

**MALATHİON’UN RATLARDA NEFROTOKSİK ETKİSİ VE
VİTAMİN C VE E’NİN KORUYUCU ROLÜ**

Fatma Gökçe UZUN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KASIM 2007

ANKARA

Fatma Gökçe UZUN tarafından hazırlanan MALATHİON'UN RATLARDA NEFROTOKSİK ETKİSİ VE VİTAMİN C VE E'NİN KORUYUCU ROLÜ adlı bu tezin yüksek lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Yusuf KALENDER

Tez Yöneticisi, Gazi Üniversitesi

.....

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek lisans 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. Hakkı TAŞTAN

.....

Biyoloji, Ankara Üniversitesi

Tarih: 30/11/2007

Bu tez ile G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu 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.

Fatma Gökçe UZUN

MALATHİON’UN RATLARDA NEFROTOKSİK ETKİSİ VE VİTAMİN C VE E’NİN KORUYUCU ROLÜ

(Yüksek Lisans Tezi)

Fatma Gökçe UZUN

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Kasım 2007

ÖZET

Organofosfatlı bir insektisit olan malathion zirai mücadelede sıklıkla kullanılmakta ve başta memeliler olmak üzere hedef olmayan canlılarda toksik etkiye neden olmaktadır. Bu çalışmada, vitamin C (200 mg/kg gün)+vitamin E (200 mg/kg gün), malathion (27 mg/kg gün), vitamin C (200 mg/kg gün)+vitamin E (200 mg/kg gün)+malathion (27 mg/kg gün) erkek ratlara gavaj yoluyla verilmiştir. Muameleden 4 hafta sonra ratların besin tüketimi hesaplanmış, vücut ve böbrek ağırlıkları tartılmış, ışık mikroskopuyla böbrekte histopatolojik değişiklikler incelenmiş, kandaki üre, ürik asit ve kreatinin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. 4. hafta sonunda malathion muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+malathion muameleli grupta besin tüketiminde, vücut ve böbrek ağırlıklarında azalma gözlenmiştir. Muameleden 4 hafta sonra malathion muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+malathion muameleli ratların böbreklerinde mononükleer hücre infiltrasyonu, glomerular atrofi ve bazal laminada ayrılma tespit edilirken, kandaki üre, ürik asit ve kreatinin düzeylerinde kontrol grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir.

Sonuç olarak vitamin C ve vitamin E'nin, malathionun sebep olduğu nefrotoksik etki üzerine koruyucu etkisi olmamıştır.

Bilim Kodu : 203.1.105

Anahtar Kelimeler: Böbrek, malathion, vitamin C, vitamin E, histopatoloji

Sayfa Adedi : 56

Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Yusuf Kalender

NEPHROTOXIC EFFECTS OF MALATHION AND PROTECTIVE ROLE OF VITAMINS C AND E IN RATS

(M.Sc. Thesis)

Fatma Gökçe UZUN

**GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

November 2007

ABSTRACT

Malathion, an organophosphorous insecticide, is widely used in agricultural control and it caused toxic effects on nontarget organisms especially mammalian. In the present study, vitamin C (200 mg/kg day)+vitamin E (200 mg/kg day), malathion (27 mg/kg day), vitamin C (200 mg/kg day)+vitamin E (200 mg/kg day)+ malathion (27 mg/kg day) were given to male rats through gavage. Food consumption was recorded, body and kidney weights were weightened, histopathological changes were investigated using light microscope, serum urea, uric acid and creatinine levels were determined in the rats 4 weeks after the administration compare to control group. At the end of the 4th week food consumption, body and kidney weights decreased in malathion treated group and vitamin C+vitamin E+malathion treated group. While mononuclear cell infiltration, glomerular atrophy and break away in basal membran were detected in kidney tissue, serum urea, uric acid and creatinine levels were increased significantly in malathion and vitamin C+vitamin E+malathion groups compare to control group 4 week after the administration.

As a result, vitamin C and vitamin E did not protect nephrotoxicity induced by malathion.

Science Code : 203.1.105

Key Words : Kidney, malathion, vitamin C, vitamin E, histopathology

Page Number : 56

Adwiser : Prof. Dr. Yusuf Kalender

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yusuf Kalender'e içtenlikle teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Araş. Gör. Ayşe Öğütçü ve Araş. Gör. Meltem Uzunhisarcıklı'ya çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
RESİMLERİN LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM	27
2.1. Hayvanlar	27
2.2. Kimyasallar	27
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı	27
2.3.1 Kontrol Grubu	28
3.2. Vitamin C+ vitamin E muameleli grup.....	28
2.3.3. Malathion muameleli grup	28
2.3.4. Vitamin C+vitamin E+malathion muameleli grup.....	28
2.4. Işık Mikroskobu İncelemeleri	28
2.5. Besin Tüketimlerinin Hesaplanması	29
2.6. Vücut ve Böbrek Ağırlıklarının Ölçülmesi	29
2.7. İstatistiksel Analizler.....	29
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	30
3.1. Ratlarda Besin Tüketiminin Değerlendirilmesi	30

3.2. Vücut ve böbrek ağırlıklarının değerlendirilmesi	30
3.2. Histopatolojik Değerlendirme	32
3.3. Biyokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi	37
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	55

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1 Kontrol grubu ile uygulama gruplarının vücut ağırlığı, vücut ağırlığı değişimi, böbrek ağırlığı, nisbi böbrek ağırlıkları	32

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil.1.1 Malathionun biyoaktivasyon yolları	21
Şekil 1.2. Malathion ve malaoxon'un kimyasal yapısı	23
Şekil 3.1. 4 hafta boyunca kontrol grubu ve muameleli grupların besin tüketimleri	30
Şekil 3.2. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum kreatinin profili	37
Şekil 3.3. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum üre profili.	38
Şekil 3.4 Kontrol grupları ve muameleli grupların serum ürik asit profili	38

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı.....	33
Resim 3.2. Vitamin C+vitamin E uygulanmış ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı.	33
Resim 3.3. Malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda bazal laminada ayrılma ve glomerular atrofi	34
Resim 3.4. Malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda bazal laminada ayrılma	34
Resim 3.5. Malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda glomerular atrofi ve mononükleer hücre infiltrasyonu	35
Resim 3.6. Vitamin C+vitamin E+malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda glomerular atrofi ve bazal laminada ayrılma.....	35
Resim 3.7. Vitamin C+vitamin E+malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu.....	36
Resim 3.8. Vitamin C+vitamin E+malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu, Bowman kapsülünde genişleme ve tübüler dejenerasyon.....	36

1. GİRİŞ

Besin maddelerinin üretimi, tüketimi ve depolanması sırasında, besin değerini bozan ve besinleri yok eden, zarar veren haşereleri, mikroorganizmaları ve diğer zararlıları yok etmek için kullanılan fiziksel, kimyasal veya biyolojik savaş maddelerine pestisit denir.

Ekonomik zehirler sınıfına giren pestisitler, kullanım yerlerine göre;

- İnsektisitler (böceklerle karşı)
- Herbisitler (yabancı otlara karşı)
- Fungusitler (mantarlara karşı)
- Molulisitler (yumuşakçalara karşı)
- Rodentisitler (kemiricilere karşı)
- Akarisitler (uyuz böcekleri ve parazitlere karşı) ismini alırlar.

Pestisitler, besinlerin korunması bakımından ekonomik faydalar sağlamaktadır. Ancak bıraktıkları kalıntılarla su, toprak, hava ve besin kirlenmesine neden olarak, ekolojik sistemin dengesini bozmaktadırlar [Vural, 1996].

Pestisitler hem kemiriciler, böcekler ve diğer pestleri yok etmek için kullanılmakta hemde bu hayvanlarla taşınan vektör hastalıklara karşı savaşta kullanılmaktadırlar. Tarım dışında pestisitler kırsal alanlarda, kara yollarında yabani otlara karşı, sivrisinek ve rodentlere karşı resmi kuruluşlar tarafından kullanılmaktadırlar. Ayrıca kişisel olarak evlerde ve bahçe işlerinde de geniş ölçüde kullanılmaktadırlar [Vural, 1996].

Pestisitler insanlarda zehirlenmelere sebep olmaktadır. Bu zehirlenmeler pestisitlerin üretimleri, uygulanmaları, depolanmaları, taşınmaları sırasında görülebilmektedir. Pestisitlerle oluşan mesleki zehirlenmelere hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde rastlanmaktadır [Vural, 1996].

Ülkemizde pestisitlerin en önemli uygulama alanı tarım savaş ilaçları olarak kullanımıdır. Türkiye tarımında tüm kültür bitkilerinde hastalık, zararlı ve yabancı otlar yüzünden oluşabilecek kayıpları engellemek için her türlü araştırma ve uygulamayı yapmakla görevli 'Zirai Mücadele ve Zirai Karantina Müdürlüğü' 1957'de kurulmuştur. Ülkemizin gereksinimi olan tarım ilaçları, bunlarla ilgili üretimi, ruhsatlandırma gibi düzenlemeleri de ilgili komitelerle bu kuruluş yürütmektedir [Vural, 1996].

Tarım alanlarında ve doğada en önemli zararlılardan biri olan böceklerle mücadelede kullanılan pestisitlere insektisit adı verilmektedir. Kimyasal insektisitlerin hepsi nörotoksikan olup hedef organizmaların sinir sistemlerine toksik etki gösterirler. Böceklerin merkezi sinir sistemleri (MSS) çok gelişmiş olup, memelilerinkine benzer. Aynı şekilde perifer sinir sistemleri (PSS) de benzerlik gösterir. Bu nedenle insektisitlerin toksik etki mekanizmaları ve hedef aldıkları organlar bütün türlerde aynıdır. Ancak bu toksik etki şiddeti, dozla ilgilidir. Sinir sisteminde sodyum, potasyum, klorür iyonlarının membran transportunu interfere ederek (organik klorlular, piretroidler gibi), spesifik enzimleri inhibe ederek, veya sinir uçlarındaki kimyasal nörotransmitterleri etkileyerek (organik fosforlular, karbamatlar gibi) nörotoksitelerini gösterirler [Vural, 1996].

Insektisitler kimyasal yapılarına göre:

- Klorluhidrokarbon yapısındaki insektisitler (Organoklorlu)
- Organik fosforlu insektisitler (Organofosfatlı)
- Karbamat grubu insektisitler
- Piretroid insektisitler

olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadırlar. Organik fosforlu insektisitler, en çok kullanılan pestisit grubu olup, pestisitlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadırlar. Organofosfatlı insektisitlerin başlıca toksik etkileri asetilkolinesteraz enzimini (AChE) inhibe etmesine dayanır [Vural, 1996].

Pestisitler çok miktarda kullanıldıkları zaman çevresel kirlenmeye sebep olurlar bu yüzden de endişe vericidirler. Organoklorlu ve organofosfatlı pestisit kalıntıları toprak, su, sebzeler, hububatlar ve diğer besin ürünlerine karışırlar [IARC ,1983].

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

Organofosfatlar hedef dokularda asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonuna sebep olarak dokularda asetilkolin birikimine yol açarlar [Jayaratnam,1994]. Böylece sinir fonksiyonlarında hasarla birlikte geri dönüşü olmayan akut ya da kronik zehirlenmeler meydana getirirler [Vural, 1996; Kappers ve ark., 2001; Abu-Qare ve Abou-Donia, 2001a].

Organofosfatlı bileşikler öncelikle memelilerde asetilkolinesterazı inhibe ederek nörotoksik etki gösterirler, asetilkolinin birikimine yol açarlar ve kolinerjik muskarinik ve nikotinik reseptörlerin aktivasyonuna yol açarak toksik etkilerini gösterirler [Hazarika ve ark., 2003; Abdollahi ve ark., 1995; Ellenhorn ve ark., 1997].

Organofosfatlı insektisitler ile yapılan çalışmalarda ratlarda plazma, eritrosit ve beyin asetilkolinesteraz aktivitelerinin inhibe olduğu tespit edilmiştir [De Blaquiére ve ark.,2000; Yano ve ark., 2000; John ve ark.,2001; Sungur ve Güven, 2001; Altuntaş ve Delibaş, 2002].

Organofosfatlı bir insektisit olan diazinonla yapılan bir çalışmada diazinonun ratlarda kan pseudokolinesteraz seviyesini önemli derecede düşürdüğü tespit edilmiştir [Kalender ve ark., 2006].

Organofosfatlı insektisitler sinapslarda aşırı asetilkolin birikimi yoluyla çeşitli klinik bulgulara sebep olmaktadır [Senanayake ve Johnson, 1982]. Ayrıca bu bileşikler aşırı asetilkolin birikimi sonucu asetilkolinesteraz enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe

ederken, merkezi sinir sisteminde, otonomik ganglionlarda, parasempatik sinir sonlarında, bazı sempatik sinir sonlarında, nöromusküler kavşaklarda kolinerjik geçişlerde paralize sebep olmaktadır [Vishwanathan ve Srinivasan, 1964].

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 ve Senanayake, 1999; Zendzian, 2003]. Dermal yoldan veya solunum yoluyla absorblandıktan sonra yağ dokusu, karaciğer, böbrek ve tükürük bezinde birikirler [Vale, 1998].

Organofosfatlar aynı zamanda mutajenik ve karsinojenik özelliktedirler ve kalp, karaciğer gibi organlara özgü toksisite gösterirler [Amer ve ark., 2002; Cabello ve ark., 2001; Saleh ve ark., 1997].

Yapılan çeşitli çalışmalarda organofosfatlı insektisitlerin omurgalı hayvanlar için oldukça zehirli olduğu belirtilmiştir [Abdollahi ve ark., 1997; Moghadamnia ve Abdollahi, 2002].

Zeren ve ark., yaptıkları bir araştırmada pestisitlere maruz kalan tarım işçilerinin pseudokolinesteraz enzim aktivitelerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında % 24,71 oranında düşüş olduğunu tespit etmişlerdir [Zeren ve ark., 1998].

Organofosfatlı insektisitler asetilkolinesterazın inhibisyonu sonucu birçok organda da toksik etkiye sebep olmaktadır [Sultatos, 1994]. Organofosfatlı insektisitler hem insanlarda hem de hayvanlarda merkezi sinir sistemi [Betrosian ve ark., 1995], immun sistem [Handy ve ark., 2002], üriner sistem [Rodrigo ve ark., 2001], üreme sistemi [Joshi ve ark., 2003], kardiyovasküler sistem [Yavuz ve ark., 2004a] gibi birçok sistemi etkilemektedir. Bununla birlikte kronik maruziyet sonucunda fizyolojik fonksiyon kayıpları [Kedzierski, 1990] ve davranış bozuklukları [Bazylewic-Walczak ve ark., 1999] meydana getirdiği tespit edilmiştir.

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 belirtmişlerdir [Bonamonte ve ark., 2001].

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].

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

Handy ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan diazinonu farelere 20 mg/kg dozda 45 gün boyunca oral yolla uygulamışlardır. Uygulamalar sonucunda timus ve dalakta dejenerasyon ve kanama meydana geldiğini bildirmişlerdir. Kan sürtmelerinde 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, 25mg/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 asetilkolinesteraz aktivitesi, testis morfolojisi ve hormonlar üzerine etkisini incelemişlerdir. 15 günlük uygulama sonucunda testikular asetilkolinesteraz aktivitesinin azaldığını, testis ağırlığının düştüğünü ve serumda LH (Lüteinize Edici Hormon), FSH (Folikül Stimüle Edici Hormon), prolaktin ve testosteron konsantrasyonunun azaldığını tespit etmişlerdir [Sarkar ve ark., 2000].

Satar ve ark., organofosfatlı methamidophosu erkek sıçanlara oral yoldan tek doz olarak uygulamışlardır ve hepatositlerde ciddi değişiklikler tespit etmişlerdir. Bazı hepatosit çekirdeklerinin kromatin içeriğinde ve sitoplazmik yoğunluğunda artma, yine bu hücrelerin mitokondriyal matrikslerindeki erime sonucu oluşan vakuoller gözlemlemişlerdir. Bazı hücrelerin sitoplazmalarında lipitleşme, hepatositlerin çevresinde glikojen akümüasyonu ve perisinüzoidal alanlarda artış tespit etmişlerdir [Satar ve ark., 2004].

Okamura ve ark., dichlorvosu 9 hafta boyunca haftanın 6 günü subkutan yoldan ratlara enjekte etmişlerdir. Uygulama periyodu sonunda sıçanlarda eritrosit kolinesteraz aktivitesinde doza bağlı olarak azalma tespit etmişler ve aynı zamanda üreme sistemi incelendiğinde sperm motilitesinde azalma olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca uygulama sonucunda vücut ağırlığında azalma ve nisbi testis ile epididimis ağırlığında artış tespit etmişlerdir [Okamura ve ark., 2005].

Uzunhisarcıklı ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan methyl parathionun testis dokusu üzerine akut, subakut ve subkronik etkisini araştırmışlar ve subakut ve subkronik mazuziyet sonucu ratların testis dokusunda nekroz, seminifer tübüllerde ödem ve dejeneratif değişiklikler tespit etmişlerdir [Uzunhisarcıklı ve ark., 2007].

Yapılan başka bir çalışmada ise organofosfatlı bir insektisit olan methidathionu 5 mg/kg dozda oral yoldan 4 hafta boyunca uygulanmış ve yapılan mikroskopik incelemeler sonucunda aort duvarının tunica mediasındaki elastik lamellerde

kırılmalar ve önemli ölçüde düzensizlikler meydana geldiği tespit edilmiştir [Yavuz ve ark. 2005].

Organofosfatlı pestisitler olan malathion ve dichlorvos'un rat kauda epididimis spermelerine etkileri incelenmiştir. Epididimis kesitlerinin histopatolojik ve ultrastrüktürel incelenmeleri sonucu kauda epididimis lümenindeki spermelerin hareketlilik kazanamadıkları belirlenmiştir [Akbarsha ve ark., 2000].

Yapılan başka bir çalışmada organofosfatlı fenthionun uygulandığı sıçanların pankreas dokularında yapılan histolojik incelemelerde pankreasta ödem, inflamasyon, vakuolizasyon ve nekroz tespit edilmiştir [Yürümez ve ark., 2007].

Pestisitler yalnızca doku ve sistemlere hasar vermemektedir. Aynı zamanda hücre yapısına ve metabolizması üzerine de etki ederek hücre faaliyetlerinin bozulmasına neden olurlar. Hücre faaliyetlerinin bozulmasına sebep olan faktörlerden biri de pestisitlerin de sebep olduğu serbest radikal oluşumdur. Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Serbest oksijen radikalleri, oksijenin kendisi, süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil radikalidir. Serbest radikaller, hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bunlar antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidan olarak bilinirler [Akkuş, 1995].

Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar enzim ve enzim olmayanlar şeklinde sınıflandırılabilirler. Enzimatik antioksidanların başlıcaları glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GSH-RD) ve katalaz (CAT)'dır. Dokulardaki bu enzimler serbest radikal oluşumuna bağlı olarak meydana gelen

oksidatif stresi nötralize ederler. Vitamin E ve vitamin C enzimatik olmayan antioksidanlardan bazılarıdır [Bagchi ve ark., 1995; Cheeseman ve Slater, 1993].

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

Malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve reaktif oksijen türlerinin hücrel membranlarla etkileşmesinden kaynaklanan membran lipid peroksidasyonun bir belirtecidir. Reaktif oksijen radikallerinin neden olduğu membran lipid peroksidasyonu, membran karakteristiklerinin değişimiyle hücrel homeostasin bozulmasına yol açabilir [Stephen ve ark., 1997]. Bu yüzden MDA lipid peroksidasyonundaki artışı ve var olan serbest radikalleri belirlemek için ölçülmektedir.

Ahmed ve ark., organofosforlu bir insektisit olan malathiona subkronik maruz kalan erkek sıçanlarda serum lipid peroksidasyon seviyesinde, eritrosit SOD, CAT, GPx aktivitelerinde ve tam kan glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon redüktaz (GR) aktivitelerinde artış gözlerken serum glutatyon (GSH) içeriğinde ise azalma tespit etmişlerdir [Ahmed ve ark., 2000].

Sharma ve ark., organofosfatlı bir pestisit olan dimethoate'a akut olarak maruz kalan erkek sıçanlarda hepatik sitokrom P450'de, beyin ve karaciğer lipid peroksidasyonunda, CAT, SOD, GPx, glutatyon redüktaz (GR) aktivitesinde artış tespit etmişler aynı zamanda eritrosit AChE'nin inhibe olduğunu bildirmişlerdir [Sharma ve ark., 2005].

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

Gültekin ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan chlorpyrifos uygulaması sonucu eritrositlerde MDA seviyesinde ve GPH-PX aktivitesinde artış ile SOD ve CAT aktivitesinde ise azalma meydana geldiğini ve buna reaktif oksijen radikallerinin ya da serbest radikallerin neden olabileceğini belirtmişlerdir [Gültekin ve ark., 2000].

Pestisitlerin neden olduğu oksidatif stresi azaltmak ya da tamamen ortadan kaldırmak için çeşitli antioksidan maddeler uygulanmaktadır. Bu antioksidan maddelerin en önemlileri arasında vitamin E ve vitamin C 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 radikalinin 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 Anuradaha, 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. Lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Lipid peroksil radikallerini yıkarak lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırdığı için zincir kırıcı bir antioksidan olarak da bilinir [Akkus, 1995].

Vitamin E çok önemli bir antioksidan olup, lipofilik özelliktedir ve en yüksek vitamin E konsantrasyonu mitokondri ve mikrozomlar gibi membranlardan zengin hücre kısımlarında bulunur. Vitamin E lipid peroksidasyonunun erken aşamalarında

biyomembrandaki 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 E, süperoksit, hidroksil radikalleri, tekli oksijenleri, lipid peroksil radikalleri ve diğer radikal örneklerini indirger [Mayes, 1993; Gey, 1993].

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].

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 lipid peroksidasyonu ve karaciğer enzimlerinden AST (Aspartat aminotransferaz), ALP (Alkalen fosfataz), GGT (Gama glutamil transferaz) ve LDH (Laktat dehidrogenaz) seviyelerini önemli ölçüde arttırdığı, kolinesteraz ve ALT (Alanin aminotransferaz) aktivitelerini ise önemli ölçüde azalttığı ortaya konmuştur. Ratlara uygulanan vitamin E+vitamin C kombinasyonu AST, ALP, GGT ve LDH seviyelerini yeniden düzenlememesine rağmen lipid peroksidasyonunu düzenlemiştir. Bu sonucun vitamin E+vitamin C ön uygulamasının etkilerinin zamanlama ve dozundan kaynaklanabileceğini açıklamışlardır [Altuntaş ve Delibaş, 2002].

Kılınç ve ark., yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan chlorpyriphos-ethyl'e maruz kalan ratların plazmalarında oksidatif stresi arttırmak suretiyle lipid peroksidasyonunu arttırdığını ancak vitamin C+vitamin E+melatonin kombinasyonlarının chlorpyriphos-ethylin lipoperoksidatif etkisini azalttığını göstermişlerdir [Kılınç 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].

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

Yine başka bir çalışmada methidathion'un ratların aort duvarı üzerine subkronik etkisini ve vitamin E+vitamin C kombinasyonunun koruyucu etkisini incelemişlerdir. Methidathion uygulanmış gruplarda aort damar duvarında lezyonlar, elastik fibrillerde düzensizlikler ve kırılmalar tespit etmişlerdir. Aynı zamanda lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA seviyesinde artış gözlemişlerdir. Methidathion ve vitamin E+vitamin C kombinasyonu uygulanan gruplarda ise aortta meydana gelen hasarın azaldığını göstermişlerdir [Yavuz ve ark., 2004b].

Gabbianelli ve ark., bir piretroid olan permethrin'in 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 kardiyotoksikite üzerine vitamin E'nin koruyucu etkisini incelemişlerdir. Endosulfan uygulanan sıçanların miyokardiyal hücrelerindeki mitokondrilerinde şişme, vakuolizasyon ve sitoplazmik ödem tespit edilirken vitamin E + endosulfan uygulanan sıçanların miyokardiyal hücrelerinin mitokondrilerinde zayıf şişme tespit edilmiştir. Aynı zamanda lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA seviyesinin ve enzimatik antioksidanlardan SOD ve CAT aktivitelerinin arttığı belirlenmiştir. Böylece endosulfanın oksidatif strese sebep olabileceğine dikkat çekilmiştir. Vitamin

E uygulaması ile endosulfanın sebep olduğu kardiyotoksisiteyi azaltabileceğini belirtmişlerdir [Kalender ve ark., 2004].

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 olduğunu açıklamışlardır [Kalender ve ark., 2005].

Sentetik bir piretroid olan cypermethrin'in sıçanlarda sebep olduğu lipid peroksidasyonunun vitamin E uygulaması ile minimize olduğu tespit edilmiştir [Giray ve ark., 2001].

Akturk ve ark., organofosforlu bir pestisit olan diazinonun sıçan miyokardiyumunda lipid peroksidasyonu ve bazı antioksidan enzim seviyelerini artırdığını tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada uygulanan vitamin E ve C kombinasyonunun diazinonun sebep olduğu lipid peroksidasyonunu azaltabileceğini bildirmişlerdir [Akturk ve ark., 2006].

Pestisitler böbreklerde de ciddi hasarlara sebep olmaktadır. Çünkü sistemik dolaşıma karışmış olan pestisitler kan yoluyla böbreklere gelmektedir. Kalbin pompaladığı kanın yaklaşık %25'i temizlenmek üzere direk böbreklere gelmektedir. Bu nedenle böbrekler pestisitlerden ve diğer toksik maddelerden en çok etkilenen dokulardan bir tanesidir.

Kalender ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan methyl parathionun nefrotoksik etkisini ve vitamin C ve E'nin koruyucu etkisini araştırmışlar ve methyl parathion uygulamasından 4 hafta sonra böbrek dokusunda vasküler dilatasyon ve glomerular

atrofi tespit etmişlerdir. Vitamin ve methyl parathion uygulanan grupta ise tübüllerde dilatasyon ve hücre infiltrasyonu tespit etmişlerdir [Kalender ve ark., 2007].

Organofosfatlı bir insektisit olan diazinonun tavşan böbreğindeki histopatolojik etkisi incelenmiş ve tübüllerde şişme, hiperplazi ve hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir [Yehia ve ark., 2007].

Böbrekler, atık maddelerin elimine edildiği en önemli organdır. Ayrıca bu organın vücut homeostazının düzenlenmesinde; ekstrasellüler sıvı hacminin ve elektrolit bileşiminin düzenlenmesinde, asit-baz dengesinin sağlanmasında önemli rolü vardır. Ayrıca sistemik metabolik fonksiyonlarda rol alan eritropoetin, renin, kinin gibi hormonların yapıldığı yer olarak önem taşır [Vural, 1996].

Böbrek fonksiyonunda rol alan en küçük birim nefrondur. Nefronun fonksiyonlarından bazıları:

- 1) Atık ve fazla maddelerin tubulus hücrelerinden geçerek atılmasını sağlar
- 2) Reabsorbe edilmiş ve sentezi yapılmış maddeleri sistemik dolaşıma verir
- 3) Oksijen ve metabolik ürünleri nefrona dağıtır.

Bu fonksiyonlar nefrotoksinler olarak da bilinen böbrek zehirlerinden etkilenebilir. Nefrondaki kapiller yatak (glomerulus), oldukça geçirgen bir kapillerdir ve plazmadaki maddelerin selektif olarak süzülmesini sağlar (glomerüler filtrasyon). Glomeruler filtrasyon idrar oluşumunun ilk kademesidir. 70-100 °A çapındaki glomerüler gözeneklerden hidrostatik basınçla plazma süzülür. Normal olarak 70 kg bir insanda; 1 dakikada 125-180ml, glomerüler filtrasyon olur. Plazmada bulunan yeteri derecede küçük serbest moleküller, glomerül gözeneklerinden filtrata geçer. Nefronun tubulus kısmı, filtratın önemli bir kısmını (su ve tuzların %98-99'unu) reabsorbe eder (tubuler reabsorbsiyon). Böylece organizmanın normal fizyolojik mekanizması için gerekli glukoz, proteinler, belirli katyonlar, amino asitler ve diğer birçok organik asitler tekrar aktif olarak absorbe (reabsorbe) olurlar. Su, klorür, sodyum ve potasyum katyonlarının aktif transportu ile sağlanan osmotik ve

elektrokimyasal farklılık etkisi ile pasif yolla reabsorbe olurlar. Ksenobiyotiklerin reabsorbsiyonu aynı mekanizma ile olur. Lipofilik bileşikler, hücre duvarlarını polar maddelere göre daha kolay geçerler. Bu nedenle de lipofil bileşiklerin böbrekle atılımları daha az oranda olmaktadır. Tubulusler, özellikle proksimal tubulus maddeleri aktif olarak idrara verir (tubuler sekresyon), organik asitler (glukuronat ve sulfat konjugatları dahil), hidrojen ve potasyum iyonları bu yolla elimine olurlar. Tubulusler ayrıca amonyak ve glukoz sentezinde, vitamin D aktivasyonunda rol oynarlar [Vural, 1996].

Kimyasal maddeler, böbrekte biyokimyasal özelliklerine bağlı olarak hücre ölümüne ve böylece nekroza neden olabilirler. Bu toksisite, böbrek fonksiyonunda ufak bir değişikliğe yol açabilir; glukozüri, aminoasitüri gibi veya böbrek yetmezliği gibi daha ciddi etkili olabilir, böylece anüri görülür, kanda üre azotu yükselir. Toksik maddenin yapısına, etki şekline ve maruz kalmaya göre bu değişimler, reversibl, devamlı veya öldürücü olabilir [Vural, 1996].

Böbrek fonksiyonundaki bozukluklar böbrek fonksiyon testleri ile anlaşılabilir. Böylece kimyasal maddelerin böbrek üzerindeki etkileri de anlaşılabilir. Bu testler arasında kan üre azotu, plazma kreatinin düzeyinin ölçülmesi sayılabilir. Kimyasal bir maddenin böbrek üzerine etkisi deney hayvanına verilerek, yukarıdaki testlerin yapılması ile araştırılır. Ayrıca deney hayvanlarının öldürülmesinden sonra, böbreklerin histopatolojik incelenmesi ile yapısal toksisite olup olmadığı incelenir. Bazı maddeler böbreği doğrudan etkileyerek renal fonksiyonları bozarlar. Bazıları ise kan basıncı ve kan hacmindeki değişimler veya hormonal etkiler, tahrip edici sistemik etkiler nedeni ile böbrekleri etkilerler [Vural, 1996].

Böbreklerin pek çok görevi vardır. Bunlar:

- Su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi
- Vücut sıvılarının osmolalitesinin ve elektrolit yoğunluğunun düzenlenmesi
- Asit baz dengesinin düzenlenmesi
- Yabancı maddelerin ve metabolik artıkların atılması

- Kan basıncının düzenlenmesi
- Hormonların salgılanması
- Glukoneogenez

olarak sıralanabilir [Guyton ve Hall, 1996].

Aminoasit deaminasyonu ile ortaya çıkan amonyağın kanda toksik düzeylere ulaşması karaciğerde üreye dönüşümü ile engellenmektedir. Kandaki üre, kan üre azotu (BUN) olarak tanımlanmaktadır. Karaciğerde fazla amino asit metabolize edildiğinde üre oluşumu ve BUN düzeyleri artmaktadır. Bu durum yüksek proteinli diyet alımında, doku yıkımında ve azalmış protein sentezinde ortaya çıkabilmektedir [Ganong, 1999].

Protein metabolizmasının yıkım ürünleri kanda biriktiği zaman üremi olarak bilinen sendrom gelişir. Kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeyleri yüksektir ve bu maddelerin kan düzeyleri üreminin şiddetinin göstergesi olarak kullanılır. Üre ve kreatininin kanda birikmesinden ziyade diğer toksik maddelerin organik asit ve fenollerin birikmeleri üreminin belirtilerini oluşturur [Ganong, 1999].

Kreatinin iskelet kasında kreatinden enzimatik dehidrasyon ile oluşmaktadır. Normal kişilerde serum kreatinin düzeyleri ve idrar ile kreatinin atılımı kas kütlesinin bir göstergesidir ve diyet değişikliklerine çok az yanıt vermektedir. Glomerullerde serbestçe filtre olan kreatinin, tübüllerde geri emilime uğramamaktadır. Son idrarda bulunan az miktardaki kreatinin tübüler sekresyondan kaynaklanmaktadır [Ganong, 1999].

Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür. Pürin bazlarının oksidasyonu ile oluşan ve plazma düzeyleri değişken olan ürik asidin miktarı erkeklerde, kadınlara oranla daha yüksektir. Tamamen filtre edilen plazma üratları proksimal tübüllerde reabsorbe olmakta ve distal tübüllerden salgılanmaktadır. İleri kronik renal yetmezlikte plazma ürik asit düzeyinde progresif bir artış görülmektedir [Onat ve ark., 2002].

Çevrede bulunan kimyasal maddelerin ve pestisitlerin böbrekler üzerine toksik etkisi ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.

Dere ve ark., yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan malathionu farelere intraperitoneal yolla enjeksiyonla 40 mg/kg dozunda uygulamışlardır. 24 saatlik süreç içerisinde böbreklerde alkalen fosfataz aktivitesinin arttığını tespit etmişlerdir. Bu artışın ise böbreğin fonksiyon bozukluğundan kaynaklandığını bildirmişlerdir [Dere ve ark., 1996].

Rahman ve Siddiqui, bir pestisit olan vepacide'yi ratlara 80, 160 ve 320 mg/kg dozunda 90 gün uygulamışlardır ve böbreklerde asit fosfataz ve alkalın fosfataz aktivitelerinin arttığını tespit etmişlerdir. Enzim aktivitelerinin artmasının plazma membranın geçirgenliğinin artmasından kaynaklandığını ve bu enzimlerin sentezinin kimyasal strese karşı adaptif bir cevap olarak artmış olabileceğini öne sürmüşlerdir [Rahman ve Siddiqui, 2004].

Tos-Luty ve ark., yaptıkları çalışmada ise organofosfatlı bir insektisit olan malathion 1/100 ve 1/50 LD₅₀ dozlarında dermal ve oral yolla 28 günlük maruziyet sonucu ratların çeşitli dokularında meydana gelen histopatolojik değişiklikleri incelemişlerdir. Böbreklerde proksimal tübüller arasında infiltrasyon, renal tübüllerdeki hücrelerde dejenerasyon tespit etmişlerdir. Proksimal tübüllerdeki hücrelerdeki otofajik vakuol sayısında artış ve mitokondrilerde şişme tespit etmişlerdir. Ayrıca kalp, karaciğer ve akciğerlerde de hücrelerde dejenerasyon meydana geldiğini gözlemlemişlerdir [Tos-Luty ve ark., 2003].

Sulak ve ark., organofosforlu bir insektisit olan methidathion'u 4 hafta boyunca erkek sıçanlara uygulamışlar ve methidathionun AChE aktivitesinin azalmasına ve MDA seviyesinin artmasına aynı zamanda yapılan mikroskopik incelemelerde böbrek hasarına sebep olduğunu tespit etmişlerdir. Böbreklerde tübüllerdeki epitel hücrelerinde dejenerasyon, fokal tübüler nekroz, fibrozis ve infiltrasyon meydana gelmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda methidathionun sebep olduğu hasar üzerine

vitamin E ve vitamin C kombinasyonunun etkisi incelenmiş ve vitamin E ve vitamin C kombinasyonunun kısmen hasarı azalttığı ifade edilmiştir [Sulak ve ark., 2005].

Atessahin ve ark., yaptıkları bir çalışmada ratlarda cisplatin uygulamasının plazmada glomerular filtrasyon oranında azalmayla birlikte üre ve kreatinininde artışa yol açtığını belirtmişlerdir. Cisplatin artan vasküler direnç ve proksimal tübüllerdeki histolojik hasarla ilişkili olarak renal hasar oluşturmuştur [Atessahin ve ark., 2005].

Chander ve Chopra, resveratrol uygulanan ratlarda serum kreatinin ve kan üre nitrojeninde (BUN) artış gözlerken, kreatinin klerensinde düşüş gözlemişlerdir. Aynı araştırmacılar akut renal bozukluğun renal iskemiye yol açtığını ve renal damarlarda daralmaya neden olarak, tübüler hasar, tübüler hücre nekrozu ve glomerular filtrasyon oranında azalmaya yol açtığını belirtmişlerdir. Ayrıca akut renal hasarın göstergelerinin kreatinin klerensinde azalma ve kan üre nitrojeninde artış olduğunu belirtmişlerdir [Chander ve Chopra, 2006].

Mohssen, organofosfatlı bir insektisit olan thimetle yaptığı bir çalışmada 4 hafta sonunda ratlarda serumdaki kreatinin seviyesinde artış tespit etmiştir. Bu artışın böbrekte fonksiyon bozukluğunun ve tübüler hasarın göstergesi olduğunu ve kreatinin salgılanmasının glomerular filtrasyonda ve tübüler sekresyondaki artışla ilişkili olduğunu bildirmiştir [Mohssen, 2001].

Borges ve ark., yaptıkları çalışmada plazma kreatinin ve üre değerinin difenil ditellurid maruziyeti sonucu arttığını göstermişlerdir. Bu değerlerin de renal toksisitenin göstergesi olduğunu belirtmişlerdir [Borges ve ark., 2007].

Yousef ve ark., tarımsal alanda sık kullanılan bir piretroit olan deltamethrinin plazmadaki üre ve kreatinin derecelerinde artışa sebep olduğunu, kreatinin klerensini ise azalttığını belirtmişlerdir. Düşük klerens değeri, böbreklerde kandan ve idrardan gelen atık ürünlerin azalmasından dolayı olduğunu göstermektedir. Klerens değerindeki azalmadan dolayı kandaki kreatinin ve üre nitrojeninde artış olmuştur.

Anormal yükselmiş kan kreatinini böbrek fonksiyonlarının bozulduğunun bir göstergesidir [Yousef ve ark., 2006].

Yeh ve ark., iki ay boyunca ratlara taurin uygulamışlardır ve kan üre nitrojeni ile kreatininde artış tespit etmişlerdir. Artan kan üre nitrojeni ve kreatininin böbrek fonksiyonlarının belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir [Yeh ve ark., 2008].

Şener ve ark., yaptıkları bir çalışmada acetaminopen uygulanan grupta BUN ve serum kreatininin seviyesinde artış görürken, vitamin E ön muamelesi uygulanan grupta azalma tespit etmişlerdir [Şener ve ark., 2003].

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

Kalender ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan methyl parathionla 7 hafta boyunca yaptıkları bir çalışmada ratların vücut ağırlığı, böbrek ağırlığı ve nisbi böbrek ağırlıklarında kontrole kıyasla anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir [Kalender ve ark., 2007].

Uzunhisarcıklı ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan methyl parathionla 7 hafta boyunca yaptıkları çalışmada methyl parathion ve vitamin C+E+methyl parathion uygulanan ratların vücut ağırlığı ve testis ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlemişlerdir [Uzunhisarcıklı ve ark., 2007].

Dwivedi ve ark., organofosfatlı bir pestisit olan quinalphosu farklı dozlarda 60 gün boyunca ratlara oral yol ile uygulamışlar ve yüksek dozlarda hayvanların vücut ağırlığı kazanımında ve karaciğer ağırlıklarında azalma belirlemişlerdir [Dwivedi ve ark., 1998].

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 [Farak ve ark., 2000].

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

Tamura ve ark., organofosfatlı bir pestisit olan fenitrothionu farklı dozlarda oral yoldan sıçanlara vermişler ve fenitrothion uygulanan sıçanlarda vücut ağırlığı kazanımında kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azalma tespit etmişlerdir [Tamura ve ark., 2001].

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

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

Malathion, [O,O-dimethyl-S-(1,2-dicarbethoxy-ethyl) phosphorodithioate] dünya genelinde genel sağlık programlarında başlıca arthropodların kontrolünde, hayvan ektoparazitlerinde, insan saç ve vücut yüzeyinde, hububatların depolandığı alanlarda böceklerden korumak amacıyla kullanılan ve düşük memeli toksisitesi gösteren organofosfatlı bir insektisittir [Maroni ve ark., 2000].

Malathion, suda çözünme derecesi oda ısısında 145 ppm olan açık kehribar renkli bir sıvıdır. Petrol yağlarında sınırlı olarak çözülmekle beraber birçok organik çözücüde çözünebilir. Genel olarak fitotoksik değildir. Ancak sera şartlarında salatalık, çalı fasülyesi ve kabağa zararlı olabilir. Tarımda ve bahçecilikte geniş bir kullanma sahası vardır. Ayrıca sivrisineklerin, sineklerin, ev haşerelerinin, hayvan dış parazitlerinin ve insan bitinin kontrolünde halen kullanılmaktadır [Dere ve ark., 1996].

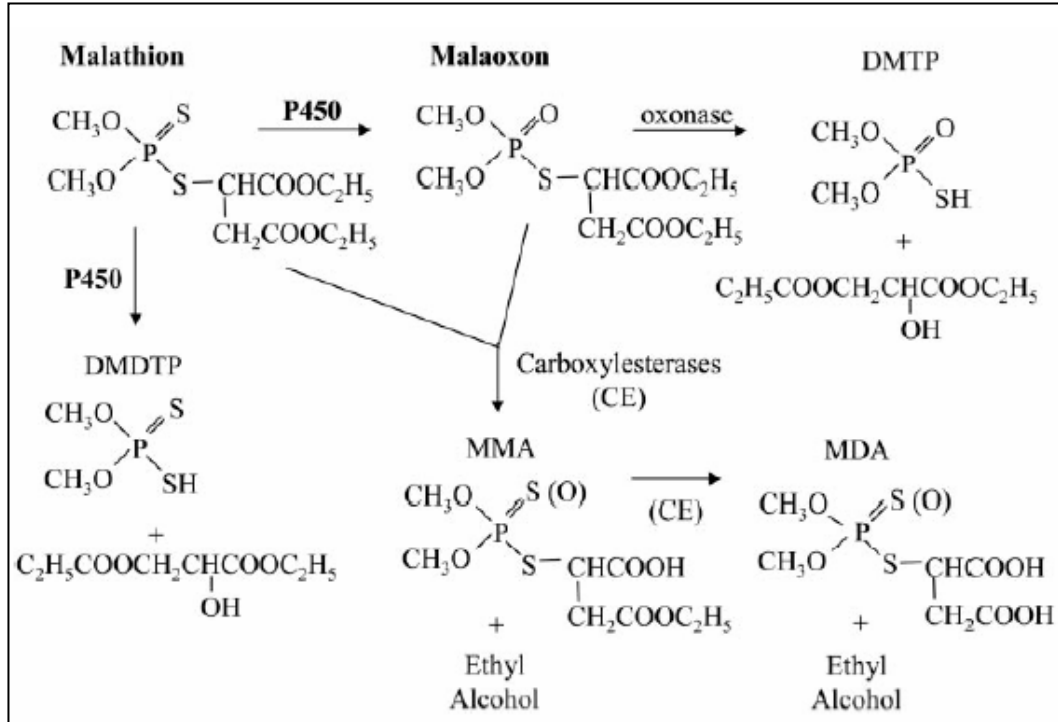
Organofosfatlı bileşik olan malathion genelde böcek öldürücü olarak ve akar öldürücü olarak tarımda, veterinerlikte, tıbbi ve genel sağlık uygulamalarında kullanılmaktadır [Hazarika ve ark., 2003].

Malathion buharlaşarak veya direk temas ederek böcekleri öldürür. Düşük memeli toksisitesi gösterdiği için halk arasında tercih edilmektedir [Jadhav ve ark., 1992]. Malathionun kullanımı düşük toksik etkisinden dolayı ve organoklorlu pestisitlerle karşılaştırıldığında artmıştır [Pournourmohammadi ve ark., 2005].

Malathionun karaciğerde sitokrom P450 enzimleriyle katalizlenmesi sonucu toksik metaboliti olan malaoxon formu ve detoksikasyon ürünü olarak dimethylthiophosphate (DMTP) oluşur (Şekil 1.1) [Buratti ve ark., 2005].

Malathionun yaygın kullanımı bir takım akut ve kronik insan zehirlenme durumlarını içerir. Organofosfatlı bileşikler öncelikle memelilerde asetilkolin esterazı inhibe ederek toksisite gösterirler, asetilkolinin birikimine yol açarlar ve kolinerjik muskarinik ve nikotinik reseptörlerin aktivasyonuna yol açarak etkilerini gösterirler [Hazarika ve ark., 2003].

Buna ilaveten malathion karaciğerde hızlı biyotransformasyona uğramaktadır. Bu yüzden, karaciğer malathion toksisitesinde enzimlerle alakalı glukoz dengesi ve üretiminde en önemli organdır [Yang ve ark., 2000].



Şekil1.1. Malathion'un biyoaktivasyon yolları [Buratti ve ark.,2005]

İnsanların malathiona maruz kalması sonucu oluşan toksik belirtiler solunum problemleri, baş ağrısı, mide bulantısı ve baş dönmesidir, yüksek oranda maruziyet ölümcül zehirlenmelere de yol açabilmektedir [WHO, 1977]. Malathion kolinesteraz enzimlerini inhibe ederek sinir sisteminde hasara yol açmaktadır.

Cabello ve ark., yaptıkları çalışmada eserin, parathion ve malathionun ratların meme bezinde kötü huylu dönüşümü uyarıp uyarmadığını ve bu tarz dönüşümlerde kolinerjik aktivasyonun artışı belirlemeye çalışmışlardır. Sonuç olarak malathion ratların meme bezinde terminal sonlanmalarda hücre artışına sebep olmuştur ve yaklaşık olarak 28 ay sonra % 24'e varan oranlarda kanser oluşumu gözlenmiştir. Aynı zamanda serum asetilkolinesteraz aktivitesi eserin, paratiyon ve malathion uygulanan gruplarda kontrole kıyasla azalmıştır. Bu sonuçlar organofosfatlı pestisitlerin meme bezi hücrelerinin epitelinde karsinogenik ilerlemeye sebep olacak değişikliğe sebep olduğunu ve kolinerjik uyarımda artışa sebep olarak sinir sisteminde değişime sebep olduğunu göstermiştir [Cabello ve ark., 2001].

Asini ve ark., yaptıkları bir çalışmada malathionun ratlara akut ve tekrarlı uygulanması sonucu ratlarda sinirsel ve depresif davranışlara neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda biyokimyasal analizler sonucu kolinesteraz aktivitesinde azalma tespit etmişlerdir [Asini ve ark., 2005].

Akhgari ve ark., yaptıkları bir çalışmada malathionun erkek wistar ratlarda subkronik maruziyetini değerlendirmişler ve oksidatif stres oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada malathion 4 hafta boyunca uygulanmış ve karaciğer CAT, SOD aktiviteleri ile kandaki MDA'nın arttığını gözlemlemişlerdir. Bununla birlikte, asetilkolinesteraz (AChE) ve kolinesteraz (ChE) aktivitelerinin azaldığını gözlemlemişlerdir [Akhgari ve ark., 2003].

Silva ve ark., malathion maruziyetinin farelerde anne sütü aracılığıyla asetilkolinesteraz aktivitesi üzerine etkisini ve oksidatif stresle ilişkili parametreleri nasıl etkilediğini araştırmışlardır. Düşük dozda (20 mg/kg) maruziyetin bile emzirilme dönemindeki yavruların asetilkolinesteraz enzimlerinde inhibisyona neden olduğunu, annede ise daha yüksek dozda (200 mg/kg) malathionun AChE inhibisyonuna neden olduğunu göstermişlerdir. Oksidatif stresle ilişkili parametrelerde ise bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu sonuçlar malathionun anne sütü aracılığıyla yeni doğan canlıda AChE inhibisyonuna neden olduğunu göstermiştir [Silva ve ark., 2006].

Rezg ve ark., yaptıkları bir çalışmada malathionun ratlarda subkronik maruziyetinin metabolik parametreler üzerine etkisini araştırmışlardır. Plazmada AChE aktivitesinde azalma, hemoglobin konsantrasyonunda artma görülürken, hemotokrit içeriğinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Malathion zehirlenmesi önemli oranda karaciğer proteinlerini ve karaciğer glukoneogenezi ile ilgili olan lipid içeriğini azaltmıştır [Rezg ve ark., 2007].

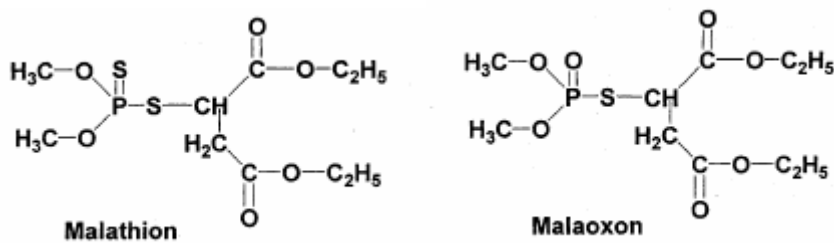
Aynı araştırmacılar yaptıkları başka bir çalışmada yine malathionun ratlara subkronik maruziyeti sonucu native PAGE kullanılarak karaciğerlerindeki glikojen fosforilaz (GP) ve heksokinaz (HK) aktivitelerini analiz etmişlerdir. Malathion GP aktivitesini

%50 düşürmüştür, HK aktivitesini ise %10 arttırmıştır. Ayrıca malathion uygulanmış ratlarda, karaciğer glikojen oranında artış ile hepatomegali kaydedilmiştir [Rezg., 2006].

Pournourmohammadia ve ark., besin yoluyla verilen çeşitli dozlardaki malathionun ratlarda iskelet kasında meydana getirdiği etkileri belirlemiş ve glikojen fosforilaz (GP), hekzokinaz (HK) ve fosfofruktokinaz-1 (PFK) enzimlerinin aktiviteleri ile kandaki glukoz ve insülin değerleri ölçmüşlerdir. Sonuçta bu değerlerde kontrole göre yükselme belirlenmiştir. Organofosfatların özellikle malathionun yaygın olarak kullanılmasının, insan ve hayvanlarda kas bozulmasına sebep olduğu durumları bildirilmiştir [Pournourmohammadia ve ark., 2005].

Abdollahi ve ark., malathionun subkronik maruziyetinin ratlarda in vivo olarak plazmadaki glukoz ve glukoneogenezde rol oynayan hepatik enzimler üzerine olan etkisini araştırılmışlardır. Sonuç olarak malathion kanda glukoz yükselmesine ve karaciğer enzimlerinde artışa neden olmuştur [Abdollahi ve ark., 2004a].

Blasiak ve ark., malathionun metabolitleri olan malaokson ve izomalathionun DNA hasarına yol açtığını böylece genotoksik olduğunu göstermişlerdir. Malathionun olası genotoksisitesinin biyotransformasyonu sonucu başlıca metaboliti olan malaxson veya izomeri olan isomalathiona dönüşmesiyle oluştuğunu belirtmişlerdir (Şekil 1.2). [Blasiak ve ark., 1999].



Şekil 1.2. Malathion ve malaokson'un kimyasal yapısı [Abu-Qare ve Abou-Donia, 2001b]. (O,O-dimethyl-S-(1,2-carbethoxyethyl) phosphorodithioate)
(O,O-dimethyl-S-(1,2-carbethoxyethyl) phosphorothioate)

Pournourmohammadi ve ark., in vitro ve in vivo olarak malathionun rat pankreas adacıklarından insülin salgılanması üzerine etkisini araştırmışlardır. Malathionun langerhans adalarında meydana getirdiği mitokondriyal fonksiyon bozukluğu aracılığıyla plazmadaki glukoz ve insülin konsantrasyonlarını arttırdığını, eritrositlerdeki asetilkolinesteraz aktivitesini ise düşürdüğünü tespit etmişlerdir [Pournourmohammadi ve ark., 2007].

Hazarika ve ark., ratlarda malathionun karışık fonksiyonlu oksidazları inhibe ederek, anilofosun toksisitesini değiştirip değiştirmediği, kan, beyin ve karaciğerde biyokimyasal verilere bakılarak araştırmışlardır. Malathion anilofosun kanda, beyinde ve karaciğerde antiasetilkolinesteraz faaliyetini değiştirmemiştir. Eritrositlerde, beyinde ve karaciğerde lipid peroksidasyonu anilofos ya da malathion ve bunların kombinasyonlarının uygulandığı gruplarda artmıştır. Malathion karaciğer ve kanda bulunan glutatyon (GSH) miktarında düşüşe sebep olmuştur. Glutatyon-S-transferaz aktivitesi malathion ve anilofosla, malathionun uygulandığı ratların karaciğerinde azalmıştır [Hazarika ve ark., 2003].

Dere ve ark., yaptıkları çalışmada malathion'un karaciğer, böbrek ve ince bağırsak alkalen fosfataz aktivitesi üzerine etkisini incelemişlerdir. Malathion'un böbrek alkalen fosfataz aktivitesini arttırıp, karaciğer ve ince bağırsak alkalen fosfataz aktivitesini azalttığını tespit etmişlerdir [Dere ve ark., 1996].

Possamai ve ark., malathionun ratlarda oluşturduğu oksidatif hasarı değerlendirmişlerdir. Malathion 25, 50, 100 ve 150 mg dozlarında intraperitoneal olarak akut ve subkronik olarak uygulanmıştır. Sonuçlar gösteriyor ki akut muameleden sonra oksidatif hasara en duyarlı olan böbrekler, akciğer ve diyaframken, subkronik muameleden sonra karaciğer ve serum olmuştur [Possamai ve ark., 2007].

Abdollahi ve ark., malathionun ratlara subkronik maruziyetinin tükürük ve plazmadaki kolinesteraz düzeyi ve oksidatif stres üzerine etkilerini araştırmışlardır. Malathionun 100 ppm, 500 ppm ve 1500 ppm lik dozları tükürükteki ChE

aktivitesini sırasıyla % 73, % 75 ve % 78 baskılanmıştır. Aynı dozlar plazma anti oksidan gücünü kontrole kıyasla sırasıyla %33, %59 ve % 118 arttırırken, tükürükteki antioksidan gücünde bir değişiklik gözlenmemiştir. Malathionun 100 ppm, 500 ppm ve 1500 ppm'lik dozları plazmadaki tiobarbitürik asit (TBARS) derecesini sırasıyla %61, % 69 ve % 63'e çıkartmıştır. Malathionun 500 ppm ve 1500 ppm lik dozları tükürükteki TBARS seviyesini kontrole kıyasla sırasıyla %19 ve %22'ye yükseltmiştir. Malathion (100 ppm) tükürükteki TBARS derecesinde değişiklik oluşturmamıştır [Abdollahi ve ark., 2004b].

John ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ratlar düşük dozda dimethoate ve/veya malathion (0.01% LD50) muamelesinden önce oral olarak vitamin E (250 mg/kg vücut ağırlığı, 6 hafta boyunca haftada 2 kez) ile muamele edilmişlerdir. Sonuçlar gösteriyor ki bu insektisitler ile muamele eritrositlerde lipid peroksidasyonunu (LPO) arttırmıştır, bununla birlikte vitamin E'nin insektisitlerden önce muamelesi eritrositlerdeki lipid peroksidasyonunu azaltmıştır. Dimethoate ve/veya malathionla muamele edilen ratların eritrositlerinde superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) ve total-SH aktivitelerindeki artış, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında artan oksidatif strese yanıt olarak görülmüştür. Organofosfatlı insektisitlerden önce vitamin E ile muamele edilen hayvanlarda bu parametrelerin direk insektisitle muamele edilen gruplara kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür yani vitamin E organofosfatların uyardığı oksidatif strese karşı koruyucu olmuştur [John ve ark., 2001].

Bosco ve ark., bir memeli türü olan *Octodon degus* böbreğine malathionun kronik maruziyetini çalışmışlardır. Bu çalışma sonucunda *Octodon degus*'a malathionun düşük dozunda kronik maruziyeti morfolojik ve fonksiyonel renal hasarı oluşturmuştur. Böbreklerde tübüler hücrelerde hipertrofi ve hiperplaziyle sonuçlanan histolojik hasar gözlenmiştir [Bosco ve ark., 1997].

Giri ve ark., malathionu oral yoldan 2,5, 5, 10mg/kg olmak üzere 3 dozda albino farelere uygulamışlardır. Kromozom aberasyonlarının ve sperm anormalliklerinin

sıklığında artma ve sperm baş morfolojisinde anormallikler gözlemişlerdir [Giri ve ark., 2002].

Cabello ve ark., malathionun, insan meme karsinoma MCF-7 hücre kültüründe, hücre canlılığı, aktin hücre iskeleti, hücre adezyon molekülleri E kaderin/beta katenin ve Rho ve Rac1 GTPaz üzerine etkisi araştırmışlardır. Malathionun hücre ölümünü uyardığını tespit etmişlerdir [Cabello ve ark., 2003].

Timur ve ark., yaptıkları bir çalışmada yeni doğan sıçanların farklı organlarındaki protein seviyesi, GST ve AChE aktiviteleri üzerine organofosforlu bir pestisit olan Malathionun in vivo etkilerini değerlendirmişlerdir. Malathionla muamele edilen yetişkin dişi sıçanlarda karaciğer GST aktivitesi yaklaşık 2 kat artarken, AChE aktivitesi kontrole göre % 20'den daha fazla azalmıştır. Benzer şekilde, yeni doğan sıçanlarda karaciğer ve kalp GST aktiviteleri yaklaşık 2 kat artmıştır, fakat beyin GST aktivitesinde bir azalma gözlenmiştir. Karaciğer, beyin, böbrek ve akciğer AChE aktivitelerinde de kontrole karşılaştırıldığında önemli derecede azalma gözlenmiştir [Timur ve ark., 2003].

Bu tezin amacı organofosfatlı bir insektisit olan malathionun sıçan böbreğinde sebep olabileceği patolojik değişiklikleri incelemek, kandaki üre, ürik asit ve kreatinin miktarlarındaki farklılıkları belirlemek ve malathionun sebep olduğu nefrotoksisite üzerine vitamin C ve vitamin E'nin koruyucu rolünü araştırmaktır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvanlar

Deneylelerimizde Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden (GÜDAM) temin edilen 300–320 gr ağırlığındaki erkek Wistar ratlar kullanılmıştır. Ratlar uygulama yapılmadan 10 gün önce karantina altına alınmıştır. Ratlar özel kafesler içerisinde bakılarak, standart laboratuvar diyeti ve su ile beslenmişlerdir. Ratlara 18- 22 °C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık fotoperiyodu uygulanmıştır. Ratlar her kafeste 6 hayvan bulunacak şekilde yerleştirilmişlerdir.

2.2. Kimyasallar

% 99 saflıkta organofosfatlı bir insektisit olan Malathion Ankara Zirai Mücadele Merkezi'nden temin edilmiştir.

Vitamin E (DL- α - tokoferol) (Merck) ve vitamin C (L-askorbik asit) (Carlo Erba) Dizdärer Firmasından temin edilmiştir.

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Ratlar kontrol grubu (n=6) ve uygulama grubu (n=18) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Uygulama grubu da kendi içerisinde üç gruba ayrılmıştır. Bunlar:

1. Grup: Malathion uygulanan grup (n=6)
2. Grup: Vitamin C + Vitamin E uygulanan grup (n=6)
3. Grup: Malathion + Vitamin C + Vitamin E uygulanan grup (n=6)

Uygulamalar sabah saatlerinde (09.00–10.00 arasında) aç olmayan ratlara yapılmıştır. Malathion uygulaması vitamin E ve vitamin C uygulaması yapıldıktan 30 dakika sonra yapılmıştır. Deney 4 hafta sürmüş ve maddeler ratlara her gün bir defa

verilmiştir. Malathion ve vitaminlerin uygulandığı ilk gün deneyin 0. günü olarak kabul edilmiştir.

2.3.1 Kontrol Grubu

Her bir rata günlük 0,2 ml dozda mısır yağı oral gavaj yoluyla verilmiştir.

3.2. Vitamin C+ vitamin E muameleli grup

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

2.3.3. Malathion muameleli grup

Her bir rata günlük 27 mg/kg (1/50 LD₅₀) dozunda malathion mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yoluyla uygulanmıştır.

2.3.4. Vitamin C+vitamin E+malathion muameleli grup

Her bir rata günlük 200 mg /kg dozda vitamin E (DL- α -tokoferol) mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Yine her bir rata 200 mg/kg dozda vitamin C (L-askorbik asit) distile su içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Aynı ratlara günlük 27 mg/kg dozunda malathion mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yoluyla uygulanmıştır. Ratlara malathion uygulaması vitaminler uygulandıktan 30 dakika sonra yapılmıştır.

2.4. Işık Mikroskobu İncelemeleri

Böbrek dokularının ışık mikroskobu incelemeleri için, dokular Zenker fiksatifinde 24 saat tespit edilmiştir. Yıkama ve dehidrasyon işlemlerinden sonra dokular parafin bloklar haline getirilmiştir. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom (Microm) ile 5 μ kalınlığında kesitler alınmıştır. Alınan kesitler hematoksilin-eozin boyası ile

boyanmış, fotoğraf makinesi ataçmanlı mikroskopta (Olympus BX51, Tokyo, Japan) incelenmiş ve fotoğrafları çekilmiştir.

2.5. Besin Tüketimlerinin Hesaplanması

4 hafta boyunca kontrol grubu, vitamin muameleli grup, malathion muameleli grup ve malathion+vitamin muameleli gruplarının besin tüketimleri günlük olarak AND GX-600 (Japan) marka hassas terazi ile tartılmış ve rat başına düşen besin tüketim miktarları hesaplanmıştır.

2.6. Vücut ve Böbrek Ağırlıklarının Ölçülmesi

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

Deneyin 4. haftasının sonunda her bir gruptan 6 rat disekte edilerek böbrekleri komşu dokulardan temizlenerek hızlı bir şekilde alınmış ve AND GX-600 (Japan) marka hassas terazi ile tartılmıştır. Böbrek ağırlıklarında her iki böbreğin toplam ağırlığı alınmıştır.

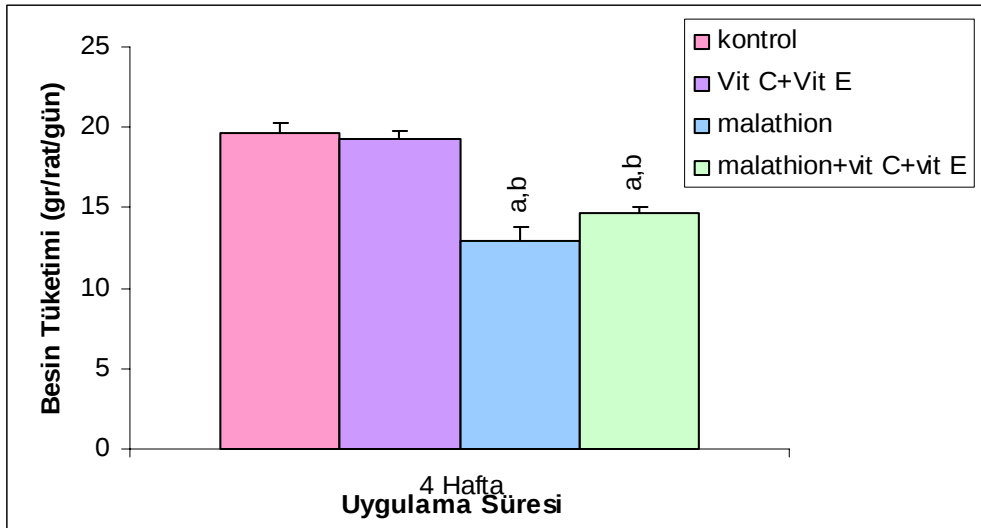
2.7. İstatistiksel Analizler

Tezde kullanılan istatistiksel veriler windows SPSS 13.0 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. Ratlarda Besin Tüketiminin Değerlendirilmesi

Deney süresi boyunca hayvanların besin tüketimi günlük olarak tartılmıştır. Ratlar besin tüketimi açısından değerlendirildiğinde kontrol grubu ($19,59 \pm 0,70$ gr/rat/gün) ve vitamin muameleli grup ($18,73 \pm 0,52$ gr/rat/gün) arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark gözlenmedi. Ancak malathion ($12,95 \pm 0,84$ gr/rat/gün) ve vitamin C+vitamin E+malathion muameleli ($14,64 \pm 0,35$ gr/rat/gün) gruplarda kontrol grubuna nazaran besin tüketiminde bir azalma gözlemlendi ($P < 0,05$), (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. 4 Hafta boyunca kontrol grubu ve muameleli grupların besin tüketimleri

3.2. Vücut ve Böbrek Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Vücut ve böbrek ağırlığı bakımından kontrol ve vitamin muameleli gruplar arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark gözlenmemiştir.

Deneyin 4. haftasının sonunda kontrol grubu ile malathion muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+malathion muameleli grup karşılaştırıldığında vücut ağırlığı ve

böbrek ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($P<0,05$) (Çizelge 3.1).

Deneyin başlangıcında kontrol grubu ratların vücut ağırlığı ile 4. hafta sonundaki kontrol grubu ratların vücut ağırlığında başlangıç ağırlığına göre %9.83'lük, vitamin C+vitamin E muameleli grupta %8.16'lık bir kazanç gözlenmiştir (Çizelge3.1). 4. hafta sonunda malathion muameleli grubun vücut ağırlığında deneyin başlangıç ağırlığına göre %26.00'lık, vitamin C+vitamin E+malathion muameleli grubun vücut ağırlığında ise %21.66'lık bir kayıp meydana gelmiştir (Çizelge3.1).

Nisbi böbrek ağırlıkları bakımından gruplar karşılaştırıldığında, 4 hafta sonunda malathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+malathion muameleli grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($P<0.05$), (Çizelge3.1).

Vücut ve böbrek ağırlığı bakımından incelendiğinde, malathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+malathion muameleli grup karşılaştırıldığında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Kontrol grubu ile uygulama gruplarının vücut ağırlıkları ve böbrek ağırlıkları

Gruplar	Vücut ağırlığı			Böbrek ağırlığı	Nisbi böbrek ağırlığı (g böbrek ağırlığı/100 g vücut ağırlığı)
	Başlangıç(g)	Final(g)	%Değişiklik		
Kontrol	318,88±5,31	328,16±2,48	9,83±4,30	2,25±0,053	0,68±0,009
Vitamin C ve E	319,33±3,20	327,83±1,94	8,16±1,60	2,22±0,056	0,67±0,005
Malathion	320,50±2,88	294,50±1,87	-26,00±1,09 ^{a,b}	1,88±0,022 ^{a,b}	0,63±0,005 ^{a,b}
Vitamin C ve E + Malathion	320,16±1,60	298,50±1,64	-21,66±0,51 ^{a,b}	1,94±0,029 ^{a,b}	0,64±0,003 ^{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.

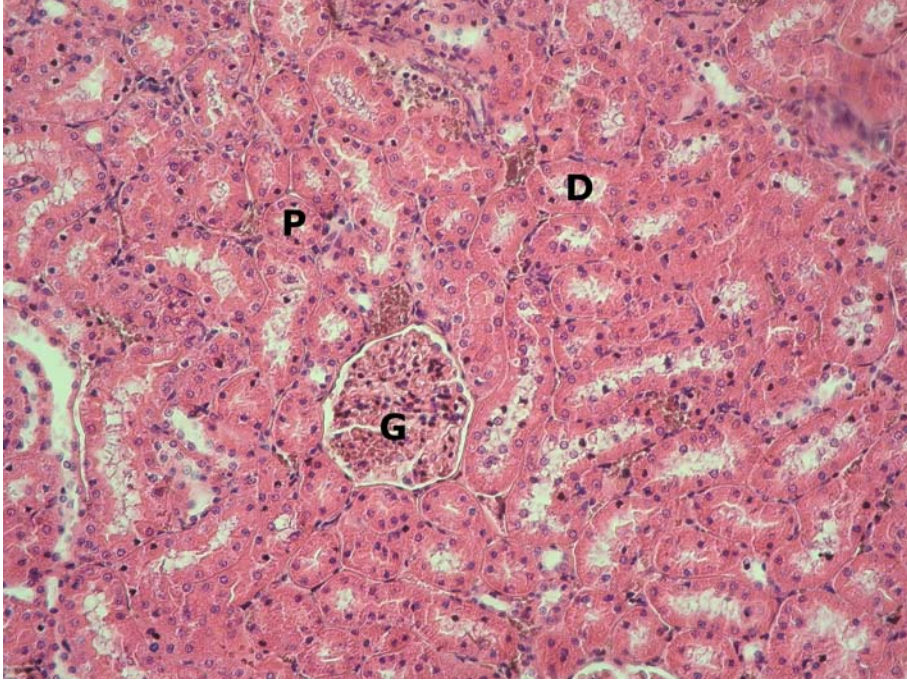
b: Vitamin C+vitamin E muameleli grup ile malathion ve vitamin C+vitamin E+ malathion muameleli grubun karşılaştırılması.

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

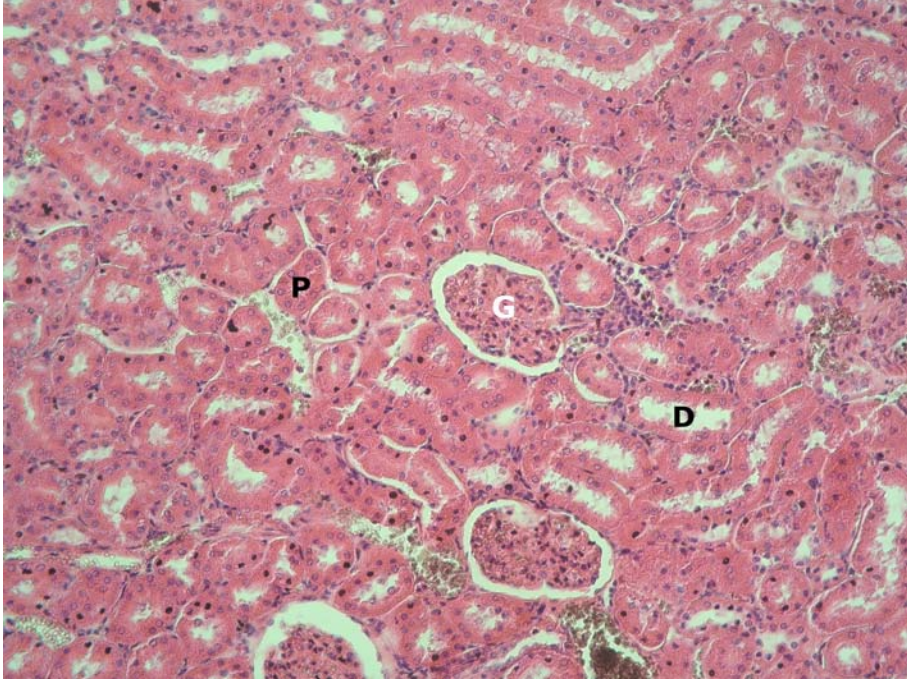
Kontrol grubu ve vitamin C+vitamin E muameleli ratların böbreklerine ait histolojik kesitlerde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Kanın süzüldüğü yer olan glomeruluslar ve Bowman kapsülü normal yapıda görülmektedir. Proksimal ve distal tübüllerde herhangi bir dejenerasyona rastlanmamıştır (Resim 3.1., Resim 3.2.).

Malathion verildikten 4 hafta sonra ratların böbreklerinde glomerular atrofi (Resim 3.3.), bazal lamina kırılmaları ve ayrılmaları (Resim 3.4.) ve hücre infiltrasyonu (Resim 3.5.) tespit edilmiştir.

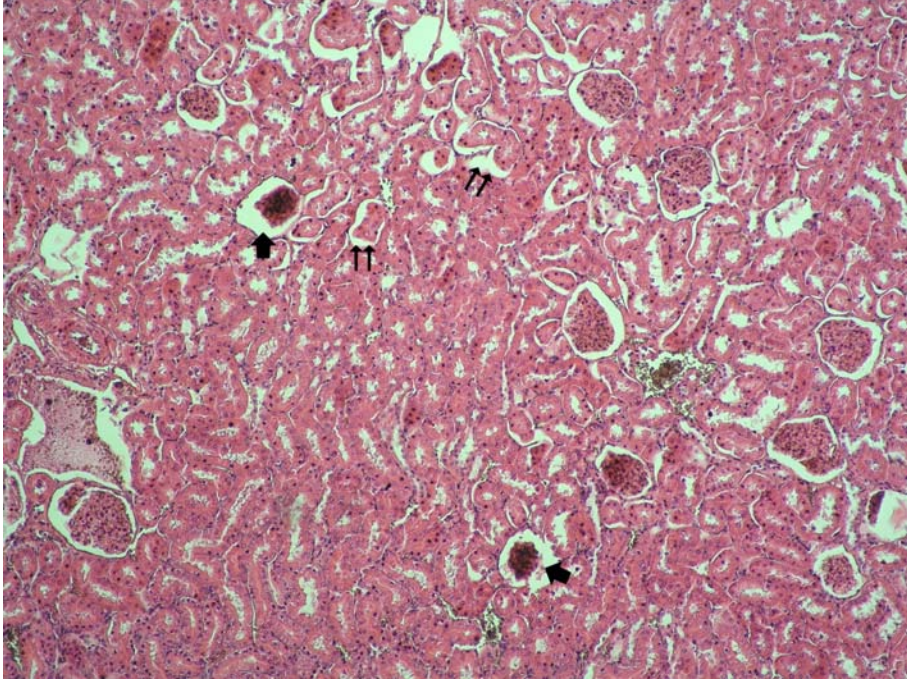
Vitamin C+vitamin E+malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbreklerindeki hücrelerde bazal laminadan ayrılma, glomerular atrofi (Resim 3.6), hücre infiltrasyonu, ve bowman kapsülünde genişleme (Resim 3.7, Resim 3.8) gözlenmiştir.



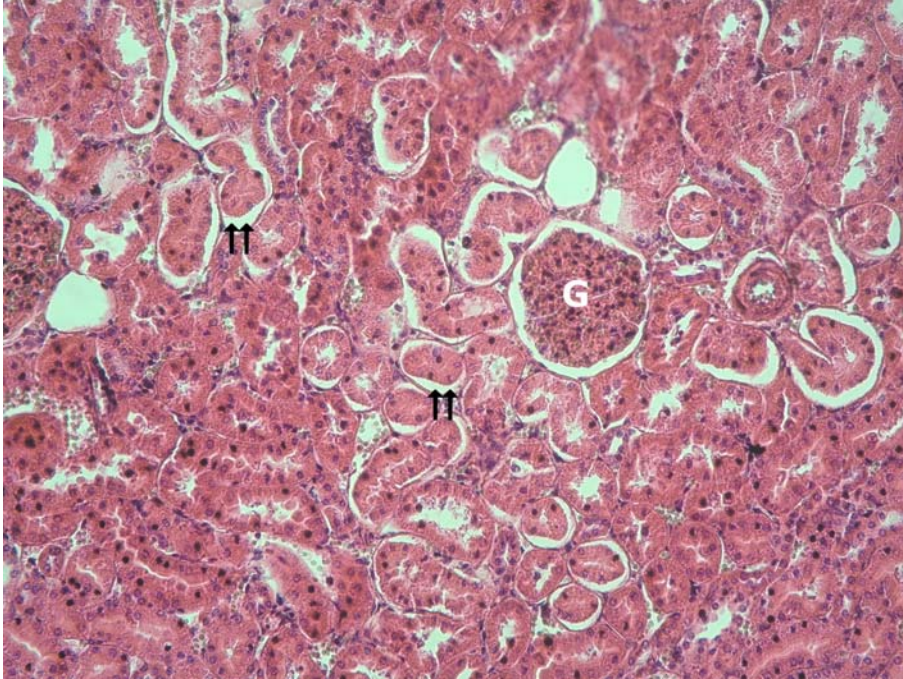
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı.
G: Glomerulus, P: Proksimal kanal, D: Distal kanal, X400



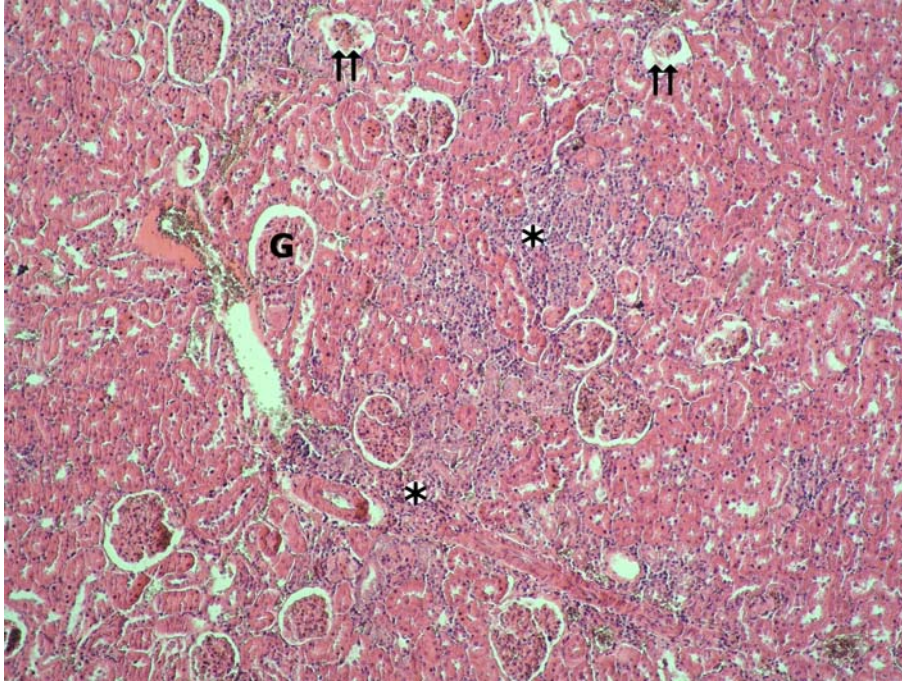
Resim 3.2. Vitamin C+vitamin E uygulanmış ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı. G:Glomerulus, P: Proksimal kanal, D: Distal kanal, X400



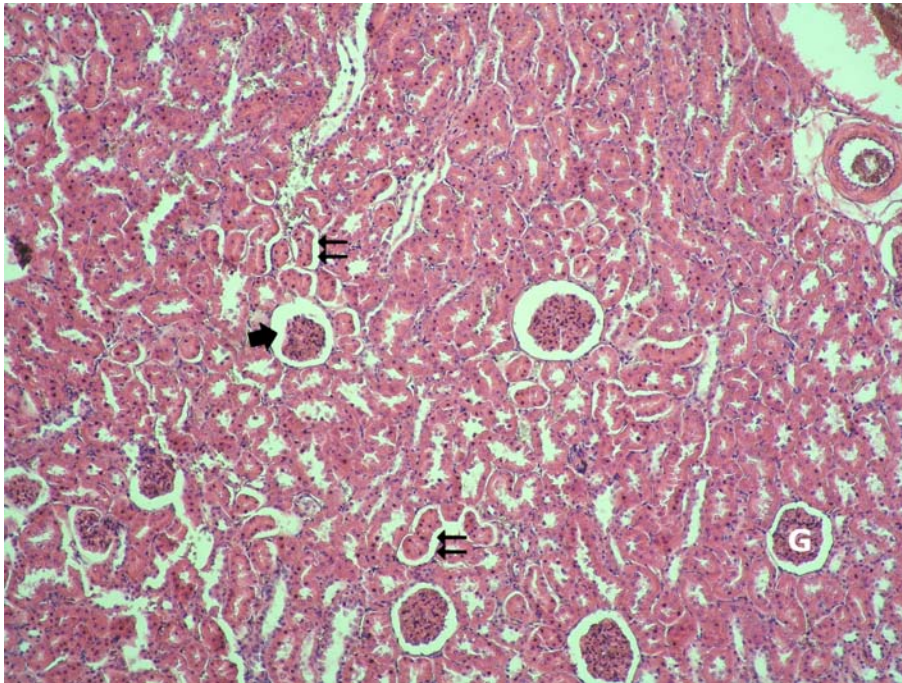
Resim 3.3. Malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda bazal laminada ayrılma ($\rightleftharpoons$) ve glomerular atrofi ($\blacktriangleright$), X200



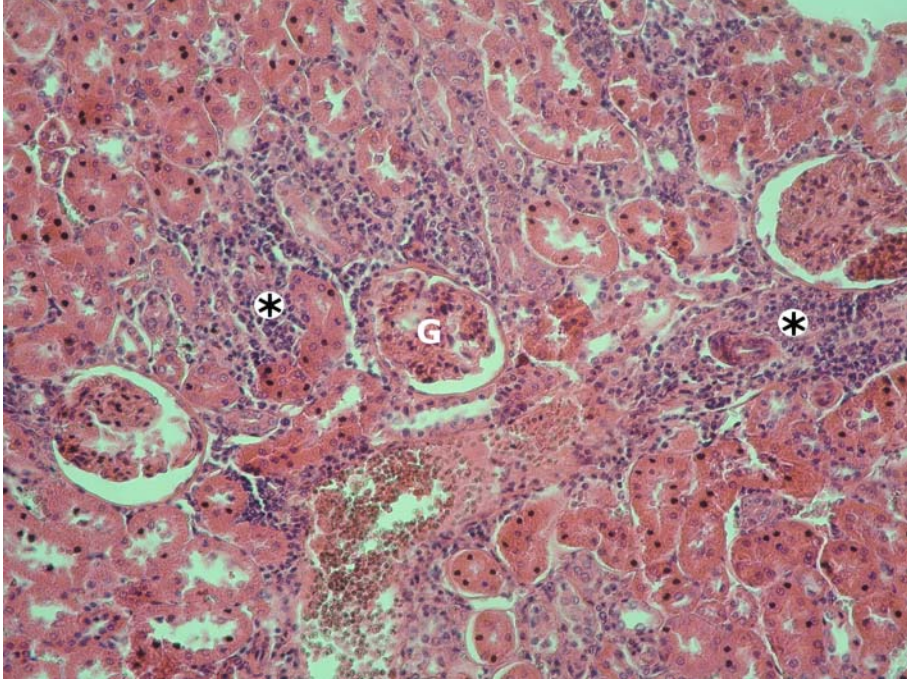
Resim 3.4. Malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda bazal laminada ayrılma ($\rightleftharpoons$). G: Glomerulus, X400



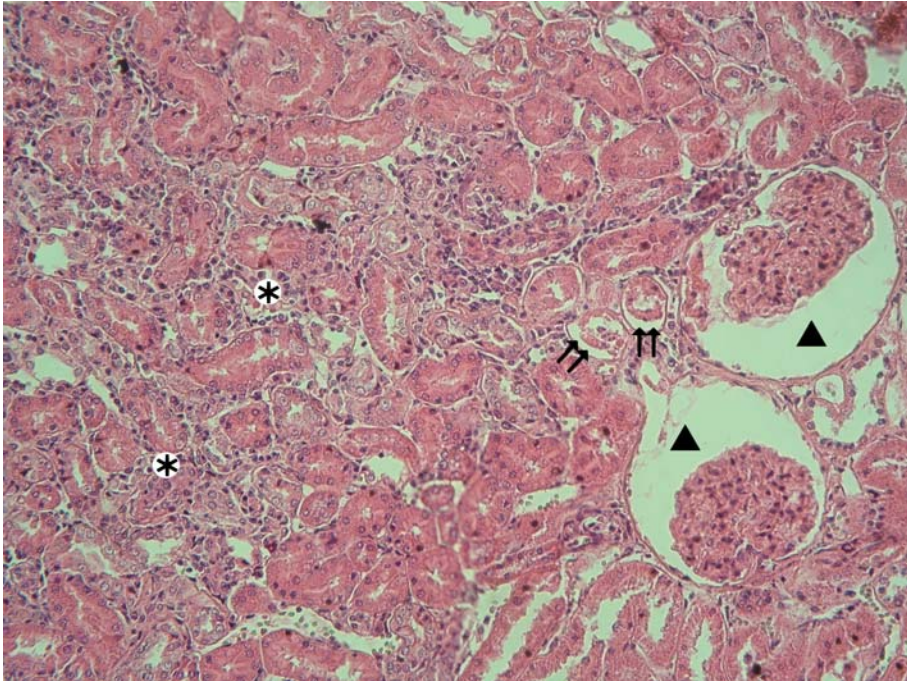
Resim 3.5. Malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda glomerular atrofi (⇔) ve mononükleer hücre infiltrasyonu (*), G:Glomerulus, X400



Resim 3.6. Vitamin C+vitamin E+malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda glomerular atrofi (➡) ve bazal laminada ayrılma (⇔), X200



Resim 3.7. Vitamin C+vitamin E+malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu (*). G: Glomerulus, X400

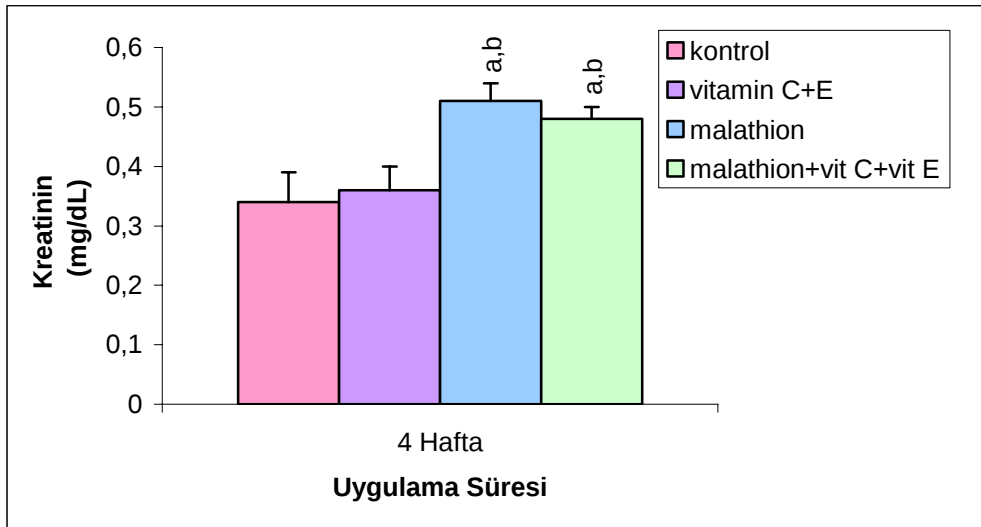


Resim 3.8. Vitamin C+vitamin E+malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu (*), Bowman kapsülünde genişleme (▲) ve tübüler dejenerasyon (⇨), X400

3.3. Biyokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi

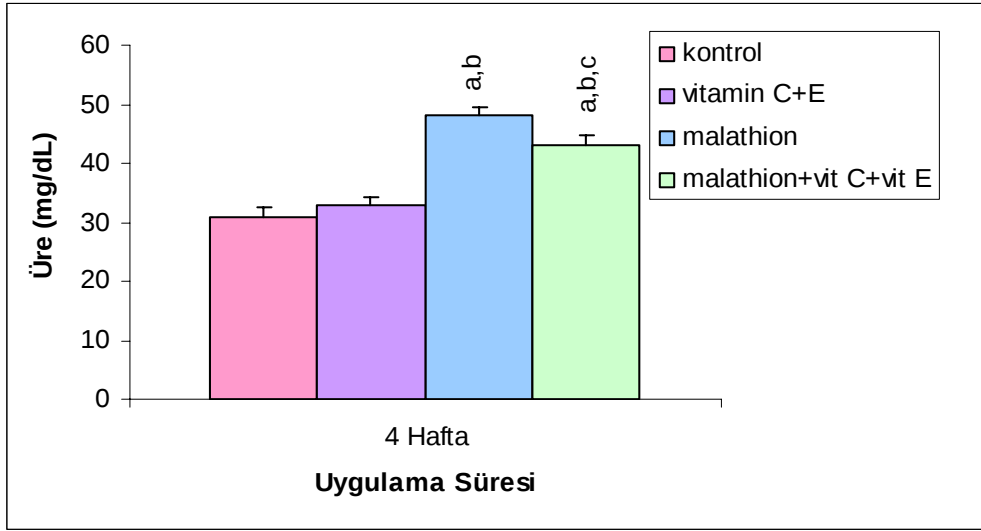
Deneyin 4. haftasının sonunda kontrol ve muameleli grupta bulunan ratların kanı alınarak üre, ürik asit ve kreatinin seviyeleri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

4. hafta sonunda vitamin C+vitamin E ile kontrol grubu arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Ancak kontrol grubu ile malathion muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+malathion muameleli grup kıyaslandığında serum kreatinin, üre ve ürik asit seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış gözlenmiştir ($p<0,05$). Malathion muameleli grupla, vitamin C+vitamin E+malathion muameleli grup karşılaştırıldığında üre miktarında bir azalma gözlenirken, ürik asit ve kreatinin seviyelerinde istatistiksel olarak bir değişiklik gözlenmemiştir.



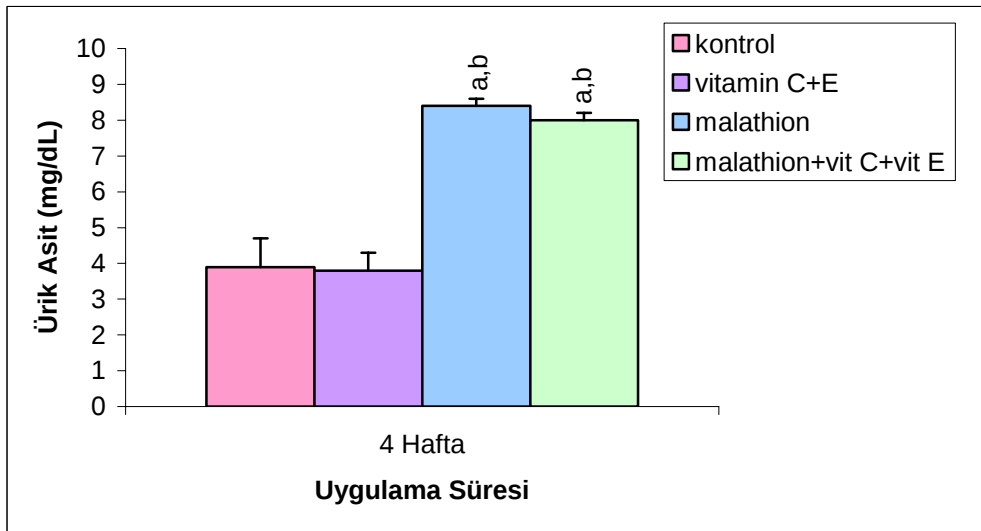
Şekil 3.2. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum kreatinin profili.

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



Şekil 3.3. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum üre profili.

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



Şekil 3.4. Kontrol grupları ve muameleli grupların serum ürik asit profili

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

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].

Malathion renksiz hafif sarı renkte, sıvı, erime noktası 2,85 °C, kaynama noktası 156-157°C olan suda çok az çözünebilen, organik çözücülerde çözünen bir maddedir. Sindirim kanalı, deri, akciğerler ve mukozalardan hızlı ve iyi emilir. Vücudu safra, idrar ve solunumla terk eder. Malathionun toksik etkisi karaciğerde metaboliti olan malaoksona çevrilerek etkinleşir [Kaya ve ark., 2002].

Malathionun oral LD₅₀ dozu erkek ratlarda 1350 mg/kg, olarak tespit edilmiştir [John ve ark., 2001]. Bu tez çalışmasında da malathion 1/50 LD₅₀ oranında erkek ratlara verilmiş ve muameleden 4 hafta sonra böbrek dokularında patolojik değişiklikler gözlenmiştir.

Organofosfatlı insektisitler deney hayvanlarında vücut ağırlığında azalmaya neden olurlar [Breckenridge ve ark., 1982; Chung ve ark., 2002; Joshi ve ark., 2003]. Bu çalışmada malathion ve vitamin C+vitamin E+malathion ile muamele yapılan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında muameleden 4 hafta sonra vücut ağırlığında ve vücut ağırlığı kazanımında azalma tespit edilmiştir. Vücut ağırlığındaki bu düşüşün besin alımına bağlı olarak meydana geldiği tahmin edilmektedir. Çünkü 4 hafta boyunca besin alımının bu gruplardaki deney hayvanlarında kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Bununla beraber dokularda meydana gelen nekroz ve atrofik yapılar da vücut ve organ ağırlığında bir azalmaya sebep olabilir.

Pestisitler memelilerde ve diğer canlı dokularında histopatolojik ve sitopatolojik değişikliklere neden olmaktadır [Tos-Luty ve ark., 2001; 2003; Sulak ve ark., 2005; Kalender ve ark., 2005]. Pestisitlerin en fazla zarar verdiği dokuların başında

karaciğer ve böbrek gelmektedir (Kalender ve ark., 2004). Çünkü pestisitlerin biyotransformasyona uğradığı yer karaciğer, genel olarak atılım yeri ise böbreklerdir. Bu nedenle bu iki dokunun diğer dokulara nazaran daha fazla zarar gördüğünü söylemek mümkündür.

Organofosfatlı bir insektisit olan dimethoate'ın böbrekte antioksidan savunma sisteminde rol oynayan enzim seviyelerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir [Sivapiraya ve ark., 2006]. Pestisitler böbreklerde genellikle nekroz, tübüler dejenerasyon, glomerular atrofi ve infiltrasyona neden olmaktadır [Sulak ve ark., 2005; Mohsen, 2001]. Bu tez çalışmasında da malathion uygulamasından 4 hafta sonra ratların böbrek dokusunda glomerular atrofi ve infiltrasyon gözlenmiştir. Glomerulusların böbrekte kan süzen birimler olduğu düşünülürse, malathionun böbrekler üzerine olan etkisinin çok ciddi boyutta olduğunu söylemek mümkündür.

Üre, ürik asit ve kreatinin miktarları böbreklerin fonksiyonları hakkında bilgi veren önemli parametrelerdir. Ürik asit pürin katabolizmasının son ürünüdür [George ve ark., 2000; Poon ve ark., 2003; Elmas ve ark., 2005] ve serbest radikalleri yok edici özelliği nedeniyle oksidatif stres oluşumunu azaltır [Regoli ve Winston 1999]. Ürik asit memelilerin çoğunda insanlardan daha düşük seviyede bulunur çünkü insanlarda ürik asidi allantoina çeviren hepatik bir enzim olan ürikaz enzimi bulunmaktadır [Wu ve ark., 1992; Mazzali ve ark., 2001]. Ürik asidin çoğu renal fonksiyonlar normal olduğu zamanlarda idrardan atılır ve yaklaşık %30'un altı bağırsaklardan emilime uğrar [Rafey ve ark., 2003].

Gupta ve ark., yaptıkları bir çalışmada serum ürik asit seviyesindeki artışın serbest radikallere karşı üretilen antioksidan ürik asitin artışından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir [Gupta ve ark., 2005]. Ayrıca serum ürik asit seviyesi, renal tübüllerdeki intersititil hasarla ve üriner protein salgılanmasıyla bağlantılı olarak ve kreatinin klerensindeki azalmaya paralel olarak artabilir [Deepa ve Varalakshmi, 2003]. Bu tez çalışmasında malathion uygulamasından 4 hafta sonra ratların serum ürik asit miktarlarında kontrol gruba nazaran bir artış meydana gelmiştir. Bu artışın nedeni dokularda meydana gelen serbest radikallerdeki artışa bağlı olduğu

düşünülmektedir. Çünkü ürik asit enzim olmayan bir antioksidan olarak bilinmektedir [Akkus, 1995]. Aynı zamanda böbrekte meydana gelen patolojik hasar da ürik asit miktarında artışa neden olabilir.

Yapılan pek çok araştırma, kan üre ve kreatinin seviyelerinde yükselmenin renal disfonksiyonun bir kanıtı olduğunu göstermiştir [Morel ve ark., 2005; Husain ve ark., 2004; El-Demerdash ve ark., 2004]. Al-Majed ve ark., yaptıkları bir çalışmada nefrotoksisitenin bir kanıtı olarak glomerular filtrasyonda azalmayı göstermişlerdir. Bunun da serum üre ve kreatinin seviyelerindeki artışla tespit edildiğini belirtmişlerdir [Al-Majed ve ark., 2002].

Serum kreatinin ve BUN (kan üre azotu) konsantrasyonlarındaki artışların glomerular filtrasyonun iyi birer göstergeleri olmasıyla birlikte, nefronlarda aşırı hasarın göstergeleri olduğu ifade edilmiştir [Maden ve Aslan, 1999]. Serum üre ve kreatininin artışı nefrotoksisiteyi göstermektedir [Senthilkumar ve ark., 2006]. Kandaki üre miktarındaki artışın nedenlerinden biri de doku yıkımına bağlı olarak gelişmektedir [Ganong, 1999]. Bu tez çalışmasında üre miktarındaki artışın, böbrek dokusunda meydana gelen hasara bağlı olarak geliştiğini söylemek mümkündür. Çünkü malathion uygulamasından 4 hafta sonra böbrek dokusunda geniş tutulumlu infiltrasyon gözlenmiştir.

Kreatinin iskelet kasında kreatinden enzimatik dehidrasyon ile oluşmaktadır. Normal kişilerde serum kreatinin düzeyleri ve idrar ile kreatinin atılımı kas kütlesinin bir göstergesidir. Glomerullerde filtre olan kreatinin, böbrek tübüllerinde geri emilime uğramaktadır. Son idrarda bulunan az miktardaki kreatinin tübüler sekresyondan kaynaklanmaktadır [Ganong, 1999]. Ancak tübüllerde meydana gelen herhangi bir dejenerasyon serum kreatinin miktarında artışa neden olmaktadır. Bu tez çalışmasındaki kreatinin miktarındaki artışın nedeni tübüllerde meydana gelen dejenerasyona bağlı olduğu düşünülmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda vitamin C ve vitamin E'nin toksik maddelerin sebep olduğu hasarı önlediği ya da azalttığı gösterilmiştir [Kalender ve ark., 2004,

2005 ; Altuntas ve Delibaş, 2002; Yavuz ve ark., 2004a]. Vitamin E biyolojik zarlarda bulunan potansiyel bir antioksidan maddedir. Vitamin C indirgeyici aktivitesiyle güçlü bir antioksidandır. Her iki vitamin de hücrelerde meydana gelen ve hasara neden olan serbest radikalleri yok eden antioksidanlardır. Bu tez çalışmasında vitamin C+vitamin E+malathion uygulanmış ratların böbrek dokularında da histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. Buna bağlı olarak gelişen ürik asit ve kreatinin miktarlarında da iyileştirici bir etkisi olmamıştır.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında ratlara 4 hafta boyunca düşük dozda malathion uygulanmıştır. Malathion ratlarda nefrotoksisiteye sebep olmuş ve vitamin C ve E malathionun sebep olduğu nefrotoksisite üzerine koruyucu bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle organofosfatlı bir insektisit olan malathionun kullanımından kaçınılmalı, eğer kullanılıyorsa kullanılan bölge kontrol altında tutulmalıdır. Pestisitlere alternatif olan yeni biyolojik mücadele metotları denenmelidir.

KAYNAKLAR

Abdollahi, M., Kebriaeezadeh, A., Akhgari, M., Pirdehghan, F., Janat, B., And Jalali, N., “Cholinesterase levels in saliva, plasma and erythrocytes of Iranian population”, *Toxicol. Lett.*, 15: 1-78 (1995).

Abdollahi, M., Jalali, N., Sabzevari, O., Hosseini, R., And Ghanea, T., “A retrospective study of poisoning in Tehran”, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 35: 387–393 (1997).

Abdollahi, M., Donyavi, M., Pournourmohammadi, S., And Saadat, M., “Hyperglycemia associated with increased hepatic glycogen phosphorylase and phosphoenolpyruvate carboxykinase in rats following subchronic exposure to malathion”, *Comparative Biochemistry and Physiology*, 137: 343-347 (2004a).

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*, 137: 29-34 (2004b).

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

Abu-Qare, A.W., And Abou-Donia, M.B., “Simultaneous determination of malathion, permethrin, DEET (*N,N*-diethyl-*m*-toluamide), and their metabolites in rat plasma and urine using high performance liquid chromatography”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 26: 291–299 (2001b).

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

Akbarsha, M.A., Latha, P.N., And Murugaian, P., “Retention of cytoplasmic droplet by rat cauda epididimal spermatozoa after treatment with cytotoxic and xenobiotic agents”, *Journal of Reproduction and Fertility.*, 120 (2): 385-390 (2000).

Akhgari, M., Abdollahi, M., Kebryaezadeh, A., Hosseini, R., And Sebzevari, O., “Biochemical evidence for free radical induced lipid peroxidation as a mechanisim for subchronic toxicity of malathion in blood and liver of rats”, *Human And Experimental Toxicology*, 22: 205-211 (2003).

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).

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

Al-Majed, A.A., Mostafa, A.M., Al-Rikabi, A.C., And Al-Shabanah, O.A., “Protective effects of oral arabic gum administration on gentamicin induced nephrotoxicity in rats”, *Pharmacological Research*, 46(5): 445-451 (2002).

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

Amer, S.M., Fahmy, M.A., Aly, F.A., And Farghaly, A.A., “Cytogenetic studies on the effect of feeding mice with stored wheat grains treated with malathion”, *Mutat. Res.*, 513: 1–10 (2002).

Asini, F.L., Zanatte, K.D., Brocardo, P.S., Pandolfo, P., Rodrigues, A.L.S., And Takahashi, R.N., “Behavioral effects and ChE measures after acute and repeated administration of malathion in rats”, *Environmental Toxicology And Pharmacology*, 20: 443-449 (2005).

Atessahin, A., Yılmaz, S., Karahan, I., Ceribasi, A. O. And Karaoğlu, A., “Effects of lycopene against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stres in rats”, *Toxicology*, 212 : 116-123 (2005).

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).

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).

Bendich Machlin, L.J. And Scandurra, B., “The antioxidant role of vitamin C”, *Adv.Free Radic. Biol. Med.*, 2: 419-444 (1987).

Betrosian, A., Balla, M., Kafiri, M., Kofinas, G., Marki, R. And Kakouri, A., “Multiple systems organ filure from organophosphate poisoning”, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 33 (3): 257-260 (1995).

Biri, H., Öztürk H.S., Büyükkoçak, 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., Jaloszynski, P., Trzeciak, A., And Szyfter, K., “In vitro studies on the genotoxicity of the organophosphorus insecticide malathion and its two analogues”, *Mutation Research*, 445: 275-283 (1999).

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

Borges, V.C., Rocha, J.B.T., Savegnago, L. And Nogueira, C.W., “Repeated administration of diphenyl ditelluride induces hematological disorders in rats”, *Food And Chemical Toxicology*, 45: 1453-1458 (2007).

Bosco, C.,Rodrigo, R.,Diaz, S., And Borax, J., “Renal Effects of Chronic Exposure to Malathion in *Octodon degus*”, *Camp. Biochem. Physiol.*, 118: 47-253 (1997).

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

Buratti, F.M., D’Aniello, A., Volpe, M.T., Meneguz, A., And Testai, E., ‘Malathion bioaktivation in the human liver: the contribution of different cytochrome p450 isoforms’, *Drug Metabolism And Disposition*, 33: 295-302 (2005).

Cabello, G.,Valenzuela, M.,Vilaxa, A., Duran,V., Rudolph, I., Hrepic, N., And Calaf, G., “A rat mammary tumor model induced by the organophosphorus pesticides parathion and malathion, possibly though acetylcholinesterase inhibition”, *Environ. Health Perspect.*, 109: 471–479 (2001).

Cabello, G., Galaz, S., Botella, L., Calaf, G., Pacheco, M., Stockert, J:C., Villanueva. A., Canete. M., And Juarranz. A., “The pesticide malathion induces alterations in actin cytoskeleton and in cell adhesion of cultured breast carcinoma cells”, *International Journal of Oncology*, 23: 697-704 (2003).

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).

Chander, V. And Chopra, K., “Protective effect of nitric oxide pathway in resveratrol renal ischemia-reperfusion injury in rats”, *Archives of Medical Research*, 37: 19-26 (2006).

Chatterjee, I.B. And Anuradaha, N., “Ascorbic acid: A Scavenger of oxy radical”, *Indian J. Biochem. Biophys.*, 28: 233-226 (1991).

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

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

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

Deepa, P.R., And Varalakshmi, P., “The cytoprotective role of a low-molecular-weight heparin fragment studied in an experimental model of glomerulotoxicity”, *European Journal of Pharmacology*, 478:199– 205 (2003).

Dere, E., Bakır, S. And Atalay, A., “Malathion’un fare karaciğer böbrek ve ince bağırsak alkale fosfataz aktivitesi üzerine etkisi”, *Tr. J. of Zoology*, 23 (2): 709-713 (1996).

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

El-Demerdash, F.M., Yousef, M.I., Kedwany, F.S. And Baghdadi, H.H., “Cadmium-induced changes in lipid peroxidation, blood hematology, biochemical parameters and semen quality of male rats: protective role of vitamin E and b-carotene” *Food And Chemical Toxicology*, 42: 1563-1571 (2004)

Ellenhorn, M.J., Schonwald, S., Ordog, G., And Wasserberger, J., “Ellenhorn’s Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning”, *Williams and Wilkins Co, MD*, 1614–1663 (1997).

Elmas, O., Aslan, M., Çağlar, S., Derin, N., Agar, A., Alicigüzel, Y., And Yargıçoğlu, P., ‘The prooxidant effect of sodium metabisulfite in rat liver and kidney’, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 42: 77-82 (2005).

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

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).

Ganong, W.F., “Tıbbi Fizyoloji”, Loğoğlu, G., Özgünen, T., *Barış Kitabevi*, 312,765 (1999).

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

George, J. And Chandrakasan, G., “Biochemical abnormalities during the progression of hepatic fibrosis induced by dimethylnitrosamine”, *Clinical Biochemistry*, 33: (7) 563–570 (2000).

Giray, B., Gürbay, A., And Hincal, F., “Cypermethrin-induced 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”, **Mutat. Res.**, 514: 223-231 (2002).

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).

Gupta, J. And Data, C., “Effects of malathion on antioxidant defence system in human fetus-An in vitro study”, **Ind. J. Exp. Biol.**, 352-354 (1992).

Gupta, M., Mazumder, U.K., Kumar, R.S., Sivakumar, T., Gomathi, P., And Rajeshwar, Y., “Antioxidant defence system induced by a methanol extract of *Caesalpinia bonducella* in rat liver”, **Pharmaceutical Biology**, 43 (5): 411-419 (2005).

Guyton A. C., And Hall J. E. , “Tıbbi Fizyoloji, 11”, Çavuşoğlu, H., Çağlayan Yeğen, B., **Nobel Tıp Kitabevleri Yüce Yayım**, 315-316 (1996).

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

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

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

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

Husain, K., Whitworth, C., And Rybak, L.P., “Time response of carboplatin-induced nephrotoxicity in rats”, **Pharmacological Research**, 50: 291–300 (2004).

IARC, “Malathion”, In: **Miscellaneous pesticides**, Lyon, International Agency for Research on Cancer, (IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans) 30: 103-131 (1983).

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

Jadhav, R.V., Sharma, V.K., Rao, G.J., Saraf, A.K., And Chandra, H., "Distribution of malathion in body tissues and fluids", ***Forensic Sci. Int.***, 52: 223–229 (1992).

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", ***Clin. Cardiol.***, 16: 1-9 (1993).

John, S., Kale, M., Rathore, M., 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).

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

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

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

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

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

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

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

Kaya, S., Pirinçci, İ., And Bilgili, A., “ Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji”, *Medisan Yayınevi*, 414-415 (2002).

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

Kılınç, I., Altuntaş, I., Kaptanağası, M., Doğuç, D.K., Mollaoğlu, H. And Kaleli, S., “Chlorpyrifos-ethyl’in rat plazmasında in vitro liporeksidatif etkisi ile melatoninin ve vitamin C+ vitamin E’nin koruyucu etkilerinin araştırılması”, *S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi.*, 10 (2): 24-28 (2003).

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).

Maden, M., And Aslan, V., “Deneyisel gentamisin nefrotoksitesinde üriner enzim aktivitelerinin önemi”, *Tr. J. of Veterinary and Animal Sciences.*, 23: 29-42 (1999).

Maroni, M., Colosio, C., Ferioli, A., And Fait, A., “Biological monitoring of pesticide exposure: a review”, *Toxicology*, 7: 1–118. (2000).

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).

Mazzali, M., Hughes, J., Kim, Y.G., Jefferson, J.A., Kang, D.H., Gordon, K.L., Lan, H.Y., Kivlighn, S., And Johnson, R.J., “Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism”, *Hypertension*, 38: 1101–1106 (2001).

Moghadamnia, A.A., And Abdollahi, M., “An epidemiological study of poisoning in northern Islamic Republic of Iran”, *East Mediterr. Health J.*, 8: 1–6 (2002).

Mohnsen, M., “Biochemical and histopathological changes in serum creatinine and kidney induced by inhalation of thimet (phorate) in male swiss albino mouse, *Mus musculus*”, *Environmental Research Section*, 87: 31-36 (2001).

Morel, G., Ban, M., Bonnet, P., Zissu, D., And Brondeau, M.T., “Effect of β -naphthoflavone and phenobarbital on the nephrotoxicity of chlorotrifluoroethylene and 1,1-dichloro-2,2-difluoroethylene in the rat”. *Journal of Applied Toxicology*, 25: 153–165 (2005).

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).

Okamura, A., Kamijima, M., Shibata, E., Ohtani, K., Takagi, K., Ueyama, J., Watanabe, Y., Omura, M., Wang, H., Ichihara, G., Konda, T. And Nakajima, T., “A comprehensive evaluation of the testicular toxicity of dichlorvose in Wistar rats”, *Toxicology*, 213: 129-137 (2005).

Onat, T., Emerk, K., And Sözmen, E.Y., ‘İnsan Biyokimyası’, *Palme Yayıncılık*, 40 (2002).

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

Poon, R., Chu, I., LeBel, G., Yagminas, A., And Vali, V.E., “Effects of dibromoacetone on rats following 13-week drinking water exposure”, *Food and Chemical Toxicology*, 41: 1051-1061 (2003).

Possamai, F.P., Fortunato, J.J., Feier, G., Agostinho, F.R., Quevedo, J., Wilhelm Filho, D., And Dal-Pizzol, F., “Oxidative stress after acute and sub-chronic malathion intoxication in Wistar rats”, *Environmental Toxicology And Pharmacology*, 23:198-204 (2007).

Pournourmohammadi, S., Farzami, B., Ostad, S.N., Azizi, E., And Abdollahi, M., “Effects of malathion subchronic exposure on rat skeletal muscle glucose metabolism”, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 19:191-196 (2005).

Pournourmohammadi, S., Ostad, S.N., Azizi, E., Ghahremani, M.H., Farzami, B., Minaie, B., Larijani, B., And Abdollahi, M., “Induction of insulin resistance by malathion: Evidence for disrupted islets cells metabolism and mitochondrial dysfunction”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 88: 346–352 (2007).

Prakasam, A., Sethupathy, S. And Lalitha, S., “Plasma and RBCs antioksidant status in occupational male pesticide sprayers”, *Clin., Chim. Acta.*, 20: 107-112 (2001).

Rafey, M.A., Lipkowitz, M.S., Leal-Pinto, E., And Abramson, R.G., “Uric acid transport”, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 12(5): 511–516 (2003).

Rahman, M.F. And Siddiqui, M.K.J., “Biochemical enzyme activity 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*, 38 (1): 59-71 (2003).

Rahman M.F. And Siddiqui, M.K.J., “Biochemical effects of vepacide (from *Azadirachta indica*) on Wistar rats during subchronic exposure”, *Ecotox. Environ. Safe.*, 59: 332-339 (2004).

Regoli, F., And Winston, G.W., “Quantification of total oxidant scavenging capacity of antioxidants for peroxynitrite, peroxy radicals, and hydroxyl radicals”, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 156: 96–105 (1999).

Rezg, R., Mornagui, B., El-Arbi, M., Kamoun, A., El-Fazaa, S., And Gharbi, N., “Effect of subchronic exposure to malathion on glycogen phosphorylase and hexokinase activities in rat liver using native PAGE”, *Toxicology*, 223: 9–14 (2006).

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

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”, *Chem-Biol. Interact.*, 137: 123-137 (2001).

Saleh, M.A., Ahmed, A.E., Kamel, And Dary, S., “Determination of the distribution of malathion in rats following various routes of administration by whole-body electronic autoradiography”, *Toxicol. Ind. Health.*, 13, 751–758 (1997).

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, Ö., Köseoğlu, Z., And Kaya, M., “Ultrastructural changes in rat liver treated with pralidoxime following acute organophosphate poisoning”, *The Mounth Sinai Journal of Medicine*, 71, 405-410 (2004).

Senanayake, N. And Johnson, M.K., “Acute polyneuropathy after poisoning by a new organophosphate insecticide”, *N. Engl. J. Med.*, 306: 155-157 (1982).

Sener, G., Sehirli, O., And Ayanoglu-Dülger, G., “Protective effects of melatonin, vitamin E and N-acetylcysteine against acetaminophen toxicity in mice: a comparative study”, *Journal of Pineal Research*, 35: 61-68 (2003).

Senthilkumar, S., Devaki, T., Manohar, B.M., And Babu, M.S., “Effect of squalene on cyclophosphamide-induced toxicity”, *Clinica Chimica Acta.*, 364: 335–342 (2006).

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

Silva, A.P., Meotta, F.C., Santos, A.R.S., And Farina, M., “Lactational exposure to malathion inhibits brain acetylcholinesterase in mice”, *NeuroToxicology*, 27: 1101-1105 (2006).

Sivapiriya, V., Jayanthisakthisekaran And Venkatraman, S., “Effects of dimethoate (O,O-dimethyl S-methyl carbamoyl methyl phosphorodithioate) and ethanol in antioxidant status of liver and kidney of experimental mice”, *Pestic. Biochem. Phys.*, 85 (2): 115-121 (2006)

Stephen, B., Kyle, L., Yong, X., Cynthia, A., Donald, E., Earl, F. And James, E., “Role of oxidative stres in the mechanism of dieldrin’s hepatotoxicity”, *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 27 (3): 196-208 (1997).

Stoyanovsky, D., Goldman, R., Darrow, R.,i Organisciak, D., And Kagan, V., “Endogenousascorbate regenerates vitamin E in the retina directly and in combination with dihydrolipoic acid”, *Curr. Eye. Res.*, 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”, *Pestic. Biochem. Phys.*, 83: 21-28 (2005).

Sultatos, L.G., “Mammalian toxicology of organophosphorus pesticides”, *J. Toxicol. Env. Health.*, 43: 271-289 (1994).

Sungur, M. And Güven, M., “Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning”, *Crit. Care.*, 5: 211-215 (2001).

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

Timur, S., Önal, S., Karabay, N.U., Sayım, F., And Zihnioğlu, F., “In vivo effects of malathion on glutathione-s-stransferase and acetylcholinesterase activities in various tissues of neonatal rats”, *Turk J Zool.*, 27: 247-252 (2003).

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”, *Ann. Agric. Environ. Med.*, 5: 57-64 (1998).

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

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

Uzunhisarcıklı, 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).

Vale., J.A., “Toxicokinetic and toxicodynamic aspects of organophosphorus (OP) insecticide poisoning”, *Toxicology Letters.*, 103: 649-652 (1998).

Vishwananthan, R. And Srinivasan, V. “Treatment of OP compound poisoning”, *J. Indian Med. Assoc.*, 43: 494-497 (1964).

Vural, N., “Toksikoloji”, *Ankara Üniv. Eczacılık Fakültesi Yayınları*, No:73, Ankara. 344, 354 (1996).

Wu, X.W., Muzny, D.M., Lee, C.C., And Caskey, C.T., ‘Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution’, *J. Mol. Evol.*, 34: 78–84. (1992).

Yang, M.C., McLean, A.J., Rivory, L.P., And Le Couteur, D.G., “Hepatic disposition of neurotoxins and pesticides”, *Pharmacol. Toxicol.*, 87: 286–291 (2000).

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”, *Toxicol. Sci.*, 53: 135-144 (2000).

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

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

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

Yeh, Y.H., Lee, Y.T., Hsieh, H.S. And Hwang, D.F., “Effect of taurine on toxicity of vitamin A in rats”, *Food Chemistry.*, 106: 260–268 (2008).

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

Yousef, M.I., Awad, T.I. And Mohameda, E.H., “Deltamethrin-induced oxidative damage and biochemical alterations in rat and its attenuation by Vitamin E”, *Toxicology.*, 227: 240-247 (2006).

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

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

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

İnternet: WHO (World Healt Organization) “1997 Guidelines for poison control”, http://www.who.int/ipcs/publications/training_poisons/guidelines_poison_control/en/index.html (1997).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : UZUN, Fatma Gökçe
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 05.09.1983 Ankara
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 0 (312) 202 12 08
 Faks : 0 (312) 212 22 79
 e-mail : fguzun@gazi.edu.tr

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Biyoloji Bölümü	2005
Lise	Anıttepe Lisesi	2001

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2005-2007	Gazi Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Ögütçü A. Uzunhisarcıklı M. Kalender S. Uzun FG. Durak D. 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. 6th International Congress of Turkish Society of Toxicology, November 2-5, Antalya-TURKEY.
2. Uzunhisarcıklı M. Ögütçü A. Dirican EK. Kalender S. Kalender Y. Uzun FG. 2006. Acute, subacute and subchronic administration of methyl parathion-induced testicular damage in male rats and protective role of vitamin C and E. 6th International Congress of Turkish Society of Toxicology, November 2-5, Antalya-TURKEY.

3. Kalender Y. Kalender S. Durak D. Öğütçü A. Uzunhisarcıklı M. Uzun FG. 2006. Effects Of diazinon on pseudocholinesterase activity and haematological indices in rats: The protective role of vitamin E. 6th International Congress of Turkish Society of Toxicology, November 2-5, Antalya- TURKEY.
4. Uzunhisarcikli M. Öğütçü A. Uzun FG. Kalender Y. Suludere Z. 2007. Investigation of effect on some insecticides on midgut cells of *Lymantria dispar* (Lepidoptera: Lymantridae) larvae with scanning electron microscope. XVIII. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi, 26-29 Ağustos 2007, Eskişehir.