

## SD랫드에서 다이아지논의 경구노출에 의한 급성 혈액독성

박상정<sup>1</sup> · 김수현<sup>2</sup> · 김선겸<sup>2</sup> · 이상인<sup>1</sup> · 박연기<sup>3</sup> · 유아선<sup>3</sup> · 정상희<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>호서대학교 생명보건대학 임상병리학과, <sup>2</sup>호서대학교 바이오의과학연구소,  
<sup>3</sup>농촌진흥청 국립농업과학원 농산물안전성부 화학물질안전과

## Acute Hematotoxicity Induced by Single Oral Exposure to Diazinon in SD Rats

Sang-Jung Park<sup>1</sup>, Su-Hyeon Kim<sup>2</sup>, Seon-Kyeom Kim<sup>2</sup>, Sang-In Lee<sup>1</sup>, Yeon-Ki Park<sup>3</sup>,  
Are-Sun You<sup>3</sup> and Sang-Hee Jeong<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedical Laboratory Science, Hoseo University, Asan 31499, Korea

<sup>2</sup>Biomedical Science Institute, Hoseo University, Asan 31499, Korea

<sup>3</sup>Chemical Safety Division, Department of Agro-food Safety and Crop Protection, National Institute of Agricultural Sciences, RDA, Wanju 55365, Korea

(Received on September 2, 2019. Revised on September 17, 2019. Accepted on September 20, 2019)

**Abstract** Diazinon (DZN), a representative organophosphorus pesticide, is produced more than 500 tons per year in Korea and induces neurotoxicity by inhibition of acetylcholine esterase. However, information of hematotoxicity is limited. To investigate the effect of single exposure of DZN on blood cells and composition, a single oral dose with DZN 15 and 150 mg/kg bw was treated to 8 weeks old SD male rats, and then whole blood and urine were collected at 1, 4, 8 and 24 hours after administration. For collected blood samples at each time, red blood cell counts, white blood cell counts, hematocrit and hemoglobin were tested and microscopic examination of stained blood cells was performed. And for collected urine at each time, the occult blood, white blood cells and etc. were screened. As a result, red blood cell counts and hemoglobin increased slightly at 4 hours by both doses of DZN, and hematocrit was significantly increased at 4 hours by DZN 150 mg/kg bw. Total leukocyte counts were not significantly changed. However, neutrophils were decreased at 1 hour by DZN 15 mg/kg bw, also at 1 and 8 hours decreased after administration of DZN 150 mg/kg bw. Lymphocytes were significantly increased at 8 hours by DZN 150 mg/kg bw. MCV were significantly increased at 1 hour by DZN both doses and then recovered. MCH were slightly but significantly increased by DZN 150 mg/kg bw at 1 hour. Microscopic examination showed that DZN induced abnormal white blood cells and leukocyte positive reaction was observed in urine from 1 hour to 24 hours. In conclusion, DZN induces hematological toxicity such as neutropenia, abnormal leukocyte appearance and detection of leukocytes in urine by single oral exposure in rats, which indicates immunity weakness and consequently vulnerability to infection.

**Key words** Diazinon, Acute toxicity, Hematotoxicity, Neutrophils

## 서론

2018년 기준 국내 농가의 총 경지면적은 2017년 대비 1.6% 감소하였으나(Statistics Korea., 2018), 농약의 사용량

은 2017년 기준 농지 1 ha당 12.2 kg으로 2016년 11.8 kg보다 3.4% 증가하였으며, 지속적으로 증가하는 추세이다(Kim et al., 2019). 이에 따라 농약 사용에 의한 식품소비자 및 농작업자 안전성 확보에 대한 요구가 증가하고 있다.

다이아지논(Diazinon, DZN)은 국내에서 연간 500톤 이상 생산되고 있는 대표적인 유기인계 농약으로 벼, 배추, 사과 등의 재배 시 살충제로서 사용되고 있으며, 최근에는 가정

\*Corresponding author  
E-mail: jeongsh@hoseo.edu

에서도 훈증제의 형태로서 그 사용량이 증가하고 있다(Ryu and Oh, 2002; Wang et al., 2002).

DZN은 아세틸콜린에스테라제(Acetylcholinesterase, AChE)를 억제하여 신경 시냅스 간극에 아세틸콜린(Acetylcholine, ACh)이 축적되어 신경흥분을 유발한다(Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2008). European Commission에서는 DZN의 인체 일일섭취허용량(Acceptable Daily Intake, ADI)과 농작업자노출허용량(Acceptable Operator Exposure Level, AOEL)을 설정하였는데, 개에 대한 90일 및 1년 반복독성시험에서의 ChE 억제를 근거로 NOAEL 0.02 mg/kg bw/day를 설정하였으며, 여기에 SF (Safety Factor) 100을 적용하여 ADI를 0.0002 mg/kg bw/day로 설정하였고, 랫드 급성 신경독성시험에서의 적혈구 아세틸콜린에스테라제 억제를 근거로 하여 NOAEL 2.5 mg/kg bw/day와 SF 100을 적용하여 급성독성참고치(Acute Reference Dose, ARfD)를 0.025 mg/kg bw으로 설정하였다(European Commission., 2009).

최근에는 AChE 억제를 유발하는 살충제가 급성 림프구성 백혈병, 급성 및 만성 골수성 백혈병의 발생과 관련이 있으며, 이는 인체골수암세포(K562 세포)에서 0.1  $\mu$ M 유기인산염 다이아지논에 대해 p53과 PTEN 등 종양억제유전자의 과메틸화 유발에 기인하는 것으로 보고된 바 있다(Choi et al., 2016).

또한 DZN을 6개월령 토끼에 개체당 6 또는 30 mg/L의 용량으로 10일간 투여 후 0, 1, 3, 7, 15 및 21일째에 혈액을 채취하여 검사한 결과 적혈구, 혈장 총단백치, 헤모글로빈이 유의하게 감소하였으며, 콜레스테롤 및 마이크로솜 단백질은 증가하였고, 간에서 글리코겐 함량, 상대 간중량 및 cytochrome P-450이 모두 감소하였으며, AChE활성은 뇌조직 및 간세포에서 억제되었지만, 신장 사구체 세포에서는 점차 증가하는 양상을 보이는 것으로 보고되었다(Yehia et al., 2007).

또한 수컷 SD 랫드에 8주간 DZN 10, 15, 30 mg/kg bw/day를 경구투여시 신장손상이 유발되어 혈액요소질소 및 혈청 크레아티닌이 급격히 증가하며, 이는 신장 글루타티온 감소 및 글루타티온 대사체를 포함하는 항산화 효소의 활성 저하 등 산화적 스트레스와 관련성이 높은 것으로 보고된 바 있다(Muhammad and Mohammad, 2010).

농약은 농작업자에게 단기간의 피부 접촉, 흡입에 의해 급성건강영향 유발 가능성이 높으나 국내에는 아직 농작업자에 대한 급성 노출허용량에 대한 평가가 이루어지지 않고 있으며, 검사항목 및 판정기준도 명확하지 않은 실정이다. 유럽, 미국 등에서는 농약에 대한 급성노출 즉, 단회 또는 24시간 이내의 노출에 의해 혈액세포 형태 또는 조성의 이상, 신경행동이상, 태아 발육이상 및 신장독성 등이 유발될 수 있는 것으로 보고되어 있다(Solecki et al., 2005). 이러한

농약노출에 의한 급성건강영향을 예방하기 위하여 농약의 안전성 평가 시 급성독성을 포함하여 평가하고 있으며, 이러한 급성건강영향에 근거하여 급성노출에 대한 식품소비자의 인체안전기준으로 급성독성참고치와 농작업자안전기준으로 급성 농작업자노출허용량(Acute Acceptable Operator Exposure Level, aAOEL)을 설정하여 관리하고 있다(European Commission., 2017).

본 연구에서는 국내 다량 사용되는 대표적인 유기인제 농약인 DZN을 대상으로 랫드에 단회 경구투여한 후 혈액학적 변화를 조사하여 농약의 단기노출에 의한 급성 건강영향을 확인하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 시험물질

DZN은 표준물질 등급(PESTANAL<sup>®</sup>, MERCK 45428)의 물질을 사용하였다.

### 시험물질 조제

DZN 15 g을 증류수 100 mL에 넣고 1일간 교반을 통해 완전 용해하여 150 mg/mL 용액을 조제하였으며, 이를 증류수로 10배씩 희석하여 15 mg/mL 용액과 1.5 mg/mL 용액을 조제하였고 이들을 시험용액으로 하였다.

### 실험동물 및 사육방법

본 시험에서는 8주령의 수컷 SD 랫드(Samtako, Korea)를 사용하였으며, 호서대학교 안전성평가센터에서 온도 22±3°C, 상대습도 50±20%, 환기횟수 10~15회/시간, 조명주기 12시간 및 조도 150~300 Lux의 환경조건으로 설정된 청정동물 사육실에서 사육하였다(IRB NO. HUACUC-17-63(1)).

### DZN 투여 및 시료 채취

DZN의 투여용량은 DZN의 반수치사량(LD<sub>50</sub>, 1,500 mg/kg bw)의 1/10(150 mg/kg bw)과 1/100(15 mg/kg bw)로 설정하고, 존테를 사용하여 kg당 10 mL를 위 내에 직접 단회 강제경구투여 하였다. 투여 후 1시간, 4시간, 8시간 및 24시간 후에 이산화탄소 마취 후 복대 동맥에서 혈액을 채취하였고, 방광에서 뇨를 채취하였다.

### 혈액 분석

혈액 분석을 위하여 채취한 혈액 검체는 ADVIA 2120i (Siemens, Germany)를 활용하여 complete blood count (CBC) 항목으로서 RBC count, WBC count and differential count, hematocrit (Hct), mean cell volume (MCV), mean cell hemoglobin (MCH), mean cell hemoglobin concentration (MCHC), RBC distribution width (RDW) 및 hemoglobin

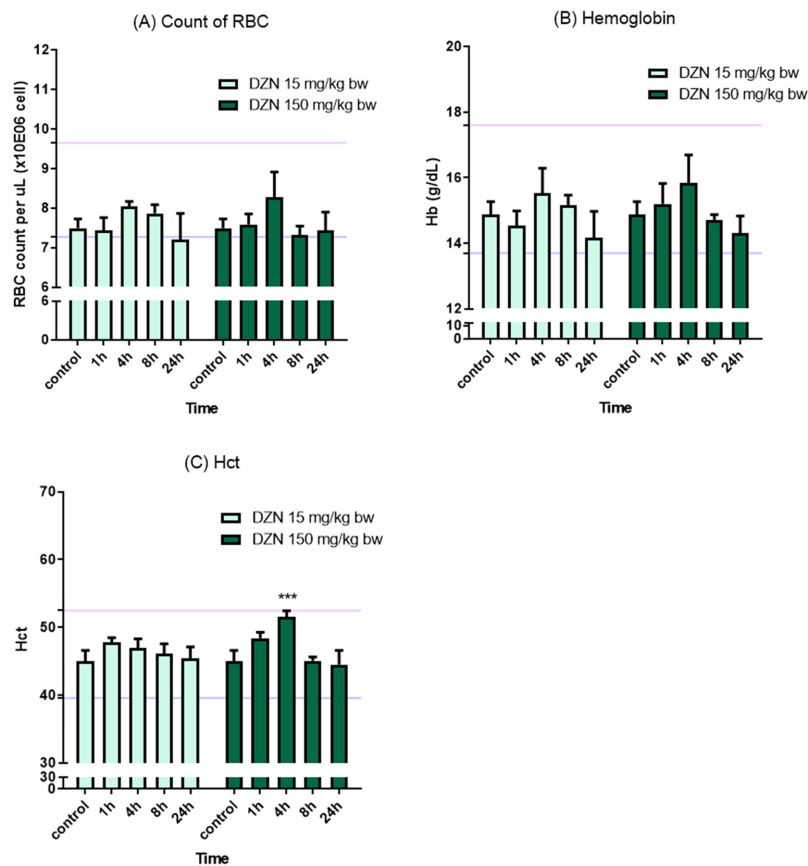
(Hb)을 측정하였다. 채취한 검체는 모두 혈액도말을 실시하였으며 Wright 염색시약(Asan pharmaceutical, Korea)을 이

용하여 염색한 후 현미경으로 검경하여 적혈구 및 백혈구의 형태를 관찰하고, 백혈구의 분포 정도를 확인하였다.

**Table 1.** Changes of hematological values induce by single exposure to DZN in male SD rat

Item	Control	DZN 15 mg/kg bw				DZN 150 mg/kg bw			
		1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr
RBC ( $\times 10^{12}/L$ )	7.49 $\pm$ 0.24	7.43 $\pm$ 0.34	8.03 $\pm$ 0.13	7.59 $\pm$ 0.36	7.32 $\pm$ 0.53	7.59 $\pm$ 0.27	8.27 $\pm$ 0.64	7.32 $\pm$ 0.23	7.44 $\pm$ 0.46
Hb (g/dL)	14.87 $\pm$ 0.40	14.87 $\pm$ 0.61	15.68 $\pm$ 0.74	14.93 $\pm$ 0.34	14.23 $\pm$ 0.61	15.20 $\pm$ 0.62	15.83 $\pm$ 0.86	14.70 $\pm$ 0.17	14.30 $\pm$ 0.53
Hct (%)	45.03 $\pm$ 1.59	48.08 $\pm$ 0.80	49.27 $\pm$ 2.68	45.63 $\pm$ 1.13	44.97 $\pm$ 1.78	48.40 $\pm$ 0.89	51.53 $\pm$ 0.91***	45.10 $\pm$ 0.56	44.53 $\pm$ 2.07
MCV (fL)	60.10 $\pm$ 0.44	63.23 $\pm$ 1.06**	58.60 $\pm$ 0.60	58.67 $\pm$ 0.32	61.90 $\pm$ 2.14*	62.23 $\pm$ 1.27*	59.23 $\pm$ 1.27	59.93 $\pm$ 0.96	59.00 $\pm$ 0.69
MCH (pg)	19.07 $\pm$ 0.51	19.57 $\pm$ 0.32	19.47 $\pm$ 0.67	19.30 $\pm$ 0.26	19.43 $\pm$ 0.35	20.03 $\pm$ 0.38*	19.07 $\pm$ 0.32	20.00 $\pm$ 0.56	19.23 $\pm$ 0.46
MCHC (g/dL)	31.80 $\pm$ 0.95	30.93 $\pm$ 0.15	33.07 $\pm$ 1.33	32.87 $\pm$ 0.40	31.83 $\pm$ 0.32	31.37 $\pm$ 0.67	32.13 $\pm$ 0.45	32.40 $\pm$ 0.75	32.17 $\pm$ 0.75
RDW (%)	11.27 $\pm$ 0.25	11.17 $\pm$ 0.21	10.83 $\pm$ 0.12	11.60 $\pm$ 0.87	11.57 $\pm$ 0.57	11.33 $\pm$ 0.32	11.07 $\pm$ 0.59	11.30 $\pm$ 0.30	11.53 $\pm$ 0.40
WBC ( $\times 10^9/L$ )	5.44 $\pm$ 0.60	5.01 $\pm$ 0.81	4.91 $\pm$ 0.71	5.60 $\pm$ 1.40	4.56 $\pm$ 0.61	4.51 $\pm$ 0.57	4.39 $\pm$ 0.46	5.46 $\pm$ 2.12*	4.34 $\pm$ 0.88
Lymph ( $\times 10^9/L$ )	4.25 $\pm$ 0.62	3.98 $\pm$ 0.97	4.28 $\pm$ 0.87	5.63 $\pm$ 0.80	3.72 $\pm$ 0.47	3.81 $\pm$ 0.56	3.66 $\pm$ 0.80	6.20 $\pm$ 0.68*	3.58 $\pm$ 0.59
Neutrophil ( $\times 10^9/L$ )	0.97 $\pm$ 0.30	0.59 $\pm$ 0.15	0.52 $\pm$ 0.21*	0.46 $\pm$ 0.14	0.58 $\pm$ 0.15	0.51 $\pm$ 0.05*	0.55 $\pm$ 0.33	0.41 $\pm$ 0.10*	0.56 $\pm$ 0.22

\*, \*\*, \*\*\*: significant changes compared to control at  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ , respectively.



**Fig. 1.** Changes of RBC counts, hemoglobin and HCT by single exposure to DZN in male SD Rat.

Lines presented on graph are historical range of each parameters.

\*\*\*: significant changes compared to control at  $p < 0.001$ .

뇨 분석

방광을 통하여 또는 대사케이지를 사용하여 소변을 채취 하였으며, Siemens사의 Multistix 10 SG를 이용하여 랫드의 소변에서 leukocyte, nitrite, urobilinogen, protein, pH, blood, S.G (비중), keton body, bilirubin 및 glucose를 검사 하였다.

통계 분석

검사치는 통계프로그램(Prism 7.0, Graphpad, USA)를 활용하여 two way analysis of variance test (ANOVA)를 이용하여 분석하였으며 p<0.05 인 경우 통계적으로 유의성이 있는 것으로 나타났다.

결과 및 고찰

혈액학적 수치의 변화

적혈구 분획 변화

DZN은 여러 연구에서 적혈구의 산화적 스트레스를 증가

시키며, 용혈을 유발한다고 보고하고 있다(Fulton and Key, 2001). 본 연구에서 총 적혈구의 수치는 DZN 15, 150 mg/kg bw에 의해 유의할만한 변화가 없었으나 4시간째 약간 증가하는 경향을 보였다. Hb수치는 15 mg/kg bw 투여 후 초기 1시간에서 8시간까지는 증가하는 양상을 나타내며, DZN 150 mg/kg bw은 단회 투여 후 4시간째 증가하는 양상을 보였다(Table 1, Fig. 1).

Hct의 경우는 150 mg/kg bw의 DZN 처리 시 약물투여 후 1시간에서 4시간까지는 증가하는 양상을 보였다. 그러나 8시간 이후에는 회복되는 것을 확인할 수 있었다(Table 1, Fig. 1). 이처럼 Hct가 일시적으로 상승한 이유로는 DZN에 의한 적혈구의 산화적 스트레스 증가로 인하여 산소 운반능력이 감소하고, 이를 보상하기 위하여 적혈구의 용적과 Hb가 상대적으로 증가한 것으로 추측된다. MCV는 15, 150 mg/kg bw에 의해 투여 후 1시간째 유의하게 증가하였으나, 이후 회복하였으며, MCH는 150 mg/kg bw 투여 후 1시간째 미약하나 유의하게 증가하였다(Table 1, Fig. 2).

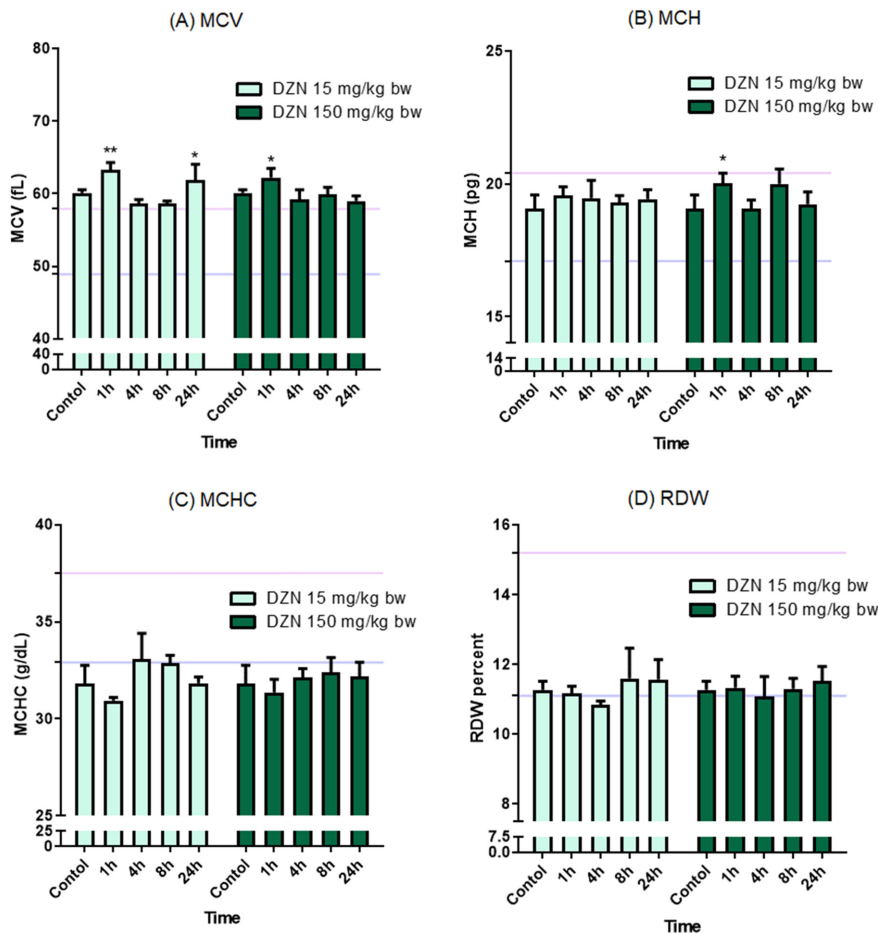
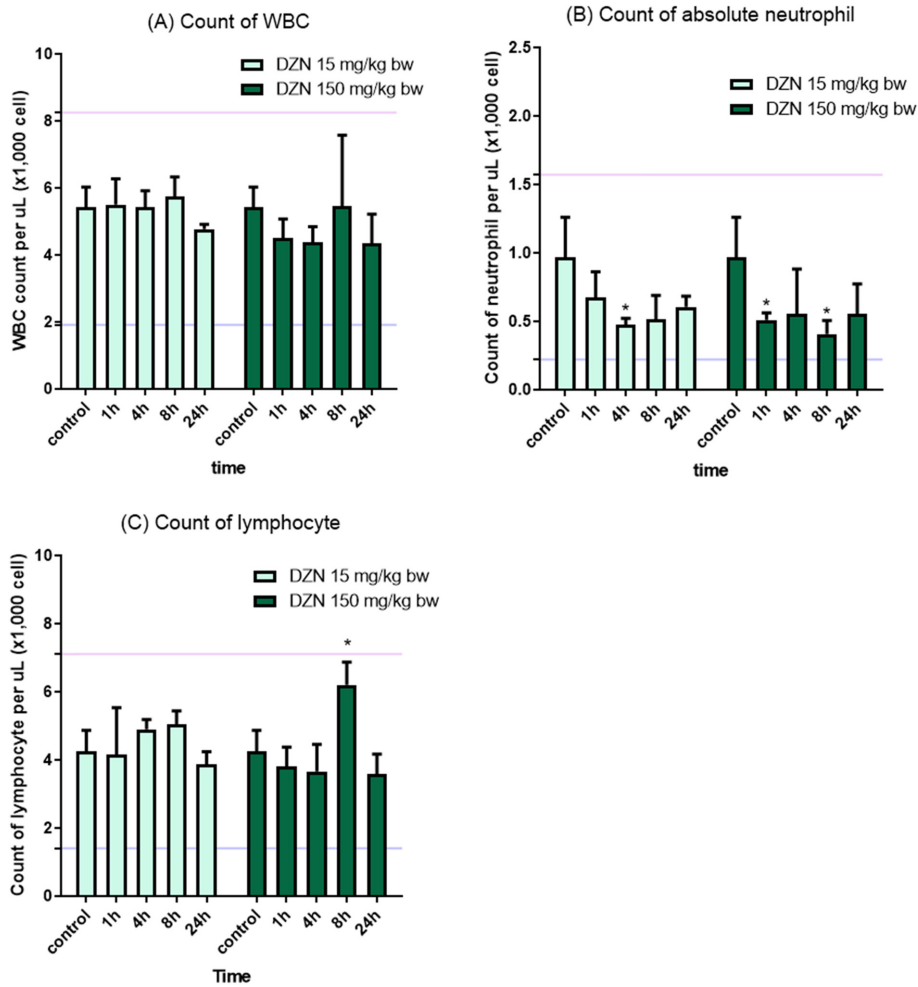


Fig. 2. Changes of MCV, MCH, MCHC and RDW by single exposure to DZN in male SD Rat. Lines presented on graph are historical range of each parameters. \*, \*\*: significant changes compared to control at p<0.05 and p<0.01, respectively.



**Fig. 3.** Changes of WBC parameters by single exposure to DZN in male SD Rat. Lines presented on graph are historical range of each parameters. \*: significant changes compared to control at p<0.05.

**백혈구 분획 변화**

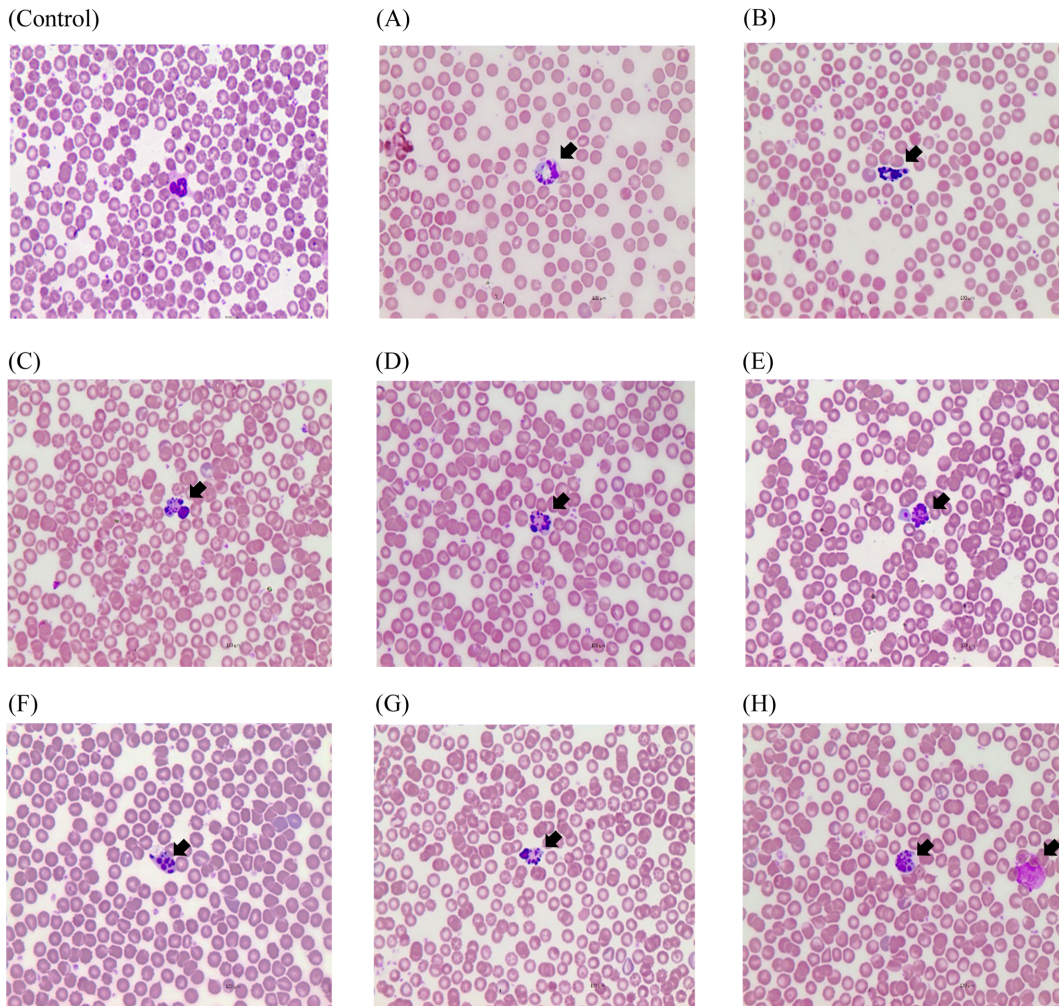
DZN에 의하여 전체 백혈구 숫자의 변화 양상은 뚜렷하게 나타나지 않았으며, 백혈구 분획별 변화에 있어서는 호중구와 림프구 외에는 차이가 없었다(Table 1, Fig. 3). 호중구수는 DZN 15 mg/kg bw을 처리 했을 때, 4시간째 51%까지 유의하게 감소하였으며, 24시간 후에도 38% 정도 감소한 상태를 유지하였다. DZN 150 mg/kg bw을 처리 했을 경우에는 DZN처리 1시간 이후에 급격하게 감소하여 24시간이 지난 후에도 호중구수가 감소 양상을 보였다(Table 1, Fig. 3). 림프구수는 DZN 150 mg/kg bw 투여군에서 8시간째에 유의하게 증가한 것 외에는 큰 변화가 없었다(Table 1, Fig. 3). 랫드는 사람과 달리 림프구가 전체 백혈구 중 약 80% 차지하고, 호중구의 비율은 약 10% 정도이기 때문에(Bailly and Duprat, 1990) 호중구의 감소가 전체적인 백혈구 숫자에 미치는 영향은 적다. 이러한 이유로 DZN에 의해 총백혈구수는 크게 영향을 받지 않는 것으로 분석되었다.

호중구는 피라졸론 및 항류마티즘약 등 항염증제에 의해 호중구감소증이나 무과립구증의 증상을 보이는 것으로 보고되고 있다(Theml et al., 2004). 또한, 사람의 경우 총백혈구 중 호중구의 비율이 약 50% 이상 차지하며, 호중구수가  $0.5 \sim 1.0 \times 10^9/L$  미만일 경우 발열을 동반한 감염위험성이 있고,  $0.5 \times 10^9/L$  미만일 경우 심각한 감염성 합병증이 발생할 가능성이 높다고 보고되고 있다(Park, 2010).

본 연구에서는 DZN 15, 150 mg/kg bw 투여에 의해 호중구수가 약 50% 정도 감소하였으며, 이로써 감염에 취약하게 될 수도 있다고 사료된다. 그러나 본 연구에 사용된 DZN 15, 150 mg/kg bw가 실제 인체에서 노출될 가능성은 낮은 바, DZN의 실제상황에서의 인체노출의 영향에 관한 연구가 추가적으로 이루어질 필요가 있다.

**혈구 염색상 변화**

DZN 투여 후 각 시간대별 혈액을 채취하여 도말염색 후



**Fig. 4.** Atypical WBC found by single treatment of 15 and 150 mg/kg bw in blood of male SD rats. Blood smear was performed with EDTA-treated blood samples. After Wright staining, smear was observed by microscope (×800).

(A), (B), (C) and (D): 1 hr, 4 hr, 8 hr and 24 hr after 15 mg/kg bw DZN administration, respectively.

(E), (F), (G) and (H): 1 hr, 4 hr, 8 hr and 24 hr after 150 mg/kg bw DZN administration, respectively.

현미경검사를 실시한 결과 DZN에 의해 투여 후 1시간째부터 용량의존적으로 비정형백혈구 출현이 증가함이 확인되었다(Fig. 4). 즉, DZN에 노출될 경우 인체 호중구수 감소와 함께 백혈구의 형태 변형을 유발하는 것으로 확인되었다.

다분엽 호중구(Hypersegmented neutrophils)는 비타민 B12나 엽산부족에 의한 대적혈구성 빈혈시 흔히 나타나며, 세포독성 및 항대사물질 처치시에도 나타난다(Singh et al., 2017). 호중구는 비특이성 면역기능을 가지며 세포침입시 탐식작용에 의해 감염을 방지한다. DZN은 무지개송어에서 초기에는 호중구를 증가시키나 바로 감소시킴이 보고된 바 있다(Tayfun and Mevlut, 2018).

이를 통하여 DZN은 호중구수를 감소 할 뿐 아니라 호중구의 형태를 변화하여 인체 내 면역 작용을 일시적으로 약화시킬 수 있는 것으로 판단되었다.

**요 스크리닝 변화**

대사케이지 또는 방광에서 채취한 소변으로 요 스크리닝 검사를 수행한 결과 nitrite, urobilinogen, protein, pH, blood, S.G, keton body, bilirubin 및 glucose는 대조군에 비하여 의미있는 변화는 관찰되지 않았다. 그러나 백혈구는 대조군에 비하여 투여군 모두에서 증가하였는데(Table 2), 측정 항목 중 nitrate의 유의한 변화가 없었으므로 백혈구의 검출이 세균감염에 의한 변화는 아닌것으로 추정되었다. 즉, 이러한 변화는 DZN에 의해 소변을 통한 백혈구 배출이 증가하는 것으로, 뇨 현미경 검경 및 신장조직 검사를 통해 염증 반응에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구는 잔류농산물 섭취 또는 농작업자 농약 살포에 의해 DZN에 일시적으로 노출되는 경우 혈액에 미치는 영향을 확인하고자 시행되었다. DZN은 75 mg/kg bw의 용량

**Table 2.** Results of urine screening tests after single exposure by DZN in male SD rat

Item	Control	DZN 15 mg/kg bw			DZN 150 mg/kg bw		
		4 hr	8 hr	24 hr	4 hr	8 hr	24 hr
Leukocyte <sup>a)</sup>	0.6±0.8	2.8±0.4***	3.0±0.0***	2.6±0.5***	2.8±0.0***	2.4±0.4***	2.4±0.5***
Nitrite <sup>a)</sup>	0	0.2±0.5	0.2±0.4	0	0	0	0.4±0.4
Urobilinogen <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0	0
Protein <sup>a)</sup>	1.2±1.2	2.2±1.0	1±1.3	0.2±0.4	1.8±0.7	0.2±0.4	1.2±0.7
pH	7.3±0.7	7.5±0.6	6.3±0.6	7.7±0.6	7.8±0.2	6.9±0.7	7.8±0.6
Blood <sup>a)</sup>	1.8±1.2	1.0±1.3	2.6±0.5	1.4±1.2	0.6±0.8	0	0
S.G.	1.033±0.035	1.012 ± 0.002	1.008±0.004	1.014±0.005	1.009±0.007	1.01±0.008	1.013±0.004
Keton body <sup>a)</sup>	0.4±0.5	0	0	0.4±0.5	0.2±0.4	0.6±0.8	0
Bilirubin <sup>a)</sup>	0	0.4±0.5	0.2±0.4	0	0.4±0.5	0.2±0.4	0.8±0.7
Glucose <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0	0

<sup>a)</sup> In the display item, the stage of the test strip change positively was set to 3 stages, and scores were taken for each stage, and the average value was taken.

\*\*\*: significant changes compared to control at p<0.001.

으로 28일간 albino wistar 랫드에 경구투여시 혈장 포도당과 테스토스테론 수치가 증가하며 RBC, Hb, Hct가 감소하고 빈혈이 유발되는 등의 혈액독성이 유발된다고 보고된 바 있으나(Alahyary et al., 2008), 급성 노출에 따른 혈액학적 영향은 보고된 바 없다.

본 연구에서는 DZN에 단회 경구 노출시 호중구 세포 수가 감소하며 비정상적 백혈구가 생성됨을 확인하였으며, 이로써 DZN에 대한 일시적 노출로 인해 면역 약화 및 감염에 취약하게 되어 2차 질병에 노출될 가능성이 있음을 알 수 있었다.

## 감사의 글

본 연구는 농촌진흥청 국립농업과학원 농업과학기술 연구개발사업(과제번호: PJ 0128352017)의 지원에 의해 이루어진 것입니다.

## Literature cited

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2008) Toxicological profile for diazinon. U.S. Department of health and human services, public health service.
- Alahyary, P., M. I. Poor, F. F. Azarbaijani and V. Nejati (2008) The potential toxicity of diazinon on physiological factors in male rat. *Pak J Biol Sci.* 11(1):127-130.
- Bailey, Y. and P. Duprat (1990) Normal blood cell values, rat. Hemopoietic system, Springer, Berlin, pp. 27-38.
- Choi, J., A. Polcher and A. Joas (2016) Systematic literature review on Parkinson's disease and Childhood Leukaemia and mode of actions for pesticides. 2016:EN-955; 81545, Munich, Germany, pp. 132-134.

European Commission (2009) Diazinon. <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.detail&language=EN&selectedID=1208>.

European Commission (2017) Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products. Commission guidance document.

Fulton, M. H. and P. B. Key (2001) Acetylcholinesterase inhibition in estuarine fish and invertebrates as an indicator of organophosphorus insecticide exposure and effects. *Environ. Toxicol. Chem.* 20(1):37-45.

Kim, M. H., C. H. Kim and D. K. Park (2019) Korean agriculture in the world based on statistics. Korea rural economic institute, pp.133.

Muhammad, D. S. and L. Mohammad (2010) Diazinon-induced oxidative stress and renal dysfunction in rats. 48(12):3345-3353.

Park, S. K. (2010) An interpretation on abnormal finding of CVC. *The Korean journal of medicine: Vol. 78, No. 5.*

Singh, I., A. Weston, A. Kundur and G. Dobie (2017) Introduction, Haematology case studies with blood cell morphology and pathophysiology, 1<sup>st</sup> edition, Academic press, London, pp. 1-8.

Solecki R., L. Davies, V. Dellarco, I. Dewhurst, M. Raaij and A. Tritscher (2005) Guidance on setting of acute reference dose (ARfD) for pesticides. *Food and Chemical Toxicology* 43(11):1569-1593.

Ryu, S. P. and Y. K. Oh (2002) The study for photodegradation of diazinon using TiO<sub>2</sub> photocatalyst. *Korean J. Environmental Sciences Society.* 9(2):151-152.

Statistics Korea (2018) Agricultural area survey. [http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=101&tblId=DT\\_1EB001&conn\\_path=I2](http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=101&tblId=DT_1EB001&conn_path=I2)

Tayfun, K. and A. Mevlut (2018) Determination of diazinon effects on some haematological parameters in rainbow trout, *oncorhynchus mykiss*. *Indian Journal of Animal Research*. 413-415.

Theml, H., H. Diem and T. Haferach (2004) *Color Atlas of Hematology* 2nd edition. Thieme. pp.86.

Wang, Q. and A. T. Lemley (2002) Oxidation of diazinon by anodic fenton treatment, *Water Res.*, 36(13):3237-3244.

Yehia, M. A., S. G. El-Banna and A. B. Okab (2007) Diazinon toxicity affects histophysiological and biochemical parameters in rabbits. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 59(3-4):215-225.

## SD랫드에서 다이아지논의 경구노출에 의한 급성 혈액독성

박상정<sup>1</sup> · 김수현<sup>2</sup> · 김선겸<sup>2</sup> · 이상인<sup>1</sup> · 박연기<sup>3</sup> · 유아선<sup>3</sup> · 정상희<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>호서대학교 생명보건대학 임상병리학과, <sup>2</sup>호서대학교 바이오의과학연구소,  
<sup>3</sup>농촌진흥청 국립농업과학원 농산물안전성부 화학물질안전과

**요 약** 다이아지논(Diazinon, DZN)은 대표적인 유기인계 살충제로, 국내에서 연간 500톤 이상 생산되며 신경독성 등을 유발하는 것으로 알려져 있으나 혈액독성에 대한 정보는 부족한 실정이다. 본 연구에서는 DZN 단회노출이 혈액세포 및 조성에 미치는 영향을 알아보기로 8주령 SD랫드에 15, 150 mg/kg bw의 용량으로 단회 강제 경구투여 후 1시간, 4시간, 8시간 및 24시간 후에 혈액 및 뇨를 채취하여 혈액 중 적혈구수, 백혈구수, 헤마토크리트수치, 헤모글로빈 및 백혈구분획 검사와 혈액세포에 대한 현미경 검사를 실시하고, 뇨에 대하여 잠혈, 백혈구수 등에 대한 스크리닝을 실시하였다. 그 결과 무처치군의 혈액에 비하여 DZN 15, 150 mg/kg bw에 의해 적혈구수와 헤모글로빈이 4시간째에 약하게 증가하는 경향이었으며, 헤마토크리트수치는 DZN 150 mg/kg bw에 의해 4시간째에 유의하게 증가하였다. 총백혈구수는 DZN 15 및 150 mg/kg bw 투여시 유의한 변화는 없었으나, 호중구수가 DZN 15 mg/kg bw 투여 후 4시간째에 유의하게 감소하였으며, DZN 150 mg/kg bw 투여 후 1시간 및 8시간째에 유의하게 감소하였다. 림프구는 DZN 150 mg/kg bw 투여시 8시간째에 유의하게 증가하였다. MCV는 15, 150 mg/kg bw에 의해 투여 후 1시간째 유의하게 증가하였으나 이후 회복하는 경향이였다. MCH는 150 mg/kg bw 투여 후 1시간째 미약하나 유의하게 증가하였다. 혈액세포에 대한 현미경적 검사 결과 혈구에서 DZN 15, 150 mg/kg bw 투여 후 1시간부터 24시간째까지 지속적으로 이상백혈구 출현율이 증가하였으며, 뇨에서는 백혈구 양성반응이 확인되었다. 결론적으로 DZN은 랫드에 단회 경구투여시 호중구의 감소와 이상백혈구 출현 및 뇨중 백혈구가 검출되는 등의 혈액독성이 유발되며, 이로써 DZN 급성노출시 면역기능이 약화될 수 있고, 감염에 취약하게 되어 2차 질병에 노출될 수 있을 것으로 판단되었다.

**색인어** 다이아지논, 급성독성, 농약, 혈액독성, 호중구