

DELTAMETRİNİN FARELERDE HÜMORAL BAĞIŞIKLIK VE BAZI KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Ali BİLGİLİ¹

Ender YARSAN¹

Gökhan ERASLAN²

Dinç EŞSİZ³

İsmail KUTLU⁴

Hakan SALTAS⁵

¹Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı

²Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı

³Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı.

⁴Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı

⁵SSK Hastanesi Mikrobiyoloji Bölümü

Geliş Tarihi: 17.05.2001

The Effects of Deltamethrin on Humoral Immune System and Some Blood Parameters in Mice

Summary

In this study, deltamethrin (K-Othrine®), a synthetic pyrethroid derivative, was investigated regarding to its effects on humoral immunity and some blood parameters. Total 60 White mice used; which were separated into 3 groups, each of them consisted of 20 animals. Group 1 was a control; Group 2 and 3 were treated as experimental groups. Normal feed was given to Group 1. While Group 2 received 7.5 mg/kg.bw/day deltamethrin, Group 3 had 30 mg/kg.bw/day deltamethrin in their feed during 30 days. As a result, deltamethrin suppressed immune system in term of subacute but it had no effect on blood parameters except leukocyte.

Key Words: Deltamethrin, humoral immunity, blood parameters, mice.

Özet

Bu çalışmada, bir sentetik piretroit türeviden olan deltametrinin hümorale bağışıklık ve bazı kan parametreleri üzerine etkileri araştırıldı. Araştırmada toplam 60 adet beyaz fare kullanıldı ve her birinde 20 fare bulunan 3 gruba ayrıldı. Grup I kontrol, Grup II ve III ise deneme grubu olarak tutuldu. Grup I'e normal yem verildi. Grup II'deki farelere 7,5 mg/kg ca/gün, Grup III'deki farelere 30 mg/kg ca/gün dozlarında Deltametrin (K-Othrine ®) yem ile 30 gün süre ile verildi. Sonuç olarak, subakut süre ile verilen deltametrinin, bağışıklık sistemini baskıladığı, fakat lökosit dışında kan parametrelerini etkilemediği saptandı.

Anahtar Kelimeler: Deltametrin, hümorale bağışıklık, kan parametreleri, fare.

Giriş

Piretroidler, yapısal olarak piretrumdan şekillenen farmakolojik olarak etkin, pestlere karşı ve tarım alanlarında yaygın olarak kullanılan sentetik bileşiklerdir (16,17). Deltametrin, (S- α -siyano-3-fenoksibenzil-1R-sis-3-82,2-dibromovinil)-2,2 dimetil siklo propan karboksilat kimyasal yapısında insektisidal LC 50 < 0.3 mg/kg, ve sineklerde yere serici etkisi yüksek (LD 50 < 50 ng/bal arısı), memelilerde oldukça güvenli (memeli/insekt zehirlilik oranı > 6000 ng) olan bir α -siyano piretroitdir (1,4,5). Deltametrin, sinekler, diğer antrapotlar ve balıklar için son derece zehirlidir. Memelilerde ise metabolizması ve atılımı hızlı olduğu için zehirliliği oldukça düşüktür. Zehirli etkilerini gerek sineklerde, gerekse

memelilerde öncelikle sinir sistemi üzerinde gösterir. Piretroid insektisidlerin, diğer taraftan alerjik ve immünolojik etkileri de vardır (9,14). Deneyisel piretroid zehirlenmelerinde kalp damar sisteminde bozukluk, yüzde duyu kaybı, üst solunum yolları ve deride hasar görülmüştür (8,11,12).

Bu çalışma ile memelilerde son derece güvenli olduğu bilinen (1) ve ülkemizde de haşere ilacı olarak yaygın şekilde kullanılan deltametrinin subakut dönemde yüksek dozlarda hümorale bağışıklık (primer ve sekonder) ve kan parametreleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot

A. Hayvan Materyali: Çalışmada, 30-35 gram ağırlığında, erkek, İngiliz ırkı toplam 60 adet beyaz fare kullanıldı. Fareler çalışmaya alınmadan önce ortama uyum sağlamaları için 10 gün boyunca aynı yem ile beslendi. Daha sonra her grupta 20 hayvan olacak şekilde biri kontrol, ikisi deneme üç grup oluşturuldu. Grup I'i oluşturan kontrol grubundaki farelere normal yem verildi. Grup II'dekilere 7.5 mg/kg.ca/gün, Grup III'deki farelere de 30 mg/kg.ca/gün dozlarında deltametrin yemlerine katılarak 30 gün boyunca verildi. Deneme süresi boyunca, gerek kontrol gerekse deneme grubundaki hayvanlarda yem tüketimi yönünden önemli bir fark bulunamadı. Hayvanların kalbine girilerek 15. ve 30. günde kan örnekleri alındı, daha sonra eter anestezisi altında dalak ve timusları çıkarıldı.

B. İmmünizasyon: Bağışıklık sistemini uyarmak için ölü *Salmonella typhi* kullanıldı. Çalışmanın birinci gününde 2.10^9 /ml, onsekizinci gününde 2.10^6 /ml yoğunluğundaki bakteriden 1ml periton içi olarak verildi.

C. Titrelerin Değerlendirilmesi: Çalışmada deltametrinin primer ve sekonder bağışıklık sistemi üzerine etkisini tespit etmek için tüp aglutinasyon testi (2, 3) kullanıldı.

D. Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi: Kan parametreleri Sysmex marka kan sayım cihazında ölçüldü.

E. İstatistik Analiz: İstatistiki değerlendirmeler için "SPSS 9.05 for Windows" istatistik paket programından yararlanıldı. Veriler, aritmetik ortalama ve $\pm$ standart sapma şeklinde ifade edildi, tek yönlü

Varyans Analizi (ANOVA) uygulanarak gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirildi. Farklı olan gruplar ise Duncan Testi kullanılarak tespit edildi.

Bulgular

Tablo 1'de görüldüğü gibi sadece ikinci dönemde 30 mg/kg deltametrin verilen grupta immün sistemde anlamlı bir baskılanma ($p<0.5$) tespit edildi. Deltametrinin kan parametreleri üzerine etkileri incelendiğinde (Tablo 2) ikinci dönemde Grup III'de total lökosit ve lenfosit düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) bir düşüş bulundu. Diğer parametrelerde ise hem birinci hem de ikinci dönemde herhangi bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Hayvanların canlı ağırlıkları, dalak ve timus ağırlıklarında (Tablo 3); bütün dönemlerde deneme gruplarında kontrol grubuna (Grup I) göre düşüş şekillenmesine rağmen, her iki deneme grubunda (Grup II ve III) da bu düşüşlerden sadece sekonder dönemde olanlar anlamlı ($p<0.5$).

Tablo1. Deneme ve kontrol grubunda primer (15. gün) ve sekonder (30. gün) dönemde $\log_2$ tabanına göre antikor titreleri.

Gruplar	Primer (lgG+lgM)	Sekonder (lgG+lgM)
Grup I (n=20)	8.58 $\pm$ 0.71 (7.64-9.64)	12.84 $\pm$ 0.44 ^b (12.64-13.64)
Grup II (n=20)	8.24 $\pm$ 0.54 (7.64-8.64)	12.24 $\pm$ 0.54 ^{ab} (11.64-12.64)
Grup III (n=20)	7.84 $\pm$ 0.44 (7.64-8.64)	11.84 $\pm$ 0.44 ^a (11.64-12.64)

a, b: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan gruplar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$).

Tablo 2. Kontrol (Grup I) ve deneme grubu (Grup II ve Grup III) kan parametreleri

Parametreler	Primer dönem			Sekonder dönem		
	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
Lökosit $\times 10^3/\mu\text{L}$	4.64 $\pm$ 0.83 (3.91-5.85)	4.44 $\pm$ 0.85 (3.16-5.37)	3.07 $\pm$ 1.52 (1.20-4.77)	4.72 $\pm$ 2.38 ^a (1.92-6.80)	4.73 $\pm$ 0.72 ^{ab} (3.63-5.03)	2.92 $\pm$ 1.37 ^b (1.70-3.56)
Lenfosit %	45.72 $\pm$ 12.95 (35.60-64.60)	43.55 $\pm$ 5.39 (37.50-50.60)	34.56 $\pm$ 1.61 (32.70-35.50)	30.68 $\pm$ 5.47 ^a (23.20-38.40)	25.38 $\pm$ 24.47 ^{ab} (6.20-65.50)	6.54 $\pm$ 5.55 ^b (1.00-11.20)
Eritrosit $\times 10^6$	8.51 $\pm$ 0.71 (7.47-9.49)	8.87 $\pm$ 0.58 (7.959.38)	8.70 $\pm$ 0.47 (8.12-9.39)	9.39 $\pm$ 0.99 (8.36-10.35)	9.19 $\pm$ 0.34 (8.76-9.49)	9.88 $\pm$ 0.64 (9.33-10.55)
Hemoglobin g/dL	13.12 $\pm$ 0.55 (12.60-13.90)	12.86 $\pm$ 0.93 (11.50-13.90)	13.86 $\pm$ 0.80 (12.20-14.40)	13.70 $\pm$ 1.37 (12.50-15.20)	13.62 $\pm$ 0.18 (13.50-13.90)	14.67 $\pm$ 0.56 (14.20-15.30)
Hematokrit %	39.34 $\pm$ 3.05 (34.40-42.20)	40.78 $\pm$ 2.60 (37.10-43.20)	41.76 $\pm$ 1.98 (38.60-43.50)	43.16 $\pm$ 4.08 (38.50-46.10)	42.65 $\pm$ 0.75 (41.80-43.60)	44.50 $\pm$ 1.04 (43.70-45.90)
Trombosit $10^3/\mu\text{L}$	467.40 $\pm$ 240 (63200-734)	404.34 $\pm$ 214.87 (46.70-568.00)	458.92 $\pm$ 279.29 (45.60-681.00)	394.33 $\pm$ 12.01 (382-406)	540.25 $\pm$ 190.79 (75-698)	274.75 $\pm$ 114.06 (153-372)

a,b: Aynı satırda aynı dönemde farklı harfleri taşıyan gruplar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$).

Tablo 3. Kontrol (Grup I) ve deneme grubu (Grup II ve Grup III) dalak, timus ve canlı ağırlıkları

Dönem	Ağırlık (g)	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
Primer	Canlı Ağırlık	32.00±2.16 (30.00-35.00)	30.25±2.21 (28.00-33.00)	28.50±1.29 (27.00-30.00)
	Dalak	0.21±0.06 (0.15-0.30)	0.17±0.09 (0.17-0.19)	0.19±0.09 (0.18-0.20)
	Timus	0.26±0.04 (0.20-0.30)	0.25±0.04 (0.20-0.30)	0.22±0.02 (0.20-0.26)
Sekonder	Canlı Ağırlık	28.50±1.9 ^a (26-36)	22.75±1.7 ^b (21-25)	24.50±1.29 ^b (23-26)
	Dalak	0.22±0.02 ^a (0.20-0.28)	0.17±0.01 ^b (0.16-0.20)	0.16±0.08 ^b (0.15-0.17)
	Timus	0.23±0.02 ^a (0.21-0.26)	0.19±0.09 ^b (0.19-0.21)	0.20±0.02 ^b (0.19-0.21)

a,b: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

Tartışma

Sentetik piretroid insektisidlerden permetrin, sipermetrin ve alletrin üzerinde yapılan çalışmalar bu insektisidlerin bağışıklık sistemini baskıladığını ortaya koymaktadır (7,16). Çalışmada, ağızdan subakut süreyle 7.5 mg/kg.ca/gün ve 30 mg/kg.ca/gün dozda verilen deltametrinin hümmoral bağışıklık sistemi üzerine olan etkileri ile ilgili elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, subakut dönemde Grup II'de hümmoral bağışıklık sisteminin etkilenmediği; Grup III'de ise sadece ikinci dönemde hümmoral bağışıklık sistemde anlamlı bir baskılanmanın şekillendiği görülmüştür. Aynı şekilde, Kowalczyk ve ark. (9) 10 ve 30 gün deltametrin maruziyetinin farelerde hümmoral ve hüccresel bağışıklık sistemi üzerine ihmal edilebilir bir etkisinin olduğunu tespit etmişlerdir. Ratajczak ve Krechniak (13) ise günlük olarak ağızdan 84 gün boyunca 6 mg/kg ve 14 gün boyunca 15 mg/kg deltametrin vermişler hümmoral ve hüccresel immun sistemin anlamlı bir şekilde baskıladığını bulmuşlardır. Madsen ve ark. (10) sıçanlara 28 gün boyunca 1,5,10 mg/kg canlı ağırlık/gün dozunda deltametrin vermişler ve bağışıklık sisteminde herhangi bir değişikliğe rastlamamışlardır. Deltametrinin, bağışıklık sistemine olan etkisinin sinir sistemi ve motor aktivite üzerine etkisi ile ilişkili olduğu savunulur (6). Zira Crofton ve Reider (6) 6 mg/kg dozda deltametrinin ratlarda motor etkinliği düşürdüğünü saptamışlardır.

Çalışmada sekonder dönemde canlı ağırlık, dalak

ve timus ağırlıklarında; kan parametrelerinden, lökosit ve lenfosit sayısında kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüşün görülmesi subakut süre ile deltametrine maruziyetin bağışıklık sisteminde baskılanmaya sebep olduğunun diğer bir göstergesi olabilir. Stein ve ark. (15) ise 2 mg/kg dozda periton içi verilen deltametrinin ağırlık kaybına sebep olduğunu bildirmişlerdir. Ratajczak ve Krechniak (13) farelere 84 gün boyunca verilen deltametrinin maruziyet süresine bağlı olarak canlı ağırlık ve dalak ağırlıklarında deneme gruplarında kontrol grubuna göre önemli bir fark görmemişlerdir. Queiroz (11) farelere 1,3,5 mg/kg derialtı yolla deltametrin vermiş denemenin 1.,3., ve 5. günlerinde deneme gruplarında timüs ağırlığında azalmanın olduğunu bildirmiştir. Catinot ve ark. (4) da ratlara 28 gün boyunca 7.2 mg/kg/gün dozunda deltametrin vermişler fakat kan değerlerinde önemli bir fark bulamamışlardır.

Bu çalışmada, deltametrinin fare bağışıklık sistemi üzerine etkileri çok yönlü olarak değerlendirilmiştir. Primer dönemde herhangi bir değişikliğe rastlanmazken sekonder dönemde, dozdan bağımsız olarak hümmoral bağışıklık sistemi üzerine etkisinin olduğu ve bağışıklık sistemini baskıladığı anlaşılmıştır. Deltametrine karşı şekillenen immun cevabın ve bu bileşiğin kan parametreleri üzerine olan etkilerinin bilinmesinin, canlıda oluşturabileceği diğer belirtiler ile birlikte, zehirlenmenin tanısının konulmasına ve dolayısıyla da tedavi aşamasına yardımcı olabileceği kanısını taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Agarwal DK, Chaucer LKS, Gupta SK, Sundaraman V. Cytogenetic effects of Delthametrin on Rat Bone Marrow. *Mutat Res* 1994; 311: 133-138.
2. Baker FJ. *Progress in Medical Laboratory Technique*. Butterworths, London. 1962.
3. Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. Barış Yayınları; 1.baskı; İzmir. 1992.
4. Catinot R, Hoellinger H, Phisfer A, Sonnier M, Simon MT. Effects on Rats of Subacute Intoxication with Deltamethrin via an Osmotic Pump. *Drug Chem Toxicol* 1989; 12(3-4): 173-176.
5. Chauhan LKS, Agarwal DK, Sundaraman K. In vitro Induction of Sister Chromatid Exchange in Mouse Marrow Following Oral Exposure to Commercial Formulations of Alfa-Cyano Pyrethroids. *Toxicol Lett*. 1997; 93: 153-157.
6. Crofton KM, Reiter, LW. Pyrethroid Insecticides and the Gama-aminobutyric Acid Receptor Complex: Motor Activity and the Acoustic Startle Response in the Rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243: 946-954.
7. Desi I, Dobronyi I, Varga L. Immune-, neuro-, and General Toxicologic Animal Studies on a Synthetic Pyrethroid: Cypermethrin.. *Ecotoxicol. Environ Safety* 1986; 12: 220-232.
8. Fengsheng H, Shaoguang W, Lihui L, Shuyang C, Zuowen Z, Jinxiu S. Clinical Manifestations and Diagnosis of Acute Pyrethroid Poisoning. *Arch Toxicol* 1989; 63: 54-58.
9. Kowalczyk-Bronisz SN, Bubac B. Immunological Profile of Animals Exposed to Pesticides-Deltamethrin. *Arch. Immunol Ther Exp. (Warsz)*. 1990; 38(3-4): 229-238.
10. Madsen C, Claesson MH, Ropke C. Immunotoxicity of the Pyrethroid Insecticides Deltamethrin and alpha-cypermethrin. *TXCYA* 1996; 107(3): 219-227.
11. Queiroz ML. Haematopoietic Effect in Mice Exposed to Deltamethrin and Hydrocortisone. *Int J Immunopharmac* 1993; 15(3): 301-307.
12. Queiroz MLS. Effect of Deltamethrin on the Growth and Differentia of Bone Marrow Hemapoietic stem Cell. *Brazilian J Med Res* 1993; 26:525-535.
13. Ratajczak JL, Krechniak J. Effects of Deltamethrin on the Immune System in Mice. *Environ Res* 1991; 59: 467-475.
14. Srivastav AK, Srivastava SK, Srivastav SK. Impact of Deltamethrin on Serum Calcium and Inorganic Phosphate of Freshwater Catfish, *Heteropneustes Fossils*. *Bull. Environ. Contam Toxicol* 1997; 59: 840-846.
15. Stein EA, Washburn M, Walczak C, Bloom AS. Effect of Prethroid Insecticides on Operant Responding Maintained by Food. *Neurotoxicol Teratol*. 1987; 9: 27-31.
16. Stelzer KJ, Gordon MA. Effect of Phyrethroids on Lymphocyte Mitogenic Responsiveness. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1984; 46(1): 137-150.
17. Szepvölgyi J, Nagy K, Bedo A, Regöly-Merei A, Szerletics M, Soos K, Ahtal M. Examination of The Interaction of Decis and Dithane in Rat. *TXCYA* 1988; 53: 107-111.