki enzim plazma konsantrasyonunu oldukça fazla arttırmaktadır [13].

GGT enzimi; transpeptidazlar sınıfından olup gama glutamil peptidlerini hücre membranından hücre içine transfer eder. Ayrıca glutatyonun hidrolizini

gerçekleştirir. İlk olarak böbrekte oldukça yüksek oranda bulunmuştur. Daha sonraki çalışmalarda GGT enziminin insan ve memelilerde tüm dokularda bulunduğu gösterilmiştir [13]. Yapılan araştırmalarda enzimin hücre membranında lokalize olduğu gösterilmiştir. GGT böbrekte bulunmasına rağmen seruma geçen enzim karaciğer orijinlidir. GGT'nin serumda yükselmesi sadece karaciğer, safra yolları ve pankreas hastalıklarında olmaktadır. Karaciğerde tümör oluşumlarında diğer enzimlerden daha hızlı ve daha fazla yükselir. Bu nedenle son yıllarda karaciğer tümörünün marker enzimi olarak klinikte kullanılmaktadır. GGT enzim aktivitesi karaciğer yağlanması ve ilaç detoksifikasyonu sırasında da artmaktadır [13, 60, 61].

Karbon tetraklorür (CCl_4) güçlü bir hepatoksindir ve ratlarda karaciğer nekrozları oluşturduğu için araştırmalarda yabancı kimyasalların karaciğer üzerine etki mekanizmasının aydınlatılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır [62]. Karbon tetraklorürün intraperitoneal olarak ratlara uygulanmasında, karaciğerde membran hasarına bağlı olarak ALT, AST ve enzim aktivitesini arttırdığı Janakat ve Al-Merie [63] tarafından tespit edilmiştir.

İzushu ve Ogata [64] organik klorlu insektisitlerden heptaklorun farelere intraperitoneal olarak enjekte edildiğinde, karaciğer hücre membranında hasara neden olduğunu ALT ve LDH enzim aktivitelerinin kontrol grubu değerlerine göre önemli şekilde arttığını rapor etmişlerdir. Organik fosfatlı insektisitlerden quinalfosun ratlarda ALT, AST, ALP, ve LDH enzim aktivitesini attırdığı Srivastava ve ark. [65] tarafından rapor edilmiştir.

Endüstriyel ve evsel alanlarda kullanılan pestisitlerden pentaklorfenol ve metaboliti olan tetraklorfenol tek doz olarak ratlara uygulanmıştır. Uygulamadan sonraki ilk 24 saatte karaciğer hasarına bağlı olarak intraselüler enzimlerden ALT ve AST enzimlerinin arttığı Wang ve ark [66] tarafından tespit edilmiştir.

Farombi ve ark [67] insektisit sentezinde kullanılan aromatik aminler sınıfından 2-asetilaminoflorenin, ratlarda karaciğer enzimlerinden olan AST, ALT

enzim aktivitelerini arttırdığını rapor etmişlerdir. Aynı araştırmada karaciğerde tümör oluşumlarında hızlı ve daha fazla yükselmesi nedeni ile karaciğer tümörünün marker enzimlerinden olan GGT enzim aktivitesinde arttırdığı saptanmıştır. Başka bir hepatoksin olan α - naftol siyanatın da ratlarda karaciğer hasarını indüklediği ALT ve GGT enzim aktivitelerini arttırdığı Bailie ve ark. [68] tarafından rapor edilmiştir.

Bir fungusit olan captan ile yapılan çalışmada ratlara oral olarak uygulanan captanın; AST enzim aktivitesini arttırdığı, hepatik hasar, sarılık, karaciğer tümörleri ve ilaçların detoksifikasyonunda yükselen LDH enzimi aktivitesini de önemli derecede arttırdığı, ALT enzim aktivitesini ise etkilemediği Moreno-Aliaga ve ark. [69] tarafından tespit edilmiştir. Aynı çalışmada rat hepatosit kültürlerine de verilen captanın 48 saatlik inkübasyonundan sonra kültür ortamına salınan ALT, AST, LDH miktarını arttırdığı belirlenmiştir.

Piretroid insektisitlerden cypermethrinin farelerde ALT ve AST enzim aktivitesini arttırdığı Aldana ve ark. [70] tarafından tespit edilmiştir. El-Tawil ve ark. yaptıkları [71, 72] iki farklı çalışmada da cypermethrinin dişi ve erkek ratlardan izole edilen hepatositlerde, hücre yaşayabilirliğinin etkilendiğini, membran harabiyetine bağlı olarak sitozolik enzimlerden ALT ve AST nin besiyeri ortamına salındığı tespit edilmişlerdir.

Pyrethroid insektisitlerin kuş ve balık türlerinde karaciğer üzerine toksik etkileri ile ilgili araştırmalar da bulunmaktadır.

Neskovic ve ark. [73] cypermethrinin üç farklı dozunu besinle tavuklara 28 gün boyunca vermişlerdir. Çalışmada ALT ve AST enzim aktivitelerinin arttığı bununla karaciğer hasarına bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Majumder ve ark. [74] Broiler tavukları ile yaptıkları çalışmada piretroid insektisitlerden fenvaleratenin dermal uygulama sonrasında farklı dokularda ALT, AST enzim aktivitelerini arttırdığını saptamışlardır.

Yapılan diğer bir çalışmada enjeksiyonla deltamethrin uygulanan balıklarda kan glukoz düzeyi, AST, ve ALT enzim aktivitesinin arttığı Varanka ve ark. [75] tarafından bildirilmiştir. *Cyprinus carpio* ile yapılan bir çalışmada da deltamethrinin uygulamadan sonra 72 saat içinde AST ve LDH enzim aktivitesini arttırdığı Balint ve ark. [76] tarafından tespit edilmiştir.

İnsektisitlerin karaciğer üzerine toksik etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda karaciğer ALT, AST, LDH ve GGT enzim aktivitesindeki artışların lipit peroksidasyonuna bağlı olarak meydana geldiği çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir.

Vücutta çeşitli mekanizmalarla oluşan reaktif oksijen türevleri doymamış yağ asitlerinin metilen grubundaki hidrojeni koparır. Yağ asit zincirinde bir çiftleşmemiş elektron yani lipit radikali oluşur [77, 78]. Karbon merkezli lipit radikali daha sonra moleküler düzenleme ile peroksi radikale dnştir. Peroksi radikali zincirleme lipit radikallerinin oluşumunu başlatır [78]. Lipit peroksidasyonu zincirleme reaksiyonlarının son ürünleri hidroperoksitler ve siklik endoperoksitlerdir. Bunlar fizyolojik sıcaklıkta stabil moleküllerdir. Fakat ortamda metal komplekslerinin varlığı özellikle bakır iyonlarının varlığında sitotoksik aldehytler (malondialdehit , hidroksinonenal) oluşur. Bu aldehytler proteinleri ve DNA'yı etkileyebilecek potansiyelindedir [78, 79]. Lipit proksidasyonunun sekonder ürünü olan malondialdehit (MDA) miktarı, hücresel lipit peroksidasyonu derecesi hakkında bilgi vermektedir. MDA konsantrasyonu toksik ajanların neden olduğu hasaların ortaya konmasında yaygın olarak kullanılır [79, 80].

Backowski ve ark. [80] dialdrinin farelerde karaciğer tümörlerine neden olduğu bunu da karaciğerde lipit peroksidasyonunu arttırarak gerçekleştirdiğini artan MDA konsantrasyonu ile tayin etmişlerdir.

* Organik fosfatlı insektisitlerden olan methidathionun *in vitro* ve *in vivo* alışmalarında lipit peroksidasyonunu arttırdığı, ayrıca hücre hasarına bağlı olarak

AST, alkalen fosfataz (ALP), GGT, LDH enzim aktivitelerinin de arttığı Altuntaş ve ark. [81] tarafından rapor edilmiştir.

Tatlı su balığı *Channa punctatus* ile yapılan çalışmada da piretroid insektisitlerden deltamethrinin tek doz olarak uygulandığında karaciğer ve böbrekte lipit peroksidasyonunu arttırdığı Sayeed ve ark. [82] tarafından bildirilmiştir.

Albümin memelilerde plazma proteinlerinin %40-60 kadarını oluşturur, sentezi karaciğerde düz endoplazmik retikulumda gerçekleşir. Albüminin vücut içindeki fonksiyonu bilirubin, tiroksin, kortisol taşınmalarını ve inaktif formda kalmalarını sağlar. Protein alımının azalması, protein sentez kapasitesinin düşmesi, nefronlardaki hasar ve iltihaplanmaya bağlı olarak protein geri alımının azalması nedeni ile albümin plazma konsantrasyonu azalmaktadır. Su kaybı arttığı durumlarda ise plazma konsantrasyonu yükselmektedir. Oldukça küçük bir molekül olduğundan plazma konsantrasyonu membran geçirgenliğinden etkilenmekte plazma konsantrasyonu artmaktadır [13]. Bilirubin eritrositlerin karaciğerde yıkımı sonucu sentezlenir. Suda çözünebilir proteinlerle geri dönüşümlü şekilde bağlanabilir. Parçalanma ürünleri ince barsaklardan emilerek safra sistemine verilir. Karaciğerdeki hasarlara veya safra sistemindeki hasarlara bağlı olarak plazma bilirubin konsantrasyonu artar [13].

Al- Oarawi ve ark. [83] Najdi koyunları ile yaptıkları çalışmada malathionun serum AST ve ALP aktivitelerinde artışa neden olduğunu üre, kolestrol, bilirubin, trigliserid, total protein, ve albümin düzeyinde azalmaya yol açtığını bulmuşlardır. Bakırsülfat ve organik tarımsal ilaçlardan aldikarp ve zinebin de ratlarda bilirubin konsantrasyonunu arttırdığı Ahmed ve Shoka [84] tarafından bildirilmiştir.

İlaçların ve kimyasalların metabolizmasında temel olay lipofilik özellikte olan konjugantların karaciğerde hidrofilik forma dönüştürülmesi ve böbreklerden süzülerek idrarla atılmasıdır. Bu nedenle böbrekler toksik maddelerden etkilenebilmektedirler [12, 15, 16, 85]. Böbreklerdeki hasarların direkt kanıtları membranda meydana gelen lezyonlar, indirekt kanıtlar ise plazmadaki üre ve

kreatinin gibi bazı maddelerin konsantrasyonlarında meydana gelen değişimlerdir. Üre; insan ve diğer omurgalıların protein katabolizmasının esas elemanıdır ve suda çok iyi çözünür. İdrarla %90'ı atılırken çok az bir kısmı da tükürük ve dışkı ile atılır. Plazma üre konsantrasyonu protein katabolizmasında üre oluşumu ve böbreklerden atılması arasında temel dengeyi sergilemektedir [86]. Bu nedenle kanda üre ölçümü renal yetersizliğin belirlenmesi için klinikte kullanılır [87]. Kreatin karaciğer, pankreas ve böbreklerde glisin arjinin ve metionin aminoasitlerinden sentez edilmektedir. Sentezden hemen sonra, kreatin vasküler sisteme difüze olmakta ve böylece bir çok hücrede özellikle de kas hücrelerinde fosforilasyona uğramaktadır [13, 86, 87, 88]. Kreatin fosfat ATP'ye dönüşmeye hazır halde yüksek enerjili molekül olarak kas ve diğer dokularda bulunur. Kreatin metabolizmasında kaslardaki son ürün kreatinindir. Kreatinin metabolik olarak inaktif yapıdadır. Kreatinin memelilerde plazmadan glomerular filtrasyon ile uzaklaştırılmakta ve idrar ile böbreklerden atılmaktadır [89]. Kan kreatinin düzeyi, sadece renal lezyonlarda değişir. Bu nedenle böbreklerdeki hasarın ortaya konmasında kullanılan önemli bir parametredir [13].

Sanayide kullanılan difenil ditellürid ratlarda renal toksisiteyi indükleyerek serum kreatinin ve serum üre seviyesinde artışa neden olduğu bulunmuştur [85]. Yapılan diğer bir araştırmada organik fosfatlı insektisitlerden timetin farelerde renal hasara bağlı olarak kreatinin konsantrasyonunu arttırdığı tespit edilmiştir [15]. ¹⁴C-chlorpyrifosun da farelerde kreatinin ve kan üre nitrojenini arttırdığı rapor edilmektedir [90].

İnsektisitlerin hedef dışı canlılarda oluşturabileceği toksik etkilerin aydınlatılmasında kan parametreleri de incelenmektedir. RBC'nin vücuttaki temel fonksiyonu akciğer alveollerinden oksijeni alıp dokulara taşımaktır. Dokulardaki karbondioksiti de akciğerlere götürerek solunumla atılımını sağlar. Kırmızı hücreler karaciğer dalak ve kemik iliğinde yapılır. Ratlarda ortalama ömrü 50-60 gün olan eritrositler karaciğer, dalak ve kemik iliğinde yıkılır [13]. Hb eritrositlerde bulunan oksijen bağlama kapasitesine sahip proteindir ve Hb oranı RBC sayısı ile ilişkilidir [13]. Hücre volümünün tüm kana oranına hemotokrit değeri denir. Kan hücrelerinin

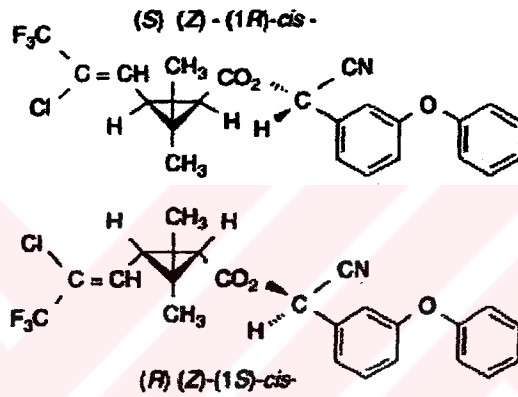
(WBC, RBC) yapımının artması hücre volümünün artmasına neden olur böylece htc değeri yükselir [91]. Lökositler kan hücrelerinin en kompleks yapıda olanıdır. Vücudun savunma mekanizmasında fagositoz ve antikor üretimi ile rol alırlar. Her bir fonksiyon için özelleşmiş alt hücreleri içerir. Granülosit olarak adlandırılan nötrofil, eozinofil ve bazofil fagositozda rol oynarken, agranülositler içinde sınıflandırılan monositler makrofajlara dönüşürken lenfositler antikor üreterek savunmada rol oynarlar. Vücut savunmasında rol alan lökositlerin miktarı; akut enfeksiyonlarda, yabancı proteinler, doku tahribi bakteri toksinleri ve kimyasal toksinlerin etkisi ile artmaktadır [18, 91]. Trombosit sayısı yaralanmalarda pıhtılaşma faktörü salgılamak üzere artar. Ağrı kesiciler antimikrobiyal ajanlar, damar ilaçlarının kullanımı durumunda artar [88].

Akay ve ark. [92] yaptıkları bir çalışmada endosulfan, dimethoate ve karbaril insektisitlerini tek tek ve kombine olarak ratlara uygulamışlardır. Endosulfan WBC sayısını ve yüzde lenfosit oranını azaltmış, granülosit ve monosit yüzdesini arttırmıştır. Dimethoate WBC ve lenfosit sayısını azaltmıştır. Karbaril sadece lenfosit sayının azalmasına neden olmuştur. Yapılan diğer bir çalışmada ratlara verilen bakır sülfat, zinep ve aldicarbın hematolojik parametreleri etkilediği, hemoglobin konsantrasyonunda, RBC, trombosit sayısında azalmaya neden olduğu ve WBC sayısında artış meydana getirdiği Ahmed ve ark. [84] tarafından rapor edilmiştir. Najdi koyunları ile yapılan çalışmada malathionun uygulama süresince Hb, RBC, WBC, ve nötrofil sayısında azalmaya neden olduğu lenfosit sayısı, eozinofil sayısında artışa neden olduğu Al-Oarawi ve Adam [83] tarafından tespit edilmiştir.

Organik fosfatlı insektisitler grubundan ¹⁴C-chlorpyrifos ile beslenen farelerde Hb konsantrasyonunun, RBC, WBC sayılarının günlere bağlı olarak azaldığı Zayed ve ark. [90] tarafından bildirilmiştir.

2.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN İNSEKTİSİTLE İLGİLİ BİLGİLER

Cyhalothrin, krasantemik asitin klorotriflor türevidir. Teorikte bu karışımın 16 izomeri vardır, ancak dört tanesi pratikte kullanılır. Lamba cyhalothrin; cyhalothrin izomerlerinin en aktif olanıdır. Moleküler formülü $C_{23}H_{19}ClF_3NO_3$, moleküler adı;(RS)alfa-siyano-3-fenoksibenzil-3-(2-kloro-3,3,3-trifloroprop-1-enil)-2,2-dimetil-siklopropan-karboksilatdır. Açık formülü aşağıda gösterilmiştir [93].



Şekil 2.1. Lamba-cyhalothrinin kimyasal yapısı [94]

Teknik cyhalothrin sarı-kahverengi, akışkan ve hafif kokuludur, ışık ve ısıya karşı oldukça dayanıklıdır. Laboratuvar çalışmalarında pH 9' da hidroliz edilmiştir ve yarılanma ömrü 7 gün olarak tespit edilmiştir. Güneş ışığına maruz kaldığında fotodegradasyona uğramaktadır ve toprakta yarılanma ömrü 28-84 gün arasında değişmektedir. Bitki yüzeylerinden yaklaşık 5 günde yarılanmaktadır [93,95].

Lamba-cyhalothrin; *Lepidoptera*, *Hemiptera*, *Diptera* ve *Coleoptera* sınıfında yer alan ürün zararlısı böceklere karşı kullanılır. Halk sağlığı alanında hamam böceği, karasinek, çeşitli hastalıklara aracı olan sivri sinek ve kenelerle mücadelede yaygın olarak kullanılmaktadır.

Yapısında alfa-cyano grubu bulduran lamba-cyhalothrin, tip II esterler grubundandır. Tip II esterler, tip I esterlere göre daha toksiktir. Lamba-cyhalothrin

böcekleri sindirim yolu veya temas yoluyla etkileyerek, paraliz olma ile beraber hızlı ölmelerine neden olmaktadır [86, 96, 97]. Sıcaklığa bağlı olarak lambda-cyhalothrinin toksik etkisi artmaktadır [98]. *Blattellidae* ve *Blattidae* familyalarında yer alan çekirgeler ile yapılan bir çalışmada lambda-cyhalothrinin, organik fosfatlı insektisitlerden klorpyrifos ve karbamath insektisitlerden propoxurdan daha toksik olduğu rapor edilmiştir [98, 99].

Lipofilik özellikte olmasına rağmen, ester bağlarının kırılması, oksidasyon ve konjugasyon reaksiyonları ile çok hızlı metabolize edilir. Dişi ve erkek ratlara verilen tek doz lambda-cyhalothrinin (1 ve 25 mg/kg) yaklaşık %55'i vücut tarafından absorbe edildiği, uygulamayı takip eden 7 gün süresince absorbe edilen dozun % 20-44 nün idrarla ve % 40-65 inin dışkı ile atıldığı tespit edilmiştir [93]. İdrarda lambda-cyhalothrinin en önemli metoboliti 3-(2- kloro-3,3-trifloroprop-1-enil) -2,2-dimetilsiklopropan -1- karboksilik asit olarak gözlenmiştir [100].

Lambda cyhalothrinin ratlarda üreme sistemi üzerine etkisi ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Etken maddesi lambda cyhalothrin olan ICON'nun 63 mg/kg ve 100 mg/kg dozları erkek ratlarda kısırlığa yol açmadığı, ancak seksüel aktiviteyi düşürdüğü saptanmıştır. Aynı çalışmada hematolojik WBC sayısının değiştirmedeği, RBC sayısının ise azalttığı bildirilmiştir [101].

Lambda cyhalothrin 10, 30 ve 100 mg/kg dozlarda ratlara oral olarak uygulandığında üreme sisteminin etkilemediği, nörolojik, doku ve hücrel hasarlar oluşturmadığı tespit edilmiştir [93]. Gasner ve ark. [102] lambda cyhalothrin de ratlarda mikondride kompleks I'i inhibe ettiğini, solunum zincirini inaktive ederek toksik etki oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca laboratuvar çalışmalarında diyetle verilen lambda cyhalothrinin ratlarda ve farelerde karsinojenik etkilere neden olmadığı çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur [93, 96].

* Lambda-cyhalothrinin genotoksik etkisi bir balık türü olan *Cheridon interruptus interruptus* da mikronukleus testi kullanılarak incelenmiştir. Uygulamayı takip eden 24 saat içinde tüm doz gruplarında mikronükleus (MN) oranında artışlar

saptanmıştır [103]. *Cyprinidae* familyasından *Gara ruffa* ile yapılan çalışmada da lambda cyhalothrinin MN oranını arttığı, nukleolus oluşumunun baskılandığı rapor edilmiştir [104]. Lambda-cyhalothrinde diğer piretroidler gibi memelilerde genetik materyali etkileyerek toksik etki oluşturmaktadır. Fahmy ve ark. [105] yaptıkları çalışmada Lambda-cyhalothrini farelere oral olarak vermişlerdir. Tüm test gruplarında kardeş kromatid (SCE) oranı kontrol grubuna göre artmıştır. Ayrıca tekrarlanan dozlardaki kromozomal aberasyon artışı tek dozun uygulandığı gruptan daha yüksek bulunmuştur [105]. Başka bir araştırmada ratlara intraperitoneal olarak 13 gün boyunca uygulanan lambda cyhalothrinin yapısal kromozom aberasyonu ve eritrositlerde mikronukleus oranını arttırdığı tespit edilmiştir [94].

3. MATERYAL ve METOT

3.1. ÇALIŞMADA KULLANILAN DENEY HAYVANLARI

Araştırmada kullanılan wistar albino ratlar, *Rattus norvegicus*'un alt türünün mutant soylarıdır [106]. Ratlar Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları merkezinden temin edilmiştir. Ratların bakımları ve deneysel çalışmalar Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezinde yürütülmüştür. Ratlar getirildikten sonra bir hafta boyunca ortama adaptasyon sağlamları için bekletilmiştir. Adaptasyon ve deneyler süresince hayvanlar standart deney koşullarında (% 40-60 nem, $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$ sıcaklık, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık) yaşatılmıştır. Tüm çalışma gruplarında aynı yaştaki bireylerin kullanılmasına dikkat edilmiş ve deneylerde 6-8 haftalık genç ratlar kullanılmıştır. Gruplarda ortalama birey ağırlığı 250 ± 30 gramdır. Ratlar deneyler süresince 25 cm x 35 cm. büyüklüğünde üstten çelik ızgara ile kapatılan plastik kafeslerde beşli gruplar halinde tutulmuştur. Standart rat yemi ve çeşme suyu ile beslenmiş, güneşini kafesleri temizlenerek yem ve suları değiştirilmiştir.

3.2. İNSEKTİSİTİN SEÇİMİ VE DOZLARIN UYGULANMASI

Çalışmaya başlamadan önce Mersin ilinde kullanılan piretroidlerin isimleri zirai ilaç satan bayilerle ve çiftçilerle görüşülerek belirlenmiştir. Tarım Orman ve Köy İşleri Mersin Bölge Müdürlüğü bilgilerine göre ve çiftçilerle yapılan görüşmelerde deltamethrin, cypermethrin ve cyhalothrin etken maddelerini içeren piretroid insektisitlerin bölgede kullanıldığı belirlenmiştir.

Böylece Mersin'de en fazla kullanılan piretroid insektisitler listelenmiştir. Piretroid insektisitlerden lambda cyhalothrinin ratlar üzerine etkileri ile ilgili çalışmaların eksik olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle lambda cyhalothrinin memeliler üzerine olan etkisinin araştırılmasına karar verilmiştir.

Toksikolojik araştırmalarda kullanılan toksik maddenin etkisi uygulama yolu, kullanılan dozun derişimi ve uygulama sũresine bağlı olarak değişmektedir. Çalışmamızda organ toksisitesini test etmek için organlarla temas açısından intraperitoneal uygulama yolu kullanılmıştır. Ayrıca toksikolojik araştırmalarda uygulama sũresine bağlı olarak farklı etkiler gũzlenebilmektedir. Gũnũmũzde yapılan toksik etki çalışmalarında temel ũ uygulama sũresi kullanılmaktadır. (1) akut toksisite çalışmaları: 24 saat içinde kimyasalın tek bir kez veya birkaç kez uygulanmasıdır. (2) kısa sũreli (subakut ve subkronik) toksisite çalışmaları: tekrarlanan dozları içerir. Gũnlũk veya haftada 5 kez olacak şekilde kullanılan organizmanın ōmũr uzunluğunun %10 unu kapsayacak sũreyi içerir. Bazı araştırmacılar 10 ile 28 gũnlũk uygulama sũrelerini bu gruba dahil ederler. (3) uzun sũreli toksisite çalışmaları: kullanılan test organizmasını hayat sũresinin tamamını veya bũyũk bũlũmũnũ kapsayan uygulama sũresini ifade eder [18]. Çalışmada 13 gũnlũk subkronik maruziyet ve tek uygulamayı içeren akut maruziyet sũresi kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan insektisit etken maddesi lambda-cyhalothrin olan ticari formũlasyon KARATE ZEON (ZENECA) dur. İlaç 1 litrelik plastik ambalajda sıvı olarak paketlenmiştir ve konsantrasyonu 50 g/L'dir. Ticari formũlasyonun, ratlar için LD₅₀ değeri 612 mg/kg olarak şişenin ũzerinde bildirilmektedir.

3.2.1. İsektisit in özeltisinin Hazırlanması ve Deneylerin Yapılışı

Deneyde kullanılacak dozu belirlemek için; ticari formũlasyonun LD₅₀ değerinin (612 mg/kg) yũzde biri olan 6.12 mg/kg' lık doz, serum fizyolojik (% 0,9'luk NaCl özeltisi) ile sulandırılarak steril insũlin enjektũrũ ile 10 dişi 10 erkek rattan oluşan 20 bireylik deneme grubuna uygulanmıştır. Kontrol grubuna sadece serum fizyolojik enjekte edilmiştir. Ratlarda halsizlik ve koordinasyon bozukluğu gibi akut zehirlenme belirtileri gũzlenmiřtir. İlk 24 saat içinde ratlarda ōlũm gũzlenmemiřtir, ancak 36. saat de 4 dişi ve 3 erkek rat ōlmũřtũr. Bu nedenle akut zehirlenme etkileri oluşturan 6.12 mg/kg yũksek doz (doz 3) olarak seçilmiştir. Orta doz ; 3.06 mg/kg (doz 2), dũřũk doz 0.8 mg/kg (doz 1) olarak seçilmiştir.

Bu çalışmada deneyler iki grup olarak planlanmıştır. I. deney grubunda; insektisit doza ve eşeye bağlı etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. 10 dişi 10 erkek rattan oluşan 20 şer bireylik popülasyonlara, 48 saat aralıklarla, 13 gün boyunca doz 1 (0.8 mg/kg), doz 2 (3.06 mg/kg), doz 3 (6.12 mg/kg) intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. İstatistiksel olarak karşılaştırma yapmak için 10 dişi 10 erkek rattan oluşan kontrol grubuna da % 0.9'lük serum fizyolojik 48 saat aralıklarla 13 gün boyunca enjekte edilmiştir. Bu deney grubunda 40 dişi ve 40 erkek olmak üzere toplam 80 rat kullanılmıştır. Son enjeksiyondan 24 saat sonra ratlar anestezi madde olan ketaminle (Ketalar- PARKE DAVIS) uyutularak, kalp kanları heparin içeren tüplere alınmıştır. Daha sonra ratlar disekte edilerek karaciğerleri çıkarılmıştır. Alınan tam kanda RBC sayısı, Hb değeri, Htc değeri, WBC sayısı, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi ve trombosit sayısı saptanmıştır. Kalan kan 5000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek ALT, AST, LDH, GGT enzim aktiviteleri ile albümin, total bilirubin, üre, kreatinin düzeylerini tayin etmek için plazması ayrılmıştır. İsektisit lipit peroksidasyonu üzerine etkisini tayin etmek için de alınan karaciğer tüm deney grupları tamamlanana kadar -70°C ' de saklanmıştır.

II. deney grubunda insektisit akut uygulamadan sonraki etkisini gözlemek amaçlanmıştır. Bu grupta eşey farkı gözletilmeksizin her doz grubu için 15 bireyden meydana gelen popülasyonlar oluşturulmuştur. Doz 1 (0.8 mg/kg), doz 2 (3.06 mg/kg), doz 3 (6.12 mg/kg) ratlara tek doz intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Kontrol grubuna da tek doz serum fizyolojik enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan sonraki 2. gün, 13. gün ve 30. günde her gruptan 5 rat anestezi madde olan ketaminle uyutularak, kalp kanları heparin içeren tüplere alınmıştır. Daha sonra ratlar disekte edilerek karaciğerleri çıkarılmıştır. Alınan tam kanda RBC sayısı, Hb değeri, Htc değeri, WBC sayısı, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi ve trombosit sayısı saptanmıştır. Kalan kan 5000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek ALT, AST, LDH, GGT enzim aktiviteleri ile albümin, total bilirubin, üre, kreatinin düzeylerini tayin etmek için plazması ayrılmıştır. İsektisit lipit peroksidasyonu üzerine etkisini tayin etmek için de alınan karaciğer tüm deney grupları tamamlanana kadar -70°C ' de saklanmıştır.

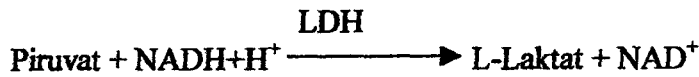
3.3. ANALİZLERİN YAPILMASI

İnsektisitinin biyokimyasal etkisini gözlemek için kanlar 5000 rpm de 5 dakika santrüfij edilerek plazmaları ayrılmıştır. Plazmalar otomatik pipetle ayrı ayrı tüplere aktarılmıştır. ALT, AST, GGT, LDH enzim aktiviteleri ile albümin, bilirubin, kreatinin, üre, konsantrasyonu COBAS İNTEGRA 800 otoanalizörde tayin edilmiştir.

3.3.1. Alanin Aminotransferaz Enzim Aktivitesinin Tayini (E.C. 2.6.1.2; ALT)

ALT enzim aktivitesi pridoksal -5'- fosfat kullanılmaksızın Uluslararası Klinik Kimya Federasyonuna (IFCC) göre; ALT kiti (COBAS İNTEGRA Cat. No 2056119) kullanılarak tayin edilmiştir [107, 108, 109].

ALT enzimi; L-alanin ve 2-oksaglutarat arasındaki reaksiyonu kataliz eder. Bu reaksiyon ürünü olan piruvat, laktat dehidrogenaz enzimi tarafından $\text{NADH}+\text{H}^+$ varlığında laktata dönüşür. Bu reaksiyonda redükte form $\text{NADH}+\text{H}^+$, okside forma (NAD^+) dönüşür.

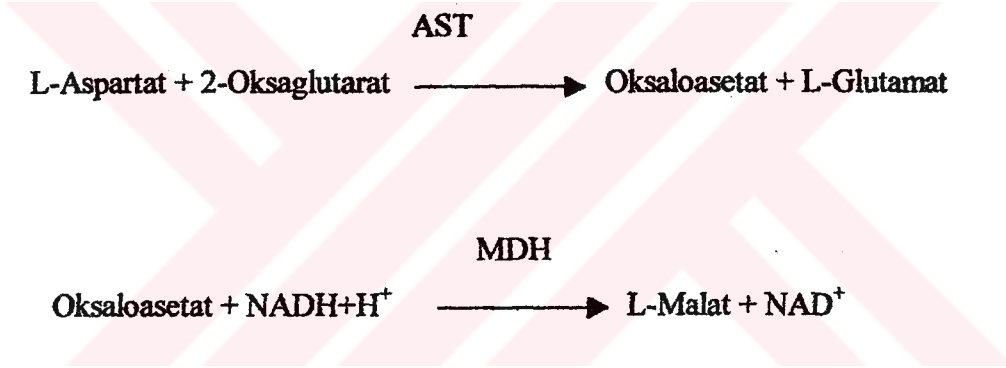


$\text{NADH}+\text{H}^+$ oksidasyonu direkt olarak ALT enziminin katalitik aktivitesi ile ilişkilidir. Reaksiyon 340 nm dalga boyunda redükte $\text{NADH}+\text{H}^+$ 'nin azalması ile ölçülür.

3.3.2. Aspartat Aminotransferaz Enzim Aktivitesinin Tayini (EC. 2.6.1.1; AST)

AST enzim aktivitesi pridoksal fosfat kullanılarak Uluslararası Klinik Kimya Federasyonuna (IFCC) göre; AST kiti (COBAS İNTEGRA Cat. No 2056097) kullanılarak tayin edilmiştir [110, 111, 112].

AST; L-aspartat ve 2-oksaglutarat arasında amino gruplarını transfer eder, reaksiyon sonucu oksaloasetat ve L-glutamat şekillenir. Oksaloasetat $\text{NADH}+\text{H}^+$ varlığında malatdehidrogenaz enzimi (MDH) ile malata dönüştürülür. Bu arada NAD^+ şekillenir.

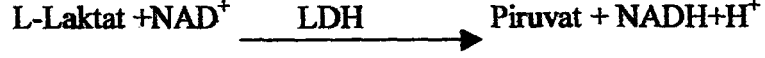


$\text{NADH}+\text{H}^+$ 'nin oksidasyonu direk AST enziminin katalitik aktivitesi ile ilgilidir. AST enziminin katalitik aktivitesi 340 nm dalgaboyunda $\text{NADH}+\text{H}^+$ 'nin azalması ile ölçülür.

3.3.3. Laktat Dehidrogenaz Enzim Aktivitesinin Tayini (EC 1.1.1.27; LDH)

LDH enzim aktivitesi Uluslararası Klinik Kimya Federasyonunun ve 1994 Alman Klinik Kimya Topluluğu önerisine göre LDH kiti (COBAS İNTEGRA Cat. No 2055503) kullanılarak tayin edilmiştir [113, 114].

LDH; L-Laktat ve NAD^+ arasındaki reaksiyonu kataliz eder, reaksiyon sonucunda piruvat ve $\text{NADH}+\text{H}^+$ oluşur.

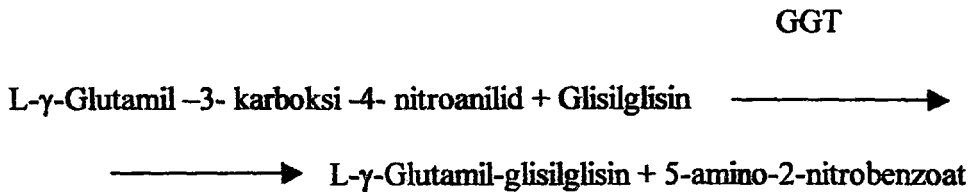


NADH+H⁺'nin oluşma oranı ile LDH enziminin katalitik aktivitesi birbiri ile ilişkilidir. 340 nm dalga boyunda NADH+H⁺'nin absorbansındaki artış LDH aktivitesini verir.

3.3.4. γ -Glutamil Transferaz Enzim Aktivitesinin Tayini (EC 2.3.2.2; GGT)

GGT enzim aktivitesi karboksi substrat olarak L- γ -glutamil -3- karboksi -4- nitroanilid kullanılan Szasz -Persijn tarafından tanımlanan kinetiğin temel alındığı metod ile GGT kiti kullanılarak (COBAS İNTEGRA Cat. No 2055597) tayin edilmiştir [115, 116].

COBAS İNTEGRA kitde L- γ -glutamil -3- karboksi -4- nitroanilid donör substrat olarak, glisilglisin akseptör substrat olarak kullanılır. Kullanılan bu iki substrat GGT enzimi tarafından aşağıda gösterildiği gibi reaksiyonu kataliz eder.

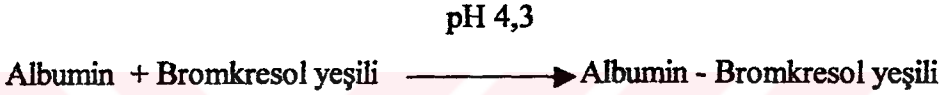


Oluşan sarı renkli 5-amino-2-nitrobenzoat GGT enziminin aktivitesi ile direkt ilişkilidir. GGT aktivitesi 409 nm dalga boyunda renkli 5-amino-2-nitrobenzoat'ın absorbans artışı ile tayin edilir.

3.3.5. Albümin Konsantrasyonunun Tayini

Albümin miktarını tayin etmek için bromkresol bağlanma yönteminden modifiye edilen test metodu ile albümin kiti (COBAS İNTEGRA Cat. No 2052890) kullanılarak tayin edilmiştir [117].

Katyonik bir bileşik olan albümin pH 4,3'de anyonik bir boya olan bromkresol yeşili ile bağlanarak mavi-yeşil bir renk kompleksinin oluşmasına neden olur.

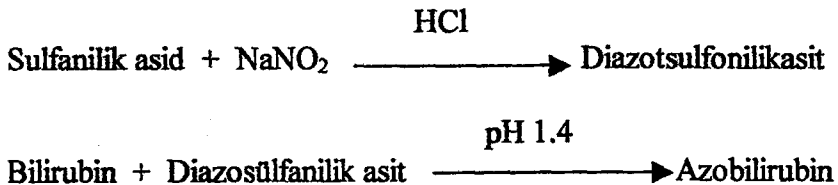


Mavi-yeşil renk şiddeti direkt, örnekteki albümin konsantrasyonu ile ilişkilidir. Mavi yeşil rengin 629 nm dalga boyundaki absorbans artışı ile fotometrik olarak albümin miktarı saptanır.

3.3.6. Bilirubin (total) Konsantrasyonunun Tayini

Bilirubin miktarı diazo metodu ile bilirubin total kiti (COBAS İNTEGRA Cat. No 2052903) kullanılarak tayin edilmiştir [118].

Total bilirubin konsantrasyonu indirek bilirubini çözünür hale getiren ve albümin taşıyıcılarını denatüre eden surfektanlar kullanılarak yapılır. Örnekte kojuge ve konjuge olmayan bilirubin diazotized sulfanilik asit ile birleşerek kırmızı renkli azobilirubini oluşturur.

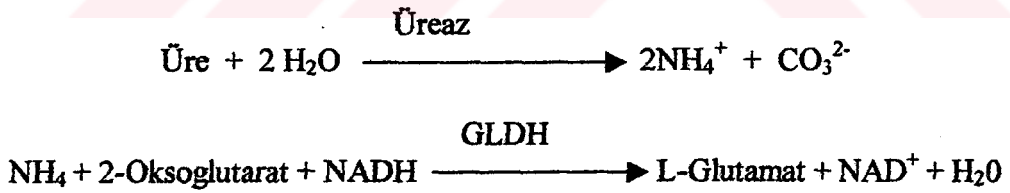


Azobilirubin maksimum absorbansı pH'ya bağımlı olduğu için oksalik asit/sülfanilik asit tampon sistemleri reaksiyonun pH ortamını sabit tutmak için kullanılır. Örnekteki total bilirubin konsantrasyonu azobilirubinin oluşturduğu kırmızı rengin şiddeti ile orantılıdır. Örnekteki total bilirubin konsantrasyonu 552 nm dalga boyunda kırmızı rengin yoğunluğuna bağlı olarak artan absorbans ile ölçülür.

3.3.7. Üre Konsantrasyonunun Tayini

Üre miktarı; üreaz ve glutamatdehidrogenaz kinetik testi kullanılarak urea/BUN kiti (COBAS İNTEGRA Cat. No 2055660) ile tayin edilmiştir [119, 120].

Üre, üreaz tarafından amonyum ve karbonata dönüştürülür. İkinci reaksiyon, oluşan amonyak ile 2-oksaglutaratın NADH varlığında glutamat dehidrogenaz (GLDH) tarafından L-glutamata dönüşmesi ile gerçekleşir. Bu reaksiyonlarda her bir üre molekülünün hidroliz edilmesine karşılık 2 molekül NADH, NAD⁺ ye okside edilir.



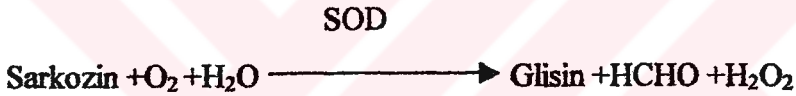
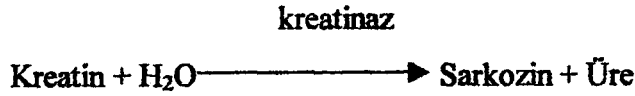
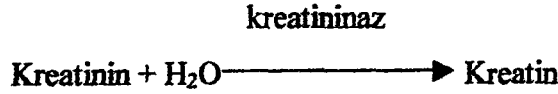
Üre miktarı NADH azalmasına bağlı olarak 340 nm dalga boyundaki absorbans değişimi ile tayin edilir.

3.3.8. Kreatinin Konsantrasyonunun tayini

Kreatinin miktarı enzimatik, kolorimetrik metod ile kreatinin plus kiti (COBAS İNTEGRA Cat. No 3029565) kullanılarak tayin edilmiştir [121].

Kreatinin; kreatininaz, kreatinaz ve sakrozin oksidaz (SOD) enzimleri ile glisine dönüştürüldükten sonra oluşan hidrojen peroksidin belirlenmesinin temel

alındığı enzimatik metoda dayanır. Serbest hidrojen peroksit, 4-aminofenazon ve 2,4,6-triiodo-3-hidroksibenzoik asit (HTIP) ile reaksiyona girerek kırmızı renkli kinonimin kromojenini oluşturur.



Şekillenen kinon imin kromojenin renk şiddeti kreatinin konsantrasyonu ile direk ilişkilidir. Kreatinin tayini 552 nm dalga boyundaki artan absorbans değeri ile tayin edilir.

3.3.9. Malondialdehit (MDA) Konsantrasyonunun Tayini

Vücutta çeşitli mekanizmalarla lipit radikali oluşur [77, 78]. Karbon merkezli lipit radikali daha sonra moleküler düzenleme ile peroksi radikaline dönüşür. Peroksi radikalli oluşumu ile zincirleme lipit peroksidasyonu başlar [119]. Lipit peroksidasyonunun zincirleme reaksiyonlarının son ürünleri hidroperoksitler ve siklik endoperoksitlerdir. Bunlar bakır iyonlarının varlığında sitotoksik aldehitlerden malondialdehite dönüşür. Malondialdehit lipit peroksidasyonunun sekonder ürünüdür. Hücrede lipitlere ait peroksidasyonun belirlenmesinde kullanılan

önemli bir parametredir. MDA; aerobik şartlarda pH 3.4 de tiyobarbitürikasit ile 95 °C' de inkübasyonu sonucu pembe renkli bir kompleks oluşturur. Oluşan pembe rengin 532 nm'de spektrofotometrik ölçümü ile malondialdehit miktarı saptanır [80].

Örneklerin hazırlanması;

Analizlere başlamadan önce -70 °C'de dondurulmuş karaciğer örnekleri oda sıcaklığında çözündürüldükten sonra kırık buz dolu kaplar içine alındı. Daha sonra her bir gr karaciğer örneği için 10 mL 0,15 M potasyum klorür (KCl) eklenerek homojenizatörde (Biolab) 5000 devirde 5 dk. homojenize edilmiştir. Homojenize edilmiş süpernatantda MDA konsantrasyonu saptanmıştır.

Kullanılan çözeltiler;

1. % 8,1'lik sodyum dodesil sülfat (SDS)

| | |
|-------------|--------|
| SDS (Merck) | 8,1 g |
| Saf su | 100 mL |

2. % 20'lik asetik asit (HAC)

| | |
|---------------------|--------|
| Asetik asit (Merck) | 20 mL |
| Saf su | 100 mL |

Doymuş NaOH (Merck) ile pH 3,5'e ayarlanır.

3. % 0,8'lik tiyobarbitürikasit (TBA)

| | |
|-----------------------------|--------|
| Tiyobarbitürik asit (Sigma) | 0,8 g |
| Saf su | 100 mL |

Doymuş NaOH ile pH 3,5' e ayarlanır.

4. n-Bütanol / Piridin

| | |
|-------------------|-------|
| n- Bütanol(Merck) | 14 mL |
| Piridin (Merck) | 1 mL |

5. Stok standart

1,1,3,3 tetrametoksipropan (Aldrich)

Standart Eğri Çizimi

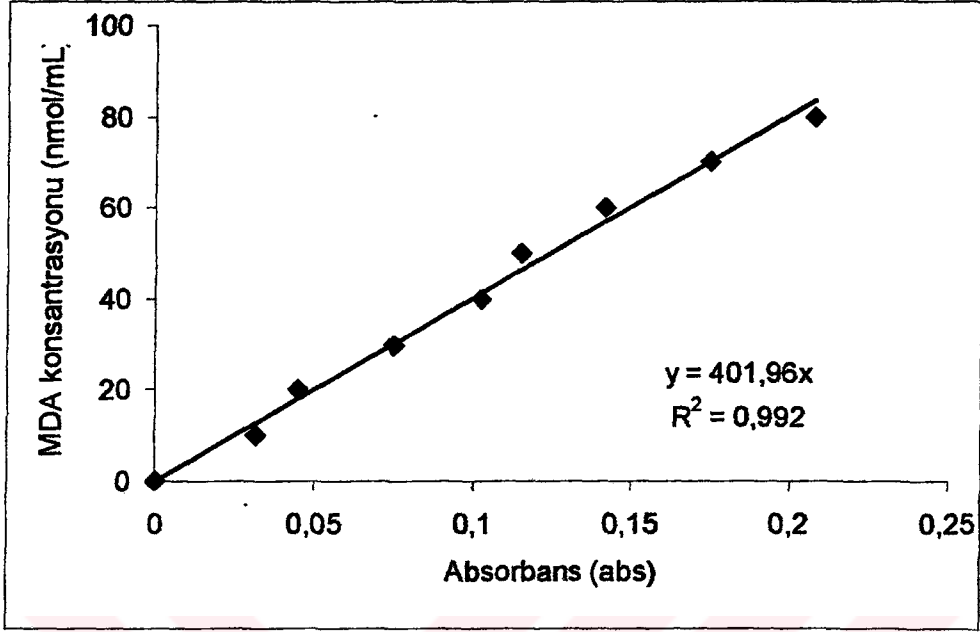
6,6 µL mikrolitre stok standarttan alınarak 100 mL'ye tamamlanarak günlük standart hazırlanmıştır. 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 nmol/mL konsantrasyonlarında çalışma standartları hazırlanmıştır. Ayraçlar tüplere aşağıda belirtildiği şekilde eklenmiştir.

| Tüp no | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Derişim (nmol/mL) | 0 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 |
| Standart (mL) | - | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| % 8,1 SDS (mL) | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| % 20 HAc (mL) | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| % 0,8 TBA (mL) | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| Saf su (mL) | 0,8 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 |

Tüpler 95 ° C su banyosunda (Memmer) 30 dakika inkübe edilmiştir. 30 dakika sonra çıkarılarak su altında soğutulmuştur. Daha sonra aşağıda belirtildiği şekilde çözeltiler eklenmiştir.

| | | | | | | | | | |
|--------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Saf su (mL) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| nBU/Pri (mL) | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |

n-Butanol / pridin ilavesinden sonra tüpler vorteks ile karıştırılmıştır. Daha sonra 4000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Üstteki organik kısım alınarak spektrofotometrede (Variant) 532 nm' de absorbanslar okunarak aşağıdaki standart eğri grafiği çizilmiştir (şekil 3.1).



Şekil 3.1. Malondialdehit Standart eğrisi

Örneklerin Okunması

Standart eğri çizildikten sonra örneklerdeki MDA konsantrasyonu ölçülmüştür. Tüplere aşağıda belirtildiği şekilde ayraçlar eklenmiştir.

| Çözeltiler | Kör | Standart | Örnek |
|------------------|-----|----------|-------|
| Standart (mL) | - | 0,1 | - |
| Supernatant (mL) | - | - | 0,1 |
| SDS (mL) | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| HAC (mL) | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| TBA (mL) | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| Saf su (mL) | 0,8 | 0,7 | 0,7 |

Tüpler 95 °C su banyosunda 30 dakika inkübe edilmiştir. 30 dakika sonra çıkarılarak su altında soğutulmuştur. Daha sonra aşağıda belirtildiği gibi çözeltiler eklenmiştir.

| | | | |
|------------------|-----|-----|-----|
| Saf su (mL) | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| n- BU / Pri (mL) | 5,0 | 5,0 | 5,0 |

n-Butanol / pridin eklendikten sonra 4000 rpm de 15 dakika santrüfij edilmiştir. Üstteki organik kısım alınarak 532 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçülmüştür.

MDA konsantrasyonunun hesaplanması

Örneklerin 532 nm dalga boyunda okunan absorbans değerleri, standart eğri değerleri ile karşılaştırılarak MDA konsantrasyonu nmo/mL olarak hesaplanmıştır.

3.3.10. Hematolojik Parametrelerinin İncelenmesi

Tam kanda eritrosit sayısı, hemoglobin değeri, hemotokrit değerleri, lökosit sayısı, lenfosit oranı, lenfosit yüzdeleri ve trombosit sayısı analizleri Sysmex KX 21 otoanalizör kullanılarak yapılmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Birinci deney grubunda insektisit in doza bağlı etkisini ve doz x eşey arasındaki interaksiyonu ortaya koymak için iki yönlü (interaksiyonlu) varyans analizi yapılmıştır. Varyans analizlerinde doz x eşey interaksiyonu bulunduğunda dozlar arası farklılıklar her eşeyde ayrı ayrı test edilmiştir. Ayrıca dozların etkisi bakımından eşeyler birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Doz x eşey arasında interaksiyon bulunmadığında dozlar ana etkileri bakımından incelenmiştir. İkili ve çoklu karşılaştırmalarda Duncan post-hoc test uygulanmıştır. Doz gruplarının karşılaştırılmasında harfler kullanılmıştır. A harfi en yüksek değeri D harfi ise en düşük değeri ifade etmektedir. Ortak harf alan gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktur.

İkinci deney grubunda da doz x süre ilişkisini karşılaştırmak için iki yönlü (interaksiyonlu) varyans analizi yapılmıştır. Varyans analizlerinde doz x süre interaksiyonu önemli bulunduğunda dozlar arası farklılıklar her süre için ayrı ayrı test edilmiştir. İkili ve çoklu karşılaştırmalarda Duncan post-hoc test uygulanmıştır. Doz gruplarının karşılaştırılmasında harfler kullanılmıştır. A harfi en yüksek değeri

C harfi ise en düşük değeri ifade etmektedir. Ortak harf alan gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktur.



4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. BULGULAR

4.1.1. Lambda-Cyhalothrinin Biyokimyasal Parametreler Üzerine Doz ve Eşeye Bağlı Etkisi

Lambda-cyhalothrinin biyokimyasal parametreler üzerine doza bağlı etkisi ile doz x eşey arasındaki interaksiyona ait varyans analiz sonuçları çizelge 4.1'de verilmiştir. ALT, AST, LDH, GGT enzim aktivitesi, MDA, albümin, bilirubin, üre ve kreatinin konsantrasyonları açısından kontrol ve doz grupları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0,001$; $p<0,005$; $p<0,05$). Doz x eşey interaksiyonuna bakıldığında; ALT, AST, LDH enzim aktiviteleri, bilirubin, üre, kreatinin konsantrasyonları açısından eşey x doz arasında interaksiyon istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). Bu nedenle ALT, AST, LDH enzim aktiviteleri, bilirubin, üre, kreatinin konsantrasyonları dozların ana etkileri bakımından Duncan post-hoc test ile incelenmiştir. GGT enzim aktivitesi, MDA ve albümin konsantrasyonları bakımından ise eşey x doz arasında interaksiyon ise istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0,05$). GGT enzim aktivitesi, MDA, albümin konsantrasyonları açısından dozların etkisi, her eşeyde ayrı ayrı test edilmiş ve eşeyler dozların etkisi açısından birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Çizelge 4.1. Lambda-Cyhalothrinin Biyokimyasal Parametreler Üzerine Doza ve Eşeye Bağlı Etkileri ile ilgili Varyans Analiz Çizelgesi

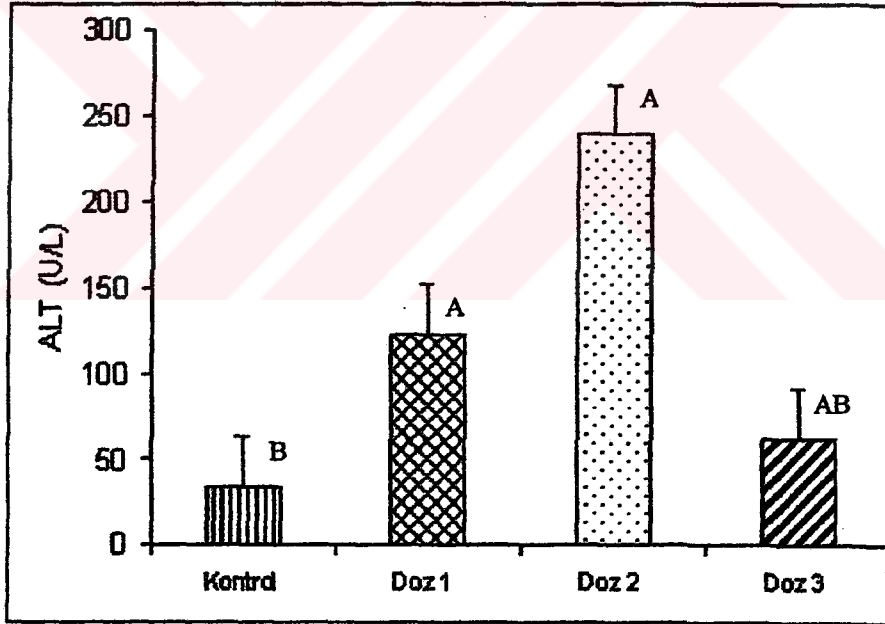
| | | F DEĞERLERİ | | | | | | | | | |
|--------------------|----|-------------|-----------|-----------|-----------|---------------|----------------|-------------------|-------------|-------------------|--|
| Varyans Kaynakları | SD | ALT (U/L) | AST (U/L) | LDH (U/L) | GGT (U/L) | MDA (nmol/mL) | Albumin (g/dL) | Bilirubin (mg/dL) | Üre (mg/dL) | Kreatinin (mg/dL) | |
| Eşey | 1 | 3,061 | 0,154 | 0,009 | 9,046 | 3,894 | 0,005 | 0,005 | 2,687 | 1,643 | |
| Doz | 3 | 10,222* | 8,658* | 23,626* | 15,189* | 4,837** | 33,993* | 33,993*** | 10,562* | 7,191** | |
| Eşey - Doz | 3 | 1,032 | 0,456 | 0,731 | 3,129*** | 4,469*** | 3,954*** | 3,954 | 2,213 | 2,036 | |
| Hata | 36 | | | | | | | | | | |

* p<0,001; ** p<0,005; *** p<0,05
SD: Serbestlik derecesi

4.1.1.1. Lambda-cyhalothrinin ALT enzim aktivitesi üzerine etkisi

ALT enzim aktivitesi bakımından kontrol grubu ile doz grupları karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0,001$). Dozların ana etkilerini gösteren Duncan post-hoc test sonuçları şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Araştırmada doz 1, doz 2 ve doz 3 gruplarında ALT enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre arttığı tespit edilmiştir. Doz grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında ALT enzim aktivitesi bakımından en fazla artış doz 2 ve doz 1 grubunda, daha sonra ve doz 3 gruplarında meydana gelmiştir.

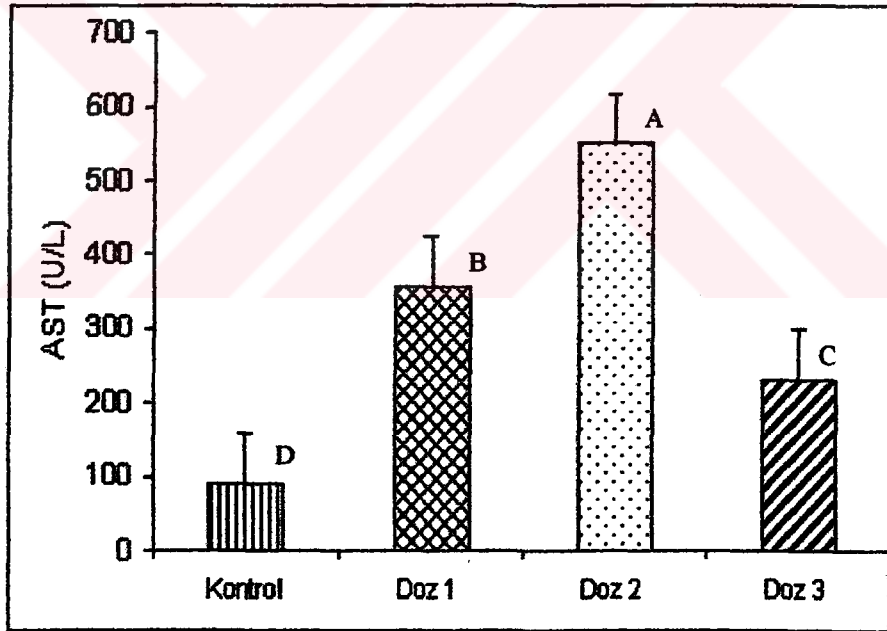


Şekil 4.1. Dozların ALT enzim aktivitesi üzerine etkisi

4.1.1.2. Lambda-cyhalothrinin AST enzim aktivitesi üzerine etkisi

AST enzim aktivitesi bakımından kontrol grubu ile doz grupları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0,001$). AST enzim aktivitesi bakımından dozların ana etkilerini gösteren Duncan post-hoc test sonuçları şekil 4.2’de verilmiştir.

Araştırmada doz 1, doz 2 ve doz 3 gruplarında AST enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre arttığı tespit edilmiştir. Doz grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında AST enzim aktivitesinde en fazla artış doz 2 ve doz 1 gruplarında, daha sonra doz 3 gruplarında gözlenmiştir.

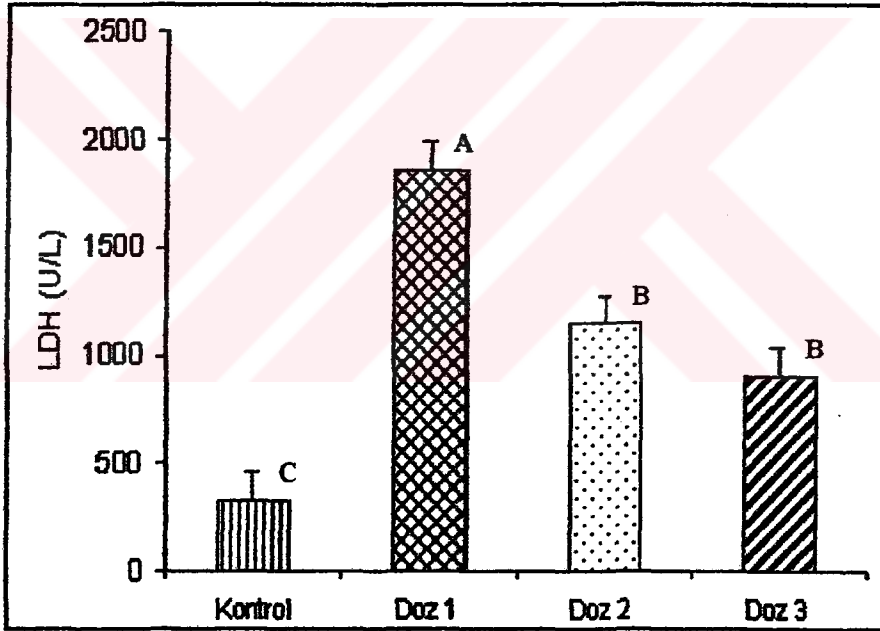


Şekil 4.2. Dozların AST enzim aktivitesi üzerine etkisi

4.1.1.3. Lambda-cyhalothrinin LDH enzim aktivitesi üzerine etkisi

LDH enzim aktivitesi bakımından kontrol grubu ile doz grupları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0,001$). Dozların ana etkilerini gösteren Duncan post-hoc test sonuçları şekil 4.3’de verilmiştir.

Doz 1, doz 2 ve doz 3 gruplarında LDH enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre arttığı saptanmıştır (Şekil 4.3). Doz gruplarını birbirleri ile karşılaştırıldığında LDH enzim aktivitesi doz 1 grubunda en yüksek bulunmuştur. Doz 2 ve doz 3 gruplarındaki artış oranı ise birbirine yakındır.

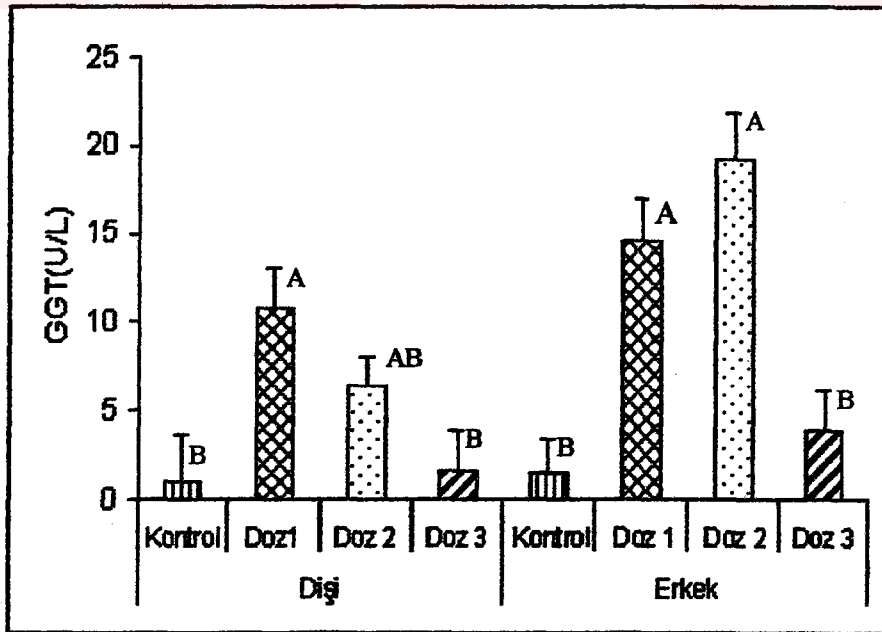


Şekil 4.3. Dozların LDH enzim aktivitesi üzerine etkisi

4.1.1.4. Lambda-cyhalothrinin GGT enzim aktivitesi üzerine etkisi

Yapılan iki yönlü (interaksiyonlu) varyans analiz sonucunda eşey ve dozlar arasında interaksiyon olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,005$). GGT enzim aktivitesi bakımından insektisit eşeye bağlı olarak etki göstermiştir. Eşey x Doz arasında interaksiyon önemli bulunduğundan dozların etkisi her eşeyde ayrı ayrı test edilmiş, ayrıca eşeyler dozların etkisi açısından birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Sonuçlar şekil 4.4'de verilmiştir.

Dişi ve erkek bireylerde doz 1, doz 2, doz 3 gruplarında GGT enzim aktivitesi kontrol grubuna göre artmıştır. Dişi bireylerde GGT enzim aktivitesi en fazla artış doz 1 grubunda, ikinci olarak doz 2 grubunda meydana gelmiştir. En az artış doz 3 grubunda meydana gelmiştir. Erkek bireylerde GGT aktivitesinde en fazla artış doz 2 grubunda, daha sonra doz 1 ve doz 3 gruplarında meydana gelmiştir. Dozların etkileri bakımından dişi ve erkek bireyler birbirleriyle karşılaştırıldığında; 2. dozun GGT enzim aktivitesini erkek bireylerde, dişi bireylere göre daha fazla arttığı tespit edilmiştir.

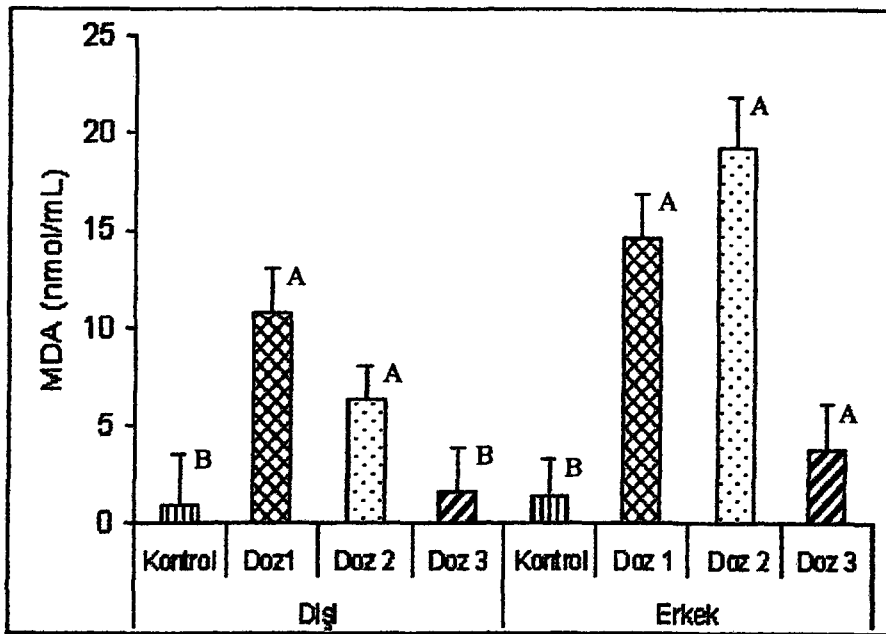


Şekil 4.4. Dozların GGT enzim aktivitesi üzerine etkisi

4.1.1.5. Lambda-cyhalothrinin MDA konsantrasyonu üzerine etkisi

Yapılan iki yönlü (interaksiyonlu) varyans analiz sonucunda MDA konsantrasyonu açısından eşey ve dozlar arasında interaksiyon olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). MDA konsantrasyonu bakımından insektisit eşeye bağlı olarak etki göstermiştir. Eşey x Doz arasında interaksiyon istatistiksel olarak önemli bulunduğundan dozların etkisi her eşeyde ayrı ayrı test edilmiş, ayrıca eşeyler dozların etkisi açısından birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Sonuçlar şekil 4.5'de verilmiştir.

Dişi ve erkek bireylerde; doz 1, doz 2 ve doz 3 gruplarında MDA konsantrasyonu kontrol grubuna göre arttırmıştır. Eşeyler dozların etkisi açısından ayrı ayrı karşılaştırıldığında; dişi ratlarda MDA konsantrasyonunun, doz 1 ve doz 2 gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek, doz 3 grubunda ise kontrol grubu ile aynı ortalama değere sahip olduğu saptanmıştır. Erkek ratlarda ise doz 1, doz 2 ve doz 3 gruplarında MDA konsantrasyonunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Dozların etkileri bakımından dişi ve erkek bireyler birbirleriyle karşılaştırıldığında, 2. dozun erkek bireylerde MDA konsantrasyonunu dişi bireylere göre daha fazla arttığı tespit edilmiştir.



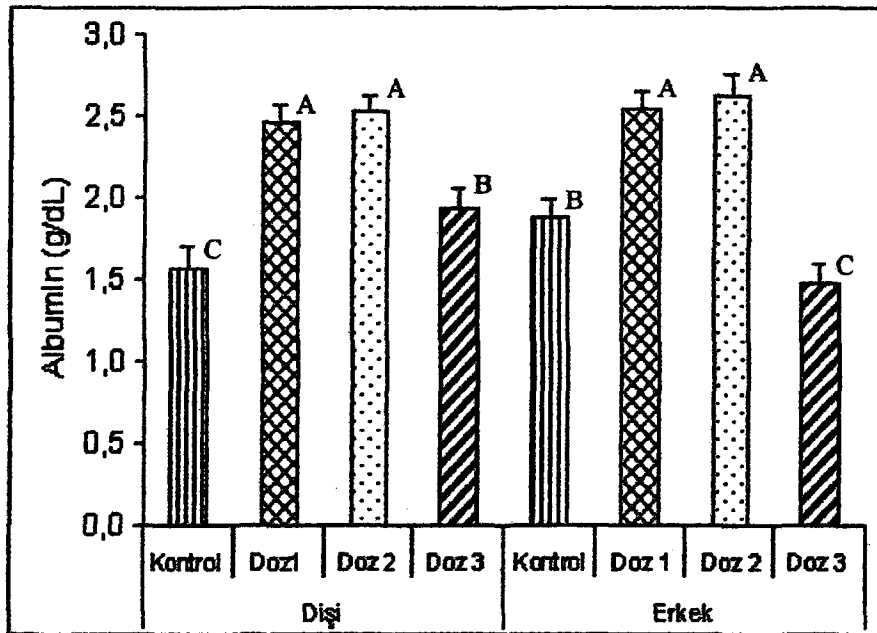
Şekil 4.5. Dozların MDA konsantrasyonu üzerine etkisi

4.1.1.6. Lambda-cyhalothrinin albümin konsantrasyonu üzerine etkisi

Yapılan iki yönlü (interaksiyonlu) varyans analiz sonucunda albümin konsantrasyonu açısından eşey ve dozlar arasında interaksiyon olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Albümin konsantrasyonu bakımından insektisit eşeye bağlı olarak etki göstermiştir. Eşey x Doz arasında interaksiyon önemli bulunduğundan dozların etkisi her eşeyde ayrı ayrı test edilmiş, ayrıca eşeyler dozların etkisi açısından birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Sonuçlar şekil 4.6'da verilmiştir.

Dişi bireylerde albümin konsantrasyonu doz gruplarında kontrol grubuna göre artmıştır. Artışlar doz 1 ve doz 2 grubunda aynı oranda olmuştur. Doz 3 grubu kontrol grubuna göre albümin konsantrasyonunu attırmıştır. Ancak doz 3 grubundaki artış doz 1 ve doz 2 grubundan daha az olmuştur. Erkek ratlarda ise albümin konsantrasyonu doz 1 ve doz 2 gruplarında kontrole göre artarken doz 3 grubunda kontrole göre bir azalma meydana gelmiştir.

Dozların etkisi açısından dişi ve erkek bireyler birbirleriyle karşılaştırıldığında; doz 3 grubunda albümin konsantrasyonu dişi bireyde erkek bireylerden daha yüksek bulunmuştur.

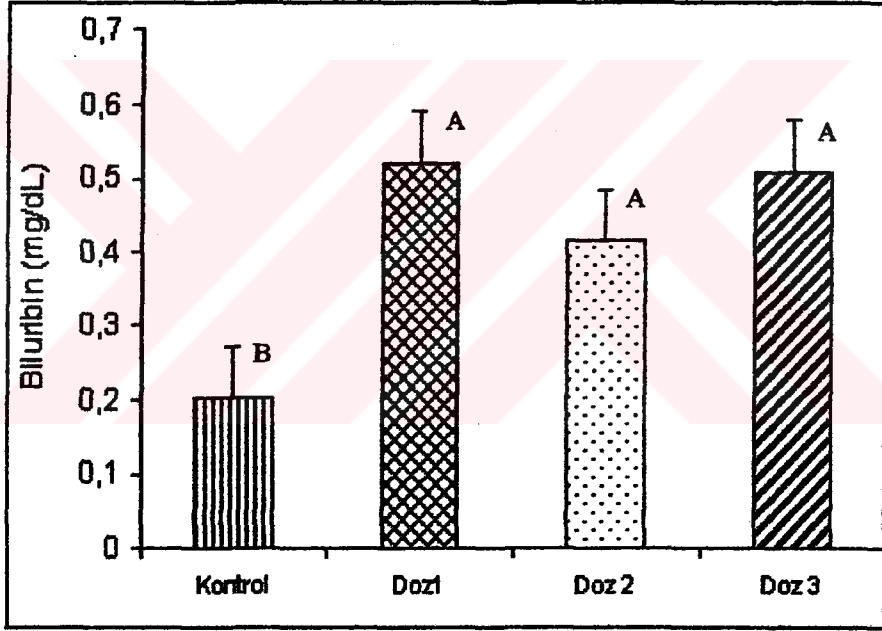


Şekil 4.6. Dozların albümin konsantrasyonu üzerine etkisi

4.1.1.7. Lambda-cyhalothrinin total bilirubin konsantrasyonu üzerine etkisi

Total bilirubin konsantrasyonu açısından kontrol ile dozlar grupları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Dozların ana etkilerine ait Duncan post-hoc test sonuçları Şekil 4.7’de verilmiştir.

Total bilirubin konsantrasyonunun üç doz grubunda da kontrole göre arttığı tespit edilmiştir. Dozlar birbirleri ile karşılaştırıldığında doz 1, doz 2 ve doz 3 gruplarında total bilirubin konsantrasyonu artışı aynı bulunmuştur. .

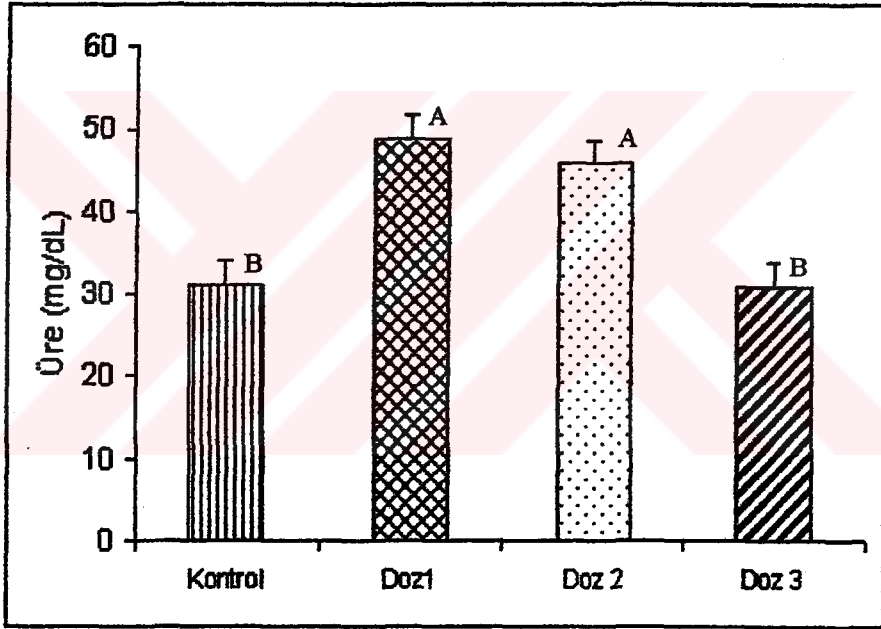


Şekil 4.7. Dozların total bilirubin konsantrasyonu üzerine etkisi

4.1.1.8. Lambda-cyhalothrinin plazma üre konsantrasyonu üzerine etkisi

Plazma üre konsantrasyonu açısından kontrol grubu ile doz grupları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0,005$). Dozların etkilerine ait Duncan post-hoc test sonuçları şekil 4.8’de verilmiştir.

Plazma üre konsantrasyonunun doz 1 ve doz 2 gruplarında kontrol grubuna göre arttığı tespit edilmiştir. Doz 3 grubunda plazma üre konsantrasyonunun kontrol grubu ile aynı olduğu belirlenmiştir.

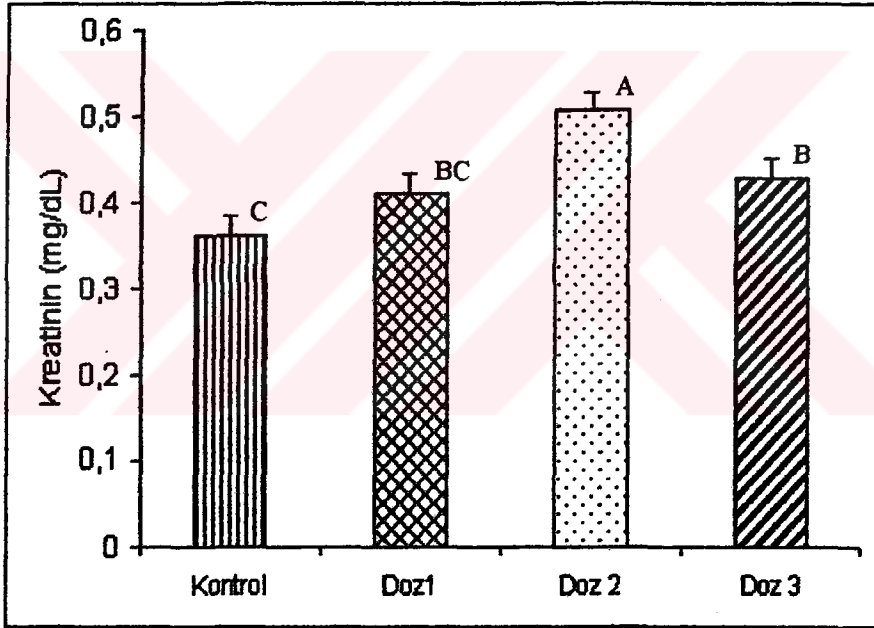


Şekil 4.8. Dozların plazma üre konsantrasyonu üzerine etkisi

4.1.1.9. Lambda-cyhalothrinin plazma kreatinin konsantrasyonu üzerine etkisi

Plazma kreatinin konsantrasyonu bakımından kontrol grubu ile doz grupları arasındaki fark ise istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0,005$). Dozların etkilerine ait Duncan post-hoc test sonuçları şekil 4.9'da verilmiştir.

Plazma kreatinin konsantrasyonunun doz 1, doz 2 ve doz 3 gruplarında kontrole göre arttığı tespit edilmiştir. Plazma kreatinin konsantrasyonu artışı açısından dozlar arasında da farklılıklar bulunmuştur. En fazla artış 2. doz grubunda meydana gelirken doz 1 ve doz 3 grubundaki artışlar birbirine yakındır.



Şekil 4.9. Dozların plazma kreatinin konsantrasyonu üzerine etkisi

4.1.2. Lambda-Cyhalothrinin Hematolojik Parametreler Üzerine Doz ve Eşeye Bağlı Etkisi

Lambda-cyhalothrinin hematolojik parametreler üzerine doza bağlı etkisi ile doz x eşey arasındaki interaksiyona ait varyans analiz sonuçları çizelge 4.2'de verilmiştir. RBC sayısı, Hb, Htc değerleri, WBC, lenfosit sayısı bakımından dozlar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemli bulunurken ($p<0,001$; $p<0,05$), lenfosit yüzdesi ve trombosit sayısı bakımından dozlar arası farklılıklar istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0,05$). Eşey x doz arası interaksiyona bakıldığında insektisit etkisi bakımından RBC sayısı ve Htc oranında interaksiyon bulunmamaktadır ($p>0,05$). Bu nedenle RBC sayısı ve Htc oranının dozların ana etkileri bakımından Duncan post-hoc test ile incelenmiştir. Hb değeri, WBC ve lenfosit sayısı açısından doz x eşey arasında interaksiyon önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Bu nedenle Hb değeri, WBC ve lenfosit sayısı açısından dozların etkisi, her eşeyde ayrı ayrı test edilmiş ve eşeyler dozların etkisi açısından birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Çizelge 4.2. Lambda-Cyhalothrinin Hematolojik Parametreler Üzerine Doza ve Eşeye Bağlı Etkileri ile İlgili Varyans Analiz Çizelgesi

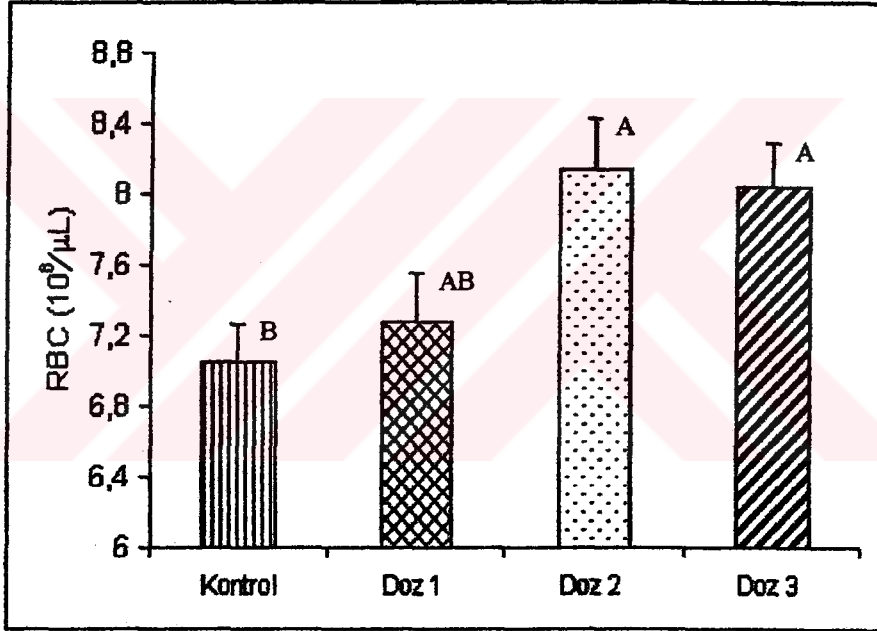
| | | F DEĞERLERİ | | | | | | |
|--------------------|----|---------------------------------|--------------|------------|---------------------------------|---|------------|---------------------------------------|
| Varyans Kaynakları | SD | RBC ($10^6 / \mu\text{L}$) | Hb (g/dL) | Htc (%) | WBC ($10^3 / \mu\text{L}$) | Lenfosit Sayısı ($10^3 / \mu\text{L}$) | % Lenfosit | Trombosit ($10^3 / \mu\text{L}$) |
| Eşey | 1 | 0,104 | 0,483 | 0,286 | 6,429 | 6,429 | 1,576 | 0,046 |
| Doz | 3 | 4,329*** | 3,369*** | 4,072*** | 12,832* | 15,215* | 1,540 | 0,553 |
| Eşey – Doz | 3 | 2,118 | 2,818*** | 0,842 | 4,126*** | 3,842*** | 1,565 | 0,922 |
| Hata | 44 | | | | | | | |

* $p < 0,001$; ** $p < 0,005$; *** $p < 0,05$
SD: Serbestlik derecesi

4.1.2.1. Lambda- cyhalothrinin eritrosit sayısı (RBC) üzerine etkisi

RBC sayısı bakımından kontrol grubu ile doz grupları karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Dozların etkilerine ait Duncan post-hoc test sonuçları Çizelge 4.10'da gösterilmiştir.

RBC sayısının doz 1, doz 2 ve doz 3 gruplarında kontrol grubuna göre arttığı tespit edilmiştir. Doz grupları karşılaştırıldığında en fazla artış doz 2 grubunda olmuştur. Daha sonra doz 3 ve en az artış ise doz 1 grubunda meydana gelmiştir.

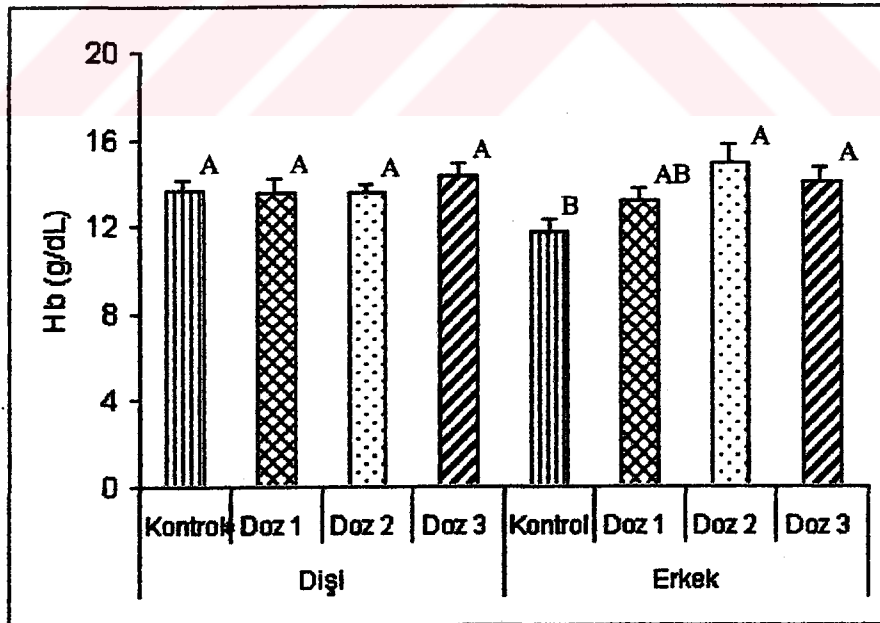


Şekil 4.10. Dozların RBC sayısı üzerine etkisi

4.1.2.2. Lambda-cyhalothrinin hemoglobin konsantrasyonu (Hb) üzerine etkisi

Yapılan iki yönlü (interaksiyonlu) varyans analiz sonucunda Hb konsantrasyonu açısından eşey x doz arasında interaksiyon istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Eşey x Doz arasında interaksiyon önemli bulunduğundan dozların etkisi her eşeyde ayrı ayrı test edilmiş, ayrıca eşeyler dozların etkisi açısından birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Sonuçlar şekil 4.11’de verilmiştir.

Dozların etkisi açısından eşeyler ayrı ayrı karşılaştırıldığında, dişi bireylerde Hb konsantrasyonunun doz grupları ve kontrol grubunda aynı olduğu gözlenmiştir. Erkek bireylerde ise Hb konsantrasyonunun doz 1, doz 2 ve doz 3 gruplarında kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Dişi ve erkek bireyler birbirleriyle karşılaştırıldığında; dişi kontrol grubunda Hb konsantrasyonunun erkek kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

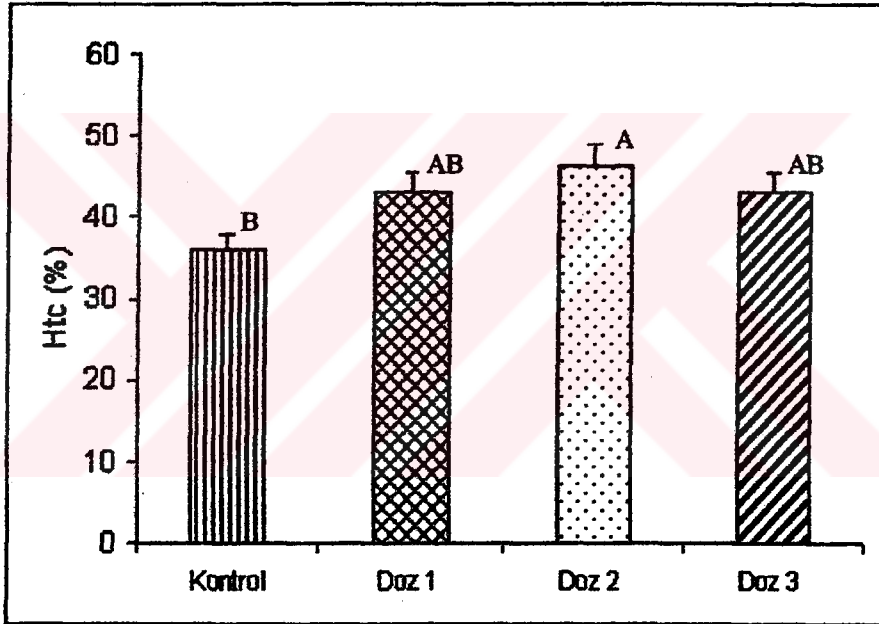


Şekil 4.11. Dozların Hb konsantrasyonu üzerine etkisi

4.1.2.3. Lambda-cyhalothrinin hemotokrit değeri (Htc) üzerine etkisi

Htc değeri bakımından kontrol grubu ile doz grupları karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Dozların etkilerine ait Duncan post-hoc test sonuçları Çizelge 4.12'da gösterilmiştir.

Doz gruplarında Htc değerinin kontrol grubuna göre arttığı tespit edilmiştir. Doz grupları karşılaştırıldığında Htc değerindeki en fazla artış doz 2 grubunda meydana gelmiştir. Doz 1 ve doz 3 gruplarındaki artışlar ise aynı oranda olmuştur.

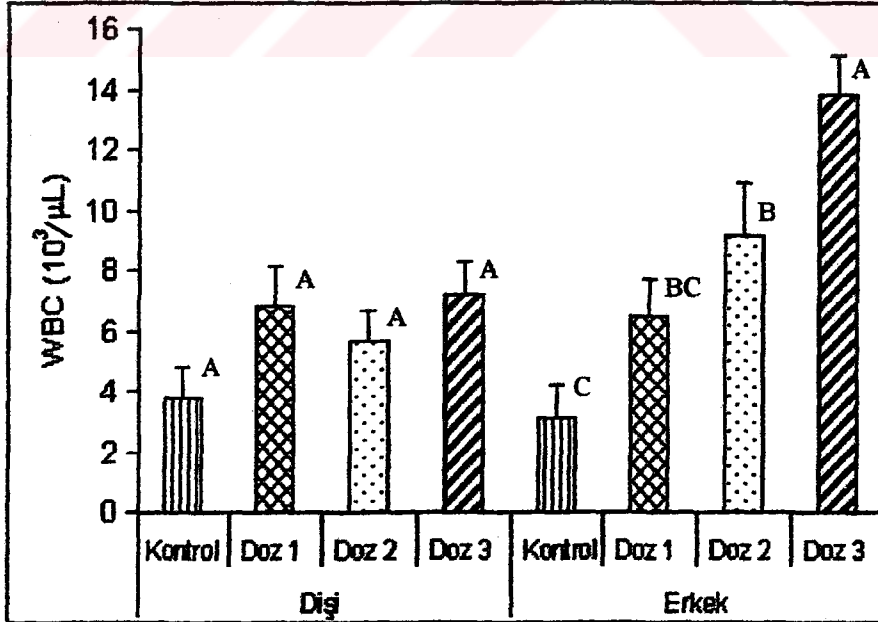


Şekil 4.12. Dozların Htc konsantrasyonu üzerine etkisi

4.1.2.4. Lambda-cyhalothrinin lökosit sayısı (WBC) üzerine etkisi

Yapılan iki yönlü (interaksiyonlu) varyans analizi sonucunda WBC sayısı açısından eşey x doz arasında interaksiyonun istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Eşey x doz arasında interaksiyon önemli bulunduğu için dozların etkisi her eşeyde ayrı ayrı test edilmiş, eşeyler birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar şekil 4.13’de gösterilmiştir.

Dozların etkisi açısından eşeyler ayrı ayrı karşılaştırıldığında dişi bireylerde; WBC sayısı bakımından kontrol grubu ile doz grupları arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdir. Erkek bireylerde ise üç dozun da WBC sayısını kontrol grubuna göre arttırdığı tespit edilmiştir. Erkek bireylerde WBC sayısı insektisit konsantrasyonu ile doğru orantılı artmış, en fazla artış doz 3 de en az artış doz 1 de belirlenmiştir. Dişi ve erkek bireyler birbirleriyle karşılaştırıldığında doz 2 ve doz 3 gruplarında WBC sayısı erkek bireylerde dişi bireylerden daha yüksek bulunmuştur.

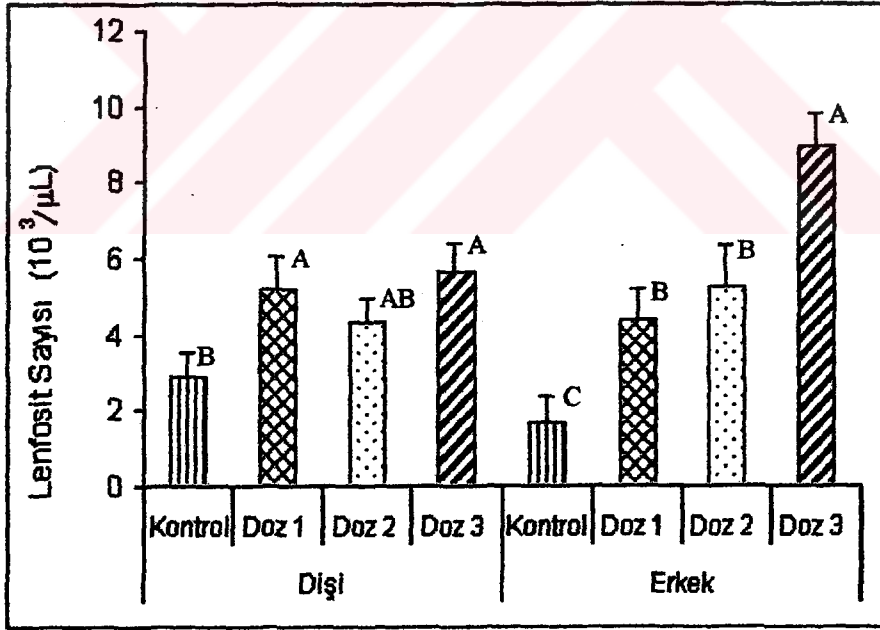


Şekil 4.13. Dozların WBC sayısı üzerine etkisi

4.1.2.5. Lambda-cyhalothrinin lenfosit sayısı üzerine etkisi

Yapılan iki yönlü (interaksiyonlu) varyans analizi sonucunda lenfosit sayısı bakımından eşey x doz arasında interaksiyon önemli bulunmuştur ($p < 0,001$). Eşey x doz arasında interaksiyon bulunduğundan dozların etkisi her eşeyde ayrı ayrı ve eşeyler kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Sonuçlar şekil 4.13’de gösterilmiştir.

Dozların etkisi bakımından eşeyler ayrı ayrı karşılaştırıldığında dişilerde ve erkeklerde doz 1, doz 2 ve doz 3 gruplarında lenfosit sayısının kontrole göre arttığı tespit edilmiştir. İnsektisitın etkisi bakımından eşeyler birbirleri ile karşılaştırıldığında; erkek bireylerde lenfosit sayısının doz 3 grubunda, dişi bireylerden daha yüksek olduğu bulunmuştur.



Şekil 4.14. Dozların lenfosit sayısı üzerine etkisi

4.1.3. Lambda-Cyhalothrinin Biyokimyasal Parametreler Üzerine Süreye Bağlı Etkisi

Lambda-cyhalothrinin biyokimyasal parametreler üzerine süreye bağlı etkisi ile ilgili varyans analiz sonuçları çizelge 4.3'de verilmiştir. ALT, AST, LDH enzim aktiviteleri, albümin, bilirubin ve üre konsantrasyonları açısından dozlar ile süre arasındaki interaksiyon istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0,001$; $p < 0,005$; $p < 0,05$). Bu nedenle doz x süre arasında interaksiyon bulunan ALT, AST, LDH enzim aktiviteleri, albümin, bilirubin ve üre konsantrasyonlarına ait sonuçlar Duncan post-hoc test kullanılarak incelenmiştir. GGT enzim aktivitesi, MDA ve kreatinin konsantrasyonları açısından doz süre arasında interaksiyon ise istatistiksel olarak önemli değildir ($p > 0,05$).

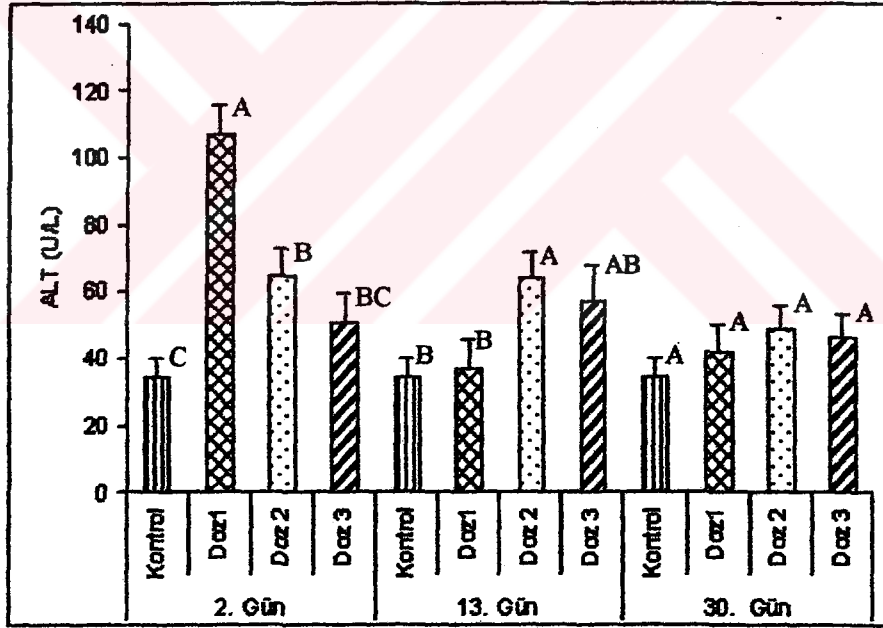
Çizelge 4.3. Lambda-Cyhalothrinin Biyokimyasal Parametreler Üzerine Süreye Bağlı Etkilesi ile ilgili Varyans Analiz Çizelgesi

| | | F DEĞERLERİ | | | | | | | | | |
|--------------------|----|-------------|-----------|-----------|-----------|---------------|----------------|-------------------|-------------|-------------------|--|
| Varyans Kaynakları | SD | ALT (U/L) | AST (U/L) | LDH (U/L) | GGT (U/L) | MDA (nmol/mL) | Albumin (g/dL) | Bilirubin (mg/dL) | Üre (mg/dL) | Kreatinin (mg/dL) | |
| Eşey | 3 | 11,386 | 12,931 | 13,891 | 31,892 | 1,774 | 70,323 | 35,222 | 38,140 | 23,092* | |
| Doz | 2 | 10,650 | 18,562 | 13,896 | 0,666 | 0,171 | 20,300 | 8,791 | 70,918 | 5,429 | |
| Eşey – Doz | 6 | 6,539* | 4,179** | 3,331*** | 1,359 | 0,605 | 3,845** | 2,406*** | 14,915* | 1,287 | |
| Hata | 68 | | | | | | | | | | |

* p<0,001; ** p<0,005; *** p<0,05
SD: Serbestlik derecesi

4.1.3.1. Lambda-cyhalothrinin ALT enzim aktivitesi üzerine süreye bağlı etkisi

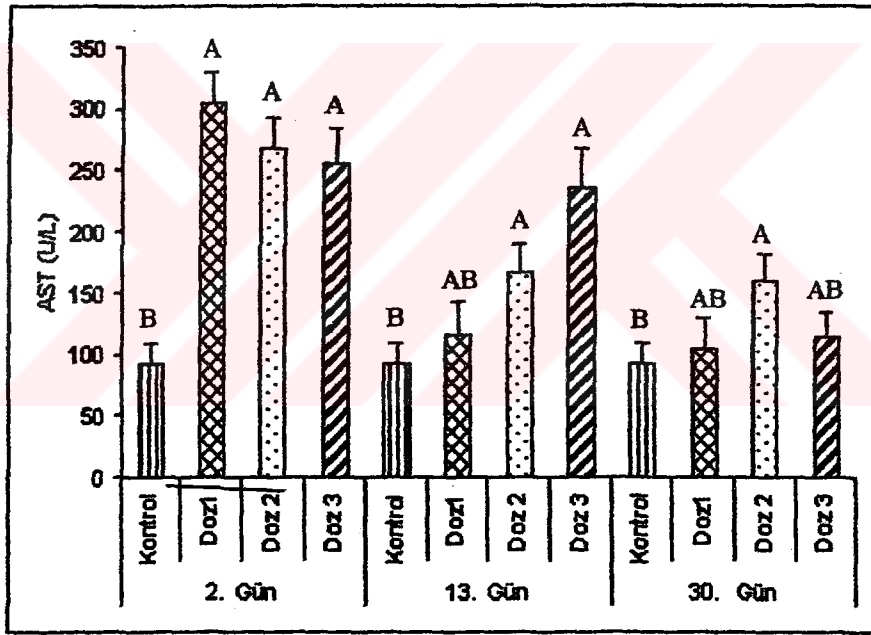
ALT enzim aktivitesi bakımından doz x süre arasında interaksiyon istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0,001$). Sürelere göre dozlar karşılaştırıldığında insektisit uygulamasını takip eden ikinci günde doz 1, doz 2 ve doz 3 gruplarında ALT enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre arttığı tespit edilmiştir. En fazla artış doz 1 grubunda meydana gelmiştir. ALT enzim aktivitesi 13.günde; doz 2 ve doz 3 ve kontrol gruplarında, doz 1 grubuna göre yüksek bulunmuştur. ALT enzim aktivitesinin 30. günde doz 1, doz 2, doz 3 gruplarında kontrol grubu ile aynı düzeye indiği gözlenmiştir (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. Dozların ALT enzim aktivitesi üzerine süreye bağlı etkisi

4.1.3.2. Lambda-cyhalothrinin AST enzim aktivitesi üzerine süreye bağı etkisi

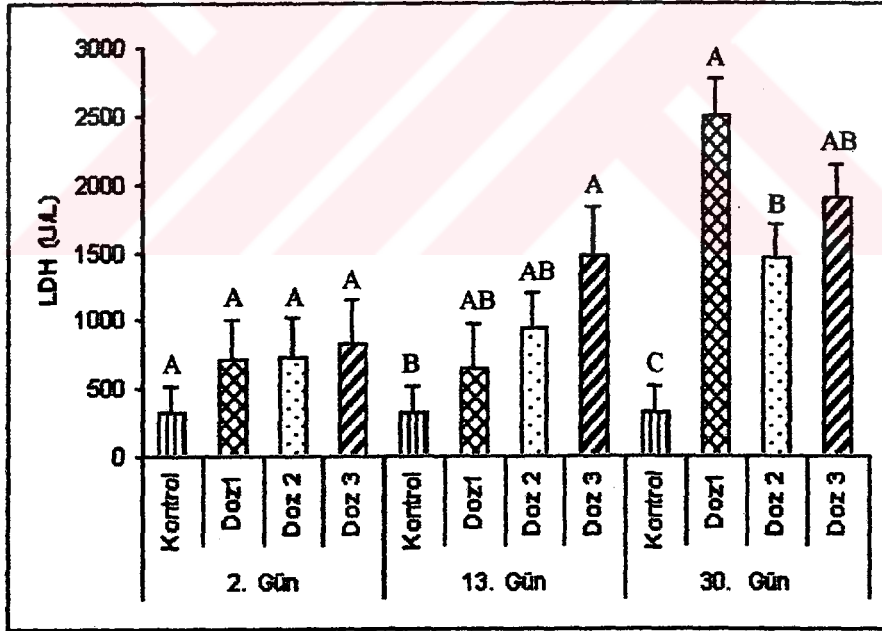
AST enzim aktivitesi bakımından doz x süre arasında interaksyon istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0,005$). Sürelere göre dozlar karşılaştırıldığında; 2. günde doz gruplarında AST enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre arttığı tespit edilmiştir. 13. günde de doz 1, doz 2 ve doz 3 gruplarında AST enzim aktivitesi kontrol grubundan yüksektir ve 13. günde en yüksek aktivite doz 3'de gözlenmiştir. AST aktivitesinin 30. güne geldiğinde tüm doz gruplarında kontrol grubu ile benzer ortalama değerlere sahip olduğu saptanmıştır (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. Dozların AST enzim aktivitesi üzerine süreye bağı etkisi

4.1.3.3. Lambda-cyhalothrinin LDH enzim aktivitesi üzerine süreye bağı etkisi

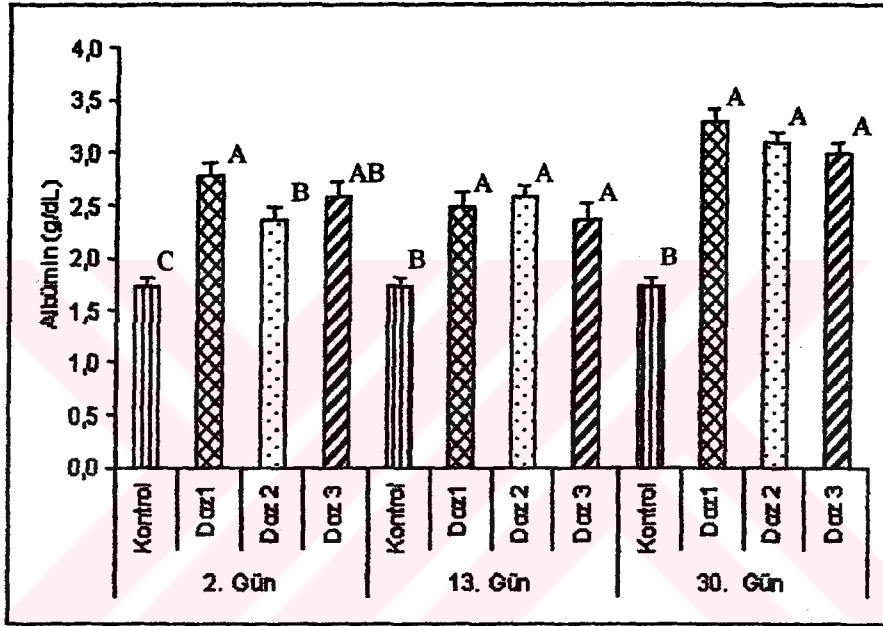
İnsektisit LDH enzim aktivitesi açısından doz x süre arasındaki interaksyon istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Sürelere bağı olarak dozlar birbirleri ile karşılaştırıldığında insektisit uygulamasını takip eden 2. günde doz grupları ve kontrol grubunda LDH enzim aktivitelerinin aynı olduğu bulunmuştur. 13. güne gelindiğinde doz 3 grubunda LDH aktivitesi kontrol grubuna göre yüksek, doz 1 ve doz 2 gruplarında LDH aktivitesinde ise az bir artış gözlenmiştir, değerler kontrol grubu ile doz 3 grupları arasında ara bir değere sahiptir. 30. günde gruplar karşılaştırıldığında; doz 1, doz 2 ve doz 3 gruplarında LDH aktivitesi kontrol grubundan daha yüksek bulunmuş, en yüksek aktivite doz 1 grubunda gözlenmiştir (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Dozların LDH enzim aktivitesi üzerine süreye bağı etkisi

4.1.3.4. Lambda-cyhalothrinin albümin konsantrasyonu üzerine süreye bağlı etkisi

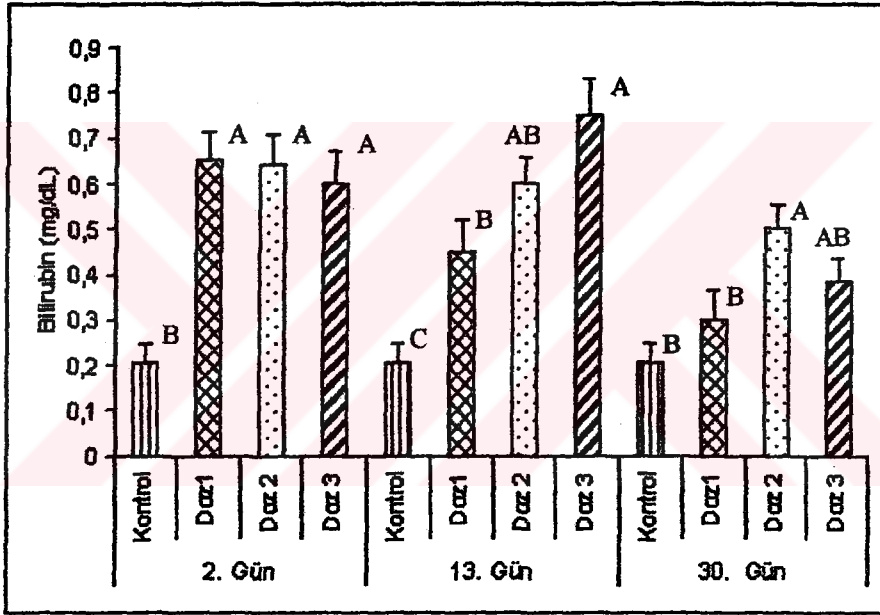
Albümin konsantrasyonu bakımından dozlar x süre arasında interaksiyon önemli bulunmuştur ($p < 0,005$). Süreler açısından dozlar birbirleriyle karşılaştırıldığında; 2., 13. ve 30. günlerde albümin konsantrasyonu doz 1, doz 2, ve doz 3 gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (şekil 4.18).



Şekil 4.18. Dozların albümin konsantrasyonu üzerine süreye bağlı etkisi

4.1.3.5. Lambda-cyhalothrinin total bilirubin konsantrasyonu üzerine süreye bağlı etkisi

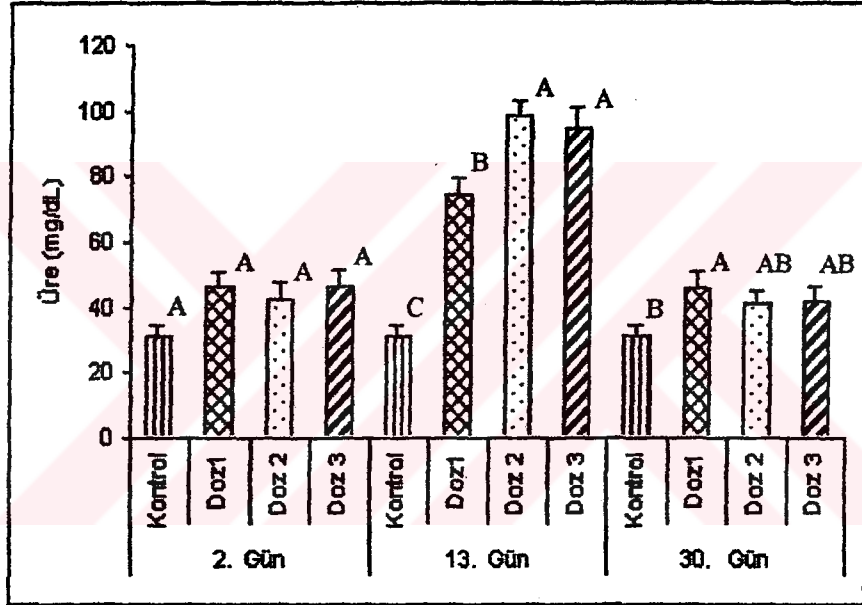
Bilirubin konsantrasyonu bakımından doz x süre arasında interaksiyon önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Süreye bağlı dozların etkileri birbirleriyle karşılaştırıldığında, 2. ve 13. günde bilirubin konsantrasyonunun doz gruplarında kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bilirubin konsantrasyonunun 30. günde doz 2 grubunda kontrol, doz 1 ve doz 3 gruplarından daha yüksek olduğu, doz 3 grubunda ise kontrol, doz 1 ve doz 2 gruplarından daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.19).



Şekil 4.19. Dozların bilirubin konsantrasyonu üzerine süreye bağlı etkisi

4.1.3.6. Lambda-cyhalothrinin üre konsantrasyonu üzerine süreye bağlı etkisi

Üre konsantrasyonu açısından dozlar x süre arasında interaksiyon önemli bulunmuştur ($p < 0,001$). Süreye bağlı olarak üre konsantrasyonu incelendiğinde 2. günde kontrol, doz 1, doz 2 ve doz 3 gruplarında üre konsantrasyonunun aynı olduğu tespit edilmiştir. 13. ve 30. günlerde de üre konsantrasyonu kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Dozların üre konsantrasyonu üzerine süreye bağlı etkisi

4.1.4. Lambda-Cyhalothrinin Hematolojik Parametreler Üzerine Süreye Bağlı Etkisi

Lambda-cyhalothrinin hematolojik parametreler üzerine doza ve süreye bağlı etkilerine ait varyans analizi sonuçları çizelge 4.4'de verilmiştir. Buna göre WBC sayısı, lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdesi bakımından doz x süre arasında interaksiyon olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,005$; $p < 0,05$). Doz x süre arasında interaksiyonun önemli olduğu parametreler (WBC sayısı, lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdesi) Duncan post-hoc test ile incelenmiştir. RBC sayısı, Hb konsantrasyonu, Htc oranı ve trombosit sayısı bakımından ise doz x süre arasında interaksiyon istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

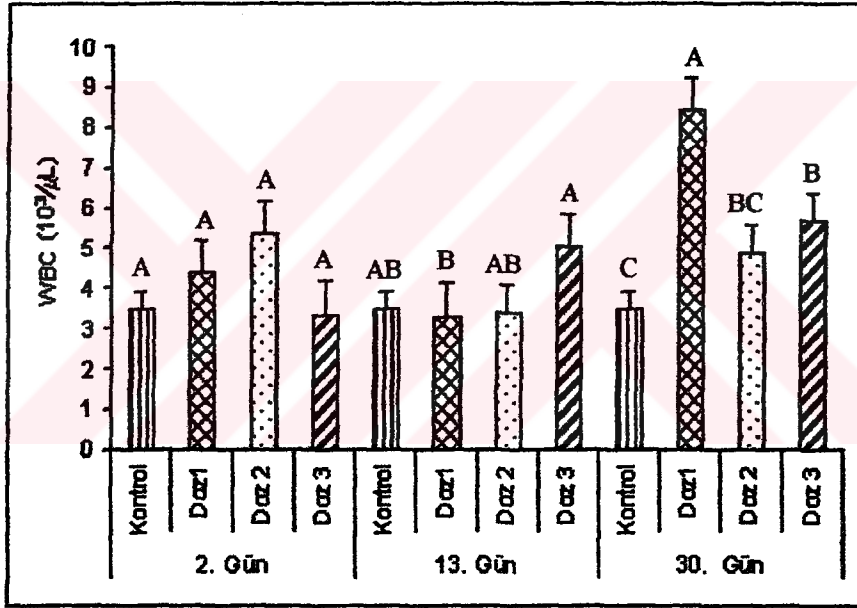
Çizelge 4.4. Lambda-Cyhalothrinin Hematolojik Parametreler Üzerine Süreye Bağlı Etkisi ile İlgili Varyans Analiz Çizelgesi

| F DEĞERLERİ | | | | | | | | | |
|--------------------|----|---------------------------------|--------------|------------|---------------------------------|---|------------|---------------------------------------|--|
| Varyans Kaynakları | SD | RBC ($10^6 / \mu\text{L}$) | Hb (g/dL) | Htc (%) | WBC ($10^3 / \mu\text{L}$) | Lenfosit Sayısı ($10^3 / \mu\text{L}$) | % Lenfosit | Trombosit ($10^3 / \mu\text{L}$) | |
| Eşey | 3 | 6,838* | 0,191 | 0,827 | 4,379 | 4,612 | 0,073 | 1,387 | |
| Doz | 2 | 1,963 | 0,254 | 0,531 | 8,822 | 11,523 | 8,092 | 5,552 | |
| Eşey - Doz | 6 | 0,566 | 0,246 | 0,127 | 3,663** | 3,701** | 2,774*** | 1,622 | |
| Hata | | | | | | | | | |

* $p < 0,001$; ** $p < 0,005$; *** $p < 0,05$
SD: Serbestlik derecesi

4.1.4.1. Lambda-cyhalothrinin WBC sayısı üzerine süreye bağlı etkisi

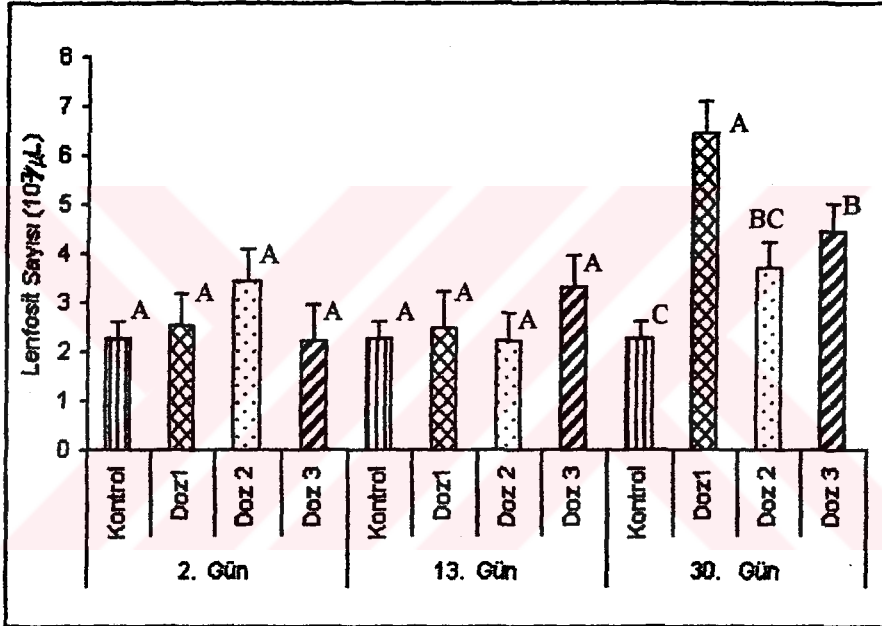
WBC sayısı açısından doz x süre arasında interaksiyon istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0,005$). Süreler açısından dozlar birbirleriyle karşılaştırıldığında; 2. günde WBC sayısının doz grupları ve kontrol grubunda benzer değerlere sahip olduğu bulunmuştur. 13. günde ise doz 1 ve doz 2 grubunda WBC sayısının kontrol grubu ile aynı olduğu, doz 3 grubunda ise kontrole göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. 30. güne gelindiğinde WBC sayısının doz 1, doz 2 ve doz 3 gruplarında kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. Dozların WBC sayısı üzerine süreye bağlı etkisi

4.1.4.2. Lambda-cyhalothrinin lenfosit sayısı üzerine süreye bağlı etkisi

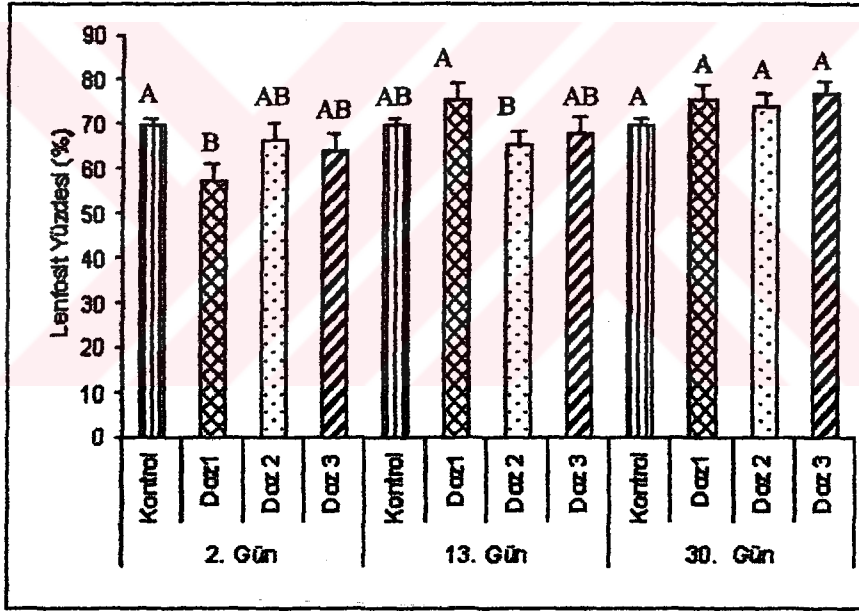
Lenfosit sayısı açısından doz x süre arasında interaksyonun istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır ($p < 0,005$). Süreler açısından dozlar karşılaştırıldığında; 2. günde ve 13. günlerde lenfosit sayısı doz grupları ve kontrol grubunda benzer ortalama değerlere sahipken 30. günde doz 1. doz 2 ve doz 3 gruplarında lenfosit sayısı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (Şekil 4.22).



Şekil 4.22. Dozların lenfosit sayısı üzerine süreye bağlı etkisi

4.1.4.3. Lambda-cyhalothrin lenfosit yüzdesi üzerine süreye bağlı etkisi

Lenfosit yüzdesi açısından doz x süre arasında interaksiyon olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Süreler açısından dozlar birbirleriyle karşılaştırıldığında 2. günde doz 1 grubunda lenfosit yüzdesinin kontrol grubundan düşük olduğu, doz 2 ve doz 3 gruplarında lenfosit yüzdesinin ise kontrol grubu ve doz 1 gruplarındaki ortalama değerlerin arasında bir değere sahip olduğu bulunmuştur. 13. günde lenfosit yüzdesinin doz grupları ve kontrol grubunda benzer ortama değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir. 30. günde ise lenfosit yüzdesinin kontrol grubu ve doz gruplarında aynı olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.23. Dozların lenfosit yüzdesi üzerine süreye bağlı etkisi

4.2. TARTIŞMA

Lambda-cyhalothrin insektisitinin üç farklı dozunun 13 gün boyunca uygulandığı birinci deney grubunda; doz 1, doz 2, ve doz 3'ün plazma ALT, AST, LDH, GGT enzim aktivitelerini kontrol grubuna göre arttırdığı tespit edilmiştir.

Ratlarla yapılan çalışmada α - naftolizasiyanatın (ANIT) 36 mg/ kg dozu intraperitoneal olarak enjekte edildiğinde karaciğerde hasara neden olduğu, artan ALT ve GGT enzim aktiviteleri ile tespit edilmiştir [68]. Fungusit olarak tarım alanlarında kullanılan captan'ın karaciğer üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada ratlara oral (gavaj) olarak verilen 100mg/kg captanın, karaciğerde ALT, AST, LDH enzim aktivitelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir [69]. Srivastava ve ark [65] organik fosfatlı insektisitlerden quinalfos ile yaptıkları çalışmada; insektisit 0.5, 1.5, 2, 3 ve 4.5 mg/kg dozları ratlara oral olarak 6-15 gün boyunca vermişlerdir. Ratlarda 3 ve 4.5 mg/kg doz gruplarında serum ALT, AST, ALP ve LDH enzim aktivitelerinin arttığı bulunmuştur. Yine organik fosfatlı insektisitler sınıfından olan methidathionun 8mg/kg dozunun oral uygulamayla rat karaciğerinde hasara neden olduğu, ALT, AST, alkalen fosfataz (ALP), GGT ve LDH enzim aktivitelerini arttırdığı Altuntaş ve ark. [81] tarafından bildirilmiştir. Aromatik aminler sınıfından olan ve insektisit olarak kullanılan 2-asetilaminoflorenin 7.5 g/kg'lık dozu ile 4 hafta boyunca beslenen ratlarda ALT, AST ve GGT enzim aktivitelerinin arttığı tespit edilmiştir [67]. Piretroid insektisitlerden cypermethrinin hepatotoksik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 300 mg/kg cypermethrin intraperitoneal olarak farelere uygulandığında ALT ve AST enzim aktivitelerini arttırdığı tespit edilmiştir [70].

Serum veya plazmada ALT ve AST enzim aktivitesinde artış hepatosellüler hasarların önemli bir göstergesidir [59, 79]. Hücrede meydana gelen hasarlar ile enzim salınımı arasında bir korelasyon vardır [122]. Toksik materyal tarafından oluşturulan hücresel hasarlar plazma membran geçirgenliğinin artmasına yol açar. Dolayısı ile hücresel enzimler plazmaya serbestlenir. Toksik etki çalışmalarında hücre yaşayabilirliği ve ALT enzim salınması toksikantın hücre membranında oluşturduğu hasara kanıt olarak kullanılırken, AST enzimi salınması mitokondriyel

hasara kanıt olarak kullanılmaktadır [123]. Yapılan çalışmada hem ALT hem de AST enzim aktivitelerinin artmış olması lambda-cyhalothrinin de diğer grup insektisitler gibi karaciğerde ileri derecede hücre hasarına neden olduğunu bu nedenle sitoplazmik ve mitokondriyel kaynaklı enzim miktarının plazmada arttığını göstermektedir. GGT enzimi hücre membranında lokalize olmuştur. GGT enzim aktivitesinin de üç doz grubunda artması lambda-cyhalothrinin membran hasarına yol açtığını ortaya koymaktadır. LDH enzim aktivitesindeki artış ise hem hücre hasarına hem de metabolik değişimlere işaret etmektedir. Gassner ve ark. [102] Yaptıkları çalışmada 0,57 µM cyhalothrinin mitokondride kompleks I' i inhibe ederek solunum zincirinde bozulmaya yol açtığını tespit etmişlerdir. Lambda-cyhalothrinin bu çalışmada kullanılan dozları mitokondride oksijenli solunumu inhibe etmiş, anaerobik mekanizmaya bağlı olarak laktatın artması ile beraber laktatın piruvata dönüşümünü kataliz eden LDH enzim aktivitesinin artmasına yol açmış olabilir.

Lambda-cyhalothrinin toksik etkisinin araştırıldığı bu çalışmada direkt membran hasarının göstergesi olarak MDA konsantrasyonu da ölçülmüştür. Sonuçta 3 doz grubunda da MDA konsantrasyonunun arttığı tespit edilmiştir.

Fare ve ratlara 7, 14, 28, 90 gün boyunca besinle verilen organik klorlu insektisitlerden dieldrinin 0,1-1,0ve 10 mg/kg dozların karaciğerde oksidatif stres oluşturduğu, lipit peroksidasyonunu (MDA konsantrasyonunun) arttığı tespit edilmiştir [80]. Diğer bir çalışmada organik fosfatlı insektisitlerden olan methidathionun 8 mg/kg tek dozu, ratlarda lipit peroksidasyonuna bağlı olarak MDA konsantrasyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ayrıca hücre hasarına bağlı olarak AST, alkalen fosfataz (ALP), GGT, LDH enzim aktivitelerinin de arttığı tarafından rapor edilmiştir [81]. Çalışmada MDA artışı ile enzim aktivitelerindeki artışları karşılaştırılırsa; lambda-cyhalothrinin karaciğer hücrelerinde oksidatif stres oluşturarak lipit peroksidasyonuna neden olduğu söylenebilir. Karaciğer hücrelerinde meydana gelen lipit peroksidasyonu hücrelerde membran hasarına yol açmıştır. Membran hasarına bağlı olarak sitozolük ve membrana bağlı enzimlerin (ALT, AST, LDH ve GGT) plazma konsantrasyonları

artmıştır. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalar, araştırma sonucunda elde edilen bulguları desteklemektedir [67, 69, 81].

Yapılan çalışmada lambda-cyhalothrinin 13 gün boyunca uygulanan dozlarının ratlarda plazma albümin konsantrasyonunu kontrole göre arttığı bulunmuştur. Ayrıca çalışmada total bilirubin konsantrasyonunun da kontrole göre arttığı tespit edilmiştir.

Ahmed ve ark [84] yaptıkları çalışmada bakırsülfat ve organik tarımsal ilaçlardan aldikarp ve zinebin ratlarda bilirubin konsantrasyonunu attırdığını saptamışlardır. Bilirubin artışı karaciğer hücrelerinde hemolizin artmasına ve lizozim hasarına bağlı olarak karaciğer yetmezliğinin oluşmasına bağlı olarak meydana gelebilmektedir. [124]. Yapılan bu çalışmada da lambda-cyhalothrin hücre membranına verdiği hasar nedeni ile plazma albümin ve total bilirubin konsantrasyonu artmış olabilir. Ayrıca su kaybının artması plazma albümin ve total bilirubin konsantrasyonunun artmasına neden olmaktadır [13]. Righi ve Nerto [125] cyhalothrinin ratlarda davranış üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 1.0, 3.0 ve 7.0 mg/kg/gün uygulanan cyhalothrinin ratlarda salya akması titreme, sıvı feces atılımı gibi etkiler meydana getirdiği belirlemişlerdir. Bu çalışmada da ratlarda lambda-cyhalothrin uygulandığı günlerde susama davranışı gözlenmiştir. Buna bağlı olarak lambda cyhalothrin uygulanan gruplarda kontrole göre plazma albümin ve total bilirubin konsantrasyonlarının artması karaciğer yetmezliğine veya su kaybının artmasına bağlı olarak meydana gelmiş olabilir.

Yapılan çalışmada lambda-cyhalothrinin 1. ve 2. dozlarının üre konsantrasyonunu kontrol grubuna göre arttırdığı tespit edilmiştir. Doz 3 grubunda ise üre konsantrasyonu kontrole göre daha düşüktür. Kreatinin konsantrasyonu da üç doz grubunda da kontrol grubuna göre artmıştır.

Meotti ve ark. [85] sanayide kullanılan difenil ditellürid'in ratlarda renal toksisiteyi indükleyerek serum kreatinin ve serum üre seviyesinde artışa neden olduğunu tespit etmişlerdir. Mohssen [15] yaptığı çalışmada organik fosfatlı

insektisitlerden timetin farelere solunum yolu ile verdiklerinde, uygulamayı takiben 4. haftadan itibaren renal hasara bağı olarak kreatinin konsantrasyonunu arttırdığını rapor etmiştir. ¹⁴C-chlorpyrifos ile 30 hafta boyunca beslenen farelerde kreatinin ve kan üre nitrojenini arttırdığı Zayed ve ark. [93] tarafından bildirilmiştir. Bazı toksikantlar böbreklere kan getiren damarlarda kasılmayı artırır. Kan akımının azalması nedeni ile böbreklerde iskemik hasarlar oluşur. Bu da böbreğin proksimal tübül ve toplama kanallarında hasara neden olur [126, 127]. Plazma üre ve kreatinin konsantrasyonu sadece glomerular ve tübüler hasara bağı olarak artmaktadır [13]. Lambda-cyhalothrinin üç dozunun da üre ve kreatinin konsantrasyonunu arttırması böbreklerde glomerulusta ve tübülerde hasar oluşturmasına bu nedenle geçirgenliğin artmasına bağı olarak meydana gelmiş olabilir.

Deneylerin birinci bölümünde lambda-cyhalothrinin doza bağı etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde ALT, AST, LDH, GGT enzim aktiviteleri, MDA konsantrasyonu, albümin, bilirubin, üre ve kreatinin konsantrasyonlarının doz gruplarında kontrol grubuna göre arttığı tespit edilmiştir. Artışların doza bağı olmadığı belirlenmiştir. En düşük etki yüksek doz grubunda bulunmuştur.

Majumder ve ark. [74] Broiler tavukları ile yapılan yaptıkları çalışmada fenvaleratenin % 0,1 ve % 1'lik konsantrasyonlarını günde bir kez olmak üzere 31 gün boyunca tavuklara dermal olarak uygulamışlardır. Uygulanan insektisit kalıntılarının karaciğerde % 0,1 doz grubunda, % 1'lik doz grubundan daha fazla biriktiği tespit edilmiştir. Ayrıca karaciğer, kalp ve beyindeki ALT, AST, alkalin fosfataz (AP), asit fosfataz (Acp), asetil kolinesteraz (AChE) aktiviteleri ile glikojen konsantrasyonu incelenmiştir. Her iki dozun AST ve ALT enzim aktivitelerini (beyin hariç) tüm dokularda arttırdığı, enzim aktivitesini tüm dokularda arttırdığı bulunmuştur. Uygulanan % 0,1'lik doz karaciğer böbrek ve kalpte AP enzim aktivitesini artırırken, %1'lik doz grubunda AP enzim aktivitesi azalmıştır. Majumder ve arkadaşları [74] ksenobiyotiklerin karaciğer ve sindirim sisteminde mikrozomal enzimlerle hızlıca metabolize edildiğini, yüksek dozda verilen fenvaleratenin (%1) mikrozomal enzimleri indüklediğini, insektisit hızlı metabolize

olduğunu bu nedenle karaciğer üzerine etkisinin diğer doz (% 0,1) dan daha az olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ksenobiyotik metabolize edici enzim sistemi yabancı komponentlere karşı hücreyel savunma sağlar. Böceklerin insektisitlere direnç göstermesinde bu enzim sisteminin rolü önemlidir [128]. Sitokrom p450 enzim sistemi (CYP) ve alt komponentleri olan CYP2B1 enzim sistemleri ksenobiyotik biyotransformasyon sisteminin önemli komponentlerindendir [129]. Pyrethroid insektisitlerden cypermethrinin toksik etkisinin sitokrom p450 (cyt P450) enzimini inhibe eden (örneğin SKF525A ve piperonil butoksit) maddeler kullanıldığında arttığı, aktive eden maddeler (örneğin phenobarbital) kullanıldığında azaldığı çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir [37, 72, 130, 131]. Permetrinin 50 mg/kg/günlük dozunun oral olarak uygulandığı çalışmada 8-13 gün uygulanan insektisit mikrozomal cyt-P450 ve NADPH sitokrom c redüktaz enzim aktivitelerini arttırdığı saptanmıştır. Çalışmada ayrıca insektisit mikrozomal enzim sistemine etkisinin uygulama süresine bağlı olarak arttığı belirlenmiştir [132]. Ayrıca pyrethroid insektisitlerden fenvalerik asitin 0.75, 1.5, 3.0 mmol/kg dozlarının F344 erkek ratlarda 7 gün boyunca besinle verildiğinde ilaç metabolize edici enzim sistemini aktive ettiği bulunmuştur [133]. Fenvalerate gibi α - cyano grubu içeren lambda-cyhalothrin de memelilerde mikrozomal karışık fonksiyolu oksijenazlar (mfo) tarafından detoksifiye ederek zararsız hale getirilmektedirler [134]. Ayrıca çeşitli çalışmalarda pyrethroid insektisitlerin etkilerinin ortama eklenen inhibitör veya aktivatörlere göre değiştiği saptanmıştır. Ayrıca uygulanan dozların mfo enzim sistemini aktive etmesi ile toksik etkinin derecesi azalabilmektedir [37, 74, 130, 131]. Yapılan çalışmada lambda-cyhalothrinin doz 3'ün etkisinin doz 1 ve doz 2 ye göre daha az olması, üçüncü dozun detoksifikasyon mekanizmasını aktive edip metabolize edilmesini hızlandırmasından kaynaklanıyor olabilir.

Yapılan bu çalışma ile ayrıca lambda-cyhalothrinin doz ile beraber eşey üzerine etkisinin incelenmesi de amaçlanmıştır. İncelenen parametrelerden GGT enzim aktivitesi, MDA ve albümin konsantrasyonlarında eşeye bağlı etkiler gözlenmiştir. Uygulanan 2. dozun GGT enzim aktivitesini ve MDA konsantrasyonunu erkek ratlarda, dişi ratlara göre daha fazla arttırdığı saptanmıştır.

Albümün konsantrasyonu ise dişi kontrol grubunda ve doz 3 grubunda, erkek kontrol ve doz 3 grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Yapılan literatür araştırmalarında farklı pyrethroid insektisitlerin eşey üzerine etkileri ile ilgili farklı sonuçlara rastlanmıştır.

El Tawil ve arkadaşlarının [71] dişi ve erkek ratlardan izole ettikleri hepatosit kültürlerinde yaptıkları çalışmalarda; cypermethrinin 100, 200, 400, 800 ng konsantrasyonları dişilerde ALT ve AST enzim aktivitesini 30, 60 ve 120. dakikalarda arttırırken, erkek hepatosit kültürlerinde 100 ng dozun ALT ve AST enzim aktivitesini etkilemediğini bulmuşlardır. Bu durumu; erkek ratlarda ilaç metabolize edici enzim sisteminin daha iyi çalışması buna bağlı olarak ilaçları erkek bireyler daha iyi tolare edebilmeleri ile açıklamışlardır. Erkek bireylerde LD 50 değerinin dişilerden daha yüksek olması da aynı şekilde açıklanmaktadır [71]. Ancak bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre lambda-cyhalothrinin 2. dozunun GGT enzim aktivitesini ve MDA konsantrasyonunu erkek bireylerde arttırdığı bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmaların aksine GGT enzim aktivitesini ve MDA konsantrasyonunu açısından lambda-cyhalothrinin erkek bireyleri daha fazla etkilediği tespit edilmiştir. Literatür bilgilerinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Albümin konsantrasyonu ise dişi bireylerde kontrol ve doz 3 grubunda erkek bireylerden yüksek olduğu bulunmuştur.

İkinci deney grubunda lambda-cyhalothrinin zamana bağlı olarak etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla  farklı konsantrasyonda insektisit tek doz olarak ratlara intraperitoneal olarak enjekte edilmiş 2., 13. ve 30. gündeki etkileri araştırılmıştır. Araştırma sonucunda lambda-cyhalothrin uygulamasını takip eden 2. günde ALT, AST enzim aktivitesinin, albümin ve bilirubin konsantrasyonlarının doz gruplarında kontrol grubundan yüksek olduğu saptanmıştır. ALT, AST enzim aktivitesi ve bilirubin konsantrasyonu 30. günde kontrol grubu ile aynı düzeyde bulunmuştur. Albümin konsantrasyonu ise 30. günde de kontrol grubundan yüksektir. LDH enzim aktivitesi ve üre konsantrasyonu ise uygulamayı takip eden 2.

günde kontrol grubu ile aynıken, 13. ve 30 günlerde ise kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Pentaklorfenol (PCB)' ün 40mg/kg dozu ve metaboliti tetraklorhidrokinon (TCHQ)' nun 15mg/kg dozu intraperitoneal olarak bir kez uygulandığında; ALT ve AST enzim aktivitelerinin uygulamayı takip eden ilk günde arttığı, 2. ve 3. günde enzim aktivitelerinde azalma meydana geldiği tespit edilmiştir [66]. Fosfortiyanat ile yapılan çalışmada oral olarak 0,014, 0,028 ve 0,042 mg/kg dozlarının serum, karaciğer, böbrek ALT ve AST enzim aktivitelerinin arttığı, 28 gün içinde geri dönüşümlü olarak azaldığı Rahman ve ark. [135] tarafından belirlenmiştir. Janakat ve Al-Merie [63] hepatotoksik olduğu kanıtlanmış karbontetraklorür ile yaptıkları çalışmada; karbontetraklorürün 1, 2, 4, ml/kg dozlarının ratlarda ALT, AST, ALP ve bilirubin düzeylerini arttırdığını enjeksiyondan bir gün sonra enzim düzeylerindeki artışların maksimuma ulaştığını daha sonra ALT, AST, ALP ve bilirubin düzeylerinin normale döndüğünü belirlemişlerdir. Güçlü bir hepatotoksin olduğu belirlenen karbontetraklorürde dahil insektisitlerin etkilerinin uygulanan doza ve uygulama süresine bağlı olarak oluşturduğu hasarlar geri dönüşümlü olduğu daha önce yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Lambda-cyhalothrinin süreye bağlı etkisinin araştırıldığı bu çalışma grubunda ALT, AST, LDH enzim aktiviteleri albümin ve üre konsantrasyonları etkilenmiştir. ALT, AST enzim aktiviteleri ve bilirubin konsantrasyonu 30. günde kontrol değerleri ile aynı olmuştur. ALT, AST ve bilirubin hepatosit hasarına bağlı olarak plazma konsantrasyonları artmaktadır. Toksik etkiye bağlı olarak yükselen enzim konsantrasyonunun düşmesi de hasarların geri dönüşümlü olduğunu göstermektedir.

Lambda-cyhalothrinin memeliler üzerine toksik etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada biyokimyasal parametrelerle beraber hematolojik parametreler de incelenmiştir. Sonuçta RBC, Hb, Htc, WBC, lenfosit sayısının arttığı lenfosit yüzdesi ve trombosit sayısının etkilenmediği bulunmuştur.

Literatür araştırmalarında RBC sayısı ile ilgili farklı bulgular vardır. İnsektisite, uygulanan canlı gruplarına, uygulama yolu ve dozuna bağlı olarak

hematolojik parametrelerde farklı değişimler meydana gelmektedir. Organik fosfatlı insektisitler grubundan ¹⁴C-chlorpyrifos 15 ppm lik dozunu 30 gün alan farelerde alyuvar (RBC) sayısının ve Hb oranının azalttığı Zayed ve ark. [90] tarafından rapor edilmiştir. Ratlarla yapılan diğer bir çalışmada ratlara verilen bakır sülfat, zinep ve aldicarp RBC sayısında ve Hb konsantrasyonunda azalmaya neden olduğu belirlenmiştir [84]. Najdi koyunları ile yapılan çalışmada da malathionun uygulama süresince RBC sayısında ve Hb değerinde azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir [83]. Najdi koyunları ile yapılan diğer bir çalışmada ise diazinon ve malathionun hematolojik parametreler üzerine etkisi araştırılmış; diazinonun kan parameterlerini etkilemediği, malathionun ise Hb ve RBC oranında azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir [136]. Lambda-cyhalothrin içeren ICON ile ratlarda yapılan çalışmada 63 mg/kg ve 100 mg/kg dozların RBC sayısını azalttığı bulunmuştur [101]. Organik klorlu insektisitlerden karbarilin ise RBC sayısını etkilemediği rapor edilmiştir [53]. Dolaşım kanında RBC sayısındaki azalma RBC yıkımını arttırdığını ifade etmektedir. RBC sayısındaki artış ise yıkımın azaldığını veya kemik iliğinde RBC yapımının arttırdığını ifade eder. Ayrıca dehidratasyona bağlı olarak RBC sayısı artabilmektedir [13]. Yapılan bu çalışmada lambda-cyhalothrinin RBC sayısı arttırdığı saptanmıştır. Lambda-cyhalothrinin bu çalışmada kullanılan dozlarının RBC sayısını arttırması dehidratasyondan veya karaciğer yetmezliğine bağlı olarak yıkımının azalmasından kaynaklanıyor olabilir. RBC sayısındaki artış ile beraber Hb değeri de yükselmiştir. Bu çalışmada lambda-cyhalothrinin RBC sayısını arttırması Htc oranının da yükselmesine neden olmuştur.

Yapılan çalışma ile bakır sülfat, zinep ve aldicarp ratlarda WBC sayısında artışa neden olduğu rapor edilmiştir [84]. Endosulfan, dimethoat ve karbarilin farklı konsantrasyonlarının ve kombinasyonlarının kullanıldığı çalışmada, doza bağlı olarak immün sistemin baskılandığı, WBC, lenfosit sayısı ve lenfosit %sinin azaldığı saptanmıştır [92]. Lambda-cyhalothrin içeren ICON ile yapılan çalışmada ise 63 mg/kg ve 100 mg/kg dozların ratlarda WBC sayısında herhangi bir değişime yol açmadığı rapor edilmiştir [101]. WBC sayısı da kullanılan insektisit türüne ve dozuna bağlı olarak farklı şekilde etkilenebilmektedir. Kimyasallar karaciğerde etkilerini hepatik nekrozlar oluşturarak gösterirler. Nekrozlar karaciğerde meydana

gelen yaralanmalar ve iltihaplanmalardır [59]. Bu çalışmada WBC sayısının artması lambda-cyhalothrinin ratlarda enfeksiyon oluşturduğunu ve immün sistemi aktive ettiği düşünülmektedir. Bağışıklıktan sorumlu lenfositler viral hepatitis, çeşitli enfeksiyon hastalıklarında ayrıca kurşun zehirlenmeleri, tetrakloretan zehirlenmesi ve organik arsenik maruziyetinde artmaktadır [10]. Yapılan bu çalışmada dişi ve erkek ratlarda lambda-cyhalothrinin doz 1, doz 2, doz 3 lenfosit sayısını arttırmıştır. Lambda-cyhalothrin immün sistemi aktive etmesi lenfosit sayısının artmasına neden olmuş olabilir.

Yapılan çalışma ile lambda-cyhalothrinin ağrı kesiciler antimikrobiyal ajanlar, damar ilaçlarının kullanımı ile artan trombosit sayısını etkilemediği tespit edilmiştir. İnsektisitlerin trombosit sayısı üzerine etkisi ile ilgili literatür bilgisine rastlanmamıştır.

Bu çalışmada lambda-cyhalothrinin hematolojik parametreler üzerine eşeye bağlı etkileri de araştırılmıştır. Çalışmada Hb konsantrasyonu, WBC sayısı ve lenfosit sayısında eşeyssel farklar gözlenmiştir. Dişi bireylerde Hb konsantrasyonu doz grupları ile kontrol grubunda aynı iken, erkek bireylerde tüm dozlarda kontrole göre artmıştır. WBC sayısı erkek ratlarda doz 2 ve doz 3 grubunda, dişi ratlardan daha fazla yükselmiştir. Yüksek dozlar erkek ratlarda enfeksiyonu daha fazla arttırmış olabilir. Aynı şekilde lenfosit sayısının da erkek ratlarda, dişi doz 3 grubundan daha fazla yükseldiği bulunmuştur. Bu sonuçlar bize lambda-cyhalothrinin erkek bireylerde daha fazla enfeksiyona neden olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Hematolojik parametreler üzerine lambda-cyhalothrinin süreye bağlı etkisi incelendiğinde , sadece WBC sayısı, lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdesinin süreye bağlı olarak değiştiği bulunmuştur.

* WBC sayısı, uygulamayı takip eden 2. günde kontrol grubu ile aynı iken, 13. ve 30. günde lambda-cyhalothrinin veya parçalanma ürünlerinin vücutta meydana getirdiği iltihaplanmaya bağlı olarak artmış olabilir. Lenfosit sayısı da 2. ve 13.

günde aynı iken 30. günde kontrol grubuna göre yüksek olması iltihaplanmaya bağlı olarak immün sistemi aktive etmiş olabilir. Aynı şekilde lenfosit yüzdesi ise 2. ve 13. günde inflamasyona bağlı olarak artmıştır. İnsektisitın neden olduğu hasarın ortadan kalkması ile 30. günde kontrolle aynı seviyeye inmiştir. WBC sayısı, lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdesinde meydana gelen artışların 30. günde ortadan kalkması, lambda-cyhalothrinin tek doz uygulanmasından sonra meydana gelen enfeksiyonun geri dönüşümlü olduğunu göstermektedir.



5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma ile piretroid insektisitlerden olan lambda-cyhalothrinin swiss albino ratlarda karaciğer, böbrek ve hematolojik parametreler üzerine doza ve eşeye bağlı etkileri incelenmiştir. Ayrıca ile tek uygulama sonrasında takip eden 2. 13. ve 30. günlerdeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmada lambda-cyhalothrinin 0.8 mg/kg, 3.06 mg/kg, 6.12 mg/kg olan üç dozu kullanılmıştır.

Sonuçta;

- Lambda-cyhalothrinin üç dozunun da karaciğerde hasara neden olarak ALT, AST, LDH, GGT enzim aktivitelerini, MDA konsantrasyonunu ve plazma albümin, total bilirubin konsantrasyonlarını arttırdığı saptanmıştır.

- Böbrek hasarına bağlı olarak üre ve kreatinin konsantrasyonlarının arttığı bulunmuştur.

- Lambda-cyhalothrin aynı zamanda hematolojik parametrelerden RBC sayısı, Hb, Htc konsantrasyonu, WBC ve lenfosit sayısını arttırırken, lenfosit yüzdesini ve trombosit sayısını etkilememiştir.

- İncelenen parametreler üzerine yüksek doz olan doz 3'ün etkisinin, doz 2 ve doz 1'den daha az olduğu tespit edilmiştir.

- Lambda-cyhalothrinin incelenen biyokimyasal parametrelerden GGT enzim aktivitesi MDA ve albümin konsantrasyonu üzerine etkisinin eşeye bağlı olduğu, hematolojik parametrelerden de Hb, WBC ve lenfosit sayısını eşeye bağlı olarak etkilediği tespit edilmiştir.

- Lambda-cyhalothrinin karaciğer ve böbrek üzerine olan toksik etkisinin geri dönüşümlü olduğu, uygulamayı takip eden 2. günde yükselen ALT, AST, LDH, enzim aktivitelerinin, plazma albümin, total bilirubin, üre konsantrasyonlarının 30. günde kontrol grubu değerleri ile aynı düzeye geldiği tespit edilmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular lambda-cyhalothrinin tarım işçilerinde de karaciğer ve böbrek hasarlarına bağlı olarak sağlık durumlarında bozulmaya yol açabilecek potansiyeline sahip olduğunu ortaya koyması açısından önemli bulunmuştur. Araştırmada ayrıca akut uygulama sonrasında meydana gelen

değişimlerin ilerleyen günlerde ortadan kalkması, piretroid insektisitlerin memelilerdeki etkilerinin geçici olduğunu, bu nedenle diğer grup insektisitlere göre daha güvenli olabileceğini ortaya koyması açısından da önemlidir. Yapılacak yeni araştırmalarla lambda-cyhalothrinin detoksifikasyon mekanizmasının incelenmesi insektisitlerin memeliler üzerine etkisinin tam olarak aydınlatılması için yararlı olacaktır.

Ürün zararlılarına karşı mücadelede kullanılan kimyasal bileşikler direkt veya indirekt olarak ekosisteme zarar vermektedir. Denetimsiz ve aşırı kullanımları kimyasal kirliliğe de neden olmaktadır. Bu nedenle yapılan toksik etki çalışmalarını göz önüne alınarak insektisit kullanımının yetkili kurumlarca denetlenmesi gerekmektedir. Tarım alanlarında özellikle hedef canlıya toksik olan hedef dışı canlılara zarar vermeyen yeni kimyasal bileşiklerin kullanılması konusunda tarımla uğraşan kişiler bilinçlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- [1] Vural, N. "Toksikoloji" Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi. Yayınları No 73 Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, s334-377,(1996).
- [2] Valentine, M.W. "Pyrethrin and Pyrethroid Insecticides" *Veterenary Clinics of North America Small Animal Practice* **20(2)**: 375-381, (1990).
- [3] Casida, E.J., Gammon, W.D. ,Glickman, H.A. and Lawrence L.J. "Mechanisms of Selective Action Pyrethroid Insecticides " *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **23**: 413-438, (1983).
- [4] Çömelekoğlu, Ü., Arpacı, A. ve Mazmancı, B. "Pestisitlerle Kronik Olarak Karşılaşan Tarım İşçilerinin Pestisitlerin Toksik Etkilerinden Korunma Konusundaki Tutumları" III. İşçi Sağlığı kongresi, 11-13 Mayıs, Ankara, (1998).
- [5] Çömelekoğlu, Ü., Arpacı, A. ve Mazmancı, B. "Pestisitlerle Kronik Olarak Karşılaşan Tarım İşçilerinde Karaciğer Fonksiyonlarına ait Parametrelerin Saptanması" *Turkish Journal of Biology* **24**: 461-465. (2000).
- [6] Çömelekoğlu, Ü., Arpacı, A., Mazmancı, B. ve Erdinç, G. "Pestisitlerle Kronik Olarak Karşılaşan Tarım İşçilerinde Eritrosit Membran Özelliklerinin İncelenmesi" XIV. Ulusal Biyoloji Kongresi . Samsun. 7-10 Eylül. (1999).
- [7] Çömelekoğlu, Ü., Arpacı, A., Mazmancı, B. ve Erdinç, G. "Pestisitlerle Kronik Olarak Karşılaşan Tarım İşçilerinde Eritrosit süperoksit dismutaz ve katalaz aktiviteleri" *Turkish Journal of Biology* **24**: 483-488, (2000).
- [8] Çömelekoğlu, Ü., Arpacı, A. ve Mazmancı, B. "İçel İli Tarım Alanlarında Kullanılan Pestisitlerin Yöre Halkının Karaciğer Fonksiyonları Üzerine Etkilerinin Araştırılması" Uluslararası II. Kızılırmak Fen Bilimleri Kongresi. Kırıkkale. 20-22 Mayıs (1998).
- [9] Çömelekoğlu, Ü., Arpacı, A. ve Mazmancı, B "İçel İli Tarım Alanlarında Kullanılan Pestisitlerin Yöre Halkının Eritrosit Fonksiyonlarına Etkileri" XXV. Ulusal Fizyoloji Kongresi. Elazığ. 6-10 Eylül (1999).
- [10] Millward-Sadler, G.H." The Liver In Systemic Disease, In "Liver, Biliary And Exocrine Pancreas" D.G.D. Wight, (Ed.), Churchill Livingstone, Edinburg, s. 425-468 (1987).

- [11] Davies, S.E. and Portmann, B.C. "Drugs and Toxins" Wight, D.G. D. (Ed.), "In Liver, Biliary And Exocrine Pancreas" Churchill Livingstone, Edinburg, s. 201-236, (1987).
- [12] Ecobichon, D.J. "Toxic Effects of Pesticides" Amdur, M.O., Doull, J., Klaassen, C.D., (ed) "Casaret and Doull's Toxicology." 4. edition. Pergamon Press, s.565-622. (1992).
- [13] Carl A. Burtis and Edward R. Ashwood Tietz Test Book of Clinical Chemistry. (ed) 2nd edition by sounders Company New York, s 2500, (1994)
- [14] Talalay, P., De Long, M.J., and Prochaska, H.J. "Identification of a Common Chemical Signal Regulating the Induction of Enzymes that Protect Against Chemical Carcinogenesis" Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **85** : 8261-65 (1988).
- [15] Mohssen, M. "Biochemical and Histopathological Changes in Serum Creatinine and Kidney Induced by Inhalation of Thimet (Phorate) in Male Swiss Albino Mouse, *Mus Musculus*" Environmental Research Section A **87** :31-36, (2001).
- [16] Iqbal, M., Rezazadeh, H., Ansar, S. and Athar, M. "Alpha-Tocopherol (Vitamin E) Ameliorates Ferric Nitrotriacetate (Fe-NTA)-Dependent Renal Proliferative Response and Toxicity: Diminution of Oxidative Stress" Hum. Exp. Toxicol. **17(3)**: 163-171 (1998).
- [17] Fairbrother, A.O. and Loughlin, D. "Differential White Blood Cell Values of the Mallard (*Anas Platyrhynchos*) Across Different Ages and Reproductive States" J. Wildlife Disease **26(1)**: 78-82. (1990).
- [18] Lu, F.C. "Basic Toxicology", Taylor & Francis press. Washington, s.358 (1996).
- [19] Wills, J.H. "Measurement and Significance of Changes in the Cholinesterase of Erythrocytes and Plasma in Man and Animals" CRC Crit. Rev. Toxicol. March 153-202, (1972).
- [20] Tomlin, C.D.S. "The Pesticide Manual" 11. Pres British Crop Protection Council UK. 300-302 (1997).
- [21] Casida, J.E. "Pyrethrum Flowers and Pyrethroid Insecticides" Environ.

Health Perspect. **34**: 189-2002 ,(1980).

- [22] Elliot, M. "Established Pyrethroid Insecticides" *Pestic. Sci.* **11**: 119-128 (1980).
- [23] Lawrence, L.J. and Casida, J.E. "Pyrethroid Toxicology: Mouse Intracerebral Structure-Toxicity Relationship", *Pestic. Biochem. Physiol.* **18**: 9-14 (1982).
- [24] Verschoyle, R.D. and Aldridge, W.N. "Structure-Activity Relationship of Some Pyrethroids in Rats" *Arch. Toxicol.* **45**:325-329 (1980).
- [25] Cremer, J.E., "The Influence In Mammals of the Pyrethroid Insecticides", *Dev. Toxicol. Environ. Sci.* **11**: 61-72 (1983).
- [26] Lawrence L.J. and Casida, J.E. "Stereospecific Action of Pyrethroid Insecticides on the Gama Aminobutiric Acid Receptor Ionophore Complex". *Science*, **221**: 1399-1401 (1983).
- [27] Wszolek, P.C., Hogue, D.E. and Lisk, D.J. "Accumulation of Fenvalerate Insecticide in Lamb Tissues" *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **27**: 869-871 (1981).
- [28] Gammon, D.W., Brown, M.A. and Casida, J.E. "Two Classes of Pyrethroid Action in Cocroach.", *Pestic. Biochem. Physiol.*, **15**: 181-191 (1981).
- [29] Matsua T., Nishioka, T., Hirano, .M., Suziki, Y. and Tsushima, K. "Recent Topics of in the Chemistry of Synthetic Pyrethroids Containing Certain Secondary Alcohol Moieties." *Pestic. Sci.* **11**: 202-218, (1980).
- [30] Glickman, A. H. and Casida, J.E. "Species And Structural Variations Affecting Pyrethroid Neurotoxicity. Neurobehav". *Toxicol. Teratol.* **4**: 793-799, (1982).
- [31] He, F., Wang, S., Liu, l., Chen, S., Zhang, Z. and Sun, S. "Clinical Manifestations and Diagnosis of Acute Pyrethroid Poisoning." *Arch. Toxicol.* **63**: 54-58, (1989).
- [32] Leng, G., Kühn, K.H. and Idel, H. "Biological Monitoring of Pyrethroid Metabolites in Urine of Pest Control Operators". *Toxicol. Lett.* **88**: 215-220, (1996).
- [33] Müller -Mohnssen, H. "Chronic Sequelae and Irreversible Injuries Following Acute Pyrethroid Intoxication" *Toxicology Letters* **107**: 161-175,

(1999).

- [34] Vijverberg, H.P.M., van der Zalm, J.M. and van den Bercken, J., "Similar Mode of Pyrethroids and DDT on Sodium Channel Gating in Myelinated Nerves". *Nature*, **295**: 601-603, (1982)
- [35] Lund, A.E. and Narahashi, T., "Kinetics of Sodium Channel Modification by the Insecticide Tetramethrin in Squid Axon Membranes". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **219**: 464-473, (1981)
- [36] Lund, A.E. and Narahashi, T., "Modification of Sodium Channel Kinetics by the Insecticide Tetramethrin in Crayfish Giant Axons". *Neurotoxicology*, **2**: 213-230, (1981).
- [37] Clark, J.M. and Brooks, G.M. "Neurotoxicology of Pyrethroids: Single or Multiple Mechanisms of Action". *Environ. Toxicol. Chem.* **8**:361-372 (1989).
- [38] Matsumura, F. "Deltamethrin Induced Changes in Choline Transport and Phosphorylation Activities in Synaptosomes from The Optic Lobe of Squid". *Loligo Pealei. Comp. Biochem. Physiol.* **89**: 179-183, (1988).
- [39] Narahashi, T. "Neuronal Ion Channels as the Target Sites of Insecticides. *Pharmacol Toxicol* **78**: 1-14, (1996).
- [40] Narahashi, T. "Nerve Membrane Na⁺ Channels as Targets of Insecticides". *Trends Pharmacol Sci* **13**: 236-241, (1992).
- [41] Salgado, VL and Narahashi, T. "Immobilization of Sodium Channel Gating Charge in Crayfish Giant Axons by the Insecticide Fenvalerate". *Mol Pharmacol* **43**: 626-634, (1993).
- [42] Ogata, N., Vogel, S.M. and Narahash, T. "Lindane but not Deltamethrin Blocks a Component of GABA-Activated Chloride Channels". *FASEB J* **2**: 2895-2900, (1988).
- [43] Zlotkin, E. "The Insect Voltage-Gated Sodium Channel as Target of Insecticides." *Annu. Rev. Entomol.* **44**: 429-455, (1999).
- [44] Eells, J.T., Bandettini, P.A., Holman, P.A. and Propp, J.M. " Pyrethroid Insecticide-Induced Alterations in Mammalian Synaptic Membrane Potential" *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* **262** (3) :1173-1181, (1992).

- [45] Forshaw, P.J., Lister, T. and Ray, D.E. "The Role of Voltage-Gated Chloride Channels in Type II pyrethroid Insecticide Poisoning" *Toxicology and Applied Pharmacology* **163** : 1-8, (2000).
- [46] Forshaw, P.J., Lister, T. and Ray, D.E. "Inhibition of Neuronal Voltage-Dependent Chloride Channel by Type II Pyrethroid, Deltamethrin" *Neuropharmacology* **32** : 105-111, (1993).
- [47] Ray, D.E., Sutharsan, S. and Forshaw, P.J. "Action of Pyrethroid Insecticides on Voltage-Gated Chloride Channels in Neuroblastoma Cells" *Neuro Toxicology*, **18 (3)**: 755-760, (1997).
- [48] Gammon, D.W., Brown, M.A. and Casida, J.E. "Two classes of Pyrethroid Action in the Cockroach" *Pestic. Biochem. Physiol.* **15**: 181-191, (1981).
- [49] Folmar, L.C. "Effects of Chemical Contamination on Blood Chemistry of Teleost Fish : a Bibliography and Synopsis of Selected Effects" *Environ Toxicol. Chem.* **12**: 337-375, (1992).
- [50] Condés-Lara, M., Graff-Guerrero, A. and Vega-Riveroll, L. "Effects of Cypermethrin on the Electroencephalographic Activity of the Rat: A Model of Chemically Induced Seizures" *Neurotoxicology and Teratology* **21(3)**: 293-298, (1999).
- [51] Eriksson, P. and Fredriksson A. "Neurotoxic Effects of Two Different Pyrethroids, Bioallethrin and Deltamethrin, on Immature and Adult Mice: Changes in Behavioral and Muscarinic Receptor Variables", *Toxicol Appl. Pharmacol.* **108**: 78-85, (1991).
- [52] Lazarini, C.A., Florio, J.C., Lemonica, I.P. and Bernardi, M.M. "Effects of Prenatal Exposure to Deltamethrin on Forced Swimming Behavior, Motor Activity, and Striatal Dopamine Levels in Male and Female Rats", *Neurotoxicology and Teratology*, **23**: 665-673, (2001).
- [53] Joy, R.M. "Chlorinated Hydrocarbon Insecticides", Ecobicon, D.J. and Joy, R.M., (ed) "Pyrethrins and Pyrethroid Insecticides in Pesticides and Neurological Diseases", 2. press, CRC, Florida s.291-312, (1994).
- [54] Raizada, R.B., Srivastava, M.K., Kaushal, R.A. and Singh R.P. "Azadirachtin, a Neem Biopesticide: Subchronic Toxicity Assessment in

- Rats” Food and Chemical Toxicology, 39: 477-483. (2001).
- [55] Herera, A., Barrueco, C., Caballo, C. and de la Pena, E. “ Effects of Permethrin on the Induction of Sister Chromatid Exchanges and Micronuclei in Cultured Human Lymphocytes” Environmental and Molecular Mutagenesis, 20: 218-222, (1992).
- [56] Dolara P., Salvadori M., Capobianco T. and Toricelli F. “ Sister-Chromatid Exchanges in Human Lymphocytes Induced by Dimethoate, Omethoate, Deltamethrin, Benomyl and Their Mixture” Mutation Research, 283: 113-118, (1992).
- [57] Ergene-Gözükara, S., Çavaş, T. ve Aymak, C. “Cypermethrinin *Oreochromis niloticus* (L. 1758) Üzerindeki Akut Genotoksik Etkilerinin Mikronukleus Testi ile Araştırılması” XI. Ulusal Su Ürünleri Sempozyumu, Hatay ,4-6 Eylül (2001).
- [58] Solter, P., Liu Z. and Guzman R. “Decreased Hepatic ALT Synthesis is an Outcome of Subchronic Microcystin-LR Toxicity” Toxicol. Appl: Pharmacol. 164, 216-220 (2000).
- [59] Luster, M.I., Simeonova,P.P., Gallucci, R.M., Bruccoleri, A., Blazka, M.E. and Yücesoy, B. “Role of Inflammation in Chemical- Induced Hepatotoxicity . Toxicol. Lett.,10: 317-321, (2001).
- [60] Makpol, S., Shamaan, N.A., Jarien, Z., Md. Top, A.G., Khalid, B.A.K. and Wan Ngah W.Z. “ Different Starting Times of A- Tocopherol And Γ -Tocotrienol Supplementation and Tumor Marker Enzyme Activities in the Rat Chemically Induced with Cancer” Gen Pharmac. Vol 28 (4) : 589-592, (1997).
- [61] Bingöl, L. and Tarcan, F. “Tavuk Karaciğer Gama-Glutamil Transferazının (GGT) Kısmen Saflaştırılması ve Bazı Kinetik Özelliklerinin İncelenmesi” Biyokimya Dergisi 13 (1): 47-57, (1988).
- [62] Mandal, S., Maity, T., Das, J., Pal, M. and Saha, B. “ Hepatoprotective Activity of *Ficus Rasemosa* Leaf Extract on Liver Damage Caust by Carbontetracloride in Rats” Phytotherapy Research, 13: 430-432. (1999).
- [63] Janakat, S. and Al-Merie. H., “Optimization of the Dose and Route of Injection, and Characterisation of the Time Course of Carbon Tetrachloride-

- Induced Hepatotoxicity in The Rat.” *J. of Pharm. and Toxicol. Methods*, 5411: 1-4, (2003).
- [64] Izushi, F. and Ogata, M. “Hepatic and muscle injuries in mice treated with heptachlor” *Toxicology Letters*, 54: 47-54, (1990).
- [65] Srivastava, M.K. and Raizada, R.B. “ Assessment of The No-Observed-Effect Level (NOEL) of Quinalphos in Pregnant Rats” *Food and Chemical Toxicology*, 37 : 649-653, (1999).
- [66] Wang, Y.J., Lee, C.C., Chang, W.C., Lio, H.B. and Ho, Y.S. “ Oxidative Stress and Liver Toxicity in Rats And Human Hepatoma Cell Line Induced by Pentachlorophenol and Its Major Metabolite Tetrachlorohydroquinone” *Toxicology Letters*, 122 : 157-169, (2001).
- [67] Farombi, E.A., Tahnteng, J.G., Agboola, A.O., Nwankwo, J.O. and Emerole, G.O. “ Chemoprevention of 2-Acetylaminofluorene Induced Hepatotoxicity and Lipid Peroxidation in Rats By Kolaviron – A *Garcinia cola* Seed Extract ” *Food and Chemical Toxicology*, 38: 535-541, (2000).
- [68] Bailie, M.B., Pearson J.M., Lappin P.B., Killam, A.L. and Roth, R.A. “ Platelets and α - Naphthylisothiocyanate-Induced Liver Injury” *Toxicology and Applied Pharmacology*, 129: 207-213, (1994).
- [69] Moreno-Aliaga, M.J., Arenas-Vidal, J.C., Berjon, A. and Fernandez-Otero, M.P. “Effects of *In Vivo* Captan Administration on Cytotoxicity, Glukoneogenesis, ATP Levels, and Parameters Related to Oxidative Stress in Rat Liver” *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 64 : 185-193, (1999).
- [70] Aldana, L., Tsutsumi, V., Craigmill, A., Silveira, M.I. and Mejia, E.G. “ α -Tocopherol Modulates Liver Toxicity of the Pyrethroid Cypermethrin” *Toxicology Letters*, 125:107-116, (2001).
- [71] El-Tawil, O. and Abdel-Rahman M.S. “Effects of Cypermethrin on Isolated Male and Female Rat Hepatocytes” *Journal of Toxicol. and Environ. Health.*, 52: 461-474, (1997).
- [72] El-Tawil, O. and Abdel-Rahman M.S. “ The Role of Enzyme Induction and Inhibition on Cypermethrin Hepatotoxicity” *Pharmacological Research*, 44 (1) : 33-3, (2001)
- [73] Neskovic, N.K., Gasic, S., Baskovic, D. and Pavlovski, Z. “ Subacute

(1998).

- [97] Kehrer, J.P., Jones, D.P., Lemsters, J.J., Farber, J.L. and Jaeschke, H., "Summary of the Symposium Presented at the 1990 Annual Meeting Of the Society of Toxicology" *Toxicol Appl. Pharmacol.*, **106**: 165-178, (1990).
- [98] Toth, S.J.Jr. and Sparks, T.C. "Effects of Temperature on Toxicity and Knockdown Activity of Cis-Permethrin, Esfenvalerate, and γ -Cyhalothrin in the Cabbage Looper (Lepidoptera:Noctuidae)". *J. Econ Entomol.*, **83**: 342-346, (1990).
- [99] Valles, S.M.,Koehler P.G. and Brenner R.J. "Comparative Insecticide Susceptibility and Detoxification Enzyme Activities Among Pestiferous Blattodea" *Coparative Biochemistry And Physiology Part C*, **124**: 227-232, (1999).
- [100] Angerer, J. and Ritter, A., "Determination of Metabolites of Pyrethroid in Human Urine Using Solid-Phase Extraction and Gas Chromatography-Mass Spectrometry", *Journal of Chromotography B*, **695**: 217-226, (1997).
- [101] Ratnasooriya, W.D., Ratnayake, S.S.K. and Jayatunga, Y.N.A. " Effects of Pyrethroid Insecticide ICON (Lambda Cyahalothrin) on Reproductive Competence of Male Rats", *Asian journal of Andrology*, **4(1)**: 35-41, (2002).
- [102] Gassner, B., Wüthrich, A., Scholtysik, G. and Solioz, M. "The Pyrethroids Permethrin and Cyhalothrin are Potent Inhibitors of the Mitochondrial Complex I" *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **281(2)**: 855-860, (1997).
- [103] Campana, M.A., Panzeri, A.M., Moreno, V.J. and Dulout F.N., "Genotoxic Evaluation Of The Pyrethroid Lambda-Cyhalothrin Using the Micronucleus Test in Erythrocytes Of The Fish *Cheridon interruptus interruptus*", *Mutation Research*,**498**: 155-161, (1999).
- [104] Çavaş, T. and Ergene-Gözükara, S. "Evaluation of The Genotoxic Potantiel of Lambda-Cyhalothrin Using Nuclear and Nucleolar Biomarkers on Fish Cells", *Mutation Research*, **534**: 93-99, (2003).
- [105] Fahmy, M.A. and Abdalla, E.F. "Cytogenetic Effects Induced by the Natural Pyrtehrins and the Synthetic Lambda Cyhalothrin in Mice in Vivo",

- Cytologia, 66: 139-149, (2001).
- [106] Royal Society of Chemistry. The Agrochemicals Handbook, Royal Society of Chemistry Information Services, Cambridge, UK. (1992).
- [107] Bergmeyer, H.U., Horder, M. and Rej, R. "Approved Recommendation (1985) on IFCC Methods for the Measurement of Catalytic Concentration of Enzymes", Part 3 IFCC, "Method for Alanine Aminotransferase", J. Clin Chem Clin Biochem., 24: 481-495, (1986).
- [108] Moss D.W., Anderson A.R and Kachmar, J.F. Enzymes. In Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry. 3rd. Ed. Philadelphia: WB Saunders 346-421, (1987).
- [109] ECCLS, "Determination of the Catalytic Activity Concentration in Serum of L-Alanine Aminotransferase (EC 2.6.1.2, ALAT)" Clin Chem., 20: 204-211 (1989).
- [110] Bergmeyer, H.U., Horder, M. and Rej, R. "Approved Recommendation (1985) on IFCC Methods for the Measurement of Catalytic Concentration of Enzymes", Part 2 IFCC, "Method for Aspartate Aminotransferase", J. Clin Chem Clin Biochem., 24: 497-510, (1986).
- [111] Nagy, B., "Muscle Disease", L.A., Perce, A.J., (eds), Clinical Chemistry, Theory, Analysis, and Correlation, St. Lois: Mosby, s.514, (1984).
- [112] ECCLS, "Determination of the Catalytic Activity Concentration in Serum of L-Aspartate Aminotransferase (EC 2.6.1.1, ASAT)", Clin Chem. 20:198-204, (1989).
- [113] Van der Heiden, C., Bais, R., Gerhardt, W., Lorentz, K. and Rosalki, S. "Approved Recommendation On IFCC Methods For The Measurement Of Catalytic Concentration Of Enzymes". Part 8. IFCC "Method For Lactate Dehydrogenase", Eur J Clin Chem Clin Biochem. 32:639-635, (1994).
- [114] Lorentz, K. and Klauke, R., "Empfehlungen zur Bestimmung der Katalischen Konzentration der Enzyme Alkalische Phosphatase, Cholinesterase, Glutamatdehydrogenase und Lactatdehydrogenase 37° C ", Clin Chem. 25: 17-24, (1994).
- [115] Szasz, G., "Kinetic Photometric Method For Serum γ -Glutamyl Transpeptidase", Clin Chem., 15: 124-136, (1969).

- [116] Persijn, J.P. and Van der Slike, W.A., "New Method for the Determination of γ -Glutamyltransferase in Serum", *J Clin Chem Clin Biochem*, **14**: 421-427, (1976).
- [117] Dumas, B.T. and Watson, W.A., "Albumin Standards and The Measurement of Serum Albumin with Bromkresol Green", *Clin Chim Acta*. **31**: 87-96, (1971).
- [118] Malloy, H.T. and Evelyn, K.A., "The Determination of Bilirubin with the Photoelectric Colorimeter", *J Biol Chem.*; **119**: 481-490, (1937).
- [119] Richterich, R., Colombo, J.P., *Klinische Chemie*. 4th ed. Basel:Karger s:319-324, (1978).
- [120] Sampson, E.J., Baired, M.A., Burtis, C.A., Smith, E.M., Witte, D.L. and Bayse, D.D., "A Coupled-Enzyme Equilibrium Method for Measuring Urea in Serum: Optimization and Evaluation of the AACC Study Group on Urea Candidate Reference Method", *Clin Chem*. **26**: 816-826, (1980).
- [121] Rock, R.C., Walker, W.G. and Jennings, C.D. "Nitrogen Metabolites and Renal Function" In Tietz N.W., *Fundamentals of Clinical Chemistry* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, : 669-704, (1987).
- [122] Berg, K. and Aune, T. "Freshly Prepared Rat Hepatocytes Used in Screening of the Toxicity of Blue-Green Algal Blooms" *J. Toxicol. Environ. Health.*, **20**: 187-197, (1987).
- [123] Story, D.L., Gee, S.J., Tyson, C.A. and Gould, D.H. "Response of Isolated Hepatocytes to Organic and Inorganic Cytotoxins" *J. Toxicol. Environ. Health* **11**: 488-501 (1983).
- [124] Hamlyn, A.N., Gollan, J.L., Douglas, A.P. and Sherlocks, S. "Fulminant Wilson's Disease with Hemolysis and Renal Failure: Copper Studies and Assessment of Dialysis Regimens", *Br. Med. J.*, **2**:660-663, (1977).
- [125] Righi, A. and Neto, J.P. "Behavioral Effects of Type II Pyrethroid Cyhalothrin in Rats" *Toxicology and Applied Pharmacology*, **191**: 167-176, (2003).
- [126] Breziz, M., Rosen, S. and Epstein, F.H., Acute Renal Failure in "The Kidney" (B.M. Brenner and F.C. rector) 4th ed., p 993 Saunders, Philadelphia. (1991).

- [127] Timbrell, J.A. "Principles of Biochemical Toxicology" 2nd ed. Taylor & Francis, London.(1991).
- [128] Wnag, X.P. and Hobbs, A.A., "Isolation and Sequence Analysis of A Cdna Clone For A Pyrethroid-Inducible Cytochrome P450 From *Helicoverpe armigera*." Insect. Biochem. Mol. Biol., 25: 1001-9 (1995).
- [129] Heder F.A., Hirsch-Ernst, K.I., Bauer, D., Kahl, G.F. and Desel, H. "Induction of Cytochrome P450 2B1 by Pyrethroidss in Primary Rat Hepatocyte Cultures" Biochemical Pharmacology 62: 71-79, (2001).
- [130] Crawford, M.J. and Hutson, D.H. " The Metabolism of the Pyethroid Insecticide \pm -Cyhano-3-Phenoksibenzyle-2,2,3,3- Tetramethylcyclopropane Carboxylate, WL 41706, in the Rat", Pestic. Sci., 8: 579-99, (1977).
- [131] Soderlund, D.M. andida, J.E., "SyntheticPpyrethroids" ACS Symposia, Series No. 42:162, (1977).
- [132] Anadon, A., Diez, M.J., Sierra, M., Sanchez, J.A., Teran, M.T. "Microsomal Enzyme Induction By Permethrin in Rats" Vet. Hum. Toxicol., 30(4) Aug. (1988).
- [133] Morisseau, C., Derbel, M., Lane, T.R., Stoutamira, D. and Hammock B.D. "Differantial Induction of Hepatic Drug-Metabolizing Enzymes by Fenvaleric Acid in Male Rats" Toxicological Sciences, 52: 148-153, (1999).
- [134] Soderlund, D.M. and Casida, J.E., "Effects of Pyrethroid Structure on Rates of Hydrolysis and Oxidation by Mouse Liver Microsomla Enzymes", Pestic. Biochem. Phisiol., 7 : 391-401 (1977).
- [135] Rahman, M.F., Siddiqui, M.K. and Jamil, K. "Biochemical Alterations Induced by a New Phosphorothionate (RPR-II) in Tissues of Male and Female Rats" Indian J.Exp. Biol., Jun 37(6) 546-52, (1999).
- [136] Al-Qarawi, A.A., Mahmoud, O.M., Haroun, O.M., Sobaih, M.A., and Adam, S.E.I. "Comparative Effects of Diazinon and Malathion in Najdi Sheep" Vet. Human Toxicol., 41(5) october (1999).

ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Düzce’de doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Düzce’ de tamamladım. 1988 yılında İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümüne girdim 1992 yılında mezun oldum. Aynı yıl İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başladım. 1995 yılında “Bitki Büyüme Maddelerinden Gibberellik Asitin *Drosophila melanogasterin* Gelişim Biyolojisi Üzerine Etkisi” adlı çalışma ile yüksek lisansımı tamamladım. 1995 yılında Mersin Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümüne araştırma görevlisi olarak girdim. 1996 yılında Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında doktora öğrenimime başladım. Evli ve bir çocuk annesiyim.

