RATLARIN İNCE BAĞIRSAKLARI ÜZERİNE METİL PARATHİONUN ETKİSİ VE VİTAMİN C VE E'NİN KORUYUCU ROLÜ

Kevser KAHRAMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOLOJİ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

EYLÜL 2006
ANKARA

KEVSER KAHRAMAN tarafından hazırlanan RATLARIN İNCE BAĞIRSAKLARI ÜZERİNE METİL PARATHİONUN ETKİSİ VE VİTAMİN C VE E'NİN KORUYUCU ROLÜ adlı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Yrd. Doç. Dr. Selami CANDAN

Tez Yöneticisi

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof.Dr. Zekiye SULUDERE

Üye : Doç.Dr. Yusuf KALENDER

Üye : Doç.Dr. Reyhan ÇOLAK

Üye : Doç.Dr. Nursel GÜL

Üye : Yrd.Doç.Dr. Selami CANDAN

Tarih : 22. 09. 2006

Bu tez Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygundur.

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Kevser KAHRAMAN

RATLARIN İNCE BAĞIRSAKLARI ÜZERİNE METİL PARATHİONUN ETKİSİ VE VİTAMİN C VE E'NİN KORUYUCU ROLÜ

(Yüksek Lisans Tezi)

Kevser KAHRAMAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Eylül 2006

ÖZET

Organofosfatlı bir insektisit olan metil parathion zirai mücadelede sıklıkla kullanılmakta ve zehirlenmelere neden olmaktadır. Bu çalışmada, metil parathion (0,28 mg/kg gün), vitamin C (200 mg/kg gün) + vitamin E (200 mg/kg gün), vitamin C (200 mg/kg gün) + vitamin E (200 mg/kg gün) + metil parathion (0,28 mg/kg gün) erkek ratlara gavaj yoluyla verilmiştir. Muameleden 24 saat, 4 hafta ve 7 hafta sonra ratların vücut ağırlıkları tartılmış, ışık mikroskobuyla ince bağırsaklardaki histopatolojik değişiklikler incelenmiştir. Metil parathion muameleli grupta ve vitamin C + vitamin E + metil parathion muameleli grupta 24 saat sonunda vücut ağırlıklarında herhangi bir değişim gözlenmezken, 4 ve 7 hafta sonra istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gözlendi. Metil parathion muamelesinden 4 ve 7 hafta sonra ince bağırsaklardaki villuslarda genişleme tespit edildi. Buna ilaveten 7. hafta sonunda bazı bölgelerde infiltrasyon gözlendi. Vitamin C + vitamin E + metil parathion muamemeli grupta da 4 ve 7 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında villusların yapısının bozulduğu gözlendi.

Sonuç olarak düşük doz metil parathion ratların ince bağırsaklarında histopatolojik değişikliklere neden olmaktadır. Vitamin C ve vitamin E'nin, metil parathionun ince bağırsaklarda meydana getirdiği patolojik değişiklikleri önlemediği tespit edilmiştir.

Bilim Kodu : **203.1.105**
Anahtar Kelimeler : **Organofosfatlı insektisit, metil parathion, histopatoloji, vitamin C, vitamin E, ince bağırsak**
Sayfa Adedi : **52**
Tez Yöneticisi : **Yrd. Doç. Dr. Selami CANDAN**

EFFECT OF METHYL PARATHION THE RAT SMALL INTESTINE AND PROTECTIVE ROLE OF VITAMIN C AND E

(M.Sc.Thesis)

Kevser KAHRAMAN

GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY
September 2006

ABSTRACT

Methyl parathion, an organophosphorous insecticide, is widely used in agricultural control and causes poisoning. In the present study, methyl parathion (0,28 mg/kg day), vitamin C (200mg/kg day) + vitamin E(200 mg/kg day), vitamin C (200mg/kg day) + vitamin E (200 mg/kg day) + methyl parathion (0,28 mg/kg day) were given to male rats through gavage. Body weight of the rats were weightened, histopathological changes were investigated using light microscope 24 hrs, 4 and 7 weeks after administration. No statistically significant changes of body weight were observed in methyl parathion treated group and vitamin C + vitamin E + methyl parathion treated group 24 hrs after, statistically significant decrease were observed after 4 and 7 weeks. After 4 and 7 weeks of methyl parathion exposure, dilatation was observed in intestinal villi. Addition to this, infiltration in some area was observed 7 weeks after. After 4 and 7 weeks of vitamins C + vitamin E + methyl parathion exposure, degenerative changes were detected in the intestinal villi.

As a result, lower doses of methyl parathion caused histopathological changes in the rat small intestine. It's determined that vitamin C and vitamin E haven't prevented the pathological changes caused by methyl parathion in small intestine.

Science Code : **203.1.105**
Key Words : **Organophosphorous insecticides, methyl parathion, histopathology, vitamin C, vitamin E, small intestine**
Page Number : **52**
Adviser : **Assist. Prof. Dr. Selami CANDAN**

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Selami CANDAN'a ve değerli hocam Doç. Dr. Yusuf KALENDER'e teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen hocalarım, Araş. Gör. Meltem UZUNHİSARCIKLI (G.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi), Araş. Gör. Ayşe ÖĞÜTCÜ (G.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi), arkadaşlarım Gülsüm KANDIR ve Fatma BÜYÜKKÖMÜRCÜ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT vi

TEŞEKKÜR viii

İÇİNDEKİLER ix

ŞEKİLLERİN LİSTESİ xi

ÇİZELGELERİN LİSTESİ xii

RESİMLERİN LİSTESİ xiii

1. GİRİŞ 1

2. MATERYAL VE YÖNTEM 25

2.1. Hayvanlar 25

2.2. Kimyasallar 25

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı 25

2.3.1. Kontrol grubu 26

2.3.2. Vitamin C+vitamin E muameleli grup 26

2.3.3. Metil parathion muameleli grup 26

2.3.4. Metil parathion+ vitamin C+vitamin E muameleli grup 26

2.4. Vücut Ağırlıklarının Ölçülmesi 27

2.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri 27

2.6. İstatistiksel Analizler 27

3. ARAŞTIRMA BULGULARI 28

3.1. Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi 28

3.2. Histopatolojik Değerlendirme 30

Sayfa

4. SONUÇ VE ÖNERİLER 37

KAYNAKLAR 40

ÖZGEÇMİŞ 52

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 1.1. Metil parathionun biyotransformasyon mekanizması..... 17

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 3.1. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının vücut ağırlığı ve vücut ağırlığı değişimi 30

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim **Sayfa**

Resim 3.1. Kontrol grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı. 32

Resim 3.2. VitaminC+vitamin E uygulanmış ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı. 32

Resim 3.3. Metil parathion muamelesinden 24 saat sonra ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı. 33

Resim 3.4. Vitamin C+vitamin E+metil parathion muamelesinden 24 saat sonra ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı. 33

Resim 3.5. Metil parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında villuslarda genişleme. 34

Resim 3.6. Vitamin C+vitamin E+metil parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında villuslarda dejenerasyon. 34

Resim 3.7. Metil parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında villuslarda genişleme. ve granülasyon 35

Resim 3.8. Metil parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında infiltrasyon 35

Resim 3.9. Vitamin C+vitamin E+metil parathionmuamelesinden 7 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında villuslarda dejenerasyon 36

1. GİRİŞ

Hızlı nüfus artışının beraberinde getirmiş olduğu kentleşme ve sanayi toplumu olma yolundaki ilerlemeyle birlikte her geçen gün tarım alanları azalmakta ve kişi başına düşen tarım ürünleri miktarında düşüş olmaktadır. Tarım alanlarından elde edilen ürünün miktarını arttırmak için iyi bir tohuma ve iyi bir toprağa gerek olduğu kadar özellikle ürünlere musallat olan ve ürün miktarının ve kalitesinin düşmesine sebep olan zararlılarla bilinçli bir şekilde mücadele edilmesi gerekmektedir.

Besin maddelerinin üretimi, tüketimi ve depolanmaları sırasında besin değerini bozan ve besinleri yok eden, hasara uğratan zararlıları (pest) yok etmek için kullanılan savaş maddelerine pestisit adı verilmektedir. Pestisitler etki ettiği canlılara göre;

İnsektisitler (böcekleri öldürenler)
Fungisitler (mantarları öldürenler)
Herbisitler (yabancı otları öldürenler)
Akarisitler (akarları öldürenler)
Rodentisitler (kemiricileri öldürenler)
Nematositler (nematodları öldürenler)
Molluskositler (yumuşakçaları öldürenler)

olarak sınıflandırılabilir.

Pestisitlerin en çok kullanıldığı alan tarım ve ziraattır. Tarım ile uğraşan ve pestisite maruz kalan bireylerle bu bileşiklere maruz kalmayan bireyler arasında yapılan çalışmalar, pestisitlere maruz kalan bireylerde, yapısal ve sayısal kromozom anormallikleri olduğunu göstermiştir [De Ferrari ve ark., 1991].

Tarım alanlarında ürünlere musallat olan ve ürünün miktarının ve kalitesinin düşmesine sebep olan birçok zararlı vardır. Bu zararlılara karşı geçmişte ve

günümüzde pestisitlerin kullanımı hala devam etmektedir. Bu zararlılardan en önemlilerinden biri de böcekler (Insecta)' dir. Böcekler;

- Ürünlerin yetişmesi sırasında bitkilerin kök, gövde, yaprak ya da meyvasını yiyerek bitkilerin kurumasına ya da önemli ölçüde azalmasına neden olmaktadır.
- Ürünlerin depolarda/ambarlarda muhafaza edilmeleri sırasında ya bazı ürünlerin üzerinde kalmış olan yumurtaların gelişip açılması ile oluşan zararlılar ya da depolara sonradan giren zararlılar ekonomik açıdan önemli hasara sebep olmaktadırlar.
- Bazı böcek türleri de insanlarda ve diğer canlılarda allerjik reaksiyonlara sebep olmaktadırlar.

İnsektisitler, istenmeyen böceklerin yok edilmesini sağlayarak besin üretimini artırmak için tarımda yaygın olarak kullanılmakla birlikte, hastalık yapıcı vektörlerin kontrolünü de sağlayarak gerek çevre gerekse halk sağlığı ve tarım ürünlerinin korunması bakımından fayda sağlamaktadır. Tüm bu olumlu yönlerine karşılık kimyasal insektisitlerin kullanımı beraberinde birtakım sorunları da getirmiştir. Bu sorunlar arasında; bu insektisitlerin etkin denetimden yoksun ve aşırı miktarda uygulanması insan dahil hedef olmayan diğer canlıları da etkilemektedir.

-Doğrudan ya da dolaylı olarak besin zinciri vasıtasıyla insanlara kadar ulaşarak zehirlenmelere sebebiyet verebilmektedirler.
-Geniş alanlarda uygulanan kimyasal insektisitler uygulandıkları bölgelerde toprağı kirlettikleri gibi yağışlarla yıkanarak yeraltı ve yerüstü su kaynaklarına taşınmakta, balık türlerini ve diğer su ürünlerini etkilemektedirler.
-Kullanıldıkları alanlardaki bitkilerin çimlenme vejetasyonları ve üremesi üzerinde de olumsuz etkilere neden olmaktadırlar.
-Ayrıca kimyasal insektisitlere karşı belirli bir süre sonra zararlıların bağışıklık sisteminde direnç oluşmaktadır.

Kimyasal insektisitlerin hepsi nörotoksikandır. Yani hedef organizmanın sinir sistemine toksik etki gösterirler. Sinir sisteminde; sodyum, potasyum, klorür iyonlarının membran transportunu interfere ederek, spesifik enzimleri inhibe ederek

ya da sinir uçlarındaki kimyasal nörotransmitterleri etkileyerek nörotoksisitelerini gösterirler.

Zararlı böceklerle mücadelede kullanılan insektisitler, kimyasal yapılarına göre;

-Organofosforlu insektisitler
-Karbamatlı insektisitler
-Klorluhidrokarbon yapısındaki insektisitler
-Pretroidli insektisitler

olarak sınıflandırılmaktadır. Bunlar arasından organofosforlu insektisitler, en çok kullanılan pestisit grubu olup, pestisitlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Günümüzde yaklaşık 200'ün üzerinde farklı organofosforlu insektisit bulunmaktadır.

Organofosforlu insektisitler asetilkolini yıkan asetilkolinesteraz (AChE)'ın aktif bölgesine bağlanıp, enzimi inhibe ederek etki gösterirler. Organizmada asetilkolinesterazın inhibisyonu sinir sisteminin aşırı uyarılmasına, organizmanın felç olmasına ve sonuç olarak ölmesine neden olmaktadır [Gökalp ve ark., 2003, Abdollahi 2004].

Organofosforlu insektisitler solunum yollarından ve gastrointestinal mukozadan geçerek hızla absorbe edilir ve ayrıca organofosforlu insektisitler lipofilik oldukları için hızlı bir şekilde deriden de absorbe edilirler [Karalliadde ve Senanayake, 1999, Zendzian, 2003].

Yaygın olarak kullanılan organofosforlu insektisitlerin canlı organizmalar üzerinde istenmeyen etkilere neden olduğu bilinmektedir ve organofosforlu insektisitlerin bu olumsuz etkileri üzerine pek çok araştırma yapılmaktadır.

Zeren ve ark., (1998), yaptıkları bir araştırmada pestisitlere maruz kalan tarım işçilerinin pseudokolinesteraz enzim aktivitelerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında %24.71 oranında düşüş olduğunu tespit etmişlerdir.

Organofosforlu insektisitler, etkilerini asetilkolini yıkan asetilkolinesterazı inhibe ederek gösterirler. Bu da geri dönüşü olmayan akut ya da kronik zehirlenmeler meydana gelmesine neden olmaktadır [Vural, 1996; Kappers ve ark., 2001; Abu-Qare ve Abou-Donia, 2001; Carr ve ark., 2002].

Organofosforlu insektisitler ile yapılan çalışmalarda ratlarda plazma, eritrosit ve beyin asetilkolinesteraz aktivitelerinin inhibe olduğu tespit edilmiştir [De Blaquiere ve ark., 2000; John ve ark., 2001; Hazarika ve ark.,2003].

Organofosforlu insektisitlere maruz kalma ile Parkinson hastalığı arasında bir ilişki olduğuna dair çalışmalar vardır. Organofosforlu insektisitler motor fonksiyonlarını etkiler. Parkinson hastalığında da olduğu gibi kolinesteraz aktivitesinin inhibisyonuyla, motor fonksiyonları görevini yapamadığı için Parkinson semptomları şiddetli olur [Carriero ve ark., 1997; Noring ve ark., 1984; Ott ve Lannon, 1992].

Organofosforlu insektisitlere uzun süre maruz kalma sonucunda mide bulantısı, kusma, diare, terleme, ani kas kasılması ve solunum yetmezliği gibi etkiler görülmektedir [Tafuri ve Roberts, 1987; Taylor, 1996].

Organofosforlu insektisitler, hem insanlarda hem de hayvanlarda merkezi sinir sistemini, kardiyovasküler sistemi, nöromuskuler kavşağı, ürogenital sistemi ve endokrin sistemi kolinesterazları inhibe ederek etkilemektedirler [Karalliadde ve Senanayake, 1999]. Organofosforlu insektisitlerin pek çok organda toksik etkileri olduğu yapılan çalışmalar ile tespit edilmiştir.

Organofosforlu bir insektisit olan methidathion ratlara oral yoldan 5 mg/kg/günlük (15/10 LD_{50}) uygulanmış ve yapılan mikroskobik incelemelerde aort duvarının tunika media tabakasındaki elastik fibrillerde fragmantasyon ve önemli ölçüde düzensizlik gözlenmiştir [Yavuz ve ark., 2005].

Handy ve ark., (2002), yine bir organofosforlu insektisit olan diazinonu 300 mg/kg/gün oral yoldan 45 gün uygulamışlar ve immün sistem organlarında patolojiye sebep olduğunu belirtmişlerdir.

Morowati (1997), organofosforlu bir insektisit olan timeti albino farelere solunum yoluyla uygulamış ve karaciğerde aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP), total bilirubin seviyelerinde artış olduğunu bildirmiştir.

Yine aynı araştırıcı, albino farelere solunum yolu ile organofosfatlı bir insektisit olan timeti uygulamış ve serum kreatinin seviyesinde artış ve tübüler nekroz tespit etmiştir. Serum seviyesindeki bu artışın böbreklerdeki tübüler hasar ve glomerular fonksiyonun zarar görmesine bağlı olduğunu belirtmiştir [Morowati, 2001].

Hagar ve Fahmy (2002), dimethioatı erkek ratlara 21mg/kg (1/10 LD_{50}) dozda iki ay uygulamışlar ve ratların pankreas langerhans adacıklarında ve seröz asinüslerinde ciddi dejenerasyonlara neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda biyokimyasal çalışmalar sonucu plazma insülin seviyesi düşerken, plazma glukoz seviyesinin yükseldiği belirtilmiştir.

Abdollahi ve ark., (2004), organofosforlu bir insektisit olan malathionu 4 hafta boyunca oral yoldan uygulamışlar, sonuçta plazmadaki ve tükürükteki asetilkolinesteraz aktivitesinin inhibe olduğunu belirtmişlerdir.

Karabay ve ark., (2003), ratların çeşitli dokularındaki Glutatyon-S-transferaz (GST) ve asetilkolinesteraz (AChE) aktiviteleri üzerine malathionun etkilerini incelemişlerdir. Sonuçta malathion verilen yetişkin dişi ratlarda karaciğer GST aktivitesi kontrole göre 2 kat artarken AChE aktivitesinin daha fazla azaldığını, benzer şekilde yeni doğan ratlarda karaciğer ve kalp GST aktiviteleri de 2 kat artmış fakat beyin GST aktivitelerinde azalma gözlenmiştir. Ayrıca, karaciğer, beyin, böbrek, AChE aktivitelerinde de azalma gözlendiğini bildirmişlerdir.

Gomes ve ark., (1999), 6 tane organofosforlu insektisitin karışımını 7 hafta boyunca ratlara oral yoldan uygulamışlar ve karaciğerde aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT) seviyelerinde artış tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada eritrosit asetilkolinesteraz aktivitesinde ve total serum proteinlerinde azalma tespit etmişlerdir.

Organofosfatlar anormal sperm sayısında artışa neden olurlar ve ayrıca insanda sperm kalitesini etkilerler [Mathew ve ark., 1992; Behera ve Bhunya 1989; Padungtod ve ark., 1999].

Bir organofosfat olan klorpirifos-metilin ratlarda hipotiroidizm ve anti-androjenik etkiye neden olduğu ayrıca adrenal bezin ve tiroid bezinin morfolojisini değiştirdiği, sperm sayısının ve prostat bezinin ağırlığında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir [Jeong ve ark., 2006].

Ayrıca prenatal ve neonatal dönemde klorpirifosa maruz kalma sonucunda, ergenlik ve yetişkinlik döneminde davranışlarda değişiklik meydana geldiğini bildirilmiştir [Levin ve ark., 2001; Levin ve ark., 2002].

Bonamonte ve ark., (2001), yaptıkları bir çalışmada organofosfatlı insektisitlerin kontakt dermatite sebep olduğunu bildirmişlerdir. Son yıllarda tedbir alınmadan, koruyucu elbise ve eldiven giymeden, sık sık pestisitleri kullanan ziraat işçilerinin ellerinde, kollarında ve yüzlerinde lezyonların meydana gelmesine sebep olduğunu tespit etmişlerdir.

Giri ve ark., (2002), malathionu oral yoldan 2.5, 5, 10 mg/kg olmak üzere üç dozda albino farelere uygulamışlar ve sonuçta kromozom aberasyonlarının ve sperm anormalliklerinin sıklığında artma ve sperm baş morfolojisinde anormallikler gözlemişlerdir.

Ayrıca malathionun çok düşük dozlarının, makrofaj fonksiyonunda ve peritonal mast hücrelerinin degranülasyonunda artışa yol açtığı bildirilmiştir [Rodgers ve Ellefson, 1992].

Yine bir organofosfat olan diklorvos ile yapılan bir çalışmada, diklorvosun 30, 50, 70, 90 mg/kg vücut ağırlığı akut dozlarının erkek ratlara enjeksiyonundan sonra kalp atış hızında azalma oldugu bildirilmiştir [Naidu ve ark., 1987].

Satar ve ark., (2004), organofosforlu methamidofosu erkek ratlara oral yoldan tek doz olarak uygulamışlar ve hepatositlerde ciddi değişiklikler tespit etmişlerdir. Bazı hepatositlerin çekirdeklerinin kromatin içeriğinde ve sitoplazmik yoğunluğunda artma, yine bu hücrelerin mitokondriyal matrikslerinde erime sonucu oluşan vakuoller görülmüştür. Bazı hücrelerin sitoplazmalarında lipidleşme ve perisinüzoidal alanlarda artış tespit etmişlerdir.

Methamidofosa maruz kalan işçiler üzerinde serum folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinize hormon (LH) ve testosteron ölçümlerine bakıldığında LH düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği ve artan methamidophos maruziyetine paralel olarak FSH düzeylerinde artış ile birlikte testosteron düzeylerinde azalma olduğu açıklanmıştır [Padungtod ve ark., 1998].

Mantle ve ark., (1997), kalp, karaciğer, böbrek ve beyindeki sitoplazmik ve lizozomal proteazlar üzerine pirimidifos-metilin etkisini incelemişlerdir. Karaciğerde sitoplazmik proteazların, önemli ölçüde inhibe olduğu, lizozomal proteazlardan yalnızca dipeptidil aminopeptidaz ve cathepsin D'nin redüklendiği, bunun tersine kalp, böbrek, ve beyinde proteaz aktivitelerinde inhibisyon görülmediği, bazı lizozomal enzimlerin aktivitelerinde artış görüldüğünü bildirilmişlerdir.

Srivastava ve Raizada (1999) , organofosforlu bir insektisit olan kuinalfosu uyguladıkları ratların karaciğer aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP) ve laktat dehidrojenaz (LDH) aktivitelerinde artış tespit etmişler, bunun yanı sıra yaptıkları histolojik

incelemelerde parenşimde yağlanma, hepatositlerde vakuolleşme ve sinüzoidal alanlarda genişleme olduğunu belirtmişlerdir.

Luty ve ark., (1998), ratlara 28 gün 1/2 LD_{50} ve 1/10 LD_{50} dozlarında diklorvos uygulamışlar, sonuçta; akciğerde, kalp kasında, timusda, lenf bezlerinde, karaciğerde ve böbrekte histopatolojik ve ultrastrüktürel değişiklikler görüldüğünü ayrıca diklorvosun bakterisidal etkiyi ve nötrofillerin fagositik aktivitesini uyardığını belirtmişlerdir.

Diklorvos (1/100 LD_{50}), dimethioat (1/75 LD_{50}) ratlara oral yoldan 6 hafta verilmiş ve dimethioat ile diklorvosun mutajenik etkileriyle kromozomların yapısında ve sayısında değişikliklere sebep olduğu bildirilmiştir [Nehez ve ark.,1994].

Diklorvos, hücre membranının permeabilitesini ve membrandan iyon geçişini bozar [Gallichio ve ark., 1987; Potas ve D'Angelo, 1987]. Diklorvos farelerde epidermisteki keratinositlere etki ederek dermal permeabilitenin nispeten hızlanmasını sağlar [Tungul ve ark., 1991]. Ayrıca tarımla uğraşan işçilerin ve pilotların gözlerinde irritasyon ve görme fonksiyonlarında değişiklikler meydana getiren diklorvos işçilerde, dermatitlere ve dermal alerjilere sebep olur [Plestina ve Pjukovic-Plestina, 1981].

Ratların beyin gelişimine diklorvosun etkisi üzerine yapılan bir çalışmada kolinesteraz inhibisyonunun patolojik değişimlere neden olduğu gösterilmiştir [Dambska ve Maślińska, 1988].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda pestisit zehirlenmelerinde üretilen serbest radikaller tarafından meydana gelen oksidatif strese ve memeli ve diğer organizmaların çeşitli dokularında artan lipid peroksidasyonuna dikkat çekilmektedir [Oruç ve Üner, 2000; Hazarika ve ark., 2003].

Serbest radikaller; bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküllerdir. Yapılan birçok

çalışmada pek çok ksenobiyotiğin toksisitesinin serbest radikaller ile ilgili olduğu ortaya konmuştur. Serbest radikaller hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipit peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir [Abdollahi ve ark., 2004]. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijen oluşturan radikallerdir. Burada, oksijen, süperoksit grubuna indirgenir. Süperoksit, süperoksit dismutaz (SOD) enzimi aracılığıyla hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene çevrilir. H_2O_2 ise dokularda bulunan katalaz, peroksidaz ve glutatyon peroksidaz (GP_x) gibi enzimlerle su ve oksijen gibi zayıf etkili ürünlere dönüştürülerek etkisiz kılınır. Süperoksit gruplarının hızlı bir şekilde oluşturduğu singlet oksijen, hücre zarlarının fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısındaki doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek peroksitler, alkoller, aldehitler gibi çeşitli lipit peroksidasyon ürünlerini oluştururlar. [Kaya ve ark., 1998; Mates 2000]. Ayrıca serbest radikaller DNA'nın yapısını değiştirebilme yeteneğine sahiptir [Lioi ve ark., 1998].

Bagchi ve ark., (1995), tarafından yapılan bir çalışmada fenthionun karaciğer ve beyinde lipid peroksidasyonu oluşturduğu, DNA'nın tek kolunda kırıklara ve laktat dehidrojenazın ekstrasellüler sıvıya sızıntısında artışa neden olduğu bulunmuştur. Bu toksik etkilere de fenthionun oluşturduğu reaktif oksijen türlerinin ve/veya serbest radikallerin neden olduğu bulunmuştur.

Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü malondialdehit (MDA)' dir. MDA, serbest oksijen radikallerinin, hücresel membranlarla etkileşiminden kaynaklanan membran lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. MDA' nın ölçümü serbest radikallerin bulunuşunu gösterir yani MDA Lipid peroksidasyonunun belirtecidir. MDA, hücre membralarından iyon alışverişine etki ederek bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA, bu özelliği nedeniyle DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir [Kalender ve ark., 2004; Niki, 1987; Porter, 1984].

Altuntaş ve ark., (2003), organofosforlu insektisitlerden fosalonun yüksek dozlarda; malondialdehit (MDA) şekillenmesinde bir artışa, katalaz, süperoksit dismutaz,

glutatyon peroksidaz aktivitelerinde bir azalmaya neden olduğu; fakat düşük dozlarda reaktif oksijen türlerinin toksik etkiler içinde yer almayacağını bildirmişlerdir.

Vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizliğe oksidatif stres denir. Oksidatif stres, membran akıcılığında değişikliğe, DNA hasarına ve karsinojenik etkiye sebep olur [Singh ve Pandey, 1989; Bagchi ve ark., 1995].

Oksidatif stres, Alzheimer, Parkinson, diyabet, katarakt, gastrointestinal kanalın kronik enfeksiyonları, astım gibi pek çok hastalıkta rol oynar [Butterfield ve Lauderback, 2002; Zarkovic, 2003]. Organofosforlu bileşiklerin neden olduğu felçler oksidatif stresle ilişkilidir. Ayrıca Abdollahi ve ark., (2004), organofosfatlı bileşiklerde zehirlenmeye etki eden akut tübüler nekrozun lipid peroksidasyonu ve reaktif oksijen türleriyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Pestisitlerin neden olduğu oksidatif stres sonucu etkilenen en önemli sistemlerden biri de antioksidan sistemdir. Antioksidanlar hem direk hem de dolaylı olarak ksenobiyotiklerin, ilaçların, karsinojenlerin ve toksik radikal reaksiyonların istenmeyen etkilerine karşı hücreleri koruyan maddelerdir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek veya serbest radikal türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler [Bagchi ve ark., 1995; Cheeseman ve Slater, 1993].

Antioksidanlar; enzim olanlar ve enzim olmayanlar şeklinde sınıflandırılırlar. Enzimatik antioksidanların başlıcaları; süperoksit dismutaz (SOD), glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD), glutatyon peroksidaz (GSH-PX), glutatyon redüktaz (GSH-RD) ve katalaz (CAT)'dır. Dokulardaki bu enzimler oksidatif stresi nötralize ederler. Enzimatik olmayan antioksidanların başlıcaları ise; vitamin E (DL-α-tokoferol), vitamin C ve melatonin'dir [Gültekin ve ark., 2000].

Melatonin, antioksidan etkisi güçlü olan lipofilik bir maddedir. Lipofilik olduğu için hücre membranından kolayca geçebilir. Ayrıca suda erime özelliği de yüksektir ve sitoplazma ve çekirdek içinde de kolayca taşınabilir, çekirdeğe bağlanarak DNA'yı yerinde koruyucu etki gösterir. Ayrıca, en zararlı serbest radikallerden biri olan hidroksil radikali (OH) ile reaksiyona girerek onu etkisiz hale getirir [Özgüner ve ark., 1995].

Vitamin E lipolifik özelliktedir. Hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini, serbest radikal etkilerinden koruyucu savunma elemanıdır. Vitamin E, süperoksit, hidroksil, singlet oksijen ve lipid peroksil radikallerini temizler. Lipid peroksidasyonunu inhibe eder [John ve ark., 2001]. En yüksek vitamin E konsantrasyonu mitokondri ve mikrozomlar gibi membranlardan zengin hücre kısımlarında bulunur [Mayes, 1993; Gey, 1993].

Vitamin C hidrofilik özelliktedir. Süperoksit ve hidroksil radikalleri ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler. Aynı zamanda vitamin C, membrandaki tokoferoksil radikalinin tokoferole redüklenmesini sağlar [Lunec ve Blake, 1990].

Organofosforlu insektisitlerin memeli hayvanlar üzerinde sebep olduğu oksidatif stres ile vitamin E ve vitamin C' nin bu oksidatif hasar üzerine koruyucu etkileri ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır.

Gültekin ve ark., (2001), organofosforlu bir insektisit olan klorprifos-etili oral yoldan ratlara uygulamışlar ve klorprifos-etilin lipid peroksidasyonunu artırdığını ve rat eritrositlerinde oksidatif stresin artması ile antioksidan savunma potansiyelinin azaldığını belirlemişlerdir. Vitamin E, vitamin C ve melatoninin ise bu lipid peroksidatif etkiyi azalttığını bildirmişlerdir.

Karaöz ve ark., (2002), vitamin E ve vitamin C ile ön muameleli ratlara klorprifos-etili oral yoldan akut olarak uygulanmış ve sadece insektisit uygulanan grupta lenfosit, plazmosit, makrofaj gibi mononükleer hücrelerde infiltrasyon, akciğerlerin peribronşiyal ve perivasküler alanlarındaki interalveolar septaların bağ dokusunda

artma ve yoğunlaşma tespit etmişlerdir. Sadece insektisit uygulanan grup ve insektisit + vitamin kombinasyonu uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, vitamin uygulanan grupta akciğer lezyonlarında azalma tespit etmişlerdir.

Altuntaş ve Delibaş, (2002), organofosforlu bir insektisit olan methidathionu oral yoldan akut olarak albino ratlara uygulamışlardır. İnsektisit uygulamasından önce vitamin E ve vitamin C' yi ratlara enjekte etmişler, vitamin E ve vitamin C kombinasyonunun methidathionun sebep olduğu lipid peroksidasyonunu azalttığını tespit etmişlerdir.

Kılınç ve ark., (2003), klorprifos-etilin ratların plazmalarında lipid peroksidatif etkiye sebep olduğunu, vitamin E, vitamin C ve melatonin kombinasyonunun klorprifos-etilin toksik etkilerini anlamlı olarak azaltabileceğini belirtmişlerdir.

Gökalp ve ark., (2003), organofosforlu bir insektisit olan fenthionun LD_{50} dozunun %25' i veya daha yüksek dozlarının akut pankreas hasarına sebep olabileceğini ve fenthionun bu hasarı muhtemelen oksidatif stres mekanizması ile yaptığını tespit etmişlerdir. Aynı zamanda vitamin E ve vitamin C' nin antioksidan etki ile pankreas hasarını önleyebileceğini belirtmişlerdir.

Yine aynı araştırıcılar diazinonun 1/4 LD_{50} dozunu oral yoldan akut olarak uygulamışlar ve diazionun ratlarda akut pankreatite sebep olduğunu ve vitamin E ve vitamin C kombinasyonunun bu toksisiteyi azaltabileceğini belirtmişlerdir [Gökalp ve ark., 2005].

Yavuz ve ark., (2004b), organofosfatlı bir insektisit olan methidathionu oral yoldan 4 hafta boyunca erkek albino ratlara uygulamışlar ve ratların aort duvarındaki elastik fibrillerde fragmentasyon, belirgin kırılmalar ve düzensizlikler tespit etmişlerdir. Aynı zamanda lipid peroksidasyonunun göstergesi olan malondialdehit seviyesinde artış gözlemişlerdir. Aynı çalışmada ratlara uygulanan vitamin E vitamin C kombinasyonunun lipid peroksidasyonunu azalttığı ve elastik fibrillerdeki fragmentasyonda ve düzensizliklerde azalmaya sebep olduğunu ortaya koymuşlardır.

Blasiak ve Starikowska, (2001), malathionun ilk ve ana metaboliti olan malaxonu insan lenfosit kültürlerine uygulamış ve malaxonun insan lenfositlerinin DNA' sında osidatif hasara sebep olabileceğini ve α-tokoferolün bu hasara karşı kısmen koruma sağlayabileceğini açıklamışlardır.

İnsektisitler toksik maddelerdir. Toksik maddeler büyük oranda karaciğerde detoksifiye edilir. Toksik maddeler nedeniyle karaciğerin detoksifiye yeteneği azalır, protein sentezi inhibe olur ve karaciğer hücrelerindeki harabiyet sonucu serumda bu organın harabiyeti için belirteç olarak kullanılan enzimlerin aktivitelerinde artış gözlenir [Aras ve Ersen , 1992].

Serum enzim aktiviteleri memelilerde organ fonksiyonlarını test etmek ve varsa fonsiyonel hasarı saptamak için özellilkle klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu testler son zamanlarda özellikle çevre biyolojisi ve çevresel kirleticilerin canlılara etkileri ile ilgili çalışmalarda da kullanılmaya başlanmıştır. [Mayer ve ark., 1992]. Genelde kimyasal ve kimyasal olmayan maddeler doku hasarına yol açarak hücresel enzimlerin salınımında ve bunun sonucunda da serum enzim konsantrasyonlarında değişikliğe neden olurlar. Böylece serum enzim aktivitelerindeki değişiklikler organ ya da hücre hasarı ya da toksisitenin göstergesidir.

Altuntaş ve Delibaş , (2002), albino ratlara organofosforlu bir insektisit olan fenthionu tek dozda oral yolla uygulamışlardır. Ayrıca diğer bir gruba fenthion ile vitamin E ve vitamin C kombinasyonu uygulanmıştır. Sonuçta; fenthion uygulanmasının lipid peroksidasyonu ve karaciğer enzimlerinden aspartat amino taransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT) ve laktata dehidrojenaz (LDH) seviyelerini önemli ölçüde artırdığı, kolinesteraz ve alanin amino transferaz (ALT) aktivitelerini ise önemli ölçüde azalttığı ortaya konmuştur. Ratlara uygulanan vitamin E vitamin C konsantrasyonu AST, ALP, GGT ve LDH seviyelerini yeniden düzenlememesine rağmen lipid peroksidasyonunu düzenlemiştir. Bu sonucun vitamin E vitamin C ön uygulamasının zamanlama ve dozundan kaynaklanabileceğini açıklamışlardır.

Sulak ve ark., (2005), ratlara, methidathion (5 mg/kg) ile vitamin E (50 mg/kg) ve vitamin C (20 mg/kg) uygulamışlardır. Sadece methidathion uygulanan grupta serum asetilkolinesteraz aktivitesinde azalma, malondialdehit seviyesinde artış ve böbrekte histopatolojik değişiklikler gözlenmiş ve vitamin uygulanmasıyla bu değişikliklerin azaldığını açıklamışlardır.

Organofosforlu insektisitler total kolesterol ve lipid seviyelerini artırmaktadırlar [Makhija ve Pawer , 1977 ; Hassan ve ark., 1988]. Pestisitler karaciğer hücrelerinin membran geçirgenliğinde hasara sebep olabildiklerinden serum kolesterol seviyesinin de artışına yol açabilmektedirler [Adham ve ark., 1997]. Ayrıca safranın duedonuma salgılanmasının durması ya da azalması karaciğer safra kanalının tıkanmasına katkıda bulunarak serum total kolesterol seviyesinin artmasına sebep olabilir [Zaahkouk ve ark., 2000]. Böylece kolesterol seviyesindeki artış karaciğer hasarının bir işareti olabilir. Bununla birlikte bazı insektisitler total kolesterol seviyesinde artışa sebep olabilirler [Aldana , 1998]. Trigliserit ve VLDL kolesterol seviyesinde gözlenen azalma ise parankimal karaciğer hastalıklarının bir göstergesidir.

Kalender ve ark., (2005a), diazinonun karaciğer üzerine toksik etkilerini biyokimyasal ve ultrastrüktürel olarak incelemişler ve diazionun hepatotoksik etkisi üzerine vitamin E' nin koruyucu etkisini araştırmışlardır. Diazinon uygulanan gruplarda aspartat anino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP) aktivitelerinde ve kolesterol seviyesinde artış belirlenirken, serum albumin, VLDL kolesterol ve trigliserit seviyelerinde azalma izlenmiştir. Aynı zamanda hepatositlerin mitokondrilerinde ve endoplazmik retikulumlarında şişme, mitokondriyal kristalarında kırılmalar ve çekirdeğin kromatin yoğunluğunda kayıp olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada vitamin E' nin, diazinonun hepatotoksik etkisi üzerine koruyucu etkisi olduğu açıklanmıştır.

Pestisitler aynı zamanda maruz kalma süresine ve dozuna bağlı olarak vücut ağırlığını, vücut ağırlığı geri kazanımını ve organ ağırlıklarını etkileyebilirler.

Tamura ve ark., (2001), organofosfatlı bir insektisit olan fenitrothionu farklı dozlarda oral yoldan ratlara vermişler ve fenitrothion uygulanan ratlarda vücut ağırlığı geri kazanımında kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azalma tespit etmişlerdir.

Jeong ve ark., (2006), yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan klorprifos-metili ratlara 7 hafta süreyle 100 mg/kg dozunda uygulamışlardır ve vücut ağırlıklarında kontrol grubu ile kıyaslandığında önemli bir değişiklik gözlemlememişlerdir, ancak ratların karaciğer, dalak, böbrek ve beyin ağırlıklarında artış meydana geldiğini tespit etmişlerdir.

Dwivedi ve ark., (1998), organofosforlu bir pestisit olan kuinalfosu farklı dozlarda 60 gün boyunca ratlara oral yol ile uygulamışlar ve yüksek dozlarda hayvanların vücut ağırlığı geri kazanımında ve karaciğer ağırlıklarında azalma belirlemişlerdir.

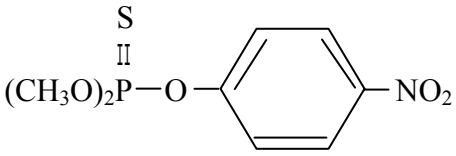
Organofosfatlı bir insektisit olan diazinona 0.2, 2, 25 mg/kg dozlarda intraperitonal olarak 28 gün boyunca maruz kalan dişi farelerin vücut ağırlıklarında anlamlı bir azalma meydana gelmiştir [Neishabouri ve ark., 2004].

Metil parathion (*O,O*-dimethyl *O*-4-nitrophenyl phosphorothioate) tarım ve ziraatte en yaygın olarak kullanılan organofosforlu insektisitlerden biridir [Ma ve ark., 2003]. Ayrıca maliyetinin düşük ve etkisinin yüksek olması evlerde ve ticari amaçla kullanılması bakımından önemlidir [Garcia ve ark., 2003].

Metil parathion "pamuk zehiri" olarak bilinmektedir. Pamuk, mısır, elma, fasulye, pirinç, buğday, şeftali, yonca, ayçiçeği gibi mahsullere uygulanmaktadır [Ruckart ve ark., 2004].

Metil parathionun ticari isimleri Bladan M, Cekumethion, Dalf, Dimetil parathion, Devithion, E 601, Folidol M, Fosferno M50, Gearphos, Kilex Parathion, Metacide, Metaphos, Metron, Nitrox 80, Partron M, Penncap-M, Tekwaisa, Dithon 63, Ketokil 52, Seis-tres 63, Metaspray 5E ve Paraspray 6-3'dür.

Metil parathion moleküler formülü $C_8H_{10}NO_5PS$'dür ve moleküler ağırlığı 263.21'dir. Yaygın olarak kullanılan isimleri ise parathion-metil, metil parathion, metaphos (USSR) dur.



Metil parathionun yapısal formülü

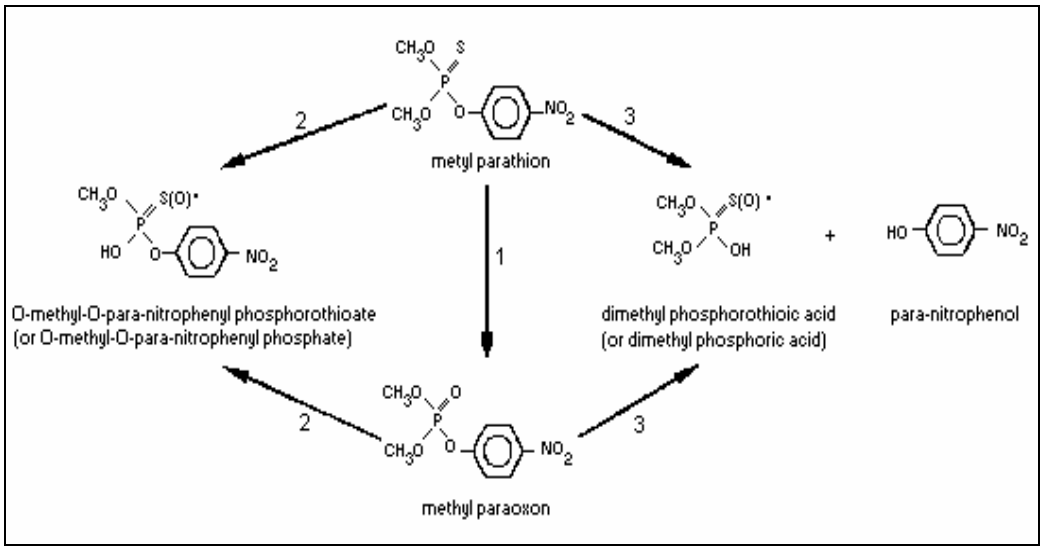
Metil parathion saf maddesi oda sıcaklığında renksiz kristaller şeklindedir ve birçok organik çözücüde hızlı bir şekilde çözülebilmektedir. Erime noktası 35-36 °C'dir. Alkali ortamlarda hızla hidroliz olmakta ve sıcaklıkla çeşitli izomerlerine parçalanmaktadır. Metil parathion, emilsiyon haline geçebilen konsantratlar, suda çözülebilir tozlar ve sıvı formüller halinde bulunmaktadır. 1949 yılında sentez edilen madde ilk kez ticari olarak 1952 yılında Amerika'da piyasaya sürülmüştür.

Metil parathion EPA'nın yaptığı sınıflandırmaya göre yüksek toksisiteye sahip insektisitlerden bir tanesidir. Lipitte yüksek oranda çözülebilmektedir ve bu yüzden deri, solunum, sindirim yolundan hızlı bir şekilde absorbe olmaktadır. Metil parathionun büyük bir kısmı idrarla, bir kısmı da feçes yoluyla atılmaktadır.

Metil parathion, deri yoluyla, solunum ve ağız yoluyla vücuda girmektedir. Deriden, bağırsaklardan ve akciğerden kolaylıkla absorbe olabilmektedir [Davies ve ark., 1975; WHO, 1986].

Metil parathionun insan ve rodentlerdeki biyotransformasyonu Şekil 1.1' de gösterilmiştir. Memelilerdeki ana metabolitleri, paranitrofenol ve dimetilfosfattır. Metil parathionun toksik etkisinden karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından bir oksijen anologuna dönüştürülen metaboliti, metil paraokson sorumludur. Detoksifikasyonu glutationa bağımlı alkil ve aril transferazlar tarafından yapılır. Paranitrofenol metabolitinin oluşumunda, mikrozomal ve nonmikrozomal hidrolazlar

rol almaktadır. Paranitrofenolün idrardaki atılımı bu madde ile çalışanların maruziyetinin ölçülmesinde bir belirteç olarak kullanılmaktadır [Benke ve Murphy, 1975].



Şekil 1.1. Metil parathionun biyotransformasyon mekanizması[IARC, 1983]

Metil parathion etkisini asetilkolini yıkan asetilkolinesterazı inhibe ederek göstermektedir [Abou-Donia, 1994; Abu-Qare ve Abou-Donia, 2001; Abu-Qare ve ark., 2001]. Karaciğer metil parathionun metabolize ve detoksifiye edildiği ilk organdır. Zehirlenme sonucunda görülen semptomlar çarpıntı, baş dönmesi, baş ağrısı, kalp durması ve sonunda ölümdür [WHO, 1993]. Metil parathionun yüksek dozlarına uzun süre maruz kalanlarda nörolojik problemler, kasların zayıflaması, zihin bulanıklığı, kısa süreli hafıza kaybı ve depresyon görülmektedir [Garcia ve ark., 2003]. Metil parathionun erkek ratlar için oral LD_{50} dozu 14 mg/kg ve dişi ratlar için oral LD_{50} dozu 24 mg/kg olarak belirlenmiştir [Gains, 1960].

Organofosfatların esas özelliği beyin ve diğer dokularda asetilkolinesterazın inhibisyonudur. Bunun için metil parathionun akut intoksikasyonu, asetilkolinin sinaptik yarıklarda birikmesine neden olur.

Ayrıca metil parathion zehirlenmelerinde merkezi sinir sistemine bağlı olarak; korku, uykusuzluk, hareketsiz kalamama, titreme; çevresel sinir sistemine bağlı olarak; salgı

bezlerinin fazla çalışması, diare, mide bulantısı ve kusma görülmektedir [Coye ve ark., 1986].

Metil parathionun düşük kronik dozlarına içme suyuna ya da besinlere kontaminasyonu sonucu maruz kalınmaktadır [WHO, 1993]. Bu yüzden metil parathiona memeliler dışında da birçok canlı maruz kalmaktadır ve bu canlılarda sebep olduğu toksisite ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Amerika'da metil parathionun evlerde ve tarlalarda illegal kullanılmasıyla kedi ve köpeklerin zehirlenerek öldüğü, çocukların hasta olduğu ve metil parathiona maruz kalan kişilerde uzun süre depresyon görüldüğü bildirilmiştir [Rehner ve ark., 2000; ATSDR, 1997; Enviromental Science and Technology News, 1997].

Metil parathionun yüksek sıcaklıkta dermal absorbsiyonu sonucunda dermatitler görülmektedir. Metil parathionun dermal absorbsiyonu en çok mesleki maruz kalma sonucunda görülür. Metil parathiona maruz kalan işçilerin serum ve/veya eritrosit kolinesteraz aktiviteleri incelenmiş ve sonuçta kolinesteraz aktivitelerinin düştüğü görülmüştür. Metil parathiona maruz kalma süresi bittikten sonra bu düşüşün plazma kolinesterazda %20, eritrosit kolinesterazda %15 azaldığı görülmüştür [Coye ve ark., 1986].

Ayrıca, iki saat metil parathionu korunmasız olarak sprey şeklinde uygulayan çiftçilerde eritrosit kolinesteraz aktivitesinde yaklaşık % 15 azalma görülmüştür [He ve ark., 2002].

Metil parathion kanda kolinesterazı inhibe eder [Venkataraman ve ark., 1994], merkezi sinir sistemini inhibe eder [Kumar ve Desiraju, 1992]. Ayrıca prenatal dönemde metil parathiona maruz kalanların beyinlerinde, sinir sistemi fonksiyonlarında bozukluklar meydana geldiği bildirilmiştir [Gupta ve ark., 1986].

Metil parathion ve Dimethioatın düşük dozları ; beyin kolinesteraz aktivitesine etki etmemiş ancak orta ve yüksek dozları etki etmiştir [Nagymajtenyi ve ark.,1988].

Joshi ve ark., (2003), 30 mg/kg dozda metil parathionu günlük olarak 30 gün boyunca oral yoldan uygulamışlardır. Yapılan mikroskobik incelemelerde testislerin histolojik yapısında akut dejeneratif değişiklikler gözlenmiştir. Seminifer tübüllerin lümeninin hücresel enkazla dolu olduğu ve spermlerde kayıp olduğu, primer spermatositlerin tamamen yıkıldığı ve germinal epitelin gevşediği ve düzensizleştiği tespit edilmiştir.

Metil parathion 11 mg/kg, 30 gün için ratlara verilmiş ve sonuçta plazma kolinesteraz aktivitesinin % 15 azaldığı fakat kan hücreleri sayısının etkilenmediği belirtilmiştir [Rider ve ark., 1969].

Yapılan çalışmalarda metil parathionun ratlarda DNA hasarına, insan lenfositlerinde DNA'da önemli derecede genotoksik etkiye sebep olduğu bildirilmiştir [Blasiak ve Kowalik, 1999].

Blasiak, (1995), yaptığı çalışmada metil parathionun eritrosit membranında $(Ca^{+2}+Mg^{+2})$-ATPaz aktivitesini inhibe ettiğini bildirmiştir.

Mathew ve ark., (1992), yaptıkları çalışmada farelere metil parathionu 1/2 LD_{50}, 1/4 LD_{50}, 1/8 LD_{50} ve 1/16 LD_{50} dozlarında 5 hafta uygulamışlar ve sonunda doza bağlı olarak anormal sperm sayısında önemli derecede artış meydana geldiğini belirtmişlerdir.

Dhondup ve Kaliwal, (1997), metil parathionu 2.5, 3.5, 4 ve 5 mg/kg dozda 15 gün boyunca intraperitonal olarak uygulamışlar ve uygulama yapılan iki yüksek dozda ovaryumda hipertrofi, ovaryum ağırlığında ve sağlıklı folikül sayısında önemli derecede azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Hamile ratlarda organogenesis sırasında metil parathionun subkronik etkisi incelenmiş ve embriyonik ve anneye ait dokularda ve plasentada protein sentezinin azaldığı görülmüştür [Gupta 1984].

3-12 mg/kg metil parathion hamile ratlara verildiğinde ölüm meydana geldiği görülmüştür [Weitman, 1983].

Ho ve ark., (2001), ratlara tek doz olarak 6.25 , 12.50 ve 50 mg/kg metil parathion vermişler kan kolinesteraz aktivitesinde sırasıyla %51, %77, %88 lik azalma gözlemlemişlerdir. Aynı araştırıcılar 1 mg/kg metil parathionu 28 gün uyguladıklarında kan kolinesteraz aktivitesinin ilk 7 gün içinde %50 azaldığını belirtmişlerdir.

Castillo ve ark., (2002), metil parathion ve endosülfanın ratlarda anormal davranışlara sebep olmakla birlikte böbreklerde glomeruluslardaki kanın akış oranını ve karaciğerdeki alanin amino transferaz aktivitesini azaltarak patolojiye sebep olduğunu belirtmişlerdir.

Liu ve ark., (2006), yaptıkları çalışmada farklı dozlarda (1/600, 1/135 ve 1/30 LD_{50} dozunda) piretroid olan cypermethrin ve organofosfatlı bir insektisit olan metil parathion karışımını ratlara iki ay süreyle uygulamışlar ve hormon seviyeleri üzerine etkisini araştırmışlardır. Uygulama sonucu ratların vücut ağırlığında değişim görülmemiştir fakat nispi adrenal bez ağırlığı azalmıştır. Yaptıkları çalışmada tiroid hormonlarından T3 seviyesi azalırken T4 seviyesi ve TSH seviyesi artış göstermiştir. Ayrıca serum FSH ve estrodiol seviyesinde yükselme meydana geldiği bildirilmiştir.

Ündeğer ve ark., (2000), yaptıkları çalışmada organofosfatlı insektisit olan dimethoatı 28.2, 14.1 ve 7.04 mg/kg dozlarında ve metil parathionu 0.872, 0.436 ve 0.218 mg/kg dozlarında Wistar ratlara oral yolla 28 gün uygulamışlar ve geno ve immunotoksik metodlarla insektisitlerin toksisitesini incelemişlerdir. Dimethoatın iki yüksek dozunda vücut ağırlığı kazanımında azalma belirlemişlerdir. Dimethoatın en yüksek dozunda karaciğer, böbrek ve testis ağırlıklarında, femoral kemik iliğindeki hücre içeriği ve akyuvarların sayısında artış tespit etmişlerdir. Metil parathionun ise iki yüksek dozunda karaciğer ağırlığında artış gözlemlenmiştir. Ayrıca metil parathionun en düşük dozunda RBC ve hematokrit değerleri anlamlı olarak artarken MCV değerlerinde doza bağlı olarak düşüş görülmüştür.

Narayana ve ark., (2005), yaptıkları çalışmada metil parathionun erkek üreme hücreleri üzerine genotoksik ve sitotoksik etkisini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada ergin Wistar erkek ratlara 0.5 ve 1 mg/kg dozlarında metil parathionu 12 gün, 0.75 ve 1.5 mg/kg dozlarında metil parathionu 25 gün süreyle intraperitonal uygulamışlar ve uygulamadan 17, 77 ve 130 gün sonra epididimal sperm içeriği, sperm anormalliği ve testikular askorbik asit seviyesini ölçmüşlerdir. Uygulamalar sonucunda sperm içeriğinde azalma ve anormal sperm sayısında artış tespit etmişlerdir. Bununla birlikte testislerde askorbik asit seviyesinde azalma belirlemişlerdir. Ayrıca uygulama yapılan ratlar uygulama yapılmayan dişilerle eşleştirilmiş ve fertilite indeksi ölçülmüştür. fertilite indeksinde de azalma gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda doğan yavrularda da vücut ağırlığında azalma tespit etmişlerdir.

İnce bağırsak (intestinum tenue) sindirim borusunun mide ve kalın bağırsak arasında kalan kıvrıntılı boru şeklindeki parçasıdır. İnce bağırsaklar karın boşluğuna yerleşmişlerdir ve birbirinin devamı olan duodenum, jejunum ve ileum adı verilen üç bölümden oluşur. İnce bağırsak, besinlerin absorbsiyonunun yapıldığı yerdir. İnce bağırsakta mideden gelen kimus halindeki besin materyali, bağırsak bezlerinin enzimleri, safra enzimleri ve safra ile karışır, parçalanır,yani yapı taşlarına ayrılır ve daha sonra bu yapı taşları ince bağırsakta emilirler.

İnce bağırsağın esas fonksiyonu olan emilim olayında üç yapı iş görür. Bunlar; Kerckring dalgaları, villuslar ve mikrovilluslardır. Villuslar arasına bağırsak bezleri açılır.

Bağırsak bezleri (Lieberkühn bezleri) morfolojik yönden, basit tübüler bezlerdir. Lieberkühn bezleri çeşitli hücre tipleri içerir. Bunlar; emici hücreler ve goblet hücreleri, farklılaşmamış hücreler, paneth hücreleri ve endokrin hücrelerdir.

Emici hücreler ve goblet hücreleri; bu hücreler bağırsağın esas hücreleridir. Hücrelerin apikal yüzeyinde çok fazla mikrovillus bulunur. Bu hücrelerin esas görevi absorbsiyon yapmaktır.

Farklılaşmamış hücreler; bir bakıma embriyonik özellik taşıyan, gerektiğinde farklılaşıp bezin emici ve goblet hücrelerini veren ve yüksek mitotik aktiviteleri olan hücrelerdir.

Paneth hücreleri; bu hücreler Lieberkühn bezinin bazal kısmında bulunurlar. Bu hücrelerin salgı granülleri, apikal sitoplazmada yer alır. Granül içeriği ekzositozla hücre dışına verilir. Paneth hücreleri, lizozim enzimini üretirler. Lizozim bakteri hücre duvarının parçalanmasında fonksiyonel olan bir enzimdir. Bu yolla da, ince bağırsak florası düzenlenmiş olur. Paneth hücrelerinde, sindirimde fonksiyonel herhangi bir enzim üretimi yapılmaz.

Endokrin hücreler; Lieberkühn bezleri, endokrin fonksiyon yapan üç çeşit hücre içerir. Bunlar, serotonin, sekretin ve kolesistokinin/pankreozimin salarlar. Serotonin, damar duvarındaki düz kasların kasılmalarını uyarır, sekretin, pankreastaki ekzokrin hücreleri uyarır, kolesistokinin/pankreozimin, safra kesesine etki edip, safranın boşalmasını sağlar ve ayrıca ekzokrin pankreas salgısını da uyarır.

İnce bağırsağın duodenum bölgesinde Brunner bezleri bulunur. Brunner bezleri, alkali tabiatlı salgı üretir. Bu salgı, mideden gelen asit tabiatlı kimusu, nötr hale dönüştürür ve bu yolla duodenum mukozası, asidik kimusun zararlı etkilerinden korunmuş olur.

İnce bağırsak histolojik olarak dört tabakadan meydana gelmiştir.

Bunlardan birincisi Tunika mukozadır. Bu tabaka sindirim kanalının iç yüzünü örter. Epitel dokusu, gevşek bağ dokusu tabakasının üstünde yer alır. Mukoza tabakası, mide ve ince bağırsaklarda kıvrımlar halindedir. Bu kıvrımlar sindirim ve emilim yüzeyini büyütürler. Bu tabakada çok sayıda villus vardır.

Tunika mukozanın altında Tunika submukoza yer alır. Bu tabakada, özellikle bağırsağın ileum bölgesinde çok sayıda olmak üzere peyer plaklarının varlığı

gözlenir. Peyer plakları, etrafları belirgin olarak sınırlanmış çok sayıda lenfositin bir araya gelmesiyle oluşan bir yapıdır.

Tunika submukozanın altında tunika muskularis yer alır. Bu tabaka düz kasdır, kas lifleri uzunlamasına ve dairesel bir seyir gösterir. Bu sayede kaslar yiyecekleri sindirim kanalından kasılma ve gevşeme ile karakterize peristaltik hareketlerle itip geçirirler.

En son tabaka ise tunika serozadır. İnce bir bağ dokusundan oluşur [Murathanoğlu O., 1996]

Fanta ve ark., (2003), yaptıkları çalışmada metil parathionun subletal dozuna su ve besinlerin kontaminasyonları sonucu maruz kalan balıklarda (*Corydoras paleatus)* solungaçlarda, bağırsaklarda ve karaciğerde meydana gelen histopatolojik değişiklikleri incelemişlerdir. Solungaçlarda solunum lamellerinde epitelde hiperplazi, ödem ve ayrılmalar meydana geldiğini ve bu durumun su yolu ile maruz kalan grupta daha fazla görüldüğünü gözlemişlerdir. Metil parathiona maruz kalan balıkların bağırsaklarında enterositlerde lipoid vakuolizasyonu ve goblet hücrelerinin aktivitelerinde artma tespit etmişlerdir ve bağırsaklardaki etki de besin yoluyla maruz kalan grupta daha dikkat çekicidir. Karaciğerde her iki yolla uygulamadan sonra hücrelerde vakuolizasyon, fokal nekroz, atrofi ve safra kanalında tıkanma tespit etmişlerdir. Araştırmacılar yaptıkları çalışma sonucunda subletal dozda metil parathiona maruz kalan balıklarda ciddi sağlık sorunları meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Dere ve ark., (1999), farelere intraperitonal enjeksiyonla malathion uygulamışlar ve uygulamadan 0, 4, 8, 16 ve 24 saat sonra farelerin karaciğer, böbrek ve ince bağırsak alkalen fosfataz aktivitesi üzerine etkisi incelendiğinde malationun böbrek alkalen fosfataz aktivitesini artırıp, karaciğer ve ince bağırsak alkalen fosfataz aktivitesini azalttığını belirtmişlerdir.

Sümer ve Atalay (1984), yaptıkları bir çalışmada, organoklorlu bir insektisit olan endosülfanı intraperitonal yolla 4,64 mg/kg (LD_{30}) dozda farelere uygulamış ve uygulamadan 4, 8, 16, 32 ve 64 saat sonra hayvanlar disekte edilerek karaciğer ve ince bağırsakları incelenmiştir. Sonuçta endosülfanın gerek karaciğer glukoz-6-fosfat dehidrojenaz aktivitesi, gerekse ince bağırsak alkalin fosfataz aktivitesi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında enzim aktivitelerinin kontrole göre azaldığını belirtmişlerdir.

Jin Jeong Kim, (1976), yaptığı çalışmada organofosfatlı insektisitlerden malathion ve diptereksin rat ince bağırsak mukozası alkalin fosfatazı üzerine etkileri incelendiğinde aktivitenin, malation ve diptereksin ağız yoluyla alınmasından 12 saat sonra azalmaya başladığı ve sırasıyla 24. ve 48. saatlerden itibaren de aktivitenin normal düzeye döndüğünü bildirmiştir.

Lanning ve ark., (1996), ratlara tek doz olarak klorprifos muamelesinden sonraki iki günde rat jejunumunda P-glikoprotein de artış meydana geldiğini bildirmiştir.

Bu çalışmanın amacı bir organofosforlu insektisit olan metil parathionun rat ince bağırsak dokusu üzerine akut, subakut ve subkronik toksisitesinin mikroskobik olarak incelenmesi ve vücut ağırlığındaki değişimleri değerlendirmek ve metil parathiondan kaynaklanan ince bağırsak hasarı üzerine vitamin E ve vitamin C kombinasyonunun koruyucu etkisini kontrol grubu ile mukayeseli olarak değerlendirmektir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvanlar

Deneyimizde 320-340 g ağırlığında erkek Wistar ratlar kullanılmıştır. Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü'nden temin edilen ratlar özel besleme kafesleri içinde, her kafeste 6 rat olacak şekilde yerleştirilmişlerdir. Ratlar standart laboratuvar diyeti ve su ile beslenmiştir. Ratlara 18-22 °C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık fotoperiyodu uygulanmıştır. Ratlar uygulama yapılmadan 10 gün önce karantina altına alınmıştır.

2.2. Kimyasallar

İnsektisit olarak organofosfatlı bir insektisit olan % 99 saflıkta metil parathion kullanılmış ve metil parathion Ankara Zirai Mücadele Merkezi'nden temin edilmiştir. Vitamin E (DL-α-tokoferol) Merck (Almanya)'dan, vitamin C (L-askorbik asit) Carlo Erba (İtalya)'dan temin edilmiştir.

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Ratlar kontrol grubu (n=18) ve uygulama grubu (n=54) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Uygulama grubu da kendi içinde üç gruba ayrılmıştır. Bunlar;

1. grup: Metil parathion uygulanan grup (n=18)
2. grup: Vitamin C+vitamin E uygulanan grup (Vitaminli grup) (n=18)
3. grup: Metil parathion+ vitamin C+vitamin E uygulanan grup (n=18)

Uygulamalar sabah saatlerinde (09:00-10:00 arasında) aç olmayan ratlara yapılmıştır.Metil parathion uygulaması vitamin E ve vitamin C uygulaması yapıldıktan 30 dakika sonra yapılmıştır.

Uygulamalar 7 hafta sürmüş ve ratlara maddeler her gün ve günde bir defa verilmiştir. Metil parathion ve vitaminlerin uygulandığı ilk gün deneyin 0. günü olarak kabul edilmiştir.

Her gruptan 6 rat uygulamadan 24 saat sonra, 4 hafta sonra ve 7 hafta sonra disekte edilmiş ve ince bağırsak dokuları histolojik inceleme için alınmıştır.

2.3.1. Kontrol grubu

Her bir rata günlük 1 mg/kg dozda mısır yağı oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.2. Vitamin C+vitamin E muameleli grup

Her bir rata günlük 200 mg/kg vitamin E (DL-α-tokoferol) mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Daha sonra aynı ratlara her bir rata 200 mg/kg vitamin C (L-askorbik asit) distile su içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.3. Metil parathion muameleli grup

Her bir rata günlük 0.28 mg/kg (1/50 LD_{50}) dozunda metil parathion mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yoluyla uygulanmıştır.

2.3.4. Metil parathion+ vitamin C+vitamin E muameleli grup

Her bir rata günlük 200 mg/kg dozda vitamin E (DL-α-tokoferol) mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Her bir rata 200 mg/kg dozda vitamin C (L-askorbik asit) distile su içinde çözülerek yine oral gavaj yoluyla verilmiştir. Aynı ratlara günlük 0.28 mg/kg dozunda metil parathion mısır yağı içinde çözülerek oral

gavaj yoluyla uygulanmıştır. Ratlara metil parathion uygulaması vitamin uygulamasından 30 dakika sonra yapılmıştır.

İnce bağırsak örnekleri hızlı bir şekilde hayvanlardan alınmış ve bir kısmı mikroskobik incelemeler için sodyum fosfat tamponu ile (pH:7.4) yıkanmış ve tespit olmaları için Bouin tespit çözeltisi içine konulmuştur.

2.4. Vücut Ağırlıklarının Ölçülmesi

Deneyin 0. günü ve deney başladıktan 24 saat, 4 hafta ve 7 hafta sonra tüm hayvanlar AND GX-600 (Japan) marka terazide hayvan tartım modunda tartılmıştır.

2.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri

İnce bağırsak dokularının mikroskobik incelemeleri için, dokular Bouin içinde 24 saat tespit edilmiştir. Yıkama ve dehidrasyon işlemlerinden sonra dokular parafin bloklar haline getirilmiştir. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom (Microm) ile 6-7 µ kalınlığında kesitler alınmıştır. Alınan kesitler hematoksilen-eozin boyası ile boyanmış, fotoğraf makinesi ataçmanlı mikroskopta (Olympus BX51, Tokyo, Japan) incelenmiş ve fotoğrafları çekilmiştir.

2.6. İstatistiksel Analizler

Tezde kullanılan istatistiksel veriler Windows SPSS 11.0 bilgisayar programında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak değerlendirilmiştir. $P<0.05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Deneysel grupların hiçbirinde deney boyunca ölüm gözlenmedi. Fakat deney boyunca metil parathion ve metil parathion + vitamin C + vitamin E muameleli gruplarda besin alınımında azalma meydana geldi.

Deneysel süreç boyunca kontrol ve vitamin muameleli gruplar arasında vücut ağırlıkları bakımından herhangi bir fark gözlenmedi.

Deneyin 24. saatinin sonunda kontrol grubu ile metil parathion muameleli grup ve metil parathion + vitamin C + vitamin E muameleli grup karşılaştırıldığında vücut ağırlıklarında istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Bununla beraber metil parathion grubu ile metil parathion + vitamin C + vitamin E muameleli grup karşılaştırıldığında da herhangi bir değişiklik gözlenmedi (Çizelge 3.1).

Deneyin 4. ve 7. haftalarının sonlarında kontrol grubu ile metil parathion muameleli grup ve metil parathion + vitamin C + vitamin E muameleli grup karşılaştırıldığında vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlendi ($p<0.05$) (Çizelge 3.1).

Metil parathion muameleli grup ile metil parathion + vitamin C + vitamin E muameleli grup vücut ağırlığı bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik gözlenmedi ($P>0.05$) (Çizelge 3.1).

Deneyin başlangıcında kontrol grubu ratların vücut ağırlığı ile deney sonundaki vücut ağırlığı arasında 24 saat sonunda herhangi bir fark gözlenmezken, 4 hafta sonra kontrol ratların vücut ağırlığında başlangıç ağırlığına göre %6.36, vitamin C + vitamin E muameleli grupta %7.50'lik bir kazanç gözlenmiştir (Çizelge 3.1). 4. hafta sonunda metil parathion muameleli grubun vücut ağırlığında deneyin başlangıç

ağırlığına göre -%5.97'lik, metil parathion + vitamin C + vitamin E muameleli grubun vücut ağırlığında ise -%5.26'lık bir kayıp meydana gelmiştir (Çizelge 3.1).

7 hafta sonra kontrol ratların vücut ağırlığında başlangıç ağırlığına göre %10.91, vitamin C + vitamin E muameleli ratların vücut ağırlığında ise %11.06'lık bir kazanç gözlenmiştir (Çizelge 3.1). 7. haftanın sonunda Metil parathion muameleli grubun vücut ağırlığında deneyin başlangıç ağırlığına göre -%13.90'lık, metil parathion + vitamin C + vitamin E muameleli ratların vücut ağırlığında ise -%13.04'lük bir kayıp meydana gelmiştir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının vücut ağırlığı ve vücut ağırlığı değişimi

Gruplar	Vücut Ağırlığı		
	Başlangıç (g)	Sonuç (g)	%Değişim
24. Saat			
Kontrol	326.00±2.72	326.55±3.04	0.22±0.10
Vitamin C ve E	326.98±2.70	327.90±2.86	0.27±0.14
Metil paration	323.43±2.50	323.87±3.15	0.12±0.22
Vitamin C ve E + metil paration	327.73±2.89	328.52±4.33	0.23±0.47
4. Hafta			
Kontrol	326.78±1.72	347.57±4.59	6.36±0.85
Vitamin C ve E	328.18±2.17	352.82±5.00	7.50±0.86
Metil paration	324.13±2.71	304.78±4.09[a,b]	-5.97±0.49[a,b]
Vitamin C ve E + metil paration	326.43±3.11	310.80±1.62[a,b]	-5.26±0.47[a,b]
7. Hafta			
Kontrol	327.30±3.28	363.03±3.91	10.91±0.14
Vitamin C ve E	330.15±1.97	366.70±4.76	11.06±0.80
Metil paration	326.13±2.47	280.77±3.44[a,b]	-13.90±0.45[a,b]
Vitamin C ve E + metil paration	329.57±1.68	286.92±3.71[a,b]	-13.04±0.88[a,b]

Her grupta 6 rat yer almaktadır ve değerler bunların ortalaması±Standart Sapmasıdır (SD) ($P<0.05$).

[a]Kontrol grubu ve diğer muameleli grupların karşılaştırılması.

[b]Vitamin C+vitamin E muameleli grup ile metil parathion ve vitamin C+vitamin E+ metil parathion muameleli grupların karşılaştırılması.

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Kontrol grubu ve vitamin C+vitamin E muameleli ratların ince bağırsaklarına ait histolojik kesitlerde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. İnce bağırsağı astarlayan villuslar ve bu yapıların üzerinde bulunan epitel hücreleri normal yapıda görülmektedir (Resim 3.1, Resim 3.2).

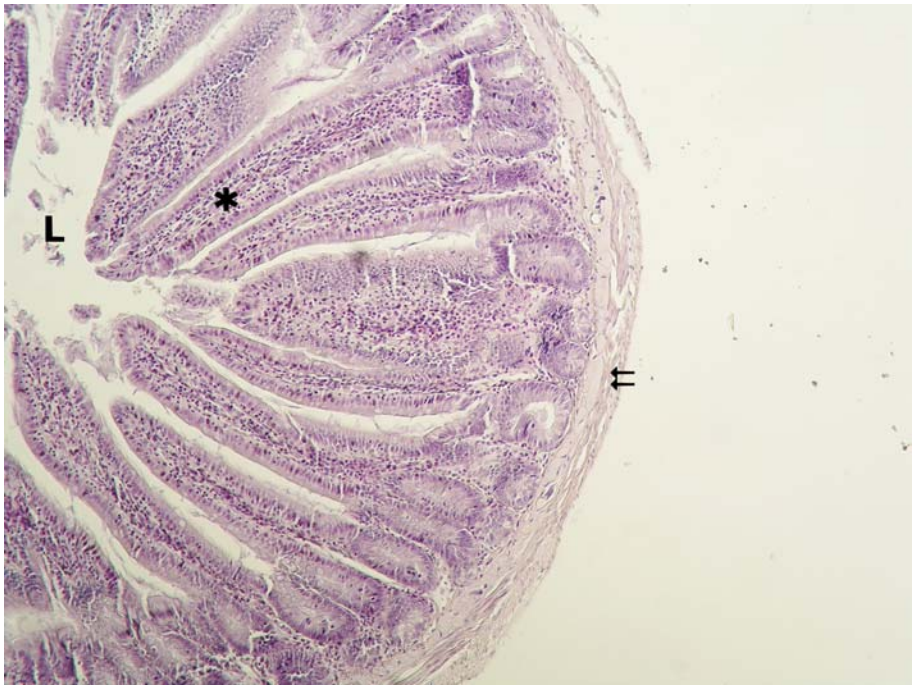
Metil parathion muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+ metil parathion muameleli grupların ince bağırsaklarında 24 saat sonra herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır (Resim 3.3, Resim 3.4).

Metil parathion verildikten 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarındaki villuslarda genişleme tespit edilmiş, ancak hücrelerde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır (Resim 3.5).

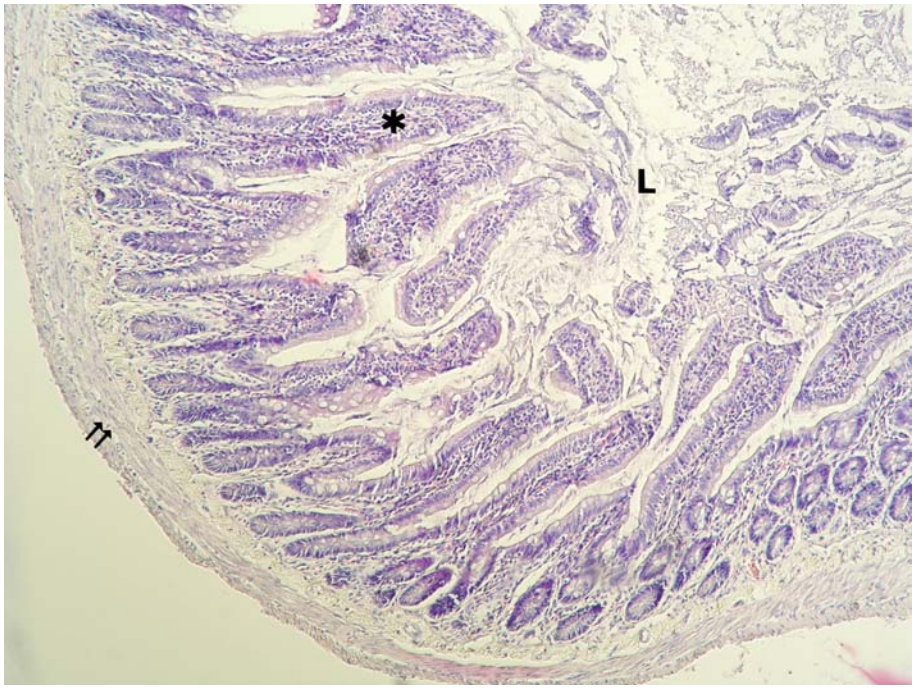
Vitamin C+vitamin E+metil parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarındaki bazı villuslarda dejenerasyon ve granülasyon gözlenmiştir (Resim 3.6).

Metil parathion verildikten 7 hafta sonra ratların ince bağırsaklarındaki villuslarda genişlemenin yanı sıra aşırı derecede granülasyon tespit edilmiştir (Resim 3.7). Buna ilaveten bazı bölgelerde hücre infiltrasyonu gözlenmiştir (Resim 3.8).

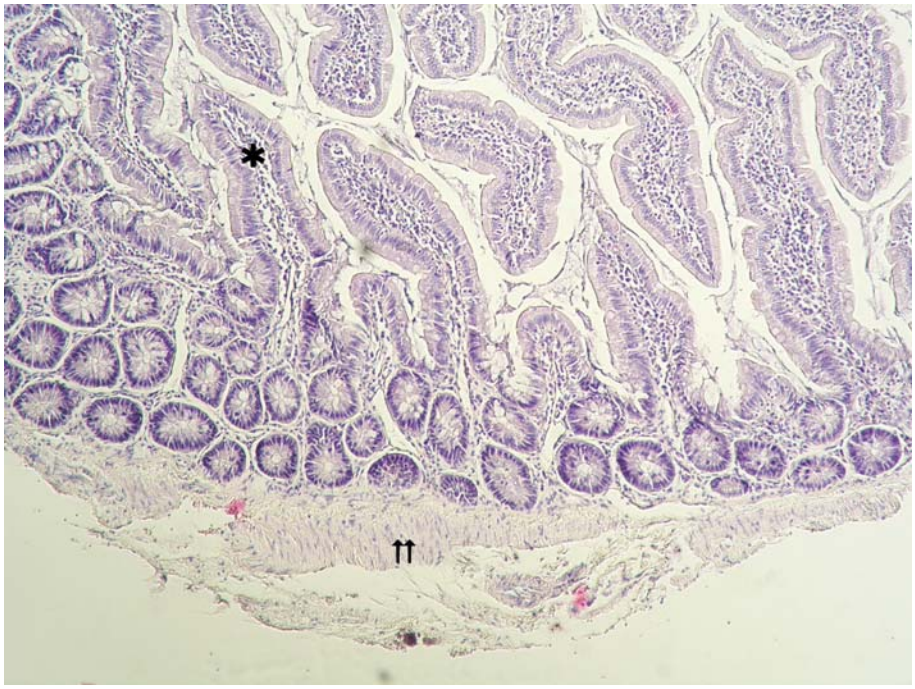
Vitamin C+vitamin E+metil parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında villus yapısının bozulduğu gözlenmiştir (Resim 3. 9).



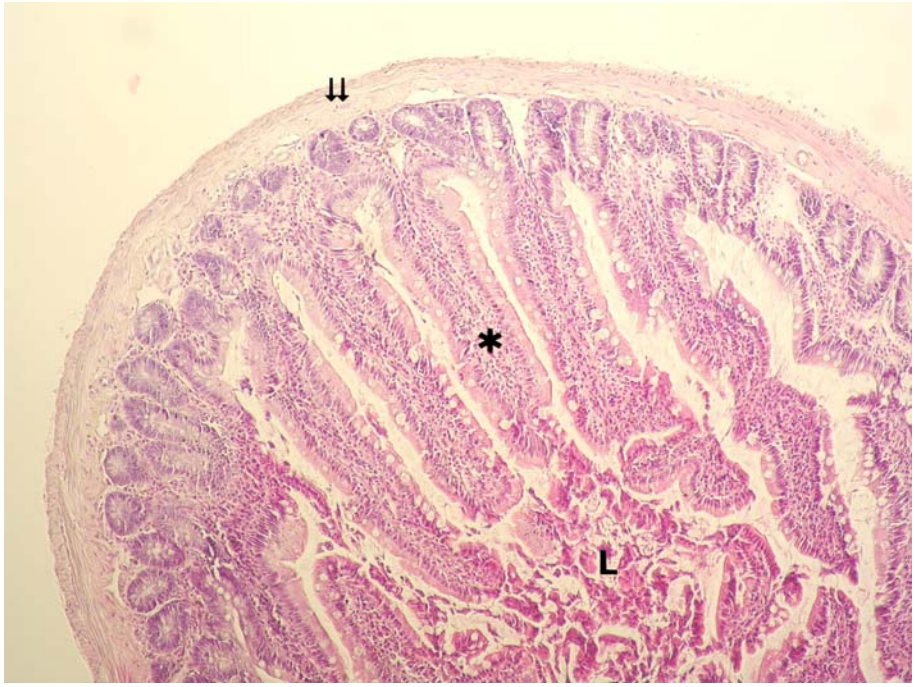
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı. L : Lümen, ✯: Villus, ⇉: Kas, X200



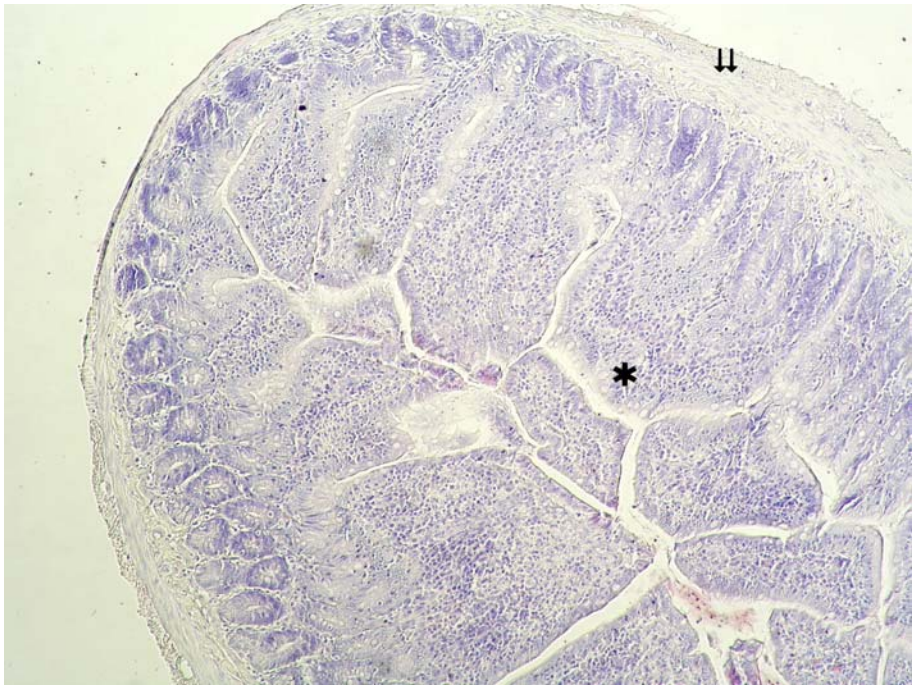
Resim 3.2. VitaminC+vitamin E uygulanmış ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı. L : Lümen, ✯: Villus, ⇉: Kas, X200



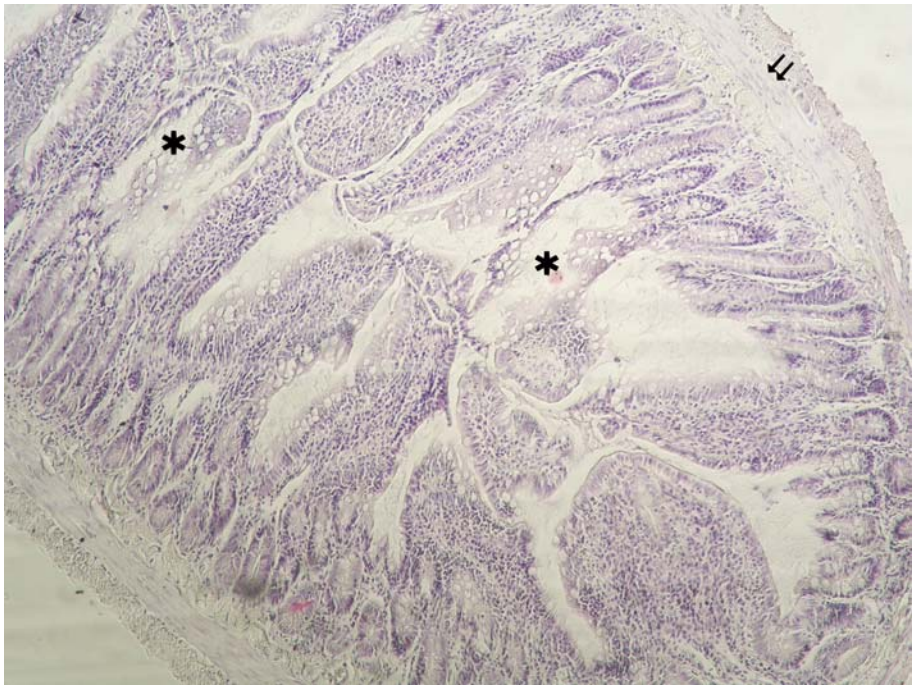
Resim 3.3. Metil parathion muamelesinden 24 saat sonra ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı. ✭: Villus, ⇉: Kas, X250



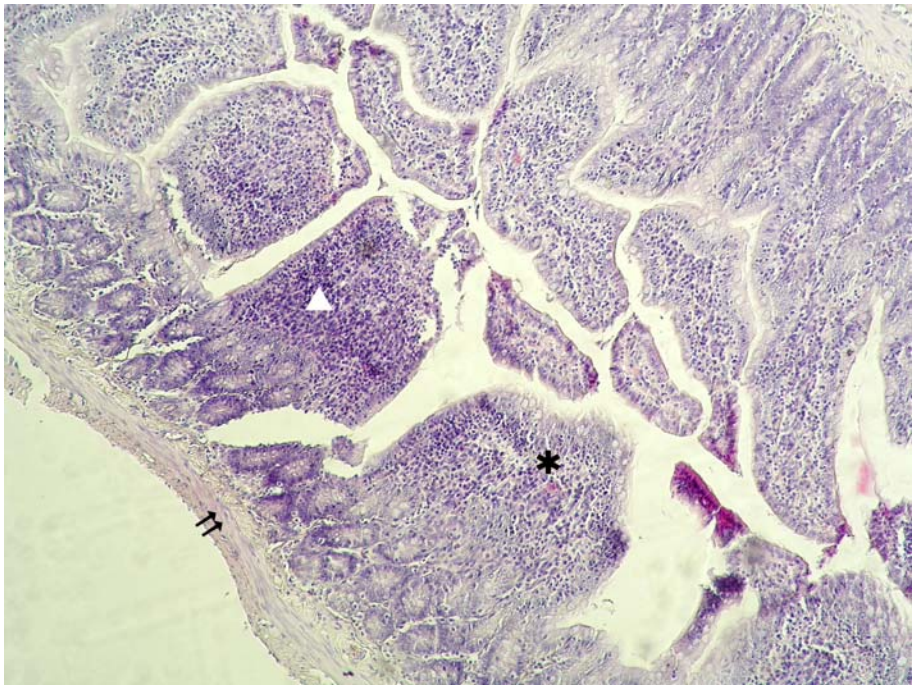
Resim 3.4. Vitamin C+vitamin E+metil parathion muamelesinden 24 saat sonra ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı. L : Lümen, ✭: Villus, X200



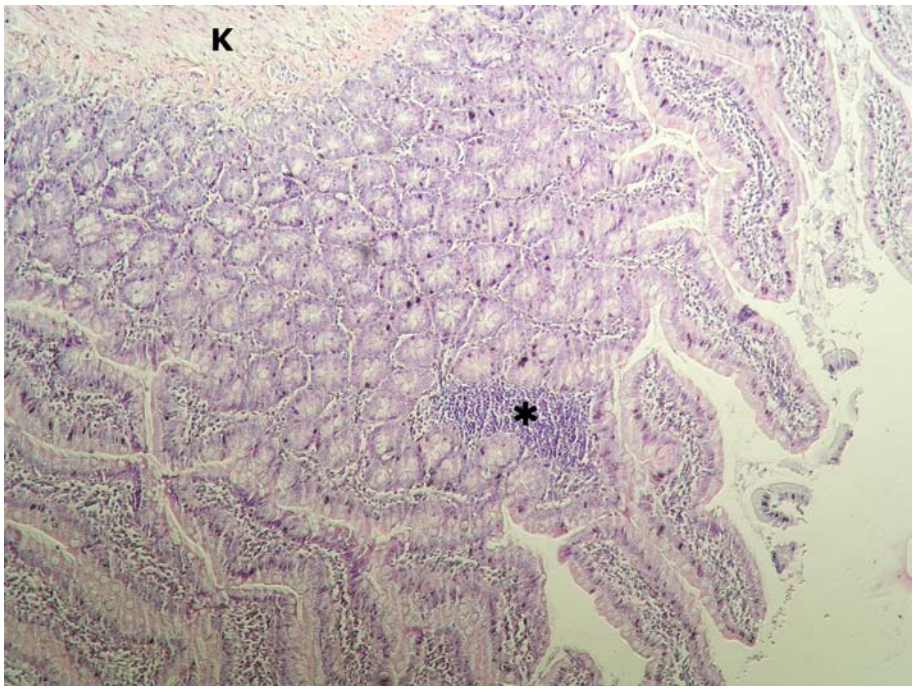
Resim 3.5. Metil parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında villuslarda genişleme (✯) . ⇉: Kas, X200



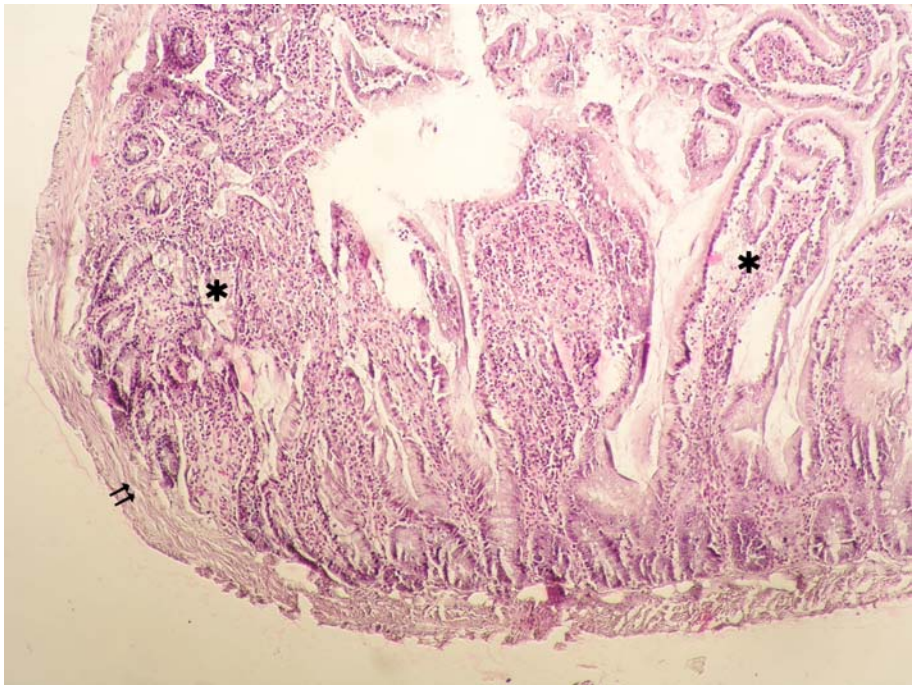
Resim 3.6. Vitamin C+vitamin E+metil parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında villuslarda dejenerasyon (✯).⇉: Kas, X200



Resim 3.7. Metil parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında villuslarda genişleme (✯) ve granülasyon (▲), ⇉: Kas, X200



Resim 3.8. Metil parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında infiltrasyon (✯), K : Kas, X200



Resim 3.9. Vitamin C+vitamin E+metil parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında villuslarda dejenerasyon (✯),⇉: Kas, X200

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Metil parathion renksiz, kokusuz, kristalize, erime noktası 35-36 ^{0}C, kaynama noktası 154 ^{0}C olan, suda çok güç çözünen, organik çözücülerde kolay çözünen bir maddedir. Oral yolla alındıktan sonra doku ve organlardaki seviyesi 1-2 saatte doruk değerine çıkar. Metil parathionun toksik etkisinden karaciğerde metabolit haline getirilen metil paraokson sorumludur. Metil parathion vücutta birikmez ve 24 saatte fenolik metabolitleri halinde idrarla atılır [Kaya ve ark., 2002]. Bu nedenle bu tez çalışmasında metil parathion mısır yağında çözülerek ratlara uygulanmıştır.

Akut ve kronik çalışmalar metil parathionun memelilere çok toksik olduğunu göstermiştir. Memeliler metil parathiona oral, dermal ve inhalasyon yoluyla maruz kalmaktadır [Garcia ve ark., 2003]. Metil parathion yalnız memelilere değil aynı zamanda balıklara, kuşlara ve hedef olmayan diğer omurgasızlara da toksik etki göstermektedir [Solecki ve ark., 1996; U.S EPA, 1999; Fanta ve ark., 2003]. Metil parathionun oral LD_{50} dozu erkek ratlarda 14 mg/kg, dişi ratlarda ise 24 mg/kg olarak tespit edilmiştir [Gains, 1960]. Institoris ve ark., (2004) 0.218 mg/kg ve 0.872 mg/kg metil parathionu ratlara oral yolla uyguladıktan sonra ratlarda nörotoksik ve immünotoksik değişiklikler olduğunu ifade etmişlerdir. Bu tez çalışmasında da metil parathion 1/50 LD_{50} oranında erkek ratlara verilmiş ve muameleden 4 ve 7 hafta sonra ince bağırsakta patolojik değişiklikler gözlenmiştir.

Organofosfatlı insektisitler deney hayvanlarında vücut ve organ ağırlıklarında azalmaya neden olurlar [Breckenridge ve ark., 1982; Chung ve ark., 2002; Joshi ve ark., 2003]. Bu tez çalışmasında metil paration ve vitamin C+vitamin E+metil parathion verilen grupların vücut ağırlıklarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 4 ve 7 hafta sonra bir azalma tespit edildi. Vücut ağırlığındaki bu azalmanın besin alınımına bağlı olarak meydana geldiği tahmin edilmektedir. Çünkü besin alımının bu gruptaki deney hayvanlarında daha az tüketildiği gözlenmiştir.

Bu tez çalışmasında metil parathionun akut (24 saat), subakut (4 hafta) ve subkronik (7 hafta) etkisi araştırılmıştır. Akut uygulamada vücut ağırlığında ve ince bağırsağın

histolojik yapısında değişiklik gözlenmemiştir. Metil parathionun akut toksisitesi asetilkolinesterazın inhibisyonu sonucu ortaya çıkar. Bu tez çalışmasında asetilkolin esteraz ölçümü yapılmamıştır. Ancak metil parathionun da diğer organofosfatlı insektisitler gibi asetilkolin esterazı inhibe ettiği bilinmektedir [Abu-Donia, 1994; Abu-Qare ve Abu-Donia, 2001]. Metil parathion zehirlenmesi sonucu terleme, salgılarda artış, biradikardi, diyare, istek dışı kasılma ve koma görülebilir. Ölüm ise solunum yetmezliğine bağlı olarak gelişir [Davies ve ark., 1975; WHO, 1986].

Metil parathion oral olarak deney hayvanlarına verildiğinde herhangi bir tümör oluşturmamıştır ya da kanser oluşturduğuna dair bir bilgiye rastlanmamıştır [WHO, 1993; IARC, 1983; US EPA, 1986]. Ratlara 2 yıl boyunca 2 mg/kg metil parathion oral olarak uygulanmış ve tümör insidansında bir artış olmadığı ifade edilmiştir. Ancak memeli somatik hücrelerinde in vivo ve in vitro yapılan çalışmalar metil parathionun genotoksik etkisi olduğunu, kromozom anormalliklerini arttırdığını göstermiştir [Bartoli ve ark., 1991; Vijayaraghavan ve Nararaja, 1994]. Bu tez çalışmasında akut, subakut ve subkronik uygulamalar sonucunda ince bağırsakta tümör oluşumuna rastlanmamıştır.

Pestisitler memelilerde ve diğer canlı dokularında histopatolojik ve sitopatolojik değişikliklere neden olmaktadır [Tos-Luty ve ark., 2001, 2003; Sulak ve ark., 2005; Kalender ve ark., 2005a]. Pestisitlerin en fazla zarar verdiği dokuların başında karaciğer ve böbrek gelmektedir. Çünkü pestisitlerin biyotransformasyona uğradığı yer karaciğer, genel olarak atılım yeri ise böbreklerdir. Bu nedenle bu iki doku diğer dokulara nazaran daha fazla zarar görmektedir. Bununla beraber diğer dokularda da hasar tespit edilmiştir. Kalender ve ark., (2005a) organofosfatlı bir insektisit olan diazinonun ratlardaki hepatotoksik etkisini araştırmışlar ve karaciğer enzimlerinin bozulduğunu, bununla beraber verilen doza ve süreye bağlı olarak sitoplazmik bütünlüğün kaybolduğunu ifade etmişlerdir. Bir başka çalışmada da Kalender ve ark., (2004) organoklorlu bir insektisit olan endosulfanı düşük dozda ratlara uyguladıktan sonra kalp kası hücrelerinin mitokondrilerinde ve endoplazmik retikulumlarında şişme gözlemişlerdir. Sivapiriya, ve ark., (2006) organofosfatlı bir insektisit olan dimethoatın böbrek antioksidan sisteminde rol oynayan enzim seviyelerinde bir

azalma olduğunu ifade etmişlerdir. Pestisitler böbreklerde genellikle nekroz, tübüler dejenerasyon, glomerular atrofi ve infiltrasyona neden olmaktadır [Sulak ve ark., 2005; Luty ve ark., 1997; Morowati, 2001]. Bu tez çalışmasında özellikle metil parathion muamelesinden 4 ve 7 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında patolojik değişiklikler gözlendi. Ayrıca metil parathion muamelesinden 7 hafta sonra hücre infiltrasyonu tespit edildi. Mononükleer hücre infiltrasyonu ince bağırsakta ödem ve inflamasyon olduğunun bir göstergesidir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda vitamin C ve vitamin E'nin toksik maddelerin sebep olduğu hasarı önlediği ya da azalttığı gösterilmiştir [Kalender ve ark., 2004, 2005a, 2005b; Altuntaş ve Delibaş, 2002; Yavuz ve ark., 2004a]. Vitamin E biyolojik zarlarda bulunan potansiyel bir antioksidan maddedir. Vitamin C indirgeyici aktivitesiyle güçlü bir antioksidandır. Her iki vitamin de hücrelerde meydana gelen ve hasara neden olan serbest radikalleri yok eden antioksidanlardır. Bu tez çalışmasında vitamin C + vitamin E + metil parathion uygulanmış ratların ince bağırsaklarında da histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir.

Bu tez çalışmasına göre metil parathion ince bağırsakta ciddi patolojik değişikliklere ve ratların vücut ağırlıklarında azalmaya sebep olmuştur. Vitamin C ve vitamin E, metil parathionla beraber verildiklerinde de vücut ağırlıklarında azalma ve ince bağırsaklarında da patolojik değişiklikler izlenmiştir. Sonuç olarak vitamin C ve vitamin E'nin, ince bağırsakta metil parathionun sebep olduğu hasarı koruyamadığını söylemek mümkündür.

KAYNAKLAR

Abdollahi, M., Mostafalou, S., Pounourmohommadi, S. and Shadnia, S., "Oxidative stres and cholinesterase in saliva and plazma of rats following subchronic exposure to malathion", ***Comp. Biochem. Physiol. C.,*** 137: 29-34 (2004).

Abou-Donia, M.B., "Organophosphorous pesticides. In: Chang, L.W., Dyer, R.S., (Eds.), Handbook of neurotoxicity. ***Marcel Dekker***, New York", 419-473 (1994).

Abu-Qare, A.W. and Abou-Donia, M.B., "Inhibition and recovery of maternal and fetal cholinesterase enzyme activity following a single cutaneous dose of methyl paration and diazinon, alone and in combination, in pregnant rats", ***J. Appl. Toxicol.,*** 21: 307-316 (2001).

Abu-Qare, A.W., Abdel-Rahman, A.A., Ahmad, H., Kishk, A.M. and Abou-Donia, M.B., "Absorption, distribution, metabolism and excretion of daily oral doses of [^{14}C]methyl parathion in hens", ***Toxicol. Lett.,*** 125 (1-3): 1-10 (2001).

Adham, K.G., Khairalla, A., Abu-Shabana, M., Addel-Mguis, N. and Abd El-Mmoneim, A., "Environmental stress in Lake Maryut and physiological response of *Tilipia zilli", **Gerv. J. Environ. Sci. Health A.,*** 32: 2585-2598 (1997).

Aldana, L., De Mejia, E.G., Craigmill, A., Tsutsumi, V., Armendariz-Borunda, J., Panduro, A. and Rincon, A.R., "Cypermethrin increases apo A-1 and apo B mRNA but not hyperlipidemia in rats", ***Toxicol. Lett.,*** 95: 31-39 (1998).

Altuntas, I. and Delibas, N., "The effects of fenthion on lipid peroxidation and some liver enzymes: The possible protective role of vitamins E and C", ***Turk J. Med. Sci.,*** 32: 293-297 (2002).

Altuntaş İ., Delibaş N., Doğuca D.K., Özmen S., Gültekin F., "Role of reactive oxygen species in organophosphate insecticide phosalone toxicity in erythrocytes in vitro." ***Toxicology In Vitro***, 17: 153-157 (2003)

Aras, K. and Ersen, G., "Klinik Biyokimya", ***Taş Kitapçılık Ltd. Şti***, 338 (1992).

ATSDR, "Methyl parathion health threat." ***Hazard. Subst. Publ. Hlth***. 7: 4-5 (1997).

Bagchi, D., Bagchi, M., Hassoun, E.A. and Stohs, S.J., "In vitro and in vivo generation of reactive oxygen species, DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides", ***Toxicology,*** 104 (1-3): 129-140 (1995).

Bartoli, S., Bonora, B., Colacci, A., Niero, A. and Grilli, S., "DNA damaging activity of methyl parathion", ***Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.,*** 71: 209-218 (1991).

Behera, B.C. and Bhunya, S.P., "Studies on the genotoxicity of asatat (asephat), an organophosphate insecticide, in a mammalian in vivo system", ***Mutat. Res***., 223: 287-293 (1989).

Benke, G.M. and Murphy, S.D., "The influence of age on the toxicity and metabolism of methyl parathion and parathion in male and female rats", ***Toxicol. Appl. Pharmacol.,*** 31: 254-269 (1975).

Blasiak, J. and Kowalik, J., "Effect of paraoxon-methyl and parathion-methyl on DNA in human lymphocytes and protective action of vitamin C", ***Pes. Sci.,*** 55: 1182-186 (1999).

Blasiak, J., "Inhibition of erytrocyte membrane (Ca^{2+}+Mg^{2+})-ATPase by the organophosphorus insecticides parathion and methyl parathion" ***Comp. Biochem. Physiol.,*** 110: 119-125 (1995).

Blasiak, J. and Stankowska, D., "Genotoxicity of Malaoxon: Induction of Oxidized and Methylated Bases and Protective Effect of α-Tocopherol", ***Pesdicide Biochem. And Physiology,*** 71: 88-96 (2001).

Bonamonte, D., Foti, C., Cassano, N., Rigano, L. and Angelini, G., "Contact dermatitis from organophosphorus pesticides", ***Contact Dermatitis,*** 44: 179-180 (2001).

Breckenridge, C., Pesant, M., Durham, H.D. and Ecobichon, D.J., "A 30-day toxicity study of inhaled fenitrothion in the albino rat", ***Toxicol. Appl. Pharmacol.,*** 62: 32-43 (1982).

Butterfield, D.A. and Lauderback, C.M., "Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes and consequences involving amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stres." ***Free Rad Biol Med,*** 32:1050-60 (2002).

Carr, R.L., Richardson, J.R., Guarisco, J.A., Kachroo, A., Chambers, J.E., Couch, T.A., Duruna, G.C., and Meek E.C., "Effects of PBC exposure on the toxic impact of organophosphorus insecticides." ***Toxicological Sciences*** 67: 311-321 (2002).

Carriero, D.L., Outslay, G., Mayorga, A.J., Aberman, J., Gianutsos, G., Salamone, J.D., "Motor dysfunction produced by tacrine administration in rats" ***Pharmacol. Biochem. Bchav.,*** 58: 851-858 (1997).

Castillo, C.G., Montante, M., Dufour, L., Martinez, M.L. and Jimenez-Capdeville M.E., "Behavioral effects of exposure to endosulfan and methyl parathion in adult rats" ***Neurotoxicol. Teratol.,*** 24 (6): 797-804 (2002).

Cheeseman, K.H. and Slater, T.F., "An introduction to free radical biochemistry", ***Br. Med. Bull.,*** 49 (39): 479-480 (1993).

Chung, M.K., Kim, J.C. and Han, S.S., "Developmental toxicity of flupyrazofos, anew organophosphate insecticide, in rats", ***Food Chem. Toxicol.,*** 40: 723-729 (2002).

Coye, M.J., Lowe, J.A., Maddy, K.J., "Biological monitoring of agricultural workers exposed to pesticides. II. Monitoring of intact pesticides and their metabolites." ***J. Occup. Med.*** 28: 628-636 (1986).

Dambska, M. and Maślińska, D., "Morphological changes after acetylcholinesterase (AChE) inhibition by dichlorvos (DDVP) in young rabbit brain." ***J Hirnforsch*** 29: 569-571 (1988).

Davies, J.E., Barquet, A., Freed, V.H., Hague, R., Morgade, C., Sonneborn, R.E. and Vaclaves, C., "Human pesticide poisonings by a fat-soluble organophosphate insecticide", ***Arc. Environ. Health.,*** 608-613 (1975).

De Blaquiere, G.E., Waters, L., Blain, P.G., and Williams, F.M., "Electrophysiological and biochemical effects of single and multiple doses of the organophosphate diazinon in the Mouse", ***Toxicol. Appl. Pharmacol.,*** 166: 81-91 (2000).

De Ferrari, M., Artuso, M., Bonassi, S., Bonatti, S., Cavalieri, Z., Pestore, D., Marchini, E., Pisano, V. and Abbondandolo, A., "Cytogenetic monitoring of an Italian population exposed to pesticides: chromosome aberration and sister-chromatid exchange analysis in peripheral blood lymphocytes", ***Mutat. Res.,*** 260: 105-113 (1991).

Dere, E., Bakır, S. and Atalay, A., "Malathion'un fare karaciğer böbrek ve ince bağırsak alkalen fosfataz aktivitesi üzerine etkisi", ***Tr. J. of Zoology,*** 23 (2): 709-713 (1999).

Dhondup, P. and Kaliwal B.B., "Inhibition of ovarian compensatory hypertrophy by the administration of methyl parathion in hemicastrated albino rats", ***Reprod. Toxicol.,*** 11 (1):77-84 (1997).

Dwivedi, P.D., Das, M. and Khanna, S.K., "Role of cytochrome P-450 in quinalphos toxicity: Effect on hepatic and brain antioxidant enzymes in rats", ***Food Chem. Toxicol.,*** 36: 437-444 (1998).

Environmental Science and Technology News, "Methyl parathion cleanup strains superfund" ***Environmental Sci. Technol***. 31: 216A (1997).

Fanta, E., Rios, F.S.A., Romao, S., Vianna, A.C.C. and Freiberger, S., "Histopathology of the fish *Corydoras paleatus* contaminated with sublethal levels of organophosphorus in water and food", ***Ecotox. Environ. Safe.,*** 54: 119-130 (2003).

Gains, T.B., "The acute toxicity of pesticides to rats", ***Toxicol. Appl. Pharmacol.,*** 2: 88-99 (1960).

Gallichio, V.S., Calase, G.P., Watts, T., "Inhibition of human bone marrow derived stem cell colony formation (CFU-E, BFU-E and CFU-GM) following in vitro exposure to organophosphates." ***Exp Hematol*** 15: 1099 (1987).

Garcia, S.J., Abu-Qare, A.W., Meeker-O'Connell, W.A., Borton, A.J. and Abou-Donia, M.B., Methyl Parathion: A review of health effects***. J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.,*** 6: 185-210 (2003).

Gey, K.F., "Prospects for the prevention of radical distease, regarding cancer and cardiovascular disease", ***Br. Med. Bull.,*** 49 (3): 679-699 (1993).

Giri, S., Prasad, S.B., Giri, A. and Sharma, G.D., "Genotoxic effects of malathion: an organophosphorus insecticide, using three mammalian bioassays in vivo", ***Mutat. Res.,*** 514: 223-231 (2002).

Gomes, J., Dawodu, A.H., Lloyd, O., Revitt, D.M. and Anilal, S.V., "Hepatic injury and disturbed amino acid metabolism in mice following prolonged exposure to organophosphorus pesticides", ***Hum. Exp. Toxicol.,*** 18: 33-37 (1999).

Gökalp, O., Mollaoğlu, H., Yılmaz, R.H. and Altuntaş, İ., "Organofosfat insektisit fenthion'un rat amilaz ve lipaz enzimleri üzerine etkisi: Vitamin E ve C'nin rolü", ***Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.,*** 10 (2): 21-23 (2003).

Gökalp, O., Büyükvanlı, B., Çiçek, E., Özer, M.K., Koyu, A., Altuntaş, I. and Köylü, H., "The effects of diazinon pancreatic damage and ameliorating role of vitamin E and vitamin C", ***Pestic. Biochem. Phys.,*** 81: 123-128 (2005).

Gupta, R.C., Thornburg, J.E., Stedman, D.B., "Effect of subchronic administration of methyl parathion on in vivo protein synthesis in pregnant rats and their conceptuses." ***Toxicol. Appl. Pharmacol.*** 72: 457-468 (1984).

Gupta, R.C., Patterson, G.t., Dettbarn, W.D., "Mechanisms of toxicity and tolerance to diisopropylphosphofluoridate at the neuromuscular junction of the rat." ***Toxicol. Appl. Pharmacol.*** 84: 541-550 (1986).

Gültekin, F., Öztürk, M. and Akdoğan, M., "The effect of organophosfhate insecticide chlorpyrifos-ethyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes (in vitro)", ***Arch. Toxicol.,*** 74: 533-538 (2000).

Gültekin, F., Delibaş, N., Yaşar, S., Kılınç, İ., "In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats." ***Arch. Toxicol.,*** 75: 88-96 (2001).

Hagar, H.H. and Fahmy, A.H., "A biochemical, histochemical, and ultrastructural evaluation of the effect of dimethoate intoxication on rat pancreas", ***Toxicol. Lett.,*** 133: 161-170 (2002).

Handy, R.D., Abd-El Samei, H.A., Bayomy, M.F.F., Mahran, A.M., Abdeen, A.M. and El-Elaimy, E.A., "Chronic diazinon exposure: pathologies of spleen, thymus, blood cells, and lymph nodes are modulated by dietary protein or lipid in the mouse", ***Toxicology,*** 172: 13-34 (2002).

Hassan, G.A., Salem, M.H., Abd-Allah, G.A., Shakere, N. and Abo-Elezz, Z., "Effect of organophosphorus (dimethoate) and pyrethroid (decamethrin) pesticides on plasma levels of cortisol and thyroxine, and on some haematological characteristics in growing male rabbits", ***Indian J. Anim. Sci.,*** 58: 1395-1401 (1988).

Hazarika, A., Sarkar, S.N., Hajare, S., Kataria, M. and Malik, J.K., "Influence of malathion pretreatment an the toxicity of anilofos in male rats: a biochemical interaction study", ***Toxicology,*** 185: 1-8 (2003).

He, F., Chen, S., Tang, X., Gan, Wen, B., "Biological monitoring of combined exposure to organophosphates and pyrethroids." ***Toxicol. Lett***. 134: 119-124 (2002).

Ho, K. Ing., Zhu, H., Rockhold, W.R., Baker C.R., Kramer, E.R., "Effects of Single or Repeated Dermal Exposure to Methyl Parathion on Behavior and Blood Cholinesterase Activity in Rats", ***J. Biomed Sci.***, 8: 467-474 (2001).

IARC, "Monograph on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man", ***Miscellaneous Pesticides***, vol. 30. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 153-182 (1983).

Institoris, L., Papp, A., Siroki, O. and Banerjee, B.D., "Comparative investigation of behavioral, neurotoxicological, and immunotoxicological indices in detection of subacute combined exposure with methyl parathion and propoxur in rats", ***Ecotox. Environ. Safe.,*** 57: 270-277 (2004).

Jeong, S.H., Kim, B.Y., Kang, H.G., Ku, H.O. and Cho, J.H., "Effect of chlorpyrifos-methyl on steroid and thyroid hormones in rat F0- and F1-generations", ***Toxicology,*** 220 (2-3): 189-202 (2006).

Jin Jeong Kim, M.D., "The Effect of Organophosphorus Pesticides on the Alkaline Phosphatase Activity in the Rat Intestinal Mucosa" ***Journal of Busan Medical College***, 16(2): 121-130 (1976).

John, S., Kale, M., Rathore, N. and Bhatnagar, D., "Protective effect of vitamin E in dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes", ***J. Nutr. Biochem.,*** 12: 500–504 (2001).

Joshi, S.C., Mathur, R., Gajraj, A. and Sharma, T., "Influence of methyl parathion on reproductive parameters in male rats", ***Environ. Toxicol. Pharmacol.,*** 14: 91-98 (2003).

Kalender, S., Kalender, Y., Ogutcu, A., Uzunhisarcikli, M., Durak, D. and Acikgoz, F., "Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: The protective effect of vitamin E", ***Toxicology,*** 3: 227-235 (2004).

Kalender, S., Ogutcu, A., Uzunhisarcikli, M., Acikgoz, F., Durak, D.,Ulusoy, Y. and Kalender, Y., "Diazinon-induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes", ***Toxicology,*** 211: 197-206 (2005a).

Kalender, Y., Yel, M. and Kalender, S., "Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats. The effect of vitamin E and catechin", ***Toxicology,*** 209 (1): 39-45 (2005b).

Kappers, W.A., Edwards, R.J., Murray, S. and Boobis, A.R., "Diazinon is activated by CYP2C19 in human liver", ***Toxicol. Appl. Pharmacol.,*** 177: 68-76 (2001).

Karabay, N.Ü., Sayım, F., Zihnioğlu, F., Timur, S., Önal, S., "In vivo Effects of Malathion on Glutathione-S-Transferase and Acetylcholinesterase Activities in Various Tissues of Neonatal Rats", ***Turk J. Zool.***, 27: 247-252 (2003)

Karalliadde, L. and Senanayake, N., "Organophosphorus insecticide poisoning", ***Journal of the International Federation of Clinical Chemistry*****,** 11: 1-9 (1999).

Karaöz, E., Gültekin, F., Akdoğan, M., Oncu, M. and Gökçimen, A., "Protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin e on lung toxicity induced by chlorpyrifos-ethyl in rats", ***Exp. Toxic. Pathol.,*** 54: 97-108 (2002).

Kaya, S., Pirinçci, İ., Bilgili, A., Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. ***Medisan Yayın Serisi***: 35, Ankara, 222, 232, 273, 276, 355 (1998)

Kaya, S., Pirinçci, İ. ve Bilgili, A., "Veteriner hekimliğinde toksikoloji", ***Medisan Yayınevi,*** 925 (2002).

Kılınç, I., Altuntaş, I., Kaptanağası, M., Doğuç, D.K., Mollaoğlu, H. and Kaleli, S., "Chlorpyriphos-ethyl'in rat plazmasında in vitro liporeksidatif etkisi ile melatoninin ve vitamin C+vitamin E'nin koruyucu etkilerinin araştırılması", ***Süleyman Demirel Üniversitesi. Tıp Fakültesi Dergisi,*** 10 (2): 24-28 (2003).

Kumar, M.V. and Desiraju, T., "Effect of chronic consumption of methylparathion on rat brain regional acetylcholinesterase activity and on levels of biogenic amines." ***Toxicology*** 75: 13-20 (1992).

Lanning, C.L., Fine, R.L., Sach, C.W., Rao, U.S., Corcoran, J.J., Abou-Donia, M.B., "Chlorpyrifos oxon interacts with the mammalian multi-drug resistance protein P-glycoprotein." ***J. Toxicol. Environ. Health*** 47: 395-407 (1996).

Levin, E.D., Addy, N., Baruah, A., Elias, A., Christopher, C., Seidler, F.J., Slotkin, T.A., "Persistent behavioral consequences of neonatal chlorpyrifos exposure in rats." ***Develop. Brain Res.*** 130: 83-89 (2001).

Levin, E.D., Addy, N., Baruah, A., Elias, A., Christopher, C., Seidler, F.J., Slotkin, T.A., "Prenatal chlorpyrifos exposure in rats causes persistent behavioral alterations." ***Neurotoxicol. Teratol.*** 24: 733-741 (2002).

Lioi, M.B., Scarfi, M.R., Santoro, A., "Genotoxicity and oxidative stres induced by pesticide exposure in bovine lymphocyte cultures in vitro." ***Mutat Res,*** 403: 13-20 (1998).

Liu, P., Song, X., Yuan, W., Wen, W., Wu, X., Li, J. and Chen, X., "Effects of cypermethrin and methyl parathion mixture on hormone levels and immune function in Wistar rats", ***Arch. Toxicol.,*** in press (2006).

Lunec, J. and Blake, D., "Oxygen Free Radicals: Their relevance to disease processes", In: Cohen, R.D., Lewis, B., Albert, K.G.M.M. The Metabolic and Moleculer Basis of Acquired Disease, ***Bailliere Tindall***, London, 189-212 (1990).

Luty, S., Latuszynska, J., Halliop, J., Tochman, A., Obuchowska, D., Korczak, B., Przylepa, E. and Bychawski, E., "Dermal toxicity of paraquat", ***Ann. Agric. Environ. Med.,*** 4: 217-227 (1997).

Luty, S., Latusszynska, J., Halliop J., Tochman, A., Obuchowska D., Przylepa E., Korczak E. and Bychawski E., "Toxicity of dermallly absorbed dichlorvos in rat", ***Ann. Agric. Environ. Med.,*** 5: 57-64 (1998).

Ma, T., Kramer, R.E., Baker, R.C., Fan, L.W. and Ho, I.K., "Effects of chronic dermal exposure to nonlethal doses of methyl parathion on brain regional acetylcholinesterase and muscarinic cholinergic receptors in female rats", ***J. Neurosci. Res.,*** 71: 138-145 (2003).

Makhija, S. and Pawer, S., "Oral intoxication of insecticides and hepatic mixed function oxidase system in rats", ***Indian J Exp. Biol.,*** 15: 290-293 (1977).

Mantle, D., Saleem, M.A., Williams, F.M., Wilkins, R.M., Shakori, A.R., "Effect of pirimiphos-methyl on proteolytic enzyme activities in rat heart, kidney, brain and liver tissues in vivo", ***Clinica Chimica Acta,*** 262: 89-97 (1997).

Mates, J.M., "Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology." ***Toxicology***, 153: 83-104 (2000)

Mathew, G., Vijayalaxmi, K.K. and Abdul Rahiman, M., "Methyl parathion- induced sperm shape abnormalities in Mouse", ***Mutat. Res.,*** 280: 169-173 (1992).

Mayer, F.L., Versteeg, D.J. and McKee, M.J., "Physiological and nonspecific biomarkers; Biomarkers, Eds. Hugget et al., ***Lewis Pub***", 5-86 (1992).

Mayes, P.A., "Structure and Function of the Water-soluble Vitamins", In: Murray R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., Harper's Biochemistry. 23. ed. ***Lange Medical Publication,*** London, 573-587 (1993).

Morowati, M., "Inhalation toxicity studies of thimet (phorate) in male swiss albino mouse, *Mus musculus**:*** I. Hepatotoxicity", ***Environ. Pollut.***, 96(3): 283-288 (1997).

Morowati, M., "Biochemical and histopathological change in serum creatinine and kidney induce by inhalation of Thimet (Phorate) in male Swiss albino Mouse, *Mus musculus*", ***Environ. Res.,*** 87: 31-36 (2001).

Murathanoğlu, O., "Histoloji", ***İstanbul Üniversitesi Yayınlarından***, ***İ.Ü. Fen fakültesi basımevi***, İstanbul, 206-210 (1996).

Nagymajtenyi, L., Desi, I., and Lorenez, R. "Neurophysiological markers as carly signs of organophosphate toxicity." ***Neurotoxicol. Teratol***. 10: 429-434 (1988).

Naidu, K.A., Viswanatha. S. and Kirshnakumari. M.K., "Cardiotoxic Effects of Dichlorvos (DDVT) in Albino rats" ***Ind J. Physiol. Pharmacol***., 31(1): 19-34 (1987).

Narayana, K., Prashanthi, N., Nayanatara, A., Kumar, H.H.C., Abhilash, K. and Bairy, K.L., "Effects of methyl parathion (o,o-dimethyl o-4-nitrophenyl phosphorothioate) on sperm morphology and sperm count, but not fertility, are associated with decreased ascorbic acid level in the testis", ***Mutat. Res.,*** 588: 28-34 (2005).

Nehez, M., Toth, C., Desi, I., "The effect of dimethoate, dichlorvos and parathion-metyl on bone marrow cell chromosomes of rats in subchronic experiments in vivo." ***Ecotoxicol Environ Safety*** 29: 365-371 (1994)

Neishabouri, E.Z., Hassan, Z.M., Azizi, E. and Ostad, S.N., "Evaluation of immunotoxicity induced by diazinon in C57bl/6 mice", ***Toxicology,*** 196: 173-179 (2004).

Niki, E, "Antioxidant in relation to lipid peroxidation." ***Chem. Phy. Lipids***, 44: 227-253. (1987)

Noring, U., Povlsen, U.J., Casey, D.E., Gerlach, J., "Effect of a cholinomimetic drug (RS 86) in tardive dyskinesia and drug-related parkinsonism" ***Psychopharmacology*** (Berl) 84: 569-571 (1984).

Oruç, E.Ö., and Üner, N., "Combined effects of 2,4-d and azinphosmethyl on antioxidant enzymes and lipid peroxidation in liver of *Orochromis niloticus*", ***Comp. Biochem. Physiol.,*** 127: 291–296 (2000).

Ott, B.R., Lannon, M.C., "Exacerbation of parkinsonism by tacrine" ***Clin. Neuropharmacol.,*** 15: 322-325 (1992).

Özgüner, F., Özcankaya, R., Delibaş, N., Koyu, A., Çalışkan, S., "Melatonin ve klinik önemi." ***Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi***. 2(4) : 1-6 (1995).

Padungtod, C., Hassold, T.J., Elise Millie, B.S., Ryan, L., Savitz, D.A., Christiani, D.C. and Xu, X., "Sperm aneuploidy among Chinese pesticide factory workers: Scoring by the FISH method", ***American Journal of Industrial Medicine.***, 36: 230-238 (1998).

Padungtod, C., Hassold, T.J., Ryan, L.M., Savitz, D.A., Chiristiani, D.C., and Xu, X. "Sperm aneuploidy among Chinese pesticide factory workers: Scoring by the FISH method." ***Am. J. Ind. Med.*** 36: 230-238 (1999).

Plestina, R., and Pjukovic-Plestina, M., "Effect of cholinesterase pesticides on eyes and vision." ***Saude Ocupacional***, 9: 31-45 (1981).

Porter, N.A., "Chemistry of lipid peroxidation." ***Methods Enzymol***., 105: 273-283 (1984)

Potas, G.M., and D'Angelo, A.M., "Perturbation effects of organophosphate insecticides on human erythrocyte." ***Bull Enviro Contam Toxicol***, 39: 802 (1987).

Rehner, T.A., Kolbo, J.R., Trump, R., Smith, C., Reid,D., "Depression among victims of South Mississippi's methyl parathion disaster." ***Health Social Work*** 25: 33-40 (2000).

Rider, J.A., Moeller, H.c., Puletti, E.J., Swader, J.I., "Toxicity of parathion, systox, octamethyl pyrophosphoramide, and methyl parathion in man." ***Toxicol. Appl. Pharmacol***. 14: 603-611 (1969).

Rodgers, K.E. and Ellefson, D.D., "Mechanism of the modulation of murine peritoneal cell function and mast cell degranulation by low doses of malathion." ***Agents and Action*** 35: 57-63 (1992).

Ruckart, P.Z., Kakolewski, K., Bove, F.J. and Kaye, W.E., "Long-term neurobehavioral health effects of methyl parathion exposure in children in Missisippi and Ohio", ***Environmental Health Perspectives,*** 112(1): 46-51 (2004).

Satar, S., Satar, D., Tap, O., Köseoğlu, Z. and Kaya, M., "Ultrastructural changes in rat liver treated with pralidoxime following acute organophosphate poisoning", ***The Mount Sinai Journal of Medicine.***, 71(6): 405-410 (2004).

Singh, S.K. and Pandey, R.S., "Toxicity of endosulfan on kidney of male rats in relation to drug metabolizing enzymes and microsomal lipid peroxidation", ***Indian J. Exp. Biol.,*** 27: 725-728 (1989).

Sivapiriya., V., Jayanthisakthisekaran and Venkatraman, S., "Effects of dimethoate (*O*,*O*-dimethyl *S*-methyl carbamoyl methyl phosphorodithioate) and ethanol in antioxidant status of liver and kidney of experimental mice", ***Pestic. Biochem. Phys.,*** 85: 115-121 (2006).

Solecki, R., Fagi, A.S., Pfeil, R. and Hilbig, V., "Effects of methyl parathion on reproduction in the *Japanese quail*", ***Bull. Environ. Contam. Toxicol.,*** 57: 902-908 (1996).

Srivastava, M.K. and Raizada, R.B., "Assessment of the No-observed-effect level (NOEL) of quinalphos in pregnant rats", ***Food Chem. Toxicol.,*** 37: 649-653 (1999).

Sulak, O., Altuntaş, I., Karahan, N., Yıldırım, B., Aktürk, O., Yılmaz, H.Y. and Delibaş, N., "Nephrotoxicity in rats induced by organophosphate insecticide methidathion and ameliorating effects of vitamins E and C", ***Pestic. Biochem. Phys.***, 83: 21-28 (2005).

Sümer, S., and Atalay, A., "Endosülfanın Fare Karaciğer Laktat dehidrogenaz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve İnce bağırsak alkalin fosfataz aktivilerine etkisi", ***Doğa Bilim Dergisi,*** 115-120 (1984).

Tafuri J., and Roberts J., "Organophosphate poisoning" ***Ann Emerg Med*** 16:193-202 (1987).

Tamura, H., Maness, S.C., Dorman, D.C., Gray, L.E., and Gaido, K.W., "Androgen receptor antagonism by the organophosphate insecticide fenitrothion", ***Toxicol. Sci.***, 60: 56-62 (2001).

Taylor P.: Anticholinesterase agents. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, eds. Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,. ***New York, McGraw-Hill***, 9:177-197 (1996).

Tos-Luty, S., Haratym-Maj., Latuszynska, J., Obuchowska-Przebirowska, D. and Tokarska-Rodak, M., "Oral toxicity of deltamethrin and fenvalerate in swiss mice", ***Ann. Agric. Environ. Med.,*** 8: 245-254 (2001).

Tos-Luty, S., Obuchowska-Przebirowska, D., Latuszynska, J., Tokarska-Rodak, M. and Haratym-Maj, A., "Dermal and oral toxicity of malathion in rats", ***Ann. Agric. Environ. Med.,*** 10: 101-106 (2003).

Tungul, A., Bonin, A.M., He, S., Baker, R.S. "Micronuclei induction by dichlorvos in the mouse skin." ***Mutagenesis*** 6: 405-408 (1991).

U.S. Environmental Protection Agency, "Pesticide fact sheet: Methyl parathion", ***Washington, DC: U.S.EPA.***, 5407FS-B7-151, PB87-155255, (1986).

U.S. Environmental Protection Agency, "Methyl parathion risk management decision", ***Washington, DC: Office of Pesticides Program***, August 10 (1999).

Ündeğer, Ü., Institoris, L., Siroki, O., Nehez, M. and Desi, I., "Simultaneous geno- and immunotoxicological investigations for early detection of organophosphate toxicity in rats", ***Ecotox. Environ. Safe.,*** 45: 43-48 (2000).

Venkataraman, B.V., Rani, M.A., Andrade, C., Joseph, T., "Correlation of time course of blood acetylcholinesterase activity and toxic manifestations of acute methylparathion in antidote treated rats." ***Indian J. Physiol. Pharmacol***. 38: 214-216 (1994).

Vijayaraghavan, M. and Nararaja, B., "Mutagenic potential of acute exposure to organophosphate and organochlorine compounds", ***Mutat. Res.,*** 321: 103-111 (1994).

Vural, N., Toksikoloji, ***Ankara Üniv. Eczacılık Fakültesi Yayınları,*** 73: 659 Ankara (1996).

Weitman S.D., Vodicnik M.J., Lech J.J., " Influence of pregnancy on parathion toxicity and disposition." ***Toxicol. Appl. Pharmacol.,*** 71: 215 (1983).

WHO, "Organophosphorus insecticides: A general introduction", ***Environmental Healty Criteria,*** 63 (1986).

WHO, "Environmental Health Criteria: Methyl parathion" ***IPCS***, Geneva, 244 (1993).

Yavuz, T., Altuntaş, I., Delibaş, N., Yıldırım, B., Candır, O., Cora, A., Karahan, N., Ibrişim, E. and Kutsal, A., "Cardiotoxicity in rat induced by methidathion and ameliorating effect of vitamins E and C", ***Hum. Exp. Toxicol.,*** 23: 323-329 (2004a).

Yavuz, T., Delibaş, N., Yıldırım, B., Altuntaş, I., Candır, O, Cora, A., Karaman, N., Ibrişim, E., and Kutsal, A., "Vascular wall damage in rats induced by methidathion and ameliorating effect of vitamins E and C", ***Arch. Toxicol.***, 78: 655-659 (2004b).

Yavuz, T., Delibaş N., Yıldırım, B., Altuntaş, I., Candır, O., Cora, A., Karahan, N., Ibrişim, E. and Kutsal, A., "Vascular wall damage in rats induced by organophosphorus insecticide methidathion", ***Toxicol. Lett.,*** 155 (1):59-64 (2005).

Zaahkouk, S.A.M., Helal, E.G.E., Abd-Rabo, T.E.I. and Rashed, S.Z.A., "Carbamate toxicity and protective effect of vit. A and vit. E on some biochemical aspects of male albino rats", ***Egypt. J. Hosp. Med.,*** 1: 60-77 (2000).

Zarkovic, N., "4-Hydroxynonenal as a bioactive marker of pathophysiological processes." ***Mol Aspects Med.***,24: 281-91 (2003).

Zendzian, R.P., "Pesticide residue on/in the Washed skin and its potential contribution to dermal toxicity", ***J. Appl. Toxicol.,*** 23: 121-136 (2003).

Zeren,O., Dikmen, N., Kumbur, H. and Taga, S., "İçel İlinde Tarımsal Kesimde Çalışan Bazı Kişilerin Plazmalarında Kolinesteraz Aktivite Değişiminin Araştırılması", ***Turk J. Entomol.,*** 22: 199-205 (1998).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı	: KAHRAMAN Kevser
Uyruğu	: T.C.
Doğum tarihi ve yeri	: 31.07.1980 Ankara
Medeni hali	: Bekar
Telefon	: 0 (312) 362 60 97
e-mail	: kevserkahraman@hotmail.com

Eğitim

Derece	**Eğitim Birimi**	**Mezuniyet tarihi**
Lisans	Gazi Üniversitesi	2004
Lise	Kurtuluş Lisesi	1997

Yabancı Dil

İngilizce