

# Methidathion'un Pankreas Üzerine Etkileri: Vitamin E ve C'nin Rolü

Hakan Mollaoğlu\*, H. Ramazan Yılmaz\*\*, Osman Gökalp\*\*\*, İrfan Altuntaş\*\*\*\*

## Özet:

**Amaç:** Methidathion (MD) [*O,O*-dimetil *S*-(2,3-dihidro-5-metoksi-2-okso-1,3,4-thiadiazol-3-ylmethyl) fosforodithioat] tarımda en yaygın kullanılan organofosfat insektisitlerden biridir. Bu çalışmada, bir organofosfat insektisit olan MD'un ratlarda pankreas hasarına neden olup olmadığı ve vitamin E ve C kombinasyonu ile bu hasarın önlenip önlenemeyeceğinin araştırılması amaçlandı.

**Metod:** Deney grupları; kontrol grubu, MD grubu ve MD+Vitamin E ve C (MD+Vit) grubu şeklinde düzenlendi. MD ve MD+Vit grubundaki ratlara çalışmanın başında bir defa 8 mg/kg MD oral olarak verildi. MD+Vit grubunda, MD verildikten 30 dakika sonra, vitamin E 150 mg/kg dozunda i.m. ve vitamin C 200 mg/kg dozunda i.p. olarak verildi. MD uygulamasından 24 saat sonra kan örnekleri alınarak serumda amilaz ve lipaz aktiviteleri ölçüldü.

**Bulgular:** Kontrol grubu ile MD grubu karşılaştırıldığında amilaz aktivitesinde anlamlı bir fark gözlenmedi. MD+Vit grubunda kontrol ve MD gruplarına göre amilaz aktivitesinde anlamlı bir artma gözlemlendi. Kontrol grubu ile MD grubu karşılaştırıldığında, MD grubunda lipaz aktivitesinde anlamlı bir artma bulundu. MD+Vit grubunda MD grubuna göre lipaz aktivitesinde anlamlı bir azalma gözlemlendi.

**Sonuç:** MD'un pankreas hasarına neden olabileceği, vitamin E ve C kombinasyonunun ise bu hasara karşı koruyucu etki gösterebileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Methidathion, pankreas, amilaz, lipaz, vitamin E, vitamin C.

Methidathion (MD) [*O,O*-dimetil *S*-(2,3-dihidro-5-metoksi-2-okso-1,3,4-thiadiazol-3-ylmethyl) fosforodithioat] tarımda en yaygın kullanılan organofosfatlı insektisitlerden biridir. Organofosfatlı insektisitler hem çevreyi kirletirler hem de biyolojik sistemler üzerinde olumsuz etkilere neden olurlar (1,2). Genel olarak organofosfatlı insektisitler, kolin esterazı inhibe ederek etkilerini göstermelerine rağmen bazı çalışmalarda, organofosfatlı insektisitlerin karaciğer hasarına, lipid peroksidasyonuna (LPO) ve bazı enzim aktivitelerinde değişikliklere neden olduğu belirtilmiştir (3-6). Yapılan bazı çalışmalarda, vitamin E ve C kombinasyonunun toksik maddeler tarafından oluşturulan lipid peroksidasyonunu azaltabileceği ifade edilmiştir (7,8). Bu çalışmalarda vitaminler toksik madde

uygulamasından önce verilmiştir. Laboratuvarımızda daha önce yaptığımız bir çalışmada ratlarda MD'un, karaciğer hasarına neden olduğunu, LPO'nu arttırdığını ve vitamin E ve C kombinasyonunun da LPO azalttığını tespit ettik (3).

Bu çalışmamızda da;

1. MD'un pankreas hasarı ile ilgili serum enzimleri üzerine etkisini,
2. Vitamin E ve C kombinasyonunun MD toksisitesine karşı koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 20 adet Wistar Albino cinsi rat (200-230 g) kullanıldı. Deney grupları şu şekilde belirlendi: Grup 1 (n=6); Kontrol, Grup 2 (n=7); MD ve Grup 3 (n=7); MD + Vitamin E ve C kombinasyonu (MD+Vit). Çalışmanın başında MD ve MD+Vit gruplarına mısır yağında çözünmüş tek doz 8 mg/kg (LD<sub>50</sub>'nin % 25'i) MD oral olarak verildi (9). Kontrol grubuna da aynı yolla sadece mısır yağı verildi. MD+Vit grubuna MD uygulamasından 30 dk sonra  $\alpha$ -tokoferol asetat (vitamin E ; Evigen®, Aksu Farma) 150 mg/kg i.m. (7-8) ve sodyum-L-askorbat (vitamin C; Redoxon®, Roche) 200 mg/kg i.p. verildi (3,8,10,11). MD ve kontrol gruplarındaki ratlara da vitaminlerin yerine eşit miktarlarda serum fizyolojik verildi. Ratlara yukarıda ifade edilen maddeler verildikten sonra gece yarısına kadar su içmelerine izin verildi. MD uygulamasından 24

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

\*Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Isparta,

\*\*Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Isparta,

\*\*\*Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD, Isparta,

\*\*\*\*Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Isparta,

**Yazışma Adresi:** Doç. Dr. İrfan ALTUNTAŞ  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyokimya Anabilim Dalı  
32260 / ISPARTA

saat sonra ratların kalbinden eter anestezisi altında kan örnekleri alındı. Kan örnekleri santrifüje edilerek serumları ayrıldı. Amilaz ve lipaz aktiviteleri Abbott Aeroset (IL, USA) marka otoanalizör cihazı kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel analiz;

İstatistikler Windows 95-98 uyumlu SPSS® 7.5 ile yapıldı. Grupların dağılımları Non-parametrik testlerden "One-sample Kolmogorov-Smirnov Test" ile değerlendirildi. Grupların normal dağılım göstermesinden dolayı istatistiksel karşılaştırma için parametrik testlerden "One-way ANOVA" testi ve post-hoc testlerden LSD (Least significance difference) kullanıldı. Sonuçlar, ortalama±standart sapma olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 1: Serum amilaz ve lipaz enzim aktiviteleri (ortalama ± standart sapma).

	Amilaz (U/L)	Lipaz (U/L)
Kontrol	904.0 ± 176.1	16.2 ± 1.1
MD	920.7 ± 172.8	20.3 ± 2.1 <sup>a</sup>
MD + Vit	1141.4 ± 99.9 <sup>ab</sup>	14.8 ± 1.3 <sup>b</sup>

a: MD veya MD+Vit grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında  $p < 0.05$ .

b: MD+Vit grubu MD grubu ile karşılaştırıldığında  $p < 0.05$ .

## Bulgular

Serum örneklerinde amilaz ve lipaz aktiviteleri Tablo 1'de görülmektedir. Kontrol grubu ile MD grubu karşılaştırıldığında amilaz aktivitesinde anlamlı bir fark gözlenmedi. MD+Vit grubunda kontrol ve MD gruplarına göre amilaz aktivitesinde anlamlı bir artma gözlemlendi. Kontrol grubu ile MD grubu karşılaştırıldığında, MD grubunda lipaz aktivitesinde anlamlı bir artma bulundu. MD+Vit grubunda MD grubuna göre lipaz aktivitesinde anlamlı bir azalma gözlemlendi. Kontrol grubu ile MD+Vit grubu karşılaştırıldığında lipaz aktivitesinde anlamlı bir fark bulunmadı.

## Tartışma

Organofosfat insektisitler lipofilik özellikle oldukları için deriden, solunum yollarından ve gastrointestinal mukozadan geçerek hızla absorbe olurlar (2,12). Tarımda yaygın bir şekilde kullanılan organofosfatların canlı organizmalar üzerinde istenmeyen etkilere neden olduğu belirtilmiştir (13,14). Organofosfatlar, hem insanlarda hem de hayvanlarda merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, metabolik ve endokrin sistem, ürogenital sistem ve nöromusküler kavşak gibi vücuttaki fizyolojik

sistemleri etkilemektedirler (15). Laboratuvarımızda yapılan çalışmalarda da MD ve fenthion'un LPO oluşturarak karaciğer hasarına neden olduğu, vitamin E ve C kombinasyonunun ise LPO'unu azalttığı gösterilmiştir (3,16).

Yine bir çalışmada organofosfatların yüksek dozda akut pankreatit oluşturduğu gösterilmiştir (17). Tamamen spesifik olmamakla birlikte, akut pankreatit tanısında serum amilaz ve lipaz aktivitelerine bakılmaktadır (18-20). Akut pankreatitte amilaz ve lipaz aktiviteleri artmaktadır. Bu çalışmamızda da, MD grubunda kontrol grubuna göre lipaz aktivitesinde anlamlı bir artış gözlemlendi. MD grubuna göre MD+Vit grubunda ise anlamlı bir azalma bulundu. MD grubunun lipaz aktivitesindeki artış MD toksisitesine bağlı olarak gelişen pankreas hasarının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. MD+Vit grubunun lipaz aktivitesindeki azalma ise vitamin E ve C kombinasyonunun ratlarda LPO'unu azaltarak pankreas hasarını önlemesine bağlanabilir.

Çalışmamızda MD grubunun amilaz aktivitesinde az bir artış olmasına rağmen istatistiksel bir fark bulunamadı. Ancak MD+Vit grubu, hem kontrol hem de MD grubu ile karşılaştırıldığında amilaz aktivitesinde önemli bir artış gösterdi. Nonaka ve arkadaşları (20) yaptıkları çalışmada, bir askorbik asit türevinden elde edilen ve serbest radikal süpürücüsü olan CV 3611'in amilaz, lipaz ve elastaz aktivitelerini arttırdığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da MD+Vit grubundaki amilaz aktivitesi artışı vitamin C'nin amilaz aktivitesini artırmasından kaynaklanıyor olabilir.

Sonuç olarak, MD'un pankreas hasarına neden olabileceği, vitamin E ve C kombinasyonunun ise bu hasara karşı koruyucu etki gösterebileceği söylenebilir.

## The Effects of Methidathion on the Pancreas: Role of Vitamins E and C

### Abstract:

**Aim:** Methidathion (MD) [O, O-dimethyl S-(2,3-dihydro-5-methoxy-2-oxo-1,3,4-thiadiazol-3-ylmethyl) phosphorodithioate] is one of the most widely used organophosphate insecticides in agriculture. In this study, we aim to examine whether the organophosphate insecticide methidathion causes pancreas damage and, a combination of vitamins E and C prevents this damage in rats.

**Methods:** The experimental groups were as follows: Control group, MD-treated group (MD), and a group treated with MD plus vitamin E plus vitamin C (MD+Vit). The MD and MD+Vit groups were treated orally with a single dose of 8 mg/kg MD body weight

at after treatment. Vitamin E and vitamin C were injected at dose of 150 mg/kg body weight i.m. and 200 mg/kg body weight i.p., respectively, 30 min after the treatment with MD in the MD+Vit group. Blood samples were taken 24 h after the MD administration. The activities of serum enzymes were determined in each sample at 24 h.

**Results:** The results of the experiment demonstrated that amylase activity was increased significantly in the MD+Vit group compared with control group or MD group, and there was no significant difference between MD and control groups. Lipase activity was increased significantly in the MD group compared with control group, was decreased significantly in the MD+Vit group compared with MD group, and there was no significant difference between MD+Vit and control groups.

**Conclusion:** From these results, it can be concluded that MD may cause pancreas damage and, a combination of vitamins E and C may prevent damage caused by MD.

**Key words:** Methidathion, pancreas, amylase, lipase, vitamin E, vitamin C.

### Kaynaklar

1. Datta J, Gupta (Dasgupta) J, Sakar A, Sengupta D. Effects of organophosphorus insecticide phosphomidon on antioxidant defense components of human erythrocyte and plazma. Indian J Exp Biol 30:65-67, 1992.
2. Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. Anaesthesia 54:1073-1088, 1999.
3. Altuntaş İ, Delibaş N, Demirci M, Kılınç İ, Tamer N. The effects of methidathion on lipid peroxidation and some liver enzymes: role of vitamins E and C. Arch Toxicol 76:470-473, 2002a.
4. Altuntaş İ, Delibaş N, Sütçü R. The effects of organophosphate insecticide methidathion on lipid peroxidation and anti-oxidant enzymes in rat erythrocytes: role of vitamins E and C. Hum Exp Toxicol 21:681-685, 2002b.
5. Bagchi D, Bagchi M, Hassoun EA, Stohs SJ. In vitro and in vivo generation of reactive oxygen species, DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides. Toxicology 104:129-140, 1995.
6. Gupta (Dasgupta) J, Datta J, Sarkar A, Sengupta D. Effect of malathion on antioxidant defense system in human fetus—an in vitro study. Indian J Exp Biol 30:352-354, 1992.
7. Gültekin F, Öztürk M, Akdoğan M. The effect of organophosphate insecticide chlorpyrifos-ethyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes (in vitro). Arch Toxicol 74:533-538, 2000.
8. Appenroth D, Frög S, Kersten L, Splinter FK, Winnefelt K. Protective effects of vitamin E and C on cisplatin nephrotoxicity in developing rats. Arch Toxicol 71:677-683, 1997.
9. Gaines TB, Linder RE. Acute toxicity of pesticides in adult and weanling rats. Fundam Appl Toxicol 7:299-308, 1986.
10. Khan PK, Sinha SP. Antimutagenic efficacy of higher doses of vitamin C. Mutat Res 298:157-161, 1993.
11. Khan PK, Sinha SP. Vitamin C mediated amelioration of pesticide genotoxicity in murine spermatocytes. Cytobios 80:199-204, 1994.
12. Zenzian RP. Pesticide residue on/in the washed skin and its potential contribution to dermal toxicity. J Appl Toxicol 23:121-136, 2003.
13. Dabrowski S, Hanke W, Polanska K, Makowiec-Dabrowska T, Sobala W. Pesticide exposure and birthweight: an epidemiological study in Central Poland. Int J Occup Med Environ Health 16:31-9, 2003.
14. Lotti M. Promotion of organophosphate induced delayed polyneuropathy by certain esterase inhibitors. Toxicology 181-182:245-8, 2002.
15. Karalliadde L, Senanayake N. Organophosphorus insecticide poisoning. J Int Fed Clin Chem 11:1-9, 1999.
16. Altuntaş İ, Delibaş N. The effects of fenthion on lipid peroxidation and some liver enzymes: The possible protective role vitamins E and C. Turk J Med Sci 32:293-297, 2002c.
17. Hsiao CT, Yang CC, Deng JF, Bullard MJ, Liaw SJ. Acute pancreatitis following organophosphate intoxication. J Toxicol Clin Toxicol 34:343-347, 1996.
18. Peralta J, Reides C, Garcia S, Liesuy S, Pargament G, Carreras MC, Catz S, Poderoso JJ. Oxidative stress in rodent closed duodenal loop pancreatitis. Int J Pancreatol 19(1):61-9, 1996.
19. Takacs T, Czako L, Jarmay K, Hegyi P, Pozsar J, Marosi E, Pap A, Lonovics J. Time-course changes in pancreatic laboratory and morphologic parameters in two different acute pancreatitis models in rats. Acta Med Hung 50(1-2):117-30, 1994.
20. Nonaka A, Manabe T, Tobe T. Effect of a new synthetic ascorbic acid derivative as a free radical scavenger on the development of acute pancreatitis in mice. Gut 32(5):528-532, 1991.