

**METHYL PARATHION'UN RATLARDA HEPATOTOKSİK
ETKİSİ VE VİTAMİN C VE VİTAMİN E'NİN KORUYUCU ROLÜ**

Meltem UZUNHİSARCIKLI

**DOKTORA TEZİ
BİYOLOJİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ŞUBAT 2008
ANKARA**

Meltem UZUNHİSARCIKLI tarafından hazırlanan METHYL PARATHION'UN RATLARDA HEPATOTOKSİK ETKİSİ VE VİTAMİN C VE VİTAMİN E'NİN KORUYUCU ROLÜ adlı bu tezin Doktora tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Yusuf KALENDER
Tez Danışmanı, Biyoloji Anabilim Dalı

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

Prof.Dr. Zekiye SULUDERE
Biyoloji, Gazi Üniversitesi
Prof.Dr. Yusuf KALENDER
Biyoloji, Gazi Üniversitesi
Prof.Dr. Fatma ÜNAL
Biyoloji, Gazi Üniversitesi
Doç.Dr. Nursel GÜL
Biyoloji, Ankara Üniversitesi
Doç. Dr. Nesrin ÖZSOY
Biyoloji, Ankara Üniversitesi

Tarih: 29/02/2008

Bu tez ile G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Doktora /Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Nermin ERTAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

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.

Meltem UZUNHİSARCIKLİ

**METHYL PARATHION'UN RATLARDA HEPATOTOKSİK ETKİSİ VE
VİTAMİN C VE VİTAMİN E'NİN KORUYUCU ROLÜ**

(Doktora Tezi)

Meltem UZUNHİSARCIKLİ

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Şubat 2008

ÖZET

Organofosfatlı bir insektisit olan methyl parathion zirai mücadelede yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada erkek ratlar 4 gruba ayrılmıştır. 1. grup kontrol grubu ratlar, 2. grup vitamin C (200 mg/kg gün)+vitamin E (200 mg/kg gün) muameleli ratlar, 3. grup methyl parathion (0,28 mg/kg gün) muameleli ratlar ve 4. grup vitamin C (200 mg/kg gün)+vitamin E (200 mg/kg gün)+ methyl parathion (0,28 mg/kg gün) muameleli ratlar. Tüm kombinasyonlar ratlara oral gavaj yoluyla verildi. Muamelden 24 saat, 4 hafta ve 7 hafta sonra vücut ve karaciğer ağırlıkları, serum total protein, albumin, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, trigliserit, total kolesterol, VLDL kolesterol düzeyleri ve ışık ve elektron mikroskopuyla karaciğerde meydana gelen patolojik değişiklikler kontrol grup ile karşılaştırmalı olarak incelendi. 4 ve 7 hafta sonra methyl parathion ve vitamin C+ vitamin E+ methyl parathion muameleli gruplarda vücut ağırlığında azalma, karaciğer ve nispi karaciğer ağırlıklarında artış meydana gelmiştir. Muameleden 4 ve 7 hafta sonra methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+ methyl parathion muameleli ratlar kontrol grup ile karşılaştırıldığında serum total protein, albumin, trigliserit, VLDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, total kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak önemli artma gözlemlendi. Bununla beraber vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli ratlar methyl

parathion grubu ratlar ile karşılaştırıldığında 4 ve 7. haftanın sonunda total protein, albumin, trigliserit, VLDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir artma, AST, ALT, ALP GGT, LDH ve total kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir azalma tespit edildi. Işık ve elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli ratların karaciğerlerinde patolojik değişiklikler gözlemlendi. Sonuç olarak methyl parathionun ratlarda sebep olduğu hepatotoksik etkiyi vitamin C ve vitamin E kombinasyonunun kısmen azalttığı fakat tam olarak engelleyemediği gözlemlendi.

Bilim Kodu	: 203.1.105
Anahtar kelimeler	:Organofosfatlı insektisitler, methyl parathion, histopatoloji, vitamin E, vitamin C, karaciğer
Sayfa Adedi	: 111
Tez Yöneticisi	: Prof. Dr. Yusuf KALENDER

HEPATOTOXICITY OF METHYL PARATHION AND THE PROTECTIVE ROLE OF VITAMINS C AND E IN RATS

(Ph. D. Thesis)

Meltem UZUNHİSARCIKLI

**GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

February 2008

ABSTRACT

Methyl parathion is an organophosphate insecticide which is widely used in pest control. In this study, male rats were divided into four groups. Control group, vitamin C+vitamin E-treatment (200 mg/kg bw per day) group, methyl parathion treatment group (0,28 mg/kg bw day) and vitamin C+vitamin E (200 mg/kg bw per day)+methyl parathion treatment (0,28 mg/kg bw day) group. All combinations were given to rats orally via gavage. Body and liver weights, serum total protein, albumin, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, triglyceride, total cholesterol, VLDL cholesterol levels and pathological changes of the liver by light and electron microscopy were investigated at the end of the 24th hrs, 4th and 7th weeks comparatively with control group. When methyl parathion treated group and vitamin C+vitamin E+methyl parathion treated group rats were compared to control group body weights were decreased and liver weights were increased significantly at the end of the 4th and 7th weeks. When methyl parathion treated group and vitamin C+vitamin E+methyl parathion treated group rats were compared to control group serum total protein, albumin, triglyceride, VLDL cholesterol levels were decreased and serum AST, ALT, ALP, GGT, LDH, total cholesterol levels were increased significantly at the end of the 4th and 7th weeks. However, when vitamin C+vitamin E+methyl

parathion treated group was compared to methyl parathion treated group serum total protein, albumin, triglyceride, VLDL cholesterol levels were increased and serum AST, ALT, ALP, GGT, LDH, total cholesterol levels were decreased significantly at the end of the 4th and 7th weeks. Light and electron microscopic investigations figured out pathological changes of liver in methyl parathion and vitamin C+vitamin E+methyl parathion treated groups. As a result, it was observed that vitamins C and E were reduced but not completely protect hepatotoxic effects of methyl parathion in rats.

Science Code	: 203.1.105
Key Words	: Organophosphate insecticides, methyl parathion, histopathology, vitamin E, vitamin C, liver
Page Number	: 111
Adviser	: Prof. Dr. Yusuf KALENDER

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen, değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan, Yüksek Lisans ve Doktora programlarında Danışmanlığımı yapan Sayın hocam Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Tez izleme komisyonunda bulunan, bilgi ve yardımlarıyla tezime yön veren değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Zekiye SULUDERE'ye (Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü), Sayın Prof. Dr. Cevat AYVALI'ya (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü) ve Sayın Doç. Dr. Nursel GÜL'e (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü) teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Araş. Gör. Ayşe Öğütçü'ye (Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü) ve Araş. Gör. Fatma Gökçe UZUN'a (Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü) teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, her zaman her konuda beni destekleyen annem ve babama ve beni hiçbir konuda yalnız bırakmayan ve destekleyen eşime, her zaman varlığını yanımda hissettiğim sevgili oğluma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
RESİMLERİN LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	42
2.1. Hayvanlar.....	42
2.2. Kimyasallar.....	42
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı.....	42
2.3.1. Kontrol grubu.....	43
2.3.2. Vitamin C+ vitamin E muameleli grup.....	43
2.3.3. Methyl parathion muameleli grup.....	43
2.3.4. Vitamin C+ vitamin E+ methyl parathion muameleli grup.....	43
2.4. Vücut ve Organ Ağırlıklarının Ölçülmesi.....	44
2.5. Biyokimyasal Değerlendirmeler.....	44
2.6. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması.....	45
2.7. Elektron Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması.....	45
2.8. İstatistik Analizler.....	45

Sayfa

3. ARAŞTIRMA BULGULARI	46
3.1. Organ ve Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi.....	46
3.2. Biyokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi.....	48
3.2.1. Hepatik fonksiyon değişiklikleri.....	48
3.2.2. Lipit profillerindeki değişiklikler.....	54
3.3. Işık Mikroskopik Bulguların Değerlendirilmesi.....	57
3.4. Elektron Mikroskopik Bulguların Değerlendirilmesi.....	64
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	72
KAYNAKLAR.....	86
ÖZGEÇMİŞ	109

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının vücut ağırlıkları, vücut ağırlıkları değişimi, karaciğer ağırlıkları ve nispi karaciğer ağırlıkları.....	47

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Methyl parathionun yapısal formülü	33
Şekil 1.2. Methyl parathionun biyotransformasyon mekanizması	34
Şekil 3. 1. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum total protein profili.	50
Şekil 3. 2. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum albumin profili.	51
Şekil 3. 3. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum ALP profili.....	51
Şekil 3. 4. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum ALT profili.	52
Şekil 3. 5. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum AST profili.....	52
Şekil 3. 6. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum GGT profili.....	53
Şekil 3. 7. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum LDH profili.....	53
Şekil 3. 8. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum total kolesterol profili..	55
Şekil 3. 9. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum trigliserit profili.....	56
Şekil 3. 10. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum VLDL- kolesterol profili.....	56

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların karaciğerinin histolojik yapısı.....	58
Resim 3.2. Methyl parathion muamelesinden 24 saat sonra ratların karaciğerinin histolojik yapısı.....	58
Resim 3.3. Vitamin C+vitamin E + methyl parathion muamelesinden 24 saat sonra ratların karaciğerinin histolojik yapısı.....	59
Resim 3.4. Methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların karaciğerinde sinüzoidlerde genişleme, konjesyon ve nekroz	59
Resim 3.5. Methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların karaciğerinde infiltrasyon, konjesyon ve granülomatoz.....	60
Resim 3.6. Vitamin C+vitamin E + methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların karaciğerinde sinüzoidlerde genişleme.....	60
Resim 3.7. Vitamin C+vitamin E + methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların karaciğerinde konjesyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu	61
Resim 3.8. Methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde sinüzoidlerde genişleme ve karaciğerde nekroz.....	61
Resim 3.9. Methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde fibrozis, hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu	62
Resim 3.10. Methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde sinüzoidlerde genişleme ve konjesyon	62
Resim 3.11. Vitamin C+vitamin E + methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu	63
Resim 3.12. Vitamin C+vitamin E + methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde konjesyon ve nekroz	63
Resim 3.13. Kontrol grubu ratların karaciğerinde hepatositlerin ince yapısı	65

Resim	Sayfa
Resim 3.14. Methyl parathion muamelesinden 24 saat sonra ratların karaciğerinde hepatositlerinin ince yapısı.....	66
Resim 3.15. Vitamin C+vitamin E+ methyl parathion muamelesinden 24 saat sonra ratların karaciğerinde hepatositlerin ince yapısı.....	66
Resim 3.16. Methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde mitokondrilerde şişme ve çekirdekte karyoliz.....	67
Resim 3.17. Methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde mitokondrilerde şişme ve lipit granülleri	67
Resim 3.18. Vitamin C+ vitamin E+ methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde sitoplazmada lipit granülleri ve mitokondrilerde şişme.....	68
Resim 3.19. Vitamin C+ vitamin E+ methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde endoplazmik retikulumların sisternalarında genişleme	68
Resim 3.20. Methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde sitoplazmada lipit granülleri ve endoplazmik retikulumların sisternalarında genişleme.....	69
Resim 3.21. Methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde mitokondrilerde şişme ve endoplazmik retikulumların sisternalarında genişleme	69
Resim 3.22. Methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde sitoplazmada lipit granülleri ve piknotik çekirdek	70
Resim 3.23. Vitamin C+vitamin E+methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde mitokondrilerde şişme	70
Resim 3.24. Vitamin C+vitamin E+methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerindeki hepatositlerin mitokondrilerinde şişme	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklama
AChE	Asetilkolinesteraz
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
CAT	Katalaz
ChE	Kolinesteraz
FSH	Folikül stimüle hormon
GGT	γ -glutamil transferaz
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
LDH	Laktat dehidrojenaz
LH	Luteinizan hormon
MDA	Malondialdehid
SOD	Süperoksit dismutaz
VLDL-kolesterol	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol

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 ürünü miktarında düşüş olmaktadır. Geçmişte tarımsal ürün bakımından kendi kendine yeten ülke konumunda olan Türkiye şimdi birçok ülkeden tarımsal ürün ithal etmektedir. Tarım alanlarından daha yüksek oranda ürün alabilmek için çeşitli metotlar uygulanmaktadır.

Tarım alanlarından elde edilen ürünün miktarını arttırmak için iyi bir tohumla ve iyi bir toprağa gerek olduğu kadar özellikle ürünlere musallat olan ve ürün miktarının ve kalitesinin düşmesine sebep olan zararlılarla bilinçli ve tam bir şekilde mücadele edilmesi gerekmektedir.

Besin maddelerinin üretimi, tüketimi ve depolanmaları sırasında, besin değerini bozan ve besinleri yok eden, zarar veren haşereleri, mikroorganizmaları ve diğer zararlıları (pestleri) yok etmek için kullanılan savaş maddelerine pestisitler denir.

Pestisitler hedef zararlılara göre;

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

olarak sınıflandırılabilirler.

Pestisitlerin kullanımıyla tarımsal üretimde büyük ölçüde yararlar sağlanmaktadır. Bunun yanı sıra pestisitlerin çevre kirliliğine neden olmaları açısından, özellikle toprakta, suda, meyve ve sebzelerde uzun süre kalarak bitkilere, topraktan süzülerek yeraltı sularına, çevrede bulunan göl, gölet, baraj gölleri ve akarsulara karışarak azımsanmayacak düzeyde zararlar oluşturdukları da bilinmektedir.

Kara ekosistemlerinden tatlı su ekosistemlerine ulaşabilen bütün bu toksik maddelerin besin zinciri yoluyla insanlara kadar ulaşarak allerjik, karsinogenik, mutajenik ve teratojenik etkilerinin olduğu da çeşitli canlılarda yapılan araştırmalarla gösterilmiştir.

Pestisitlerin yaygın olarak kullanılmasından kısa bir süre sonra 1950'li yıllarda önce DDT'nin daha sonra da kullanılan diğer ilaçların [Amdur ve ark., 1991; Guest ve ark., 1991] insanlar ve yabanıl yaşamda hedef olmayan canlılara zararlı etkileri ortaya konmaya başlanmıştır.

Pestisitlerin birçok ülkede zehirlenmelere ve ölümlere neden olduğu bildirilmiştir. Pestisitlerden dolayı her yıl dünyada 3.000.000 şiddetli zehirlenme ve 220.000 ölüm görüldüğü bildirilmiştir [WHO, 1997].

Tarım alanlarında ve doğada en önemli zararlılardan biri olan böceklerle mücadelede kullanılan pestisitlere insektisit (böcekleri öldürenler) adı verilmektedir. İnsektisitler kimyasal yapılarına göre;

- Organofosfatlı (Organik fosforlu / organofosforlu) insektisitler
- Klorlu hidrokarbon yapısındaki insektisitler
- Piretroid grubu insektisitler
- Karbamat grubu insektisitler

olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır. Bunlar arasından organofosfatlı insektisitler, en çok kullanılan pestisit grubu olup, pestisitlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

Büyük ölçüde çevresel kirliliğe neden olan organofosfatlı insektisitler bilinçsiz olarak rastgele kullanılmaktadır ve bu nedenle de çeşitli problemlere sebep olmaktadır. Organofosfatlı pestisitlerin kalıntıları toprakta, su canlılarında, sebzelerde, tohumlarda ve çeşitli besin ürünlerinde tespit edilmiştir [IARC, 1983; John ve ark., 2001].

Organofosfatlı insektisitler solunum yolundan ve gastrointestinal mukozadan geçerek absorbe edilir ve ayrıca organofosfatlı insektisitler lipofilik oldukları için hızlı bir şekilde deriden de absorbe edilirler [Karalliadde, 1999; Zendzian, 2003]. Yaygın olarak kullanılan organofosfatlı insektisitlerin canlı organizmalar üzerinde istenmeyen etkilere neden olduğu bilinmektedir.

Organofosfatlı insektisitler, hedef dokularda etkilerini asetilkolini yıkan asetilkolinesterazı (AChE) inhibe ederek gösterirler ve geri dönüşü olmayan akut ya da kronik zehirlenmeler meydana getirirler [Vural, 1996; Kappers ve ark., 2001; Abu-Qare and Abou-Donia, 2001].

Organofosfatlı insektisitler ile yapılan çalışmalarda ratlarda plazma, eritrosit ve beyin AChE aktivitelerinin inhibe olduğu tespit edilmiştir [De Blaquiére et. al., 2000; Yano et. al., 2000; John ve ark., 2001].

Organofosfatlı insektisitler sinapslarda aşırı asetilkolin birikimi yoluyla çeşitli klinik bulgulara sebep olmaktadır [Senanayake ve Johnson, 1982]. Organofosfatlı bileşikler aşırı asetilkolin birikimi sonucu AChE enzimini irreversible olarak inhibe ederken, merkezi sinir sisteminde, otonomik ganglionlarda, parasempatik sinir sonlarında, bazı sempatik sinir sonlarında, nöromusküler kavşaklarda kolinerjik geçişlerde paralyze sebep olmaktadır [Vishwanathan ve Srivivasan, 1964].

Tomokuni ve Hasegava, organofosfatlı bir insektisit olan diazinonu erkek ratlara tek doz olarak intraperitoneal olarak uygulamış ve plazmada ve eritrositlerde kolinesteraz aktivitesinin inhibe olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca diazinon uygulandıktan bir iki

saat sonra kanda maksimum konsantrasyonda tespit edilmiştir [Tomokuni ve Hasegawa, 1985].

Spasova ve ark., organofosfatlı insektisit olan methamidophos ve acephate'ın ratlar üzerine akut etkisini incelemişler, ratlara intraperitoneal olarak enjeksiyonundan 15 dakika sonra kan ve beyin AChE aktivitesinin % 55-75 inhibe olduğunu, uygulamadan 60 dakika sonra ise % 80-95 inhibe olduğunu bildirmişlerdir [Spasova ve ark., 2000].

Farag ve ark., organofosfatlı bir pestisit olan acephate'a 4 hafta boyunca maruz kalan ratların beyin ve iskelet kası AChE seviyesinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda sperm motilitesi, sperm sayısı ve testis ağırlığında azalma tespit etmişlerdir. Spermatozoa, spermatid ve spermatositlerin kaybı ile seminifer tübül epitelinde dejenerasyon, sperm hareketliliğinde ve testis ağırlığında azalma gözlemişlerdir [Farag ve ark., 2000].

Latuszynska ve ark., organofosfatlı bir pestisit olan chlorpyrifos ve piretroid grubu bir pestisit olan cypermethrin içeren Nurelle D 550 EC isimli insektisiti dermal olarak dişi farelere uygulamışlar ve plazma kolinesteraz (ChE) ve beyin AChE aktivitelerinde önemli ölçüde azalma tespit etmişlerdir. Aynı zamanda yapılan histolojik incelemelerde bu insektisit ratların beyinde patolojik değişikliklere sebep olduğu bildirilmiştir [Latuszynska ve ark., 2001].

Organofosfatlı insektisitler AChE'in inhibisyonu sonucu birçok organda da toksik etkiye sebep olmaktadır [Sultatos, 1994]. Organofosfatlı insektisitler hem insanlarda hem de hayvanlar da merkezi sinir sistemi [Betrosian ve ark., 1995], immun sistem [Handy ve ark., 2002; Neishabouri ve ark., 2004], üriner sistem [Rodrigo ve ark., 2001], üreme sistemi [Joshi ve ark., 2003], kardiyovasküler sistem [Yavuz ve ark., 2004a] gibi bir çok sistemi etkilemektedir.

Organofosfatlı insektisitlerin kronik maruziyet sonucunda fizyolojik fonksiyon kayıpları [Kedzierski, 1990] ve davranış bozuklukları [Bazylewic-Walczak ve ark., 1999] meydana getirdikleri tespit edilmiştir.

Organofosfatlı bileşiklerin ve bunların yan ürünlerinin en önemli özelliği, DNA'da alkilenmeye neden olmaları [Bedford ve Robinson, 1972; Wooder ve Wright 1981] ve böylece DNA'yı mutajenik ve karsinojenik etkiler için potansiyel bir ajan haline getirmeleridir. Bazı organofosfatlı bileşikler, bitki hücrelerinde [Grover ve Malhi, 1988; Patit ve Shirashyad, 1991; Sinha ve ark., 1989] ve hayvan hücrelerinde [Behera ve Bhunya, 1989; Sobti ve ark., 1982] kromozomal anormalliklere neden oldukları gibi, bakteri [Hrelia ve ark., 1990] ve *Drosophila* da [Tripathy ve ark., 1988] gen mutasyonlarına da neden olmaktadır.

Mesleki olarak organofosfatlı insektisitlere maruz kalan populasyonlarda kromozom aberasyonlarına, kardeş kromatit değişimlerine ve mikronükleus gibi çeşitli genetik hasarlara yol açtığı gösterilmiştir [Rupa ve ark., 1989; Kourakis ve ark., 1996; Joksic ve ark., 1997; De Ferrari ve ark., 2001].

Yapılan çeşitli çalışmalarda, organofosfatlı insektisitlerin mutajenik etkiye sebep olduğunu bildirmişlerdir [Garry ve ark., 1990; Nurzhanova ve ark., 1994].

Bazı organofosfatlı insektisitlerin hücre membranında aktif taşıma mekanizmasının vazgeçilmez bir parçası olan membrandaki ATPaz aktivitesini değiştirdiği bilinmektedir [Basha ve Nayeemunnisa, 1993; Blasiak, 1995a, 1995b, 1996].

Bonamonte ve ark., 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 [Bonamonte ve ark., 2001].

Dichlorvos içeren Entox adlı bir insektisit sol koluna enjekte eden 22 yaşındaki bir bayan sol kolundaki cilt lezyonu ile acil servise başvurmuş ve sol kolunda enjeksiyon bölgesinde ısı artışı ve ödem gözlenmiştir. Aynı zamanda yapılan laboratuvar testlerinde total lökosit sayısında ve laktat dehidrojenaz (LDH) seviyelerinde artış tespit edilmiştir [Güloğlu ve ark., 2004].

Özmen ve Akay, organofosfatlı bir insektisit olan malathionu 15 hafta boyunca albino ratlara uygulamışlar ve malathionun serum kortizol ve aldosteron seviyelerinde azalmaya sebep olduğunu ve doza bağlı olarak testis ve adrenal bezde hafif histopatolojik değişikliklere neden olduğunu bildirmişlerdir [Özmen ve Akay, 1993].

Wu, methamidophos uygulanan tavukların kas fibrillerinde atrofi ve nekroz tespit etmiştir [Wu, 1993].

Tos-Luty ve ark., yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan dichlorvosu ratlara 1/2 LD₅₀ ve 1/10 LD₅₀ dozlarında 28 gün boyunca dermal absorpsiyonla uygulamışlar ve akciğer, lenf bezleri, timus, karaciğer, kalp kası ve böbrekte histopatolojik ve ultrastrüktürel değişikliklere neden olduğunu tespit etmişlerdir [Tos-Luty ve ark., 1998].

Dere ve ark., yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan malathionu farelere intraperitoneal yolla enjeksiyonla 40 mg/kg dozunda uygulamışlar ve 24 saatlik süreç içerisinde böbreklerde alkalen fosfataz aktivitesinin arttığını tespit etmişlerdir. Bu artışın ise böbreğin fonksiyonlarından kaynaklandığını bildirmişlerdir [Dere ve ark., 1999].

Debnath ve Mandal, organofosfatlı bir insektisit olan quinalphosu ratlara farklı dozlarda intraperitoneal yol ile uygulanmışlar ve malondialdehit (MDA) seviyesinin ölçülmesi ile lipit peroksidasyonunda artış tespit etmişlerdir. Serum testosterone seviyesinde azalma olduğu, yapılan histolojik incelemelerde seminifer tübüllerin

apında azalma ve germinal epitelyumda dejeneratif değişikliklere önderlik eden testikular atrofi göstermişlerdir [Debnath ve Mandal, 2000].

Morawati, albino farelere solunum yolu ile thimet'i uygulamış ve serum kreatinin seviyesinde artış ve tübüler nekroz tespit etmiştir. Serum kreatinin seviyesindeki bu artışın böbreklerdeki tübüler hasar ve glomerular fonksiyonun zarar görmesine bağlı olduğunu belirtmiştir [Morawati, 2001].

Hagar ve ark., yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan dimethoatı ratlara 1/10 LD₅₀ dozunda iki ay boyunca uygulamışlar ve uygulama sonucunda pankreasın Langerhans adacıklarında ve seröz asinslerinde ciddi dejenerasyonlara neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Buna bağlı olarak da plazma glukoz seviyesi belirgin bir şekilde artarken, plazma insulin seviyesinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir [Hagar ve ark., 2002].

Handy ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan diazinonu farelere 20 mg/kg/gün dozda 45 gün boyunca oral yolla uygulamışlardır. Uygulamalar sonucunda timus ve dalakta dejenerasyon ve kanama meydana geldiğini bildirmişlerdir. Yayma kan preparatlarında ise hipokromik kırmızı kan hücreleri ve anormal çekirdekli vakuolleşmiş beyaz kan hücrelerine dikkat çekmişlerdir [Handy ve ark., 2002].

Başka bir çalışmada yine diazinona 0,2, 2, 25 mg/kg dozlarda intraperitoneal olarak 28 gün boyunca maruz kalan dişi farelerin timus, dalak, kemik iliği ve periferel kanlarında histopatolojik değişiklikler meydana geldiği ortaya konulmuştur. Ayrıca yüksek dozda uygulanan diazinonun eritrosit kolinesteraz aktivitesini % 85'ten fazla inhibe ettiği tespit edilmiştir [Neishabouri ve ark., 2004].

Sarkar ve ark., yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan quinalphosun kronik subletal dozunun (7-14 mg/kg) erkek ratlarda AChE aktivitesi, testis morfolojisi ve hormonlar üzerine etkisini incelemişlerdir. 15 günlük uygulama sonucunda testikular AChE aktivitesinin azaldığını, testis ağırlığının düştüğünü ve

serumda folikül stimüle hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), prolaktin ve testosteron konsantrasyonunun arttığını tespit etmişlerdir [Sarkar ve ark., 2000].

Giri ve ark., malathionu oral yoldan 2,5, 5, 10 mg/kg olmak üzere 3 dozda albino farelere uygulamışlardır. Kromozom aberasyonlarının ve sperm anormalliklerinin sıklığında artma ve sperm baş morfolojisinde abnormallikler gözlemişlerdir [Giri ve ark., 2002].

Pant ve Srivastava, organofosfatlı bir insektisit olan quinalphosu ratlara 1/25 LD₅₀ ve 1/50 LD₅₀ dozlarında 60 gün boyunca uygulamışlar ve ratların testiküler enzim aktivitesinin önemli derecede etkilendiğini göstermişlerdir. Ayrıca enzim aktivitesine bağlı olarak sperm hareketliliğinde ve total epididimal sperm içeriğinde azalma olduğunu, sertoli ve germ hücrelerindeki hasara bağlı olarak da anormal sperm sayısında artış meydana geldiğini tespit etmişlerdir [Pant ve Srivastava, 2003].

Organofosfatlı bir pestisit olan quianlphos'un ratlarda spermatogenez, plazma gonadotropin düzeyleri, testosteron üretim ve salgılanması üzerine etkileri araştırılmıştır. Germinal epitelde dejenerasyon, sperm sayımında azalma, serum FSH, LH ve testosteron düzeylerinde anlamlı düşüşler belirlenmiştir [Ray ve ark., 1992].

Methamidophosa maruz kalan işçiler üzerinde serum FSH, LH ve testosteron ölçümlerine bakıldığında LH düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği ve artan pestisit maruziyetine paralel olarak FSH düzeylerinde artış ile birlikte testosteron düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir [Padungtod ve ark., 1998].

Okamura ve ark., dichlorvosu 9 hafta boyunca subkutan yoldan ratlara enjekte etmişlerdir. Uygulama periyodu sonunda ratlarda eritrosit kolinesteraz aktivitesinde doza bağlı olarak azalma tespit etmişlerdir. Aynı zamanda üreme sistemi incelendiğinde sperm motilitesinde azalma olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca uygulama sonucunda vücut ağırlığında azalma ve nispi testis ve epididimis ağırlığında artış tespit etmişlerdir [Okamura ve ark., 2005].

Yapılan başka bir çalışmada ise organofosfatlı bir insektisit olan methidathionu 5 mg/kg dozda oral yoldan 4 hafta boyunca uygulamışlar ve yapılan mikroskopik incelemeler sonucunda aort duvarının tunica mediasındaki elastik lamellerde kırılmalar ve önemli ölçüde düzensizlik meydana geldiğini tespit etmişlerdir [Yavuz ve ark. 2005].

İkizceli ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan fenthionu dişi ratlara intraperitoneal yolla uygulamışlar ve serum amilaz ve serum glukoz seviyelerinde artış, aynı zamanda pankreasta ödem tespit etmişlerdir [İkizceli ve ark., 2005]. Başka bir çalışmada da fenthion uygulanan ratların pankreas dokularında yapılan histolojik incelemelerde pankreasta ödem, inflamasyon, vakuolizasyon ve nekroz tespit edilmiştir [Yürümez ve ark., 2007].

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda pestisit zehirlenmelerinde üretilen serbest radikaller tarafından meydana gelen oksidatif strese ve memeli ve diğer organizmaların çeşitli dokularında artan lipit peroksidasyonuna dikkat çekilmektedir [Oruç ve Üner, 2000; Hazarika ve ark., 2003]. Malondialdehit (MDA) lipit peroksidasyonunun son ürünüdür ve reaktif oksijen türlerinin hücrel membranlarla etkileşmesinden kaynaklanan membran lipit peroksidasyonunun bir belirticidir. Reaktif oksijen radikallerinin neden olduğu membran lipit peroksidasyonu, membran karakteristiklerinin değişimiyle hücrel homeostasin bozulmasına yol açabilir [Stephen ve ark., 1997]. Bu yüzden MDA lipit peroksidasyonundaki artışı ve varolan serbest radikalleri belirtmek için ölçülmektedir.

Serbest radikal düzeylerini ve bunların meydana getirdiği hasarı sınırlandırmak için vücutta pek çok savunma mekanizması meydana gelmiştir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” veya kısaca “antioksidanlar” diye bilinirler. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya serbest radikal türlerini toplayarak lipit peroksidasyonunu inhibe ederler.

Antioksidanlar genellikle enzim ve enzim olmayanlar şeklinde sınıflandırılabilir [Bagchi ve ark., 1995; Cheeseman ve Slater, 1993]. Enzimatik antioksidanların

başlıcaları glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GSH-RD), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD)'dır. Bu antioksidan enzimler dokularda meydana gelen oksidatif stresi nötralize edebilir. Vitamin E ve vitamin C enzimatik olmayan antioksidanlardan bazılarıdır.

Pestisit uygulamaları sonucu dokularda meydana gelen hasarı gözlemlemek için antioksidan enzim sistemlerinde meydana gelen değişiklikler incelenmekte ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Gupta ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan malathionun in vitro şartlarda insan fetuslarından elde edilen karaciğer ve beyin doku homojenatlarına etkilerini araştırmışlar ve her iki dokuda da SOD ve CAT aktivitelerinde önemli inhibisyonla beraber MDA oluşumunda artış olduğunu saptamışlardır [Gupta ve ark., 1992].

Maiti ve Kar, organofosfatlı bir insektisit olan dimethoate'ı üç farklı dozda (2, 4 ve 8 mg/kg) farelere intraperitoneal olarak uygulamışlar ve hepatik lipit peroksidasyonun ve antioksidan enzimlerden SOD ve CAT aktivitesinin arttığını tespit etmişlerdir [Maiti ve Kar, 1997].

Başka bir çalışmada da organofosfatlı bir insektisit olan quinalphos'un (LD₅₀ dozunda) rat beyin ve karaciğer dokularında antioksidan savunma mekanizmaları üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda karaciğer ve beyin dokuları in vivo quinalphos muamelesine farklı yanıtlar vermiştir. SOD, CAT ve GPH-Px aktiviteleri karaciğerde artarken, beyinde yalnızca CAT aktivitesi artmıştır. Bu sonuca göre organofosfatlı insektisit karaciğer ve beyinde farklı metabolik yollar izlediği kanısına varılmıştır [Dwivedi ve ark., 1998].

Ahmed ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan malathion subkronik (4 hafta) maruz kalan erkek ratlarda serum lipit peroksidasyon seviyesinde, eritrosit SOD, CAT, GPx aktivitelerinde ve tam kan glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon redüktaz aktivitelerinde artış gözlerken serum glutatyon (GSH) içeriğinde ise azalma tespit etmişlerdir [Ahmed ve ark., 2000].

Lukaszewicz-Hussain, organofosfatlı bir insektisit olan chlorfenvinphosun ratların karaciğerindeki SOD ve CAT aktivitesinin ve MDA seviyesinin artmasına neden olduğunu göstermiştir. [Lukaszewicz-Hussain, 2001].

Altuntaş ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan diazinonun akut etkisi sonucu eritrositlerdeki MDA seviyesinin, SOD ve GSH-Px aktivitesinin arttığını ve CAT aktivitesinin ise değişmeden kaldığını bildirmişlerdir [Altuntaş ve ark., 2004].

Abdollahi ve ark., yaptıkları çalışmada subkronik olarak malathiona maruz kalan ratlarda tükürük ve plazmada lipit peroksidasyonun bir göstergesi olan TBARS'ın arttığını tespit etmişlerdir. Tükürük ve plazmada ChE aktivitesinin de inhibe olduğunu bildirmişlerdir [Abdollahi ve ark., 2004].

Sivapiriya ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan dimethoate'ı 30/100 LD₅₀ dozda 14 gün boyunca albino farelere uygulamışlardır. Dimethoate ile muamele edilen farelerde eritrosit AChE aktivitesi önemli ölçüde inhibe olmuştur ve hepatik sitokrom P450 ve lipit peroksidasyonunda artış tespit edilmiştir. Aynı zamanda organofosfatlı bir insektisit olan dimethoate karaciğerdeki antioksidan enzimlerden SOD, GSH-Px, GSH-RD, GST, GSH seviyelerinin azalmasına neden olmuştur ayrıca böbrekte de CAT, SOD, GSH-RD, GST ve GSH aktiviteleri azalmıştır [Sivapiriya ve ark., 2006].

Pestisitlerin neden olduğu oksidatif stresi azalmak ya da tamamen ortadan kaldırmak için çeşitli antioksidan maddeler uygulanmaktadır. Bu antioksidan maddelerin en önemlileri arasında vitamin C ve vitamin E yer almaktadır.

Vitamin C ve E enzimatik olmayan antioksidanlardır. Vitamin C (askorbik asid) organizmada güçlü bir indirgeyici ajandır. Güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı aynı zamanda güçlü bir antioksidandır [Lunec ve Blake, 1990; Jialal ve Fuller, 1993]. Vitamin C hidrofilik özelliktedir ve ekstrasellüler sıvıdaki serbest radikalleri ve sıvı fazdaki radikalleri temizler ve biyomembranları peroksidatif hasardan korumak üzere hareket eder [Yavuz ve ark., 2004a; Sulak ve ark., 2005]. Süperoksit ve hidroksil

radikalleri ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler. Aynı zamanda vitamin C membrandaki tokoferoksil radikalının tokoferole redüklenmesini sağlar [Stoyanovsky ve ark., 1995; Lunec ve Blake, 1990; Jialal ve ark., 1993]. Vitamin E ve vitamin C sinerjistik etki gösteren antioksidanlardır [Bendich ve Scandurra, 1987; Ingers ve Sies, 1988; Chatterjee ve Anuradha, 1991; Prakasam ve ark., 2001].

Vitamin E tokoferol yapısına sahiptir. Doğal olarak alfa, beta, gama, delta, eta ve zeta gibi çeşitli tokoferoller bulunmaktadır. D-alfa- tokoferol en geniş doğal dağılımı ve en büyük biyolojik aktiviteyi gösterir. Antioksidan aktivitesi en yüksek olan tokoferol de alfa tokoferoldür. Alfa tokoferol dokularda değişik konsantrasyonlarda bulunur. Lipit peroksidasyonunu inhibe eder. Lipit peroksil radikallerini yıkarak lipit peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırdığı için zincir kırıcı bir antioksidan olarak da bilinir [Akkus, 1995].

Vitamin E çok önemli bir antioksidan olup, lipofilik özelliktedir. En yüksek vitamin E konsantrasyonu mitokondri ve mikrozoimler gibi membranlardan zengin hücre kısımlarında bulunur. Vitamin E lipit peroksidasyonunun erken aşamalarında biomembrandaki serbest radikal toplayıcı aktivitesi sonucu hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyarak, lipit peroksidasyonuna karşı ilk savunma hattını oluşturur. Vitamin E, süperoksit, hidroksil radikalleri tekli (singlet) oksijen, lipit peroksil radikalleri ve diğer radikal örneklerini indirger [Mayes, 1993; Gey, 1993]. Vitamin E zincir kırıcı bir antioksidan olarak bilinir. Lipit peroksit radikallerini parçalayarak lipit peroksit zincir reaksiyonlarını sonlandırır.

Vitamin C ve vitamin E kombinasyonu uygulamalarının çeşitli oksidanların neden olduğu oksidatif hasara karşı koruyucu olduğuna ilişkin birçok çalışma mevcuttur [Biri ve ark., 1998; Campisi ve ark., 1999].

Aldana ve ark., piretroid grubu bir insektisit olan cypermethrin'i ratlara 7 gün boyunca 300 mg/kg dozda intraperitoneal yolla uygulamışlardır. Cypermethrin uygulaması sonucu karaciğerde hepatositlerde mitokondrilerde, endoplazmik

retikulumlarda şişme ve sekonder lizozomların sayısında artış tespit etmişlerdir. α -tokoferol ile ön muamele yapılmış hayvanlarda ise karaciğer hücrelerinde endoplazmik retikulumlardaki şişme ve mitokondrilerdeki hasarın azaldığını bildirmişlerdir [Aldana ve ark., 2001].

Gültekin ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan chlorpyrifos-ethyl oral yoldan ratlara uygulamışlar ve chlorpyrifos-ethylin lipit peroksidasyonunu artırdığını ve rat eritrositlerinde oksidatif stresin artması ile antioksidan savunma potansiyelinin azaldığını belirlemişlerdir. Vitamin E, vitamin C ve yine bir non-enzimatik antioksidan olan melatoninin ise bu lipit peroksidatif etkiyi azalttığını bildirmişlerdir [Gültekin ve ark., 2000].

John ve ark., organofosfatlı insektisit olan dimethoate ve malathionun ratlarda eritrositlerde lipit peroksidasyonunu, SOD ve CAT aktivitelerinin arttığını bildirmişlerdir. İnsektisitlerden önce vitamin E ile ön muamele yapılan hayvanlarda lipit peroksidasyonunda azalma ve antioksidan enzim (SOD ve CAT) aktivitelerinde azalma meydana geldiğini tespit etmişlerdir [John ve ark., 2001].

Giray ve ark., piretroid grubu bir insektisit olan cypermethrinin ratların karaciğer ve beyin dokularında neden olduğu oksidatif strese karşı vitamin E'nin koruyucu rolünün olduğunu bildirmişlerdir [Giray ve ark., 2001].

Başka bir çalışmada vitamin E ve vitamin C kombinasyonu ile ön muamele yapılmış ratlara chlorpyrifos-ethyl akut olarak uygulamışlardır. Başka bir gruba da aynı dozda chlorpyrifos-ethyl uygulamışlar, uygulama sonucunda ratların akciğerlerinde mononükleer hücrelerde (lenfosit, plazmosit ve makrofaj) infiltrasyon, tip II pnömositlerde hiperplazi, peribronşial ve perivasküler alanlardaki intraalveolar septumlarda bağ dokusunda artma ve yoğunlaşma tespit etmişlerdir. Aynı zamanda lipit peroksidasyonunda artma ve antioksidan enzim sistemi aktivitesinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Fakat vitaminler ile ön muamele yapılan grupta ise akciğerdeki lezyonlarda önemli derecede azalma olduğunu tespit etmişlerdir [Karaöz ve ark., 2002].

Kılınç ve ark., yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan chlorpyrifos-ethylin ratların plazmalarında lipit peroksidasyonunu arttırdığını ancak vitamin C- vitamin E- melatonin kombinasyonlarının chlorpyrifos-ethylin lipoperoksidatif etkisini azalttığını göstermişlerdir [Kılınç ve ark., 2003].

Patil ve ark., yaptıkları çalışmada sprey şeklinde çeşitli pestisitlere maruz kalan erkek işçilerin serum kolinesteraz, serum total protein, albumin, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT), hemoglobin (Hb), hematokrit (Ht) ve eritrosit sayısı (RBC) gibi hematolojik parametrelerinde meydana gelen değişiklikleri incelemişlerdir. Kontrol grupları ile kıyasladıklarında serum kolinesteraz(ChE), serum total protein, albumin ve hematolojik parametrelerden Hb, Ht ve RBC sayısında azalma meydana geldiğini tespit etmişlerdir. AST, ALT ve lipit peroksidasyonunda ise kontrolle kıyaslandığında artış meydana gelmiştir [Patil ve ark., 2003].

Gökalp ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan fenthionun LD₅₀ dozunun % 25'i veya daha yüksek dozları 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 [Gökalp ve ark., 2003].

Yine aynı araştırmacılar organofosfatlı bir insektisit olan diazinonun 1/4 LD₅₀ dozunu ratlara oral yoldan akut olarak uygulamışlar ve diazinonun ratlarda akut pankreatite sebep olduğunu ve vitamin E-vitamin C kombinasyonunun bu toksisiteyi azaltabileceğine dikkat çekmişlerdir [Gökalp ve ark., 2005].

Yavuz ve ark., subkronik olarak organofosfatlı bir insektisit olan methidathionun ratlar üzerindeki kardiyatoksik etkisini ve vitamin E -vitamin C kombinasyonunun koruyucu etkisini incelemişlerdir. Uygulama sonunda miyositlerde bandlarda yaygın hasar ve kardiyomiyositlerde sitoplazmada lizis tespit etmişlerdir. Vitamin E-vitamin C kombinasyonunun ise methidathion'un toksit etkisini azalttığını göstermişlerdir [Yavuz ve ark., 2004a].

Gabbianelli ve ark., piretroid olan permethrinin subakut etkisi sonucu genototoksik olarak DNA hasarına sebep olduğunu ancak vitamin E-vitamin C kombinasyonu uygulanan gruplarda ise bu etkinin azaldığını göstermişlerdir [Gabbianelli ve ark., 2004].

Kalender ve ark., organoklorlu bir insektisit olan endosulfanın sebep olduğu kardiyotoksisite üzerine vitamin E'nin koruyucu etkisini incelemişlerdir. Endosulfan uygulanan ratların miyokardiyal hücrelerindeki mitokondrilerinde şişme ve vakuolizasyon ve sitoplazmik ödem tespit edilirken vitamin E + endosulfan uygulanan ratların miyokardiyal hücrelerinin mitokondrilerinde zayıf şişme tespit edilmiştir. Aynı zamanda lipit peroksidasyonunun göstergesi olan MDA seviyesinin ve enzimatik antioksidanlardan SOD ve CAT aktivitelerinin arttığını belirlemişlerdir. Böylece endosulfanın oksidatif strese sebep olabileceğine dikkat çekilmiştir. Vitamin E uygulaması ile endosulfanın sebep olduğu kardiyotoksisiteyi azaltabileceğini belirtmişlerdir [Kalender ve ark., 2004].

Ming ve ark., yaptıkları bir çalışmada thioacetamidin (TAA) karaciğerde neden olduğu histopatolojik hasar üzerine vitamin E ve vitamin C'nin koruyucu etkisi olduğunu tespit etmişlerdir. TAA uygulaması sonucu karaciğerde inflamasyon ve nekroz gözlemişler, serumda ise karaciğer enzimlerinden AST ve ALT seviyelerinde artış meydana geldiğini bildirmişlerdir [Ming ve ark., 2006].

Sulak ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan methidathionu 4 hafta boyunca erkek ratlara uygulamışlardır. Methidathionun serumda ChE aktivitesinin azalmasına, böbrekte MDA seviyesinin artmasına aynı zamanda yapılan mikroskopik incelemelerde böbreklerde tübüler epitelyum hücrelerinde dejenerasyon, fokal tübüler nekroz, fibrozis ve infiltrasyona sebep olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada aynı zamanda methidathionun sebep olduğu hasar üzerine vitamin E-vitamin C kombinasyonunun etkisi incelenmiş ve vitamin E-vitamin C kombinasyonunun kısmen hasarı azalttığını ifade edilmiştir [Sulak ve ark., 2005].

Kalender ve ark., organofosfatlı bir pestisit olan diazinonun sebep olduğu toksik etki üzerine oral yoldan uygulanan vitamin E'nin koruyucu etkisini incelemişlerdir. Organofosfatlı diazinonun serum pseudokolinesteraz aktivitesini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltırken çeşitli hematolojik parametrelerde de değişikliklere sebep olduğunu gözlemişler ve vitamin E uygulamasının diazinonun toksisitesini azaltılabileceğini tespit etmişlerdir [Kalender ve ark., 2006].

Ogutcu ve ark., organofosfatlı diazinonun lipit peroksidasyonunun göstergesi olan MDA seviyesinde önemli şekilde artışa yol açtığını, vücut ve kalp ağırlığında düşüşe ve miyokardiyal hücrelerde ultrastrüktürel değişikliklere sebep olduğunu açıklamışlardır. Bu çalışmada diazinonun sebep olduğu kardiyotoksitenin vitamin E muamelesi ile azaltılabileceğini belirlemişlerdir [Ogutcu ve ark., 2006].

Akturk ve ark., organofosfatlı bir pestisit olan diazinonun rat miyokardiyumunda lipit peroksidasyonu ve bazı antioksidan enzim seviyelerini artırdığını tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada uygulanan vitamin E-vitamin C kombinasyonunun diazinonun sebep olduğu lipit peroksidasyonunu azaltılabileceğini bildirmişlerdir [Akturk ve ark., 2006].

Serum enzim aktiviteleri memelilerde organ fonksiyonlarını test etmek için ve varsa fonksiyonel hasarları saptamak için özellikle klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu testler son yıllarda özellikle çevre biyolojisi ve çevresel kirleticilerin canlılara etkileri ile ilgilenen araştırmacılar tarafından da kullanılmaya başlanmıştır. Genelde kimyasal ve kimyasal olmayan maddeler doku hasarlarına yol açarak hücrel enzimlerin salınmasına ve bunun sonucunda da serum enzim konsantrasyonlarında artışa neden olurlar [Mayer, 1992].

Karaciğer organizma için gerekli olan birçok maddenin sentez ve metabolize edildiği yaşamsal bir organdır [Noyan, 1993; Marshall ve Bangert, 1995; Tortora ve Grabowski, 1996]. Karaciğer, kimyasal maddelere ve pestisitlere karşı çok duyarlıdır. Nedeni ise vücuda alınan kimyasal maddelerin ve pestisitlerin vücut içerisine hangi yolla girerse girsin biyotransformasyona uğradığı başlıca yerin

karaciğer olmasıdır. Ayrıca karaciğerde bu maddeleri metabolize eden enzimlerin, sitokrom P-450 monooksijenaz sisteminin konsantrasyonu yüksektir. Bu nedenle kimyasal maddeler ve insektisitlerin aktivasyonu ile oluşan birçok aktif metabolitler burada hepatotoksik maddelere dönüşürler. Bu maddeler karaciğer bozukluklarının etiyolojisi ve patolojisine neden olurlar.

Karaciğerdeki morfolojik değişmeler organizmadaki metabolik olayları etkilemektedir.

Serum enzimlerinden AST (aspartat amino transferaz), ALT (alanin amino transferaz), ALP (alkalen fosfataz), GGT (γ -glutamil transferaz) ve LDH (laktat dehidrogenaz) enzimleri karaciğer hasarının değerlendirilmesinde temel olarak kullanılmaktadır.

Hücre zarının geçirgenliğinin değişmesi veya hücrenin parçalanması sonucu bazı karaciğer enzimlerinin kana salınması nedeni ile transaminazlar (aspartat amino transferaz/ serum glutamik oksaloasetik transaminaz (AST/ASAT/SGOT/GOT), alanin amino transferaz/ serum glutamik piruvat transaminaz (ALT/ALAT/SGPT/GPT)), alkalen fosfataz (ALP/AkP), laktat dehidrogenaz (LDH) gibi hücresel enzimlerin serumdaki aktiviteleri artmaktadır [Gözükara, 1990; Akın ve ark., 1992].

Pestisitler toksik maddelerdir ve bu toksik maddeler büyük oranda karaciğerde detoksifiye edilirler. Toksik maddeler nedeni ile 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].

AST'nin biri sitoplazmada ve diğeri mitokondrilerde yerleşmiş iki izozimi bulunmaktadır [Latner, 1975]. Bu enzimlerin hücre dışında bulunması hepatik hücrelerdeki hasarı göstermektedir. Mitokondri gibi organellerde bulunan AST çözülebilir bir enzimdir ve ancak organel hasarından sonra salıverilmektedir [Senthil

Kumar ve ark., 2003]. ALP, sitoplazmada yerleşmiştir ve hücrel hasardan sonra dolaşıma salınabilmektedir [Sallie ve ark., 1991].

Albumin (A) ve globulin (G) serum proteinlerinin 2 anahtar komponentidir. Albumin karaciğerde sentezlenir. Albumin plazma proteinlerinin bir bileşenidir ve ilaç ya da kimyasallara bağlanarak onları taşımaktadır. Albumin karaciğerde sentezlendiğinden dolayı karaciğer fonksiyonlarını görüntülemek için kullanılmaktadır [Friedman ve ark., 1980; Selmanoğlu ve ark., 2001].

Çeşitli kimyasal maddelerin ve pestisitlerin karaciğerde meydana getirdiği hepatotoksik etkileri tespit etmek için birçok çalışma yapılmaktadır.

Morowati, organofosfatlı bir insektisit olan thimetin farelerin karaciğerinde meydana getirdiği subkronik hepatotoksisite sonucunda AST, ALT ve ALP aktivitelerinde belirgin bir artış gözlemiştir. Histopatolojik incelemeler sonucu ise uygulamaları takiben karaciğerde lezyonlar görülmüştür. Zamana bağlı olarak karaciğerde hepatositlerde şişme, sitoplazmada vakuolleşme, karaciğerde yağ dejenerasyonu, hücrelerde inflamasyon ve nekrotik alanlar gözlemiştir. Biyokimyasal değişimler ve karaciğerde görülen patolojik değişiklikler birbirlerini desteklemiştir [Morowati, 1997].

Junqueira ve ark., klorlu hidrokarbon grubundan bir insektisit olan lindane'ı uyguladıkları ratların karaciğer dokusunda yaptıkları ışık ve elektron mikroskopik incelemelerde, hepatositlerde şişme, nükleer piknoz ve lizis, perisinüzoidal bölgede çok sayıda trigliserit damlasının bulunması ile karakterize edilen periportal yağlı değişiklikler, mitokondrilerde kristallerin kaybı ve sekonder lizozomların sayısı ve genişliğinde artma meydana geldiğini tespit etmişlerdir [Junqueira ve ark., 1997].

Guilhermino ve ark., organofosfatlı bir pestisit olan parathionu çeşitli dozlarda intraperitoneal olarak erkek ratlara uygulamışlar ve parathionun kan parametrelerinde değişikliklere sebep olduğunu, kan ChE aktivitesini inhibe ettiğini ve ALT ve LDH seviyelerinde artışa sebep olduğunu bildirmişlerdir [Guilhermino ve ark., 1998].

Srivastava ve Raizada, organofosfatlı bir insektisit olan quinalphosu 6-15 günlük gebe ratlara uygulamışlar ve serum AST, ALT, ALP ve LDH aktivitelerinde artış gözlemlemişlerdir. Karaciğer dokusunun mikroskopik incelemelerinde ise parankimada hafif bir yağ dejenerasyonu, sinüzoit alanlarda ise genişlemeler meydana geldiğini tespit etmişlerdir [Srivastava ve Raizada, 1999].

Sakr, piretroid grubundan bir insektisit olan tetramethrine inhalasyon yolu ile maruz kalan ratların vücut ve karaciğer ağırlığında azalma meydana geldiğini tespit etmiştir. Yine karaciğer dokusundaki hasarın göstergesi olan AST, ALT, ALP aktivitelerinde artış tespit etmişlerdir. Aynı zamanda yaptığı histolojik incelemelerde bol miktarda lökositik infiltrasyon, açık kanama göstergesi olan kan damarlarında tıkanma, sinüzoitlerde genişleme, Kupffer hücrelerinde şişme ve bazal memrandan ayrılma, hepatositlerin sitoplazmasında vakuolleşme, yine hepatositlerin çoğunda nekrotik ve piknotik sinyalleri açık olarak gözlemiştir [Sakr, 1999].

Banerjee ve ark., lindane, malathion ve propoxur ile meydana gelen zehirlenme durumunda insan kan örneklerinde GGT miktarının arttığını tespit etmişlerdir [Banerjee ve ark., 1999].

Gomes ve ark., yaygın olarak kullanılan 6 organofosfatlı insektisit karışımını 7 hafta boyunca farelere uygulamışlar ve AChE aktivitesinde ve total protein seviyesinde azalma, serum AST ve ALT aktivitesinde artış meydana geldiğini gözlemlemişlerdir [Gomes ve ark., 1999].

Yapılan bir çalışmada İçel ili ve çevresinde tarım alanlarında çalışan ve pestisitlerin kronik etkisine maruz kalan tarım işçilerinden kan örnekleri alınmış ve serum AST, ALT, ALP, LDH, total protein, albumin ve globulin değerleri ölçülmüştür. Aynı ölçümler pestisitlere doğrudan maruz kalmayan 64 kişide de yapılmıştır. Tarım işçilerinde AST, ALT, ALP ve LDH değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gözlenirken, protein düzeyleri anlamlı bir şekilde azalmıştır [Çömelekoğlu ve ark., 2000].

Altuntaş ve Delibaş, albino ratlara oral olarak organofosfatlı bir insektisit olan fenthionu tek doz olarak uygulamışlardır. Başka bir deney grubundaki ratlara ise aynı doz ve aynı periyotta fenthion uyguladıktan sonra vitamin E-vitamin C kombinasyonu uygulamışlardır. Çalışma sonunda fenthion uygulamasının lipit peroksidasyonu ve karaciğer enzimlerinden AST, ALP, GGT ve LDH seviyelerini önemli ölçüde artırdığı, kolinesteraz ve ALT aktivitelerini ise önemli ölçüde azalttığı ortaya konmuştur. Ratlara uygulanan vitamin E-vitamin C kombinasyonu AST, ALP, GGT ve LDH seviyelerini yeniden düzenlememesine rağmen lipit peroksidasyonunu düzenlemiştir. Bu sonucun vitamin E-vitamin C ön uygulamasının zamanlama ve dozundan kaynaklanabileceğini açıklamışlardır [Altuntaş ve Delibaş, 2002].

El-Demerdash ve ark., yaptıkları çalışmada piretroid grubu bir insektisit olan cypermethrini erkek tavşanlara 1/100 LD₅₀ dozunda oral yolla 12 hafta süreyle uygulamışlardır. Uygulama sonucunda plazma, karaciğer, beyin ve testiste serbest radikallerin arttığını göstermişlerdir. Karaciğerde glutathione S transferase (GST), AST, ALT ve ALP aktivitelerinde azalma, plazmada ise GST, AST, ALT ve ALP aktivitelerinde artış tespit etmişlerdir [El-Demerdash ve ark., 2003].

Rahman ve Siddiqui, organofosfatlı insektisit olan phosphorothionate (RPR-V)'yi erkek ve dişi ratlara 90 günlük bir süreçte düşük, orta, ve yüksek dozlarda vermişlerdir. RPR-V'nin orta ve yüksek dozda uygulandığı hayvanlarda eritrosit AChE (RBC AChE) enziminin inhibe olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada zaman ve doza bağlı olarak AST ve ALT seviyeleri serum ve böbrekte artarken bu enzimlerin karaciğer ve akciğerdeki miktarı azalmıştır. AST ve ALT enzimleri membrana bağlı enzimlerdir. RPR-V muamelesi sonucu serumdaki AST ve ALT seviyelerinin artışının, karaciğer ve akciğerde bu enzim seviyelerinin azalışının hücrel nekrozdan ve plazma zarının geçirgenliğinin artışıdan olabileceğini açıklamışlardır. Aynı zamanda hayvanların vücut ağırlığı geri kazanımında ve besin alımında azalma, hayvanlarda durgunluk, sinirlilik, ishal, titreme ve kıvrınma gözlemişlerdir [Rahman ve Siddiqui, 2003].

Yaygın olarak kullanılan organofosfatlı bir insektisit olan methidathion maruz bırakılan ratların karaciğer dokularında yapılan histolojik incelemelerde, methidathionun parenşimal dokuda mononükleer hücre infiltrasyonu, sinüzoidal genişleme, fokal nekrotik alanların oluşması, hepatositlerde piknotik çekirdek izlenmesi ve granüler dejenerasyona sebebiyet verdiği belirlenmiştir [Gokalp ve ark., 2003].

Manna ve ark., piretroid grubu bir insektisit olan α -cypermethrini ratlara 1/10 LD₅₀ dozunda 30 gün süreyle uygulamışlardır. Uygulama sonucunda hayvanların serum AST, ALT, ALP ve LDH enzim aktivitelerinde yükselme, karaciğerde sitokrom P450 aktivitesinde ise azalma tespit etmişlerdir. Serum total protein ve globulin seviyesinde de azalma belirlenmiştir. Karaciğerde histopatolojik incelemelerde ise sinüzoidlerde bozulma ve hemoraji gözlemişlerdir. Ayrıca karaciğerde MDA seviyesi artmış ve SOD ve CAT aktivitesi ise azalmıştır. Hayvanlara tekrarlayan dozlarda cypermethrin uygulaması sonucu biyokimyasal parametreler, antioksidanların durumu ve histopatolojik bulguların birbirini desteklediğini bildirmişlerdir [Manna ve ark., 2004]. Başka bir çalışmada piretroid grubu bir insektisit olan deltamethrini ratlara 1/10 LD₅₀ dozunda 30 gün süreyle uygulamışlardır. Uygulama sonucunda hayvanların serum AST, ALT, ALP ve LDH enzim aktivitelerinde yükselme, histopatolojik incelemelerde ise karaciğerde yağlı değişim meydana geldiğini bildirmişlerdir [Manna ve ark., 2005].

Bansal ve ark., hepatik karsinojen olarak bilinen nitrosamine bileşiklerinden N-nitrosodietylamine'in (NDEA) albino ratlarda lipit peroksidasyonunu artırdığını ve antioksidan enzim aktivitelerinde değişikliklere neden olduğunu belirtmişlerdir. Aynı zamanda NDEA uygulanan hayvanların serum AST, ALT, ALP, LDH aktivitelerinde önemli ölçüde artış tespit edilmiştir. Ratların karaciğer dokuları histolojik olarak incelendiğinde hücrelerde vakuolleşme, nekroz ve inflamasyon gözlemişlerdir. Aynı çalışmada Vitamin E ile ön muamelenin NDEA'in sebep olduğu hepatik hasar üzerindeki koruyucu etkisi incelenmiştir. AST, ALT enzim aktiviteleri deneyin 14-21.günlerde, ALP aktivitesi ise 21. günde ve LDH aktivitesi 14. günde azalmıştır. Bunun yanı sıra lipit peroksidasyonu vitamin E tarafından kontrol altına alınırken ve

antioksidan enzim aktiviteleri de düzenlenmiştir. Vitamin E+NDEA ile muameleli ratların karaciğer hücrelerinin normal görüldüğü, çok az nekroz tespit edildiği bildirilmiştir. Böylece NDEA'nın sebep olduğu hepatik hasara karşı vitamin E'nin koruyucu rolü olduğu ortaya konmuştur [Bansal ve ark., 2005].

Tos- Luty ve ark., yaptıkları çalışmada 4 hafta 1/2 ve 1/10 LD₅₀ dozunda dichlorvos uygulaması sonucu ratların karaciğerinde subkapsüler bölgede kanlanma gözlemişlerdir. Ayrıca hepatositlerde sitoplazmada farklı şekil ve boyutlarca elektron yoğunlu az olan vakuoller tespit etmişlerdir [Tos- Luty ve ark., 1998]. Araştırmacılar yaptıkları başka bir çalışmada ise organofosfatlı bir insektisit olan malathiona 1/100 ve 50/100 LD₅₀ dozlarında dermal ve oral yolla 28 günlük maruziyet sonucu ratların çeşitli dokularında meydana gelen histopatolojik değişiklikleri incelemişlerdir. Karaciğerde infiltrasyon tespit etmişlerdir. Karaciğerde sitoplazma içinde lipit damlacıkları, endoplazmik retikulumlarda genişleme, mitokondrilerde şişme, mitokondri matriksinde çözünme ve kristalarında tahrip gözlemlemişlerdir. Ayrıca kalp, böbrek akciğerlerde de hücrelerde dejenerasyon meydana geldiğini tespit etmişlerdir [Tos-Luty ve ark., 2003].

Yousef ve ark., yaptıkları çalışmada piretroid grubu bir insektisit olan cypermethrini tavşanlara 1/100 LD₅₀ dozunda 12 hafta oral olarak uygulamışlardır. Cypermethrin uygulaması sonucu hayvanların plazma total protein ve albumin konsantrasyonunda azalma gözlemişlerdir. Ancak globulin konsantrasyonu ve albumin / globulin oranı etkilenmemiştir [Yousef ve ark., 2003]. Karaciğer hasarının göstergesi olan AST ve ALT enzim aktiviteleri yükselmiştir. Yousef ve ark., plazma proteinlerinde gözlenen azalmanın cypermethrinin etkilediği karaciğer hücrelerindeki hasardan dolayı olabileceğini ve serum AST ve ALT aktivitelerinde görülen artışın ise bunu desteklediğini belirtmişlerdir. Plazma total lipitleri, kolesterol, trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (VLDL-kolesterol) seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Cypermethrin uygulanmış tavşanlarda glukoz, üre, keratinin ve total bilirubin seviyelerinde de artış bildirilmiştir. Tavşanlarda cypermethrin uygulaması sonucu hemoglobin (Hb), total

eritrosit sayısı (TCE), total lökosit sayısında da artış tespit etmişlerdir [Yousef ve ark., 2003].

Yousef ve ark., cypermethrin ile muamele yapılmış koyunlarda serum total protein ve albumin seviyesinde azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir. Serum total proteininde meydana gelen azalmanın ise globulinden ziyade albumin miktarındaki azalmadan dolayı olduğunu önermişlerdir [Yousef ve ark., 1998].

Kostka ve ark., yaptıkları çalışmada ratlara permethrin ve DDT'yi 1/10 LD₅₀ dozunda oral yolla uygulamışlar ve karaciğer meydana getirdiği etkiyi incelemişlerdir. 14 günlük uygulama sonucunda permethrin ve DDT'nin nispi karaciğer ağırlığında artış meydana getirdiğini ve permethrin uygulamaları sonucunda karaciğerde sitoplazmada vakuolizasyon, DDT uygulamaları sonucunda sitoplazmada vakuolizasyon, nekrotik değişiklikler ve anormal mitotik şekiller belirlemişlerdir [Kostka ve ark., 2000].

Rahman ve Siddiqui, bir pestisit olan vepacide'yi ratlara 80, 160 ve 320 mg/kg dozunda 90 gün uygulamışlardır ve serumda, karaciğerde ve böbrekte alkalen fosfataz (AkP) aktivitelerinin arttığını tespit etmişlerdir. Membrana bağlı bir enzim olan AkP'nin serum ve dokularda birlikte artmasının plazma membranının geçirgenliğinin artmasından kaynaklandığını ve bu enzimlerin sentezinin kimyasal stresse karşı adaptif bir cevap olarak artmış olabileceğini öne sürmüşlerdir [Rahman ve Siddiqui, 2004].

Satar ve ark., yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan methamidophos'un akut etkisi sonucunda ratların karaciğerinde hepatositlerde bazı çekirdeklerin şeklinde düzensizlikler ve kromatin içeriğinde artma gözlemişlerdir. Mitokondrilerde vakuolleşme, bazı hepatositlerin sitoplazması içinde çeşitli büyüklüklerde lipit damlacıkları ve bazı bölgelerde glikojen birikimi gözlemişlerdir. Perisinüzoidal alanlarda yığınlar şeklinde kollejen fibrillerde artış gösterilmiştir [Satar ve ark., 2004].

Sakr ve ark., yaygın olarak kullanılan bir fungusit olan benomyli ratlara oral olarak uygulamışlardır. Benomyl muamelesi sonucu ratların karaciğer dokusunda hepatositlerin sitoplazmasında vakuolizasyon, lökositik infiltrasyon, kan damarlarında tıkanma ve yağlı dejenerasyon meydana geldiğini gözlemişlerdir [Sakr ve ark., 2004].

Benedetti ve ark., yaptıkları çalışmada herbisit olan glyphosate-Biocarb 1/10, 1/100 ve 1/1000 LD₅₀ dozlarında erkek ratlara subkronik olarak uygulamışlar ve hepatotoksik etkisini incelemişlerdir. Doza bağlı olarak ALT ve AST enzim aktivitelerinde artış tespit etmişler ve hepatositlerde irreversibl hasarın meydana geldiğini öne sürmüşlerdir. Hepatik sinüzoidlerde ise Kupffer hücrelerinin sayısında artış tespit etmişlerdir [Benedetti ve ark., 2004].

Özardalı ve ark., karbon tetraklorür (CCl₄) uyguladıkları ratlarda hepatik hasara bağlı olarak serum AST, ALT ve ALP enzim aktivitelerinin arttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar CCl₄ toksisitesine karşı antioksidan olarak selenyum kullanmışlar ve selenyumun CCl₄ sebep olduğu hepatik hasara karşı koruyucu rol oynadığını bildirmişlerdir [Özardalı ve ark., 2004].

Grajeda-Cota ve ark., sentetik piretroid grubu bir insektisit olan cypermethrini in vitro olarak rat hepatositlerine uygulamışlardır. Doza ve zamana bağlı olarak cypermethrinin hepatotoksik etkisinin arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca hepatik hücre hasarının bir belirteci olan LDH, ALT ve AST enzim aktivitelerinin cypermethrin uygulaması sonucu arttığını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar antioksidan olarak askorbik asit uygulamışlar ve cypermethrinin toksik etkisine karşı koruyucu rol oynadığını bildirmişler [Grajeda-Cota ve ark., 2004].

Pari ve Murugavel, yaptıkları çalışmada cadmiyum kloridi (CdCl₂) 3 hafta boyunca 3 mg/kg dozda ratlara subkutan olarak uygulamışlardır. CdCl₂ uygulaması sonucu serumda AST, ALT, ALP, LDH ve GGT aktivitelerinde artış meydana geldiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca vücut ağırlığı geri kazanımının önemli derecede azaldığını ve nispi karaciğer ağırlığının ise arttığını bildirmişlerdir [Pari ve Murugavel, 2005].

Ratlara CdCl_2 uygulaması sonucu organ ağırlığı/vücut ağırlığı oranındaki değişimlerin doku hasarından ve bu dokulardaki fonksiyon azalmasından dolayı olabileceği bildirilmiştir [Mahaffey ve ark., 1981; Yasuda ve ark., 1995]. Hayvanların besin alımı ve su tüketiminde azaldığını tespit etmişlerdir.

Sharma ve ark., dimethoatın ratlar üzerinde akut toksik etkisini araştırmışlardır. Hepatik sitokrom P450'de, karaciğer ve beyinde lipit peroksidasyonunda, CAT, SOD, GSH-Px, GSH-RD aktivitesinde artış görülmüştür. Aynı zamanda karaciğerde hepatositlerde şişme, portal inflamasyon ve hepatositlerde bölgesel nekroz ve yağlı değişim gözlemişlerdir. Beyinde ise serebellumda nöronlarda piknoz ve iskemik değişiklikler tespit etmişlerdir [Sharma ve ark., 2005]. Zhang ve ark., alkol, pyrazol ve karbon tetrakloridi erkek ratlara 8 hafta boyunca uygulamışlardır. Hepatik hücre hasarının göstergesi olan serum enzimlerinden ALT, AST, ALP ve GGT aktivitelerinde artış gözlemişlerdir. Bu bulguların hepatik hücrelerin yapısal bütünlüğünde hasarı gösterdiğini belirtmişlerdir [Zhang ve ark., 2005]. ALP, sitoplazmada yerleşmiştir ve hücresel hasardan sonra dolaşıma salınabilmektedir [Sallie ve ark., 1991]. AST mitokondri gibi organellerde bulunan çözülebilir bir enzimdir ve organel hasarından sonra salınabilmektedir. [Senthil Kumar ve ark., 2003]. Zhang ve ark., yaptıkları çalışmada hem plazma membranı hem de organel membranlarında hasar oluşmuş olabileceğini bildirmişlerdir [Zhang ve ark., 2005].

Khan ve ark., farelere 15 gün boyunca organofosfatlı bir pestisit olan chlorpyrifos ve piretroid grubu bir pestisit olan cypermethrin kombinasyonunu uygulamışlardır. Karaciğerdeki lipit peroksidasyonunda artış belirlenirken, SOD, CAT ve GSH-Px seviyelerinde azalma gözlemişlerdir. Aynı zamanda karaciğer hasarının göstergesi olan enzimlerden ALT, AST, ALP enzimlerinin seviyelerinde istatistiksel olarak önemli bir artma belirlemişlerdir [Khan ve ark., 2005].

Shalan ve ark., kurşun ile muamele yapılan ratlardan 2, 4 ve 6 hafta sonra kan örnekleri almışlardır ve uygulamanın 2. haftasından itibaren serum AST, ALT, ALP ve GGT enzim aktivitelerinde artış meydana geldiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca karaciğerde histopatolojik bulgular belirlemişlerdir [Shalan ve ark., 2005].

Yapılan bir çalışmada ise hepatotoksik bir madde olan 2-nitropropane (2-NP)'ın ratlarda karaciğer hasarına yol açtığı, lipid peroksidasyonunda, SOD, CAT ve askorbik asit seviyesinde artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca plazmada AST, ALT ve GGT aktivitelerinde artış tespit etmişlerdir. Aynı zamanda eritrosit AChE'nin inhibe olduğunu bildirmişlerdir. Karaciğerde hepatositlerde şişme, sentriolbüler bölgede fokol nekroz ve portal alanda lenfatik inflamasyon gözlemişlerdir. Beyinde serebrumda iskemik değişiklikler tespit etmişlerdir [Borges ve ark., 2006].

Bouaziz ve ark., yaptıkları çalışmada sodyum fluroid (NaF)'in fare karaciğeri üzerine hepatotoksik etkisini incelemişlerdir. Uygulama sonucu serum total protein ve albumin seviyesinin önemli derecede azaldığını, hipoglisemi belirlendiğini, serum kolesterol ve trigliserit seviyesinin azaldığını göstermişlerdir. Karaciğer fonksiyon değişikliklerinin ve hepatik hasarın önemli bir belirtici olan AST ve ALT enzim aktivitelerinde artış tespit edilmiştir. Ayrıca lipid peroksidasyonun arttığını ve karaciğerde MDA seviyesinin yükseldiğini bildirmişlerdir. Histopatolojik incelemelerde ise karaciğerde hepatositlerde şişme, hepatosellüler nekroz ve mononükleer hücre infiltrasyonu tespit etmişlerdir [Bouaziz ve ark., 2006].

Sutcu ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan methidathionun subkronik olarak rat karaciğeri üzerine hepatotoksik etkisini ve antioksidan olarak vitamin C ve vitamin E kombinasyonunun koruyucu rolünü incelemişlerdir. 4 hafta boyunca methidathion uygulaması sonucunda serum kolinesteraz (ChE) aktivitenin azaldığını ve karaciğer hasarı ile ilgili olarak serumda ALP, AST, GGT ve LDH enzim aktivitelerinin arttığını tespit etmişlerdir. Bununla birlikte karaciğerde lipid peroksidasyonun bir göstergesi olan MDA konsantrasyonunun arttığını bildirmişlerdir. Karaciğerin histopatolojik incelemeleri sonucunda tüm portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu, sinüoitlerde genişleme, fokal mikrovesiküler steatosis ve parankimal dokuda ise hidrofobik dejenerasyon tespit etmişlerdir. Vitamin C ve vitamin E uygulamalı gruplarda ise methidathionun karaciğer dokusunda sebep olduğu toksik etkiyi azalttığını bildirmişlerdir [Sutcu ve ark., 2006].

Fidan ve ark., organofosfatlı fenthionun pseudokolinesteraz, AST ve ALT seviyelerini düşürdüğünü gözlemişlerdir. Yaptıkları ışık mikroskopik incelemelerde akciğerde peribronşiyal ve intraparenşimal infiltrasyon, intraparenşimal vasküler tıkanma, trombozis, alveolar yıkım, anfizem değişiklikleri, beyinde nükleer piknoz ve karyorrheksiz, lenfositik infiltrasyon, motor nöronlarda nekroz, karaciğerde sinüzoidal genişleme, hepatosit dejenerasyonu, safra kanalı proliferasyonu, parenşimal nekroz, merkez ven tıkanması tespit etmişlerdir [Fidan ve ark., 2007].

Mahaboob Khan ve Kour, yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan chlorpyrifos karaciğer hasarının göstergesi olan serum ALT, AST, ALP seviyelerinde önemli bir yükselmeye sebep olduğunu ve hepatik lipid peroksidasyonunun 5 kat artmasına neden olduğunu tespit etmişlerdir. Aksine hepatik GST, GPx, GST, CAT, SOD ve serum protein ve albumin seviyelerinde azalma meydana getirmiştir [Mahaboob Khan ve Kour, 2007].

İnsektisitlerin protein metabolizması üzerine etkisi birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir [Wilson ve ark., 1970; Surinder ve Pawar, 1975; Mitjavila ve ark., 1981].

Sakr ve ark., piretroid grubu insektisit olan tetramethrine 15 gün boyunca günde 15 dakika solunum yoluyla ratları maruz bırakmışlar ve tetramethrinin karaciğer dokusu üzerine etkisini incelemişlerdir. Uygulamalar sonucu karaciğer hücrelerinde karbonhidrat inklüzyonlarının, total protein ve RNA içeriğinin azaldığını tespit etmişlerdir [Sakr ve ark., 2002]. Abdeen ve ark., fenvalerate uygulanan farelerde hepatositlerde protein içeriğinin azaldığını ve bunun hücrelerdeki dejenerasyon ve vakuolizasyon sonucu olabileceğini belirtmişlerdir [Abdeen ve ark., 1994]. Sivaprasada ve ark., hücrelerde patolojik değişiklikler sırasında hidrolitik enzim aktivitesinin artmasından dolayı hepatik protein sentezinin azalabileceğini bildirmiştir [Sivaprasada ve ark., 1983].

Organofosfatlı insektisitler aynı zamanda protein ve lipid metabolizmasının bozulmasına sebep olmaktadır. Bazı organofosfatlı insektisitler protein

metabolizmasının azalmasına neden olurken [Banerjee ve ark., 1999, Gomes ve ark., 1999; Patil ve ark., 2003; Kalender ve ark., 2005], bazıları ise protein metabolizmasının artmasına neden olmaktadır [Ahmed ve ark., 2000; John ve ark., 2001; Joshi ve ark., 2003].

Organofosfatlı insektisitler genellikle total lipit ve total kolesterol seviyesinin artmasına sebep olurlar [Makhija and Pauer, 1977; Hassan ve ark., 1988]. Pestisitler karaciğer hücre membranının geçirgenliğini hasara uğratarak serum kolesterol seviyesinin artmasını teşvik ederler [Adham ve ark., 1997]. Safranin duedonuma salgılanmasının azalması veya durması karaciğerdeki safra kanallarının bloke olmasını teşvik eder ve serumdaki total kolesterol seviyesi artar [Zaahkouk ve ark., 2000]. Kolesterol seviyesinin artması ise karaciğer hasarının bir göstergesidir. Ancak bazı pestisitler total kolesterol seviyesinin azalmasına neden olur [Aldana ve ark., 1998]. Trigliserit ve VLDL kolesterol seviyesinde gözlenen azalma ise parankimal karaciğer hastalıklarının bir göstergesidir.

Organofosfatlı bir pestisit olan dimethoate tavşanların plazma kolesterol seviyesinde artışa sebep olmuştur. Lipoproteinlerin oluşumundaki bozukluk kolesterolün birikimine neden olan faktörlerden biridir [Hassan ve ark., 1988].

Selmanoğlu ve ark., bir fungusit olan carbendazimi ratlara 150, 300, 600 mg/kg dozda 15 hafta oral gavaj yoluyla uygulamışlardır. Uygulamalar sonucunda karaciğerde mononükleer hücre infiltrasyonu ve hidrofobik dejenerasyon, Kupffer hücrelerinin sayısında artış, sinüzoitlerde genişleme tespit etmişlerdir. Böbrek dokusunda ise mononükleer hücre infiltrasyonu, tübüler dejenerasyon ve fibrozis gözlemişlerdir. Ayrıca carbendazim'in ratlarda çeşitli hematolojik ve biyokimyasal parametreleri etkilediğini göstermişlerdir. Yüksek doz grubunda kolesterol seviyesi artarken VLDL-kolesterol ve trigliserit seviyesinde azalma olduğunu bildirmişlerdir [Selmanoğlu ve ark., 2001].

Lucic ve ark., dichlorvosun ratların total kolesterol ve trigliserit seviyelerinde artışa sebep olduğunu bildirmişlerdir [Lucic ve ark., 2002].

Ibrahim ve El-Gamal, yaptıkları çalışmada akut olarak uyguladıkları diazinonun plazmadaki lipit metabolizmasını etkilediğini ve plazmadaki HDL-kolesterol ve fosfolipit seviyesinde önemli derecede azalmaya, LDL-kolesterol ve trigliserit seviyesinde ise önemli derecede artışa neden olduğunu bildirmişlerdir [Ibrahim ve El-Gamal, 2003].

Kalender ve ark., diazinonun karaciğer üzerine toksik etkilerini biyokimyasal ve ultrastrüktürel olarak incelemişler ve diazinonun hepatotoksik etkisi üzerine vitamin E'nin koruyucu etkisini araştırmışlardır. Diazinon uygulanan gruplarda AST, ALT, ALP aktivitelerinde ve kolesterol seviyesinde artış belirlenirken, serum albumin ve VLDL-kolesterol ve trigliserit seviyelerinde azalma izlenmiştir. Aynı zamanda hepatositlerin mitokondrilerinde ve endoplazmik retikulumlarında şişme, mitokondriyal kristalarda kırılmalar ve çekirdeğin kromatin yoğunluğunda kayıp olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada vitamin E'nin diazinonun hepatotoksik etkisi üzerine koruyucu etkisi olduğu açıklanmıştır [Kalender ve ark., 2005].

Organofosfatlı bir pestisit olan malathionun subkronik olarak, intragastrik yol ile uygulandığı erkek ratlarda AChE aktivitesinde, kas glikojen oranında, hepatik proteinler ve lipitlerde azalma ve hemoglobin konsantrasyonunda, hepatik glikojen oranında artma meydana gelmiştir [Rezg ve ark., 2007].

Çevremizde çeşitli yollarla maruz kaldığımız kimyasal maddeler ve pestisitler maruz kalma süresine ve dozuna bağlı olarak vücut ağırlığını, vücut ağırlığı kazanımını ve organ ağırlıklarını etkileyebilirler.

Singh ve Pandey, klorluhidrokarbon grubu insektisit olan endosulfanı subkronik olarak 7,5 ve 10 mg/kg dozunda 15 ve 30 gün süreyle ratlara uyguladıklarında vücut ve testis ağırlıklarının değişmediğini göstermişlerdir [Singh ve Pandey, 1989].

Dwivedi ve ark., organofosfatlı bir pestisit olan quinalphosu farklı dozlarda 60 gün boyunca ratlara oral yol ile uygulamışlar ve yüksek dozlarda hayvanların vücut

ağırlığı geri kazanımında ve karaciğer ağırlıklarında azalma belirlemişlerdir [Dwivedi ve ark., 1998].

Karmakar ve Chatterjee, farelere kadmiyum uyguladıktan sonra vücut ağırlığında anlamlı bir değişiklik meydana gelmediğini nispi karaciğer ağırlığının kontrolle kıyaslandığında önemli derecede arttığını bildirmişlerdir [Karmakar ve Chatterjee, 1998].

Institoris ve ark., piretroid grubu insektisit olan cypermethrin ve permethrin ratlara 1/10, 1/25 ve 1/50 LD₅₀ dozunda 28 gün boyunca uygulamışlar ve doza bağlı olarak nispi karaciğer ağırlığında artış meydana geldiğini bildirmişlerdir [Institoris ve ark., 1999].

Farag ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan acephate'ı gebe farelere, gebeliğin 6. ve 15. günleri arasında 7, 14, 28 mg/kg dozda gavaj yoluyla uygulamışlardır. Yüksek doz grubunda vücut ağırlığının önemli derecede azaldığını bildirmişlerdir. Karaciğer ve nispi karaciğer ağırlıklarında yüksek doz grubunda önemli derecede artış meydana gelmiştir. Yüksek doz grubunda fetal ağırlıkta azalmalar gözlenmiştir. Bununla birlikte fetusta morfolojik olarak ve iskelet malformasyonları görülmüştür [Farag ve ark., 2000].

Tamura ve ark., organofosfatlı bir pestisit olan fenitrothionu farklı dozlarda oral yoldan ratlara uygulamışlardır ve fenitrothion uygulanan ratlarda vücut ağırlığı geri kazanımında kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azalma tespit etmişlerdir. Aynı zamanda yüksek dozda fenitrothion uygulanan ratların karaciğer ağırlığında kontrolle kıyaslandığında azalma olduğu göstermişlerdir. Karaciğer ağırlıklarındaki azalmanın hayvanların vücut ağırlığındaki azalmadan dolayı olabileceğini bildirmişlerdir [Tamura ve ark., 2001].

Siroki ve ark., karbamatlı pestisitler olan pirimicarb ve propoxura farklı dozlarda, 28 gün boyunca oral olarak ratlara uygulamışlardır. Uygulamalar sonucunda bu

insektisitleri yüksek dozlarda alan gruplardaki hayvanların nispi karaciğer ağırlıklarında artma tespit edilmiştir [Siroki ve ark., 2001].

Raizada ve ark., organoklorlu bir insektisit olan hexachlorocyclohexane ve herbisit olan isoproturon'u erkek ratlara farklı dozlarda 90 günlük bir süreçte oral olarak uygulamışlardır. Uygulama sonucu yüksek dozlarda nispi karaciğer ağırlığında önemli derece artış meydana geldiğini tespit etmişlerdir [Raizada ve ark., 2001].

Johnson ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan malathionu ratlara 0,018 ve 180 mg/kg dozda 28 gün boyunca oral gavaj yoluyla uygulamışlardır. Uygulamalar sonucunda hayvanların vücut ağırlığı kazanımının etkilenmediğini ve nispi karaciğer ağırlığında artış meydana geldiğini bildirmişlerdir. Nispi karaciğer ağırlığında artışın yüksek dozda malathion uygulaması sonucu metabolik bir cevap olabileceğini bildirmişlerdir [Johnson ve ark., 2002].

Chung ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan flupyrazofosu gebe ratlara oral yol ile uygulamışlar ve ana ratların besin tüketiminin azaldığını, vücut ağırlığındaki artışın baskılandığını, böbrek ve kalp ağırlığında ise önemli bir artış olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla birlikte fetal ağırlıkta azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir [Chung ve ark., 2002].

Rahman ve Siddiqui, organofosfatlı insektisit olan RPR-V'yi erkek ve dişi ratlara 90 günlük bir süreçte düşük, orta, ve yüksek dozlarda vermişlerdir. RPR-V'nin orta ve yüksek dozda hayvanların vücut ağırlığı geri kazanımında ve besin alımında azalma olduğunu tespit etmişlerdir [Rahman ve Siddiqui, 2003].

Organofosfatlı bir insektisit olan diazinona 0,2, 2, 25mg/kg dozlarda intraperitoneal olarak 28 gün boyunca maruz kalan dişi farelerin vücut ağırlıklarında anlamlı bir azalma meydana gelmiştir [Neishabouri ve ark., 2004].

Kang ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan chlorpyrifos-methyl'i dişi ratlara farklı dozlarda uygulamışlardır. Ratlarda doza bağlı olarak vücut ağırlığı kazanımında

önemli derecede azalma, nispi karaciğer ağırlığında ise artış tespit etmişlerdir. Nispi karaciğer ağırlığında meydana gelen artışın vücut ağırlığındaki azalmadan dolayı olduğunu bildirmişlerdir [Kang ve ark., 2004].

Sharma ve ark., dimethoate'a akut olarak maruz kalan erkek ratların vücut ağırlığında azalma, karaciğer ağırlığında ise artış tespit etmişlerdir [Sharma ve ark., 2005].

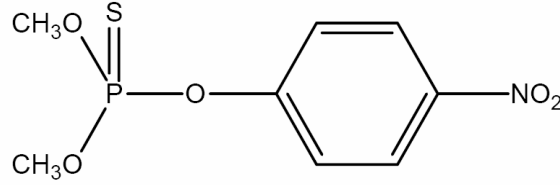
Juberg ve ark., pestisit olan fenbuconazole farklı dozlarda farelere uygulamışlardır ve doza bağlı olarak karaciğer ağırlığında ve nispi karaciğer ağırlığında artış tespit etmişlerdir. Karaciğer ağırlığında meydana gelen bu artışın ise karaciğerdeki hipertrofi ile bağlantılı olabileceğini bildirmişlerdir [Juberg ve ark., 2006].

Jeong ve ark., yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan chlorpyrifos-methyl ratlara 7 hafta süreyle 100 mg/kg dozunda uygulamışlar ve vücut ağırlıklarında kontrol grubu ile kıyasladıklarında önemli bir değişiklik gözlememişlerdir, ancak ratların karaciğer, dalak, böbrek ve beyin ağırlıklarında artış meydana geldiğini tespit etmişlerdir [Jeong ve ark., 2006].

Methyl parathion (*O,O*-dimethyl *O*-4-nitrophenyl phosphorothioate) ziraatte kullanılan geniş spekturumlu organofosfatlı bir insektisit ve akaristtir [Ma ve ark., 2003]. Methyl parathion “pamuk zehiri” olarak bilinmektedir [Ruckart ve ark., 2004]. Pamuk, mısır, elma, fasulye, pirinç, buğday, şeftali, yonca, ayçiçeği gibi mahsullere uygulanmaktadır [United State Geological Survey, 1997].

Methyl parathionun ticari isimleri Bladan M, Cekumethion, Dalf, Dimethyl 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'dur.

Methyl parathionun moleküler formülü $C_8H_{10}NO_5PS$ 'dür ve moleküler ağırlığı 263.21 dir. Methyl parathionun yapısal formülü Şekil 1.1'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Methyl parathionun yapısal formülü

Yaygın olarak kullanılan isimleri ise parathion-methyl, methyl parathion, metaphosdur (USSR).

Methyl parathion saf maddesi oda sıcaklığında renksiz kristaller şeklindedir ve birçok organik çözücünde hızlı bir şekilde çözölebilmektedir. Erime noktası 35-36 °C'dir. Alkali ortamlarda hızla hidroliz olmakta ve sıcaklıkla çeşitli izomerlerine parçalanmaktadır.

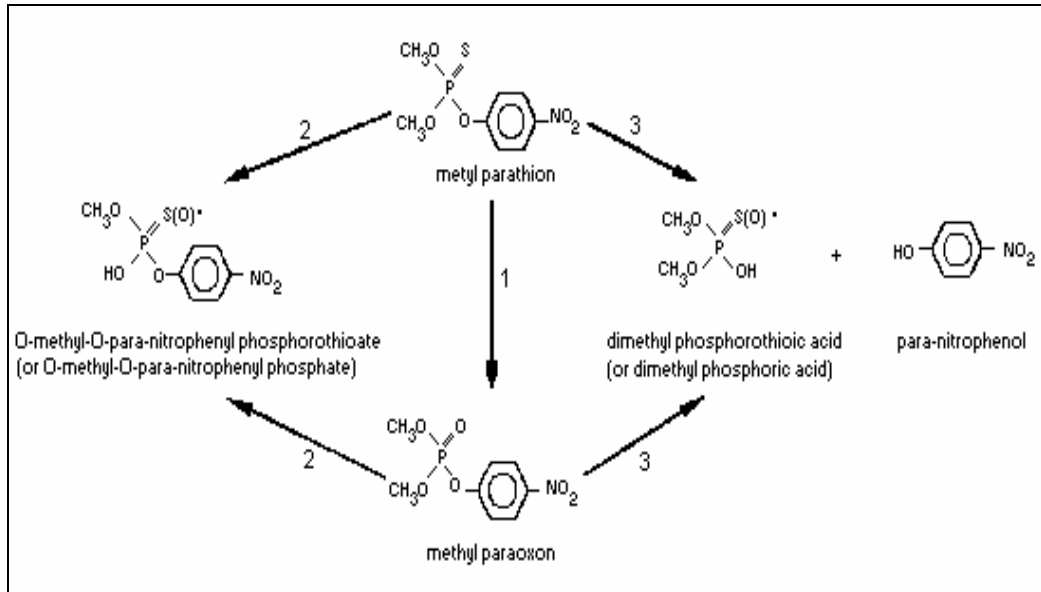
Methyl parathion, emilsüyon haline geçebilen konsantratlar, suda çözölebilir tozlar ve sıvı formüller halinde bulunmaktadır. 1949 yılında sentez edilen madde ilk kez ticari olarak 1952 yılında Amerika'da piyasaya sürölmüştür.

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

Methyl parathion etkisini asetilkolini yıkan AChE'ı inhibe ederek göstermektedir [Abou- Donia, 1994; Abu-Qare and Abou- Donia, 2001; Abu-Qare ve ark., 2001].

Karaciğer methyl parathionun metabolize ve detoksifiye edildiğı ilk organdır. Zehirlenme sonucunda görölen semptomlar çarpıntı, baş dönmesi, baş ağrısı, kalp durması ve sonunda ölümdür [WHO, 1993].

Methyl parathionun rodentlerdeki biyotransformasyonu Şekil 1.2’de gösterilmiştir. Memelilerdeki ana metabolitleri, paranitrofenol ve dimetylfosfattır. Methyl parathionun toksik etkisinden, karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından bir oksijen analoguna dönüştürülen metaboliti, methyl paraoxon sorumludur. Detoksifikasyonu glutationa bağımlı alkil ve aril transferazlar tarafından yapılır. Paranitrofenol metabolitinin oluşumunda, mikrozomal ve nonmikrozomal hidrolazlar rol almaktadır. Paranitrofenol’ün idrardaki atılımı, bu madde ile çalışanların maruziyetinin ölçülmesinde bir belirteç olarak kullanılmaktadır [Benke ve Murphy, 1975].



Şekil 1.2. Methyl parathionun biyotransformasyon mekanizması [IARC, 1983]
(Methyl paraoxon’da methyl parathion gibi aynı yolla metabolize olabilir)

1. Toksikasyonu: Okson metabolitinin oluşumu
2. Detoksifikasyonu: Glutathione bağlı alkil transferaz
3. Detoksifikasyonu: Glutathione bağlı aril transferaz

Yüksek dozlarda methyl parathiona uzun süre maruziyet sonucunda çeşitli nörolojik problemler, kas zayıflaması, kısa süreli hafıza kayıpları ve depresyona yol açtığı bildirilmiştir [Rehner ve ark., 2000; Garcia ve ark., 2003].

Methyl parathionun erkek ratlar için oral LD₅₀ dozu 14 mg/kg ve dişi ratlar için oral LD₅₀ dozu 24 mg/kg olarak belirlenmiştir [Gains, 1960].

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

Solecki ve ark., yaptıkları çalışmada 14, 20, 28 ve 40 ppm methyl parathionu 6 hafta bıldırcınlara uygulamışlar ve beyin ve plazma ChE seviyesinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı zamanda plazma protein seviyesinde de azalma gözlemişlerdir. Bu çalışma da ayrıca methyl parathionun üreme üzerini etkisini incelemişler ve yumurtaların ağırlığında azalmalar olduğunu, yumurta kabuğunun kalınlığının azaldığını bildirmişlerdir [Solecki ve ark., 1996].

Maitra ve Sarkar, yaptıkları bir çalışmada kuşlara (*Lonchura malabarica* (Aves: Passeriformes)) methyl parathionu subletal dozlarda (5, 10 ve 20 µg/ 100 g vücut ağırlığına) oral olarak uygulamışlardır. Uygulamadan 10 gün sonra doza bağlı olarak seminifer tübüllerindeki sağlıklı üreme hücre içeriğinde azalma meydana geldiğini ve 10 µg ve 20 µg'lık dozlarda testis ağırlıklarında anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Methyl parathion uygulaması sonucu kuşların beyin ve testislerindeki AChE aktivitesi doza ve zamana bağlı olarak azalmıştır [Maitra ve Sarkar, 1996].

Methyl parathion'un %14 LD₅₀ dozuna maruz kalan tavuklarla yapılmış bir çalışmada insektisit in gastrointestinal yolda hızlı bir şekilde absorbe olduğunu ve hızlı bir şekilde yayıldığını bildirmişlerdir. Uygulamadan sekiz saat sonra plazma, karaciğer, böbrek, beyin ve gastrointestinal dokularda maksimum radyoaktivite belirlenmiştir. Karaciğer ve böbrekte methyl parathion ve metaboliti belirlenmiştir [Abu-Qare ve ark., 2001].

Fanta ve ark., yaptıkları çalışmada methyl parathionun subletal dozuna su ve besinlerin kontaminasyonu sonucu maruz kalan balıklarda (*Corydoras paleatus*) solungaçlarda, bağırsakta 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. Methyl parathiona maruz kalan balıkların bağırsaklarında enterositlerde lipoid vakuolizasyon ve goblet hücrelerinin aktivitelerinde artma tespit etmişlerdir ve bağırsaklardaki etkinin de besin yoluyla maruz kalan grupta daha dikkat çekici olduğunu belirlemişlerdir. Karaciğerde her iki yolla uygulamadan sonra hücrelerde vakuolizasyon, fokal nekroz, atrofi ve safra kanalında tıkanma tespit etmişlerdir. Araştırmacılar yaptıkları çalışma sonucunda subletal dozda methyl parathiona maruz kalan balıklarda ciddi sağlık sorunları meydana geldiğini bildirmişlerdir [Fanta ve ark., 2003].

De Aguiar ve ark., yaptıkları çalışmada balıkları (*Brycon cephalus*) Folidol 600'un (methyl parathion) 1/3 LC₅₀ konsantrasyonuna 96 saat maruz bırakmışlardır. Beyin, karaciğer, kas ve plazmada AChE aktivitesi, ALT, AST, LDH seviyeleri ölçülmüştür. Plazma ve beyinde AChE aktivitesinin önemli derecede inhibe olduğunu tespit etmişlerdir (% 64 plazma, % 87 beyin). Karaciğerde ALT % 59,4 azalırken, plazmada % 92,2 oranında artış göstermiştir. Kalp ve plazmada doku hasarının işareti olarak AST aktivitesi artmıştır [De Aguiar ve ark., 2004].

Bianchini ve Monserrat, yaptıkları çalışmada methyl parathionu yengeçlere (*Chasmagnathus granulatus*) 10/100 LD₅₀ dozunda 72 saat uygulamışlardır. Uygulamalar sonucunda hepatopankreatik tubullerde hasar yüzdesinde artış belirlemişlerdir. Hepatopankreatik tübüllerin arasındaki bağ dokusunda melanin benzeri granüller gözlemişlerdir. Ayrıca methyl parathion enjekte edilen yengeçlerde hepatopankreasta antioksidan enzim (CAT ve GSH) aktivitelerinde ve lipid peroksidasyonu (LPO) seviyesi artmıştır [Bianchini ve Monserrat, 2007].

Methyl parathionun memelilerde neden olduğu toksisite ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Yapılan çalışmalarda methyl parathionun ratlarda DNA hasarına [Bartoli ve ark., 1991], insan lenfositlerinde DNA'da önemli derecede genotoksik etkiye sebep olduğunu bildirmişlerdir [Blasiak and Kowalik, 1999].

Methyl parathionun in vitro olarak yapılan çalışmalarda insan kan lökositlerinden nötrofillerin kemotaksisini inhibe ettiği bildirilmiştir [Lee ve ark., 1979].

Dikshith ve ark., yaptıkları çalışmada methyl parathion ile muamele edilen ratların serum LDH seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir [Dikshith ve ark., 1991].

Methyl parathionun eritrosit membranında ve böbrek mikrozomlarında ($\text{Ca}^{+2} + \text{Mg}^{+2}$)-ATPase aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiştir [Blasiak, 1995a, 1995b; Reddy ve Rao, 1990]. Bu inhibisyon methyl parathionun ATPaz üzerindeki spesifik bir bölgeye bağlanması şeklinde gerçekleşir ve hücre içi Ca^{+2} homeostazının bozulmasıyla sonuçlanabilir [Blasiak, 1995a; Reddy ve Rao, 1990].

Yapılan bir çalışmada methyl parathionun ratlarda ovaryum ağırlığının kazanımında azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir [Asmathbanu ve ark., 1997], başka bir çalışmada da methyl parathionun östrojen siklusunda düzensizliklere neden olduğu tespit edilmiştir [Sortur ve ark., 1999].

Mathew ve ark., yaptıkları çalışmada farelere methyl parathionu $1/2 \text{ LD}_{50}$, $1/4 \text{ LD}_{50}$, $1/8 \text{ LD}_{50}$ ve $1/16 \text{ LD}_{50}$ dozlarında 5 hafta uygulamışlar ve sonunda doza bağlı olarak anormal sperm sayısında önemli derecede artış meydana geldiğini bildirmişlerdir [Mathew ve ark., 1992].

Nehez ve ark., dimethoate, dichlorvos ve methyl parathion'u farklı dozlarda 6 hafta için oral yoldan uygulamışlar ve dichlorvos ve dimethoate'in kromozomlarda yapısal ve sayısal aberasyonlara sebep olduğunu bildirmişlerdir [Nehez ve ark., 1994].

Dhondup ve Kaliwal, methyl parathionu 2,5, 3,5, 4,0 ve 5,0 mg/kg dozda 15 gün boyunca intraperitoneal olarak uygulamışlar ve uygulama yapılan iki yüksek dozda ovaryumda hipertrofi, ovaryum ağırlığında ve sağlıklı folikül sayısında önemli derecede azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir [Dhondup ve Kaliwal, 1997].

Ündeğer ve ark., yaptıkları çalışmada organofosfatlı insektisit olan dimethoate (28,2, 14,1 ve 7,04 mg/kg dozlarında) ve methyl parathionun (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. Methyl parathionun ise iki yüksek dozunda karaciğer ağırlığında artış gözlemişlerdir. Ayrıca methyl parathionun en düşük dozunda RBC ve Ht değerlerinin anlamlı olarak arttığını, MCV (eritrositlerin ortalama hücre hacmi) değerinde doza bağlı olarak düşüş meydana geldiğini tespit etmişlerdir [Ündeğer ve ark., 2000].

Abu-Qare ve ark., yaptıkları çalışmada 14-18 günlük gebe ratlara dermal olarak 10 mg/kg methyl parathionu tek doz olarak uygulamışlardır. Uygulamadan 12 saat sonra methyl parathionu farklı konsantrasyonlarda birçok dokuda belirlemişlerdir. Methyl parathion yağ dokusunda (67,532 ng/g), böbrekte (1571 ng/g), dalakta (1256 ng/g), kalpte (729 ng/g), karaciğerde (706 ng/g), beyinde (546 ng/g), plasenta (389 ng/g) ve fetusta (256 ng/g) belirlenmiştir [Abu-Qare ve ark., 2000].

Abu-Qare ve Abou Donia, yaptıkları çalışmada methyl parathionu 10 mg/kg dozda dermal yolla tek doz olarak gebe ratlara uygulamışlar ve ratlarda ve fetuslarda kolinesteraz enziminin inhibe olduğunu tespit etmişlerdir [Abu-Qare ve Abou Donia, 2001].

Castillo ve ark., yaptıkları çalışmada endosulfan ve methyl parathionu tek tek ve kombine bir şekilde uygulamışlar ve uygulamadan sonra methyl parathion ve endosulfan-methyl parathion uygulanan gruplarda plazma kolinesteraz seviyesinde anlamlı bir düşüş meydana geldiğini göstermişlerdir [Castillo ve ark., 2002].

Joshi ve ark., yaptıkları çalışmada methyl parathionun erkek ratların üreme sistemi üzerine etkisini incelemişlerdir. 30 mg/kg dozda 30 gün boyunca uyguladıkları methyl parathionun testis, epididimis ve seminal vesikülün ağırlığında azalmaya ve

ventral prostattada patomorfolojik değişiklere neden olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda testislerde de dejenerasyon meydana gelmiştir. Seminifer tübüllerin lümeninde spermatogenezin durduğunu, lümende hücrel yıkıntılar bulunduğunu ve spermilerin bulunmadığına dikkat çekmişlerdir. Ayrıca total serum proteininde ve akyuvar sayısında (WBC) artış, alyuvar sayısında (RBC) ise anlamlı bir düşüş tespit etmişlerdir. Ayrıca serum total kolesterol ve trigliserit konsantrasyonunda yükselme ve serum fosfolipit konsantrasyonunda ise azalma tespit etmişlerdir [Joshi ve ark., 2003].

Levario-Carrillo ve ark., yaptıkları çalışmada 1,0, 1,5 ve 2,0 mg/kg dozda methyl parathiona 20 gün boyunca maruz kalan gebe ratlarda plasentada meydana gelen morfolojik değişiklikleri incelemişlerdir. Methyl parathionun ratların plaseenta hücreleri üzerine direkt etki ettiğini ve plasentalarında çok sayıda morfolojik değişiklik meydana geldiğini tespit etmişlerdir. Aynı zamanda intrauterin ölümde kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında artış meydana geldiğini göstermişlerdir [Levario-Carrillo ve ark., 2004].

Yapılan bir çalışmada su ya da sprey şeklinde methyl parathiona 50 dakika maruz kalan çiftçilerin çekilen beyin EEG'lerinde görülen değişikliklere göre beyin kolinesteraz enziminin inhibe olduğunu bildirmişlerdir [Muttray ve ark., 2005].

Bir çalışmada United State'de genel popülasyonda idrar örneklerinde methyl parathionu ya da onun metaboliti olan p-nitrofenolün yaygın olarak belirlenen pestisitlerden biri olduğu bildirilmiştir [Barr ve ark., 2005].

Narayana ve ark., yaptıkları çalışmada methyl parathionun erkek üreme hücreleri üzerine genotoksik ve sitotoksik etkisini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada ergin Wistar erkek ratlara 0,5 ve 1 mg/kg dozlarında methyl parathionu 12 gün, 0,75 ve 1,5 mg/kg dozlarında methyl parathionu 25 gün süreyle intraperitoneal 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 fertility indeksi ölçülmüştür. Fertility indeksinde de azalma gözlemlenmiştir. Aynı zamanda doğan yavrularda da vücut ağırlığında da azalma tespit etmişlerdir [Narayana ve ark., 2005].

Liu ve ark., yaptıkları çalışmada farklı dozlarda (1/600, 1/135 ve 1/30 LD₅₀ dozunda) piretroid olan cypermethrin ve organofosfatlı bir insektisit olan methyl parathion karışımını ratlara iki ay süreyle uygulamışlardır 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 estradiol seviyesinde yükselme meydana geldiği bildirilmiştir [Liu ve ark., 2006].

Kalender ve ark., methyl parathionun nefrotoksik etkisi ve bu etki üzerine vitamin C ve E kombinasyonunun koruyucu rolünü araştırmışlardır. Ratlara methyl parathion muamelesi sonucu vücut ağırlığı ve böbrek ağırlığı önemli ölçüde azalırken, böbrek dokusunda lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA seviyesi artmıştır. Böbrek dokusunda yapılan ışık mikroskopik incelemelerde glomerular atrofi, vasküler genişleme, nekroz, ödem, mononükleer hücre infiltrasyonu ve kalsifasyon gözlemlendiği bildirilmiştir. Çalışma sonucunda vitamin C ve E muamelesinin methyl parathion'un sebep olduğu nefrotoksisiteyi azalttığı belirlenmiştir [Kalender ve ark., 2007].

Guney ve ark., yaptıkları bir çalışmada methyl parathionun lipid peroksidasyonu ve serum ChE aktiviteleri üzerine subkronik etkisini ve vitamin E ve C kombinasyonunun koruyucu rolünü incelemişlerdir. Ayrıca, methyl parathionun endometriyumda meydana getirdiği histopatolojik değişikliklerde incelenmişlerdir. Methyl parathion muameleli grupta MDA seviyesi artarken ChE aktivitesi azalmıştır. Methyl parathion ile birlikte vitamin kombinasyonu alan gruptaki hayvanlarda ise MDA seviyesi azalırken, ChE aktivitesi artmıştır. Histolojik olarak, methyl parathion muameleli ratlarda endometriyumun epitelyal çizgisinde düzensizlik, örtü epiteline

fokal atrofi, bazı epitelyal hücrelerde piknotik çekirdek ve sitoplazmada vakuolizasyon gözlenmiştir. Methyl parathion +vitamin muameleli ratlarda örtü ve bez epiteli normal histolojik görüntüye yakın ve endometriyumun epitelyal çizgisi düzenli olarak izlenmiştir [Guney ve ark., 2007].

Uzunhisarcikli ve ark., ratlara methyl parathion muamelesi sonucunda vücut ağırlığı ve testis ağırlığının azalmasına sebep olduğunu, aynı zamanda sperm sayısı, sperm motilitesinde azalmaya, anormal sperm morfolojisinde ise artışa sebep olduğunu bildirmişlerdir. Methyl parathion maruziyeti seminifer tübüllerde ve interstisiyal dokuda nekroz ve ödeme yol açmıştır. Araştırmacılar bu çalışmalarında uyguladıkları vitamin C ve E kombinasyonunun methyl parathionun testikular toksisitesini azaltabileceğini fakat tam olarak koruma sağlamayacağını belirtmişlerdir [Uzunhisarcikli ve ark., 2007].

Bu doktora tezinin amacı organofosfatlı insektisit olan methyl parathion'un rat karaciğer hücreleri üzerine akut, subakut ve subkronik toksisitesini ışık ve elektron mikroskopik, biyokimyasal olarak değerlendirmek ve methyl parathiondan kaynaklanan hepatotoksik hasar üzerine vitamin C ve vitamin E kombinasyonunun koruyucu etkisini araştırmaktır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvanlar

Refik Saydam Merkez Hijyen Enstitüsü'nden temin edilen erkek Wistar ratlar (yaklaşık olarak 320–340 gr ağırlığında) kullanılmıştır. Hayvanlar özel kafesler içinde bakılmış ve standart laboratuvar diyeti ile beslenmişlerdir. Ratlar 12 saat ı ışık / karanlık periyodunda ve 18–22 °C'de muamele edilmişlerdir. Ratlar her kafeste 6 hayvan bulunacak şekilde kafeslere yerleştirilmiştir. Ratlar uygulama yapılmadan 10 gün önce karantina altına alınmışlardır.

2.2. Kimyasallar

İnsektisit olarak organofosfatlı bir insektisit olan % 99 saflıkta methyl parathion kullanılmış ve methyl parathion Ankara Zirai Mücadele Merkezi'nden temin edilmiştir.

Vitamin E (DL- α - tokoferol) Merck, vitamin C (L-askorbik asit) Carlo Erba marka kullanılmış ve bu maddeler Dizdärer' den temin edilmiştir.

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

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

1. *Grup*: Methyl parathion muameleli grup (n=18),
2. *Grup*: Vitamin C +vitamin E muameleli grup (n=18),
3. *Grup*: Vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grup (n=18).

Uygulamalar sabah saatlerinde (09:00-10:00 arasında) aç olmayan ratlara yapılmıştır. Uygulamalar 7 hafta sürmüş ve haftanın 7 günü yapılmıştır. Methyl parathion ve vitamin E ve vitamin C'nin 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 edilmiştir ve karaciğer dokuları ışık ve elektron mikroskobu incelemeleri için alınmıştır. Aynı zamanda biyokimyasal incelemeler için kan örnekleri alınmıştır.

2.3.1. Kontrol grubu

Her bir rata günde yalnızca bir kez 1 ml/kg vücut ağırlığı mısır yağı oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.2. 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. Aynı ratlara her bir rata 200 mg/kg dozda vitamin C (L-askorbik asit) distile su içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.3. Methyl parathion muameleli grup

Her bir rata günlük 0,28 mg/kg (1/50 LD₅₀) dozunda methyl parathion mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yoluyla uygulanmıştır.

2.3.4. Vitamin C+ vitamin E+ methyl parathion muameleli grup

Her bir rata günlük 200 mg/kg dozda vitamin E (DL- α - tokoferol) mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Ratlara her bir rata 200 mg/kg dozda vitamin C (L-askorbik asit) distile su içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Aynı ratlara günlük 0,28 mg/kg dozunda methyl parathion mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yoluyla uygulanmıştır. Ratlara methyl parathion uygulaması vitaminler uygulandıktan 30 dakika sonra yapılmıştır.

Ratlara uygulamalar yapıldıktan 24 saat sonra, 4 hafta ve 7 hafta sonra her gruptan 6 rat anestezi yapılarak, kalplerinden kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örnekleri

steril tüpler de depolanmıştır. Kan örnekleri 3500 rpm de 20 dakika santrifüj edilmiş ve serumun ayrılması sağlanmıştır.

Karaciğer örnekleri hayvanlardan hızlı bir şekilde alınıp, mikroskopik incelemeler için sodyum fosfat tamponu ile (pH: 7,4) yıkanmıştır.

2.4. Vücut ve Organ Ağırlıklarının Ölçülmesi

Deneyin başlangıç günü yani 0. günde uygulamalardan önce deney hayvanları AND GX-600 (Japan) marka terazide hayvan tartım modunda tartılmıştır. Vücut ağırlığına göre dozlar hesaplanarak hazırlanmış ve uygulanmıştır. Deneyin 0. günü uygulamalardan hemen sonra ve deney başladıktan 24 saat, 4 hafta ve 7 hafta sonra tüm hayvanlar terazide hayvan tartım modunda tartılmış ve ağırlıkları kaydedilmiştir.

Deneyin 24. saatinde ve 4. hafta ve 7. haftanın sonunda her bir gruptan 6 rat anestezi edilmiştir ve ratların karaciğerleri komşu dokulardan temizlenerek hızlı bir şekilde alınmış ve AND GX-600 (Japan) marka hassas terazi ile tartılmış ve ağırlıkları kaydedilmiştir.

Karaciğer ağırlıkları istatistiksel analizlerde normalizasyonu garantiye almak için her 100 g vücut ağırlığında bir ifade edilmiştir.

$$[\text{Nispi karaciğer ağırlığı} = (\text{Karaciğer ağırlığı (g)} / \text{Vücut ağırlığı (g)}) \times 100]$$

2.5. Biyokimyasal Değerlendirmeler

Total protein, albumin, total kolesterol, trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (VLDL-kolesterol) Thermo Trace-BECGMAN (Germany) marka ticari kitler kullanılarak Bayer ope-RA marka otoanalizör kullanılarak spektrofotometrik-enzimatik metod ile, alkalın fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), γ -glutamil transferaz (GGT) ve Laktat Dehidrogenaz (LDH)

seviyeleri ise Spin React-BECGMAN (Germany) marka ticari kitler kullanılarak Bayer ope-RA marka otoanalizör ile enzimatik-kinetik metod ile ölçülmüştür.

2.6. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması

Karaciğer dokularının ışık mikroskopik 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.

2.7. Elektron Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması

Karaciğer dokularının elektron mikroskopik incelemeleri için, sodyum fosfat tamponunda (200 mM, pH 7,4) hazırlanmış %3'lük glutaraldehit (Agar Sci. Ltd., Essex, England) içinde +4° C' de 3 saat içinde ilk fiksasyon yapılmıştır.

Dokular aynı tamponda yıkanmışlar ve sodyum fosfat tamponunda (pH 7,4) hazırlanmış %1 osmiyum tetraoksit içinde + 4 °C' de 1 saat için son fiksasyon yapılmıştır. Doku örnekleri aynı tampon ile + 4 °C' de 3 saat yıkanmış ve yükselen alkol serilerinde dehidre edilerek araldite gömülmüşlerdir.

İnce kesitler Leica EM UC6 (Leica Co., Austria) ultramikrotom ile alınmıştır. Örnekler %2 uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyanmışlardır. Bu kesitler Jeol 100 CX II transmisyon elektron mikroskop ile incelenmiş ve 80kV'de fotoğrafları çekilmiştir.

2.8. İstatistik 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 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Organ ve Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Deneyisel grupların hiçbirinde deney boyunca ölüm gözlenmedi. Fakat deney boyunca methyl parathion ve vitamin C + vitamin E+ methyl parathion muameleli gruplarda besin alınımlarında azalma meydana gelmiştir.

Deneyisel süreç boyunca kontrol ve vitamin muameleli gruplar arasında vücut ağırlığı, karaciğer ağırlığı ve nispi karaciğer ağırlığı bakımından herhangi bir fark gözlenmedi(Çizelge 3.1).

Deneyin 24. saatinin sonunda kontrol grubu ile methyl parathion muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+ methyl parathion muameleli grup karşılaştırıldığında vücut ağırlıkları, karaciğer ağırlıkları ve nispi karaciğer ağırlıklarında istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Bununla beraber methyl parathion grubu ile vitamin C+vitamin E+ methyl parathion muameleli grup karşılaştırıldığında vücut ağırlıkları, karaciğer ağırlıkları ve nispi karaciğer ağırlıklarında istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Çizelge 3.1).

Deneyin 4. ve 7. haftalarının sonlarında kontrol grubu ile methyl parathion muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+ methyl parathion muameleli grup karşılaştırıldığında vücut ağırlığında istatistiksel olarak bir azalma gözlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 3.1).

Deneyin 4. ve 7. haftalarının sonlarında kontrol grubu ile methyl parathion muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+ methyl parathion muameleli grup karşılaştırıldığında karaciğer ağırlıklarında ve nispi karaciğer ağırlığında istatistiksel olarak bir artış gözlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 3.1).

Methyl parathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grup vücut ağırlığı, karaciğer ağırlığı ve nispi karaciğer ağırlığı

bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir ($P>0,05$), (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının vücut ağırlıkları, vücut ağırlıkları değişimi, karaciğer ağırlıkları ve nispi karaciğer ağırlıkları.

Gruplar	Vücut Ağırlığı			Karaciğer Ağırlığı (g)	Nispi Karaciğer Ağırlığı (g/ 100 g vücut ağırlığı)
	Başlangıç (g)	Sonuç (g)	% Değişim		
24. Saat					
Kontrol	326,00±2,72	326,55±3,04	0,22±0,10	11,01±0,12	3,3700±0,006
Vitamin C ve E	326,98±2,70	327,90±2,86	0,27±0,14	10,96±0,15	3,3433±0,030
Methyl parathion	323,43±2,50	323,87±3,15	0,12±0,22	10,91±0,11	3,3633±0,028
Vitamin C ve E + Methyl parathion	327,73±2,89	328,52±4,33	0,23±0,47	11,05±0,13	3,3600±0,006
4. Hafta					
Kontrol	326,78±1,72	347,57±4,59	6,36±0,85	12,71±0,30	3,6567±0,042
Vitamin C ve E	328,18±2,17	352,82±5,00	7,50±0,86	13,09±0,19	3,7100±0,008
Methyl parathion	324,13±2,71	304,78±4,09 ^{a,b}	-5,97±0,49 ^{a,b}	14,81±0,40 ^{a,b}	4,8583±0,070 ^{a,b}
Vitamin C ve E + Methyl parathion	326,43±3,11	310,80±1,62 ^{a,b}	-5,26±0,47 ^{a,b}	14,75±0,44 ^{a,b}	4,7450±0,118 ^{a,b}
7. Hafta					
Kontrol	327,30±3,28	363,03±3,91	10,91±0,14	14,63±0,30	4,0283±0,040
Vitamin C ve E	330,15±1,97	366,70±4,76	11,06±0,80	14,96±0,30	4,0800±0,032
Methyl parathion	326,13±2,47	280,77±3,44 ^{a,b}	-13,90±0,45 ^{a,b}	18,44±0,38 ^{a,b}	6,5683±0,069 ^{a,b}
Vitamin C ve E + Methyl parathion	329,57±1,68	286,92±3,71 ^{a,b}	-13,04±0,88 ^{a,b}	18,14±0,58 ^{a,b}	6,4600±0,104 ^{a,b}

Her grupta 6 rat yer almaktadır ve değerler bunların ortalaması±Standart sapmadır (SD) ($P<0,05$).

^a Kontrol grubu ve diğer muameleli grupların karşılaştırılması.

^b Vitamin C+vitamin E muameleli grup ile methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+ methyl parathion muameleli grupların karşılaştırılması.

Kontrol grubu ratların vücut ağırlıklarında 24 saat sonunda herhangi bir fark gözlenmezken, 4 hafta sonra kontrol grubun 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 methyl parathion muameleli grubun vücut ağırlığında deneyin başlangıç ağırlığına göre %5,97'lik, vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun vücut ağırlığında ise %5,26'lık bir kayıp meydana gelmiştir (Çizelge 3.1). 7 hafta sonra kontrol grubun vücut ağırlığında başlangıç ağırlığına göre %10,91 vitamin C+vitamin E muameleli grupta %11,06'lık bir kazanç gözlenmiştir (Çizelge 3.1). 7. haftanın sonunda methyl parathion muameleli grubun vücut ağırlığında deneyin başlangıç ağırlığına göre %13,90'lık, vitamin C+ vitamin E+ methyl parathion muameleli grubun vücut ağırlığında ise %13,04'lük bir kayıp meydana gelmiştir (Çizelge 3.1).

3.2. Biyokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi

Vitamin C+vitamin E, methyl parathion, vitamin C+vitamin E +methyl parathion ratlara verildikten sonra 24. saat, 4. hafta ve 7. haftaların sonunda mısır yağı verilen kontrol grubu ile muameleli tüm gruplar kıyaslanmıştır. Buna ilaveten methyl parathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+ methyl parathion muameleli grup kıyaslanmıştır. Biyokimyasal değişiklikler şekillerle gösterilmiştir (Şekil 3.1-3.10).

24. saat, 4. ve 7. haftaların sonlarında vitamin C+vitamin E muameleli grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli değişiklikler gözlenmemiştir.

Biyokimyasal parametreler hepatik fonksiyon değişiklikleri ve lipit profillerindeki değişiklikler olarak 2 alt başlık altında incelenmiştir.

3.2.1. Hepatik fonksiyon değişiklikleri

Total protein, albumin, ALP, ALT, AST, GGT ve LDH hepatik fonksiyonun bazı göstergeleridir.

24. saat, 4. ve 7. haftaların sonlarında kontrol grubu ile vitamin C+vitamin E muameleli grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli değişiklikler gözlenmemiştir.

Deneyin 24. saatinde kontrol grubu ile methyl parathion muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+ methyl parathion muameleli grup karşılaştırıldığında total protein, albumin, ALP, ALT, AST, GGT ve LDH seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmedi (Şekil 3.1- Şekil 3.7).

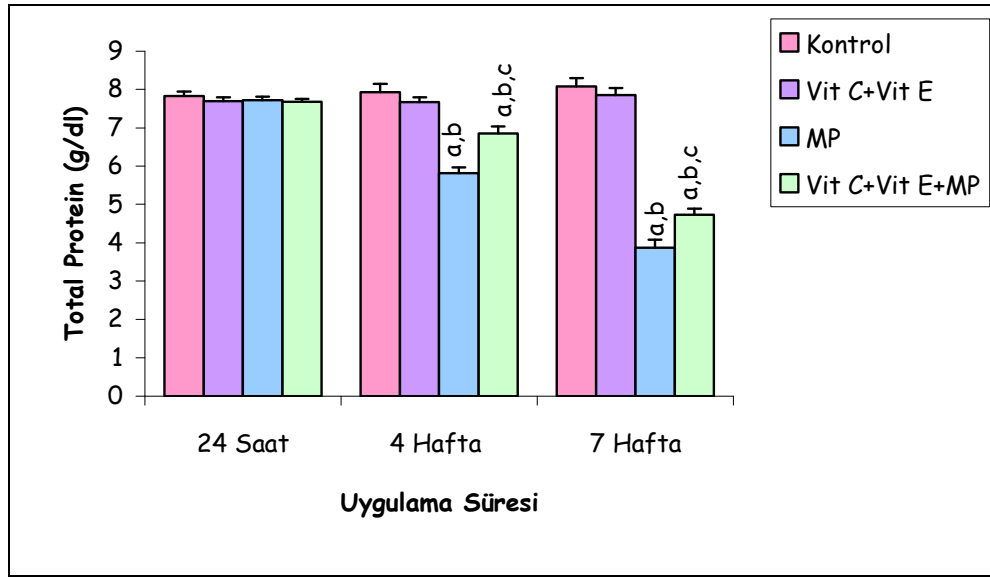
Deneyin 24. saatinde vitamin C+vitamin E muameleli grup ile methyl parathion muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+ methyl parathion karşılaştırıldığında total protein, albumin, ALP, ALT, AST, GGT ve LDH seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmedi (Şekil 3.1- Şekil 3.7).

Deneyin 24. saatinde methyl parathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grup karşılaştırıldığında total protein, albumin, ALP, ALT, AST, GGT ve LDH seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmedi (Şekil 3.1- Şekil 3.7).

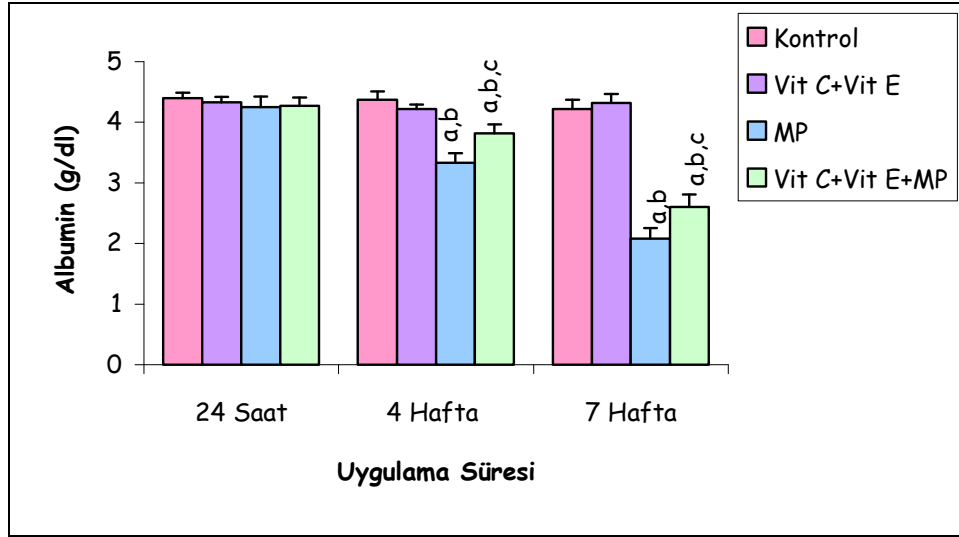
Deneyin 4. ve 7. haftalarının sonunda kontrol grubu ile methyl parathion muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grup karşılaştırıldığında total protein ve albumin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalırken ($p<0,05$), ALP, ALT, AST, GGT ve LDH seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır ($p<0,05$) (Şekil 3.1- Şekil 3.7).

Deneyin 4. ve 7. haftalarının sonunda vitamin C + vitamin E muameleli grup ile methyl parathion muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grup ile karşılaştırıldığında total protein ve albumin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalırken, ALP, ALT, AST, GGT ve LDH seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır ($p<0,05$) (Şekil 3.1- Şekil 3.7).

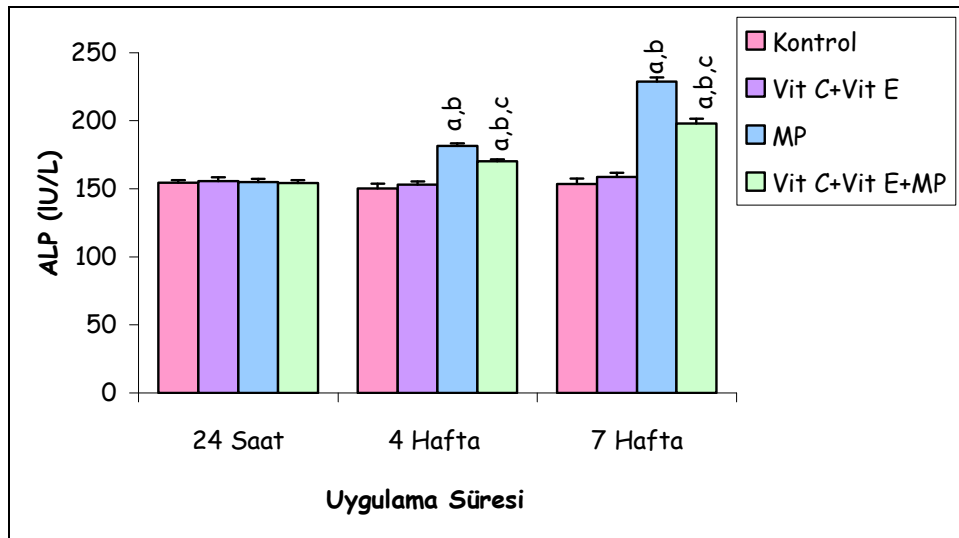
Deneyin 4. ve 7. haftalarının sonunda methyl parathion muameleli grup ile vitamin C + vitamin E+ methyl parathion muameleli grup karşılaştırıldığında total protein, albumin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artma, ALP, ALT, AST, GGT ve LDH seviyelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı azalma meydana gelmiştir ($p<0,05$) (Şekil 3.1- Şekil 3.7).



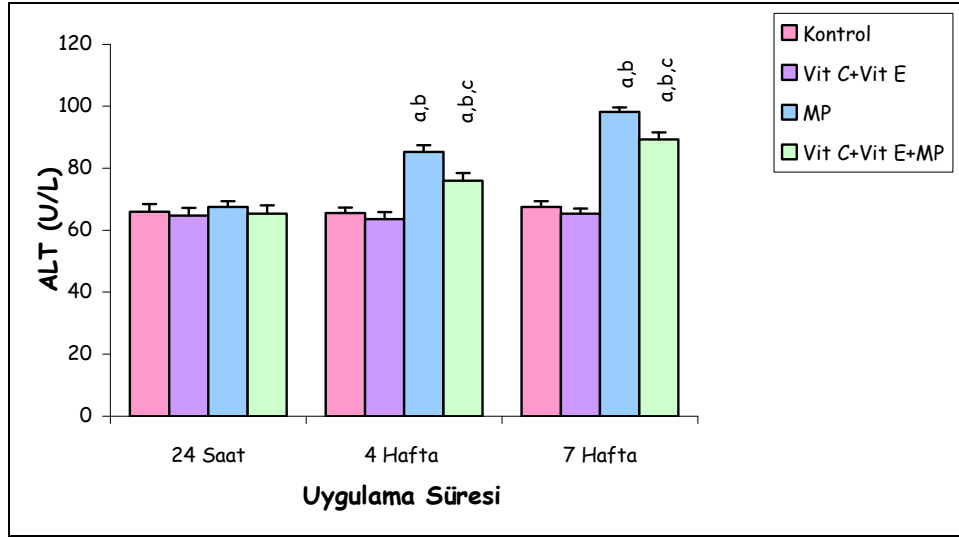
Şekil 3. 1. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum total protein profili
 (a) Kontrol grubu ile muameleli grupların karşılaştırılması
 (b) Vitamin C+vitamin E muameleli grup ile methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması
 (c) Methyl parathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması. $n=6$, Ortalama $\pm$ Standart Sapma ($P<0,05$)



Şekil 3. 2. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum albumin profili
 (a) Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması
 (b) Vitamin C+vitamin E muameleli grup ile methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması
 (c) Methyl parathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma ($P<0,05$)

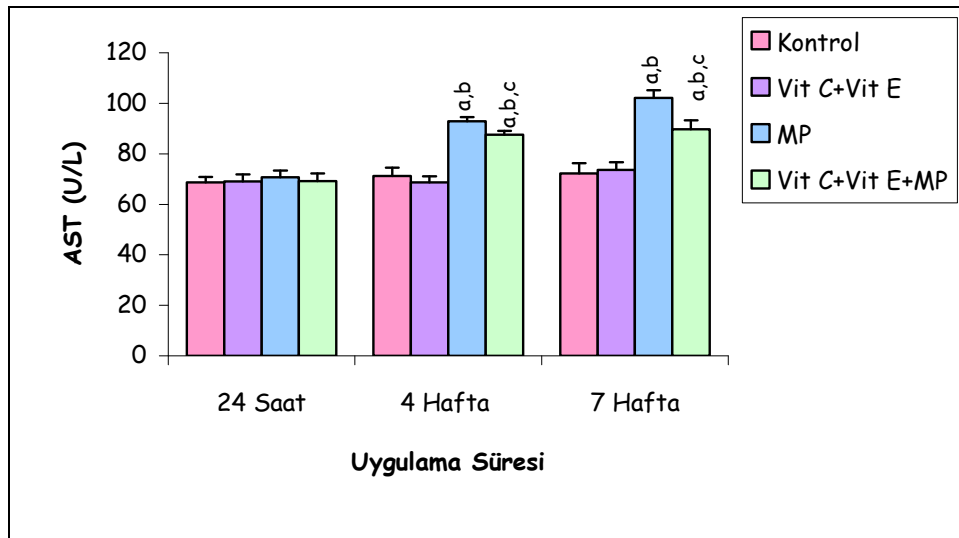


Şekil 3. 3. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum ALP profili
 (a) Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması
 (b) Vitamin C+vitamin E muameleli grup ile methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması
 (c) Methyl parathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma ($P<0,05$)



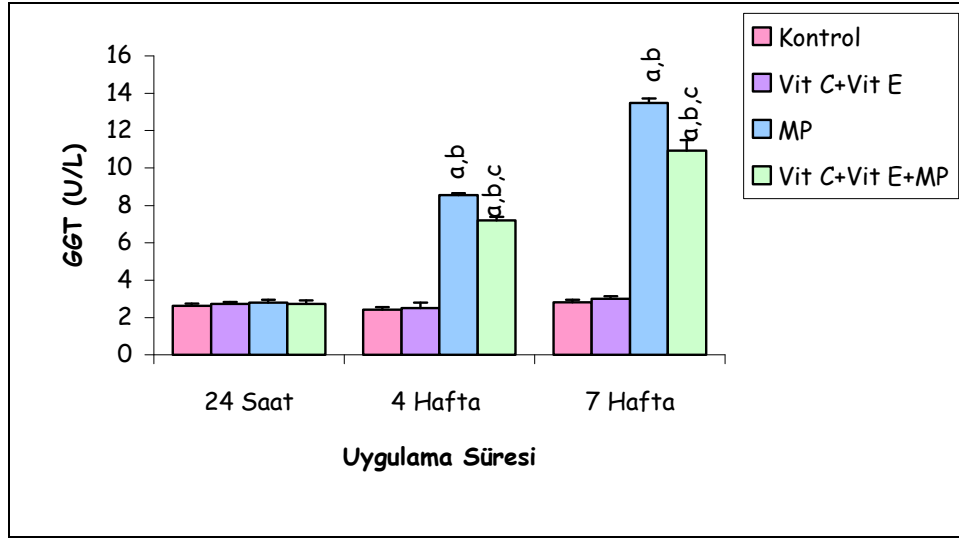
Şekil 3. 4. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum ALT profili

- (a) Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması
 (b) Vitamin C+vitamin E muameleli grup ile methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması
 (c) Methyl parathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma ($P<0,05$)



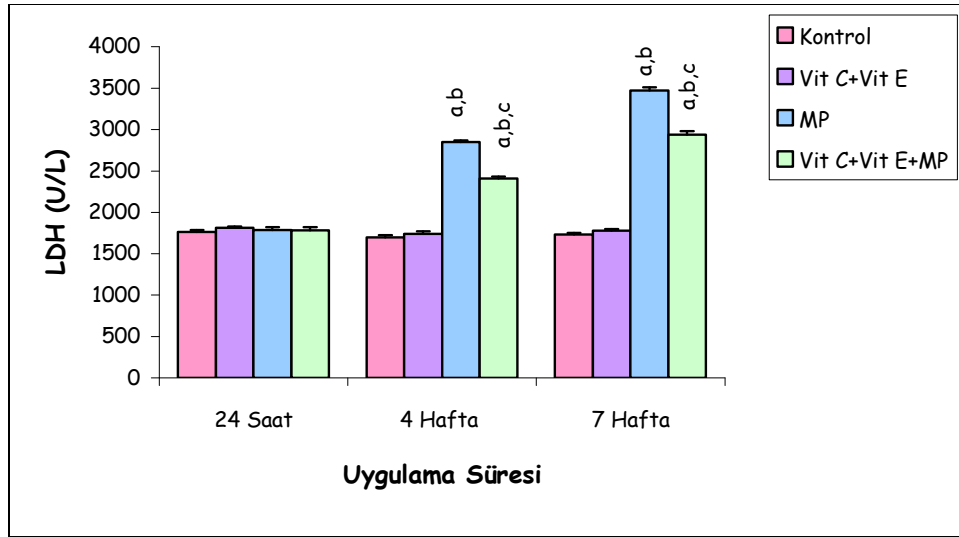
Şekil 3. 5. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum AST profili

- (a) Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması
 (b) Vitamin C+vitamin E muameleli grup ile methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması
 (c) Methyl parathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma ($P<0,05$)



Şekil 3. 6. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum GGT profili

- (a) Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması
 (b) Vitamin C+vitamin E muameleli grup ile methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması
 (c) Methyl parathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma, (P<0,05)



Şekil 3. 7. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum LDH profili

- (a) Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması
 (b) Vitamin C+vitamin E muameleli grup ile methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması
 (c) Methyl parathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

3.2.2. Lipit profillerindeki değişiklikler

Deneyin 24. saatinin sonunda kontrol grubu ile methyl parathion muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+ methyl parathion muameleli grup karşılaştırıldığında total kolesterol, trigliserit ve VLDL seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmedi (Şekil 3.8-Şekil 3.10).

Deneyin 24. saatinin sonunda vitamin muameleli grup ile methyl parathion muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+ methyl parathion muameleli grup karşılaştırıldığında total kolesterol, trigliserit ve VLDL-kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler meydana gelmedi (Şekil 3.8-Şekil 3.10).

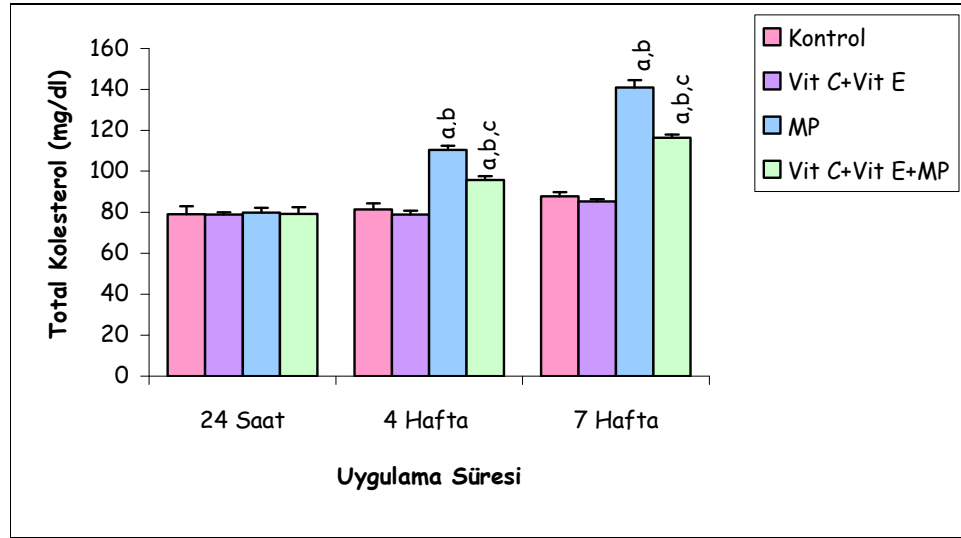
Deneyin 24. saatinin sonunda methyl parathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+ methyl parathion muameleli grup karşılaştırıldığında total kolesterol, trigliserit ve VLDL seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler meydana gelmedi (Şekil 3.8-Şekil 3.10).

Deneyin 4. ve 7. haftalarının sonunda kontrol grubu ile methyl parathion muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+ methyl parathion muameleli grup karşılaştırıldığında trigliserit ve VLDL-kolesterol seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalırken ($p<0,05$), total kolesterol seviyesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır ($p<0,05$) (Şekil 3.8-Şekil 3.10).

Deneyin 4. ve 7. haftalarının sonunda vitamin C+vitamin E ile methyl parathion muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+ methyl parathion muameleli grup karşılaştırıldığında trigliserit ve VLDL-kolesterol seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalırken ($p<0,05$), total kolesterol seviyesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır ($p<0,05$) (Şekil 3.8-Şekil 3.10).

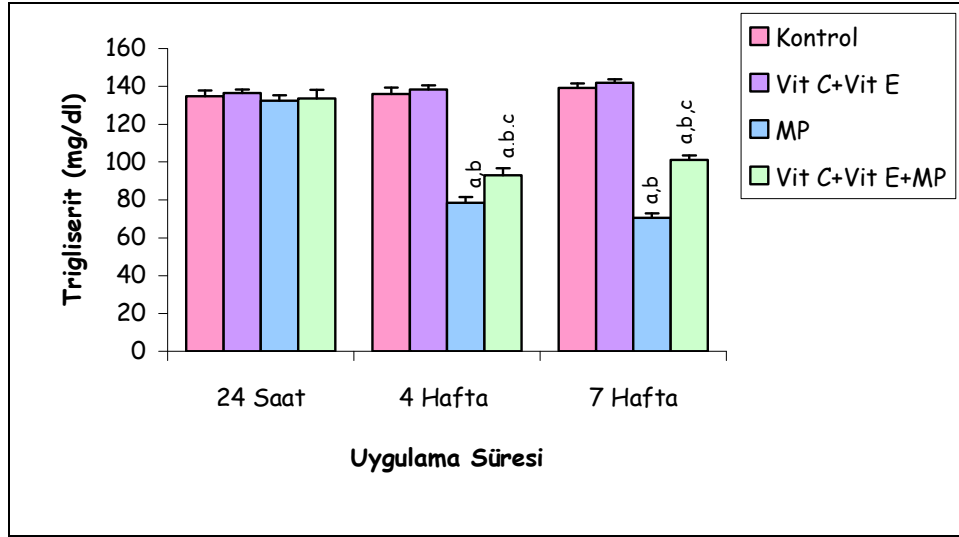
Deneyin 4. ve 7. haftalarının sonunda methyl parathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+methyl parathion grubu karşılaştırıldığında trigliserit ve VLDL kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artma ($p<0,05$), total

kolesterol seviyesinde ise istatistiksel olarak anlamlı azalma meydana gelmiştir ($p<0,05$) (Şekil 3.8-Şekil 3.10).



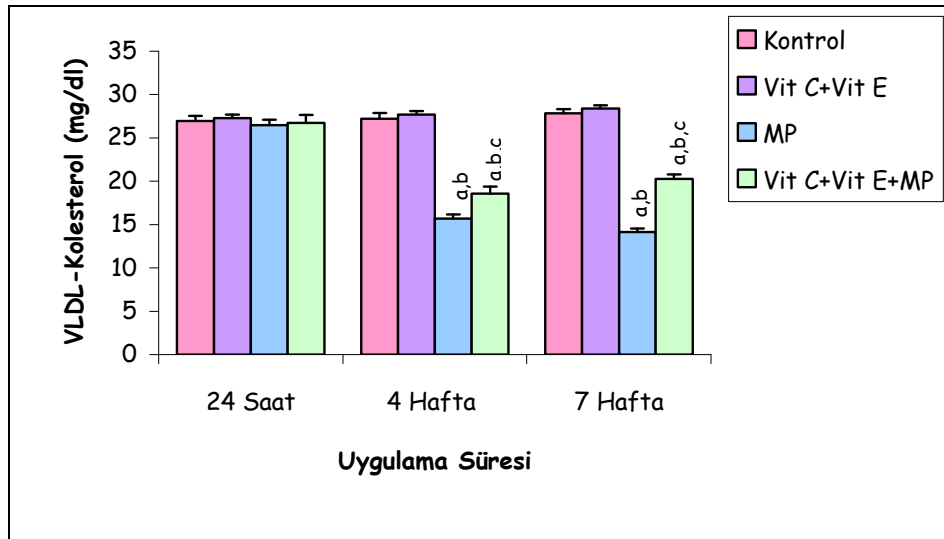
Şekil 3. 8. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum total kolesterol profili.

- (a) Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması
- (b) Vitamin C+vitamin E muameleli grup ile methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması
- (c) Methyl parathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması. $n=6$, Ortalama $\pm$ Standart Sapma ($P<0,05$)



Şekil 3. 9. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum trigliserit profili

- (a) Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması
 (b) Vitamin C+vitamin E muameleli grup ile methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması
 (c) Methyl parathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma ($P<0,05$)



Şekil 3. 10. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum VLDL- kolesterol profili

- (a) Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması
 (b) Vitamin C+vitamin E muameleli grup ile methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması
 (c) Methyl parathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grubun karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma ($P<0,05$)

3.3. Işık Mikroskopik Bulguların Değerlendirilmesi

Kontrol grubu ve vitamin C+ vitamin E muameleli ratların karaciğerlerinde hepatositler normal yapıda izlendi (Resim 3.1). Karaciğerin yapısal birimleri karaciğer lobülleridir. Herbir lobül merkez ven çevresine radyal olarak yerleşmiş hücre kordonlarından oluşmaktadır ve hücre kordonları arasında sinüzoidler bulunmaktadır.

Methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli gruplarda 24 saat sonunda karaciğerde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır (Resim 3.2, Resim 3.3).

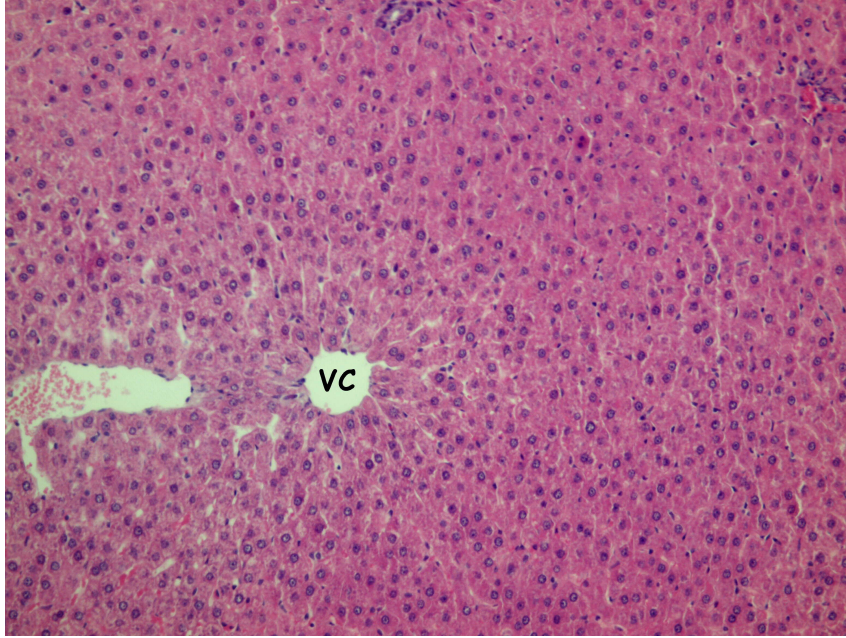
Methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra karaciğerde sinüzoidlerde genişleme, konjesyon ve nekrotik alanlar tespit edilmiştir (Resim 3.4). Aynı zamanda yine aynı gruptaki ratlarda karaciğerde periportal ve lobüler alanda mononükleer hücre infiltrasyonu, sentral vende ve sinüzoidlerde konjesyon ve granülomatoz reaksiyon gözlenmiştir (Resim 3.5).

Vitamin C+vitamin E+methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların karaciğerinde sinüzoidlerde genişleme tespit edilmiştir (Resim 3.6). Yine bu gruba ait ratların karaciğerinde mononükleer hücre infiltrasyonu ve konjesyon gözlenmiştir (Resim 3.7).

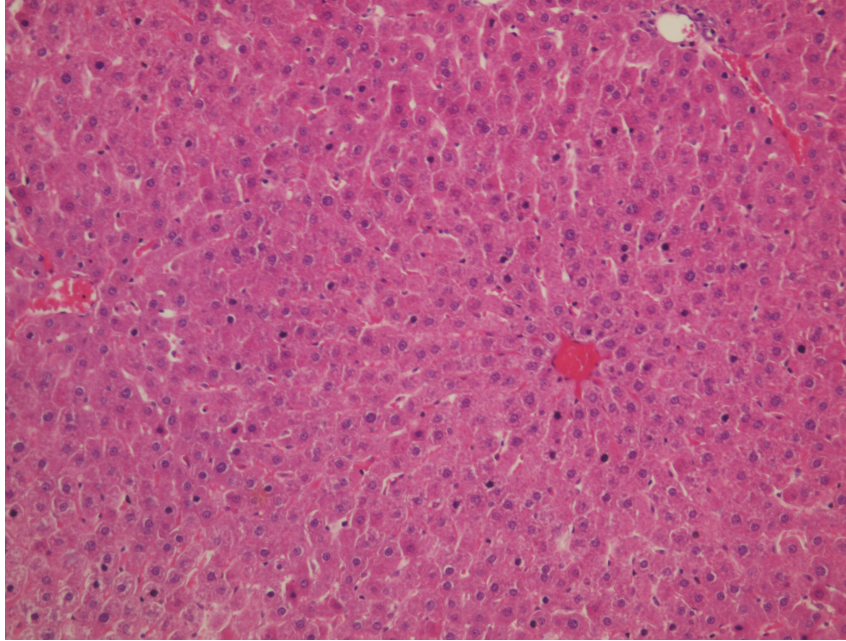
Methyl parathion verildikten 7 hafta sonra ratların karaciğerinde yine sinüzoidlerde genişleme ve karaciğerde nekrotik alanlar tespit edilmiştir (Resim 3.8). Ancak 7. haftanın sonunda karaciğerde nekrotik alanlarda 4. haftanın sonuna göre artış tespit edilmiştir. Yine bu grupta karaciğerde hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu ve fibrozis gözlenmiştir (Resim 3.9). Aynı zamanda karaciğerde vena sentralis ve sinüzoidlerde konjesyon tespit edilmiştir (Resim 3.10).

Vitamin C+vitamin E+methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra karaciğerde hepatositlerde yer yer balonlaşma dejenerasyonu tespit edilmiştir (Resim 3.11).

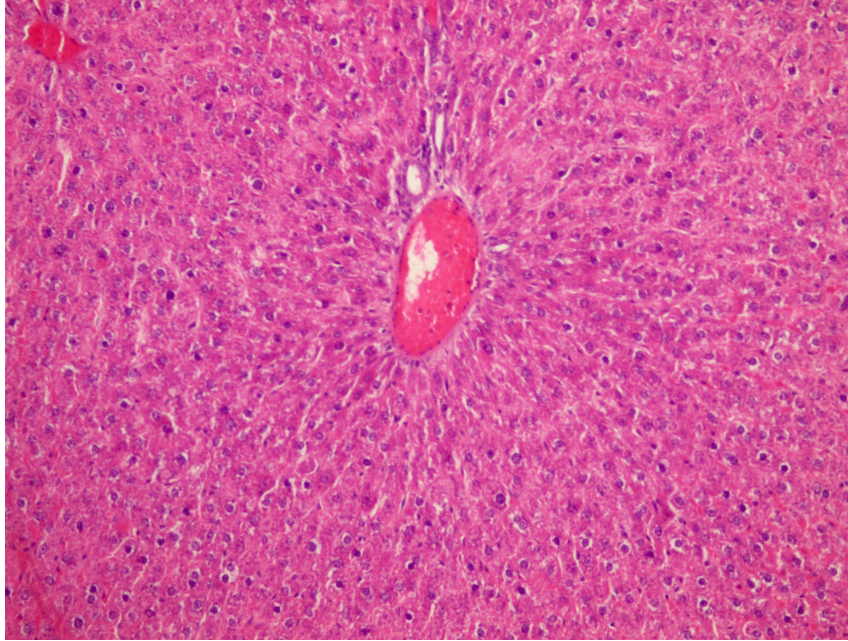
Bununla birlikte yine ratların karaciğerinde nekroz ve konjesyon gözlenmiştir (Resim 3.12).



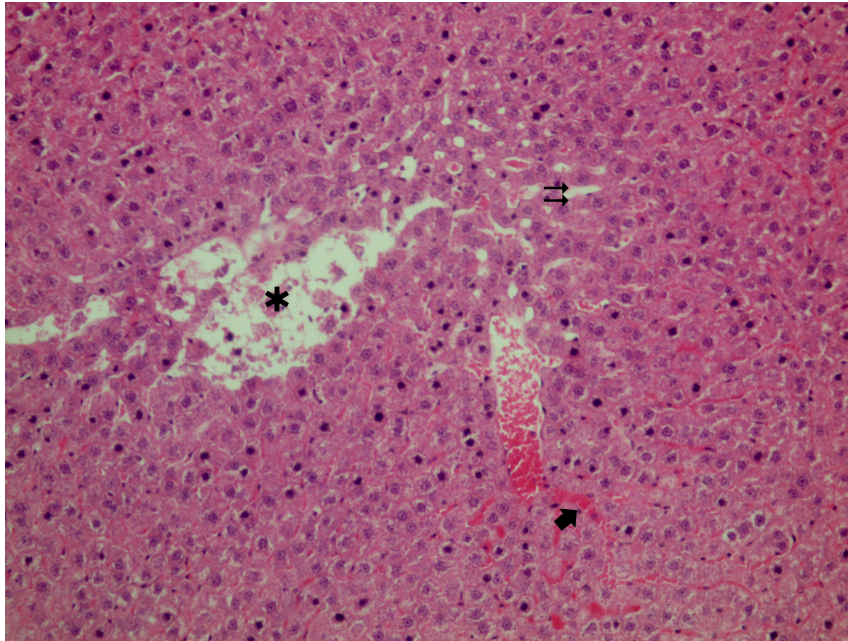
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların karaciğerinin histolojik yapısı, VC: Vena sentralis, X 200



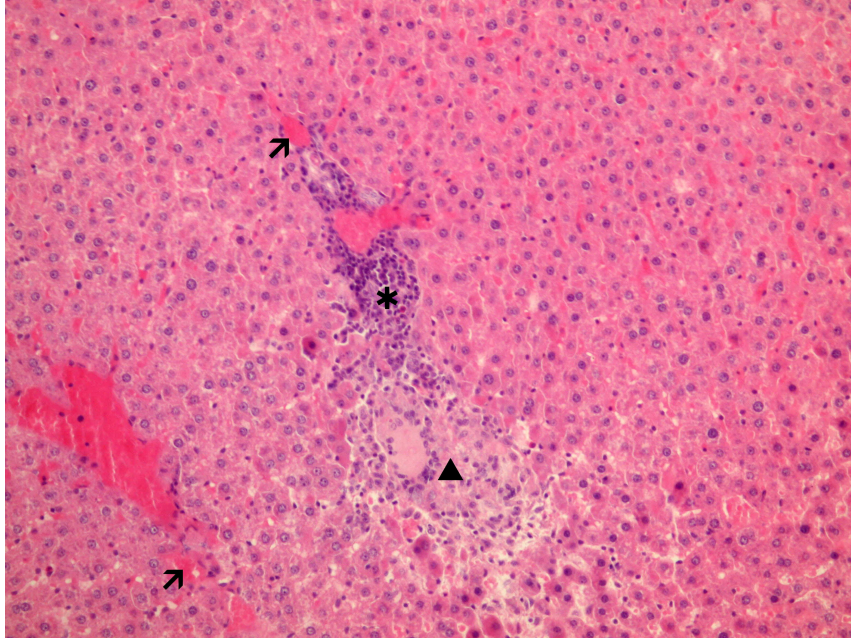
Resim 3.2. Methyl parathion muamelesinden 24 saat sonra ratların karaciğerinin histolojik yapısı, X 200



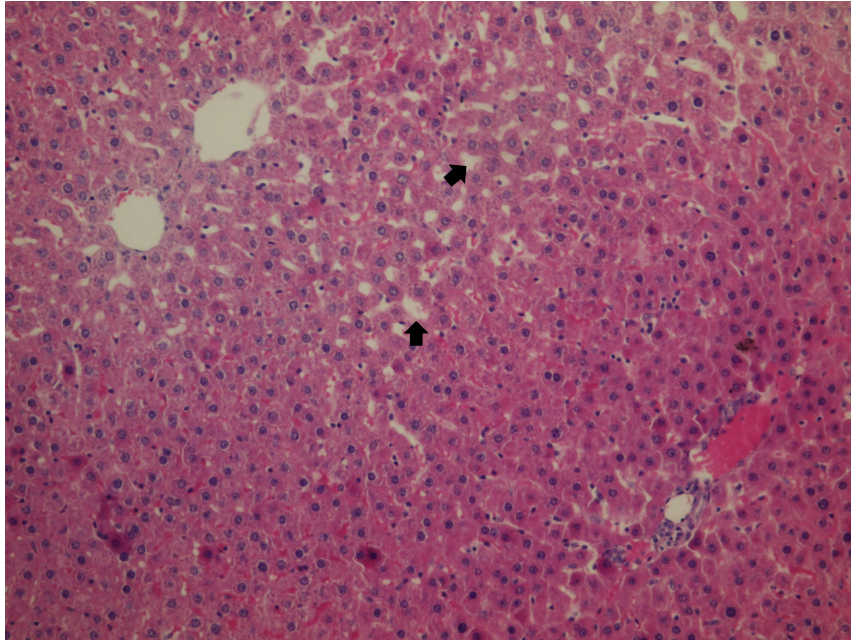
Resim 3.3. Vitamin C+vitamin E + methyl parathion muamelesinden 24 saat sonra ratların karaciğerinin histolojik yapısı, X 200



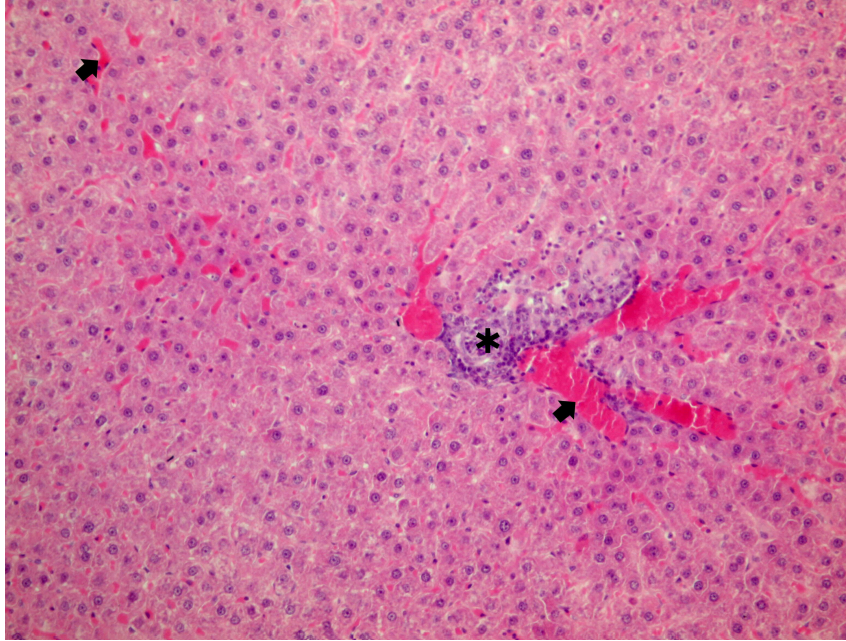
Resim 3.4. Methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların karaciğerinde sinüzoidlerde genişleme (⇔), konjesyon (➔) ve nekroz (*), X 200



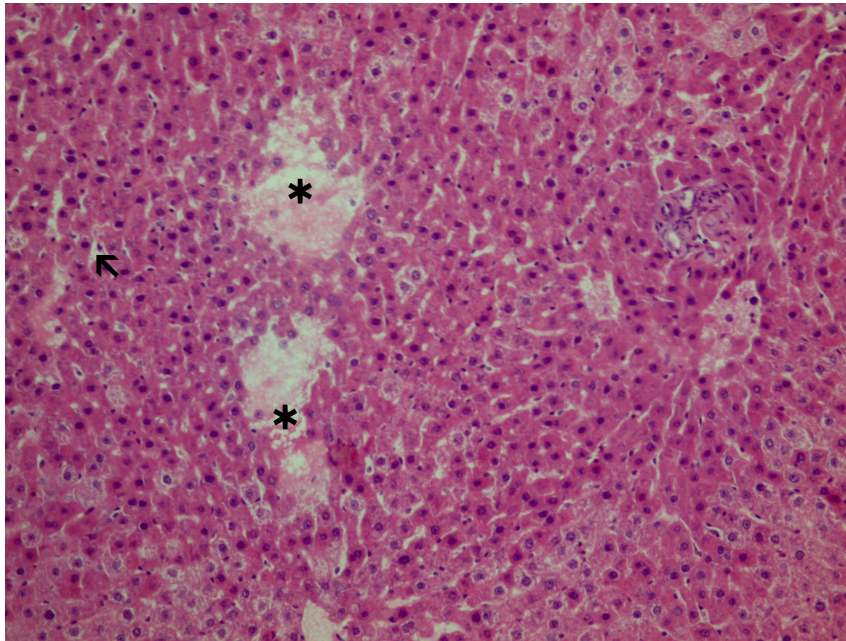
Resim 3.5. Methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların karaciğerinde infiltrasyon (*), konjesyon (↗) ve granülomatoz (▲), X 200



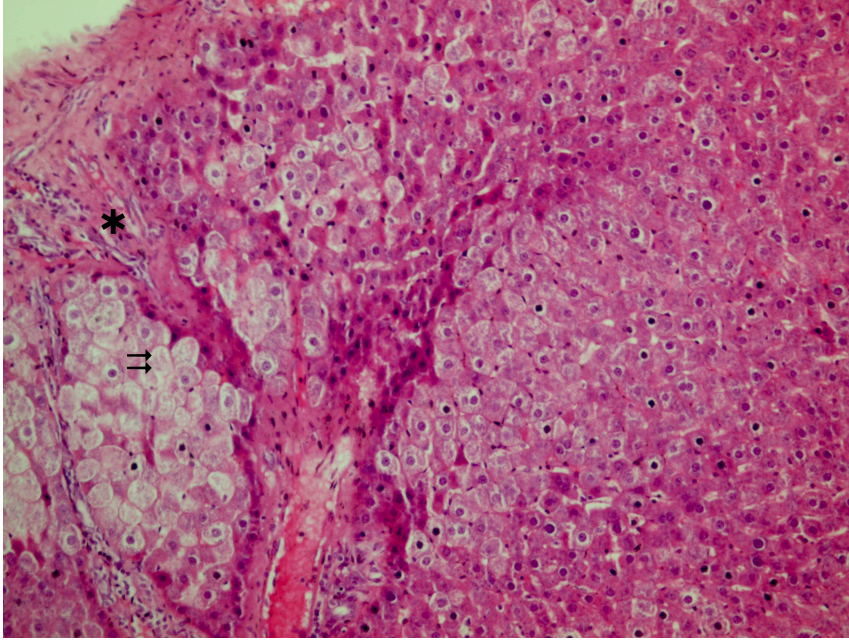
Resim 3.6. Vitamin C+vitamin E + methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların karaciğerinde sinüzitlerde genişleme (➡), X 200



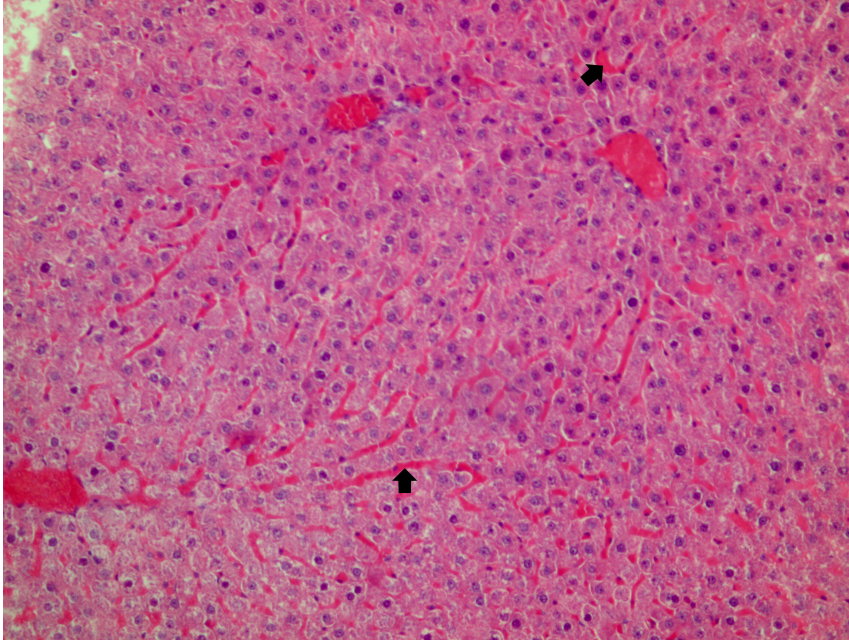
Resim 3.7. Vitamin C+vitamin E + methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların karaciğerinde konjesyon (➡) ve mononükleer hücre infiltrasyonu (*), X 200



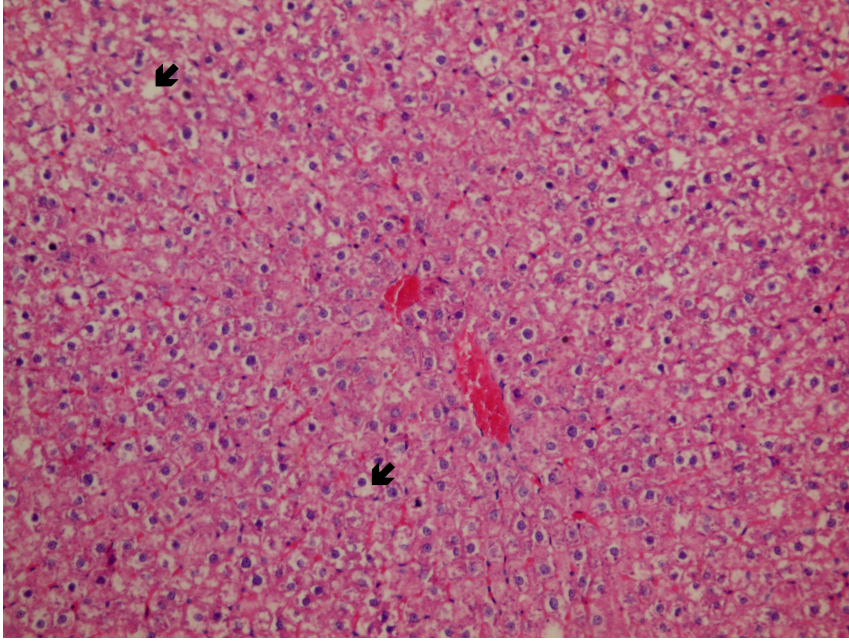
Resim 3.8. Methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde sinüzoidlerde genişleme (↗) ve karaciğerde nekroz(*), X 200



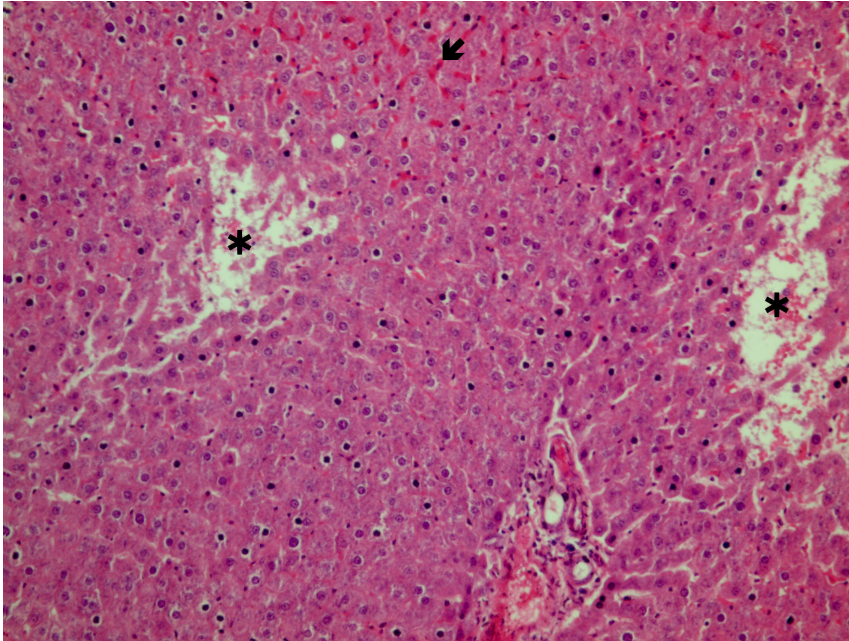
Resim 3.9. Methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde fibrozis (*), hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu (⇔), X 200



Resim 3.10. Methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde sinüzoidlerde genişleme ve konjesyon (➡), X 200



Resim 3.11. Vitamin C+vitamin E + methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu (↗), X200



Resim 3.12. Vitamin C+vitamin E + methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde konjesyon (↗) ve nekroz (*), X200

3.4. Elektron Mikroskopik Bulguların Değerlendirilmesi

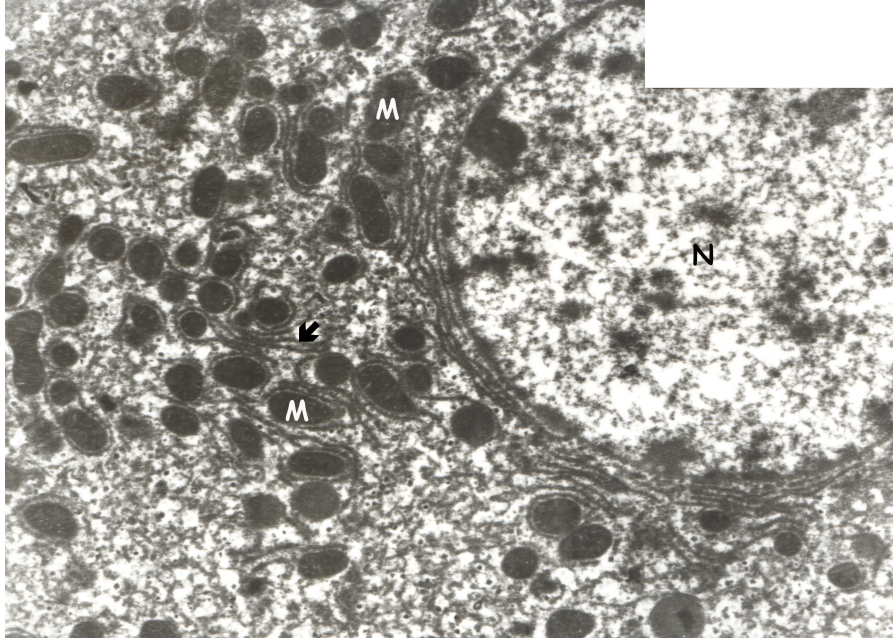
Elektron mikroskopuyla yapılan incelemelerde kontrol grubuna ait ratların karaciğerinde hepatositlerin normal bir yapıda olduğu tespit edilmiştir (Resim 3.13.). Hepatositlerde sitoplazma içerisinde bol miktarda bulunan endoplazmik retikulum ve mitokondrilerin normal yapıda olduğu gözlenmiştir. Genellikle hücrenin merkezinde yer alan çekirdek büyük ve yuvarlaktır.

Methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+ methyl parathion muamelesinden 24 saat sonra da ratların karaciğerinde hepatositlerde herhangi bir sitopatolojik değişiklik tespit edilmemiştir (Resim 3.14, Resim 3.15). Mitokondri, endoplazmik retikulum ve çekirdeğin normal bir yapıda olduğu gözlenmiştir (Resim 3.14, Resim 3.15).

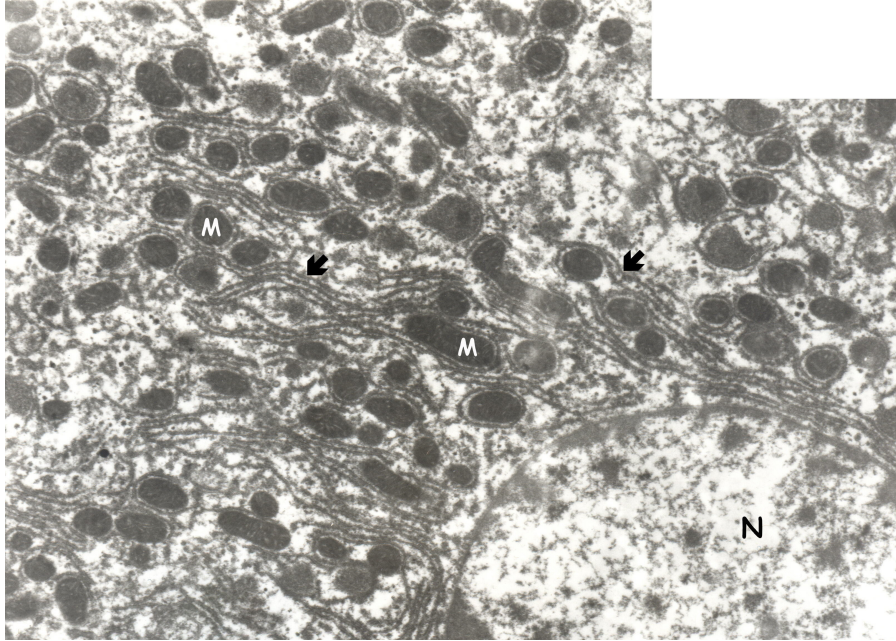
Methyl parathion muamelesinde 4 hafta sonra ratların karaciğerindeki hepatositlerin mitokondrilerinde aşırı şişme, bazı mitokondrilerin kristalarında kırılma ve hücre çekirdeğinde karyoliz tespit edilmiştir (Resim 3.16). Bununla birlikte bazı hücrelerin sitoplazmasında lipit granüllerinde bir artış gözlenmiştir (Resim 3.17). Vitamin C+vitamin E+methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra bu gruptaki ratların karaciğer hücrelerinde sitoplazma içerisinde lipit granülleri görülmüştür (Resim 3.18). Aynı zamanda karaciğer hücrelerinin sitoplazmasındaki mitokondrilerde hafif şişme ve bazı endoplazmik retikulumların sisternalarında genişleme tespit edilmiştir (Resim 3.19).

Methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde sitoplazma içerisinde lipit granülleri (Resim 3.20) ve sitoplazma içerisinde endoplazmik retikulumların sisternalarında genişleme gözlenmiştir (Resim 3.20, Resim 3.21). Bu gruptaki ratların hepatositlerindeki mitokondrilerde şişme ve mitokondri matriksinde çözünmeler tespit edilmiştir (Resim 3.21). Aynı zamanda bazı karaciğer hücrelerinde piknotik çekirdek ve sitoplazmada lipit granülleri ile birlikte otofajik vakuoller gözlenmiştir (Resim 3.22).

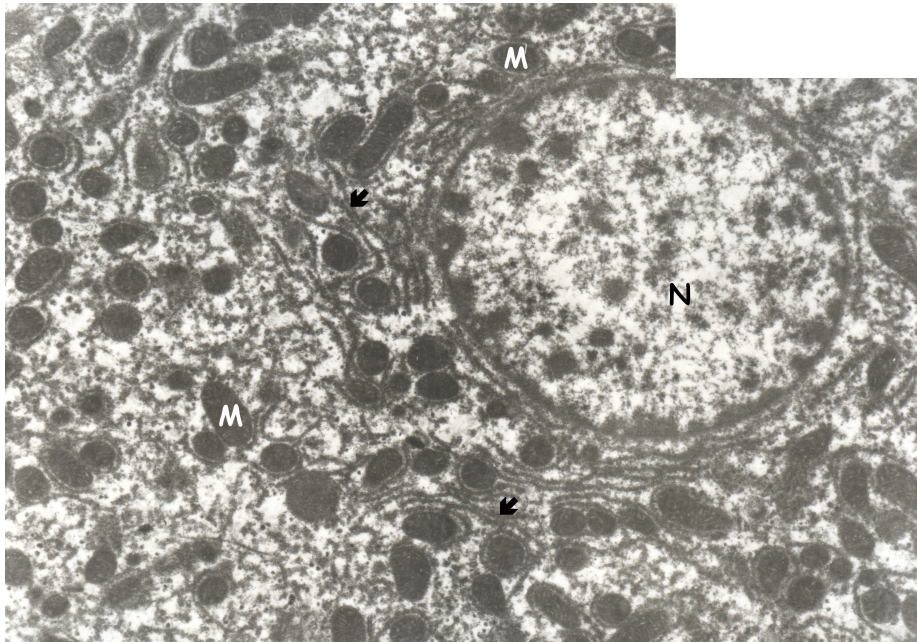
Vitamin C+vitamin E+methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra bu gruptaki ratların karaciğer hücrelerinde sitoplazmada çözünmeler, mitokondrilerde şişme ve mitokondri kristallerinde bozulmalar (Resim 3.23, Resim 3.24) ve çekirdeğin kromatin yoğunluğunda kayıp tespit edilmiştir (Resim 3.24).



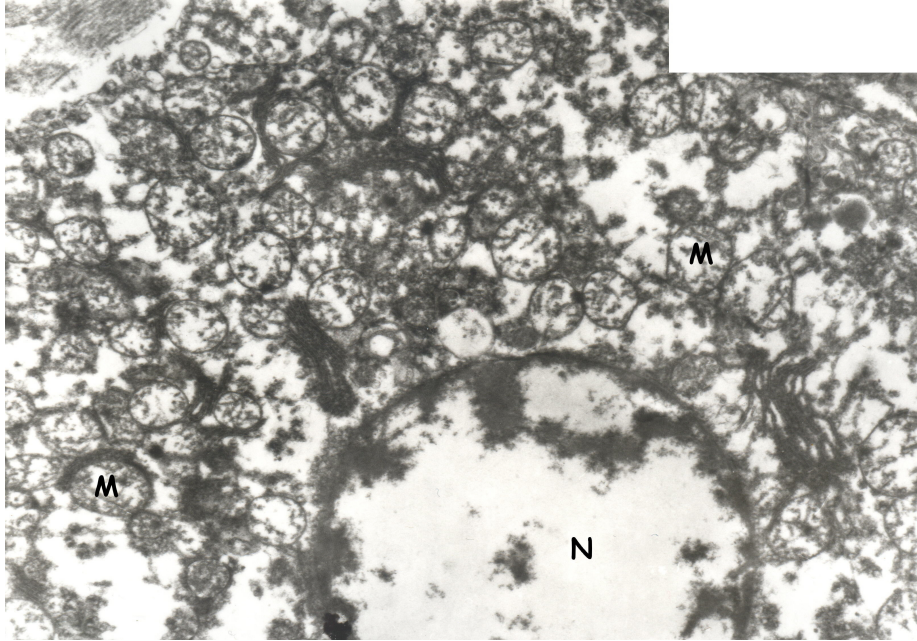
Resim 3.13. Kontrol grubu ratların karaciğerinde hepatositlerin ince yapısı, M: Mitokondri; N: Nukleus; ➔: Endoplazmik retikulum, X 7500



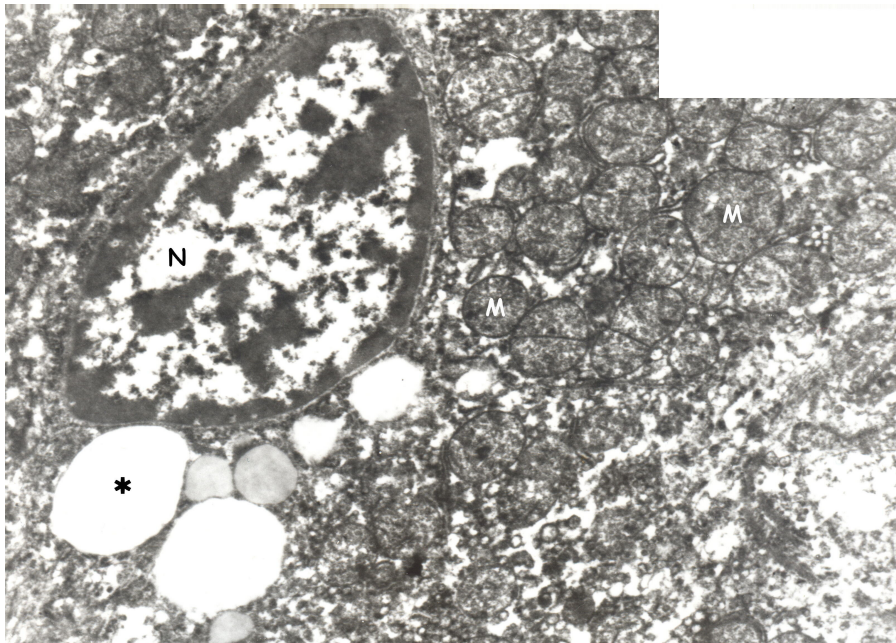
Resim 3.14. Methyl parathion muamelesinden 24 saat sonra ratların karaciğerinde hepatositlerinin ince yapısı, M: Mitokondri; N: Nukleus; ➡: Endoplazmik retikulum, X 7500



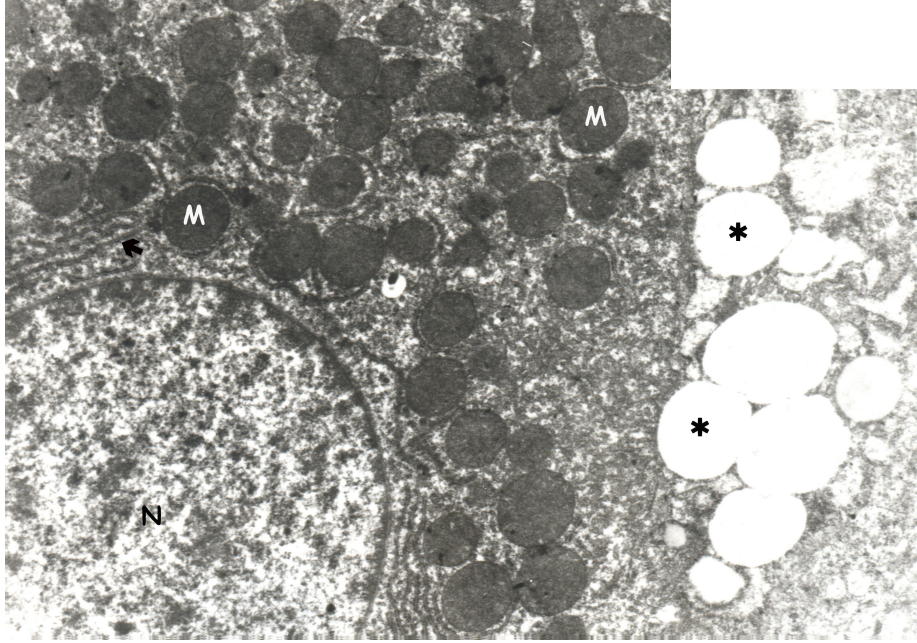
Resim 3.15. Vitamin C+vitamin E+ methyl parathion muamelesinden 24 saat sonra ratların karaciğerinde hepatositlerin ince yapısı, M: Mitokondri; N: Nukleus; ➡: Endoplazmik retikulum, X 7500



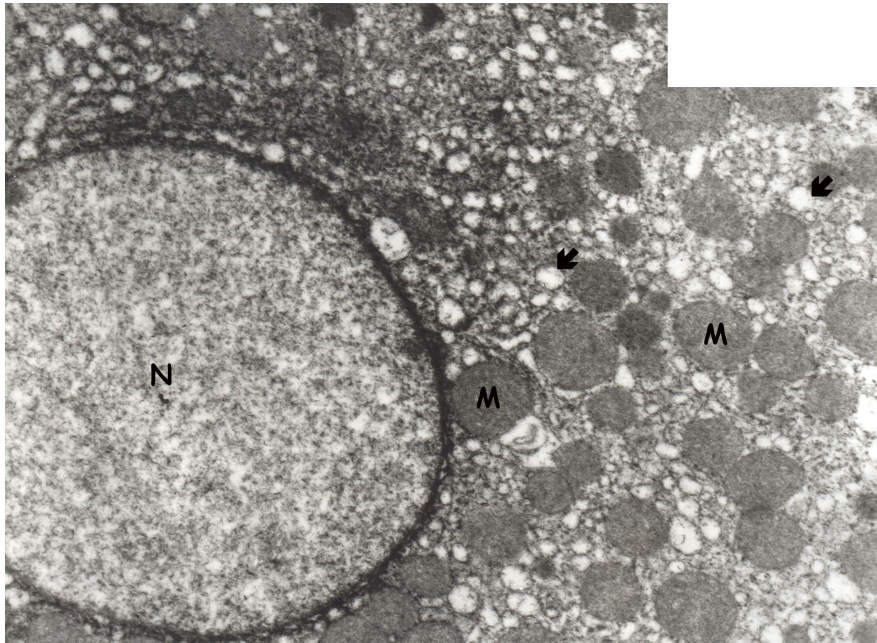
Resim 3.16. Methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde mitokondrilerde (M) şişme ve çekirdekte karyoliz (N), X 7500



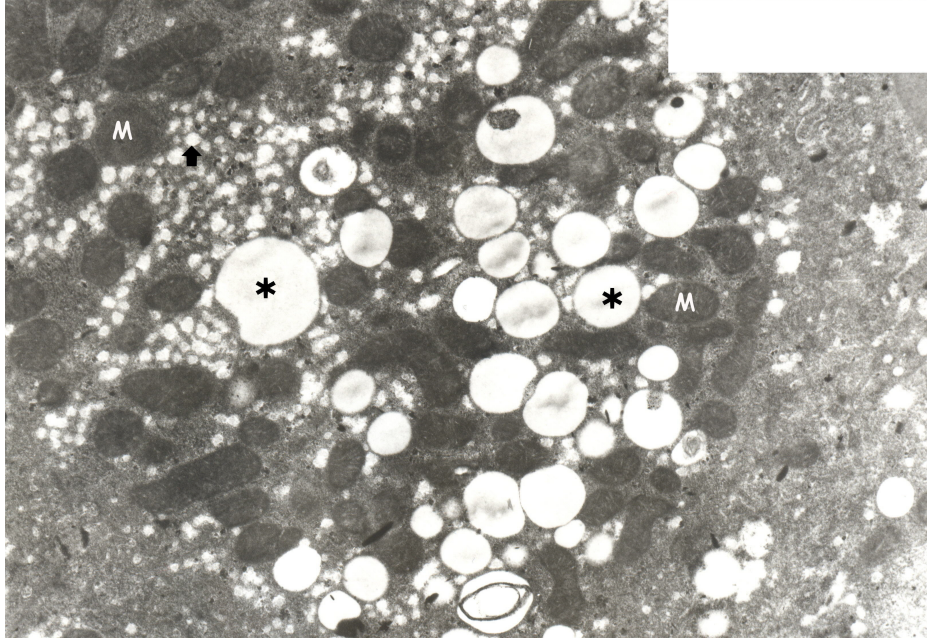
Resim 3.17. Methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde mitokondrilerde (M) şişme ve lipid granülleri (*), N: Nukleus, X 10000



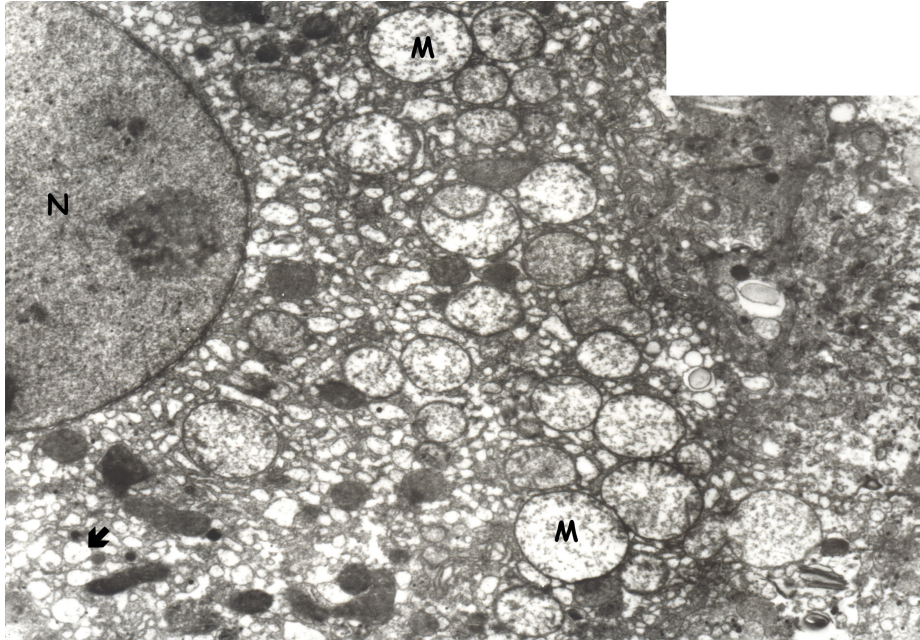
Resim 3.18. Vitamin C+ vitamin E+ methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde sitoplazmada lipit granülleri (*) ve mitokondrilerde (M) şişme, N: Nukleus; ↗:Endoplazmik retikulum, X10000



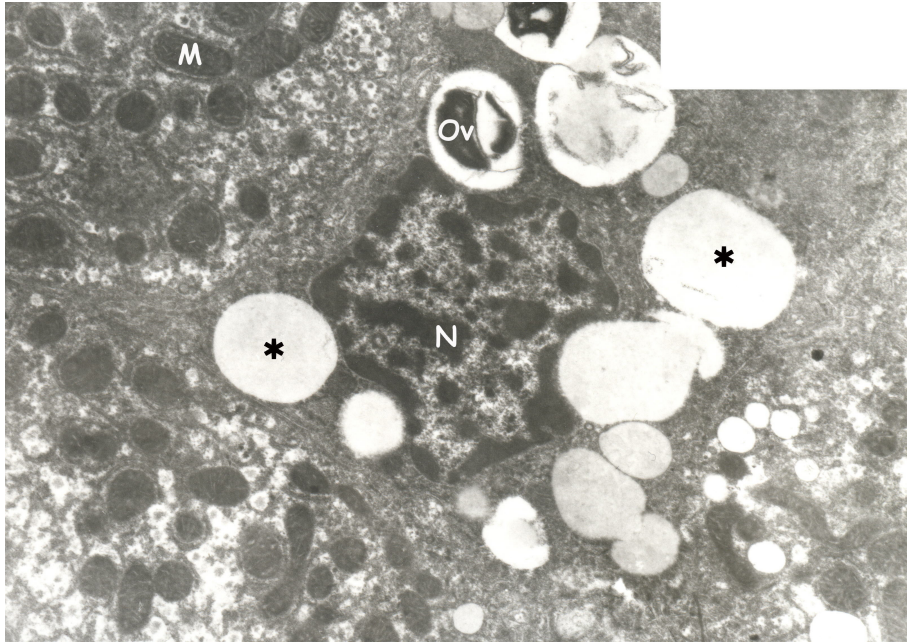
Resim 3.19. Vitamin C+ vitamin E+ methyl parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde endoplazmik retikulumların sisternalarında genişleme (↗), M: Mitokondri; N: Nukleus, X10000



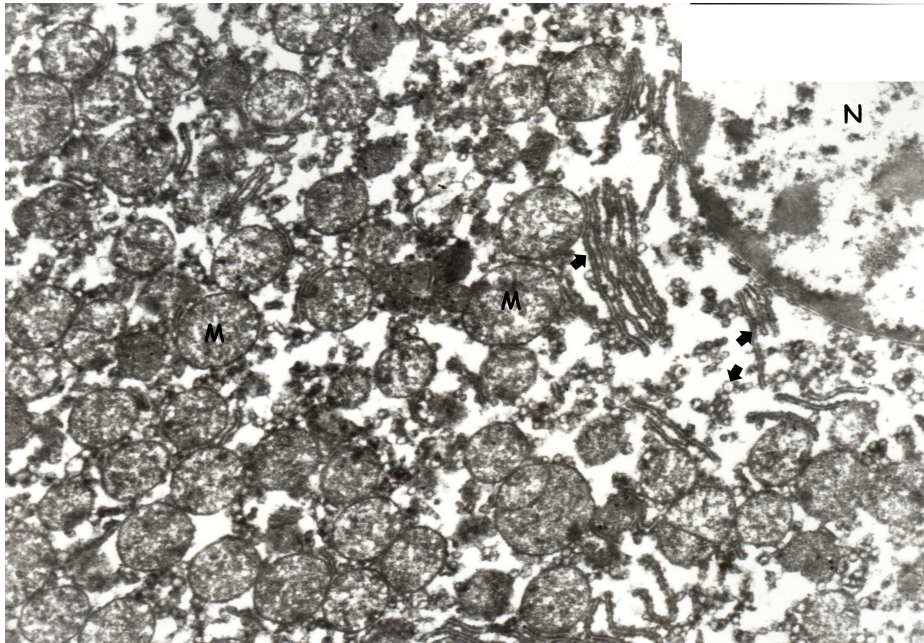
Resim 3.20. Methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde sitoplazmada lipit granülleri (*) ve endoplazmik retikulumların sisternalarında genişleme(➡), M: Mitokondri, X10000



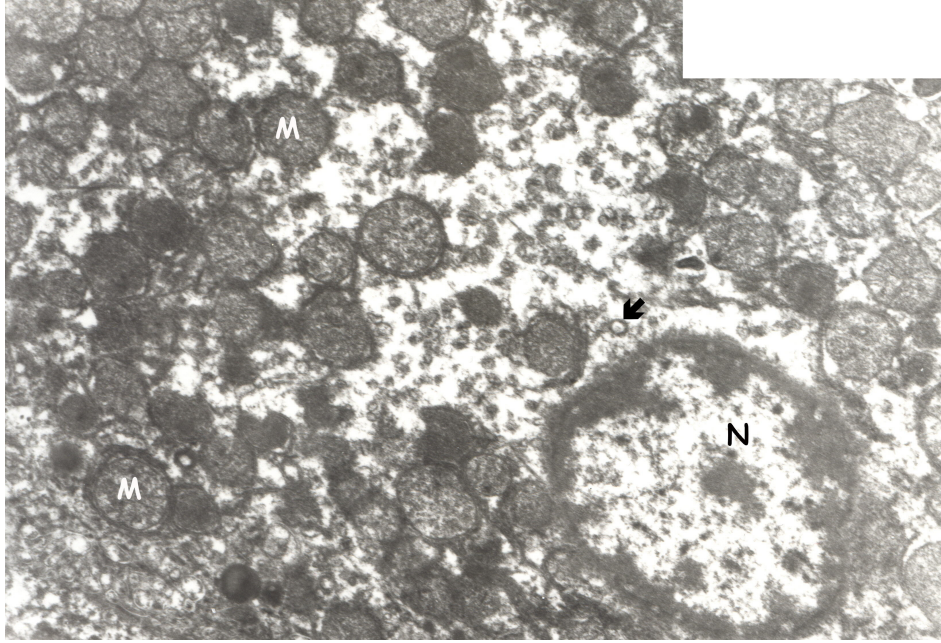
Resim 3.21. Methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde mitokondrilerde şişme (M) ve endoplazmik retikulumların sisternalarında genişleme (➡), N: Nukleus, X7500



Resim 3.22. Methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde sitoplazmada lipit granülleri (*) ve piknotik çekirdek (N), M: Mitokondri, Ov: Otofajik vakuol, X10000



Resim 3.23. Vitamin C+vitamin E+methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerinde hepatositlerde mitokondrilerde (M) şişme, N: Nukleus, ➡: Endoplazmik retikulum, X 10000



Resim 3.24. Vitamin C+vitamin E+methyl parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların karaciğerindeki hepatositlerin mitokondrilerinde şişme (M), ➤:Endoplazmik retikulum, N: Nukleus, X 10000

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Büyük ölçüde çevresel kirliliğe neden olan pestisitler bilinçsiz olarak rastgele kullanılmaktadır ve bu nedenle de çeşitli problemlere sebep olmaktadır. Organofosfatlı pestisitlerin kalıntıları toprakta, su canlılarında, sebzelerde, tohumlarda ve çeşitli besin ürünlerinde tespit edilmiştir [IARC, 1983; John ve ark., 2001].

Methyl parathion (*O,O*-dimethyl *O*-4-nitrophenyl phosphorothioate) ziraatte kullanılan geniş spektrumlu organofosfatlı bir insektisit ve akarisitir [Ma ve ark., 2003]. Methyl parathion “pamuk zehiri” olarak bilinmektedir [Ruckart ve ark., 2004]. Methyl parathion toz, granüler, sıvı ya da tabletler şeklinde bulunmaktadır ve arpa, mısır, pamuk, soya ve buğdaya uygulanmaktadır. Methyl parathion başta pamuk olmak üzere zirai mahsullerdeki birçok böcek ve pamuk kurdunun kontrolünde kullanılmaktadır.

Organofosfatlı bir insektisit olan methyl parathionun düşük kronik dozlarına içme suyuna ya da besinlere kontaminasyonu sonucu maruz kalınmaktadır [WHO, 1993].

Akut ve kronik çalışmalar methyl parathionun memelilere çok toksik olduğunu göstermiştir. Memeliler methyl parathiona oral, dermal ve inhalasyon yoluyla maruz kalmaktadır [Garcia ve ark., 2003]. Methyl parathion yalnız memelilere değil aynı zamanda balıklara, kuşlara ve hedef olmayan diğer omurgasızlara da toksik etki göstermektedir [Solecki et al., 1996; US EPA, 1999; Fanta et al., 2003].

Methyl parathion etkisini asetilkolini yıkan AChE’ı inhibe ederek göstermektedir [Abou- Donia, 1994; Abu-Qare and Abou- Donia, 2001; Abu-Qare ve ark., 2001].

Karaciğer methyl parathionun metabolize ve detoksifiye edildiği ilk organdır. Methyl parathionun oral LD₅₀ dozu erkek ratlarda 14 mg/kg, dişi ratlarda ise 24 mg/kg olarak tespit edilmiştir [Gains, 1960]. Institoris ve ark., 0,218 mg/kg ve 0,872 mg/kg

methyI parathionu ratlara oral yolla uyguladıktan sonra ratlarda nörotoksik ve immünotoksik değişiklikler olduğunu ifade etmişlerdir [Institoris ve ark., 2004].

MethyI parathion, hematopoietik sistem (kolinesteraz inhibisyonu), kardiyovasküler sistem (kardiyovasküler lezyonlar, kalp oranında anormallikler, kalp/vücut ağırlığı oranında artış), üreme sistemi (plasental morfoloji, fibroz ve hemoraji ve seminifer tübüllerde DNA sentezinin inhibisyonu), sinir sistemi (baş ağrısı, uykusuzluk, baş dönmesi ve hafıza bozuklukları) dahil birçok sistemin etkilenmesine neden olmaktadır [Edwards ve Tchounwou, 2005].

Bu tez çalışmasında methyI parathionun oral 1/50 LD₅₀ dozu olan 0,28 mg/kg doz erkek ratlara verilmiştir. Bu tezin amacı düşük dozda methyI parathionun erkek ratlardaki hepatotoksik etkisini histopatolojik, sitopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırmak, vücut ve karaciğer ağırlığında meydana gelen değişiklikleri tespit etmektir. Tez çalışması boyunca deney hayvanlarında ölüm gözlenmemiştir. Ancak karaciğerde patolojik değişiklikler ve biyokimyasal parametrelerde farklılıklar gözlenmiştir.

Organofosfatlı insektisitler deney hayvanlarında vücut ağırlığında azalmaya neden olurlar [Breckenridge et al., 1982; Chung et al., 2002; Joshi et al., 2003]. Zhu ve ark., ratlara 1 mg/kg dozda dermal yol ile uygulanan methyI parathionun 7 gün sonra vücut ağırlığında azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir [Zhu ve ark., 2001]. Yousef ve ark., fenvalerate uygulaması sonucu vücut ağırlığında meydana gelen azalmanın fenvalerate'in somatik hücreler üzerine sitotoksik etkisinden ya da gastrointestinal kanalda besinlerin anormal absorpsiyonu ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir [Yousef ve ark., 1999]. Klaassen, hayvanlarda iştah azaldığı zaman, ağırlık kaybının karbonhidrat, protein ya da yağ metabolizmasının bozulmasını takiben arttığını bildirmiştir [Klaassen, 2001]. Bu çalışmada, methyI parathion ve vitamin C+vitamin E+methyI parathion ile muamele yapılan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında muameleden 4 ve 7 hafta sonra vücut ağırlığında azalma tespit edilmiştir. Vücut ağırlığındaki bu düşüşün besin alınımına bağlı olarak meydana geldiği tahmin edilmektedir. Çünkü besin tüketiminin bu gruplardaki deney

hayvanlarında daha azaldığı gözlenmiştir. Methyl parathionun deney hayvanlarında bir iştahsızlık meydana getirdiğini söylemek mümkündür. Bu iştahsızlığın sebebinin de gastrointestinal sistemde meydana gelen hasara bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Pestisit uygulamaları sonucunda karaciğer ağırlığında zaman zaman artış, zaman zaman azalma meydana geldiği tespit edilmiştir. Bazı pestisitler vücut ağırlığındaki azalmaya bağlı olarak karaciğer ağırlığında azalmaya sebep olurken [Dwivedi ve ark., 1998; Tamura ve ark., 2001], bazı pestisitler karaciğer ağırlığında ve nispi karaciğer ağırlığında artışa sebep olurlar [Karmakar ve Chatterjee, 1998; Institoris ve ark., 1999; Farag ve ark., 2000; Raizada ve ark., 2001; Johnson ve ark., 2002; Kang ve ark., 2004; Sharma ve ark., 2005; Juberg ve ark., 2006; Jeong ve ark., 2006]. Ündeğer ve ark., 0,436 ve 0,218 mg/kg dozlarında methyl parathion uygulaması sonucu ratların karaciğer ağırlığında artış gözlemişlerdir [Ündeğer ve ark., 2000]. Majumder ve ark., piretroid grubu bir insektisit olan fenvalerate ile muamele yapılmış ratların nispi karaciğer ağırlığındaki artışı, fenvalerate'in sitotoksik etkisinden dolayı organ fonksiyonundaki artmaya bağlamışlardır [Majumder ve ark., 1997]. Amacher ve ark., karaciğer ağırlığında meydana gelen artışın mikrozomal enzim indüksiyonu ve karaciğer hipertrofisi ile bağlantılı olabileceğini bildirmişlerdir [Amacher ve ark., 1998]. Ratlara kadmiyum uygulaması sonucu organ ağırlığı/vücut ağırlığı oranındaki değişimlerin doku hasarından ve bu dokulardaki fonksiyon azalmasından dolayı olabileceği bildirmişlerdir [Mahaffey ve ark., 1981; Yasuda ve ark., 1995]. Johnson ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan malathionu ratlara oral gavaj yoluyla uygulamışlar ve hayvanların vücut ağırlığı kazanımının etkilenmediğini ve nispi karaciğer ağırlığında artış meydana geldiğini bildirmişlerdir. Nispi karaciğer ağırlığında artışın yüksek dozda malathion uygulaması sonucu metabolik bir cevap olabileceğini bildirmişlerdir [Johnson ve ark., 2002]. Kang ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan chlorpyrifos-methylin uygulaması sonucu nispi karaciğer ağırlığında meydana gelen artışın vücut ağırlığındaki azalmadan dolayı olduğunu bildirmişlerdir [Kang ve ark., 2004]. Juberg ve ark., pestisit olan fenbuconazole farklı dozlarda farelere uygulamışlar ve karaciğer ağırlığında meydana gelen artışın karaciğerdeki hipertrofi ile bağlantılı olabileceğini bildirmişlerdir [Juberg ve ark., 2006]. Bu tez çalışmasında, methyl parathion ve

vitamin C+vitamin E+methyl parathion ile muamele yapılan gruplarda karaciğer ağırlığında ve nispi karaciğer ağırlığında artış meydana gelmiştir. Karaciğer ve nispi karaciğer ağırlığında meydana gelen değişim organofosfatlı bir insektisit olan methyl parathion uygulaması sonucu metabolik bir cevap olarak gelişmiş olması mümkündür. Aynı zamanda methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+methyl parathion ile muamele yapılan gruplarda nispi karaciğer ağırlığında meydana gelen artış vücut ağırlığında meydana gelen azalmaya bağlı olabilir.

Bu çalışmada methyl parathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grup vücut ağırlığı, karaciğer ağırlığı ve nispi karaciğer ağırlığı bakımından kıyaslandığında gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık görülmemektedir. Yani methyl parathionun toksik etkisi üzerine vücut ağırlığı, karaciğer ağırlığı ve nispi karaciğer ağırlığı bakımından vitamin C ve vitamin E kombinasyonu koruma sağlamamıştır.

Organofosfatlı insektisitlerin biyolojik sistemlerde serbest radikal üretme potansiyelleri tanımlanmıştır [Hazarika ve ark., 2003; Vidyasagar ve ark., 2004]. Ayrıca organofosfatlı insektisitler protein ve lipid metabolizmasının bozulmasına sebep olmaktadır. Bazı organofosfatlı insektisitler protein metabolizmasının azalmasına sebep olurken [Banerjee ve ark., 1999; Gomes ve ark., 1999; Patil ve ark., 2003; Kalender ve ark., 2005], bazı organofosfatlı insektisitler protein metabolizmasının artmasına sebep olmaktadır [Banerjee ve ark., 1999; Ahmed ve ark., 2000; John ve ark., 2001]. Solecki ve ark., yaptıkları çalışmada 14, 20, 28 ve 40 ppm methyl parathionu 6 hafta bıldırcınlara uygulamışlar ve plazma protein seviyesinde azalma meydana geldiğini tespit etmişlerdir [Solecki ve ark., 1996].

Albumin ve globulin serum proteinlerinin iki önemli bileşimidir. Albumin karaciğer tarafından sentezlenmektedir ve genellikle kimyasal maddeleri ya da ilaçları bağlamakta ya da taşımaktadır. Albumin karaciğerde sentezlendiğinden dolayı karaciğer fonksiyonlarını izlenmesinde kullanılan parametrelerden biridir [Friedman ve ark., 1980].

Serum protein seviyesinde meydana gelen değişimler, protein sentezinin inhibe olmasına [Holland, 1979], proteinlerin bozulmasındaki artışa [Paul ve ark., 1998; Heidenreich ve ark., 1999] ya da proteinler ile komplekslerin oluşmasına bağlı olabilir [Godchau ve Atwood, 1976]. Bouaziz ve ark., serum protein konsantrasyonundaki azalmanın besin alınımındaki azalmadan dolayı meydana geldiğini bildirmişlerdir [Bouaziz ve ark., 2004]. Karayılanoğlu ve ark., pestisit uygulamaları sonucunda protein miktarında meydana gelen azalmanın bu maddelerin DNA ve RNA sentezlerini inhibe etmelerinden kaynaklanabileceğini düşünmektedirler [Karayılanoğlu ve ark., 1991]. Ahmed ve ark., ethanol ile muamele edilen ratlarda serum total protein ve albumin seviyesinin azaldığını ve bunun da ethanol muamelesi ile ratların karaciğerinde fonksiyonel yeteneğin azalmasından dolayı olduğunu ifade etmişlerdir. Total protein seviyesindeki azalmanın albümin miktarındaki azalmayı yansıttığını belirtmişlerdir [Ahmed ve ark., 2002].

Rahman ve ark., kan proteinlerinin seviyesinin düşmesinin nefroz sırasında aşırı kaybolmasından dolayı olabileceğini bildirmişlerdir [Rahman ve ark., 1990]. Shakoori ve ark., kan proteinlerinin azalmasının protein sentezinin azalmasından ya da proteolitik aktivitenin artmasından ya da bozulmasından dolayı proteinlerin kaybolabileceğini bildirmişlerdir [Shakoori ve ark., 1990].

Yousef ve ark., cypermethrin ile muamele yapılan koyunlarda serum protein ve albumin seviyesinde önemli derecede azalma meydana geldiğini göstermişlerdir. Serum proteininde meydana gelen azalmanın globulinden ziyade albumindeki azalmadan dolayı meydana gelebileceğini belirtmişlerdir [Yousef ve ark.1998]. Karaciğer hastalıkları ve inflamasyon prosesleri plazma albumin seviyelerindeki azalma için çok yaygın sebeplerdir [Johnson ve ark., 1999]. Serum albumin seviyesindeki azalma inflamatuvar reaksiyonlar ile açıklanabilir [Bouaziz ve ark. 2006].

Rivarola ve Balegno, pestisitlerle muamele yapılan hayvanlarda plazma proteinlerinin özellikle albuminin azalmasının, protein ve serbest aminoasit metabolizmasının değişmesinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir [Rivarola ve

Balegno, 1991]. Plazma albumin seviyesinin azalmasının en sık rastlanan nedeni hepatik hastalıklar ve inflamator süreçtir [Johnson ve ark., 1999].

Bu çalışmada, uygulamalardan 24 saat sonra gruplar arasında total protein ve albumin seviyelerinde hiçbir değişiklik gözlenmemiştir. Ancak uygulamalardan 4 ve 7 hafta sonra methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+methyl parathion ile muamele yapılan gruplarda total protein ve albumin seviyesinde kontrol ile karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Bu çalışma, methyl parathion gibi organofosfatlı insektisitlerin maruziyetten dolayı total protein ve albumin metabolizmasını etkileyebileceğini göstermiştir. Total protein ve albumin seviyelerindeki azalma methyl parathion muamelesinden sonra karaciğer fonksiyonlarında meydana gelen bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Serumda ALT, AST, ALP, GGT ve LDH enzim aktiviteleri hepatik hasar incelemelerinde çoğunlukla kullanılmaktadır. Bu enzimler tamamen spesifik olmamakla beraber, bu enzimlerin aktivitelerindeki artış aktif karaciğer hasarını göstermektedir.

Organofosfatlı insektisitler genellikle serumda AST, ALT, ALP, GGT ve LDH enzimlerinin aktivitelerinin artmasına neden olurlar [Morawati, 1997; Banerjee ve ark., 1999; Gomes ve ark., 1999; Srivastava ve Raizada, 1999; Altuntaş ve Delibaş, 2002; Khan ve ark., 2005; Kalender ve ark., 2005]. Bu enzim seviyelerindeki değişiklikler maruz kalma süresine ve dozuna bağlı olarak farklı olabilir.

AST, ALT, ALP, AST, GGT ve LDH enzim aktiviteleri klinik bulgularda karaciğer hasarının önemli bir göstergesidir. Bu enzimler hepatosellüler hasarda kana salgılanmakta ve bu enzimlerin seviyeleri yükselmektedir. De Aguiar ve ark., yaptıkları çalışmada balıkları (*Brycon cephalus*) Folidol 600'un (methyl parathion) 1/3 LC₅₀ konsantrasyonuna 96 saat maruz bırakmışlardır ve plazmada AST enzim aktivitesinin arttığını göstermişlerdir [De Aguiar ve ark., 2004].

Transaminaz (AST ve ALT) grubu enzimler yaşayan hücrelerde sitoplazma içinde bulunmaktadır. ALT karaciğer dokusunda yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Ayrıca kalp kasında da çok düşük konsantrasyonda, nispeten daha az miktarlarda da beyin, böbrek ve serumda bulunmaktadır. AST karaciğer, böbrek, beyin, iskelet ve kalp kası olmak üzere çeşitli dokularda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır [Cook, 1974].

Serum AST ve ALT seviyelerinin yükselmesinin karaciğer hücrelerinde nekroz ve dejenerasyondan dolayı meydana gelebileceğini bildirmişlerdir [Luckens ve Phels, 1969; Walker, 1969]. Varley, serum ALT seviyesinin yükselmesinin karaciğer parankima hücrelerindeki hasar sonucu meydana gelebileceği ifade edilmiştir [Varley, 1969]. Bu sonuç da genellikle karaciğer hastalıkları ile bağlantılıdır. Karaciğerde hücre hasar meydana geldiğinde AST, ALT, ALP ve GGT kan içine geçmekte ve bu enzimlerin plazmadaki ve serumdaki seviyeleri artmaktadır [Harvey ve ark., 1994]. Karaciğer hasarının ilk periyodunda kan plazmasında ALP seviyesinde artış meydana gelmektedir [Murray ve ark., 1988].

ALP, sitoplazmada yerleşmiştir ve hücre hasardan sonra dolaşıma salınabilmektedir [Sallie ve ark., 1991]. Mitokondri gibi organellerde bulunan AST çözülebilir bir enzimdir ve ancak organel hasarından sonra salıverilmektedir [Senthil Kumar ve ark., 2003]. Her iki enzimin birden serumdaki seviyesinin yüksek olması hem plazma membranı hem de organel membranlarında hasar oluşmuş olabileceğini göstermektedir [Zhang ve ark., 2005]. Bu enzimlerin serumda yüksek seviyede bulunması uygulama yapılan hayvanlarda [Miao ve ark., 1990; Knook ve ark., 1995; Parola ve ark., 1992; Albano ve ark., 1989; Biasi ve ark., 1991] ve insanlarda [Hassal ve ark., 1990; Ray ve Drummond, 1991; Spracklin ve ark., 1996] genellikle karaciğerde nekrozun ve hastalıklarının göstergesidir.

Janardhan ve Sisodia, AST ve ALT enzimlerinin membrana bağlı enzimler olduğunu ve bu enzim seviyelerinin hepatik nekrozu belirlemek için basit ve güvenilir testler olduğunu bildirmişlerdir [Janardhan ve Sisodia, 1990]. Rahman ve ark., dokuda nekroz sonucu dokudaki enzimlerin çözülerek kan içine sızmasından dolayı serumda

bu enzimlerin seviyesinde artış meydana geldiğini bildirmişlerdir [Rahman ve ark., 1999].

Hassoun ve Stohs, serum ALT seviyesindeki artışın karaciğerde meydana gelen yıkım ya da hücrel dejenerasyondan dolayı meydana gelebileceğini bildirmişlerdir [Hassoun ve Stohs, 1995].

LDH birçok dokuda bulunan sitoplazmik bir enzimdir. Serumda LDH seviyesinin artması hücre lizisinin bir göstergesi olabilir [Lemaire ve ark., 1991]. Karaciğerde, kasda ve plazmada LDH aktivitesinin genellikle artması organofosfatlı pestisitlere karşı cevap olarak gözlenebilir [Begum ve Vijayaraghavan, 1999; Ghosh, 1987].

Dikshith ve ark., yaptıkları çalışmada methyl parathion ile muamele edilen ratların serum LDH seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir [Dikshith ve ark., 1991]. Shakoori ve ark., piretroid grubu bir insektisit olan cypermethrini 6 aylık bir süreçte ratlara uygulamışlar, serum ve karaciğerdeki LDH aktivitesinde artış belirlemişlerdir [Shakoori ve ark., 1988]. LDH aktivitesinin dokuda artması serumda bu enzimin artışından dolayı veya kimyasal strese kaynaklanan bir adaptif mekanizma olarak ortaya çıkabilir [Rahman ve ark., 2002].

Yarbrought ve ark., serumda LDH enziminin seviyesinin artmasının dokuda nekroz sonucu kan içine bu enzimin sızmasından dolayı meydana gelebileceğini bildirmişlerdir [Yarbrought ve ark., 1982]. Kaphalia ve ark., serum LDH enziminin aktivitesindeki artışın çeşitli karaciğer hastalıklarında ve miyokardiyal enfarktüs gibi doku hasarında meydana gelebileceğini bildirmişlerdir [Kaphalia ve ark., 1992].

Gamma-glutamil transpeptidaz (GGT), aminoasit transportu ile ilişkili plazma membrana bağlı bir enzimdir.

Serum GGT seviyesindeki artış toksik karaciğer hasarını gösteren kronik safra kanalına ait hastalıklarda [Bauer, 1982] ve fibrozisin gelişimi ile birlikte [Latner, 1975] gözlenmektedir.

Bu çalışmada, methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli gruplarda 4 ve 7 hafta sonra kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AST, ALT, ALP, GGT ve LDH enzimlerinin aktivitelerinde artış gözlenmiştir. Enzim aktivitelerinde meydana gelen bu artış zamana paralel olarak meydana gelmiştir. Methyl parathion ve vitamin C+vitamin E+methyl parathion muamelesinden sonra karaciğerde hücrel hasar meydana geldiğinden AST, ALT, ALP, GGT ve LDH kan içine geçmekte ve bu enzimlerin plazmadaki ve serumdaki seviyeleri artmaktadır. Karaciğerde mitokondride bulunan AST ancak organel hasarından sonra kana geçmektedir. Bu çalışmada yapılan elektron mikroskop incelemeleri de bunu desteklemektedir. Hepatositlerde mitokondrilerde şişme, kristalarda bozulma ve mitokondri matriksinde çözülme tespit edilmiştir. Aynı zamanda yapılan ışık mikroskopik incelemelerde karaciğerde hepatositlerde oldukça ciddi dejenarasyon, nekroz ve fibrozis gözlenmiştir. Karaciğerde meydana gelen bu patolojik değişikliklerde enzimlerde görülen artışın açık birer göstergesidir.

Organofosfatlı insektisitler genellikle total kolesterol ve lipit seviyesinin artmasına neden olurlar [Makhija ve Pauer, 1977; Hassan ve ark., 1998]. Joshi ve ark., yaptıkları çalışmada 30 mg/kg dozda methyl parathion uygulaması sonucu ratlarda serum total kolesterol ve trigliserit seviyesinin arttığını bildirmişlerdir [Joshi ve ark., 2003]. Carlson ve Kolmodin-Hedman, karaciğerde pestisitlerin birikmesi ile serum kolesterol seviyesinin yükselmesi ve lipit metabolizmasının bozulması arasında bir ilişkinin olabileceğini bildirmişlerdir [Carlson ve Kolmodin-Hedman, 1972]. Pestisitler karaciğer hücrelerinin membran geçirgenliğinde hasara sebep olabildiklerinden serum kolesterol seviyesinin de artışına yol açabilmektedirler [Adham, 1997; Aldana, 1998]. Ayrıca safranin duodenuma 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. Çeşitli karaciğer hastalıkları, hipotiroidizm, safra kanalı tıkanıkları, açlık, yüksek yağlı diyet hiperkolesterolemianın sebebi olabilir [Forbes, 2001]. Bu çalışmayı diğer araştırmalarda desteklemiştir [Selmanoğlu ve ark., 2001; Yousef ve ark., 2003; Kalender ve ark., 2005]. Bu çalışmada, methyl parathion ratlarda muameleden 4 ve 7

hafta sonra kolesterol seviyesinin artmasına neden olmuştur. Kolesterol seviyesindeki artışın karaciğerdeki hasara bağlı olarak ve hücrelerin membran geçirgenliğinden dolayı olduğu düşünülmektedir. Ancak bazı pestisitler total kolesterol seviyesinin azalmasına da neden olabilirler [Aldana ve ark., 1998].

Klinik çalışmalarda, parankimal karaciğer hastalıklarında trigliserit ve VLDL-kolesterol seviyelerinde azalma gözlenmektedir. Bu çalışmada da, methyl parathion trigliserit ve VLDL-kolesterol seviyelerinde azalmaya neden olmuştur. Pestisit uygulamaları sonucunda trigliserit ve VLDL-kolesterol seviyelerinde azalma meydana geldiği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir [Selmanoğlu ve ark., 2001; Kalender ve ark., 2005].

Organofosfatlı insektisitler memeli dokuları üzerinde çeşitli patolojik değişikliklere neden olmaktadır (Sarkar ve ark., 2000; Kalender ve ark., 2007; Ogutcu ve ark., 2006; Uzunhisarcıklı ve ark. 2007). Organofosfatlı pestisitler, karaciğer [Kalender ve ark., 2005], kalp [Öğütücü ve ark., 2006], böbrek [Kalender ve ark., 2007] ve testis [Uzunhisarcıklı ve ark., 2007] gibi çeşitli memeli dokuları üzerinde patolojik değişikliklere neden olmaktadır. Kalender ve ark., yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan diazinonun hepatotoksik etkisini incelemişlerdir. Araştırmacılar düşük doz diazinonun subakut ve subkronik denemelerinde biyokimyasal değerlerin kontrol grubuna göre farklılık gösterdiğini, elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde ise hepatositlerin mitokondrilerinde şişme ve vakuolizasyon gözlemişlerdir [Kalender ve ark., 2005]. Srivastava ve Raizada, organofosfatlı bir insektisit olan quinalphosu uyguladıkları ratların karaciğerinde yaptıkları histolojik incelemelerde karaciğerde yağlanma, hepatositlerde vakuolleşme ve sinüzoidal alanlarda genişleme olduğunu belirtmişlerdir [Srivastava ve Raizada, 1999]. Sharma ve ark., dimethoatın ratların karaciğerinde hepatositlerde şişme, portal inflamasyon ve hepatositlerde bölgesel nekroz ve yağlı değişime neden olduğunu gözlemişlerdir [Sharma ve ark., 2005]. Sakr, piretroid grubundan bir insektisit olan tetramethrin'e maruz kalan ratların karaciğerinde lökositik infiltrasyon, açık kanama göstergesi olan kan damarlarında tıkanma, sinüzoidlerde genişleme, Kupffer hücrelerinde şişme ve bazal memrandan ayrılma, hepatositlerin sitoplazmasında

vakuolleşme, yine hepatositlerin çoğunda nekrotik ve piknotik sinyalleri açık olarak gözlemiştir [Sakr, 1999]. Pestisitler hücrelerde oksidatif fosforilasyon, protein sentezi, hücre zarında bozulmalar, DNA yapısında hasar başta olmak üzere hücrelerde çeşitli hasarlara neden olmaktadır.

Bu tez çalışmasında, ışık mikroskopuyla yapılan incelemelerde methyl parathion ile muamele yapılan ratların karaciğerinde hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu, sinüzoidlerde genişleme, infiltrasyon, konjesyon ve nekroz tespit edilmiştir. Methyl parathion uygulanmasından 7 hafta sonra karaciğerde fibrozis gözlenmiştir. 7. haftanın sonunda görülen patolojik değişikliklerin 4. haftanın sonunda görülen patolojik değişikliklerden daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Patolojik değişikliklerin doza ve zamana bağlı olarak artış gösterdiği ifade edilmektedir (Kalender ve ark., 2005).

Bu tez çalışmasında elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda da methyl parathion uygulamasından 4 hafta sonra karaciğer hücrelerinin sitoplazmasında lipit granülleri, mitokondrilerde şişme, mitokondri kristlerinde kırılma, endoplazmik retikulumların sisternalarında genişleme gözlenirken, methyl parathion uygulamasından 7 hafta sonra hepatositlerde sitoplazma içerisinde lipit granüllerinde artış, mitokondrilerde şişme, mitokondriyal matrisinde çözünme, endoplazmik retikulumların sisternalarında genişleme ve piknotik çekirdek tespit edilmiştir. Mitokondriler hücre metabolizmasındaki bozukluklardan ya da değişikliklerden çok çabuk etkilenen bir organeldir. Mitokondrilerdeki şişme ve vakuolizasyon hücre zedelenmesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yani oksidatif fosforilasyonun düzenli olarak çalışmadığını göstermektedir. Mitokondrilerde meydana gelen aşırı şişme ve vakuolizasyon hücrelerde meydana gelen zedelenmenin açık bir göstergesidir. Sitkiewicz ve ark., birçok organofosfatın karaciğer mitokondrilerinde solunum ve oksidatif fosforilasyonu bozduğunu belirtmiştir [Sitkiewicz ve ark., 1980]. Rao ve Rao, methyl parathionun etkisiyle oksidatif fosforilasyonun ve aktif taşımanın inhibe olduğunu öne sürmüş, tüm dokularda total adenosin trifosfataz (ATPaz) aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir [Rao ve Rao, 1984]. Hayvanlarda organofosfat zehirlenmeleri mitokondrilerde

şışmeye, endoplazmik retikulumlarda bozulmaya ve safra yollarında tıkanmaya sebep olmaktadır. Bu tez çalışmasında, methyl parathion ve vitamin C+ vitamin E+ methyl parathion uygulanan ratların karaciğerinde meydana gelen değişiklikler patolojik olarak son derece önemli ve ciddi bulgulardır. Özellikle karaciğerde gözlenen nekrotik alanlar ciddi hücre ölümüne neden olmuştur. Bu da methyl parathionun karaciğer için son derece toksik olduğunu göstermektedir.

Yapılan ışık ve elektron mikroskobu çalışmalarında vitamin C+vitamin E+methyl parathion uygulanan deney gruplarında da benzer patolojik değişiklikler gözlenmiştir. Bu tez çalışmasında vitamin C ve vitamin E kombinasyonunun methyl parathionun sebep olduğu patolojik dejenerasyonu engellemediği gözlenmiştir.

Vitamin E çok önemli lipofilik antioksidan bir maddedir. En yüksek vitamin E konsantrasyonu mitokondri ve mikrozomlar gibi membranlardan zengin hücre kısımlarında bulunmaktadır ve böylece membran kararlılığını sağlamaya yardımcı olmaktadır. Vitamin E, süperoksit, hidroksil radikalleri tekli (singlet) oksijen, lipid peroksil radikalleri ve diğer radikal örneklerini indirger [Mayes, 1993; Gey, 1993]. Vitamin E lipid peroksidasyonunun erken aşamalarında biomembrandaki serbest radikal toplayıcı aktivitesi sonucu hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyarak, lipid peroksidasyonuna karşı ilk savunma hattını oluşturur.

Vitamin C güçlü indirgeyici aktivitesiyle güçlü bir antioksidandır. Süperoksit ve hidroksil radikali ile kolayca reaksiyona girer. Vitamin C tokoferoksil radikalinin tokoferole redüklenmesini sağlar [Lunec ve Blake, 1990; Jialal ve ark., 1993]. Vitamin E ve vitamin C sinerjistik etki gösteren antioksidanlardır [Bendich ve ark., 1987; Ingers ve Sies, 1988; Chatterjee ve Anuradaha, 1991; Prakasam ve ark., 2001].

Vitamin E organoklorlu insektisit olan endosülfan ve organofosfatlı insektisit olan diazinonun toksisitesinde bazı biyokimyasal göstergelerde ve hücre ince yapısında koruyucu etki gösterirken, bazı parametrelerde koruyucu etki göstermeyebilir [Kalender ve ark., 2004 ; Kalender ve ark., 2005].

Sheweita, CCl₄'ün sebep olduğu AST ve ALT aktivitelerindeki hasarın tek doz halinde vitamin E veya vitamin C ile restore edilemediğini, fakat 12 gün boyunca vitamin E uygulamasının CCl₄'ün sebep olduğu AST ve ALT aktivitelerindeki hasarı restore ettiğini bildirmiştir [Sheweita, 2001].

Sulak ve ark., methidathion muamelesi sonucu inhibe olan ChE aktivitesinin vitamin E ve C kombinasyonu muamelesi ile kısmen restore edildiğini bildirmişlerdir [Sulak ve ark., 2005]. Sutcu ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan methidathionun subkronik olarak rat karaciğeri üzerine hepatotoksik etkisini ve antioksidan olarak vitamin C ve vitamin E kombinasyonunun koruyucu rolünü incelemiştir. 4 hafta boyunca methidathion uygulaması sonucunda serum kolinesteraz (ChE) aktivitenin azaldığını ve karaciğer hasarı ile ilgili olarak serumda ALP, AST, GGT ve LDH enzim aktivitelerinin arttığını tespit etmişlerdir. Bununla birlikte karaciğerde lipid peroksidasyonun bir göstergesi olan MDA konsantrasyonunun arttığını bildirmişlerdir. Karaciğerin histopatolojik incelemeleri sonucunda tüm portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu, sinüzoidlerde genişleme, fokal mikrovasküler steatosis ve parankimal dokuda ise hidrofobik dejenerasyon tespit etmişlerdir. Vitamin C ve vitamin E uygulamalı gruplarda ise methidathionun karaciğer dokusunda sebep olduğu toksik etkiyi azalttığını bildirmişlerdir [Sutcu ve ark., 2006].

Ming ve ark., yaptıkları bir çalışmada thioacetamidin (TAA) karaciğerde neden olduğu histopatolojik hasar üzerine vitamin E ve vitamin C'nin koruyucu etkisi olduğunu tespit etmişlerdir [Ming ve ark., 2006]. Yavuz ve ark., subkronik olarak organofosfatlı bir insektisit olan methidathion'un ratlar üzerindeki kardiyotoksik etkisini ve vitamin C -vitamin E kombinasyonunun methidathion'un toksik etkisini azalttığını göstermişlerdir [Yavuz ve ark., 2004a]. Yine aynı araştırmacılar methidathion'un ratların aort duvarı üzerine subkronik etkisini ve vitamin C-vitamin E kombinasyonunun aortta meydana gelen hasarı azaldığını göstermişlerdir [Yavuz ve ark., 2004b]. Gökalp ve ark., diazinonun ratlarda akut pankreatite sebep olduğunu ve vitamin C-vitamin E kombinasyonunun bu toksisiteyi azaltabileceğine dikkat çekmişlerdir [Gökalp ve ark., 2005].

Bu çalışmada, tüm biyokimyasal parametrelerde uygulamalardan 4 ve 7 hafta sonra vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığı zaman istatistiki olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Aynı zamanda uygulamalardan 4 ve 7 hafta sonra methyl parathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+methyl parathion muameleli grup karşılaştırıldığı zaman istatistiki olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Bu sonuçlar, ratlarda methyl parathionun toksik etkisine karşı vitamin C ve vitamin E kombinasyonunun hepatik biyokimyasal parametreler üzerinde zamana bağlı olarak kısmen koruyucu rol oynadığını göstermektedir.

Bu tez çalışmasının sonucuna göre methyl parathion, uygulamadan 24 saat sonra araştırılan hiçbir parametrede değişikliğe neden olmamıştır. Ancak uygulamadan 4 ve 7 hafta sonra methyl parathion vücut ağırlığında azalmaya, karaciğer ve nispi karaciğer ağırlığında artışa neden olmuştur. Aynı zamanda 4 ve 7 hafta sonra hepatik biyokimyasal parametrelerde de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Işık ve elektron mikroskopuyla yapılan incelemelerde de 4 ve 7 hafta sonunda karaciğer dokusunda patolojik değişiklikler meydana gelmiştir. Vitamin C ve vitamin E uygulaması methyl parathionun biyokimyasal parametrelerde neden olduğu etkiyi kısmen azaltmış fakat tam olarak önleyememiştir. Işık ve elektron mikroskopik incelemelerde vitamin C ve vitamin E uygulaması methyl parathionun neden olduğu patolojik hasarı çok fazla engellememiştir. Bu nedenle methyl parathionun insektisit olarak kullanılması son derece tehlike yaratmaktadır. Kullanımı yasaklanmalı ya da kısıtlanmalı, biyolojik mücadelede kimyasal insektisitlere alternatif yeni metotlar geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

Abdeen, A. M., Amer, T.A.M., El-Habibi, E.M. And Kamel, E.M., “Histological and histochemical studies on the effect of fenvalerate insecticide on some organs of Albino mice”, *Journal of Union Arab Biologists*, 21: 129-166 (1994).

Abdollahi, M., Mostafalou, S., Pournourmohammadi, S. And Shadnia, S., “Oxidative stress and cholinesterase inhibition in saliva and plasma of rats following subchronic exposure to malathion”, *Comparative Biochemistry and Physiology C*, 137: 29-34 (2004).

Abou-Donia, M.B., “Organophosphorous pesticides. 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 parathion and diazinon, alone and in combination, in pregnant rats”, *Journal of Applied Toxicology*, 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 [¹⁴C]methyl parathion in hens”, *Toxicology Letters*, 125 (1-3): 1-10 (2001).

Abu-Qare, A.W., Abdel-Rahman, A.A., Kishk, A.M. And Abou-Donia, M.B., “Placental transfer and pharmacokinetics of a single dermal dose of [¹⁴C] methyl parathion in rats”, *Toxicological Sciences*, 53: 5-12 (2000).

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 *Tilapia zilli*”, *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 32: 2585-2598 (1997).

Ahmed, B., Alam, T., Varshney, M. And Khan, A.S., “Hepatoprotective activity of two plants belonging to the Apiaceae and the Euphorbiaceae family”, *Journal of Ethnopharmacology*, 79(3): 313-316 (2002).

Ahmed, R.S., Seth, V., Pasha, T. And Banerjee, B.D., “Influence of dietary ginger (*Zingiber officinales* Rosc) on oxidative stress induced by malathion in rats”, *Food and Chemical Toxicology*, 38: 443-450 (2000).

Akın, G., Pekgöz, E. And Gökhun, I.H., “Karaciğer”, *Tertip Matbaası*, 90 (1992).

Akkuş, İ., “Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri”, *Mimoza Yayınevi*, Sağlık dizisi 5, Konya 43, 68-73 (1995).

Akturk, O., Demirin, H., Sutcu, R., Yilmaz, N., Koylu, H. And Altuntas, I., "The effects of diazinon on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat heart and ameliorating role of vitamin E and vitamin C", *Cell Biology and Toxicology*, 22 (6): 455-461 (2006).

Albano, E., Carini, R., Parola, M., Bellomo, G., Gorla-Gatti, L. And Poli, G., Dianzani, M.U., "Effect of carbon tetrachloride on calcium homeostasis", *Biochemical Pharmacology*, 38: 2719-2725 (1989).

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

Aldana, L., Tsutsumi, V., Craigmill, A., Silveira, M.I. And De Mejia, E.G., "α-Tocopherol modulates liver toxicity of the pyrethroid cypermethrin", *Toxicology Letters*, 125: 107-116 (2001).

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", *Turkish Journal of Medical Sciences*, 32: 293-297 (2002).

Altuntaş, I., Kılınç, I., Orhan, H., Demirel, R., Köylü, H. And Delibaş, N., "The effects of diazinon on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in erythrocytes in vitro", *Human and Experimental Toxicology*, 23: 9-13 (2004).

Amacher, D.E., Schomaker, S.J. And Burkhardt, J.E., "The relationship among microsomal enzyme induction, liver weight and histological change in rat toxicological studies", *Food and Chemical Toxicology*, 36: 831-839 (1998).

Amdur, M.O., Doull, J. And Klassen, C.D., "Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons", *Pergamon Press*, New York 1033: 565-623 (1991).

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

Asmathbanu, I. And Kaliwal, B.B., "Temporal effect of methyl parathion on ovarian compensatory hypertrophy, follicular dynamics and estrous cycle in hemicastrated albino rat", *Journal of Basic Clinical Physiology Pharmacology*, 8(4):237-254 (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).

Banerjee, B.D., Seth, V., Bhattacharya, A., Pasha, S.T. And Chakraborty, A.K., "Biochemical effects of some pesticides on lipid peroxidation and free-radical scavengers", *Toxicology Letters*, 107: 33-47 (1999).

Bansal, A.K., Bansal, M., Soni, G. And Bhatnagar, D., "Protective role of vitamin E pre-treatment on *N*-nitrosodiethylamine induced oxidative stres in rat liver", ***Chemico-Biological Intraductions***, 156: 101-111 (2005).

Barr, D.B., Allen, R., Olsson, A.O., Bravo, R., Caltabiano, L.M., Montesano, A., Nguyen, J., Udunka, S., Walden, D., Walker, R.D., Weerasekera, G., Whitehead, R.D., Schober, S.E. And Needham, L.L., "Concentrations of selective metabolites of organophosphorus pesticides in the United States population", ***Environmental Research***, 99 (3): 314 (2005).

Bartoli, S., Bonora, B., Colacci, A., Niero, A. And Grilli, S., "DNA damaging activity of methyl parathion", ***Research Communication Chemical Pathology and Pharmacology***, 71: 209-218 (1991).

Basha, P.M. And Nayeemunnisa, X., "Effect of methyl parathion on Na⁺-K⁺ and Mg²⁺ -adenosine triphosphatase activity in developing central nervous system in rats", ***Indian Journal of Experimental Biology***, 31: 785-789 (1993).

Bauer, J.D., "Enzymology, In: Clinical Laboratory Methods, 9th ed." ***The C.V.Mosby. Co. St. Louis***, USA (1982).

Bazylewicz-Walczak, B., Majczakowa, W. And Szymczak, M., "Behavioral effects of occupational exposure to organophosphorus pesticides in female gren house planting workers", ***NeuroToxicology***, 20 (5): 819-826 (1999).

Bedford, C.T. And Robinson, J., "The alkylating properties of organophosphate", ***Xenobiotica***, 2: 307-337 (1972).

Begum, G. And Vijayaraghavan, S., "Effect of acute exposure of the organophosphate insecticide Rogor on some biochemical aspects of *Clarias batrachus* (Linnaeus)", ***Environmental Research***, 80: 80-83 (1999).

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

Bendich Machlin, L.J. And Scandurra, B., "The antioxidant role of vitamin C", ***Advances in Free Radical Biology and Medicine***, 2: 419-444 (1987).

Benedetti, A.L., Vituri, C.L., Trentin, A.G., Domingues, M.A.C. And Alvarez-Silva, M., "The effects of sub-chronic exposure of Wistar rats to the herbicide Glyphosate-Biocarb", ***Toxicology Letters***, 153: 227-232 (2004).

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", ***Toxicology and Applied Pharmacology***, 31: 254-269 (1975).

Betrosian, A., Balla, M., Kafiri, M., Kofinas, G., Marki, R. And Kakouri, A., "Multiple systems organ failure from organophosphate poisoning", *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*, 33 (3): 257-260 (1995).

Bianchini, A. And Monserrat, J.M., "Effects of methyl parathion on *Chasmagnathus granulatus* hepatopancreas: Protective role of Sesamol", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 67 (1): 100-108 (2007).

Biasi, F., Albano, E., Chiarpotto, E., Corongiu, F.P., Pronzato, M.A. Harinari, U.M., Parola, M., Dianzani, M.U. And Poli, G., "In vivo and in vitro evidence concerning the role of lipid peroxidation in the mechanism of hepatocyte death due to carbon tetrachloride", *Cell Biochemistry and Function*, 9: 111-118 (1991).

Biri, H., Öztürk H.S., Büyükoçak, S., Kaçmaz, M., Çimen, M.Y., Unal, D., Birey, M., Bozkirli, I. And Durak, I., "Antioxidant defense potential of rabbit renal tissues after ESWL: Protective effects of antioxidant vitamins", *Nephron*, 79 (2): 181-185 (1998).

Blasiak, J., "Allosteric inhibition of $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ -ATPase by parathion and methyl parathion", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 54: 40-47 (1996).

Blasiak, J., "Inhibition of $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ -ATPase by organophosphorus insecticides", *Polish Journal of Environmental Studies*, 4: 23-26 (1995a).

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

Blasiak, J., "Inhibition of erythrocyte membrane $(\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+})$ ATPase by organophosphorus insecticides parathion and methyl parathion", *Comparative Biochemistry Physiology, Part C Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 110: 199-125 (1995b).

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

Borges, L.P., Nogueira, C.W., Panatieri, R.B., Rocha, J.B.T. And Zeni, G., "Acute liver damage induced by 2-nitropropane in rats: Effect of diphenyl diselenide on antioxidant defenses", *Chemico-Biological Interactions*, 160: 99-107 (2006).

Bouaziz, H., Ammar, E., Ghorbel, H., Ketata, S., Jamoussi, K., Ayadi, F., Guermazi, F. And Zeghal, N., "Effect of fluoride ingested by lactating mice on the thyroid function and bone maturation of their sucking pups", *Fluoride*, 37: 133-142 (2004).

Bouaziz, H., Ketata, S., Jammoussi, K., Boudawara, T., Ayedi, F., Ellouze, F. And Zeghal, N., "Effects of sodium fluoride on hepatic toxicity in adult mice and their suckling pups", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 86 (3): 124-130 (2006).

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

Campisi, A., Di Giacomo, C., Russo, A., Sorrenti, V., Vanella, G., Acquaviva, R., Li Volti, G. And Vanella, A., "Antioxidant system in rat lens as a function of age: Effect of chronic administration of vitamin E and ascorbate", *Aging (Milano)*, 11 (1): 39-43 (1999).

Carlson, L.A. And Kolmodin-Hedman, B., "Hyper alpha lipoproteinemia in men exposed to chlorinated hydrocarbon pesticides" *Acta Medical Scand*, 192: 29-32 (1972).

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" *Neurotoxicology and Teratology*, 24 (6): 797-804 (2002).

Chatterjee, I.B. And Anuradaha, N., "Ascorbic acid: A Scavenger of oxy radical", *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 28: 233-226 (1991).

Cheeseman, K.H. And Slater, T.F., "An introduction to free radical biochemistry", *British Medical Bulletin*, 49 (39): 479-480 (1993).

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

Cook, H.C., "Manual of histological demonstration techniques: Butter Worths-Heinmanncook, 2. Editions", *Butterworths*, London, (1974).

Çömelekoğlu, Ü., Mazmancı, B. And Arpacı, A., "Pestisitlerin kronik etkisine maruz kalan tarım işçilerinde karaciğer fonksiyonlarının incelenmesi", *Turkish Journal of Biology*, 461-466 (2000).

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", *Archive of Environmental Health*, 608-613 (1975).

De Aguiar, L.H., Moraes, G., Avilez, I.M., Altran, A.E. And Correa, C.F., "Metabolical effects of Folidol 600 on the neotropical freshwater fish matrinxá, *Brycon cephalus*", *Environmental Research*, 95: 224-230 (2004).

- De Blaquiére, 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", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 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", *Mutation Research*, 260: 105-113 (1991).
- Debnath, D. And Mandal, T.K., "Study of quinalphos (an environmental oestrogenic insecticide) formulation (ekalux 25 E.C.)-induced damage of the testicular tissues and antioxidant defence systems in sprague-dawley albino rats", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 197-204 (2000).
- Dere, E., Bakır, S. And Atalay, A., "Malathion'un fare karaciğer böbrek ve ince bağırsak alkalen fosfataz aktivitesi üzerine etkisi", *Turkish Journal 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", *Reproductive Toxicology*, 11 (1):77-84 (1997).
- Dikshith, T.S.S., Raizada, R.B., Singh, V., Pandey, M. And Srivastava, M.K., "Repeated dermal toxicity of tech. HCH and methyl parathion (50 EC) to female rats (*Rattus norvegicus*)", *Indian Journal of Experimental Biology*, 29: 149-155 (1991).
- 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 and Chemical Toxicology*, 36: 437-444 (1998).
- Edwards, F.L. And Tchounwou, P.B., "Environmental toxicology and health effects associated with methyl parathion exposure - A Scientific Review", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2 (3-4): 430-441 (2005).
- El- Demerdash, F.M., Yousef, M.I. And Al-Salhen, K.S., "Protective effects of isoflavone on some biochemical parameters affected by cypermethrin in male rabbits" *Journal of Environmental Science and Health, Part B-Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, 38 (3): 365-378 (2003).
- Fanta, E., Rios, F.S.A., Romao, S., Vianna, A.C.C. And Freiburger, S., "Histopathology of the fish *Corydoras paleatus* contaminated with sublethal levels of organophosphorus in water and food", *Ecotoxicology and Environment Safety*, 54: 119-130 (2003).

Farag, A.T., Eweidah, M.H., Tayel, S.M. And El-Sebae, A.H., “Developmental toxicity of acephate by gavage in mice”, *Reproductive Toxicology*, 14: 241-245 (2000).

Fidan, H., Sahin, O., Ela, Y., Kilbas, A., Bas, O., Yavuz, Y., Sahin, D. A. And Altuntas, I., “Influence of different atropine therapy strategies on fenthion-induced organ dysfunction in rats”, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 100: 308-315 (2007).

Forbes, N. A., “Avian Information Sheet No 3-Avian Clinical Pathology Lansdown Veterinary Surgeon, <http://www.lansdown-vet.co.uk/avian-clinical.htm>, last accessed on date 18/09/05 (2001).

Friedman, R.B., Anderson, R.E. Entine, S.M. And Hirshberg, S.B., “Effects of disease on clinical laboratory tests”, *Clinical Chemistry*, 24 (Suppl. 4): 1D-476D (1980).

Gabbianelli R., Nasuti C., Falcioni G. And Cantalamessa F., “Lymphocyte DNA damage in rats exposed to pyrethroids: Effect of supplementation with vitamin E and C”, *Toxicology*, 203: 17-26 (2004).

Gains, T.B., “The acute toxicity of pesticides to rats”, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2: 88-99 (1960).

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”, *Journal of Toxicology Environmental Health B*, 6: 185-210 (2003).

Garry, V.F., Nelson, R.L., Griffith, J. And Harkins, M., “Preparation for human study of pesticide applicators: Sister-chromatid exchange and chromosome aberrations in cultured human lymphocytes exposed to selected fumigants”, *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis*, 10: 21-29 (1990).

Gey K.F., “Prospects for the prevention of radical disease, regarding cancer and cardiovascular disease”, *British Medical Bulletin*, 49 (3): 679-699 (1993).

Ghosh, T.K., “Impact of grade hexagor and sumidon on behavior and some aspects of carbohydrate metabolism in fish *Cyprinus carpio*”, *Uttar Pradesh Journal of Zoology*, 7, 48–62 (1987).

Giray, B., Gürbay, A. And Hincal, F., “Cypermethrin- induce oxidative stres in rat brain and liver is prevented by vitamin E or allopurinol”, *Toxicology Letters*, 118: 139-146 (2001).

Giri, S., Prasad, S.B., Giri, A. And Sharma, G.D., “Genotoxic effects of malathion: an organophosphorus insecticide, using three mammalian bioassays in vivo”, *Mutation Research*, 514, 223-231 (2002).

Godchau, W. And Atwood, C., “Structure and function of initiation complexes which accumulate during inhibition of protein synthesis by fluoride ion”, *Journal of Biological Chemical*, 251: 292-301 (1976).

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”, *Human and Experimental Toxicology*, 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”, *S.D.Ü. 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”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 81: 123-128 (2005).

Gözükara, E.M., “Biyokimya”, *Repromat Ltd. Şti.*, Ankara, 710 (1990).

Grajeda-Cota, P., Ramirez-Mares, M.V. And De Mejia, E.G., “Vitamin C protect against in vitro cytotoxicity of cypermethrin in rat hepatocytes”, *Toxicology in Vitro*, 18: 13-19 (2004).

Grover I.S. And Malhi, P.K., “Genotoxic effects of some organophosphorus pesticides. III. *In vivo* chromosomal aberration bioassay in root meristems of *Allium* and *Hordeum*”, *Cytologia*, 53: 181-191 (1988).

Guest, J.A., Copley. M.P. And Homernic, K.L., “Carsinogenic effects of pesticides”, *Pharmacology*, 71(3): 387-390 (1991).

Guilhermino, L., Soares, A.M.V.M., Carvalho, A.P. And Lopes, M.C., “Effect of cadmium and parathion exposure on hematology and blood biochemistry of adult male rats”, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 60: 52-59 (1998).

Guney, M., Oral, B., Demirin, H., Ozguner, M., Take, G., Mungan, T. And Altuntas, I., “Evaluation of caspase-dependent apoptosis during methyl parathion-induced endometrial damage in rats: Ameliorating effect of Vitamins E and C”, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 23: 221–227 (2007).

Gupta, J., Data, C., Sarkar, A. And Sengupta, D., “Effects of malathion on antioxidant defence system in human foetus an in vitro study”, *Indian Journal of Experimental Biology*, 30: 352-354 (1992).

Güloğlu, C., Aldemir, M., Orak, M. And Kara, I.H., “Dichlorvos poisoning after intramuscular injection”, *American Journal of Emergency Medicine*, 22 (4): 328-330 (2004).

Gültekin, F., Öztürk, M. And Akdoğan, M., “The effect of organophosphate insecticide chlorpyrifos-ethyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes (in vitro)”, *Archives of Toxicology*, 74: 533-538 (2000).

Hagar, H.H. And Fahmy, A.H., “A biochemical, histochemical, and ultrastructural evaluation of the effect of dimethoate intoxication on rat pancreas”, *Toxicology Letters*, 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).

Hassal, E., Israel, D.M. And Gunesakaran, T.M., “Halothane hepatitis in children” *Journal of Paediatric Gastroenterology Nutrition*, 11: 553-557 (1990).

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 Journal of Animal Sciences*, 58: 1395-1401 (1988).

Hassoun, E.A. And Stohs, S.J., “Comparative studies on oxidative stress as a mechanism for the fetotoxic of TCDD, endrin and lindane in C57BL/6J and DBA/2J mice”, *Teratology*, 51: 186 (1995).

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

Heidenreich, O., Neininger, A., Schratt, G., Zinck, M.A., Cahill, M.A. And Engel, K., “MAPKAP kinase 2 phosphorylates serum response factor in vitro and in vivo”, *Journal of Biological Chemistry*, 274: 14434-14443 (1999).

Holland, I., “Fluoride inhibition of protein synthesis”, *Cell Biology International Reports*, 3: 701-704 (1979).

Hrelia P., Morotti, M., Scotti, M. Vigagmi, F. Palini, M. Perocco, P. And Catelli Forti G., “Genotoxic risk associated with pesticides: evidences on short-term tests”, *Pharmaceutical Research*, 22: 93 (1990).

IARC, “Methyl parathion”, In: *Miscellaneous pesticides*, Lyon, International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, 30: 131-152 (1983).

Ibrahim N.A. And El-Gamal B.A., "Effect of diazinon, an organophosphate insecticide, on plasma lipid constituents in experimental animals", *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 36 (5): 499-504 (2003).

Infers, H. And Sies, H., "The production by ascorbate and glutathione against microsomal lipid peroxidation is in depended on vitamin", *European Journal of Biochemistry*, 174: 353-357 (1988).

Institoris, L., Undeğer, U., Siroki, O., Nehez, M. And Desi, I., "Comparison of detection sensitivity of immuno- and genotoxicological effects of subacute cypermethrin and permethrin exposure in rats", *Toxicology*, 137: 47-55 (1999).

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", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 57: 270-277 (2004).

İkizceli, I., Yürümez, Y.ç, Avşaroğulları, L., Küçük, C., Sözüer, E.M., Soyuer, I., Yavuz, Y. And Muhtaroglu, S., "Effect of interleukin-10 pancreatic damage caused by organophosphate poisoning", *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 42: 260-264 (2005).

Janardhan, A., And Sisodia, P., "Monocrotophos: Short term toxicity in rats", *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 44: 230-239 (1990).

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).

Jialal, I. And Fuller C.J., "Oxidized LDL and antioxidants", *Clinical Cardiology*, 16: 1-9 (1993).

John, S., Kale, M., Rathore, N. And Bhatnagar, D., "Protective effect of vitamin E in dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes", *Journal of Nutritional Biochemistry*, 12: 500-504 (2001).

Johnson, A.M., Rohlf, E.M. And Silverman, L.M., "Protein, 3rd Edition", In: Burtis, C.A., Ashwood, E.R. (Eds.), Tietz Textbook of Clinical Chemistry, *W.B. Saunders*, Philadelphia, 477-540 (1999).

Johnson, V.C., Rosenberg, A.M., Lee, K., Barry, R. And Blakley, B.R., "Increased T-lymphocyte dependent antibody production in female SJL/J mice following exposure to commercial grade malathion", *Toxicology*, 170: 119-129 (2002).

Joksic, G., Vidakovic, A. And Spasojevic-Tisma, V., "Cytogenetic monitoring of pesticide sprayers", *Environmental Research*, 75: 113-118 (1997).

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

Juberg, D.R., Mudra, D.R., Hazelton, G.A. And Parkinson, A., "The effect of fenbuconazole on cell proliferation and enzyme induction in the liver of female CD1 mice", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 214 (2): 178-187 (2006).

Junqueira, V. B. C., Kochb, O. R., Ark, A. C. M., Fuzaro, A. P., Azzalis, L. A., Barros, S. B. M., Craverob, A., Farrkb, S., And Videlad, L. A., "Regression of morphological alterations and oxidative stress-related parameters after acute lindane-induced hepatotoxicity in rats", *Toxicology*, 117: 199-205 (1997).

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 (2005).

Kalender, Y., Uzunhisarcikli, M., Ogutcu, A., Acikgoz, F. And Kalender, S., "Effects of diazinon on pseudocholinesterase activity and haematological indices in rats: The protective role of vitamin E", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 22 (1): 46-51 (2006).

Kalender, S., Kalender, Y., Durak, D., Ogutcu, A., Uzunhisarcikli, M., Cevrimli, B. S., And Yildirim, M., "Methyl parathion induced nephrotoxicity in male rats and protective role of vitamins C and E", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 88: 213-218 (2007).

Kang, H.G., Jeong, S.H., Cho, J.H., Kim, D.G., Park, J.M., And Cho, M.H., "Chlorpyrifos-methyl shows anti-androgenic activity without estrogenic activity in rats", *Toxicology*, 199, 219-230 (2004).

Kaphilia, B.S., Khan, M.F. And Ansari, G.A.S., "Reduced activities of serum lactate dehydrogenase and aminotransferases due to an oral administration of 2-chloroethyl linoleate in rats", *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 48: 308-312 (1992).

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

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”, *Experimental Toxicology and Pathology*, 54: 97-108 (2002).

Karayılanoğlu, T., Demirci, D. And Karayılanoğlu, V., “Kronik alkoliklerde bazı biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi”, *Biyokimya Dergisi*, XVI (3): 51-56 (1991).

Karmakar, R., And Chatterjee, M., “Cadmium-induced time-dependent oxidative stres in liver of mice: a correlation with kidney”, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 6: 201-207 (1998).

Kedzierski, A., “Psycholojical effects of chronic exposure to organophosphate pesticides-review of the literature”, *Medycina Pracy*, 41 (2): 92-94 (1990).

Khan, S.M., Sobti, R.C., And Kataria, L., “Pesticide-induced alteration in mice hepato-oxidative status and protective effects of black tea extract”, *Clinica Chimica Acta*, 358: 131-138 (2005).

Kılınç, I., Altuntaş, I., Kaptanağası, M., Doğuç D., Mollaoğlu, H. And Kaleli, S., “Chlorpyriphos-ethyl’in rat plazmasında in vivo lipoperoksidatif etkisi ile melatonin ve vitamin C+vitamin E’nin koruyucu etkilerinin araştırılması”, *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 10 (2): 24-28 (2003).

Klaassen, C.D. “Casarett and Doull’s Toxicology, 6th Edition” *The Basic Science of Poisons*, McGraw Hill, New York (2001).

Knook, D.L., Bomsa, A. And Seifert, W.F., “Role of vitamin A in liver fibrosis” *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 10: 47-49 (1995).

Kostka, G., Palut, D., Kopec-Szlezak, J., And Ludwicki, J.K., “Early hepatic changes in rats induced by permethrin in comparison with DDT”, *Toxicology*, 142, 135–143 (2000).

Kourakis, A., Mouratidou, M., Barbouti, A. And Dimikiotou, M., “Cytogenetic effects of occupational exposure in the peripheral blood lymphocytes of pesticide sprayers”, *Carcinogenesis*, 17: 99-101 (1996).

Latner, A.L., “Enzymes, Clinical Biochemistry Cap 17.”, Saunders, W.B. Company (Eds.), *Philadelphia*, London, Toronto, 547-549 (1975).

Latuszynska, J., Luty, S., Raszewski, G., Tokarska-Rodak, M., Przebirowska, D., Przylepa, E. And Haratym-Maj, A., “Neurotoxic effect of dermally- applied chlorpyrifos and cypermethrin in wistar rats”, *Annals of Agricultural and Environmetal Medicine*, 8: 163-170 (2001).

- Lee, T.P., Moscati, R. And Park B.H., "Effects of pesticides on human leukocyte functions", *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 23 (3): 597–609 (1979).
- Lemaire, P., Draï, P., Mathieu, A., Lemaire, S., Carrière, S., Giudicelli, J. And Lafaurie, M., "Changes with different diets in plasma enzymes (GOT, GPT, LDH, ALP) and plasma lipids (cholesterol, triglycerides) of sea bass (*Dicentrarchus labrum*)", *Aquaculture*, 93: 63–75 (1991).
- Levario-Carrillo, M., Olave, M.E., Corral, D.C., Alderete, J.G., Gaglioti, S.M. And Bevilacqua, E., "Placental morphology of rats prenatally exposed to methyl parathion", *Experimental and Toxicologic Pathology*, 55: 489-479 (2004).
- 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", *Archives of Toxicology*, 80: 7, 449-457 (2006).
- Lucic, A., Bradamante, V., Radic, B., Peraica, M., Domijan, A.M., Fuchs, R., And Stavljenic-Rukavina, A., "The effect of dichlorvos treatment on butyrylcholinesterase activity and lipid metabolism in rats", *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 53: 275-282 (2002).
- Luckens, M.M. And Phelps, K.I., "Serum enzyme patterns in acute poisoning with organochlorine insecticides", *Journal of Pharmacology Sciences*, 58: 569-575 (1969).
- Lukaszewicz- Hussain A., "Organophosphate insecticide chlorfenvinphos affects superoxide dismutase, catalase and malondialdehyde in rat liver", *Polish Journal of Environmental Studies*, 10 (4): 279-282 (2001).
- 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 Molecular Basis of Acquired Disease, *Bailliere Tindall*, London, 189-212 (1990).
- 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", *Journal of Neuroscience Research*, 71: 138-145 (2003).
- Mahaboob khan, S., And Kour, G., "Subacute oral toxicity of chlorpyrifos and protective effect of green tea extract", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 89 (1-2):118-123 (2007).
- Mahaffey, K.R., Capar, S.G., Gladen, B.C. And Fowler, B.A., "Concurrent exposure to lead, cadmium and arsenic. Effects on toxicity and tissue metal concentrations in rat", *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 98: 463-481 (1981).

Maiti, P.K. And Kar, A., “Dimethoate inhibits extrathyroidal 5'-monodeiodination of thyroxine to 3',3',5'-triiodothyronine in mice: the possible involvement of lipid peroxidative process”, *Toxicology Letters*, 91: 1-6 (1997).

Maitra, S. K. And Sarkar, R., “Influence of methyl parathion on gametogenic and acetylcholinesterase activity in the testis of whitethroated munia (*Lonchura malabarica*)”, *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 30: 384-389 (1996).

Majumder, S., Chakraborty, A.K., Bhattacharyya, A., Mandal, T.K. And Basak, T.K., “Effect of short-term dermal toxicity of fenvalerate on residue, cell architecture and biochemical profiles in broiler chicks”, *Indian Journal of Experimental Biology*, 35: 162-167 (1997).

Makhija, S. And Pauer, S., “Oral intoxication of insecticides and hepatic mixed function oxidase system in rats”, *Indian Journal of Experimental Biology*, 15: 290-293 (1977).

Manna, S., Bhattacharyya, D., Mandal, T.K. And Das, S., “Repeated dose toxicity of alfa-cypermethrin in rats”, *Journal of Veterinary Science*, 5 (3): 241-245 (2004).

Manna, S., Bhattacharyya, D., Mandal, T.K. And Das, S., “Repeated dose toxicity of deltamethrin in rats” *Indian Journal of Pharmacology*, 37 (3): 160-164 (2005).

Marshall, W.J. And Bangert, S.K., “Clinical Biochemistry”, *Churchill Livingstone*, Edinburg, 854 (1995).

Mathew, G., Vijayalaxmi, K.K. And Abdul Rahiman, M., “Methyl parathion-induced sperm shape abnormalities in Mouse”, *Mutation Research*, 280: 169-173 (1992).

Mayer, F.L., Versteeg, D.J. And McKee, M.J., “Physiological and nonspecific biomarkers; Biomarkers”, Eds. Hugget ve ark., *Lewis Publication*, 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).

Miao, S., Bao-En, W., Annoni, G., Esposti, S.D., Biempica, L. And Zern, M., “Two rat models of hepatic fibrosis: A morphometric and molecular comparison” *Laboratory Investigation*, 63: 467-475 (1990).

Ming, Z., Fan, Y., Yang, X. And Lutt, W.W., “Synergistic protection by S-adenosylmethionine with vitamins C and E on liver injury induced by thioacetamide in rats”, *Free Radical Biology and Medicine*, 40: 617-624 (2006).

Mitjavila, S., Carrera, G. Biogegrain, R.A. And Derache, R., "Evaluation of toxic risk of DDT in the rat during accumulation", *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 7: 423-447 (1981).

Morawati M., "Inhalation toxicity studies of thimet (phorate) in male Swiss albino mouse, *Mus musculus*: I. Hepatotoxicity", *Environmental Pollution*, 99 (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*", *Environmental Research*, 87: 31-36 (2001).

Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A. And Rodwell, V.W., "Harper's biochemistry", International ed., *Appleton and Lang Lange Medical Publication*, 574-576 (1988).

Muttray A., Spelmeyer U., Değirmenci M., Jung D., Backer G. And Hill G., "Acute effects of low doses of methyl parathion on human EEG", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 19 (3): 477-483 (2005).

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", *Mutation Research*, 588: 28-34 (2005).

Nehez, M., Toth, C., And Desi, I., "The effect of dimethoate, dichlorvos and parathion-methyl on bone marrow cell chromosomes of rats in subchronic experiments in vivo", *Ecotoxicology and Environment 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).

Noyan, A., "Yaşamda ve hekimlikte Fizyoloji", *Meteksan Aş.*, Ankara (1993).

Nurzhanova, A.A., Biyashev, G.Z. And Patakhova, A., "On the mutagenic effect and pesticide properties of organophosphorus compounds (with barley and barley aphid as example)", *S. Kh. Biol.*, 1: 107-109 (1994).

Ogutcu, A., Uzunhisarcikli, M., Kalender, S., Durak, D., Bayrakdar, F. And Kalender, Y., "The effects of organophosphate insecticide diazinon on malondialdehyde levels and myocardial cells in rat heart tissue and protective role of vitamin E", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 86(2): 93-98 (2006).

- Okamura, A., Kamijima, M., Shibata, E., Ohtani, K., Takagi, K., Ueyama, J., Watanabe, Y., Omura, M., Wang, H., Ichihara, G., Kondo, T., And Nakajima, T., "A comprehensive evaluation of the testicular toxicity of dichlorvos in Wistar rats", *Toxicology*, 213: 129-137 (2005).
- 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*", *Comparative Biochemistry and Physiology*, 127: 291-296 (2000).
- Ozardalı, I., Bitiren, M., Karakılçık, A.Z., Zerin, M., Aksoy, N. And Musa, D., "Effects of selenium on histopathological and enzymatic changes in experimental liver injury of rats", *Experimental and Toxicologic Pathology*, 56: 59-64 (2004).
- Özmen, G. And Akay, M.T., "The effect of malathion on some hormone levels and tissues secreting these hormones in rats", *Veterinary and Human Toxicology*, 35 (1): 22-24 (1993).
- 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).
- Pant, N. And Srivastava, S.P., "Testicular and spermatotoxic effects of quinalphos in rats", *Journal of Applied Toxicology*, 23: 271-274 (2003).
- Pari, L. And Murugavel, P., "Role of diallyl tetrasulfide in ameliorating the cadmium induced biochemical changes in rats", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 20: 493-500 (2005).
- Parola, M., Leonarduzzi, G., Biasi, F., Albano, E., Biocca, M.E., Poli, G. And Dianzani, M.U., "Vitamin E dietary supplementation protects against carbon tetrachloride-induced chronic liver damage and cirrhosis", *Hepatology*, 16: 1014-1021 (1992).
- Patil, J.A., Patil, A.J. And Govindwar, S.P., "Biochemical effects of various pesticides on sprayers of grape gardens", *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 18(2): 16-22 (2003).
- Patit, T.M. And Shirashyad V.S., "Effect of methylparathion and phosphamidon on mitotic chromosomal aberrations in some vegetable seeds", *Journal of Environmental Biology*, 12, 249-254 (1991).
- Paul, V., Ekambaram, A.R. And Jayakumar, A.R., "Effects of sodium fluoride on locomotor behaviour and a few biochemical parameters in rats", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 6: 187-191 (1998).

- Prakasam, A., Sethupathy, S. And Lalitha, S., "Plasma and RBCs antioksidant status in occupational male pesticide sprayers", *Clinica Chimica Acta*, 20: 107-112 (2001).
- Rahman, M.F., Siddiqui, M.K.J., Mahboob, M., And Mustafa, M., "Hematological and hepatotoxic effects of isoprocab in chicken", *Journal of Applied Toxicology*, 10: 187-192 (1990).
- Rahman, M.F., Siddiqui, M.K.J. And Jamil, K., "Sub-chronic effect of need based pesticide (vepacide) on acetylcholinesterase and ATPases in rat" *Journal of Environmental Science and Health B*, 34: 873-884 (1999).
- Rahman, M.F., Siddiqui, M.K.J. And Jamil, K., "LDH profiles of male and female rats treated with vepacide", *Phytotherapy Research*, 16: 122-126 (2002).
- Rahman, M.F. And Siddiqui, M.K.J., "Biochemical enzyme activitiy in different tissues of rats exposed to a novel phosphorothionate (RPR-V)", *Journal of Environmental Science and Health, Part B-pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, B38 (1): 59-71 (2003).
- Rahman, M.F. And Siddiqui, M.K.J., "Biochemical effects of vepacide (from Azaradirachta indica) on Wistar rats during subchronic exposure", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 59: 332- 339 (2004).
- Raizada, R.B., Srivastava, M.K., Kaushal, R.A., Singh, R.P. And Gupta, K.P., "Subchronic oral toxicity of a combination of insectide (HCH) and herbicide (ISP) in male rats", *Journal of Applied Toxicology*, 21: 75-79 (2001).
- Rao, K.S.P. And Rao, K.V.R., "Tissue specific alteration of aminotransferases and total ATPases in the fish (Tilapia mossambica) under methyl parathion impact. *Toxicology Letters*, 20: 53 – 57 (1984).
- Ray, A., Chatterjee, S., Ghosh, S., Bhattacharya, K., Pakrashi, A., And Deb, C., "Quinalphos-induced suppression of spermatogenesis, plasma gonadotrophins, testicular testosterone production, and secretion in adult rats", *Environmental Research*, 57 (2): 181-189 (1992).
- Ray, D.C., Drummond, G.B., "Halothane hepatitis", *British Journal of Anaesthesia*, 67: 84-99 (1991).
- Reddy, M.S. And Rao, K.V.R., " In vitro inhibition of Ca_{+2} ATPase by methyl parathion in prawn: A kinetic approach", *Biochemistry International*, 22: 1053-1058 (1990).
- Rehner, T.A., Kolbo, J.R., Trump, R., Smith, C. And Reid, D., "Depression among victims of South Mississippi's methyl parathion disaster", *Health Social Work*, 25 (1): 33-39 (2000).

Rezg, R., Mornagui, B., Kamoun, A., El-Fazaa, S., And Gharbi, N., “Effect of subchronic exposure to malathion on metabolic parameters in the rat”, *Comptes Rendus Biologies*, 330: 143–147 (2007).

Rivarola, V.A., And Balegno, H.F., “Effect of 2,4-dichlorophenxyacetic acid on polyamine synthesis in Chinese hamster ovary cells”, *Toxicology Letters*, 56: 151-157 (1991).

Rodrigo, L., Hernandez, A.F., Lopez-Caballero, J.J., Gil, F. And Pla, A., “Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraoxonase in rat liver, kidney, lung and brain tissue. implications for its physiological role”, *Chemico-Biological Interactions*, 137: 123-137 (2001).

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

Rupa, D.S., Reddy, P.P. And Reddi, O.S., “Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of cotton field workers exposed to pesticides”, *Environmental Research*, 49: 1-6 (1989).

Sakr, S. A., “Pyrethroid inhalation induced hepatotoxicity in albino rats”, *Oxford Research Forum e-Journal*, 1 (1): 7-31 (1999).

Sakr, S.A., El-Mesady, F.A., And El-Desouki, N. I., “Pyrethroid inhalation induced histochemical changes in the liver of albino rats”, *The Sciences*, 2 (1): 24-28 (2002).

Sakr, S. A., Samei, H. A. A., And Soliman, M. E., “Exploring hepatotoxicity of benomyl: Histological and histochemical study on albino rats”, *Journal of Medical Sciences*, 4 (1): 77-83 (2004).

Sallie, R., Tredger, J.M. And William, R., “Drugs and the liver”, *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 12: 251-259 (1991).

Sarkar, R., Mohanakumar, K.P. And Chowdhury, M., “Effects of an organophosphate pesticide, quinalphos, on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in adult male rats”, *Journal of Reproduction and Fertility*, 118: 29-38 (2000).

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).

Selmanoğlu, G., Barlas, N., Songür, S. And Koçkaya, E.A., “Carbendazim-induced haematological, biochemical and histopathological changes to the liver and kidney of male rats”, *Human and Experimental Toxicology*, 20: 625-630 (2001).

Senanayake, N. And Johnson, M.K., “Acute polyneuropathy after poisoning by a new organophosphate insecticide”, *The New England Journal of Medicine*, 306: 155-157 (1982).

Senthil Kumar, R., Ponmozhi, M., Viswanathan, P. And Nalini, N., “Activity of *Cassia auriculata* leaf extract in rats with alcoholic liver injury”, *Journal of Nutritional Biochemistry*, 14: 452-458 (2003).

Shakoori, A.R., Ali, S.S. And Saleem, M.A., “Effects of six months feeding of cypermethrin on the blood and liver of albino rats”, *Journal of Biochemical Toxicology*, 3: 59-71 (1988).

Shakoori, A.R., Aziz, F., Alam, J. And Ali, S.S., “Toxic effects of talastar, a new synthetic pyrethroid, on blood and liver of rabbit”, *Pakistan Journal of Zoology*, 23: 289-300 (1990).

Shalan, M.G., Mostafa, M.S., Hassouna, M.M., El-Nabi, S.E.H. And El-Refaie, A., “Amelioration of lead toxicity on rat liver with vitamin C and silymarin supplements”, *Toxicology*, 206: 1-15 (2005).

Sharma Y., Bashir, S., Irshad, M., Data Gupta, S. And Dogra, T.D., “Effects of acute dimethoate administration on antioxidant status of liver and brain of experimental rats”, *Toxicology*, 206: 49-57 (2005).

Sheweita, S.A., El-Gabar, A., And Bastawy, M., “Carbon tetrachloride-induced changes in the activity of phase II drug-metabolizing enzyme in the liver of male rats: role of antioxidant”, *Toxicology*, 165: 217-224 (2001).

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 Journal of Experimental Biolology*, 27: 725-728 (1989).

Sinha, R.K., Choudhury, R. And Mallick P., “Cytological effects of phosalon on root meristem of *Allium cepa* L.”, *Cytologia*, 54: 429-435 (1989).

Siroki, O., Ündeger, Ü., Institoris, L., Nehez, M., Başaran, N., Nagymajtenyi, And Desi, I., “A study on geno-immunotoxicological effects of subacute propoxur and primicarb exposure in rats”, *Ecotoxicology and Environmental Safety, Environmental Research Section B*, 50: 76-81 (2001).

Sitkiewicz, D., Skonieczna, M. And Krzywicka, K., “Effects of organophosphorus insecticides on the oxiatative processes in rat brain synaptosomes”, *Journal of Neurochemistry*, 34: 619 – 626 (1980).

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”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 85 (2): 115-121 (2006).

Sivaprasada, K., Sombasiva, K.R. And Ramana, K.V., “Effect Geobios”, *Jodhpur*, 10: 60-62 (1983).

Sobti R.C., Karishan, A. And Pfaffenberger, C.D., “Cytokinetic and cytogenetic effects of some agricultural chemicals on human lymphoid cells *in vitro* organophosphates”, *Mutation Research*, 102: 89-102 (1982).

Solecki, R., Fagi, A.S., Pfeil, R. And Hilbig, V., “Effects of methyl parathion on reproduction in the *Japanese quail*”, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 57: 902-908 (1996).

Sortur, S.M. And Kaliwal, B.B., “Effects of methyl parathion formulation on estrous cycle and reproductive performances in albino rats”, *Indian Journal of Experimental Biology*, 37(2): 176-178 (1999).

Spassova, D., White, T. And Singh, A.K., “Acute effects of acephate and methamidophos on acetylcholinesterase activity, endocrine system and amino acid concentrations in rats”, *Comparative Biochemistry and Physiology C*, 126: 79-89 (2000).

Spracklin, D.K., Thummel, K.E. And Kharasch, E.D., “Human reductive halothane metabolism *in vitro* is catalyzed by cytochrome P450 2A6 and A4” *Drug Metab Dispos*, 24: 976-983 (1996).

Srivastava, M.K. And Raizada, R.B., “Assessment of the No-observed-effect level (NOEL) of quinalphos in pregnant rats”, *Food and Chemical Toxicology*, 37: 649-653 (1999).

Stephen, B., Kyle, L., Yong, X., Cynthia, A., Donald, E., Earl, F. And James, E., “Role of oxidative stress in the mechanism of dieldrin’s hepatotoxicity”, *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 27 (3): 196-208 (1997).

Stoyanovsky, D., Goldman, R., Darrow, R., Organisciak, D., And Kagan, V., “Endogenous ascorbate regenerates vitamin E in the retina directly and in combination with dihydrolipoic acid”, *Current Eye Research*, 14: 181-189 (1995).

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”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 83: 21-28 (2005).

Sultatos, L.G., “Mammalian toxicology of organophosphorus pesticides”, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 43: 271-289 (1994).

Surinder, M., And Pawar, S.S., "Hepatic drug metabolizing enzymes and lipid peroxidation in young growing male rats during treatment with an organophosphorus insecticide Take 20 (0,0,d,methyl malathion)", ***Indian Journal of Medical Research***, 63: 140-147 (1975).

Sutcu, R., Altuntaş, I., Yıldırım, B., Karahan, N., Demirin, H. And Delibaş, N., "The effects of subchronic methidathion toxicity on rat liver: Role of antioksidant vitamin C and E", ***Cell Biology and Toxicology***, 22 (3): 221-227 (2006).

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

Tomokuni, K. And Hasegawa, T., "Diazinon concentrations and blood cholinesterase activities in rats exposed to diazinon", ***Toxicology Letters***, 25: 7-10 (1985).

Tortora, J.G. And Grabowski, S.R., "Principles of Anatomy and Physiology", ***Harper Collins College Publishers***, (1996).

Tos- Luty, S., Latusszynska, J., Halliop J., Tochman, A., Obuchowska D., Przylepa E., Korczak E. And Bychawski E., "Toxicity of dermallly absorbed dichlorvos in rat", ***Annals of Agricultural and Environmetal Medicine***, 5: 57-64 (1998).

Tos-Luty, S., Obuchowska-Przebirowska, D., Latuszynska, J., Tokarska-Rodak, M. And Haratym-Maj, A., "Dermal and oral toxicity of malathion in rats", ***Annals of Agricultural and Environmetal Medicine***, 10: 101-106 (2003).

Tripathy, N.K., Majhi, B., Dey L. And Das C.C., "Genotoxicity of Rogor studied in the sex-linked recessive lethal test and wing, eye and female germ-line mosaic assays in *Drosophila melanogaster*", ***Mutation Research***, 206: 351-360 (1988).

U.S. Environmental Protection Agency, "Interim reregistration eligibility decision for Methyl parathion Case No.0153", Washington, DC: U.S.EPA (1999).

United State Geological Survey, "Pesticide use map: Methyl parathion-insecticides estimated annual agricultural use. Update 13 August", Available http://ca.water.usgs.gov/cgi-in/pnsp/pesticide_use_map_1997.pl?map=W6042, (1997).

Uzunhisarcikli, M., Kalender, Y., Dirican, K., Kalender, S., Ogutcu, A., And Buyukkomurcu, F., "Acute, subacute and subchronic administration of methyl parathion-induced testicular damage in male rats and protective role of vitamins C and E", ***Pesticide Biochemistry and Physiology***, 87: 115-122 (2007).

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

Varley, H., "Practical clinical biochemistry, 4th Ed.", *White Friars Pres Ltd.*, London and Tonbridge: 289-290 (1969).

Vidyasagar, J., Karunakar, N., Reddy, M.S., Rajnarayana, K., Surender, T. And Krishna, D.R., "Oxidative stres and antioxidant status in acute organophosphorus insecticide poisoning", *Indian Journal of Pharmacology*, 36: 76-79 (2004).

Vishwananthan, R. And Srinivasan, V., "Treatment of OP compound poisoning", *Journal of Indian Medical Association*, 43: 494-497 (1964).

Vural, N., "Toksikoloji", *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları*, No:73, Ankara, (1996).

Walker, A.I.T., Stevenson, D.E., Robinson, J., Thrope, E. And Roberts, M., "The toxicology and pharmacodynamics of dieldrin (HEOD): Two year oral exposures of rat and dogs", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 15: 345-353 (1969).

Wilson, R., Doell, B. H., Groger, W., Hope, J. And Gellatly, J. B. M., "The physiology of liver enlargement. In: Metabolic aspects of food safety In: F. J. C. Roe(ed.): Oxford-Edindurg (1970).

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

WHO, "Guidelines for poison control", Geneva: WHO in collaboration with UNEP and ILO", 3 (1997).

Wooder, M.F. And Wright, A.S., "Alkylation of DNA by organophosphorus pesticides", *Acta Pharmacology and Toxicology*, (Suppl. V), 49, 51-55 (1981).

Wu, Z., "Histopathology and ultrastructural changes of the musculature and nerves during methamidophos toxication in chicken", *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 22: 83-85 (1993).

Yano, B.L., Young, J.T. And Mattsson, J.L., "Lack of carcinogenicity of chlorpyrifos insecticide in a high-dose, 2-year dietary toxicity study in Fischer 344 rats", *Toxicological Sciences*, 53: 135-144 (2000).

Yarbrough, J.D., Chambers, J.E. And Robinson, K.M., "Alterations in liver structure and function resulting from chronic insecticide exposure; In effects of Chronic Exposures to Pesticides on Animal system", Editors: Chambers J.E., Yarbrough, Y.D., (eds), *Raven Pres*, New York; 25-59 (1982).

Yasuda, M., Miwa, A. And Kitagawa, M. "Morphotometric studies of renal lesions in Itai-Itai disease: Chronic cadmium nephropathy", *Nephron*, 69: 14-19 (1995).

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”, *Human and Experimental Toxicology*, 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”, *Archives of Toxicology*, 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”, *Toxicology Letters*, 155 (1):59-64 (2005).

Yousef, M.I. Ibrahim, H.Z., Yacout, H.M. And Hassan, A.A., “Effects of cypermethrin and dimethoate on some physiological and biochemical parameters in Barki sheep”, *Egyptian Journal of Nutrition Feeds*, 1(1): 41-52 (1998).

Yousef, M.I., Ibrahim, H.Z., Salem, H.M., Hassan, G.A., Helmi, S. And Bertheussen, K., “Hematological and biochemical change induced by carbofuran and glyphosate in rabbits”, *Environmental Nutrition Interaction*, 3: 179–194 (1999).

Yousef, M.I., El-Demerdash, F.M., Kamel, K.I., And Al-Salhen, K.S., “Changes in some hematological and biochemical indices of rabbits induced by isoflavones and cypermethrin”, *Toxicology*, 189: 223-234 (2003).

Yürümez, Y., Yavuz, Y., Şahin, Ö., Çiftçi, İ.H., Özkan, S. And Büyükkuroğlu, M. E., “Can diphenhydramine prevent organophosphate-induced acute pancreatitis? An experimental study in rats”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 87: 271–275 (2007).

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 Journal of Hospital Medicine*, 1: 60-77 (2000).

Zendzian, R.P., “Pesticide residue on/in the Washed skin and its potential contribution to dermal toxicity”, *Journal of Applied Toxicology*, 23: 121-136 (2003).

Zhang, S., Ji, G. And Liu, J., “Reversal of chemical-induced liver fibrosis in wistar rats by puerarin”, *Journal of Nutritional Biochemistry*, 17 (7): 485-491 (2005).

Zhu, H., Rockhold, R.W., Baker, R.C., Kramer, R.E. And Ho, I.K. “effects of single or repeated dermal exposure to methyl parathion on behavior and blood cholinesterase activity in rats”, *Journal of Biomedical Science*, 8. 467-474 (2001).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : UZUNHİSARCIKLI, Meltem
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 02.04.1978 Ankara
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 (312) 325 97 68
 Faks :
 e-mail : meltem.uzunhisarcikli@rshm.gov.tr

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi/Biyoloji Bölümü	
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi/Biyoloji Bölümü	2002
Lisans	Gazi Üniversitesi/Biyoloji Bölümü	1999
Lise	Kurtuluş Lisesi	1995

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2000-2007	Gazi Üniv. Fen Edb Fak.	Araştırma Görevlisi
2007-Devam	Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Başkanlığı	Biyolog

Yabancı Dil

İngilizce

MAKALELER

SCIENCE CITATION INDEX (SCI/SCI-EXPANDED)'DE TARANAN MAKALELER

Kalender Y. Kalender S. **Uzunhisarcıklı M.** Ögütçü A. Açıkgoz F. 2004 Effects of *Thaumetopoea pityocampa* (Lepidoptera: Thaumetopoeidae) larvae on the degranulation of dermal mast cells in mice; An electron microscopic study. *Folia Biologica Kraków* 52 (1-2), 13-17.

Kalender Y. Kalender S. **Uzunhisarcıklı M.** Ögütçü A. Açıkgoz F. Durak D. 2004 Effects of endosulfan on B cells of Langerhans islets in rat pancreas. *Toxicology* 200 (2-3), 205-211.

Kalender S. Kalender Y. Ogutcu A. **Uzunhisarcıklı M.** Durak D. Acikgoz F. 2004 Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: The protective effect of vitamin E. *Toxicology* 202 (3), 227-235.

Ogutcu A. Suludere Z. **Uzunhisarcikli M.** Kalender Y. 2005 Effects of *Bacillus thuringiensis kurstaki* on Malpighian tubule cells of *Thaumetopoea pityocampa* (Lepidoptera: Thaumetopoeidae) larvae. *Folia Biologica Kraków* 53 (1-2), 7-11.

Kalender S. Ogutcu A. **Uzunhisarcikli M.** Açikgoz F. Durak D. Ulusoy Y. Kalender Y. 2005 Diazinon-induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes. *Toxicology* 211 (3), 197-206

Kalender Y. **Uzunhisarcikli M.** Ogutcu A. Suludere Z. Kalender S. 2005 Effects of endosulfan on *Thaumetopoea pityocampa* (Lepidoptera: Thaumetopoeidae) larvae. *Folia Biologica Kraków* 53 (3-4), 229-233.

Kalender Y. **Uzunhisarcikli M.** Ogutcu A. Acikgoz F. Kalender S. 2006 Effects of diazinon on pseudocholinesterase activity and haematological indices in rats: The

protective role of vitamin E. *Environmental Toxicology and Pharmacology*.22 (1), 46-51.

Ogutcu A. **Uzunhisarcikli M.** Kalender S. Durak D. Bayrakdar F. Kalender Y. 2006 The effects of organophosphate insecticide diazinon on malondialdehyde levels and myocardial cells in rat heart tissue and protective role of vitamin E. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 86(2) 93-98.

Uzunhisarcikli M. Kalender Y. Dirican K. Kalender S. Ogutcu A. Buyukkomurcu F. 2007 Acute, subacute and subchronic administration of methyl parathion-induced testicular damage in male rats and protective role of vitamins C and E. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 87(2), 115-122.

Kalender S. Kalender Y. Durak D. Ogutcu A. **Uzunhisarcikli M.** Cevrimli BS. Yildirim M. 2007 Methyl parathion induced nephrotoxicity in male rats and protective role of vitamins C and E. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 88: 213–218.

ULUSAL HAKEMLİ DERGİLERDE YER ALAN MAKALELER

Ulusoy Y. Toprak B. **Uzunhisarcıklı M.** Oğütçü A. 2004 Diazinonun sıçan hepatositleri üzerine etkisinin elektron mikroskobu ile incelenmesi. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi* 15(1-2), 29-36.