

**RATLARIN TESTİSLERİ ÜZERİNE METİL PARATHİONUN ETKİSİ
VE VİTAMİN C VE E'NİN KORUYUCU ROLÜ**

Fatma BÜYÜKKÖMÜRCÜ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AĞUSTOS 2006
ANKARA**

FATMA BÜYÜKKÖMÜRCÜ tarafından hazırlanan RATLARIN TESTİSLERİ ÜZERİNE METİL PARATHİONUN ETKİSİ VE VİTAMİN C VE E’NİN KORUYUCU ROLÜ adlı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Yrd. Doç. Dr. Levent BİNGÖL

Yrd. Doç. Dr. Suna KALENDER

Tez Yöneticileri

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

Başkan : Prof. Dr. Zekiye SULUDERE

Üye : Yrd. Doç. Dr. Levent BİNGÖL (Danışman)

Üye : Yrd. Doç. Dr. Suna KALENDER (Danışman)

Üye : Doç. Dr. Reyhan ÇOLAK

Üye : Yrd. Doç. Dr. Şule ÇOŞKUN

Tarih : 21.08.2006

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

TEZ BİLDİRİMİ

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

Fatma BÜYÜKKÖMÜRCÜ

RATLARIN TESTİSLERİ ÜZERİNE METİL PARATHİONUN ETKİSİ VE VİTAMİN C VE E’NİN KORUYUCU ROLÜ

(Yüksek Lisans Tezi)

Fatma BÜYÜKKÖMÜRCÜ

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Ağustos 2006

ÖZET

Organofosfatlı bir insektisit olan metil parathion zirai mücadelede sıklıkla kullanılmakta ve zehirlenmelere neden olmaktadır. Bu çalışmada, metil parathion (0,28 mg/kg gün), vitamin C (200 mg/kg gün)+vitamin E (200 mg/kg gün), vitamin C (200 mg/kg gün)+vitamin E (200 mg/kg gün)+metil parathion (0,28 mg/kg gün) erkek ratlara gavaj yoluyla verilmiştir. Muameleden 24 saat, 4 hafta ve 7 hafta sonra ratların vücut ve testis ağırlıkları tartılmış, ışık mikroskobuyla testis dokularındaki histopatolojik değişiklikler incelenmiştir. Metil parathion muameleli grupta ve vitamin C+vitamin E+metil parathion muameleli grupta 24 saat sonunda vücut ve testis ağırlıklarında herhangi bir değişim gözlenmezken, 4 ve 7 hafta sonra istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gözlemlendi. Metil parathion muamelesinden 4 ve 7 hafta sonra seminifer tübüller ve interstisiyel dokularda nekroz ve ödem gözlenmiştir. Vitamin C+vitamin E+metil parathion muamelesinden 4 ve 7 hafta sonra interstisiyel dokularda herhangi bir patolojik bulgu gözlenmezken, seminifer tübüllerde dejeneratif değişiklikler tespit edilmiştir.

Sonuç olarak düşük doz metil parathion ratların testislerinde histopatolojik değişikliklere neden olmaktadır. Vitamin C ve vitamin E testis dokusunda meydana gelen histopatolojik hasarı azaltmaktadır. Ancak tam olarak korumamaktadır.

Bilim Kodu : 203.1.105
Anahtar kelimeler : Organofosfatlı insektisitler, metil parathion, histopatoloji, vitamin E, vitamin C, testis
Sayfa Adedi : 37
Tez Yöneticileri : Yrd. Doç. Dr. Levent BİNGÖL
: Yrd. Doç. Dr. Suna KALENDER

**EFFECT OF METHYL PARATHION THE RAT TESTIS AND
PROTECTIVE ROLE OF VITAMIN C AND E**

(M.Sc.Thesis)

Fatma BÜYÜKKÖMÜRCÜ

**GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

August 2006

ABSTRACT

Methyl parathion, an organophosphorous insecticide, is widely used in agricultural control and causes poisoning. In the present study, methyl parathion (0,28 mg/kg day), vitamin C (200mg/kg day)+vitamin E(200 mg/kg day), vitamin C (200mg/kg day)+vitamin E(200 mg/kg day)+methyl parathion (0,28 mg/kg day) were given to male rats through gavage. Body and testis weights and histopathological changes in the testis were investigated with light microscope at the end of 24 hrs, 4th and 7th weeks comparatively with control group. No statically significant changes of body and testis weights were observed in methyl parathion treated group and vitamin C+vitamin E+methyl parathion treated group compared to control group after 24 hrs, statistically significant decrease were observed after 4 and 7 weeks. After 4 and 7 weeks of methyl parathion exposure, necrosis and edema were observed in the seminiferous tubules and interstitial tissues. After 4 and 7 weeks of vitamins C+vitamin E+methyl parathion exposure, degenerative changes were detected in the seminiferous tubules while no pathological findings were observed in the interstitial tissues.

As a result, lower doses of methyl parathion caused histopathological changes in the rat testis. Vitamin C and vitamin E reduced histopathological damage occurred in the testis tissue. But they not protect completely.

Science Code : 203.1.105
Key Words : Organophosphorous insecticides, methyl parathion, histopathology, vitamin E, vitamin C, testis
Page Number : 37
Advisers : Assist. Prof. Dr. Levent BİNGÖL
Assist. Prof. Dr. Suna KALENDER

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Levent BİNGÖL'e ve Yrd. Doç. Dr. Suna KALENDER'e teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Yusuf KALENDER (G.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi), Araş. Gör. Meltem UZUNHİSARCIKLI (G.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi), Araş. Gör. Ayşe ÖĞÜTCÜ (G.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi), arkadaşlarım Gülsüm KANDIR ve Kevser KAHRAMAN' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
RESİMLERİN LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM	17
2.1. Hayvanlar	17
2.2. Kimyasallar	17
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı	17
2.3.1. Kontrol grubu	18
2.3.2. Vitamin C- vitamin E muameleli grup	18
2.3.3. Metil parathion muameleli grup	18
2.3.4. Metil parathion- vitamin C-vitamin E muameleli grup	18
2.4. Vücut ve Organ Ağırlıklarının Ölçülmesi	19
2.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri	19
2.6. İstatistik Analizler	19
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	20
3.1. Organ ve Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi	20
3.2. Histopatolojik Değerlendirme	22

Sayfa

4. SONUÇ VE ÖNERİLER	28
KAYNAKLAR	30
ÖZGEÇMİŞ	37

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1.Türkiye’de yıllara göre pestisit tüketimi.....	2
Çizelge 3.1.Kontrol grupları ve uygulama gruplarının vücut ağırlığı, vücut ağırlığı değişimi, testis ağırlığı ve nispi testis ağırlıkları	22

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1.Metil parathionun biyotransformasyon mekanizması.....	7

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1.Kontrol grubu ratların testis dokusunun histolojik yapısı.....	24
Resim 3.2.Vitamin C+vitamin E uygulanmış ratların testis dokusunun histolojik yapısı.	24
Resim 3.3.Metil parathion muamelesinden 24 saat sonra ratların testis dokusunun histolojik yapısı.	25
Resim 3.4.Vitamin C+vitamin E+metil parathion muamelesinden 24 saat sonra ratların testis dokusunun histolojik yapısı.	25
Resim 3.5.Metil parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların testis dokusunun histolojik yapısı	26
Resim 3.6.Vitamin C+vitamin E+metil parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların testis dokusunun histolojik yapısı.	26
Resim 3.7.Metil parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların testis dokusunun histolojik yapısı.	27
Resim 3.8.Vitamin C+vitamin E+metil parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların testis dokusunun histolojik yapısı.	27

1. GİRİŞ

Besin maddelerinin üretimi, hazırlanması, depolanması ve tüketimi sırasında onların besin değerini azaltan veya hasara uğratan zararlıları (böcek, kemirici, yabancı ot, mantar, toprak kurdu vb.) öldürmek için kullanılan maddelere *pestisit* denir. [Kaya ve ark., 2002].

Son 40 yıl içinde çok farklı kimyasal maddelerden pestisit çeşitleri sentezlenerek böcekler, funguslar, kemirici hayvanlar yumuşakçalar ve istenmeyen yabancı ot çeşitleriyle savaşmak amacıyla bütün dünyada çevre sağlığı ve tarımsal mücadelenin hizmetine sunulmuştur. 1970' li yılların ortasından günümüze kadar 30 000 çeşit pestisit hazırlanarak yaklaşık 1 000 çeşit kimyasal birçok gelişmiş ülkede ruhsatlandırılmıştır. Böylece zararlılarla mücadelede büyük olanaklar sağlanmıştır. Pestisitlerin haşerelere yönelik etkileri olduğu gibi aynı zamanda insana ve çevreye yönelik olumsuz etkileri de mevcuttur [Çakır ve Yamanel, 2005].

Türkiye' de pestisit tüketimi, 1979' a göre 2002 yılında %45,29' luk bir artış göstermiştir. Bu artışa karşın ülkemizde pestisit tüketimi gelişmiş ülkelere göre oldukça düşüktür. Ancak, modern tarım yapılan Akdeniz, Ege gibi bölgelerin tüketimi Türkiye ortalamasının üzerindedir. Türkiye' de genelde az pestisit tüketilmesine karşın, en yoğun tüketilen pestisitler çevre ve sağlık açısından önemli riskler taşımaktadır [Delen ve ark., 2005].

Türkiye' de pestisit kullanımını gerçek biçimiyle ortaya koyabilmek için, ülkedeki pestisit tüketim miktarlarının ve tüketilen pestisitlerin niteliklerinin üzerinde durulması gerekmektedir. Türkiye' de pestisit tüketim değerleri, Tarım ve Köyişleri Bakanlığı verilerinden derlenmiştir. 1979' dan 2002' ye kadar, etki ettikleri canlı gruplarına göre pestisitlerin tüketimi Çizelge 1.1' de verilmiştir [Delen ve ark., 2005].

Çizelge 1.1.Türkiye’de yıllara göre pestisit tüketimi (kg veya l) [Delen ve ark., 2005]

Pestisit Grupları	1979	1987	1994	1996	2002
İnsektisitler	2 287 658	3 303 446	2 064 991	3 027 380	2 250 898
Akarisitler	203 107	240 360	192 279	223 857	296 809
Yağlar	1 594 526	2 147 106	2 147 106	2 871 160	2 428 238
Fumigant ve Nematisitler	315 665	322 227	530 738	1 076 661	1 559 489
Rodentisit ve Mollusisitler	5 600	2 124	2 509	3 268	1 794
Fungusitler	1 537 315	2 611 960	2 201 406	2 951 191	1 964 292
Herbisitler	2 451 977	3 495 044	3 902 588	3 643 971	3 697 397
TOPLAM	8 395 848	12 112 267	10 871 792	13 797 488	12 198 917

Pestisitlerin çoğu, hedef canlılar yanında, hedef durumunda olmayan insan ve diğer canlılar için de son derece zehirlidirler. Bu sebeple etki süresi ve miktarına bağlı olarak insan, evcil ve yabani hayvanlar ile yararlı böcekler için zehir etkisi göstermektedirler [Kaya ve ark., 2002].

Özellikle uzun süreli maruziyet durumunda olmak üzere, pestisitlerden bazılarının insan ve hayvanlarda mutajenik, kanserojenik ve teratojenik etkileri vardır. Ayrıca lipid peroksidasyonuna, kas ve sinirlerde dejenerasyonlara, çeşitli doku ve organlarda hasar ve bozukluklara da yol açmaktadırlar [Kaya ve ark., 2002].

Tarım alanlarında ve doğada en önemli zararlılardan biri olan böceklerle mücadelede kullanılan pestisitlere *insektisit (böcekleri öldürenler)* adı verilmektedir. Böceklerle mücadelede 4 temel insektisit grubu yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar,

Organoklorlular,

Piretroidler,

Karbamatlar,

Organofosfatlar olarak gruplandırılabilir.

Organoklor grubu insektisitlerin birinci derecede etki yerlerinin böceklerin sinir sistemi olduğu ifade edilmektedir. Bu insektisitler Ca-Mg ATPaz' ları da inhibe edebilirler. DDT, dieldrin, aldrin, lindan gibi insektisitler organoklorlu insektisitlere örnek verilebilir [Yavuz ve Şanlı, 1999].

Piretroid grubu insektisitler, Tip-I (permetrin, tetrametrin, piretrinler vb.) ve Tip II (sipermetrin, deltametrin vb.) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Tip I piretroidler tipik olarak sinirsel boşalımlarda kendini gösteren ve yere serici etkinliği ısıyla ters ilişkili, olan sinirsel eksitasyonlara yol açarlar. Tip I piretroidler DDT ye benzer biçimde insektisidal etki oluştururlar. Tip I piretroidler ısı ile orantılı olarak öldürücü ve sinirsel iletimi engelleyici yönde etki yaparlar. Tip I piretroidler Ca-ATPaz' ı Tip II pretroidlerden daha etkin bir şekilde inhibe ederler [Yavuz ve Şanlı, 1999].

Karbamat grubu insektisitler organofosfatlılara benzerler ancak onlardan iki yönüyle farklılık gösterirler. Birinci farkı kolinesteraz enziminin anyonik yanı ile kompleks oluşturabilen kuaterner veya bazik nitelikli bir azot grubuna sahip olmasıdır. Oysa organofosfatlı insektisitler hiçbir şekilde bazik pH' lı olamazlar bu durumda iyonize olabilecekleri için böceklerin kütikulasına ve sinirlerin kılıfına geçiş yetenekleri önemli derecede azalır. Karbamat grubu insektisitler ve organofosfatlı bileşikler arasındaki ikinci önemli fark, karbamat insektisitlerin kolinesteraz inhibisyonu esasına dayanan etkilerinin belirgin derecede dönüşümlü olmasıdır. Karbamat grubu insektisitlere karbaril ve karbafuran örnek verilebilir [Yavuz ve Şanlı, 1999].

Mahgoub ve el-Medany (2001) tarafından bir karbamatlı insektisit olan metomilin rat testisinde hormonal, histopatolojik ve histokimyasal değişiklikler üzerine kronik etkisi değerlendirilmiştir. Hayvanlar (150-200 g) her bir grupta 8 tane olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Uygulama grubuna 2 ay süresince günlük oral yoldan metomil (17 mg kg^{-1}) verilmiştir. Uygulama hayvanlarında folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinleştirici hormon (LH) ve prolaktin seviyeleri önemli derecede artarken testosteron seviyesinde önemli azalma gözlenmiştir. Uygulama grubuna ait ratların testislerindeki seminifer tübüllerde dejeneratif değişikliklerin olduğu ifade edilmiştir.

Histokimyasal değişiklikler konusunda, kontrol grupla karşılaştırıldığında asit fosfataz ve alfa esteraz enzim aktivitelerinin her ikisinde önemli artış bulunmuştur.

Organofosfatlar tarımsal insektisitler olarak tüm dünya genelinde büyük oranda kullanılmaktadır. Bu toksik kimyasallara maruz kalmak ciddi, global bir sağlık problemidir. Her yıl bu yüzden 3 milyon zehirlenme 200 000 ölüm vakası görülmektedir [Kwong, 2002].

Organofosforlu bileşiklerin toksik etkileri 3 sınıfta incelenebilir: Muskarinik, nikotinik ve merkezi sinir sistemi etkileri. Bu bileşenlerin toksikliği merkezi ve çevresel sinir sistemi üzerinde odaklanır. Temel mekanizma asetilkolinesterazın dönüşümsüz inhibisyonu ve nörotransmitter asetilkolinin nöron sinapslarında birikmesidir [Tuovinen, 2004].

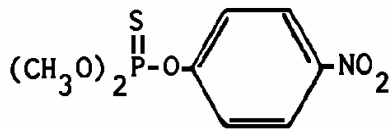
Okamura ve ark., (2005) tarafından bir organofosfatlı bileşik olan diklorvosun testikular toksisitesi kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. 10 haftalık Wistar ratlar 4 gruba ayrılmış (n= 8 veya 9) ve 9 hafta boyunca haftada 6 gün diklorvos (0, 1, 2 veya 4 mg/kg) deri altına enjekte edilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında üreme sistemi organ ağırlıklarında önemli değişiklikler görülmemiştir. Ancak sadece 4 mg/kg uygulanan grupta testis ve epididimisin nispi ağırlıkları önemli şekilde artmıştır. Cauda epididimiste sperm sayısı ve sperm morfolojisi, plazma testosteron konsantrasyonları ve tüm uygulama gruplarında testiste histopatoloji kontrol grubundan önemli derecede farklı değildir.

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

Metil parathionun ticari isimleri Bladan M, Cekumethion, Dalf, Dimetil parathion, Devithion, E 601, Folidol M, Fosferno M50, Gearphos, Kilex parathion, Metacide,

Metaphos, Metron, Nitrox 80, Partron M, Penncap-M, Tekwaisa, Dithon 63, Ketokil 52, Seis-tres 63, Metaspray 5E ve Paraspray 6-3'dur.

Metil parathionun moleküler formülü $C_8H_{10}NO_5PS$ 'dür ve moleküler ağırlığı 263,21'dir. Yaygın olarak kullanılan isimleri ise parathion-metil, metil parathion, metaphos'tur. Metil parathionun yapısal formülü aşağıda gösterilmiştir.



Metil parathion

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

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

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

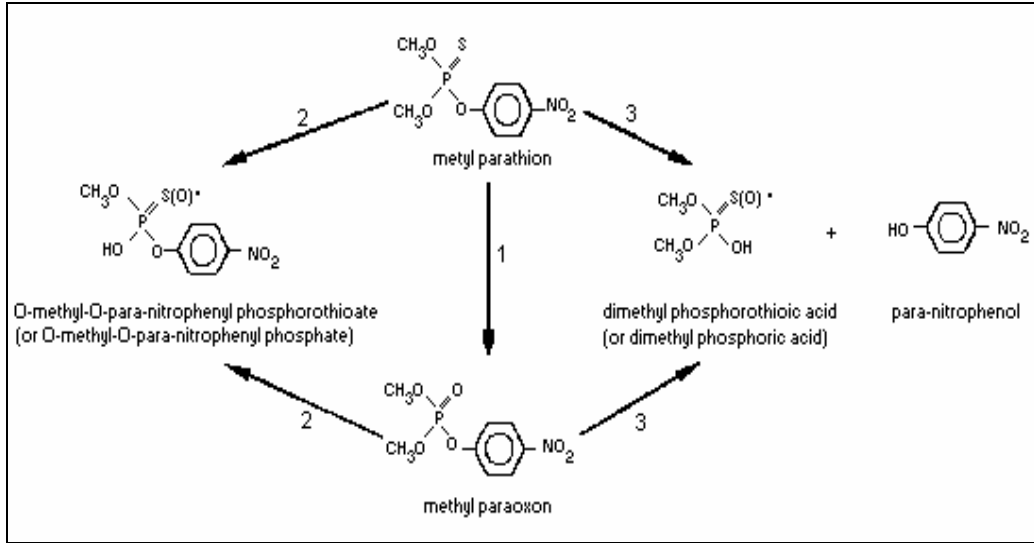
Metil parathion Tarım ve Köyişleri Bakanlığı verilerine göre 1999-2002 yılları arasında methamidophos ve klorpirifos-etilden sonra en yoğun kullanılan 3. insektisittir. Metil parathion 2002 yılında 246 828 kg veya L tüketilmiştir [Delen ve ark., 2005].

Bir organofosfatlı insektisit olan metil parathion son derece güçlü bir çevre kirleticisi olarak görülmektedir. Zehirliliği ve geniş kullanım oranı tarımsal uygulamanın bir sonucu olarak havada bulunması da büyük endişelere neden olmaktadır. Çünkü uzun süreli kullanımı insanlar da dahil hedef olmayan birçok hayvanı da etkilemeye başlamıştır. Üstelik güçlü toksikliği birçok kullanımda hastalıklara sebep olmuştur [Joshi ve ark., 2003].

Mathew ve ark., (1992) farelerde metil parathion uygulaması sonrasında ölü ve anormal sperm sayısında artış kaydetmişlerdir (37,50 ve 75 mg/kg). Ayrıca 4 mg/kg uygulanan ratların vücut ağırlığında azalma tespit edilmiştir.

Metil parathion, deri yoluyla, solunum ve ağız yoluyla vücuda girmektedir. Deriden, bağırsaklardan ve akciğerden kolaylıkla absorbe olabilmektedir [Davies ve ark., 1975; WHO, 1986; Taylor, 1990].

Metil parathionun insan ve rodentlerdeki biyotransformasyonu Şekil 1.1' de gösterilmiştir. Memelilerdeki ana metabolitleri, paranitrofenol ve dimetilfosfattır. Metil parathionun toksik etkisinden karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından bir oksijen analoguna dönüştürülen metaboliti, metil paraokson sorumludur. Detoksifikasyonu glutationa bağımlı alkil ve aril transferazlar tarafından yapılır. Paranitrofenol metabolitinin oluşumunda, mikrozomal ve nonmikrozomal hidrolazlar rol almaktadır. Paranitrofenolün idrardaki atılımı bu madde ile çalışanların maruziyetinin ölçülmesinde bir belirteç olarak kullanılmaktadır [Benke ve Murphy, 1975].



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

Dhondup ve Kaliwal (1997) albino ratlara metil parathion uygulamıştır. Deneyde dişi Wistar ratlar (80-100 günlük) her birinde en az 8 rat bulunacak şekilde 5 gruba ayrılmıştır. Metil parathion 2,5, 3,5, 4,0 ve 5,0 mg/kg/gün dozda 15 gün süreyle intraperitoneal olarak verilmiştir. Metil parathion uygulanan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında, hipertrofi ile ovaryum ağırlıklarında önemli azalma, sağlıklı foliküllerin sayısında da bir azalma tespit etmişlerdir.

Abu-Qare ve ark., (2000), yaptıkları çalışmada 14-18 günlük gebe ratlara dermal olarak 10 mg/kg metil parathionu tek doz olarak uygulamışlardır. Uygulamadan 12 saat sonra metil parathion farklı konsantrasyonlarda birçok dokuda belirlenmiştir. Yağ dokusunda (67,532 ng/g), böbrekte (1 571 ng/g), dalakta (1 256 ng/g), kalpte (729 ng/g), karaciğerde (706 ng/g), beyinde (546 ng/g), plasenta (389 ng/g) ve fetusta (256 ng/g) belirlenmiştir.

Ündeğer ve ark., (2000) yaptıkları çalışmada organofosfatlı insektisit olan dimethoat (28,2, 14,1 ve 7,04 mg/kg dozlarında) ve metil parathionun (0,872, 0,436 ve 0,218 mg/kg dozlarında) Wistar ratlara oral yolla 28 gün uygulamışlar ve genotoksik ve immunotoksik metodlarla insektisitlerin toksisitesini incelemişlerdir. Dimethoatın iki yüksek dozunda vücut ağırlığı kazanımında azalma belirlemişlerdir. Dimethoatın en yüksek dozunda karaciğer, böbrek ve testis ağırlıklarında, femoral kemik iliğindeki

hücre içeriği ve akyuvarların sayısında artış tespit etmişlerdir. Metil parathionun ise iki yüksek dozunda karaciğer ağırlığında artış gözlemlemişlerdir. Ayrıca metil parathionun en düşük dozunda RBC ve HTC değerleri anlamlı olarak artarken, MCV (ortalama eritrosit hacmi) değerlerinde doza bağlı olarak düşüş görülmüştür.

Erkek üreme sisteminin çift fonksiyonlu organları olan testisler hem erkek üreme hücreleri (sperm)ni hem de erkek eşey hormonu (testosteron)nu üretirler. Sperm üretimini bileşik tübül bez niteliği taşıyan seminifer tübülleri, hormon üretimini ise, bu tübüller arasında yer alan Leydig hücreleri (interstisiyel hücreler) üstlenmiştir. Seminifer tübüllerin içine gümülü olduğu zemine, ara doku (tunika vaskuloza) denir. Ara doku, kan ve lenf damarları ile, kollajen fibriller, farklılaşmamış mezenşimal hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, fibroblastlar gibi bağ dokusu elemanlarını ve Leydig hücreleri (interstisiyel hücreleri)ni içerir.

Seminifer epitel hücreleri esas olarak iki grup altında toplanır. Bunlar spermatogenik hücreler ve destekleyici hücreler (sertoli hücreleri)dir.

Sertoli hücreleri, spermatogenik hücreler arasında yer alan, piramit şeklindeki hücrelerdir. Geniş taban kısımlarıyla, bazal lamina üzerine oturan sertoli hücrelerinin tepe kısımları, seminifer tübülün lümenine erişir. Nukleus hücre şekline uygun olarak üçgen şeklindedir ve belirgin bir nukleolus içerir. Sitoplazmik organeller çok yaygındır.

Seminifer tübülün içerdiği ikinci grup hücreler, spermatogenik hücreler, tübülde 4-8 sıra oluşturacak düzende yerleşmişlerdir ve tübülün çevresinden lümenine kadar olan bölgeyi tamamıyla doldururlar. Tübülde, erken gelişme evresindeki hücreler çevrede, ileri evredekiler daha içte konumlanmıştır. Spermatogenik hücreler sırasıyla spermatogonyumlar (sperm ana hücreleri), spermatositler, spermatidler ve spermilerdir. Sperm ana hücrelerinden sperm oluşmasına spermatogenez adı verilir. Spermatogenez olayı sonucunda hücreler iki mayoz bölünme geçirerek kromozom sayısını yarıya indirirler ve spermatitleri meydana getirirler. Spermatitlerin bölünmeksizin farklılaşması ile sperm hücreleri meydana gelir. Bu olaya spermiyogenez adı verilir. Spermiyogenezde en önemli olaylardan bir tanesi golgi

kompleksinden akrozomun oluşmasıdır. Sperm oluşumunu takiben, spermier baş kısımlarını sertoli hücrelerinin apikal kısımlarına sokarlar ve bu yolla spermier gelişimlerini sertoli hücrelerinin aracılığı ile tamamlamış olurlar. Farklılaşma ve gelişimlerini tamamlayan spermier sertoli hücreleri ile olan ilişkilerini kaybederler ve tübülün lümeninde birikirler [Murathanoğlu, 1996].

Joshi ve ark., (2003) tarafından metil parathion erkek ratlara üreme sistemi üzerine toksik etkisi araştırılmak üzere verilmiştir. Araştırma için 150–180 g ağırlığındaki Wistar erişkin erkek fareler her bir grupta 6 fare olacak şekilde 2 gruba ayrılmıştır. Metil parathion 0,5 ml mısır yağında çözülerek 30 gün boyunca her gün aynı saatte 30 mg/kg dozda oral yolla verilmiştir. Kontrol grubuna benzer biçimde mısır yağı verilmiştir. Cinsel organların ağırlık analizleri, histokimyasal, histopatolojik değişiklikler ve yan araştırmalar uygulama yapılan farelerin üreme etkinliklerini değerlendirmek için kullanılan kriterlerdir. Hayvanların vücut ağırlığında önemli değişiklikler görülmemiştir. Fakat metil parathion patomorfolojik değişikliklerin izlendiği testis, epididimis, seminal kesecikler ve ventral prostat ağırlığında önemli azalmalara sebep olmuştur. Ayrıca, deney farelerinde epididimal ve testikular sperm üretiminde azalma kaydedilmiştir. Uygulama hayvanlarında fertilitite testi %80 fertilititeye sahiptir. Fakat testis, epididimis, seminal kesecikler, ventral prostat ve testikular glikojenin sialik asidinde önemli azalma kaydedilmiştir. Bununla birlikte protein ve kolesterol bileşenleri önemli derecede artmıştır. Kontrol ratların testisleri histolojik özellik bakımından normal görünmektedir. Seminifer tübüller spermatozoa içinde spermatogonyumların değişimi birbirini izleyen evreler şeklinde görülmektedir. Testiste metil parathion uygulamasından sonra belirli dejeneratif değişiklikler incelenmiştir. Spermatogenezin yavaşladığı ve seminifer tübüllerde hasar meydana geldiği gözlenmiştir. Ayrıca lümende sellüler artıklar tespit edilmiştir.

Narayana ve ark., (2005) yaptıkları çalışmada metil parathionun erkek üreme hücreleri üzerine genotoksik ve sitotoksik etkisini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada ergin Wistar erkek ratlara 0,5 ve 1 mg/kg dozlarında metil parathionu 12 gün, 0,75 ve 1,5 mg/kg dozlarında metil parathionu 25 gün süreyle intraperitoneal uygulamışlar ve uygulamadan 17, 77 ve 130 gün sonra epididimal sperm içeriği,

sperm anormalliği ve testikular askorbik asit seviyesini ölçmüşlerdir. Uygulamalar sonucunda sperm içeriğinde azalma ve anormal sperm sayısında artış tespit etmişlerdir. Bununla birlikte testislerde askorbik asit seviyesinde azalma belirlemişlerdir. Ayrıca uygulama yapılan ratlar uygulama yapılmayan dişilerle eşleştirilmiş ve fertilité indeksi ölçülmüştür. Fertilité indeksinde de azalma gözlemlenmişlerdir. Aynı zamanda doğan yavrularda da vücut ağırlığında azalma tespit etmişlerdir.

Metil parathion'un sadece memelilere toksik etki göstermeyip aynı zamanda balıklara da toksik etkisi olduğu gösterilmiştir.

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

Monteiro ve ark., (2006) metil parathionu tatlı su alabalığı *Brycon cephalus*' a uygulamışlardır. Uygulamadan 96 saat sonra *Brycon cephalus*' un karaciğer, beyaz kas ve bağırsağının katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon S-transferaz (GST), indirgenmiş glutatyon (GSH) ve lipid peroksidasyonuna (LPO) metil parathionun ticari formülünün (MPc) 2 mg/L tek doz muamelesinin etkilerini değerlendirmiştir. Tüm dokularda MPc muamelesi SOD, CAT ve GST aktivitesinin önemli indüksiyonu ile sonuçlanmıştır. Bununla birlikte GPx aktivitesi beyaz kas ve bağırsaklarda önemli derecede azalırken, hepatik GPx

aktivitesinde hiçbir değişiklik gözlenmemiştir. MPc hepatik LPO seviyesi önemli bir değişiklik göstermezken beyaz kas ve bağırsaklarda LPO hacminde önemli artışa da sebep olmuştur.

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 peroksidasyonunun 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 varolan serbest radikalleri belirtmek için ölçülmektedir.

Pestisitlerin neden olduğu oksidatif stres sonucu etkilenen en önemli sistemlerden biri de antioksidan sistemdir. Antioksidan sistem vücutta oluşan reaktif oksijen bileşiklerini etkisizleştirmeyi hedef alır. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar genellikle enzim ve enzim olmayanlar şeklinde sınıflandırılabilir [Bagchi ve ark., 1995; Cheeseman ve Slater, 1993]. Enzimatik antioksidanların başlıcaları glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD), glutatyon peroksidaz (GSH-PX), glutatyon redüktaz (GSH-RD), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD)'dır. Bu antioksidan enzimler dokularda meydana gelen oksidatif stresini nötralize edebilir. Vitamin E ve vitamin C enzimatik olmayan antioksidanlardan bazılarıdır.

Pestisitlerin neden olduğu oksidatif stresini 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 indirgeyici aktivitesiyle güçlü bir antioksidandır. Süperoksit ve hidroksil radikali ile kolayca reaksiyona girer. Vitamin C tokoferoksil radikalının tokoferole redüklenmesini sağlar [Lunec ve Blake, 1990; Jialal ve Fuller, 1993].

Vitamin E ise 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 biomembrandaki serbest radikal toplayıcı aktivitesi sonucu hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyarak, lipid peroksidasyonuna karşı ilk savunma hattını oluşturur. Vitamin E, süperoksit, hidroksil radikalleri tekli (singlet) oksijen, lipid peroksit 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.

Rao ve Sharma, (2001) erkek farelerde civa klorürün üreme sistemi toksisitesi üzerinde vitamin E'nin koruyucu etkisini incelemiştir. Erişkin erkek albino fareler (35-40 g) 1.25 mg/kg/gün merkurik klorit ile, 2 mg/kg/gün vitamin E ya da ikisinin kombinasyonu ile muamele edilmiştir. Kontrol hayvanları su ile muamele edilmiştir (n=10). Muamele 45 gün boyunca günlük gavaj yoluyla yapılmıştır. Civa klorürle uygulama hayvan grubuna ek olarak civa klorür muamelesinden sonra 45 gün için eski sağlığına geri dönmesi için izin verilmiştir. Serum testosteron, epididimal sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojisi, epididimal ve vas deferens adenoazin trifosfat (ATPaz), fosforilaz, sialik asit, glikojen ve protein, testikular süksinat dehidrojenaz (SDH), fosfat, kolesterol, askorbik asit ve glutatyon parametreleri çalışılmıştır. 45 gün süreyle HgCl₂ uygulaması sonucu caput epididimis ve vas deferens ağırlıklarında önemli değişiklikler bulunmamıştır. Ancak testis, vas deferens ve cauda epididimal ağırlıkta civa klorür uygulamasıyla değişmiştir. Fertilite bir dişi ile bir arada bir gece geçirildikten sonra sperm pozitif vajinal leke yoluyla değerlendirilmiştir. Civa klorür epididimal sperm sayısı, sperm hareketliliği ve sperm uygulanabilirliğinde azalmaya neden olmuştur ve bu grupta sperm pozitif lekesi yoktur. Erkek üreme organlarındaki biyokimyasal testler civa klorür uygulaması ile değişmiştir. Civa klorür ile vitamin

E' nin birlikte uygulaması sperm ve biyokimyasal parametrelerde değişiklikleri önlemiştir ve bir gece bir arada kalmadan sonra sperm pozitif lekeleri kontrol grupla benzerlik gösterir. Civa klorür ile vitamin E verilen hayvanlarda testis, epididimis ve vas deferenste civa klorür konsantrasyonu daha azdır.

Latchoumycandane ve ark., (2002) tarafından metoksiklor (methoxychlor) erişkin erkek Wistar ratlara (90 günlük, 50,100 veya 200 mg/kg vücut ağırlığı/gün) metoksiklor aseton ve zeytin yağında çözünmüş olarak (1:19) 1,4 veya 7 gün süreyle oral yoldan vermişlerdir. İlave bir gruba (200mg/kg vücut ağırlığı/gün) ve vitamin E (20 mg/kg vücut ağırlığı /gün) 7 gün süreyle verilmiştir. Hayvanlar uygulamadan 24 saat sonra anestezik eterle öldürülmüştür. Metoksiklor uygulanan ratlarda vücut ağırlığı ve testis, karaciğer ve böbrek ağırlıklarında önemli değişiklikler gözlenmemiştir. Epididimal spermin yanı sıra epididimis, seminal kesecikler ve ventral prostat ağırlığında 7 gün boyunca 50, 100 veya 200 mg/kg/gün uygulamasından sonra azalma görülmüştür. Ancak daha kısa uygulamalarda düşüş tespit edilmemiştir. Metoksiklor ve vitamin E uygulanan grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vücut ve organ ağırlıklarında önemli değişiklikler kaydedilmemiştir. Epididimal sperm hareketliliği 4 veya 7 gün süreyle metoksiklor uygulanan hayvanlarda doz çeşidine bağımlı olarak azalmıştır. 4 veya 7 gün uygulamadan sonra kaput, korpus ve kauda epididimiste epididimal spermdeki gibi hidrojen peroksit ve lipid peroksidasyonu arttığı zaman antioksidan enzimler süperoksit dismutaz (SOD), katalaz(CAT), glutatyon redüktaz (GSH-RD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-PX) aktiviteleri azalmıştır. Tüm gruplarda karaciğerde lipid peroksidasyonunun seviyesi arttığı zaman süperoksit dismutazın aktivitesi azalmıştır. 7 gün süreyle 200 mg/kg/gün metoksiklor uygulamasına antioksidan vitamin E' nin (20 mg/kg vücut ağırlığı/gün) ek uygulaması epididimis ve epididimal spermde önemli değişiklikleri engellemiştir ve sperm şekli ve hareketliliğinde değişiklikleri engellemiştir.

Acharya ve ark., (2004) chromiumun (CrO_3) dahil olduğu spermatogenezde vitaminlerin olası rolünü araştırmıştır. Deney için 9-10 haftalık 96 Swiss albino fareler (15-25g) rastgele 4 gruba ayrılmıştır. İlk grup kontrol grubudur ve

intraperitoneal enjeksiyonla distile su verilmiştir. 2. gruba 10 mg/kg vücut ağırlığı CrO_3 , 3. gruba 10 mg/kg vücut ağırlığı + 100 mg/kg vücut ağırlığı vitamin E ve 4. gruba 10 mg/kg vücut ağırlığı + 10 mg/kg vücut ağırlığı vitamin C verilmiştir. Her gruptaki fare uygulama sonrası 5-8 haftalarda kesilmiştir. CrO_3 uygulanan farelerde kontrol ve vitamin eklenen gruplarla karşılaştırıldığında morfolojik olarak anormal sperm populasyonu en yüksek seviyede kaydedilmiştir. Bununla birlikte kontrol grupla karşılaştırıldığında vitamin uygulanan gruplarda sperm anormalliği yüzdesi hala yüksektir. Çalışmadaki 2 vitamin dikkate alındığında, vitamin C anormal sperm mutasyonu ve dejenerasyondan germ hücre iyileşmesinde daha etkili olmuştur. Her iki vitaminin olası antioksidatif rolü sperm sayısı seviyesinde yükselme ile bir tutulan lipid peroksidasyonunda önemli azalma ve CrO_3 uygulanan farelerde anormal sperm şekillerinin yüzdesinde önemli azalma çalışılmıştır.

Kılınç ve ark., (2003) klorpirifos-etilin (CE) rat plazmasında in vivo lipoperoksidatif etkisi ile melatonin ve vitamin C + vitamin E'nin koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Deney için Wistar albino ratlar kullanılmış ve 6 gruba ayrılmıştır: Kontrol grubu (C), CE verilen grup, vitamin E + vitamin C verilen grup (Vit), melatonin verilen grup (Mel), vitamin E + vitamin C + CE verilen grup (Vit + CE) ve melatonin + CE verilen grup (Mel + CE). Vitamin E ve C kombinasyonu günde birkez 6 gün boyunca sırasıyla 150 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarda intramuskular olarak vit ve Vit + CE gruplarına uygulandı. Melatonin %5'lik etil alkol içinde çözülerek aynı periyod ve şekilde 10 mg/kg dozda Mel ve Mel + CE gruplarına uygulandı. Klorpirifos-etil CE, Vit + CE ve Mel + CE gruplarına beşinci günün sonunda 0. ve 21. saatte 41 mg/kg dozunda intragastrik yoldan verilmiştir. Uygun teknikle biyokimyasal çalışmalar için kan örnekleri alınmıştır. Plazmada Tiobarbitürik Asitle Reaksiyon Veren Substratlar (TBARS) ve Antioksidan Potansiyel (AOP) düzeyleri ölçüldü. TBARS CE grubunda kontrol grubuna göre yüksek iken, CE grubu ile karşılaştırıldığında Mel + CE ve Vit + CE gruplarında anlamlı olarak yüksek bulundu ($P < 0.05$). Sonuçta, CE'nin rat plazmasında oksidatif stresi arttırmak suretiyle lipid peroksidasyonunu arttırdığı ve AOP'yi düşürdüğü, melatonin ile vitamin C + vitamin E kombinasyonunun CE'nin bu lipoperoksidatif etkiyi düşürebileceği kanaatine varılmıştır.

Gökalp ve ark. (2003), 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.

Kalender ve ark., (2005a) diazinon sebepli hepatotoksisite ve bazı biyokimyasal değerler ve yapısal değişikliklerde vitamin E'nin koruyucu etkisini incelemişlerdir. Vitamin E (200mg/kg, haftada iki defa), diazinon (10mg/kg günde bir kez mısır yağında) ve vitamin E (200 mg/kg, haftada iki defa) + diazinon (10mg/kg günde bir kez mısır yağında) kombinasyonu 7 hafta boyunca gavaj yardımıyla oral yolla ratlara (n=8) verilmiştir. Serumda biyokimyasal indeksler (total protein, albumin, alkalin fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total kolesterol, trigliserit ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL-kolesterol) ve yapısal değişiklikler 1., 2., ve 7. haftalar sonunda kontrol grubu (n=8) ile karşılaştırılarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile diazinon uygulanan grup karşılaştırıldığı zaman 1. hafta sonunda total protein ve albumin dışında tüm parametrelerde istatistiksel bir anlam vardır ve 4. ve 7. haftalar sonunda tüm parametrelerde istatistiksel bir anlam vardır (P<0.01). diazinon uygulanan grup ile diazinon + vitamin E uygulanan grup karşılaştırıldığı zaman 1.hafta sonunda ALP, ALT, total kolesterol ve trigliserit, 4.hafta sonunda VLDL-kolesterol dışında tüm parametreler ve 7.hafta sonunda tüm parametreler istatistiksel olarak anlamlıdır (P<0,01). Elektron mikroskop çalışmalarında diazinonla muamele edilen gruplarda mitokondri sayısında artış ve hepatositlerin mitokondrial kristalarında bozulma incelenirken, vitamin E + diazinonla muamele edilen gruplarda hiçbir hepatolojik bulguya rastlanmamıştır. Vitamin E diazinonun hepatotoksisitesini düşürür ancak tam koruma sağlamaz.

Sulak ve ark. (2005), organofosforlu bir insektisit olan methidathion'u 4 hafta boyunca erkek sıçanlara uygulamışlar ve methidathionun ChE (kolinesteraz) aktivitesinin azalmasına ve MDA seviyesinin artmasına aynı zamanda yapılan mikroskopik incelemelerde böbrek hasarına sebep olduğunu tespit etmişlerdir.

Böbreklerde tübüler epitelyum hücrelerinde dejenerasyon, fokal tübüler nekroz, fibrosis 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 azalttığını ifade edilmiştir.

Kalender ve ark., (2006) diazinonun pseudokolinesteraz aktivitesi ve hematolojik indeksler üzerine etkisini ve vitamin E'nin koruyucu etkisini araştırmışlardır. Vitamin E (200 mg/kg, haftada 2 kez), diazinon (10 mg/kg, her gün) ve vitamin E (200 mg/kg, haftada 2 kez)+diazinon (10 mg/kg her gün) kombinasyonunu 7 hafta boyunca oral yoldan gavaj yardımıyla ratlara vermişlerdir. 1,4 ve 7. haftaların sonunda diazinon ve vitamin E+diazinon uygulanan gruplar kontrolle karşılaştırıldığı zaman serumda pseudokolinesteraz aktivitesinin önemli derecede azaldığı bulunmuştur. Diazinon ve vitamin E+diazinon uygulama grupları karşılaştırıldığında aralarında önemli fark bulunmamıştır. Diazinon uygulama grubu kontrolle karşılaştırıldığında 4 ve 7 hafta sonunda vücut ağırlığı önemli derecede düşmüştür. 1, 4 ve 7 hafta sonunda diazinon uygulama grubu kontrolle karşılaştırıldığında ortalama eritrosit hemoglobin (MCH) hariç hematolojik indekslerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler incelenmiştir. Vitamin E+diazinon uygulama grubu diazinon uygulama grubu ile karşılaştırıldığında 1. hafta sonunda trombositte artış, 4. hafta sonunda hemoglobin ve trombositte artış ve 7. hafta sonunda RBC, HTC, eritrosit hemoglobin konsantrasyon yüzdesi (MCHC) ve trombositte istatistiksel olarak anlamlı artış incelenmiştir.

Bu çalışmanın amacı bir organofosforlu insektisit olan metil parathionun rat testis dokusu üzerine akut, subakut ve subkronik toksisitesini mikroskopik olarak araştırmak ve vitamin E ve vitamin C kombinasyonunun koruyucu etkisini kontrol grubu ile mukayeseli olarak değerlendirmektir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvanlar

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

2.2. Kimyasallar

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

Vitamin E (DL- α - tokoferol) Merck (Almanya)'dan, vitamin C (L-askorbik asit) Carlo Erba (İtalya)'dan temin edilmiştir.

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

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

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

Uygulamalar sabah saatlerinde (09:00-10:00 arasında) aç olmayan ratlara yapılmıştır.

Metil parathion uygulaması vitamin E ve vitamin C uygulaması yapıldıktan 30 dakika sonra yapılmıştır.

Uygulamalar 7 hafta sürmüş ve ratlara maddeler hergün bir defa verilmiştir.

Metil parathion ve vitaminlerin uygulandığı ilk gün deneyin 0. günü olarak kabul edilmiştir.

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

2.3.1. Kontrol grubu

Her bir rata günlük 0,28 mg/kg dozda mısır yağı oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.2. Vitamin C+vitamin E muameleli grup

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

2.3.3. Metil parathion muameleli grup

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

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

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

Testis örnekleri hızlı bir şekilde hayvanlardan alınmış ve tartılmıştır daha sonra testislerin bir kısmı mikroskopik incelemeler için sodyum fosfat tamponu ile (pH:7,4) yıkanmış ve tespit olmaları için Bouin tespit çözeltisi içine atılmıştır.

2.4. Vücut ve Organ Ağırlıklarının Ölçülmesi

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

Deneyin 24. saatinde ve 4. hafta ve 7. haftanın sonunda her bir gruptan 6 rat disekte edilerek testisleri komşu dokulardan temizlenerek hızlı bir şekilde alınmış ve AND GX-600 (Japan) marka hassas terazi ile tartılmıştır. Testis ağırlıklarında her iki testisin toplam ağırlığı alınmıştır.

2.5. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması

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

2.6. İstatistik Analizler

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

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Organ ve Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

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

Deneysel süreç boyunca kontrol ve vitamin muameleli gruplar arasında vücut ağırlığı, testis ağırlığı ve nispi testis ağırlığı bakımından herhangi bir fark gözlenmedi.

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

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

4 ve 7 hafta sonunda metil parathion muameleli grup ile metil parathion- vitamin C+vitamin E muameleli grup vücut ağırlığı, testis ağırlığı ve nispi testis ağırlığı bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik gözlenmedi ($P>0,05$), (Çizelge 3.1).

Deneyin başlangıcında kontrol grubu ratların vücut ağırlığı ile deney sonundaki vücut ağırlığı arasında 24 saat sonunda herhangi bir fark gözlenmezken, 4 hafta sonra kontrol grubun vücut ağırlığında başlangıç ağırlığına göre %6,36, vitamin C+vitamin E muameleli grupta %7,50'lik bir kazanç gözlenmiştir (Çizelge 3.1). 4. hafta sonunda metil parathion muameleli grubun vücut ağırlığında deneyin başlangıç

ağırlığına göre -%5,97'lik, vitamin C+vitamin E+metil parathion muameleli grubun vücut ağırlığında ise -%5,27'lik bir kayıp meydana gelmiştir (Çizelge 3.1).

7 hafta sonra kontrol grubun vücut ağırlığında başlangıç ağırlığına göre %10,91, vitamin C+vitamin E muameleli grupta %11,07'lik bir kazanç gözlenmiştir (Çizelge 3.1). 7. haftanın sonunda metil parathion muameleli grubun vücut ağırlığında deneyin başlangıç ağırlığına göre -%13,91'lik, vitamin C+vitamin E+metil parathion muameleli grubun vücut ağırlığında ise -%13,04'lük bir kayıp meydana gelmiştir (Çizelge 3.1).

Nispi testis ağırlıkları bakımından gruplar karşılaştırıldığında, 24 saat sonunda gruplar arasında herhangi bir fark gözlenmedi. 4 ve 7 hafta sonunda metil parathion muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+metil parathion muameleli grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir azalma gözlendi ($P<0,05$), (Çizelge 3.1). Metil parathion muameleli grup ile vitamin C+vitamin E+metil parathion muameleli grup karşılaştırıldığında herhangi bir değişiklik gözlenmedi.

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

Gruplar	Vücut ağırlıkları			Testis ağırlıkları (g)	Nispi testis ağırlığı (g/ 100 g vücut ağırlığı)
	Başlangıç (g)	Sonuç (g)	% Değişim		
24, saat					
Kontrol	326,00±2,27	326,55±3,04	0,23±0,11	2,99±0,026	0,9137±0,009
Vitamin C ve E	326,98±2,70	327,90±2,86	0,28±0,14	2,99±0,025	0,9117±0,004
Metil parathion	323,43±2,50	323,87±3,15	0,12±0,22	2,96±0,026	0,9167±0,008
Vitamin C ve E + Metil parathion	327,73±2,89	328,52±4,33	0,24±0,48	2,99±0,034	0,9083±0,008
4, Hafta					
Kontrol	326,78±1,72	347,57±4,59	6,36±0,86	3,04±0,026	0,8733±0,005
Vitamin C ve E	328,18±2,17	352,82±5,00	7,5±0,87	3,09±0,034	0,8850±0,005
Metil parathion	324,13±2,71	304,78±4,09 ^{a,b}	-5,97±0,49 ^{a,b}	2,62±0,033 ^{a,b}	0,8600±0,006 ^{a,b}
Vitamin C ve E + Metil parathion	326,43±3,11	310,80±1,62 ^{a,b}	-5,27±0,48 ^{a,b}	2,66±0,039 ^{a,b}	0,8550±0,010 ^{a,b}
7, Hafta					
Kontrol	327,30±3,28	363,03±3,91	10,91±0,14	3,15±0,029	0,8650±0,004
Vitamin C ve E	330,15±1,97	366,70±4,76	11,07±0,80	3,19±0,026	0,8733±0,005
Metil parathion	326,13±2,47	280,77±3,44 ^{a,b}	-13,91±0,45 ^{a,b}	2,38±0,036 ^{a,b}	0,8467±0,005 ^{a,b}
Vitamin C ve E + Metil parathion	329,57±1,68	286,92±3,71 ^{a,b}	-13,04±0,89 ^{a,b}	2,42±0,026 ^{a,b}	0,8450±0,019 ^{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 metil parathion ve vitamin C+vitamin E+ metil parathion muameleli grupların karşılaştırılması.

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Kontrol grubu ve vitamin C+vitamin E muameleli ratların seminifer tübüllerinde spermatojenik hücreler ve sertoli hücreleri normal yapıda gözlenmiştir. Tübüller arasında interstisiyel dokularda Leydig hücreleri ve kan damarları bulunmuştur. Seminifer tübüller büyüklük ve şekil olarak üniform şeklindedir (Resim 3.1 ve Resim 3.2).

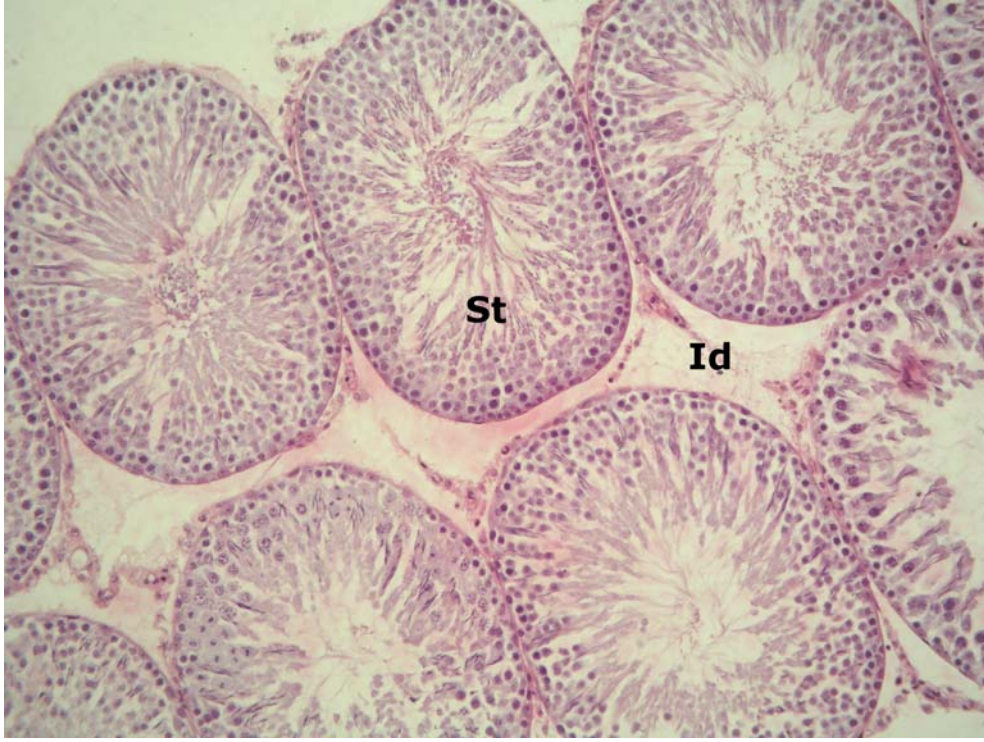
24 saat sonunda metil parathion muameleli grup ve vitamin C+vitamin E+metil parathion muameleli gruplarda seminifer tübüller ve interstisiyel dokularda herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır (Resim 3.3 ve Resim 3.4).

Metil parathion verildikten 4 hafta sonra seminifer tübüllerin bazılarında spermatojenik hücrelerin sayısında azalma gözlenmektedir (Resim 3.5). Bazı seminifer tübüllerde özellikle nekroz ve interstisiyel dokularda da  dem tespit edilmiştir (Resim 3.5).

Vitamin C+vitamin E+metil parathion muamelesinden 4 hafta sonra testislerin bazı seminifer tübüllerinde spermatojenik hücreler azalmıştır. Özellikle seminifer tübüllerin bazalına yakın hücrelerde bazal laminadan ayrılmalar tespit edilmiştir. Ancak interstisiyel dokularda nekroz ve  dem gözlenmemiştir. (Resim 3.6).

Metil parathion verildikten 7 hafta sonra testislerin bazı seminifer tübüllerinde spermatojenik hücrelerin sayısında azalma ve nekroz; interstisiyel dokularda  dem tespit edilmiştir. Seminifer tübüllerde atrofi gözlenmemiştir. (Resim 3.7).

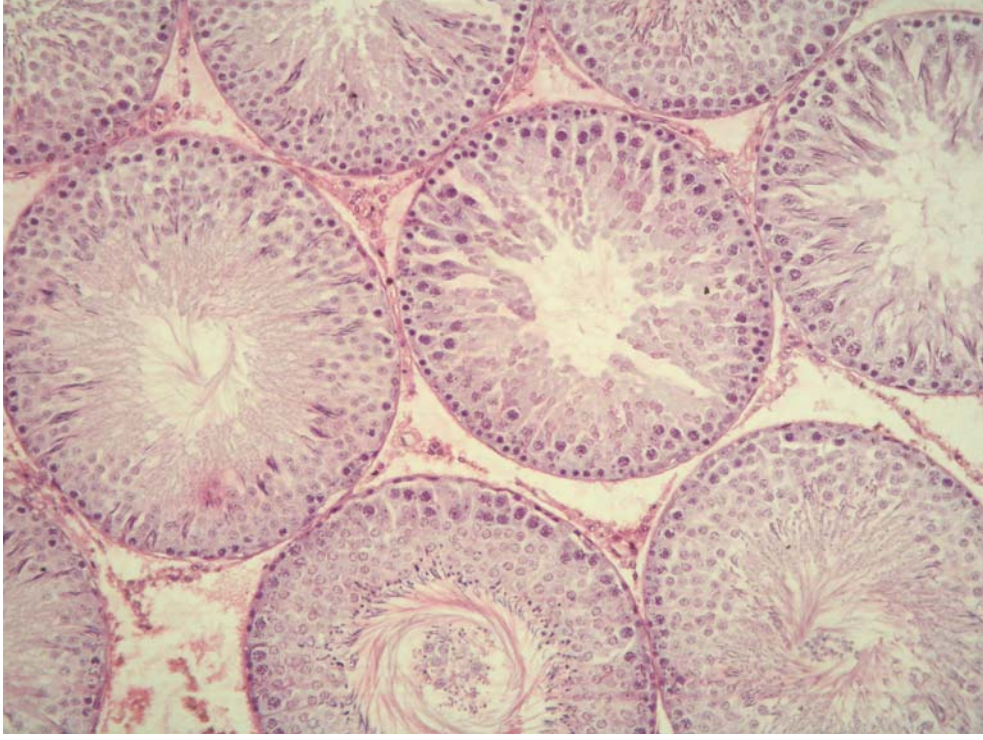
Vitamin C+vitamin E+metil parathion muamelesinden 7 hafta sonra bazı seminifer tübüllerde nekroz ve spermatojenik hücrelerde azalma gözlenmiştir. İnterstisiyel dokularda hiçbir değişiklik tespit edilmemiştir. (Resim 3.8).



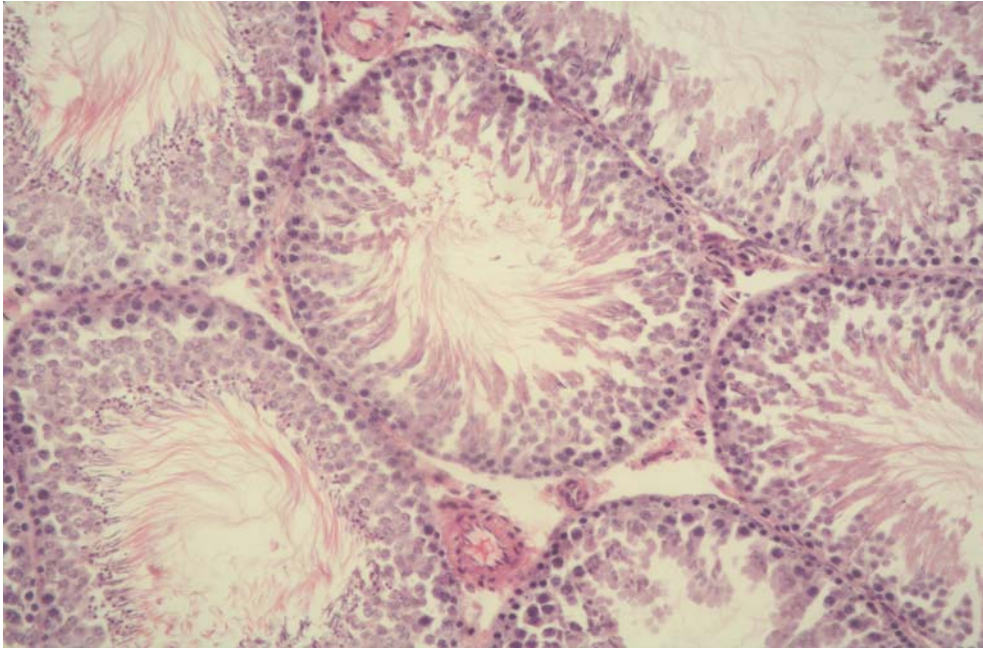
Resim 3. 1 Kontrol grubunun ratların testis dokusunun histolojik yapısı.
St:Seminifer tübül, Id: İnterstisiyel doku



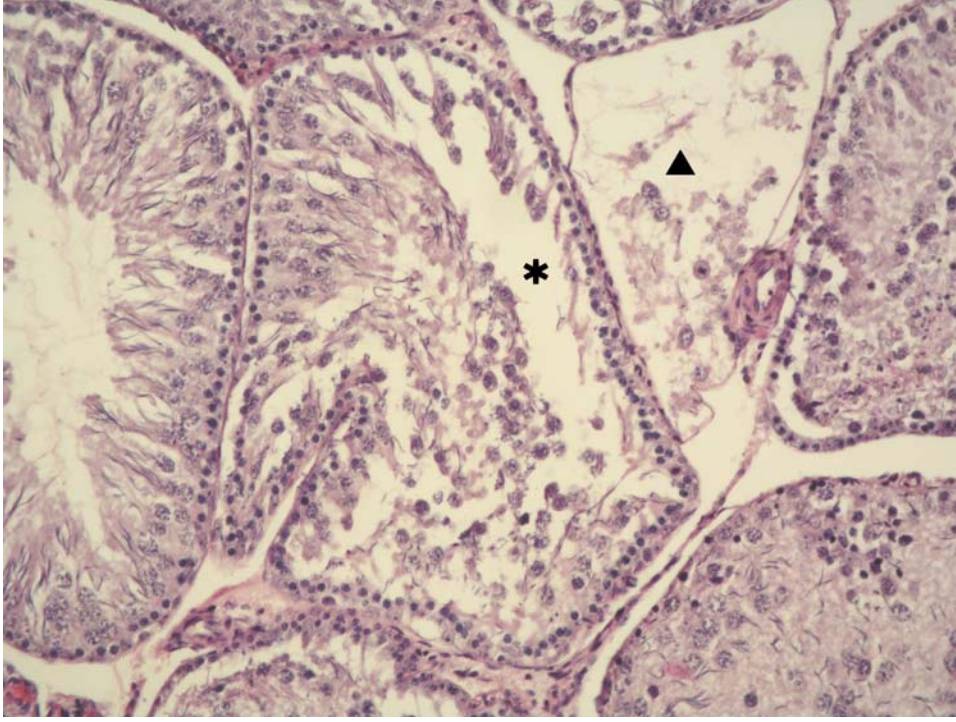
Resim 3. 2 Vitamin C+vitamin E uygulanmış ratların testis dokusunun histolojik yapısı.



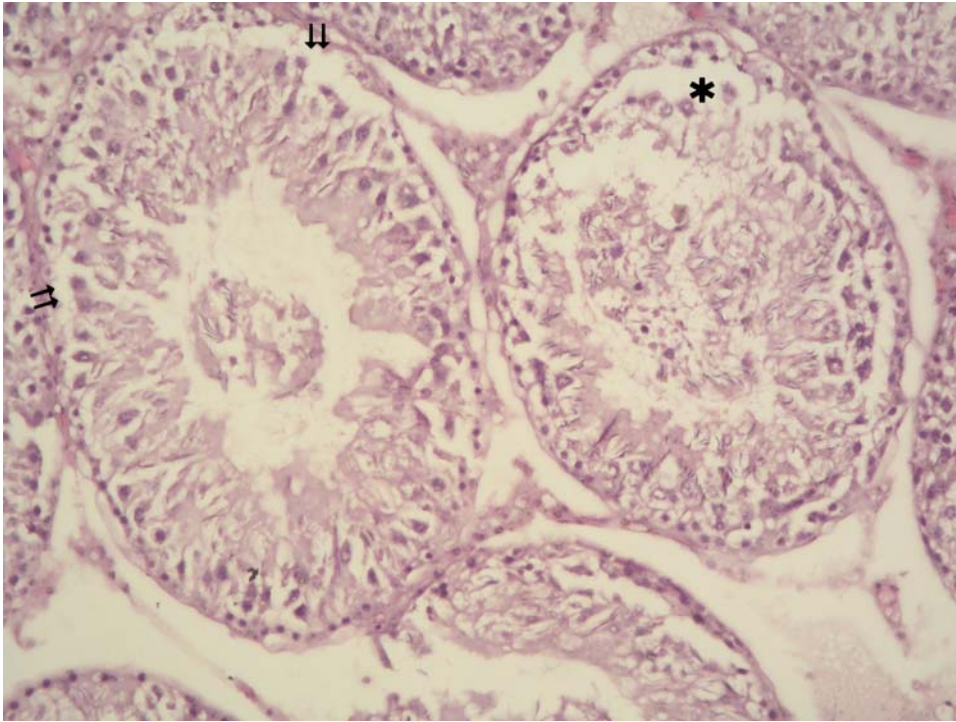
Resim 3.3. Metil parathion muamelesinden 24 saat sonra ratların testis dokusunun histolojik yapısı.



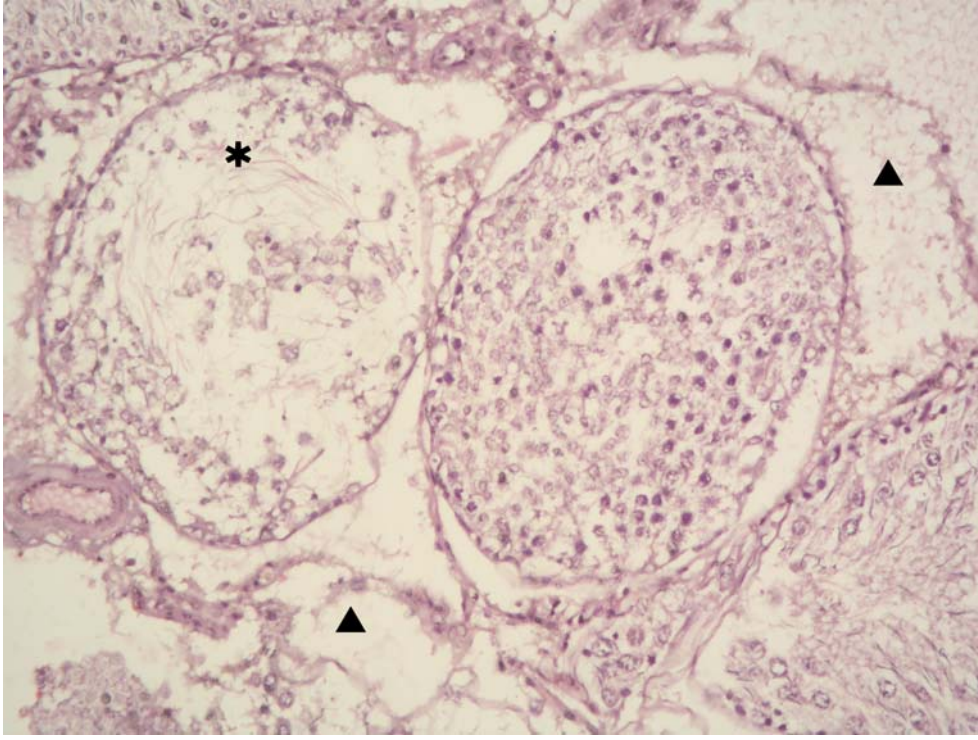
Resim 3.4. Vitamin C+vitamin E+metil parathion muamelesinden 24 saat sonra ratların testis dokusunun histolojik yapısı.



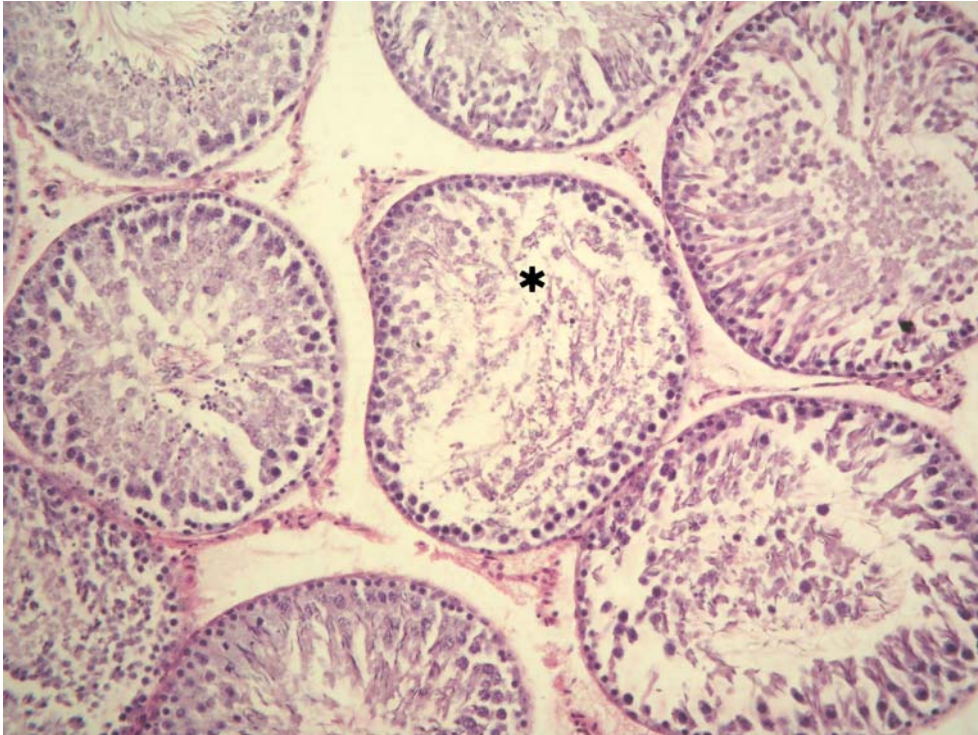
Resim 3.5. Metil parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların testislerindeki seminifer tübüllerinde nekroz (*) ve interstisiyel dokuda ödem (▲)



Resim 3.6. Vitamin C+vitamin E+metil parathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların testis dokusundaki seminifer tübüllerinde nekroz (*) ve bazal laminadan ayrılma (⇔).



Resim 3.7. Metil parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların testislerindeki seminifer tübüllerinde nekroz (*) ve interstisiyel dokuda ödem (▲)



Resim 3.8. Vitamin C+vitamin E+metil parathion muamelesinden 7 hafta sonra ratların testis dokusundaki seminifer tübüllerde nekroz (*).

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut ve kronik çalışmalar metil parathionun memelilere çok toksik olduğunu göstermiştir. Memeliler metil parathionu oral, dermal ve inhalasyon yoluyla maruz kalmaktadır [Garcia ve ark., 2003]. Metil parathion yalnız memelilere değil aynı zamanda balıklara, kuşlara ve hedef olmayan diğer omurgasızlara da toksik etki göstermektedir [Solecki ve ark., 1996; US EPA, 1999; Fanta ve ark., 2003]. Metil parathionun oral LD₅₀ dozu erkek ratlarda 14 mg/kg, dişi ratlarda ise 24 mg/kg olarak tespit edilmiştir [Gains, 1960]. Institoris ve ark., (2004) 0,218 mg/kg ve 0,872 mg/kg metil parathionu ratlara oral yolla uyguladıktan sonra ratlarda nörotoksik ve immünotoksik değişiklikler olduğunu ifade etmişlerdir. Bu tez çalışmasında da metil parathion 1/50 LD₅₀ oranında erkek ratlara verilmiş ve muameleden 4 ve 7 hafta sonra testis dokularında patolojik değişiklikler gözlenmiştir.

Organofosfatlı insektisitler deney hayvanlarında vücut ve organ ağırlıklarında azalmaya neden olurlar [Breckenridge ve ark., 1982; Chung ve ark., 2002; Joshi ve ark., 2003]. Bu tez çalışmasında metil parathion ve vitamin C+vitamin E+metil parathion verilen grupların vücut ve organ ağırlıklarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 4 ve 7 hafta sonra bir azalma tespit edildi. Vücut ve organ ağırlığındaki bu düşüşün besin alınımına bağlı olarak meydana geldiği tahmin edilmektedir. Çünkü besin alımının bu gruptaki deney hayvanlarında daha az tüketildiği gözlenmiştir. Bununla birlikte testikular ağırlıkta önemli azalma spermatojenik hücrelerin sayısındaki azalmadan kaynaklanabilir [Joshi ve ark., 2003]. Bu tez çalışması metil parathionun ratların iştahında azalmaya sebep olduğunu ortaya çıkarmıştır. Vitamin C ve vitamin E vücut, testis ve nispi testis ağırlıkları üzerinde koruyucu etki göstermemiştir.

Pestisitler erkek üreme sisteminde çeşitli histopatolojik ve sitopatolojik değişikliklere neden olur [Akbarsha ve Sivasamy, 1997; Farag ve ark., 2000; Mahgoub ve El-Medany 2001]. OP insektisitler, testislerde spermatojenik hücrelerin sayısında azalmaya neden olur [Farag ve ark., 2000]. Khan ve ark., (2001) bir OP insektisit olan fosforotiolatın spermatogenezi inhibe ettiğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada metil parathion 4 ve 7 hafta uygulamadan sonra seminifer tübüllerde patolojik

değişikliklere neden olmuştur. Özellikle 7. hafta sonunda metil parathion seminer tübülleri ve interstisiyel dokularda nekroz ve ödeme neden olmuştur.

Bu tez çalışmasında metil parathionun akut (24 saat), subakut (4 hafta) ve subkronik (7 hafta) etkisi araştırılmıştır. Akut uygulamada vücut ve organ ağırlığında değişim ve testiste histopatolojik değişiklik gözlenmemiştir. Metil parathionun akut toksisitesi asetilkolinesterazın inhibisyonu sonucu ortaya çıkar. Bu tez çalışmasında asetilkolin esteraz ölçümü yapılmamıştır. Ancak metil parathionun da diğer organofosfatlı insektisitler gibi asetilkolin esterazı inhibe ettiği bilinmektedir [Abu-Donia, 1994; Abu-Qare ve Abu-Donia, 2001]. Metil parathion zehirlenmesi sonucu terleme, salgılarda artış, biradikardi, diyare, istek dışı kasılma ve koma görülebilir. Ölümün esas nedeni ise solunum yetmezliğine bağlı olarak gelişir [Davies ve ark., 1975; WHO, 1986].

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

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda vitamin C ve vitamin E' nin toksik maddelerin sebep olduğu hasarı önlediği ya da azalttığı gösterilmiştir [Kalender ve ark., 2004, 2005a, 2005b; 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+metil parathion uygulanmış ratların testis dokularında da histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. Ancak metil parathion

uygulanmış grubun testis dokusu ile karşılaştırıldığında hasarın daha az olduğu dikkati çekmektedir.

Bu tez çalışmasına göre metil parathion testis dokusunda ciddi patolojik değişikliklere ve ratların vücut ve organ ağırlıklarında azalmaya sebep olmuştur. Vitamin C ve vitamin E, metil parathionla beraber verildiklerinde de vücut ve organ ağırlıklarında azalma ve testis dokularında da patolojik değişiklikler izlenmiştir. Sonuç olarak vitamin C ve vitamin E, testis dokusunda metil parathionun sebep olduğu histopatolojik hasarı tam olarak koruyamamakta, ancak azalttığı söylenebilir.

KAYNAKLAR

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

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

Abu-Qare, A.W., Abdel-Rahman, A.A., Kishk, A.M, and Abou-Donia, M.B., "Placental transfer and pharmacokinetics of a sing dermal dose of [¹⁴C] methyl parathion in rats", **Toxicol. Sci.**, 53: 5-12 (2000).

Acharya, U.R., Mishra, M., Mishra, I., Tripathy, R.R., "Potential role of vitamins in chromium induced spermatogenesis in Swiss mice", **Bovironmental Toxicology and Pharmacology**, 15: 53-59 (2004).

Akbarsha, M.A., Sivasamy, P., "Apoptosis in male germinal line cells of rat in vivo: caused by phosphamidon", **Cytobios.**, 91 33-44 (1997).

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).

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

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

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

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).

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, a new organophosphate insecticide, in rats", **Food Chem. Toxicol.**, 40: 723-729 (2002).

Çakır, Ş ve Yamanel, Ş, “Böceklerde insektisidlere direnç”, *Gazi Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi*, 6(1): 21-29 (2005)

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

Delen, N., Durmuşoğlu, E., Güncan, A., Güngör, N., Turgut, C., Burçak., A., “Türkiye’de Pestisit Kullanımı, Kalıntı ve Organizmalarda Duyarlılık Azalışı Sorunları”, *Türkiye Ziraat Mühendisliği 6. Teknik Kongre*, Ankara, 1-21 (2005).

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

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

Farag, A.T., Ewediah, M.H., El-Okazy A.M., “Reproductive toxicology of acephate in male mice”, *Rerop. Toxicol.*, 14: 457-462 (2000).

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

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

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

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).

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).

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

Institoris, L., Papp, A., Siroki, O. and Banerjee, B.D., “Comparative investigation of behavioral, neurotoxicological, and immunotoxicological indices in detection of

subacute combined exposure with methyl parathion and propoxur in rats”, *Ecotox. Environ. Safe.*, 57: 270-277 (2004).

Jialal, I. and Fuller C.J., “Oxidized LDL and antioxidants”, *Clin. Cardiol.*, 16: 1-9 (1993).

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

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

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

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

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

Kaya, S., Pirinçci, İ. Ve Bilgili, A., “Veteriner hekimliğinde toksikoloji”, *Medisan Yayınevi*, Ankara, 925, (2002).

Khan, I.A., Reddy, B.V., Mahboob, M., Rahman, M.F., Jamil K., “Effects of phosphorothionate on the reproductive system of male rats”, *J. Environ. Sci. Health.*, B36 445-456 (2001).

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

Kwong, T.C., “Organophosphates pesticides: biochemistry and clinical toxicology”, *Ther Drug Monit.* 24, 144-149 (2002).

Latchoumycandane, C., Chitra, K.C., Mathur, P.P., “The effect of methoxychlor on the epididymal antioxidant system of adult rats”, *Reproductive Toxicology* 16: 161-172 (2002).

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

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

Mangoub, A.A and El-Medany A.H., "Evaluation of chronic exposure of the male rat reproductive system to the insecticide methomyl", **Pharmacological Research**, 44(2), 73-80 (2001).

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

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

Monteiro, D.A., Almeida, J.A., Rantin, F.T., Kalinin, A.L., "Oxidative stress biomarkers in the freshwater characid fish, *Brycon cephalus*, exposed to organophosphorus insecticide Folisuper 600 (methyl parathion)", **Comparative Biochemistry and Physiology**, Part C 143: 141-149 (2006).

Murathanoğlu, O., "Histoloji, 3919", **İstanbul Üniversitesi Yayınları**, İstanbul, 254-263 (1996).

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

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).

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).

Rao, M. V., Sharma, P.S.N., "Protective effect of vitamin E against mercuric chloride reproductive toxicity in male mice", **Reproductive Toxicology**, 15: 705-712 (2001).

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

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

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

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).

Taylor, P., “Anticholinesterase” *Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th Edition*, MacMillan, New York, 131-149, (1990).

Tuovinen, K., “Organophosphate-induced convulsions and prevention of neuropathological damages”, *Toxicology* 196: 31-39 (2004).

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

U.S. Environmental Protection Agency, “Pesticide fact sheet: Methyl parathion”, 5407FS-B7-151, PB 87-155255, Washington, DC: U.S.EPA (1986).

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

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

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

WHO, “Organophosphorus insecticides: A general introduction”, *Environmental Health Criteria*, 63: (1986).

Yavuz O. ve Şanlı Y., “Halk Sağlığı ve Vektör Kontrolünde Kullanılan Pestisitler, Pestisit Formülasyonları ve Uygulama Seçenekleri”, I. Seminer. *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı*. Ankara, 21-29 (1999).

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 (2004).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : BÜYÜKKÖMÜRCÜ, Fatma
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 23.10.1981 Ankara
Medeni hali : Bekar
Telefon : 0 (312) 363 54 67
e-mail : fatmabuyukkomurcu@hotmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Lisans	Gazi Üniversitesi	2003
Lise	Başkent Lisesi	1999

Yabancı Dil

İngilizce