

4659

ORGANİK FOSFORLU İNSEKTİSİTLERDEN FENİTROTHİON  
VE SENTETİK PYRETHROİDLERDEN TETRAMETHRİN'İN  
ALBİNO FARELER (MUS MUSCULUS)'DE SERUM  
PROTEİNLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

MUSTAFA ÇALIŞKAN

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ YÖNETMELİĞİNİN  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI İÇİN ÖNGÖRDÜĞÜ  
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ  
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR.

EYLÜL-1988

T. C.  
YÜKSEKÖĞRETİM KURUMU  
Dokümantasyon Merkezi

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

İşbu çalışma, jürimiz tarafından Biyoloji Anabilim Dalında  
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ olarak kabul edilmiştir.



Başkan : Prof.Dr. Ali Demirsoy



Üye : Yrd.Doç.Dr. Dürdane Kolankaya



Üye : Yrd.Doç.Dr. M. Turan Akay

---

ONAY

Yukarıda imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu  
onaylarım.

/ / 1988



Prof.Dr. Dinçer Ülkü

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ÖZET

Bu çalışmada, Organik fosforlu insektisitlerden Fenitrothion ve sentetik pyrethroidlerden Tetramethrin'in albino fareler (Mus musculus)'de serum proteinleri üzerine etkileri araştırılmıştır.

4-8 haftalık farelere bu iki ilacın subletal dozları (250 ppm ve 500 ppm) 13 hafta boyunca ağız yoluyla verilmiştir.

Her iki ilaç uygulamasıda özellikle Fenitrothion grubunda olmak üzere, doza bağımlı olarak farelerin vücut ağırlığı ve yem tüketimlerinde kontrole göre azalmaya neden olduğu bulunmuştur.

Serum miktarları bakımından, her iki ilacın iki dozunun kontrol grubuna göre,  $\alpha$ -globulin ve  $\beta$ -globulin miktarlarında bir değişiklik meydana getirmediği saptanmıştır. Buna karşın, özellikle Fenitrothion grubu başta olmak üzere her iki ilacın doza bağımlı olarak albumin miktarı artarken,  $\gamma$ -globulin miktarının azaldığı tespit edilmiştir.

Aseton grubunun, kontrol grubuna göre tüm bulgular bakımından önemli bir farklılık göstermediği saptanmıştır.

Yapılan çalışmaların tümünde, eşeyler arasında önemli bir fark gözlenmemiştir.

## SUMMARY

In this study, the effects of an organophosphorus insecticide Fenitrothion and a synthetic pyrethroid insecticide Tetramethrin on the serum proteins of albino mice were investigated.

The sublethal doses (250 ppm and 500 ppm) of these two insecticides were applied 4-8 week-old mice during 13 weeks period.

Both of the insecticides, but specially Fenitrothion, caused a significant dose-dependent decrease of food intake and body weight of mice compared to controls.

There is no difference among the serum levels of  $\alpha$ -globulin and  $\beta$ -globulin of mice at treatment groups compared to controls. While both of the insecticides, but specially Fenitrothion have increased the serum levels of albumin, these insecticides have decreased the serum levels of  $\gamma$ -globulin.

There is no significant difference about the experimental results obtained acetone and control groups.

In according to the experimental results, there is no significant difference between male and female sexes.

## TEŞEKKÜR

Çalışmamın planlanmasında ve gerçekleşmesinde öneri ve yardımlarını esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Fen-Fakültesi Biyoloji Bölümü Başkanı Sayın hocam Prof.Dr. M. Nihat Şişli'ye, danışman hocam olarak emeği geçen Sayın Yrd.Doç.Dr. Dürdane Kolankaya'ya, laboratuvar çalışmalarımda her türlü yardımda bulunarak bana destek olan değerli hocam Sayın Yrd.Doç.Dr. Oner Koçak'a, Araş.Gör. Selim Sualp Çağlar'a, serum protein miktarlarının saptanmasında büyük özveride bulunarak her türlü yardımı sağlayan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanı Kâzım Soylu'ya, sonuçların istatistiksel açıdan değerlendirilmesinde yardımcı olan Araş.Gör. Kenan Köse'ye, tezi yazan ablam Yurdağül Köksal (Çalışkan)'a, tezle ilgili şekilleri çizen eniştem Köksal Köksal'a, şükranlarımı sunar, her konuda öneri ve eleştirileri ile yardımlarını gördüğüm tüm hocalarım ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
ÖZET .....	ii
SUMMARY .....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Çalışmada Kullanılan İnsektisit Grupları .....	4
2.1.1. Organik fosforlu insektisitler .....	4
2.1.1.a. Organik fosforlu insektisitlerin etki mekanizmaları .....	5
2.1.2. Sentetik pyrethroid'ler .....	6
2.1.2.a. Sentetik pyrethroid'lerin etki mekanizmaları...	8
2.2. Serum Proteinleri ve Özellikleri .....	9
2.2.1. Serum albumin'i .....	9
2.2.2. Serum globulin'leri .....	10
2.2.2.a. Alfa 1 globulin .....	10
2.2.2.b. Alfa 2 globulin .....	11
2.2.2.c. Beta globulin .....	11
2.2.2.d. Gama globulin .....	11

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
2.2.3. Serum proteinlerinin elektroforetik hareketi ..	12
2.2.4. Serum protein elektroforezinin kliniksel önemi .....	13
2.3. Pestisitler ve Serum Proteinleri .....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	16
3.1. Gereç .....	16
3.1.1. Fareler .....	16
3.1.2. Kullanılan insektisitler .....	16
3.1.2.a. Organik fosforlu insektisit: Fenitrothion ..	16
3.1.2.b. Sentetik pyrethroid: Tetramethrin .....	17
3.1.3. Diğer gereçler .....	17
3.1.3.a. Serum protein elektroforez seti .....	17
3.1.3.b. Elektroforezde kullanılan maddeler .....	18
3.2. Yöntem .....	18
3.2.1. Çevre koşulları .....	18
3.2.2. Fareleri gruplandırma ve işaretlendirme ....	18
3.2.3. Toksikite deneyleri .....	20
3.2.4. Farelerin vücut ağırlıkları ve yem tüketimleri ile ilgili incelemeler .....	20
3.2.5. Farelerden kan alma ve serum'un elde edilmesi..	21

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
3.2.6. Selüloz asetat elektroforez yöntemi ile serum proteinlerinin analizi .....	21
3.2.7. İstatistiksel sonuçların değerlendirilmesi ....	22
4. BULGULAR .....	23
4.1. Farelerin Vücut Ağırlıklarında ve Yem Tüketimlerinde Görülen Değişiklikler .....	23
4.1.1. Kontrol grubu .....	23
4.1.2. Aseton grubu .....	23
4.1.3. Fenitrothion uygulaması .....	25
4.1.3.a. F <sub>1</sub> grubu .....	25
4.1.3.b. F <sub>2</sub> grubu .....	25
4.1.4. Tetramethrin uygulaması .....	26
4.1.4.a. T <sub>1</sub> grubu .....	26
4.1.4.b. T <sub>2</sub> grubu .....	28
4.2. Serum Proteinleri ile İlgili Bulgular .....	30
4.2.1. Kontrol grubu .....	30
4.2.2. Aseton grubu .....	30
4.2.3. Fenitrothion uygulaması .....	31
4.2.3.a. F <sub>1</sub> grubu .....	31
4.2.3.b. F <sub>2</sub> grubu .....	31



## İÇİNDEKİLER DİZİNİ (Devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
4.2.4. Tetramethrin uygulaması .....	32
4.2.4.a. T <sub>1</sub> grubu .....	32
4.2.4.b. T <sub>2</sub> grubu .....	32
4.2.5. Fenitrothion ve Tetramethrin gruplarının serum protein miktarları bakımından karşılaştırılması	34
5. TARTIŞMA .....	36
DEĞİNİLEN BELGELER DİZİNİ	

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. İnsektisit etkisi gösteren başlıca organik fosfat esterlerinin yapısı (Vural, 1984'den) ....	4
2. Tetramethrin ve İnsektisit etkisi gösteren bazı pyrethroid'lerin kimyasal formülleri (Ware, 1983'den) .....	7
3. Selüloz asetat şeridi üzerinde serum protein bantlarının oluşumu (Gel.Ins.Comp., 1980'den) ...	13

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
1. Hastalık çeşitlerine göre serum proteinlerinde görülen değişiklikler (Gel.Ins.Comp., 1975'den)..	14
2. Deney planı .....	19
3. Selüloz asetat elektroforezinin yapılışının özeti .....	21
4. Kontrol ve aseton grubu farelerin haftalara göre dağılan ortalama vücut ağırlıkları (gram) .....	24
5. Fenitrothion uygulanan farelerin haftalara göre dağılan ortalama vücut ağırlıkları (gram) .....	28
6. Tetramethrin uygulanan farelerin haftalara göre dağılan ortalama vücut ağırlıkları (gram) .....	30
7. Eşeylere göre serum proteinlerinin tanımlayıcı değerleri (iki yönlü varyans analizi) .....	34
8. Eşeylere bağlı olmadan serum proteinlerinin tanımlayıcı değerleri (iki yönlü, varyans analizi).....	35

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış, fakat tez metni içinde açıklanmamış bazı simgeler, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

<u>SİMGELER</u>	<u>AÇIKLAMALAR</u>
F <sub>1</sub>	250 mg Fenitrothion / Kg hayvan ağırlığı
F <sub>2</sub>	500 mg Fenitrothion / Kg hayvan ağırlığı
T <sub>1</sub>	250 mg Tetramethrin / Kg hayvan ağırlığı
T <sub>2</sub>	500 mg Tetramethrin / Kg hayvan ağırlığı
F <sub>5</sub>	Beşinci kuşak
Ig	Immuno globulin
α	Alfa 1 globulin ve Alfa 2 globulin toplamı
α <sub>1</sub>	Alfa 1 globulin
α <sub>2</sub>	Alfa 2 globulin
β	Beta globulin
γ	Gama globulin
n	Kullanılan fare sayısı
O <sub>+</sub>	Dişi birey
O→	Erkek birey

## 1. GİRİŞ

Hızla artan dünya nüfusuna karşılık, tarımsal üretimin çoğalan nüfusa paralel artmayışı, yiyecek maddeleri açısından önemli açıklara neden olmakta, bu durum tüm insanlığı açlık tehlikesiyle karşı karşıya bırakmaktadır. Bu nedenle de bir çok ülke ve kuruluş tarımsal üretimi arttırmak için bazı yöntemler geliştirmişlerdir. Bu yöntemlerden bir tanesi de ürünün hastalık ve zararlı organizmalardan korunmasıdır.

Günümüzde bilim ve teknolojinin hızla gelişimi sayesinde hastalık ve zararlı organizmalarla; fiziksel (mekanik), kimyasal, kültürel, biyolojik ve entegre savaşım yöntemleri kullanılarak, daha fazla ürün elde edilmeye çalışılmaktadır. Bu çabaların tümü, tarımsal savaş yöntemleri adı altında toplanmaktadır.

Tarımsal savaş yöntemleri arasında kısa sürede kesin sonuç sağlayan ve pestisit kullanımını gerektiren kimyasal savaş, çoğu ülkede olduğu gibi ülkemizde de, halen en yaygın olarak kullanılan bir yöntem olma özelliğini korumaktadır. Dış ülkeler de, tarımsal savaşta kullanılan yöntemler arasında zirai ilaç uygulamalarının payı % 3,5'u geçmezken, ülkemiz de % 20 gibi yüksek bir değere ulaşmıştır (Yıldız ve ark., 1980).

Yerinde ve uygun dozlarda, bilinçli olarak kullanıldığında halk sağlığı ve açlıkla savaşta tarımsal ürünlerin korunması bakımından ekonomik faydalar sağlayan pestisitler, geniş

bir alanda bıraktıkları kalıntılarla su, toprak, hava kirlenmesine neden olarak ekolojik dengeyi bozmaktadırlar. Ayrıca bazıları seçici olarak kullanıldıkları canlı türü için toksik olurken, bir kısmı da insanlar ve diğer memeli hayvanlara zarar verirler.

Çeşitli yollarla (yiyecek , su, solunum ve deri) vücuda giren pestisit ve yıkım ürünlerinin çok düşük konsantrasyonlarının bile, zamanla çeşitli organlarda birikimi sonucu organizmanın normal işleyişini olumsuz yönde etkileyerek, istenmeyen bazı durumların ortaya çıkmasına neden oldukları bilinmektedir.

Organik fosforlu bileşikler, tüm dünyada ve ülkemizde en çok kullanılan pestisit grubu olup, kullanılmakta olan pestisitlerin % 80'den fazlasını oluşturmaktadırlar (Vural, 1984). Başlıca toksik etki mekanizmaları, kolinesteraz enzimini inhibe etmelerine dayanmaktadır (Ware, 1983).

Çalışmamız da kullandığımız Fenitrothion, tüm dünyada tarım zararlılarına karşı yaygın olarak kullanılmakta olan organik fosforlu bir insektisittir (Pearce, et al., 1975). Bunun nedeni, böceklere karşı çok yüksek etki göstermeleri, buna karşılık memelilere toksisite'sinin düşük ve biyolojik dönüşümünün hızlı olmasından dolayıdır (Miyamoto, 1964a; Vardanis and Crawford, 1964; Hollingworth, et al., 1967; Miyamoto, 1969; Myatt, et al., 1975).

Bu özelliğine rağmen yapılan çeşitli çalışmada, bu insektisit ve yıkım ürünlerinin insan ve bir çok deney hayvanı

üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu saptanmıştır (Miyamoto, 1964b; Misu, et al., 1966; Myatt, et al., 1975; Lehotzky and Ungvary, 1976; Ecobichon and Zelt, 1979; Ecobichon, et al., 1980).

Bu çalışmamızda kullandığımız 2. insektisit olan Tetramethrin'i içeren pestisit grubu sentetik pyrethroid'ler diğer pestisit gruplarına göre kısa bir geçmişe sahip olmalarına rağmen, böceklere karşı düşük dozlarda bile etki göstermeleri ve ışığa daha dayanıklı olmaları nedeniyle tüm dünyada ve ülkemizde hızla artan miktarlarda sebze, meyve ve kültür bitkilerindeki zararlı böceklere karşı kullanılmaktadır. Üretici firmalar tarafından sıcak kanlı hayvanlara ve insanlara toksisitesinin çok az olduğu savunulan sentetik pyrethroidlerin, bitki ve hayvanlar ile çevreye yaptıkları olumsuz etkiler bir çok araştırmacının yaptığı çalışmalarla saptanmıştır (Aldridge, et al., 1978; Wouters and Bercken 1978; Coats and Jeffery, 1979; Vijverberg and Bercken, 1979; Brown, et al., 1982; Coats, 1982; Gray and Rickard, 1982; Crofton, 1984; Parker, et al., 1984; Parker, 1985; Akın, 1986; Kolankaya ve Akın, 1986).

Bu çalışmada yukarıda kısa olarak özelliklerini belirttiğimiz organik fosforlu insektisitlerden Fenitrothion ve kısa bir geçmişe sahip olmasına rağmen, son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızla artan bir kullanım grafiği çizen sentetik pyrethroidlerden Tetramethrinin albino farelerin serum proteinlerinde meydana getirdiği değişiklikler araştırılmıştır.





Organik fosfat esterlerinden Tabun (N-dimetil etil-fosfaroamidosiyanidat), ilk kez 2. Dünya savaşında, kimyasal savaş aracı olarak geliştirilmiş ve sentezleri sır olarak saklanmıştır. "Sinir gazı" ismi verilen bu tip bileşiklerin memelilere toksit olduğu gibi, insektisit özelliği olduğu da anlaşılmış ve ilk önce TEPP (tetra etil pirofosfat) bu amaçla sentez edilmiştir. Daha sonra Schrader, 1944'de daha dayanıklı bir bileşik olan parathion ve oksijen analogu Paraokson'u sentez etmiştir (Vural, 1984). Bu yıldan sonrada organik fosfat esteri yapısındaki insektisitlerin üretimi ve kullanımı hızla artmıştır.

#### 2.1.1.a. Organik fosforlu insektisitlerin etki mekanizmaları

Organik fosforlu insektisitler benzer kimyasal yapıya sahiptirler. Solunum sistemi ve sindirim sisteminden emilebildiği gibi, deri yolu ile de önemli derecede emilebilirler. Başlıca toksik etki mekanizmaları çok önemli iki enzim olan kolinesteraz ve asetilkolinesterazın inaktif hale getirilmesinden dolayıdır. Böylece sinapslarda asetilkolin'in parçalanması durur. Organizmada sürekli olarak sentezlenen asetilkolin birikmeye başlar. Sonuçta, "endojen asetil kolin zehirlenmesi" denen tablo görülür. Zehirlenmenin en önemli belirtileri, sinir sistemiyle ilişkili olarak; konuşma güçlüğü, reflekslerin bozulması, solunum felci, çizgili kaslarla ilişkili olarakda kaslarda seyirme, istem dışı hareketler, çizgili kas felçleri biçiminde ortaya çıkar. Ayrıca, serin proteinaz ve sülfidril grubu enzimler de engellenmektedir.

Kolinesteraz ve asetilkolinesteraz organik fosforlu insektisitlere çok duyarlıdır. Invitro deneme sonuçlarına göre, milyarda bir yoğunlukta (0,001 ppm) bile bu enzimler tamamen engellenebilmektedir (Delen, 1980).

### 2.1.2. Sentetik pyrethroid'ler

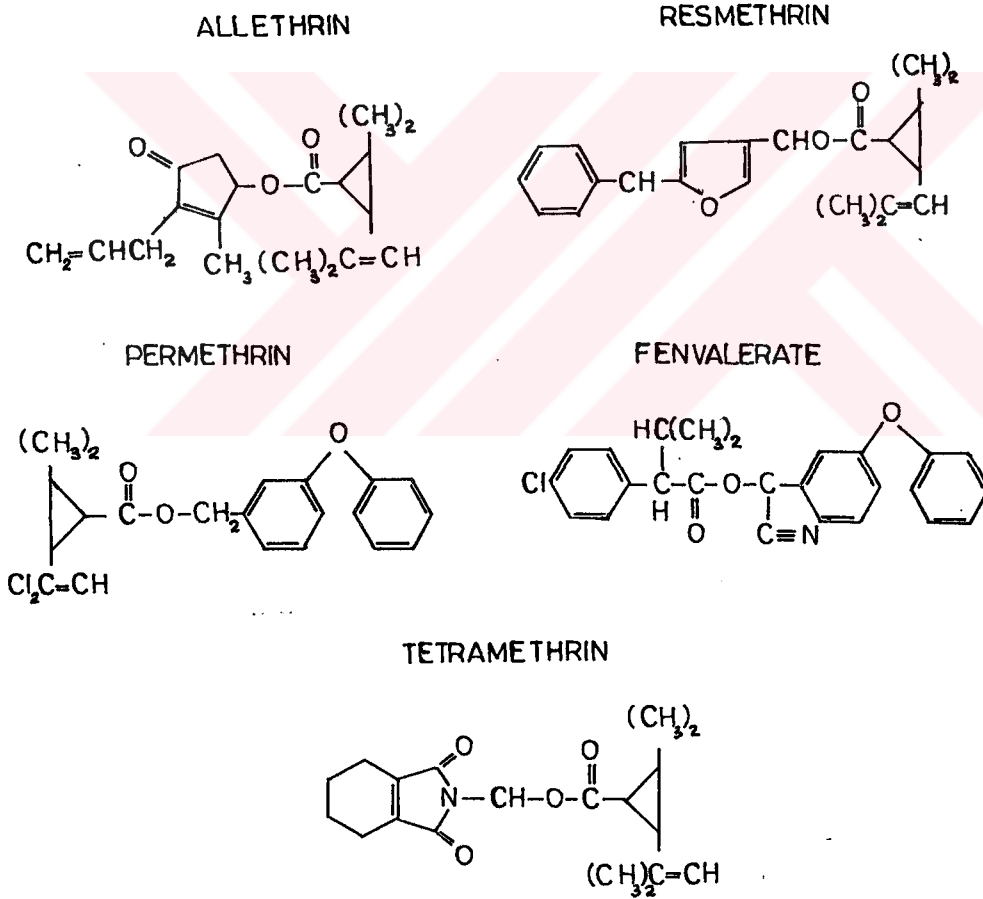
Güney Amerika ve Afrika'da yetişen Chrysanthemum cinerariaefolium bitkisinin çiçeklerinden elde edilen pyrethrum (Doğal pyrethrin'ler) çok eski zamanlardan beri depolanmış ürün ve ev zararlılara karşı kullanılan bir insektisittir. Maliyetinin yüksek olması, elde edilmesinin güçlüğü ve güneş ışığına karşı dayanıksızlığından dolayı 2. Dünya savaşından sonra pyrethrum maddesinin yapay yolla üretilme çalışmaları sonucunda sentetik pyrethroid'ler yapılmaya başlanmıştır.

Sentetik pyrethroid'lerin ticari olarak üretimi 1950 yıllarında Allethrin ve Cyalethrin'le başlamıştır (O'Brien, 1967). Sentetik pyrethroid'lerin tarihi, ışığa dayanıklı bileşiklerin geliştirilme tarihidir. Gerek doğal olanların gerekse ilk pyrethroid'lerin ışık altında hızla parçalanması nedeniyle ışığa dayanıklı pyrethroid'lerin geliştirilmesi yapılarında bulunan hem asit, hem de alkol köklerinin kimyasal yapısında meydana getirilen değişikliklerle gerçekleştirilmiştir. Bugün her yeni geliştirilen pyrethroid ışığa biraz daha dayanıklı olacak şekilde yapılmaktadır.

Işığa dayanıklı olmakla birlikte, sentetik pyrethroid'lerin doğada kalıcılık ve birikimleri, DDT ve Organik fosforlu bileşiklerle karşılaştırıldığında düşük düzeyde bulunmuştur

(Davies and Halub, 1980; Matsuo, 1983).

Klasik pyrethroid'lerin kimyasal yapıları, alkinilmetil-siklopentenolan alkolleri ile siklopropan karboksilik asit esterlerinden oluşmuştur (Wouters and Bercken, 1978). Şekil-2'de tetramethrin ve insektisit etkisi gösteren bazı pyrethroid'lerin kimyasal formülleri görülmektedir (Ware, 1983).



Şekil 2- Tetramethrin ve insektisit etkisi gösteren bazı pyrethroid'lerin kimyasal formülleri (Ware, 1983'den)

### 2.1.2.a. Sentetik pyrethroid'lerin etki mekanizmaları

Bütün pyrethroid'ler başlıca, değme ve mide yoluyla böceklerin periferel ve merkezi sinir sistemine etki ederler.

Bu etki özellikle düşük sıcaklıkta son derece kuvvetli olmaktadır. Başlangıçta sinir hücrelerini uyararak birbirini takip eden impulslar meydana getirirler ve bu durum ilerde felç'e neden olur. Bu etkiler böceğin sinir teli aksonlarında olduğu gibi sinaps ve ganglionları içeren sinir şeridinde de meydana gelir (Ware, 1983).

Pyrethroid'lerin sinapslarda etki ettiği yer tam olarak bilinmemektedir. Toksik etkisinin, sinir aksonu üzerine bloke edici etkisinden dolayı olduğu sanılmaktadır (Ware, 1983).

Pyrethroid'lerle zehirlenmenin belirtileri; aşırı hareket, titremeye beraber, şiddetli sarsıntıyı takip eden felç ve ölümdür. Bu belirtiler böceklerdekinin benzeri olarak memelilerde de aynı şekilde gelişir (Wouters and Bercken, 1978). Uygulamadan sonraki dakikalar içerisinde aşırı hareket ve titremeler görülmeye başlar (Verschoyle and Barnes, 1972; Carlton, 1977).

Pyrethroid'lerin en önemli özelliklerinden biri de böceklere karşı çok düşük dozlarda dahi etkili olmalarına karşılık, sıcak kanlı hayvanlara ve insanlara toksisitesinin daha az olmasıdır (Miyamoto, 1976; Soderlund and Casida, 1977).

Sentetik pyrethroid'ler lipofilik özellikte bir bileşik olmaları nedeniyle canlıların yağ dokularında kalmakta ve

parçalanma ürünlerine ayrılmaktadırlar. Parçalanma ürünleri de vücuttan dışarı atılınca kadar burada kalabilmektedir (Elliot and Janes, 1978).

## 2.2. Serum Proteinleri ve Özellikleri

Kan, ekstraselüler bir sıvı ortamdan ve bu ortam içinde bulunan özelleşmiş hücrelerden oluşmaktadır. Canlı vücudunda kan devamlı hareket halinde olduğundan kan hücreleri plazma içerisinde dağılmış halde bulunurlar. Kan vücuttan dışarı alındığında, pıhtılaşmayı önleyici bir madde ile karıştırırsak pıhtılaşmaz, sıvı halde kalır. Pıhtılaşması önlenmiş kanı santrifüje ederek hücreleri ayırırsak geride kalan sarımtırak sıvı plazma'dır. Pıhtılaşmaya terk edilen kanda pıhtının sıkışması sonucu, pıhtıdan ayrılan sarımtırak sıvı ise serum'dur (Noyan, 1980).

Kan plazmasının % 90'ı sudur. Plazma proteinleri 100 gram kanda 7 gram kadardır ve bunun % 93'ünü serum proteinleri oluşturmaktadır. Bunlar serum albumin'i ve serum globulinleridir.

### 2.2.1. Serum albumin'i

Serum albumin'i, kan plazmasının en önemli proteindir. İnsan serumundaki miktarı 4.5 g'dır. Molekül ağırlığı 69.000 dir. Albumin molekülü 38 Å<sup>0</sup> çapında ve 150 Å<sup>0</sup> uzunluğunda asimetric bir moleküldür (White, et al., 1968). Serum albumini oldukça homojen bir maddedir, yani globulinler gibi bir çok fraksiyondan meydana gelmemiştir.

Kan plazmasının osmotik basıncını sağlayan en önemli proteini serum albuminidir. Kan hacminin dengelenmesinde, normal

damar şartlarında damar içi ve dışı sıvısının düzenlenmesinde rol oynar. İlaç, pigment, katyon, anyon vb., maddelerin taşınmasında rol oynayan albumin, nisbeten çözünmeyen globulinlerin çözünmesine ve dengelenmesine de yardım eder (Gelman Instrument Company, 1975).

### 2.2.2. Serum globulinleri

Kan plazmasının en önemli proteinlerinden biri de serum globulinleridir. İnsan serumundaki miktarı 2,2, g., mol. ağırlığı 150.000-190.000 arasında değişmektedir. Bunlar osmotik basıncı sağlama bakımından, ikinci derecede önemli olan proteinlerdir. Ayrıca gama globulinler vücut savunmasında da rol oynarlar.

Serum globulinleri, elektroforez ile bir kaç fraksiyona ayrılır. Bunlar alfa, beta ve gama fraksiyonlarıdır. Bunların molekül ağırlıkları hemen hemen birbirinin aynı olup, izoelektrik noktaları 5,05-5,02 ve 6'dır. Bunlardan başka Alfa 1, Alfa 2 ve Beta 1, Beta 2 gibi alt fraksiyonları da vardır (Gelman Instrument Company, 1975).

#### 2.2.2.a. Alfa 1 globulin

Globulinlerin en küçük fraksiyonudur. Çeşitli proteinlerin (alfa 1-antitripsin, alfa 1-asit glikoprotein ve alfa 1-lipoprotein) heterojen bir karışımıdır. Serumdaki miktarının artışı patolojik yönden önemlidir (Gelman Instrument Company, 1975).

### 2.2.2.b. Alfa 2 globulin

Immunoelektroforez ile belirlenebilen yaklaşık 12 komponentin çoğunun heterojen olduğu görülür. Bu komponentlerin en önemlileri ve bunların molekül ağırlıkları şöyledir; alfa 2 - makroglobulinler (5-20 milyon), haptoglobulinler (85.000) ve seruloplazmin (160.000). Bunların da serumda ki miktarlarının artışı patolojik yönden önemlidir (Gelman Instrument Company, 1975).

### 2.2.2.c. Beta globulin

Bunlarda çeşitli proteinlerin heterojen bir karışımıdır. Önemli komponentler ve onların yaklaşık molekül ağırlıkları şöyledir; beta lipoprotein (320.000), transferrin (90.000), hemopexin (80.000), plazminojen (143.000) tamamlayıcı komponentler (75.000), beta 2 - glikoprotein (40.000) dir (Gelman Instrument Company, 1975).

### 2.2.2.d. Gama globulin

Immunglobulin (Ig) diye adlandırılan proteinleri içerirler. Ig türlerine serumdan başka, ekstrasvasküler sıvılarda, ekzokrin sıvılarda, bazı lenfositlerin yüzeylelerinde de rastlanır. Bugün IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE diye adlandırılan beş Ig tip'i bilinmektedir.

İnsan vücudundaki immun mekanizma başlıca iki sistemden meydana gelmiştir. Bu sistemlerden biri hücresel sistem diğeri ise humoral (sıvısal) sistemdir. Humoral sistemin esasını vücut sıvısında bulunan antikorlar veya yukarıda belirttiğimiz Ig'ler teşkil eder (Araş ve Erşen, 1975).

Ig'ler antikor aktivitesi gösteren ve belirli kimyasal yapısı olan hayvansal kaynaklı proteinlerdir. Elektroforetik hareketleri dolayısıyla gama globulinler olarakta bilinmektedirler (Aras ve Erşen, 1975).

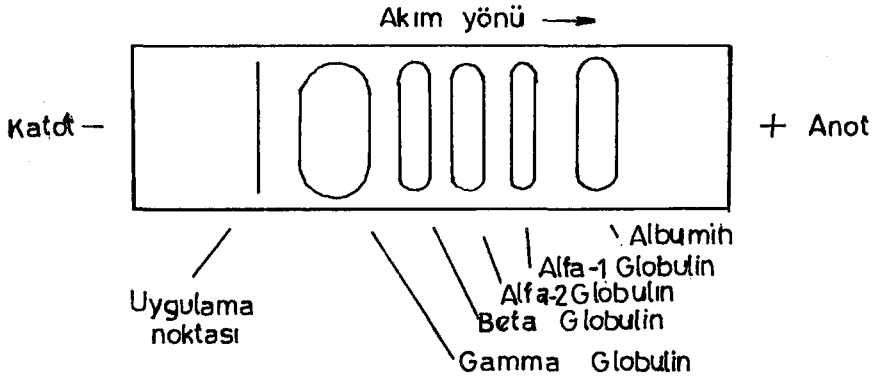
### 2.2.3. Serum proteinlerinin elektroforetik hareketi

Bugün serum protein elektroforezi pH'ı 8,6-8,8 olan barbiton-asetat tamponu ve iyonik gücü 0,07 olan selüloz asetat şeritleri kullanılarak yapılmaktadır.

Selüloz asetat şeritleri tamamıyla homojen bir maddeden yapılmış olması nedeniyle proteinleri minimum miktarda tutar. Bu nedenle de bantlar daha net şekilde görülür. Halbuki bunlar kağıt elektroforezinde geniş bölgeler halinde üst üste yığınaklar oluşturduklarından açık bir şekilde görülmezler. Selüloz asetat'ın diğer bir üstünlüğü de ayrılmanın hızlı olması ve az miktarda ki maddenin dahi ayrılmasını yapabilmesidir. Bugün kağıt elektroforezi ile çok iyi ayrılamayan bazı serumlar (fare ve sıçan serumları gibi) selüloz asetat elektroforezi ile başarılı bir şekilde ayrılabilirler (Aras ve Erşen, 1975).

Selüloz asetat şeritleri üzerinde elektroforezden sonra beş serum protein bandı oluşur. Bunlar albumin, alfa 1-globulin, alfa 2-globulin, beta globulin ve gama globulin bandlarıdır (Şekil 3) (Gelman Instrument Company, 1980'den).





Şekil 3- Selüloz asetat şeridi üzerinde serum protein bandlarının oluşumu (Gelman Instrument Company, 1980'den)

Bu sistemde en hızlı hareket eden ve anota en yakın bulunan band albumin bandıdır. Albumin'in izoelektrik noktası 4.7'dir. Bundan dolayı pH'ı 8,6-8,8 olan barbiton-asetat tamponunda anota doğru hızla hareket eder. Anota yakın ikinci band ve en küçük band alfa 1 globulin bandıdır. Anottan sonra 3. ve 4. band alfa 2 globulin ve beta globulin bandlarıdır. En yavaş hareket eden ve katota yakın band gama globulin bandıdır.

#### 2.2.4. Serum protein elektroforezinin kliniksel önemi

Serum protein elektroforezinin kliniksel önemi, proteinlerin tek tek nisbi konsantrasyonlarındaki değişiklikleri kısa sürede saptamaya yarayan kolay bir yöntem olmasından

dolayıdır. Böylece standart örneklerden sapmalarda belirli hastalık devrelerinin izlenilmesine olanak verir, hatta daha önce yapılmış olan testlerin ispatlanmasına kaynak teşkil eder (Sartophor Methods, 1985).

Elektroforetik ayırım yöntemleri protein metabolizması ve sentezinde ki (hipogama globulinemi ve albumemi gibi) düzensizlikler hakkında bilgi verir. Özellikle mikrobiyal hastalıkların, karaciğer ve böbrek ile ilgili rahatsızlıkların ve de miyelom türlerinin teşhisinde yararlı olan önemli bir yöntemdir (Sartophor Methods, 1985).

Hastalık çeşitlerine göre serum proteinlerinde görülen değişiklikler Çizelge 1'de (Gelman Instrument Company, 1975'den) gösterilmiştir.

Çizelge 1- Hastalık çeşitlerine göre serum proteinlerinde görülen değişiklikler (Gelman Instrument Company, 1975'den)

Hastalıklar	ALBUMİN	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$
Siroz	↓	N	N	N	↑
Viral sarılık	N, ↓	N	N	↓	↑
Bakteriyal tüberküloz	N, ↓	N	N	↓	↑
Nefrotik sendrom	↓	N	↑	N	↓
Habis Tümör	↓	↑	↑	N	N
Kan kanseri	N, ↓	N	↑	N	↑
Hemolitik anemi	N, ↓	N	N, ↓	N	↑
Müльтиpl Miyelom	↓	N	N	N, ↑	N, ↑

N= Normal

↑= Artma

↓= Azalma

### 2.3. Pestisitler ve Serum Proteinleri

Herhangi bir yolla canlı vücuduna giren pestisit ve pestisit benzeri kimyasal maddeler, etki yerlerine kan dolaşımı ile taşınırlar. Daha önce de belirttiğimiz gibi bu taşınma kandaki serum proteinleri ile sağlanmaktadır. Geri dönüşümlü olarak çeşitli serum ve yapısal proteinlere bağlanan pestisit'ler, toplam serum protein (özellikle  $\gamma$ -globulin) miktarında azalmaya neden olarak canlı bağışıklık sistemini zayıflatırlar (Shtenberg and Dzhunusova, 1968; Ercegowich, 1973; Street and Sharma, 1975; Devens, et al., 1985; Bernier, et.al., 1987).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

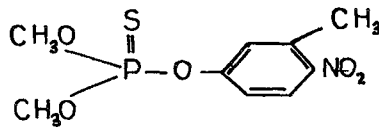
##### 3.1.1. Fareler

Çalışmamızda, H.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü deney hayvanları laboratuvarında yetiştirilen Beytepe populas-yonuna ait F<sub>5</sub> dölü albino fareler (Mus musculus) kullanıldı. Fareler özel bir yem fabrikasının ürettiği Palet yem ve çeşme suyu ile beslendi.

##### 3.1.2. Kullanılan insektisitler

###### 3.1.2.a. Organik fosforlu insektisit: Fenitrothion

Aktif madde oranı % 95 olan Fenitrothion daha çok Sumithion olarak bilinen, orta derecede, buharla etkili olan bir insektisit tir. Kimyasal adı O,O-dimethyl O-(4-nitro-m-toyl) phosphorothioate olup, açık formülü aşağıdaki gibidir.

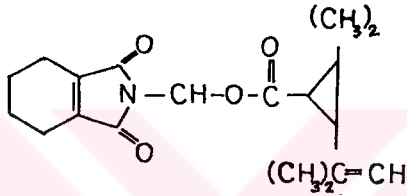


Teknik madde olarak sarı renkte bir sıvıdır. Çoğu zararlıya karşı etkilidir. Örneğin delici, emici ve çiğneyici ağız tipine sahip böcekler (The Pesticide Manual, 1983)

### 3.1.2.b. Sentetik pyrethroid: Tetramethrin

Aktif madde oranı % 92 olan Tetramethrin'in kimyasal adı "3,4,5,6-tetrahydroptalimidomethyl chrysonthemate" veya "N-(hydroxymethyl)-1-cyclohexene-1,2-dicarboximide 2,2-dimethyl-3-(2-Methylpropenyl) cyclopropanecarboxylate" dır." Açık formülü aşağıdaki gibidir.

TETRAMETHRIN



Teknik madde olarak, açık sarı renkte, kristal yapıdadır. Tropik ısılara dayanıklıdır ve normal depolama koşullarında bozulmaz. Tetramethrin ve izomerleri hamamböceklerine karasineklere, sivrisineklere ve diğer halk sağlığına zararlı organizmalara karşı çok etkilidirler (The Pesticide Manual, 1983). Etki güçleri Pyrethrin ve Allethrin-den daha fazladır. Sineklere karşı pyrethrinden beş kat daha fazla etkilidirler (Matsumura, 1985).

Her iki ilacın saf aktif maddeleri Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü'nden temin edilmiştir.

### 3.1.3. Diğer gereçler

#### 3.1.3.a. Serum protein elektroforez seti

Serum örneklerinin analizi için, selüloz asetat elektroforez seti (Sartorius GmbH-SM/SE/8.84 E) kullanılmıştır.

### 3.1.3.b. Elektroforezde kullanılan maddeler

Barbiton-asetat tamponu (pH 8,6-8,8): 6,5 g sodyum asetat, 8,87 g barbiton sodyum ve 1.13 g barbiton bir miktar distile suda eritilmiş ve bir litreye tamamlanarak kullanılmıştır.

Selüloz asetat şeritleri: Ebatları 2,5x12 cm, 2,5x15 cm, 2,5x18 cm, 5,0x18 cm ve 5,0x20 cm dir. Kalınlıkları 120 mikrondur. Su, alkol, eter ve birçok hidrokarbonda erimezler. Ancak fenol ve asetonda erirler.

Boyama solüsyonları:

Ponceau S

Amido black

Yıkama solüsyonları:

% 5'lik asetik asit

Şeffaflaştırma solüsyonları:

Dioksan/isobutenol veya aseton/tetrahydrofuran

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Çevre koşulları

Çalışmalar 6x3x3 metre boyutlarında H.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü deney hayvanları laboratuvarlarında bulunan bir odada yapılmıştır. 13 haftalık deney süresince fotoperiyod 8-10 saat aşık, sıcaklık  $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$  ve nisbi nem  $\% 65 \pm 1$  olarak ayarlanmıştır.

### 3.2.2. Fareleri gruplandırma ve işaretlendirme

Çalışmada kullanılan fareler 4-8 haftalık olup, ağırlıkları

19-27 g arasındadır. Farelerin beslendiği kafeslerin ebatları 10x16x36 cm ve cam dan yapılmıştır. Fenitrothion ve Tetramethrin'in subletal farklı iki dozu farelere uygulanmış, her doz için dişi ve erkeklerden oluşan 6 fare kullanılmıştır. Çiftleşmeyi önlemek için dişi ve erkek fareler ayrı ayrı kafeslere konulmuş, bir kafeste en fazla 3 fare bulunduğundan her doz için 2 kafes kullanılmıştır. Kontrol ve aseton grupları için her kafese aynı cinsiyette 3 fare konulmuştur. Toplam 12 fare'de laboratuvarıda yedek olarak deneye alınmıştır (Çizelge 2).

Çizelge 2- Deney Planı

Gruplar	Doz mg/kg	Kafesteki ♀ Fare say.	Kafesteki ♂ Fare say.	Toplam Fare	Kafes sayısı	Yedek grup
Fenitrothion	250 mg/kg	3	3	6	2	2
	500 mg/kg	3	3	6	2	2
Tetramethrin	250 mg/kg	3	3	6	2	2
	500 mg/kg	3	3	6	2	2
Aseton	-	3	3	6	2	2
Kontrol	-	3	3	6	2	2

Deneye alınan farelerin haftalık ağırlık tartımlarında birbirleriyle karıştırılmaması için, kuyruk ve kulakları kesildikten sonra numaralandı (Wilson and Warkany, 1965: Akay'dan 1984).

### 3.2.3. Toksisite deneyleri

Çalışmada, Fenitrothion ve Tetramethrin'in 250 ve 500 mg/kg olmak üzere farklı iki subletal dozu denendi. Her iki insektisit'in saf aktif maddeleri asetonda çözülerek gerekli dozlar hazırlanmış ve farelere ağırlıklarına göre hergün yemlerine toplam 0,1 ml ilaç emdirilerek ağız yoluyla verilmiştir. Haftalık hazırlanan yemler soğuk ve karanlık bir odada saklanarak asetonun uçması sağlanmıştır.

### 3.2.4. Farelerin vücut ağırlıkları ve yem tüketimleri ile ilgili incelemeler

Fareler 13 hafta boyunca çalışmanın ilk gününden itibaren haftada birkez aç olarak tartılarak ağırlıklarında ki değişiklikler saptanmıştır.

Yem tüketiminde görülen değişiklikleri saptamak için, çalışmaya başlamadan önce, fare başına günlük olarak tüketilen yem miktarı belirlenmiş, buna göre, çalışmanın ilk günlerinde yaş ve ağırlık bakımından küçük olan farelere (19-21 g ve 4-5 haftalık) günde 2-3 , daha büyük (21-24 g ve 6-8 haftalık) olanlara ise günde 4-5 adet yem verilmiştir. Çalışmanın ilerleyen günlerinde kontrol ve aseton grubunun yem miktarları günde 1-2 adet artırılırken, diğer bazı deney gruplarında, yem tüketiminin düştüğü görülerek, yem sayısında buna göre azaltılmıştır. Tüm gruplardaki fareler her gün kontrol edilerek az besin alanlar tespit edilmiştir.



### 3.2.5. Farelerden kan alma ve serum'un elde edilmesi

13 haftalık çalışma sonunda fareler eter ile bayıltılarak kalplerinden lcc'lik insülin enjektörleri ile 0,5-lcc arasında kan çekilmiştir. Kan örnekleri Durham tüplerine konarak 20-25°C'de 45 dakika pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra soğutmalı santrifüjde 7000-7500 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj edilen kan örneklerinden yaklaşık 20-30 µl (mikrolitre) serum elde edilmiş ve bunlar elektroforez yapılana kadar -20°C'lik soğutucuda saklanmıştır.

### 3.2.6. Selüloz asetat elektroforez yöntemi ile serum proteinlerinin analizi

Serum proteinlerinin belirlenmesi için Kohn (1957)'ın geliştirdiği, selüloz asetat elektroforez yöntemi kullanılmıştır. (Aras ve Erşen, 1975).

Aşağıdaki çizelge 3'de bu yöntemin yapılışının kısa bir özeti gösterilmiştir.

Çizelge 3- Selüloz asetat elektroforezinin yapılışının özeti

Tampon	Barbiton-asetat tamponu
Serum örneklerinin tatbiki	Her selüloz asetat şeridine 10 serum (5µl) örneği tatbik edilir
Voltaj	220V
Süre	25 dakika
Amper	5-9 mA

Boyama	Ponceau S 10 dakika	Amido black 5 dakika
Yıkama	% 5'lik asetik asit 3x5 dakika	
Dehidrasyon	Metanol 5 dakika	
Şeffaflaştırma	dioksan/isobutanol veya aseton/tetrahydrofuran 3 dakika	
Kurutma	80°C'de 10 dakika	

---

Kuru ve şeffaf selüloz asetat şeritlerinin değerlendirilmesi densitometre kullanılarak yapılmıştır.

---

### 3.2.7. İstatistiksel sonuçların değerlendirilmesi

Serum proteinlerine göre; dozlar arasında, eşeyler arasında, hem doz hemde eşey faktörlerinin etkisi altındaki grupları karşılaştırmak amacıyla "İki Yönlü Varyans Analizi" uygulanmıştır.

Doz, eşey veya eşey - doz etkisi altındaki gruplar arasında anlamlı farklılık saptandığı zaman farklı olan grup veya grupları tesbit etmek amacıyla DUNCAN testi uygulanmıştır.

#### 4. BULGULAR

##### 4.1. Farelerin Vücut Ağırlıklarında ve Yem Tüketimlerinde Görülen Değişiklikler

###### 4.1.1. Kontrol grubu

Bu gruptaki fareler 13 hafta boyunca palet yem ve çeşme suyuyla beslendiler. Çalışmaya başlanıldığı günden 13. haftanın sonuna kadar ağırlıkları her hafta tartılarak büyüme ve gelişmeleri gözlenmiştir. Vücut ağırlığı, farelerin tümünde her hafta artış göstermiştir. Toplam vücut ağırlık ortalamaları, dişi fareler için 20,05 g. iken, 13. hafta sonunda 28,82 g.'a yükselmiştir. Ortalama ağırlık artışı 8,77 g.'dır (Bakınız Çizelge 4). Erkek farelerin 1. gün ağırlık ortalamaları 21,29 g. iken 13. hafta sonunda 30,37 g.'a yükselmiştir. Ortalama ağırlık artışı 9,08 g.'dır (Bakınız Çizelge 4).

Çalışmanın ilk dört haftasında fare başına günde 2-3 adet palet yem verilmiştir. Daha sonraki haftalarda bu sayı önce 4'e, daha sonra ise 5'e yükselmiştir.

###### 4.1.2. Aseton grubu

Bu gruptaki farelerin yemlerine,aseton emdirildikten sonra, asetonun uçması için bir hafta bekletildi. Daha sonra bu yemler farelere günlük olarak verildi. Bu gruptaki farelerin toplam vücut ağırlık ortalamaları dişi fareler için 1. günde 19,26 g. iken, 13. hafta sonunda 27,58 g.'a yükselmiştir. Ortalama ağırlık artışı 8,32 g.'dır (Bakınız Çizelge 4).

çizelge 4). Erkek farelerin 1. gün ağırlık ortalamaları 21.85 g. iken 13. hafta sonunda 30,43 g.'a yükselmiştir. Ortalama ağırlık artışı 8,58 g. dır (Bkz. Çizelge 4).

Farelere verilen yem sayısı ve tüketimi, kontrol grubundakinin aynısıdır.

Aseton grubu farelerle, kontrol grubu fareler arasında büyüme ve besin tüketimi bakımından önemli bir fark gözlenmemiştir.

Çizelge 4- Kontrol ve aseton grubu farelerin haftalara göre dağılan ortalama vücut ağırlıkları (gram).

DOZ ZAMAN	KONTROL		ASETON	
	O +	O>	O +	O>
	$\bar{X} \pm S\bar{X}^*$	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	$\bar{X} \pm S\bar{X}$
Başlangıç	20.05 ± 2.50	21.29 ± 2.26	19.26 ± 1.70	21.85 ± 1.16
1. Hafta	21.55 ± 2.13	22.40 ± 2.77	19.97 ± 1.92	22.60 ± 1.23
2. Hafta	22.22 ± 1.14	23.35 ± 1.15	20.15 ± 1.33	23.82 ± 1.04
3. Hafta	23.67 ± 2.92	24.42 ± 2.13	20.84 ± 2.67	24.45 ± 2.78
4. Hafta	23.70 ± 1.62	24.98 ± 2.05	21.09 ± 1.72	24.91 ± 2.96
5. Hafta	24.35 ± 1.22	25.73 ± 0.15	22.62 ± 1.13	25.35 ± 2.21
6. Hafta	24.89 ± 2.33	26.54 ± 1.22	22.98 ± 2.15	25.93 ± 1.13
7. Hafta	25.38 ± 2.77	27.48 ± 2.91	23.42 ± 2.83	26.31 ± 1.93
8. Hafta	25.76 ± 2.10	27.74 ± 2.05	24.00 ± 2.15	26.89 ± 0.65
9. Hafta	26.43 ± 2.11	28.35 ± 3.55	24.51 ± 3.21	27.70 ± 0.33
10. Hafta	26.95 ± 3.98	28.86 ± 3.73	24.95 ± 3.32	28.13 ± 0.72
11. Hafta	27.18 ± 3.31	29.43 ± 3.21	25.11 ± 2.71	28.55 ± 0.55
12. Hafta	27.97 ± 2.42	29.91 ± 3.15	26.22 ± 1.75	29.77 ± 1.16
13. Hafta	28.82 ± 1.93	30.37 ± 3.35	27.58 ± 1.44	30.43 ± 1.34

\* Ortalama ± Standart hata

#### 4.1.3. Fenitrothion uygulaması

##### 4.1.3.a. F<sub>1</sub> grubu

250 ppm Fenitrothion uygulanan farelerin toplam vücut ağırlık ortalamaları, dişi fareler için 1. günde 19,87 g. iken, 13. hafta sonunda 23,69 g.'a yükselmiştir. Ortalama ağırlık artışı 3.81 g.'dır ( Bakınız Çizelge 5). Erkek farelerin 1. gün ağırlık ortalamaları 21.00 g. iken 13. hafta 25,55 g.'a yükselmiştir. Ortalama ağırlık artışı 4,55 g.'dır ( Bkz. Çizelge 5).

Fenitrothion asetonda çözüldükten sonra gerekli doz hazırlanarak yemlere emdirilmiş, yemler asetonun uçması için bir hafta bekletildikten sonra farelere ağız yoluyla verilmiştir. Çalışmanın 7. haftasına kadar farelere, günde 2-3 adet palet yem verilmiş, daha sonraki haftalarda farelerin yemliklerindeki yemleri tüketmedikleri görülerek bu sayı 1-2 adet'e düşürülmüştür.

Bu grupta yer alan fareler, ortalama ağırlık artışı bakımından kontrol grubu fareler ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur.

##### 4.1.3.b. F<sub>2</sub> Grubu

Bu grupta yer alan farelerin tümünde, vücut ağırlığı bakımından 6. haftaya kadar artış gözlenmiş, fakat bu artış kontrol ve aseton grubuna göre çok yavaş bulunmuştur. Bu haftadan itibaren vücut ağırlığı farelerin tümünde düşmeye başlamış, bu düşüş çalışmanın sonuna kadar devam etmiştir.

Haftalık tartımlar sonunda toplam vücut ağırlık ortalamaları, dişi fareler için 1. günde 21,34 g. iken, 13. hafta sonunda 21,25 g.'a düşmüştür. Ortalama ağırlık düşüşü 1.09 g.'dır (Bakınız Çizelge 5). Erkek farelerin 1. gün ağırlık ortalamaları 23,27 g. iken 13. hafta sonunda 21.82 g.'a düşmüştür. Ortalama ağırlık düşüşü 1,45 g.'dır (Bkz. Çizelge 5).

Bu grupta yer alan farelerin, çalışma öncesi yapılan gözlem sonunda fare başına günde 4-5 adet yem tükettikleri saptanmıştır. Bundan dolayı çalışmanın ilk dört haftasında fare başına günde 4-5 adet ilaçlı yem verilmiş, bu haftadan sonra yem sayısı önce 3-4'e, daha sonraları 2-3'e çalışmanın son günlerinde ise 1'e kadar indirilmiştir.

Ortalama ağırlık artışı bakımından F<sub>2</sub> grubu farelerle, kontrol grubu fareler karşılaştırıldığında aradaki fark önemli bulunmuştur.

#### 4.1.4. Tetramethrin uygulaması

##### 4.1.4.a. T<sub>1</sub> grubu

250 ppm Tetramethrin uygulanan farelerin toplam vücut ağırlık ortalamaları, dişi fareler için 1. günde 20.65 g. iken, 13. hafta sonunda 25,54 g.'a yükselmiştir. Ortalama ağırlık artışı 4,89 g. dir (Bakınız Çizelge 6). Erkek farelerin 1. gün ağırlık ortalamaları 22,87 g. iken 13. hafta sonunda 27,47 g.'a yükselmiştir. Ortalama ağırlık artışı 4,60 g.'dır (Bkz. Çizelge 6).

DOZ ZAMAN	250 ppm		500 ppm		KONTROL	
	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	$O \rightarrow$	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	$O \rightarrow$	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	$O \rightarrow$
	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	$O \rightarrow$	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	$O \rightarrow$	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	$O \rightarrow$
Başlangıç	19.87 ± 1.26	21.00 ± 0.92	22.34 ± 0.66	23.27 ± 1.39	20.05 ± 2.50	21.29 ± 2.26
1. Hafta	20.90 ± 2.13	21.92 ± 1.65	23.40 ± 2.14	23.58 ± 1.84	21.55 ± 2.13	22.40 ± 2.77
2. Hafta	21.34 ± 3.42	22.60 ± 1.78	23.46 ± 2.93	23.62 ± 2.07	22.22 ± 1.14	23.35 ± 1.15
3. Hafta	21.62 ± 1.74	23.85 ± 2.14	24.16 ± 3.15	23.80 ± 1.92	23.67 ± 2.92	24.42 ± 2.13
4. Hafta	22.48 ± 2.15	23.97 ± 2.86	24.80 ± 3.35	23.97 ± 1.71	23.70 ± 1.62	24.98 ± 2.05
5. Hafta	22.63 ± 2.26	24.33 ± 2.15	25.15 ± 3.94	24.11 ± 1.66	24.35 ± 1.22	25.73 ± 0.15
6. Hafta	22.90 ± 2.33	24.72 ± 2.21	24.60 ± 2.07	24.02 ± 2.27	24.89 ± 2.33	26.54 ± 1.22
7. Hafta	23.13 ± 2.62	24.86 ± 2.44	24.34 ± 2.16	23.98 ± 2.08	25.38 ± 2.77	26.48 ± 2.91
8. Hafta	23.61 ± 1.90	25.47 ± 3.15	23.18 ± 3.71	23.45 ± 3.24	25.76 ± 2.10	27.74 ± 2.05
9. Hafta	24.55 ± 1.81	26.64 ± 3.01	22.90 ± 1.15	23.32 ± 2.88	26.43 ± 2.11	28.35 ± 3.55
10. Hafta	25.52 ± 2.03	26.16 ± 2.99	22.53 ± 2.16	22.93 ± 3.23	26.95 ± 3.98	28.86 ± 3.73
11. Hafta	24.98 ± 2.09	25.93 ± 2.22	21.80 ± 1.50	22.62 ± 2.65	27.18 ± 3.31	29.43 ± 3.21
12. Hafta	24.41 ± 2.56	2.581 ± 1.67	21.44 ± 0.84	22.15 ± 1.92	27.97 ± 2.42	29.91 ± 3.15
13. Hafta	23.68 ± 2.43	25.55 ± 1.28	21.25 ± 1.12	21.82 ± 1.35	28.82 ± 1.93	30.37 ± 3.35

\* Ortalama ± Standart hata

Çalışmanın başlangıcından sonuna kadar fare başına her gün 2-3 adet ilaçlı yem verilmiştir.

Bu uygulamada yer alan fareler, ortalama ağırlık artışı bakımından kontrol grubu fareler ile karşılaştırıldığında aradaki fark önemli bulunmuştur.

#### 4.1.4.a. T<sub>2</sub> Grubu

500 ppm Tetramethrin uygulamasında farelerin vücut ağırlığındaki artış dişi farelerde 13. haftanın sonuna kadar sürmüş erkek farelerde ise son haftaya kadar süren artış en son haftada azda olsa bir düşüş göstermiştir. Vücut ağırlığındaki artış kontrol grubuna göre oldukça yavaştır. Farelerin vücut ağırlık ortalamaları, dişi fareler için 1. günde 22,32 g. iken, 13. hafta sonunda 25,87 g.'a yükselmiştir. Ortalama ağırlık artışı 3,55 g.'dır (Bakınız Çizelge 6). Erkek farelerin 1. gün ağırlık ortalamaları 23,52 g. iken, 13. hafta sonunda 26.19 g.'a yükselmiştir. Ortalama ağırlık artışı 2,67 g.'dır (Bakınız Çizelge 6).

Çalışmanın başlangıçtan 8. haftaya kadar farelere günde 4 adet ilaçlı yem verilmiş, bu sayı önce 3'e son haftada ise 2'ye indirilmiştir.

Bu uygulamada yer alan fareler ortalama ağırlık artışı bakımından kontrol grubu farelerle karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur.



Çizelge 6- Tetrametrin uygulanan farelerin haftalara göre dağılılan ortalama vücut ağırlıkları (gram)

DOZ ZAMAN	250 ppm		500 ppm		KONTROL	
	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	$\bar{X} \pm S\bar{X}$
	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	$\bar{X} \pm S\bar{X}$
Başlangıç	20.65 ± 1.63	22.87 ± 1.94	22.32 ± 1.15	23.52 ± 1.62	20.05 ± 2.50	21.29 ± 2.26
1. Hafta	21.12 ± 1.84	23.92 ± 2.13	22.53 ± 0.73	23.71 ± 1.88	21.55 ± 2.13	22.40 ± 2.77
2. Hafta	21.78 ± 0.22	24.35 ± 2.72	23.68 ± 0.95	24.04 ± 1.72	22.22 ± 1.14	23.35 ± 1.15
3. Hafta	22.04 ± 2.34	25.72 ± 1.16	24.28 ± 1.66	24.28 ± 2.26	23.67 ± 2.92	24.42 ± 2.13
4. Hafta	22.55 ± 1.45	25.33 ± 1.29	24.92 ± 1.38	24.37 ± 1.17	23.70 ± 1.62	24.98 ± 2.05
5. Hafta	22.92 ± 1.92	25.92 ± 2.51	25.05 ± 2.14	24.69 ± 0.98	24.35 ± 1.22	25.73 ± 0.15
6. Hafta	23.21 ± 1.37	26.41 ± 2.43	25.24 ± 1.62	25.08 ± 1.35	24.89 ± 2.33	26.54 ± 1.22
7. Hafta	23.53 ± 1.30	26.55 ± 1.65	25.39 ± 3.15	25.17 ± 0.58	25.38 ± 2.77	27.48 ± 2.91
8. Hafta	23.95 ± 1.30	26.84 ± 1.73	25.51 ± 2.44	25.35 ± 1.67	25.76 ± 2.10	27.74 ± 2.05
9. Hafta	24.27 ± 2.06	27.02 ± 0.87	25.63 ± 1.78	25.63 ± 0.33	26.43 ± 2.11	28.35 ± 3.55
10. Hafta	24.93 ± 1.84	27.13 ± 1.51	25.78 ± 1.55	25.95 ± 0.96	26.95 ± 3.98	28.86 ± 3.73
11. Hafta	25.02 ± 1.65	27.33 ± 1.11	25.81 ± 1.48	26.02 ± 1.17	27.18 ± 3.31	29.43 ± 3.21
12. Hafta	25.33 ± 1.71	27.41 ± 2.40	25.84 ± 0.64	26.21 ± 1.22	27.97 ± 2.42	29.91 ± 3.15
13. Hafta	25.54 ± 1.15	27.47 ± 2.77	25.87 ± 0.56	26.19 ± 1.63	28.82 ± 1.93	30.37 ± 3.35

\* Ortalama ± Standart hata

#### 4.2. Serum Proteinleri İle İlgili Bulgular

13 haftalık çalışma süresi sonunda selüloz asetat elektroforez yöntemi ile saptanan serum protein miktarları Çizelge 7'de gösterilmiştir. Buna göre tüm gruplarda, serumdaki albumin,  $\alpha$  - globulin,  $\beta$  - globulin ve  $\gamma$  - globulin düzeyi bakımından dişi ve erkek fareler arasında önemli bir fark bulunmamış, bu nedenle de gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda eşey farkı gözönüne alınmamıştır. Buna göre yapılan değerlendirme sonunda serum protein miktarları bakımından kontrol grubu ile aseton grubu arasında önemli bir fark bulunmazken, diğer gruplarda, kontrol grubuna göre  $\alpha$  - globulin ve  $\beta$  - globulin miktarlarının değişmediği, bunun yanında albumin miktarının artarken,  $\gamma$  - globulin miktarının azaldığı bulunmuştur.

Çizelge 7, 3 farenin (dişi ve erkek fareler ayrı ayrı)

Çizelge 8, ise 6 farenin (dişi ve erkek farelerin toplamı)

serum protein miktarlarının ortalaması alınarak hazırlanmıştır.

##### 4.2.1. Kontrol Grubu

Bu grubun dişi ve erkek fareleri, serum protein miktarları bakımından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ( $P > 0.05$ ) (Bkz. Çizelge 7).

##### 4.2.2. Aseton Grubu

Yine Aseton grubu dişi ve erkek fareleri arasında serum protein miktarları bakımından istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmadığı saptanmıştır ( $P > 0.05$ ) (Bkz. Çizelge 7).

Kontrol grubu farelerle, bu grup fareler arasında yapılan karşılaştırma sonucunda ise aradaki farkın önemsiz olduğu bulunmuştur ( $P > 0.05$ ) (Bkz. Çizelge 8).

#### 4.2.3. Fenitrothion Uygulaması

Bu uygulamada yer alan  $F_1$  ve  $F_2$  grubu farelerde, serum protein miktarları bakımından eşeyler arasındaki farkın önemli olmadığı gözlenmiştir ( $P > 0.05$ ) (Bkz. Çizelge 7). Bu nedenle karşılaştırmalarda eşey farkı gözönüne alınmamıştır.

##### 4.2.3.a. $F_1$ Grubu

$F_1$  grubu fareler, kontrol grubu fareler ile karşılaştırıldığında,  $\alpha$ -globulin ve  $\beta$ -globulin miktarları bakımından iki grup arasındaki farkın önemsiz ( $P > 0.05$ ), buna karşın albumin miktarındaki artışın ( $P < 0.05$ ) ve  $\gamma$ -globulin miktarındaki azalışın ( $P < 0.01$ ), kontrol grubuna göre, istatistiksel açıdan önemli olduğu bulunmuştur (Bkz. Çizelge 8).

##### 4.2.3.b. $F_2$ Grubu

Yine  $F_2$  grubu fareler, kontrol grubu fareler ile karşılaştırıldığında,  $\alpha$ -globulin ve  $\beta$ -globulin miktarları bakımından iki grup arasındaki farkın önemsiz ( $P > 0.05$ ), buna karşın albumin miktarındaki artışın ( $P < 0.01$ ) ve  $\gamma$ -globulin miktarındaki azalışın ( $P < 0.01$ ), kontrol grubuna göre, istatistiksel açıdan önemli olduğu saptanmıştır (Bkz. Çizelge 8).

Fenitrothion uygulanan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında ise,  $\alpha$  - globulin ve  $\beta$  - globulin miktarları bakımından  $F_1$  ve  $F_2$  grubu arasındaki farkın önemsiz ( $P > 0.05$ ), bunun yanında  $F_2$  grubuna ait albumin miktarındaki artışın ( $P < 0.01$ ) ve  $\gamma$  - globulin miktarındaki azalışın ( $P < 0.01$ ) istatistiksel açıdan önemli olduğu bulunmuştur (Bkz. Çizelge 8).

#### 4.2.4. Tetramethrin Uygulaması

Yine bu uygulamada yer alan  $T_1$  ve  $T_2$  grubu farelerde de, serum protein miktarları bakımından eşeyler arasında önemli bir fark bulunmamış ( $P > 0.05$ ) (Bkz. Çizelge 7), bu nedenle karşılaştırmalarda eşey farkı gözönüne alınmamıştır.

##### 4.2.4.a. $T_1$ Grubu

$T_1$  grubu fareler ile kontrol grubu fareler arasında albumin,  $\alpha$  - globulin ve  $\beta$  - globulin miktarları bakımından önemli ( $P > 0.05$ ) bir fark olmadığı, buna karşın  $\gamma$  - globulin miktarındaki azalışın ( $P < 0.01$ ) önemli olduğu bulunmuştur (Bkz. Çizelge 8).

##### 4.2.4.b. $T_2$ Grubu

Yine bu grubun fareleri, kontrol grubu fareler ile karşılaştırıldığında albumin,  $\alpha$  - globulin ve  $\beta$  - globulin miktarları bakımından iki grup arasındaki farkın önemsiz ( $P > 0.05$ ), buna karşın  $\gamma$  - globulin miktarındaki azalışın ( $P < 0.01$ ), önemli olduğu saptanmıştır. (Bkz. Çizelge 8).

Tetramethrin uygulanan  $T_1$  ve  $T_2$  grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında ise albumin,  $\alpha$  - globulin ve  $\beta$  - globulin miktarları bakımından  $T_1$  ve  $T_2$  grubu arasındaki farkın önemsiz ( $P > 0.05$ ) olmasına rağmen,  $T_2$  grubuna ait  $\gamma$  - globulin miktarındaki azalışın istatistiksel açıdan önemli olduğu bulunmuştur (Bkz. Çizelge 8).

#### 4.2.5. Fenitrothion ve Tetramethrin gruplarının serum protein miktarları bakımından karşılaştırılması

Çalışmada kullanılan ilaçların  $F_1$ ,  $F_2$  ve  $T_1$ ,  $T_2$  grupları, serum protein miktarları bakımından birbirleriyle karşılaştırıldıklarında  $F_1-T_1$ ,  $F_1-T_2$ ,  $F_2-T_1$  ve  $F_2-T_2$  grupları arasında  $\alpha$  - globulin ve  $\beta$  - globulin, ayrıca  $F_1-T_1$ ,  $F_1-T_2$  grupları arasında ise albumin miktarı bakımından istatistiksel açıdan önemli bir fark olmadığı saptanmıştır ( $P > 0.05$ ) (Bkz. Çizelge 8).

Bunun yanında  $F_2-T_1$ ,  $F_2-T_2$  grupları arasında, albumin miktarının  $F_2$  grubundaki artışı ( $P < 0.01$ ) ile  $F_1-T_1$ ,  $F_1-T_2$ ,  $F_2-T_1$  ve  $F_2-T_2$  grupları arasında,  $\gamma$  - globulin miktarının  $F_1$  ve  $F_2$  gruplarındaki azalışı ( $P < 0.01$ ) istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur (Bkz. Çizelge 8).

Çizelge 7- Eşeylere göre serum proteinlerinin tanımlayıcı değerleri (iki yönlü varyans analizi)

SERUM PROT.	KADIN					ERKEK				
	DİŞİ					ERKEK				
	Albumin $\bar{X} \pm S\bar{X}$	$\alpha$ -globulin $\bar{X} \pm S\bar{X}$	$\beta$ -globulin $\bar{X} \pm S\bar{X}$	$\gamma$ -globulin $\bar{X} \pm S\bar{X}$	Albumin $\bar{X} \pm S\bar{X}$	$\alpha$ -globulin $\bar{X} \pm S\bar{X}$	$\beta$ -globulin $\bar{X} \pm S\bar{X}$	$\gamma$ -globulin $\bar{X} \pm S\bar{X}$		
KONTROL (n= 3)	58.200±0.500	16.200±0.264	14.133±0.288	11.400±0.608	58.267±1.604	15.833±1.040	14.100±1.000	11.800±0.435		
AŞEYON (n= 3)	55.367±1.700	17.900±2.137	15.633±1.463	11.100±0.200	56.667±6.123	17.433±2.150	14.333±1.703	10.567±0.723		
F <sub>1</sub> (n= 3)	59.833±3.888	18.633±6.453	15.633±1.778	5.900±0.953	65.167±1.550	15.400±0.984	13.967±0.415	5.467±0.709		
F <sub>2</sub> (n= 3)	68.200±3.304	15.500±4.158	12.100±2.107	4.200±0.100	66.767±4.200	14.233±6.132	15.533±5.635	3.467±0.950		
T <sub>1</sub> (n= 3)	58.200±3.815	17.333±2.307	15.000±2.165	9.467±0.756	57.933±3.590	17.100±4.992	16.200±1.571	8.767±0.288		
T <sub>2</sub> (n= 3)	61.333±9.592	17.333±9.757	13.933±0.610	7.433±0.832	61.867±5.687	16.933±1.761	14.400±3.100	6.800±1.915		

\* Ortalama ± Standart hata

Çizelge 8- Eşeylere bağlı olmadan serum proteinlerinin tanımlayıcı değerleri  
(iki yönlü varyans analizi)

SERUM PROTEİN GRUPLAR	Albumin		$\alpha$ -globulin		$\beta$ -globulin		$\gamma$ -globulin	
	$\bar{X} \pm S\bar{X}^*$		$\bar{X} \pm S\bar{X}$		$\bar{X} \pm S\bar{X}$		$\bar{X} \pm S\bar{X}$	
KONTROL (n= 6)	58.233 $\pm$ 1.063		16.017 $\pm$ 0.708		14.117 $\pm$ 0.998		11.600 $\pm$ 0.521	
ASETON (n= 6)	56.017 $\pm$ 2.236		17.667 $\pm$ 1.934		14.983 $\pm$ 1.589		10.833 $\pm$ 1.578	
F <sub>1</sub> (n= 6)	62.500 $\pm$ 3.942		17.017 $\pm$ 4.492		14.800 $\pm$ 1.472		5.683 $\pm$ 0.788	
F <sub>2</sub> (n= 6)	67.483 $\pm$ 3.470		14.867 $\pm$ 4.737		13.817 $\pm$ 3.874		3.833 $\pm$ 0.725	
T <sub>1</sub> (n= 6)	58.067 $\pm$ 3.317		17.217 $\pm$ 3.481		15.600 $\pm$ 1.815		9.117 $\pm$ 0.640	
T <sub>2</sub> (n= 6)	61.600 $\pm$ 7.058		17.133 $\pm$ 6.274		14.167 $\pm$ 2.014		7.117 $\pm$ 1.365	

\* Ortalama  $\pm$  standart hata

## 5. TARTIŞMA

Organik fosforlu bileşiklerin ve sentetik pyrethroid'lerin tarımsal üretimin artırılması amacıyla, zararlı organizmalara karşı kullanılmasından bu yana, bir çok araştırmacı bu tür bileşiklerin insanlar ve diğer yararlı organizmalara olumsuz etkilerinin olabileceği amacıyla, deney hayvanı olarak fare ve sıçan kullanarak bir çok çalışma yapmışlardır (Misu, et al., 1966; Wouters and Bercken, 1978; Barnett, et al., 1980; Ecobichon, et al., 1980; Akay, 1984). Yapılan çalışmalarda ilaçlar çeşitli yollarla deney hayvanlarına verilmiştir (Akay, 1980; Ecobichon, 1980; Casale, et al., 1982; Akay, 1984; Çağlar, 1987; Emir, 1987). Bu çalışmada da kullanılan ilaçlar asetonda çözüldükten sonra, farelerin yemlerine emdirilerek ağız yoluyla verilmiştir.

Serum proteinlerinin tayin edilmesinde bir çok yöntem kullanılmasına rağmen, fare ve sıçan serumları gibi iyi ayrılmayan serumların analizinde, selüloz asetat elektroforezi kullanılan en uygun yöntem olarak saptanmış olduğundan (Aras ve Erşen, 1975), bu çalışmada da fare serumlarının analizi, selüloz asetat elektroforez yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

Bu çalışmada kullandığımız ilaçlarla ilgili olarak çeşitli deney hayvanları ile daha önce yapılan bir çok çalışmada, bizim bulgularımıza paralel olarak bu tür bileşiklerin, hayvanların vücut ağırlığında ve besin tüketiminde azalmaya neden oldukları saptanmıştır.



Mısu ve ark. (1966) 90 gün boyunca 500 ppm Fenitrothion ile beslenen sıçanların, vücut ağırlığı ve besin tüketimlerinin önemli derecede azaldığını, testis ve beyin ağırlıklarının vücut ağırlığına oranla arttığını, Ecobichon ve ark. (1980) 60 hafta 10 ppm Fenitrothion ile beslenen sıçanların vücut ağırlığının 20. haftadan itibaren düşmeye başladığını rapor etmişlerdir. Salibian ve Fichera (1981) sentetik pyrethroid'lerden Decis'in aktif maddesi olan Deltamethrin'in 0.063, 0.0125, 0.500, 1.000 ve 2.000 ppm dozlarını balıklara uygulamışlar ve balıkların vücut ağırlığında azalma olduğunu bulmuşlardır. Yine sentetik pyrethroid'lerden Decis'in 2.5, 12.5 ve 25 ppm, Sumicidin'in 20,100 ve 200 ppm dozlarının, 60 gün boyunca Broiler ırkı civcivlere uygulanması sonucunda, civcivlerin vücut ağırlığında doza bağımlı olarak azalma olduğu Akın (1986) tarafından yapılan araştırma da saptanmıştır. Yaptığımız çalışma sonunda, albino farelere 13 hafta boyunca uyguladığımız Fenitrothion ve Tetramethrin'in daha önce belirlenen çalışmalara paralel olarak tüm deney gruplarında, kontrole göre genellikle insektisit'e ve doza bağımlı olarak farelerin vücut ağırlığında ve yem tüketimlerinde azalmaya neden olduğu, bu durumunda, farelerin gelişimini olumsuz yönde etkilediği gözlenmiştir. Ortalama ağırlık artışı bakımından tüm gruplarda dişi ve erkek bireyler arasındaki fark önemsiz bulunmuş, gruplar arasında bir karşılaştırma yapıldığında, Fenitrothion uygulanan  $F_1$  ve  $F_2$  gruplarının, Tetramethrin uygulanan  $T_1$  ve  $T_2$  gruplarına

göre vücut ağırlığı ve yem tüketimi bakımından daha fazla etkilendiği tespit edilmiştir. Özellikle  $F_2$  grubundaki farelerin diğer gruplara göre daha fazla etkilendiği, çalışma sonunda ki vücut ağırlığı ortalamasının, çalışmanın ilk gününde ki vücut ağırlığı ortalamasından daha düşük olmasından ve başlangıçta ki yem tüketiminin fare başına günde 4-5 adet olmasına rağmen, çalışmanın sonlarına doğru bu miktarın 1'e kadar düşmesinden anlaşılmıştır. İnsektisit uygulanan farelerin vücut ağırlığında ki azalışın nedeni, özellikle buharla etkili bir insektisit olan Fenitrothion ile, Tetramethrin'in tad ve kokusunun fareler tarafından beğenilmemesi, bu durumun ise farelerde, iştahsızlık meydana getirerek, yem tüketiminin azalmasına yol açtığından dolayı olduğu sanılmaktadır. Ayrıca sinapslarda asetilkolin birikimine bağlı olarak, yutma kaslarında ki bozukluk yem tüketiminin azalmasına neden olabilir. Asetilkolin esteraz inhibitörü olan Fenitrothion'un yüksek dozu olan  $F_2$  grubunda, bu etkinin daha fazla görülmesi bundan kaynaklanabilir.

Yaptığımız çalışma sonunda, aseton'un farelerin vücut ağırlığı, yem tüketimi ve serum proteinleri üzerine hiç bir olumsuz etkisinin olmadığı görülmüştür.

Fenitrothion ve Tetramethrin'in albino farelerde, serum proteinleri üzerine etkileriyle ilgili, herhangi bir çalışma bulunmadığından, bu konudaki bulgularımızın sonuçları, diğer pestisitlerle yapılan çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Yaptığımız çalışma sonunda, Fenitrothion ve Tetramethrin'in serum albumin ve  $\gamma$ -globulin miktarında neden olduğu değişikliğin İstatistiksel açıdan önemli olduğu,  $\alpha$ -globulin ve  $\beta$ -globulin miktarında ki değişikliğin ise istatikselsel açıdan önemsiz olduğu saptanmıştır. İlaç uygulanan farelerde dozu ve ilaça bağımlı olarak serum albumin miktarında artış, bunun aksine  $\gamma$ -globulin miktarında azalma gözlenmiştir. Serum albumin miktarında ki artma buna bağılı olarak  $\gamma$ -globulin miktarındaki azalma  $F_2$  grubunda diğer gruplara göre daha fazla bulunmuştur. Wassermann ve arkadaşları (1972)'ın klorluhidrokarbonlu insektisitlerden Dieldrin ve Gama BHC ile yaptıkları çalışma, bu bulgularımızı destekler niteliktedir. Bu araştırmacılar erkek tavşanlara Salmonella typhi enjekte edildikten sonra, serum  $\gamma$ -globulin miktarının arttığını, hayvanlara Dieldrin ve Gama BHC uygulamasından sonra ise  $\gamma$ -globulin miktarının azaldığını, bunun aksine serum albumin miktarının arttığını tespit etmişlerdir. Yine benzer bir çalışma Street ve Sharma (1975) tarafından DDT ve Arochlor 1254'le yapılmış, bu ilaçların subletal dozlarıyla, 4 hafta boyunca beslenen tavşanlarda, serum  $\gamma$ -globulin miktarının azaldığını bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar bu çalışmada, ister doğrudan, isterse dolaylı yoldan (pestisit uygulanmasından önce hayvanın bağışıklanması) olsun, her iki durumda da pestisitlerin immün baskılayıcı etkilerinin aynı olduğunu belirtmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada da farelere ilaç uygulamasından önce her hangi bir bağışıklama yapılmamış, fakat yukarıdaki çalışmaya benzer olarak ilaç

uygulanan tüm gruplarda kontrol grubuna göre, serum  $\gamma$  - globulin miktarında azalma olduğu saptanmıştır.

Yine bir çok araştırmacının pestisitlerin deney hayvanlarında bağışıklık sistemi üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar da, serum  $\gamma$  - globulin miktarı bakımından elde ettikleri sonuçlar, bizim bulgularımızla paralellik göstermektedir. Bu çalışmaları, kısaca özetliyecek olursak, Bolkhovitianova ve Kogan (1969), 200 ppm Carbaryl uygulanan sıçanlarda, tetanos antitoksine karşı serum  $\gamma$  - globulin miktarında azalma olduğunu bulmuşlardır. Klimova (1971) Heptaklor uygulanan sıçanlarda yine aynı şekilde serum  $\gamma$  - globulin miktarında azalma olduğunu belirtmiştir. Wasserman ve arkadaşları (1971)'in yaptıkları başka bir çalışmada, salmonella ve koyun kırmızı kan hücrelerine karşı bağışıklanmış 31 tavşanı, 38 gün boyunca p,p-DDT ile beslemişler, bu süre sonunda tavşanlarda immün cevabın zayıfladığını, yine aynı çalışmada, yalnızca Salmonella aşılanmış tavşanlarla p,p-DDT ve Salmonella ya maruz kalmış tavşanlar karşılaştırıldığında p,p-DDT ve Salmonella grubunda toplam serum  $\gamma$  - globulin miktarının önemli derecede azaldığını bulmuşlardır. Sentetik pyrethroid'lerden Cypermethrin'in tavşan bağışıklık sistemi üzerine etkileri ile ilgili çalışmada Desi ve arkadaşları (1985) bu ilacın doza bağımlı olarak serum antibodı titresinde azalmaya neden olduğunu bulmuşlardır.

Görüldüğü gibi başka pestisitlerle elde edilen bulgular, Fenitrothion ve Tetramethrin ile yaptığımız çalışma sonunda elde ettiğimiz bulguları desteklemektedir. Buna göre genel olarak pestisitlerin düşük dozlarınının bile sadece farelerin vücut ağırlığında ve yem tüketiminde azalmaya neden olmayıp, serum albumin ve  $\gamma$ -globulin miktarında da değişikliğe neden olduğu görülmektedir. Bu değişiklik özellikle, canlı vücudunda humoral bağışıklıkla ilgili olan serum  $\gamma$ -globulin miktarının azalması bakımından çok önem taşımaktadır.

Devens ve ark. (1985), pestisitlere maruz kalan canlılarda herhangi bir zehirlenme belirtisi görülme bile, bağışıklık sisteminin baskılanabileceğini, bunun da viral, bakteriyal ve diğer bulaşıcı hastalıklara yakalanma tehlikesini artırabileceğini, ayrıca bağışıklık sisteminin baskılanmasının, tümör gelişimini kontrol etmesi bakımından önemli olduğunu ileri sürmektedirler.

Günlük yaşamda insanlar, doğrudan pestisitlerin öldürücü dozlarına maruz kalmasalarda, çeşitli yollarla (yiyecek, su, solunum ve deri) vücuda giren pestisit ve yıkım ürünlerinin çok düşük konsantrasyonlarınının bile, uzun zaman süresinde çeşitli organlarda birikimi sonucu, organizmanın normal işleyişini olumsuz yönde etkileyebilecek konsantrasyona ulaşabileceği gözönünde tutulmalıdır. Bu nedenle diğer gelişmiş ülkelerin de yapmış olduğu gibi

pestisit kalıntılarının oluşturabileceği kronik zehirlenmelerden korunmak amacıyla pazarda satılan ürünlerin, içerdikleri kalıntılar açısından kontrol altında tutulmaları ve ilaç kullanılmasını kısıtlayıcı önlemler alınması gerekir. Yoksa, bilinçsiz ve aşırı dozda zirai ilaç kullanılmakta olan ülkemizde, bu önlemler alınmazsa halk sağlığının ne kadar tehlike içinde olduğu ortadadır.



## DEĞİNİLEN BELGELER DİZİNİ

- Akay, M.T., 1980, BHC ve Heptaklorun albino fareler (Mus Musculus L.O. ASA kolonisi) üzerine etkileri: Bilim uzmanlığı tezi, Hacettepe Ün. Fen Fak., Beytepe, ANKARA.
- Akay, M.T., 1984, Trifluralin ve Pentakloronitrobenzen'in albino fareler (Mus Musculus L.O. ASA kolonisi) üzerine etkileri: Doktora tezi, Hacettepe Ün. Fen Fak., Beytepe, ANKARA.
- Akın, G., 1986, Sentetik pyrethroid'lerden Decis ve Sumicidin'in civcivler (Broiler ırkı) üzerine etkilerinin morfolojik ve histolojik olarak incelenmesi: Doktora tezi, Hacettepe Ün. Fen Fak., Beytepe, ANKARA.
- Aldridge, W.N. et al., 1978, The effect of DDT and the pyrethroids cismethrin and decamethrin on the acetylcholine and cyclic nucleotide content of rat brain: *Biochemical Pharmacology*, 27, 1703-1706 p.
- Aras, K. ve Erşen, G., 1975, Klinik Biyokimya: Anadolu Ün. yayınları, No: 2.
- Barnett, J.B. et al., 1980, Immunocompetence over the lifespan of mice exposed in utero to carbofuran or diazinon: I. Changes in serum immunoglobulin concentrations: *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 4, 53-63 p.
- Bernier, J., Hugo, P., Krzystyniak, K. and Fournier, M., 1987, Suppression of humoral immunity in inbred mice by dieldrin: *Toxicology Letters*, 35, 231-240 p.

- Bolkhovitianova, V.M. and Kogan, R.F. 1969, The effect of Sevin on the immunological reactivity of the organism: Factory Vneshn. Sredy ikh Znachen dlia Zdoro via Nasclen, 1, 129-132 p.
- Brown, T.M. et al. 1982, Interactions of pyrethroid insecticides and toxaphene in cotton: J. Agric. Food Chem., 30(3) 542-545 p.
- Carlton, M. 1977, Some effects of cismethrin on the rabbit nervous system: Pestic.Sci., 8, 700-712 p.
- Casale, G.P., Cohen, S.D. and Dicapua, R.A. 1983, The effects of organophosphate-induced cholinergic stimulation on the antibody response to sheep erythrocytes in inbred mice: Toxicology and Applied Pharmacology, 68, 198-205 p.
- Coats, J.R. 1982, Toxicity of fenvalerate to bobwhite quail (*Colinus virginianus*) including brain and liver residues associated with mortality: J. Toxicol. Environ. Health, 10, 307-319 p.
- Coats, J.R. and Jeffery, N.L.D., 1979, Toxicity of four synthetic pyrethroid insecticides to rainbow trout: Bull. Environ. Contam. Toxicol., 20 (1-2), 250-255 p.
- Crofton, K.M., 1984, Effects of two pyrethroid insecticides on motor activity and the acoustic startle response in the rat: Toxicology and Applied Pharmacology, 75, 318-328 p.



- Çağlar, S.S., 1987, Karasinek, *Musca domestica* L.  
(Diptera: Muscidae)'nın sentetik pyrethroid grubu insektisitlerden tetramethrin (Neo-pynamine)'e dirençli populasyonlarında gün uzunluğunun populasyon dinamikleri üzerine etkileri: Bilim uzmanlığı tezi, Hacettepe Ün. Fen Fak., Beytepe, ANKARA.
- Davies, D.B. and Halub, B.J., 1980, Comparative subacute toxicity of diazinon in the male and female rat: *Toxicology and Applied Pharmacology*, 54, 359-367 p.
- Delen, N., 1980, Tarımsal savaşta kullanılan ilaçların insan sağlığı açısından önemleri: *EÜZF DERG.*, 16(3), 123-135 s.
- Desi, I., Varga, L., Dobronyi, I. and Szklenarik, G., 1985, Immunotoxicological investigation of the effects of a pesticide cypermethrin: *Arch.Toxical*, Suppl. 8, 305-309 p.
- Devens, B.H., Grayson, M.H., Imamura, T. and Rodgers, K.E., 1985, O,O.5-Trimethyl phosphorothioate effects on immunocompetence: *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 24, 251-259 p.
- Ecobichon, D.J. and Zelt, D., 1979, The acute toxicity of fenitrothion in weanling rats and effects on tissue esterases and mono-oxygenases: *Toxicology* 13, 287, 296 p.
- Ecobichon, D.J., Comeau, A.M. and Cameron, P.H., 1980, Chronic toxicity of technical fenitrothion in Male rats: *Toxicology and Applied Pharmacology*, 56, 409-417 p.

- Elliott, M. and Janes, N.F., 1978, Synthetic pyrethroids, a new class of insecticide: Chem. Soc. Rev., 7, 473-505 p.
- Emir, N., 1987, Karbamatlı fungusitlerden Maneb ve Zinebin albino fareler (*Mus musculus*) üzerine etkileri: Bilim uzmanlığı Tezi, Hacettepe Ün., Fen Fak., Beytepe, ANKARA.
- Ercegovic, C.D., 1973, Relationship of pesticides to immuno responses: Federation proceedings, 32 (9), 2010-2016 p.
- Gelman Instrument Company, 1975, Gelman Serum protein elektrophoresis system: Technical Bulletin 20 (Revised February 1975), 1-19 p.
- Gray, A.J. and Rickard, J., 1982, Toxicity of Pyrethroids the rats after direct injection into the central nervous system: Neuro. Tox., 3, 25 - 35 p.
- Hollingworth, R.M., et al., 1967, The selective of Sumithion Compared With Methyl Parathion metabolism in the white mouse: J. Agr. Food Chem., 15, 242-249 p.
- Klimova, L.K., 1970, SH group content in blood serum and liver of rats poisoned with heptachlor: Gigiena Truda i Prof. Zabolevaniya, 14, 56 p.

- Kohn, J., 1957, Cellulose acetate supporting Medium for zone electrophoresis: *Clin.Chem. Acta*, 2, 197 p.
- Kolankaya, D. ve Akın G., 1986, Sentetik pyrethroid'lerin post embriyonal dönemde civcivlere nörotoksik etkileri: *Tebliğ*, 8. Ulusal Biyoloji Kongresi, 2.5 Eylül 1986, İZMİR.
- Lehotzky, K. and Ungvary, G.Y., 1976, Experimental data on the neurotoxicity of fenitrothion: *Acta.Pharmacol. Toxicol.*, 39, 374-382 p.
- Matsumura, F., 1985, Toxicology of insecticides: Second edition, Plenum Press. New York and London.
- Matsuo, M., 1983. Değişik ortamlarda pyrethroid'lerin Işınsal parçalanması: (Zirai Müc.İlaç Alet Ens.) Sumitomo Chem. Co., Ltd.,Osaka, Japonya, 1-28 s.
- Misu, Y., Segawa, T., Kuruma, I., Kojima, M. and Takagi, H., 1966, Subacute toxicity of O,O-dimethyl O-(3-Methyl-4-nitrophenol) phosphorothiate (sumithion) in the rat: *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 9, 17-26 p.
- Miyamoto, J., 1964a, Studies on the mode of action of organophosphorus compounds. III. activation and degradation of sumithion and Methyl parathion in mammals in vivo: *Agr.Biol.Chem. (Tokyo)*, 28, 411-421 p.
- Miyamoto, J., 1964b. Studies on the mode action of organophosphorus compounds penetration of sumithion, Methyl parathion and their oxygen analogs into Guinea pig brain and inhibition of cholinesterase in vivo: *Agr.Biol.Chem. (Tokyo)*, 28, 422-430 p.

- Miyamoto, J., 1969, Mechanism of low toxicity of sumithion towards mammals: Residue Rev. 25, 251-264 p.
- Miyamoto, J., 1976, Degradation, metabolism and toxicity of synthetic pyrethroids: Envir. Hlth. Persp. Exp. Issue, 14, 15-28 p.
- Myatt, G.L. et al., 1975, Fenitrooxon and s-methyl fenitrothion; Acute toxicity and hydrolysis in mammals: Environ. Res., 10, 407-414 p.
- Noyan, A., 1980, Fizyoloji: Anadolu Ün. yayınları, No: 2.
- O'Brien, R.D., 1967, Insecticides, Action and metabolism: Academic Press, New York.
- Parker, C.M., 1985, Neuropharmacologic and neuropathologic effect of fenvalerate in mice and rats: Fundem. Appl. Toxicol., 5(2), 278-286 p.
- Parker, C.M., et al., 1984, Chronic toxicity and carcinogenicity evaluation of fenvalerate in rats: J. Toxicol. Environ. Health, 13, 83-97 p.
- Pearce, P.A., Brun, G.L. and Witteman, J., 1979. Off-target fallout of fenitrothion during 1978 forest spraying operations in New Brunswick: Bull. Environ. contam. toxicol. 23, 503-508 p.

- Salibian, A. and Fichera, L.E., 1981, Ecotoxicology of pyrethroid insecticides: short term effects of decis 2-5 on Juvenile astyanax (astyanax) fasciatus (Tetragonopteridae, pisces) in captivity: Comp. Biochem. Physiol. (C), 70(2) 265-268 p.
- Sartophor Methods, 1985, Serum protein electrophoresis with the Sartophor system.
- Schoor, W.P., 1973, In vivo Binding of P-P'-DDE to Human serum proteins: Bulletin of Environmental and toxicolgy 9(2) 70-75 p.
- Shtenberg, A.I. and Dzhunusova, R.M., 1968, Depression of immuno biological reaction of an animal under the influence of certain organic phosphorus pesticides: Bull. Exp. Bion. Med. U.S.S.R. 33, 86-88 p.
- Soderlund, D.M. and Casida, J.E., 1977, Substrate specificity of mouse livermicrosomal enzymes in pyrethroid metabolism in synthetic pyrethroids: ACS Symposium series (Edited by Elliott M.). 42, 162-172 p.
- Street, J.C. and Sherma, R.P., 1975, Alteration of induced cellular and humoral immune responses by Pesticides and chemicals of environmental concern: Quantitative studies of immuno suppression by DDT, Aroclor 1254, carbaryl, Carbofuran and Methylparathion: Toxicology and Applied pharmacology 32, 587-602 p.
- The Pesticide Manual, 1983, A World compendium seventh edition, published by the British Crop Protection Council.

- Vardanis, H. and Crawford, L.G., 1964, Comparative metabolism of 0-0 dimethyl 0-P-nitrophenyl phosphorathioate (methyl parathion) and 0,0-dimethyl 0-(3-methyl-4-nitrophenyl) phosphorothioate (sumithion): J.Econ.Entomol. 57, 136-139 p.
- Verschoyle, R.D. and Barnes, J.M., 1972, Toxicity of natural and Synthetic pyrethrins to rat: Pestic. Biochem.Physiol., 2, 308-311 p.
- Vijverberj, H.P.M., and Bergken, J.V.D., 1979, Frequency-dependent effects of the pyrethroid insecticide decamethrin in frog myelinated nerve fibres: Enr. J. of Pharma., 58, 501-504 p.
- Vural, H., 1984, Toksikoloji: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, No: 56, 206 s.
- Ware, W.G., 1983, Pesticides, Theory and application: W.H. Freeman and Company, San Francisco.
- Wassermann, M., Wassermann, D., Kedar, E. and Djavaherian, M., 1971, Immunological and Detoxication interaction in P,P-DDT Fed Rabbits: Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 6(5), 426-435 p.
- Wassermann, M., Wassermann, D., Kedar, E., Djavaherian, M. and Cucos, S., 1972, Effects of Dieldrin and Gamma BHC on serum proteins and PBI: Bulletin of Environmental contamination and Toxicology, 8(3). 177-185 p.

- White, A., Handler, P. and Smith, E.L., 1968, Principles of Biochemistry: Fourth Edition. McGraw-Hill Book Company New York or Kogokusha Co., Ltd., Tokyo.
- Wilson, J.G. and Warkany, J., 1965, Teratology (Principles and Techniques): The University of Chicago Press, Chicago and London, 80-89, 145-161 p.
- Wouters, W. and Bercken, J.V., 1978, Action of Pyrethroids: Gen. Pharmacology 9, 387-398 p.
- Yıldız, M., Delen, N. ve Yörükoğlu, N., 1980, Son beş yılda Türkiye'de yapılan fungusit denemelerinin incelenmesi: I. Ulusal zirai mücadele ilaçları sempozyumu, T.C. Tarım ve Zirai Karantina Genel Müdürlüğü, Ankara 206-221 s.