

**RATLARDA KLORPRİFOS'UN KARDİYOTOKSİK ETKİSİ VE
KUERSETİN VE KATEŞİN'İN KORUYUCU ROLÜ**

Hatice BAŞ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MAYIS 2010
ANKARA**

Hatice BAŞ tarafından hazırlanan RATLARDA Klorprifos'un Kardiyo toksik etkisi ve Kuersetin ve Kateşin'in koruyucu rolü adlı bu tezin yüksek lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Yusuf KALENDER

.....

Tez Danışmanı, Biyoloji Anabilim Dalı

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

Prof. Dr. Zekiye SULUDERE

.....

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Yusuf KALENDER

.....

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Doç. Dr. Selami CANDAN

.....

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Doç. Dr. Hakkı TAŞTAN

.....

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Doç. Dr. Evrim Arzu KOÇKAYA

.....

Tıbbi Lab. Programı, Gazi Üniversitesi

Tarih: 24/05/2010

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

Prof. Dr. Bilal TOKLU

.....

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.

Hatice BAŞ

**RATLARDA KLORPRİFOS’UN KARDİYOTOKSİK ETKİSİ VE
KUERSETİN VE KATEŞİN’İN KORUYUCU ROLÜ**
(Yüksek Lisans Tezi)

Hatice BAŞ

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Mayıs 2010**

ÖZET

Organofosfatlı bir insektisit olan klorprifos zirai mücadelede sıklıkla kullanılmakta ve başta memeliler olmak üzere hedef olmayan canlılarda toksik etkiye neden olmaktadır. Bu çalışmada, kateşin (20 mg/kg gün), kuersetin (20 mg/kg gün), klorprifos (5.4 mg/kg gün), kateşin (20 mg/kg gün)+klorprifos (5.4 mg/kg gün), kuersetin (20 mg/kg gün)+klorprifos (5.4 mg/kg gün) erkek ratlara gavaj yoluyla verilmiştir. Muameleden 4 hafta sonra ratlarda ışık mikroskobuyla kalpte meydana gelen histopatolojik değişiklikler incelenmiş, antioksidan enzim aktiviteleri ile lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. Dördüncü haftanın sonunda kontrol, kateşin ve kuersetin grupları arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Klorprifos muameleli grupta antioksidan enzim aktiviteleri ve malondialdehit seviyesinde kontrol grubuna göre anlamlı değişikliklerin meydana geldiği gözlenmiştir. Süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) aktivitelerinde ve MDA seviyesinde kontrole göre anlamlı bir artış, glutation peroksidaz (GPx) ve glutation-S-transferaz (GST) aktivitelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Kateşin+klorprifos muameleli grup ve kuersetin+klorprifos muameleli grupta ise uygulanan flavonoidlerin araştırılan parametreler üzerine koruyucu etkilerinin olduğu gözlenmiştir. Muameleden 4 hafta sonra klorprifos

muameleli gruptaki ratların kalplerinde miyositlerde dejenerasyon, hücrelerde vakuolizasyon, fibrillerde disorganizasyon, fibrillerde dejenerasyon ve bağ dokusunda ödem meydana geldiği tespit edilmiştir. Kateşin+klorprifos muameleli grup ve kuersetin+klorprifos muameleli ratların kalplerinde ise az sayıda histopatolojik değişiklik gözlenmiştir. Sonuç olarak kateşin ve kuersetin, klorprifosun sebep olduğu kardiyotoksik etki üzerine tam olarak olmasa da koruyucu etkisi olmuştur.

Bilim Kodu : 203.1.057

Anahtar Kelimeler : Kalp, klorprifos, kateşin, kuersetin, histopatoloji

Sayfa Adedi : 68

Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Yusuf Kalender

**CHLORPYRIFOS INDUCED CARDIOTOXICITY IN RATS AND THE
PROTECTIVE ROLE OF QUERCETIN AND CATECHIN**

(M.Sc. Thesis)

Hatice BAŞ

**GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

May 2010

ABSTRACT

Chlorpyrifos, an organophosphorous insecticide, is widely used in agricultural control and it caused toxic effects on nontarget organisms especially mammalian. In the present study, catechin (20 mg/kg day), quercetin (20 mg/kg day), chlorpyrifos (5.4 mg/kg day), catechin (20 mg/kg day)+chlorpyrifos (5.4 mg/kg day), quercetin (20 mg/kg day)+chlorpyrifos (5.4 mg/kg day) were given to male rats through gavage. Histopathological changes were investigated using light microscope, antioxidant enzyme activities and malondialdehyde, which is the product of lipid peroxidation, level were determined in the rats 4 weeks after the administration compared to control group. No significant differences were observed between control, catechin and quercetin groups. At the end of the 4th week statistical significant changes in antioxidant enzyme activities and malondialdehyde level were observed in chlorpyrifos treated group compared to control group. SOD and CAT activities and MDA level were significantly higher than the control group, GPx and GST activities were significantly lower than the control group. In catechin+chlorpyrifos treated group and quercetin+chlorpyrifos treated group we observed the protective effects of catechin and quercetin on examining parameters. While disorganization and degeneration in myocardial fibers, cytoplasmic vacuolization in cardiac muscle cells, edema in connective tissue, degenerative changes in cardiac muscle cells were detected in heart tissue in chlorpyrifos treated group, less

histopathological changes were observed in catechin+chlorpyrifos treated group and quercetin+chlorpyrifos treated group 4 week after the administration. As a result, catechin and quercetin significantly reduce chlorpyrifos induced cardiotoxicity in rats, but not protect completely.

Science Code : 203.1.057

Key Words : Heart, chlorpyrifos, catechin, quercetin, histopathology

Page Number : 68

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 hocalarım Yrd. Doç. Dr. Dilek Pandır, Araş. Gör. Fatma Gökçe Uzun ve Araş. Gör. Filiz Demir’e çok teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim süresince beni destekleyen TÜBİTAK’a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	30
2.1. Hayvanlar	30
2.2. Kimyasallar.....	30
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı.....	31
2.3.1. Kontrol grubu	31
2.3.2. Kateşin grubu	31
2.3.3. Kuersetin muameleli grup	31
2.3.4. Klorprifos muameleli grup.....	31
2.3.5. Kateşin+klorprifos muameleli grup	31
2.3.6. Kuersetin+klorprifos muameleli grup	32
2.4. Malondialdehit Miktarının Belirlenmesi.....	32
2.5. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi.....	32
2.5.1. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi.....	32
2.5.2. Katalaz (CAT) enzimi	33
2.5.3. Glutasyon peroksidaz (GPx) enzimi.....	33

Sayfa

2.5.4. Glutasyon-S-Transferaz (GST) enzimi.....	33
2.6. Işık Mikroskobu İncelemeleri	34
2.7. İstatistiksel Analizler.....	34
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	35
3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi.....	35
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi.....	35
3.2.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi.....	36
3.2.2. Katalaz enzim aktivitesi	37
3.2.3. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi	38
3.2.4. Glutasyon-S-Transferaz enzim aktivitesi	39
3.3. Histopatolojik Değerlendirme	40
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	68

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Klorprifos ve klorprifos-oxon'un kimyasal yapısı.....	11
Şekil 1.2. Klorprifos'un biyoaktivasyon yolları	12
Şekil 3.1. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların MDA seviyeleri	35
Şekil 3.2. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların SOD aktiviteleri	36
Şekil 3.3. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların CAT aktiviteleri.	37
Şekil 3.4. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların GPx aktiviteleri	38
Şekil 3.5. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların GST aktiviteleri	39

1. GİRİŞ

Gittikçe artan nüfusla birlikte gelişen sanayi ve kentleşmeden dolayı ülkemizdeki tarım alanlarındaki azalmanın sonucu üretilen tarım ürünlerinde de düşüş yaşanmaktadır. Azalan tarım alanlarından daha iyi verim alınabilmesi ve yetersiz miktardaki tarım ürünlerini zararlılardan korumak için tarım ürünlerine ciddi zararlar veren, ürün miktarının ve kalitesinin düşmesine neden olan zararlılarla mücadele edilmesi gerekmektedir.

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 pestisitler denir [Vural, 2005].

Ekonomik zehirler sınıfına giren pestisitler, kullanılma yerlerine göre;

- İnsektisitler (böceklere karşı)
- Herbisitler (yabancı otlara karşı)
- Fungusitler (mantarlara karşı)
- Molusisitler (yumuşakçalara karşı)
- Rodendisitler (kemiricilere karşı)
- Akarasitler (uyuz böcekleri ve parazitlere karşı) ismini alırlar.

Pestisitler, kullanılmaları ile gerek halk sağlığı ve gerekse açlıkla savaşta besinlerin korunması bakımından ekonomik faydalar sağlamaktadır. Diğer taraftan geniş bir alanda bıraktıkları kalıntılarla su, toprak, hava ve besin kirlenmesine neden olarak, ekolojik sistemin dengesini bozmaktadırlar [Vural, 2005].

Pestisitler; kemiriciler, böcekler ve diğer pestleri yok ederken, bu hayvanlarla taşınan vektör hastalıklara karşı savaşta da kullanılırlar. Pestisitler ayrıca kırsal alanlarda, kara yollarında yabani otlara karşı, sivrisinek ve rodentlere karşı da

kullanılmaktadırlar. Bunların yanında kişisel olarak evlerde ve bahçe işlerinde de geniş ölçüde uygulanmaktadırlar. Ülkemizde pestisitlerin en önemli uygulama alanı tarım savaş ilaçları olarak kullanımındır [Vural, 2005].

Pestisitler üretimleri, uygulanmaları, depolanmaları, taşınmaları sırasında insanlarda akut ve kronik zehirlenmelere sebep olmaktadır [Vural, 2005]. Pestisitlerin neden olduğu zehirlenmelerden dolayı dünyada her yıl 3.000.000'dan fazla şiddetli zehirlenme ve 220.000 civarında ölüm görüldüğü bildirilmiştir [WHO, 1997].

Doğadaki zararlılardan biri olan böceklerle mücadele etmek için 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 (maruziyet süresi ve düzeyi, biyotransformasyon hızı, absorpsiyon hızına bağlı olarak) 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 (organofosfatlılar, karbamatlar gibi) nörotoksitelerini gösterirler [Vural, 2005].

Insektisitler zararlı böceklerin yok edilmesini sağlayarak besin üretiminde verimi artırdıklarından tarımda geniş ölçüde kullanılmaktadırlar, bununla birlikte hastalık yapıcı vektörlerin kontrolünü de sağlamaktadırlar. Bunca yararlarına karşın insektisitlerin denetimsiz ve aşırı miktarlarda uygulanması insan dahil hedef olmayan diğer canlılarda zehirlenmelere ve ölümlere yol açmakta, ekosistemlerin ve besinlerin kirlenmesine sebep olmaktadır [Vural, 2005].

Insektisitler kimyasal yapılarına göre:

- Klorluhidrokarbon yapısındaki insektisitler (Organoklorlu)

- Organik fosforlu insektisitler (Organofosfatlı/Organofosforlu)
- Karbamat grubu insektisitler
- Piretroid insektisitler

olarak 4 gruba ayrılmaktadırlar [Vural, 2005]. Organofosfatlı ve organoklorlu pestisitlerin kalıntıları toprak, su, sebze ve diğer besin ürünlerine karışırlar [IARC,1983]. Bu dört grup içinde organofosfatlı insektisitler, en çok kullanılan pestisit grubudur [Vural, 2005]. Organofosfatlı insektisitler temel olarak asetilkolinesteraz enzimini (AChE) inhibe ederek toksik etki meydana getirirler [Mortensen ve ark., 1998; Abdollahi ve ark., 2004; Rezg ve ark., 2007].

Organofosfatlı insektisitler, hem insanlarda hem de hayvanlarda santral sinir sistemini, kardiyovasküler sistemi, ürogenital sistemi, nöromüsküler kavşağı, metabolik ve endokrin sistemi, kolinesterazları inhibe ederek etkilemektedirler [Gökalp ve ark., 2005].

Organofosfatlı insektisitler asetilkolin esteraz inhibisyonu ile etki etmelerinin yanı sıra, son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar göstermiştir ki, bazı organofosfatlı insektisitler reaktif oksijen türlerinin üretimini artırmaktadır ve böylece oksidatif doku hasarlarına neden olmaktadır [Kılınç ve ark., 2003].

Organofosfatlı insektisitler bilinçsiz, rastgele ve aşırı miktarlarda kullanıldıklarında çevresel kirlenmeye sebep olduklarından çeşitli problemler meydana getirmektedirler. Bu grup insektisitlerin geniş ölçüde kullanımı hedef olmayan canlılarda zehirlenmelere ve ölümlere sebep olmaktadır [Chung ve ark., 2002].

Yapılan çeşitli çalışmalarda organofosfatlı insektisitlerin omurgalı hayvanlar için oldukça zehirli olduğu belirtilmiştir [Abdollahi ve ark., 1997; Moghadamnia ve Abdollahi, 2002]. Ayrıca uzun süreli maruziyetlerde fizyolojik fonksiyon kayıpları [Kedzierski, 1990] ve davranış bozuklukları [Bazylewic-Walczak ve ark., 1999] meydana getirdiği tespit edilmiştir.

Organofosfatlı insektisitlerin vücuda girişı solunum yollarından ve gastrointestinal yoldan absorbe edilmeleri ile gerçekleşir, ayrıca organofosfatlı insektisitler lipofiliktirler bundan dolayı da deri yolu ile de vücuda girebilirler [Zendzian, 2003].

Organofosfatlı insektisitler 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].

Rahman ve Siddiqui, organofosfatlı bir insektisit olan RPR-V'yi [2-butenic acid-3 (diethoxy phosphinothionyl) ethyl ester] erkek ve dişı ratlara 90 günlük bir süreçte düşük, orta ve yüksek dozlarda vermişlerdir. RPR-V'nin orta ve yüksek dozda uygulandığı hayvanlarda eritrosit asetilkolinesteraz (RBC AChE) enziminin inhibe olduğunu bildirmişlerdir [Rahman ve Siddiqui, 2003].

Organofosfat grubu insektisitler, toksik etkilerini asetilkolini yıkan asetilkolinesterazı (AChE) inhibe ederek gösterirler [Carr ve ark., 2002; Howard ve ark., 2007]. Organofosfatlar hedef dokularda asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonuna sebep olarak dokularda asetilkolin birikimine yol açarlar, bu da sinir fonksiyonlarında hasara ve geri dönüşü olmayan zehirlenmelere neden olur [Kappers ve ark., 2001; Abu-Qare ve Abou-Donia, 2001a]. Organofosfatlı bileşikler AChE enzimini inhibe ederek sinaptik aralıkta asetilkolin (ACh) miktarının artmasına, muskarinik ve nikotinik reseptörlerde ACh birikimine neden olarak toksik etki göstermelerinin yanında plazmada karboksilesteraz (CarbE) enzimini de inhibe ederler [Fonnum ve Sterri, 2006].

Yapılan bir çalışmada organoklorlu bir insektisit olan endosulfan ve organofosfatlı bir insektisit olan methyl parathion ratlara ayrı ayrı ve birlikte uygulanmıştır, muamele sonucunda plazma kolinesteraz seviyesinde anlamlı bir azalma meydana geldiği görülmüştür [Castillo ve ark., 2002].

Organofosfatlı insektisitlerin ratlarda plazma, eritrosit ve beyin asetilkolinesteraz aktivitelerini inhibe ettiği gözlenmiştir [Yano ve ark., 2000; Sungur ve Güven, 2001; Altuntaş ve Delibaş, 2002; Assini ve ark., 2005; Singh ve Rishi, 2005; Hancock ve ark., 2007].

Yapılan bir çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan diazinonun ratlarda kan pseudokolinesteraz seviyesini önemli derecede düşürdüğü gözlenmiştir [Kalender ve ark., 2006].

Neishabouri ve ark., yaptıkları bir çalışmanın sonucunda yüksek dozda uygulanan diazinonun eritrosit kolinesteraz aktivitesini %85'ten fazla inhibe ettiğini bildirmişlerdir [Neishabouri ve ark., 2004].

Organofosfatlı insektisitler hücrelerde oksidatif stres meydana getirirler. Yapılan bir çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan malathionun serbest radikal üretimine neden olarak eritrositlerde oksidatif stres meydana getirdiği tespit edilmiştir, malathion uygulamasından sonra yapılan incelemelerde malathionun malondialdehit (MDA) seviyesinde artış, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) seviyelerinde ise düşüş meydana getirdiği tespit edilmiştir [Durak ve ark., 2009].

Yarsan ve Cakir yaptıkları çalışmada farelerde dichlorvosun subakut ve subkronik maruziyetinin lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA seviyesinde artış, eritrositlerde CAT aktivitesinde azalma meydana getirdiğini belirtmişlerdir [Yarsan ve Cakir, 2006].

Zeren ve ark., pestisitlere maruz kalan tarım işçilerinin pseudokolinesteraz enzim aktivitelerinin kontrol grubundan % 24,71 oranında daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir [Zeren ve ark., 1998]. Farag ve ark., 4 hafta boyunca organofosfatlı bir pestisit olan acephate'a maruz kalan ratların AChE seviyesinde düşme olduğunu bildirmişlerdir [Farag ve ark., 2000].

Abdollahi ve ark., ratlarda malathionun subkronik maruziyetinin tükürük ve plazmadaki kolinesteraz düzeyi ve oksidatif stres üzerine etkilerini araştırmışlardır. Malathion, 100 ppm, 500 ppm ve 1500 ppm'lik dozlar halinde uygulandığında tükürükteki ChE aktivitesi sırasıyla % 73, % 75 ve % 78 baskılanmıştır. Aynı dozlar plazma antioksidan gücünü kontrole kıyasla sırasıyla %33, %59 ve % 118 arttırırken, tükürükteki antioksidan gücünde bir değişikliğe neden olmamıştır [Abdollahi ve ark., 2004].

Okamura ve ark., haftada 6 gün olmak üzere 9 hafta boyunca subkutan yoldan dichlorvosu ratlara enjekte etmişlerdir. Çalışmanın sonunda ratlarda eritrosit kolinesteraz aktivitesinde doza bağlı olarak azalma meydana geldiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca uygulama sonucunda sperm motilitesinde ve vücut ağırlığında azalma, testis ve epididimis ağırlıklarında ise artış olduğunu tespit etmişlerdir [Okamura ve ark., 2005].

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

Malathionla yapılan başka bir çalışmada Kalender ve ark., 4 hafta boyunca ratlara malathion uygulaması yaptıklarında bu pestisit karaciğerde mononükleer hücre infiltrasyonu, hemoraji, kalsifikasyon, vakuolar dejenerasyon ve nekroz meydana getirdiğini gözlemişlerdir [Kalender ve ark., 2010].

Organofosfatlı insektisitler hem insanlarda hem de hayvanlarda merkezi sinir sistemi [Betrosian ve ark., 1995], immun sistem [Handy ve ark., 2002], üriner sistem [Kalender ve ark., 2007], üreme sistemi [Joshi ve ark., 2003; Uzunhisarcıklı ve ark., 2007; Uzun ve ark., 2009], kardiyovasküler sistem [Yavuz ve ark., 2004], hematolojik sistem [Kalender ve ark., 2006; Durak ve ark., 2009] gibi bir çok sistemi etkilemektedir.

Tos-Luty ve ark., organofosfatlı insektisitlerden olan malathion ile ratlar üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda uygulama dozuna bağlı olarak akciğer, kalp, böbrekler ve karaciğerde çeşitli seviyelerde histopatolojik ve ultrastrüktürel değişiklikler meydana geldiğini bildirmişlerdir [Tos-Luty ve ark., 2003].

Pestisitler mutasyonlara, kromozomal değişikliklere, DNA hasarına neden olabilen kimyasal mutajenlerdendir. Pestisitler kromozom aberasyonları, kardeş kromatid değişiklikleri, mikronükleus oluşumlarına neden olabilirler. Pestisitlerin neden olduğu bu toksik etkilerin düzeyi, maruz kalınan süreye ve maruz kalınan doza bağlıdır [Bolognesi, 2003].

Organofosfatların mutajenik ve karsinojenik özellikleri de vardır [Sarabia ve ark., 2009] kalp, karaciğer gibi organlara özgü toksisite gösterirler [Cabello ve ark., 2001; Amer ve ark., 2002]. Organofosfatlı insektisitlere maruz kalan populasyonlarda yapılan incelemelerde bu insektisitlerin kromozom aberasyonlarına, kardeş kromatit değişimlerine ve mikronükleus gibi çeşitli genetik hasarlara yol açtığı gösterilmiştir [Kourakis ve ark., 1996; De Ferrari ve ark., 2001]. Organofosfatlı bileşikler, DNA'da alkillenmeye de neden olurlar alkillenme sonucu DNA mutajenik ve karsinojenik etkiler için potansiyel bir ajan haline gelir [Wooder ve Wright, 1981].

Booth ve ark., *in vitro* incelemelerde dichlorvosun yüksek konsantrasyonlarının DNA'da alkillenme meydana getirerek genotoksik etki meydana getirdiğini belirtmişlerdir [Booth ve ark., 2007].

Giri ve ark., malathionu oral yoldan 2.5, 5, 10mg/kg olmak üzere 3 dozda albino farelere uygulamışlar ve uygulamanın sonucunda kromozom aberasyonları, kardeş kromatid değişiklikleri ve sperm anormalliklerinin sıklığında artış meydana geldiğini ve sperm baş morfolojilerinde anormallikler gözlemişlerdir [Giri ve ark., 2002].

Xu ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan phoxim ve piretroid grubu bir pestisit olan fenvalerate'ı oral yoldan erkek ratlara uygulamışlar ve ratların günlük sperm üretimlerinde azalma olduğunu gözlemlemişlerdir [Xu ve ark., 2004].

Satar ve ark., organofosfatlı bir pestisit olan methamidofosu erkek ratlara tek doz olarak oral yoldan uygulamışlar ve uygulamanın sonucunda hepatositlerde bir takım değişiklikler tespit etmişlerdir. Bazı hücrelerin mitokondri matrikslerindeki erime sonucunda meydana gelen vakuoller ve sitoplazmalarında lipitleşme, hepatositlerin çevresinde glikojen akümüasyonu, bazı bölgelerde kollajen fibril miktarında artış, hepatositlerde bazı çekirdeklerin şeklinde düzensizlikler tespit edilmiştir [Satar ve ark., 2004].

Organofosfatlı bir insektisit olan diazinonla yapılan bir çalışmada farelere 45 gün süresince oral yolla diazinon verilmiştir. Maruziyet sonucunda yapılan incelemelerde timus ve dalakta dejenerasyon ve kanama meydana geldiği gözlenmiştir. Ayrıca anormal çekirdekli vakuolleşmiş beyaz kan hücreleri de bu çalışma sonucunda tespit edilmiştir [Handy ve ark., 2002].

Organofosfatlı bir insektisit olan diazinonun tavşan böbreği üzerindeki histopatolojik etkisi incelenmiş ve böbrek tübüllerinde şişme, hiperplazi ve hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir ayrıca diazinonla muamele edilen tavşanların karaciğerinde portal alan ve merkezi venin etrafında hücrel infiltrasyon gözlenmiştir [Yehia ve ark., 2007].

Organofosfatlı bir insektisit olan thimetle yapılan bir çalışmada 4 haftalık maruziyet sonucunda ratlarda serumdaki kreatinin seviyesinde artış meydana geldiği tespit edilmiştir. Bu artışın böbreklerde oluşan fonksiyon bozukluğunun ve tübüler hasarın bir göstergesi olduğu bildirilmiştir [Mohsen, 2001].

Bazı organofosfatlı insektisitler ise hücre membranında aktif taşıma mekanizmasında rol alan, membrandaki ATPaz aktivitesini değiştirmektedir [Blasiak, 1995, 1996].

Mathew ve ark., farelere organofosfatlı bir insektisit olan methyl parathionu oral yolla farklı dozlarda 5 hafta boyunca uygulamışlar ve doza bağlı olarak anormal yapıdaki sperm sayısında artış meydana geldiğini tespit etmişlerdir [Mathew ve ark., 1992].

Organofosfatlı bir insektisit olan quinalphos Debnath ve Mandal tarafından ratlara farklı dozlarda intraperitoneal yol ile uygulanmış ve malondialdehit (MDA) seviyesinin ölçülmesi ile lipid peroksidasyonunda artış olduğu gözlenmiştir. Ayrıca serum testosteron seviyesinde ve seminifer tübüllerin çapında azalma ve de testikular atrofi meydana geldiği gözlenmiştir [Debnath ve Mandal, 2000].

Uzunhisarcıklı ve ark., metil parathionla yaptıkları çalışmada maruziyet sonucu bu insektisit ratların testis dokusunda nekroz, seminifer tübüllerde ödem ve dejeneratif değişiklikler meydana getirdiğini tespit etmişlerdir [Uzunhisarcıklı ve ark., 2007]. Metil parathionla yapılan başka bir çalışmada Narayana ve ark., metil parathionun sperm sayısında azalma, buna karşın anormal sperm sayısında artma meydana getirdiğini tespit etmişlerdir [Narayana ve ark., 2005].

İkizceli ve ark., intraperitoneal yol ile ratlara organofosfatlı bir insektisit olan fenthion vermişlerdir. Uygulama sonunda serum amilaz ve serum glukoz seviyelerinde artış, pankreasta ödem oluştuğunu tespit etmişlerdir [İkizceli ve ark. 2005].

Hagar ve Fahmy, organofosfatlı bir insektisit olan dimethoate'ı ratlara iki ay boyunca uygulamışlar ve sonuçta pankreasın Langerhans adacıklarında ve seröz asinüslerinde dejenerasyonların meydana geldiğini gözlemişlerdir. Buna bağlı olarak da plazma glukoz seviyesi belirgin bir şekilde artarken, plazma insulin seviyesinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir [Hagar ve Fahmy, 2002].

Yürümez ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada organofosfatlı insektisitlerden olan fenthion uygulanan ratların pankreas dokularında yapılan incelemelerde pankreasta ödem, inflamasyon, vakuolizasyon ve nekroz tespit edilmiştir [Yürümez ve ark., 2007].

Fidan ve ark., organofosfatlı bir pestisit olan fenthionun pseudokolinesteraz, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinde azalma meydana getirdiğini gözlemişlerdir. Bu pestisite maruziyet sonucunda yapılan incelemelerde akciğerde peribronşiyal ve intraparenşimal infiltrasyon,

intraparenşimal vasküler tıkanma, trombozis, alveolar yıkım, anfizem değişiklikleri, beyinde nükleer piknoz ve karyorrheksiz, lenfositik infiltrasyon, motor nöronlarda nekroz, karaciğerde sinüzoidal genişleme, hepatosit dejenerasyonu, safra kanalı proliferasyonu, parenşimal nekroz, merkez ven tıkanması tespit etmişlerdir [Fidan ve ark., 2007].

Organofosfatlı bir insektisit olan methidathionla yapılan çalışmada bu insektisite maruz bırakılan ratların karaciğerlerinde parenşimal dokuda mononükleer hücre infiltrasyonu, sinüzoidal genişleme, fokal nekrotik alanlar, hepatositlerde piknotik çekirdek ve granüler dejenerasyon görüldüğü belirtilmiştir [Gokalp ve ark., 2003].

Organofosfatlı insektisitler protein metabolizmasını da etkileyebilirler. Bazıları protein metabolizmasının azalmasına neden olurken [Patil ve ark., 2003; Kalender ve ark., 2005a], bazıları protein metabolizmasında artış meydana getirebilir [John ve ark., 2001; Joshi ve ark., 2003]. Ogutcu ve ark., ratlara dichlorvos uygulanmaya başladıktan 4 ve 7 hafta sonra yaptıkları incelemelerde serum total protein ve albumin seviyelerinde azalma meydana geldiğini gözlemişlerdir [Ogutcu ve ark., 2008].

Pestisitler maruz kalma süresine ve dozuna bağlı olarak vücut ve organ ağırlıklarını da etkileyebilirler.

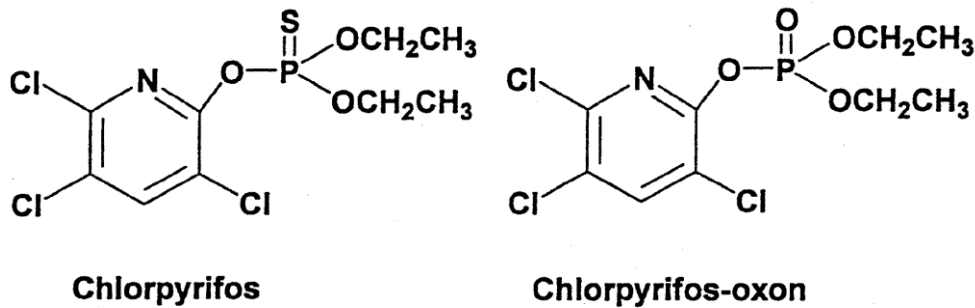
Institoris ve ark., piretroid grubu insektisit olan cypermethrin ve permethrini ratlara 1/10, 1/25 ve 1/50 LD₅₀ dozunda 28 gün boyunca uygulamışlar ve doza bağlı olarak nispi karaciğer ağırlığında artış meydana geldiğini bildirmişlerdir [Institoris ve ark., 1999].

Organofosfatlı bir insektisit olan flupyrazofos Chung ve ark., tarafından gebe ratlara uygulanmış ve ana ratların besin tüketiminin azaldığı, vücut ağırlığındaki artışın baskılandığı, böbrek ve kalp ağırlığında ise artış meydana geldiği tespit edilmiştir. Ayrıca fetal ağırlıkta azalma meydana geldiği de gözlenmiştir [Chung ve ark., 2002].

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

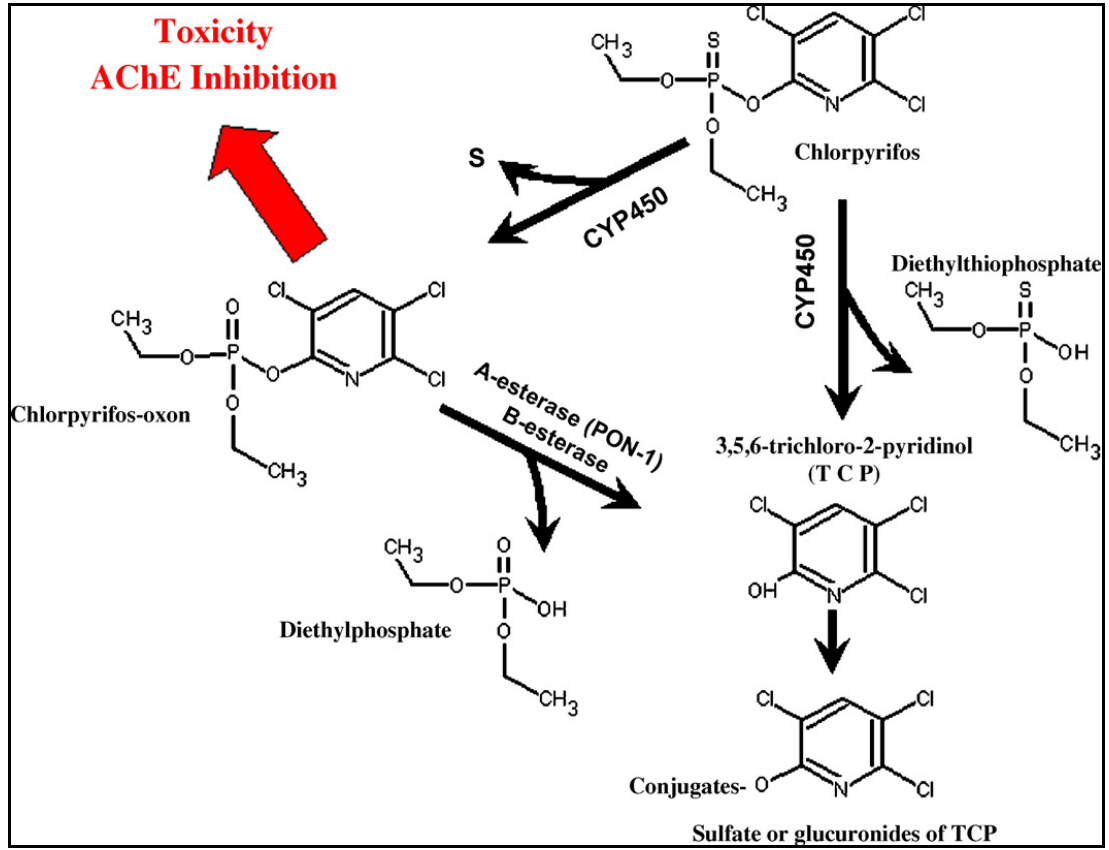
Yapılan çalışmalarda, organofosfat uygulanmasını takiben karaciğer, beyin, tiroid gibi çeşitli doku örneklerinde lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan malondialdehit (MDA) düzeyinde artış ve enzimatik antioksidan savunma elemanlarından süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PDH) ve glutatyon redüktaz (GR) aktivitelerinde değişiklikler olduğu saptanmıştır [Öncü ve ark., 2002].

Klorprifos (CPF), tarımın yanı sıra evlerde de sinek ve diğer böcekleri kontrol altına almada yaygın olarak kullanılan organofosfatlı bir insektisittir. CPF asıl toksik etkisini metaboliti olan klorprifos-oxon aracılığı ile gösterir (Şekil 1.1) [Abu-Qare ve Abou-Donia 2001b].



Şekil 1.1. Klorprifos ve klorprifos-oxon'un kimyasal yapısı [Abu-Qare ve Abou-Donia, 2001b]. (O, O-diethyl-O-(3,5,6-trichloro-2-pyridyl) phosphorothioate) (O,O-diethyl O-(3,5,6-trichloro-2-pyridyl) phosphate)

CPF, sitokrom P450 (CYP450) tarafından bir metaboliti olan klorprifos-oxon'a (CPO) dönüştürülür, bu metabolit karboksilesteraz (CarbE), butirilkolinesteraz (BuChE) gibi diğer kolinesterazlara (ChE) olduğu gibi asetilkolinesteraza da (AChE) yüksek ilgiyle bağlanır ve AChE'ı inhibe ederek toksik etki gösterir (Şekil 1.2) [Timchalk ve ark., 2007].



Şekil 1.2. Klorprifos'un biyoaktivasyon yolları [Timchalk ve ark., 2007].

Klorprifos-etil ve/veya metabolitlerinin insan ve çeşitli hayvan türlerinde, hepatotoksik, nörotoksik, tirotoksik, embriyotoksik etkileri gösterilmiştir. İlaven, hematolojik toksisite, immunolojik toksisite ve testiküler toksisite etkileri bildirilmiştir [Öncü ve ark., 2002].

Slotkin ve ark., CPF'ye maruz bırakılan *Gallus gallus domesticus* türünde yaptıkları çalışmada doğumsal kusurlarda artış, kolinesteraz aktivitesinde anlamlı düşüş meydana geldiğini ayrıca CPF'nin serebral korteksteki serotonin (5HT) reseptörleri üzerinde zararlı etkiye sahip olduğunu gözlemişlerdir [Slotkin ve ark., 2008].

CPF'nin aktif metaboliti olan klorprifos-oxon (CPO) yüksek oranda kolinesterazları (AChE, BChE) inhibe eder [Heilmair ve ark., 2008]. Marable ve ark., av köpeklerine 0.5, 1.0, 2.0 mg/kg/gün olmak üzere farklı dozlarda CPF uygulamışlar çalışma sonucunda uygulanan tüm dozlarda plazma, beyin ve periferel dokulardaki BuChE

ve kırmızı kan hücrelerindeki AChE'ın inhibe olduğunu görmüşlerdir [Marable ve ark., 2007].

CPF, kaspaz enzimatik sistemi üzerine etki ederek kaspaz aktivasyonuna bağlı olarak oligodendrosit öncüllerinde apoptoz meydana getirir. CPF oksidatif stres oluşturarak oligodendrosit öncüllerinde toksik etki oluşturur [Saulsbury ve ark., 2009].

Yapılan bir çalışmada klorprifos-etil ile muamele edilen ratlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında klorprifos-etil grubunda glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) aktivitelerinde bir azalma olduğu gözlenmiştir. Karaciğerde yapılan histolojik incelemelerde özellikle portal alanlarda belirgin olmak üzere, perivasküler alanlarda artmış mononükleer ve polimorfonükleer hücreler gözlenmiştir. Bunun yanında, portal alanlarda safra kanalı proliferasyonu, mast hücre hiperplazisi ve kollajen artışı gözlenmiştir. Bazı santral venlerin çevresinde karışık (mono- ve polimorfonükleer) hücre infiltrasyonları, sinüzoidal dilatasyon ve konjesyon gözlenmiştir [Öncü ve ark., 2002].

Patat ve ark., yaptıkları bir çalışmanın sonucunda klorprifos-etil uygulanan insan karaciğer hücre dizisi olan HepG2 hücrelerinin canlılığının kontrol grubundaki hücrelere oranla anlamlı olarak düşük bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada klorprifos-etil sitotoksitesi uygulanan klorprifos-etil konsantrasyonuyla ilişkili bulunmuştur, klorprifos-etil konsantrasyonu düştükçe sitotoksite de buna paralel olarak azalmıştır [Patat ve ark., 2003].

Gökalp ve ark., klorprifos-etil ile muamele ettikleri ratların pankreasları üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda, klorprifos-etil uygulanan grubu kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında ChE aktivitesinin anlamlı olarak azaldığı sonucuna varmışlardır. Ayrıca klorprifos-etil uygulanan grup ile kontrol grubunu karşılaştırdıklarında amilaz aktivitesinin ve MDA düzeyinin anlamlı olarak arttığını gözlemişlerdir. Bu bulgulardan klorprifos-etil'in maksimum tolare edilebilir dozda ratlara uygulandığında hafif pankreas hasarına neden olabileceği sonucuna varmışlardır [Gökalp ve ark., 2005].

Bubalus bubalis (manda) türüne birbirini izleyen 20 hafta boyunca günde 0.05 mg/kg CPF uygulanmış ve bu sürecin sonunda süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) aktivitelerinde, eritrositlerde lipit peroksidasyonunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir [Kaur ve Sandhu, 2008].

Yu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada farelere oral yolla tek uygulama halinde 63 mg/kg CPF uygulanmış ve bu insektisit fare retinası üzerine olan etkileri incelenmiştir, inceleme sonucunda retina hücrelerinde apoptoz, lipit peroksidasyonunda, MDA seviyesinde ve DNA hasarında artış, antioksidan enzimlerinden olan SOD, CAT ve GPx seviyesinde azalma meydana geldiği tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmanın sonucunda organofosfatlı bir insektisit olan klorprifosun fare retina hücrelerinde apoptoz yoluyla göz hasarı oluşturduğunu ortaya koymuşlardır [Yu ve ark., 2008].

Goel ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada klorprifos uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında klorprifos muameleli grupta kontrol grubuna göre lipit peroksidasyonunda, SOD, GPx ve GR (glutasyon redüktaz) düzeylerinde artış; GSH (redükte glutasyon), CAT ve GST seviyelerindeyse azalmanın meydana geldiği görülmüştür [Goel ve ark., 2005].

Giordano ve ark., çok yaygın kullanılan iki insektisit olan klorprifos (CPF) ve diazinonu (DZ) farelere uygulamışlar ve çalışma sonucunda yaptıkları incelemelerde bu iki insektisit ve bunların metabolitleri olan klorprifos oxon (CPO) ve diazinon oxonun (DZO) hücre içinde ROS (reaktif oksijen türleri) seviyesini arttırdığını tespit etmişlerdir. Ayrıca bu bileşikler lipit peroksidasyonunda da artışa neden olmaktadır [Giordano ve ark., 2007].

Yapılan bir çalışmada akut oral yolla 18.14 mg/kg CPF uygulanan tavuklarda davranış bozuklukları ve lokomotor aktivitede azalma ayrıca titreme, solunum güçlüğü ve çırpınmayı takiben ölüm gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda klorprifosun tek doz ya da kısa dönem tekrarlı dozlarının tavukların davranışlarında değişikliğe yol açtığı sonucuna varılmıştır [Al-Badrany ve Mohammad, 2007].

CPF'ye [O,O-diethyl-O-(3,5,6-trichloro-2-pyridyl)-phosphorothioate] ve gebelik süresinde ya da yeni doğan zamanlarında maruz kalınmasının sinirsel-davranış değişikliklerine neden olduğu belirtilmiştir [Saulsbury ve ark., 2009].

Organofosfatlı bir insektisit olan klorprifosun ratların farklı organlarında lipid peroksidasyonuna neden olan oksidatif stresi oluşturduğu bilinmektedir. Klorprifos ve diğer organofosfatlı pestisitler DNA'da hasar meydana getirmektedirler. Bununla birlikte klorprifosun hepatik disfonksiyon, immunolojik anormallikler, genotoksikite ve teratojenik etkilere neden olduğu bilinmektedir [Verma ve ark., 2007]. Organofosfatlı bir insektisit olan klorprifosun tavşan kalbinde fonksiyon bozukluğuna sebep olduğu belirtilmiştir [Çetin ve ark., 2007].

Kang ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan klorprifos-metil'i dişi ratlara farklı dozlarda uygulamışlardır. Ratlarda doza bağlı olarak vücut ağırlığı kazanımında önemli derecede azalma, nispi karaciğer ağırlığında ise artış tespit etmişlerdir. Nispi karaciğer ağırlığında meydana gelen artışın vücut ağırlığındaki azalmadan dolayı olduğunu bildirmişlerdir [Kang ve ark., 2004].

Gültekin ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan klorprifos-etil'i oral yoldan ratlara uygulamışlar ve klorprifos-etilin lipid peroksidasyonunu arttırdığını ve rat eritrositlerinde oksidatif stresin artması ile antioksidan savunma potansiyelinin azaldığını belirlemişlerdir [Gültekin ve ark., 2000, 2001].

Jeong ve ark., 7 hafta süreyle 100 mg/kg dozunda organofosfatlı bir insektisit olan klorprifos-metili ratlara uygulamışlar ve vücut ağırlıklarında kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında önemli bir değişiklik gözlememişlerdir, buna karşın ratların karaciğer, dalak, böbrek ve beyin ağırlıklarında artış meydana geldiğini tespit etmişlerdir [Jeong ve ark., 2006].

Khan ve ark., farelere 15 gün süresince organofosfatlı bir pestisit olan klorprifos ve piretroid grubu bir pestisit olan cypermethrin kombinasyonunu uygulamışlar ve karaciğerde lipid peroksidasyonunda artış, SOD, CAT, GPx ve GR seviyelerinde

azalma meydana geldiğini tespit etmişlerdir. Aynı zamanda karaciğer hasarının göstergesi olan enzimlerden ALT, AST, ALP enzimlerinin seviyelerinde anlamlı bir artış olduğunu belirlemişler ve pestisitlerin sebep olduğu toksisiteye oksidatif hasarın neden olabileceğini belirtmişlerdir [Khan ve ark., 2005].

Organofosfatlı bir insektisit olan klorprifos karaciğer hasarının göstergesi olan serum ALT, AST, ALP seviyelerinde önemli bir yükselmeye ve karaciğerde lipid peroksidasyonunun 5 kat artmasına neden olmuştur. Ayrıca hepatik GST, GPx, GST, CAT, SOD ve serum protein ve albumin seviyelerinde azalma meydana getirdiği tespit edilmiştir [Mahaboob Khan ve Kour, 2007].

Lipit peroksidasyonunun en önemli ürünü malondialdehid (MDA) dir. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Oluşan MDA, hücre membranlarında iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir [Mercan, 2004].

MDA poliansatüre yağ asitlerinin en önemli peroksidasyon ürünüdür ve artmış olan MDA lipid peroksidasyonun önemli bir indikatörüdür [Kalender ve ark., 2005b; Isık ve Celik, 2008]. Isık ve Celik, *Oncorhynchus mykiss* türünde yaptıkları çalışmada 0,5 ve 1 ppm dozlarındaki metil paration ve diazinonla muamele sonucunda balıkların kas dokusunda ve karaciğerde MDA seviyesinin önemli ölçüde arttığını belirlemişlerdir. Metil paration ve diazinonla muamele sonucunda antioksidan enzimlerinden olan SOD, GST, GPx seviyelerinde dalgalanmalar gözlenmiştir, bu dalgalanmalara artan serbest radikallerin neden olduğu sanılmaktadır [Isık ve Celik, 2008].

Bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllere serbest radikaller denir. Bu tip maddeler, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. Serbest radikaller, hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat

ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Mitokondrilerdeki aerobik solunumu ve kapiller permeabiliteyi bozarlar. Proteaz, fosfolipaz gibi litik enzimleri aktifleştirirken, bazı savunma sistemlerini inaktive ederler [Akkuş, 1995].

Canlı organizmada normal metabolizma sırasında ya da patolojik yolla ortaya çıkan serbest radikaller ve bunlara karşı koruyucu sistem olan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin serbest radikaller lehine kayması oksidatif stres olarak adlandırılır. Normal fizyolojik şartlarda serbest radikal ürünleri antioksidan sistemler tarafından dengelenir. Bu antioksidan moleküller serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinde ve dolayısıyla oksidatif hasarın önlenmesinde oldukça önemlidirler [Aydın ve ark., 2001].

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidanlar olarak bilinirler. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek, reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler [Akkuş, 1995].

Hücreler oksidatif hasara karşı enzimatik ve nonenzimatik olan antioksidan sistem ve moleküllerle korunurlar. Hücresel seviyede etkili olan enzimatik sistemler içinde birincil olan antioksidan enzimler arasında SOD (süperoksit dismutaz), CAT (katalaz), GSH-Px (glutasyon peroksidaz), GST (glutasyon S-transferaz) bulunur. Enzimatik olmayan antioksidanlara ise vitamin E, vitamin C, flavonoidler ve glutasyon örnek olarak verilebilir [Aydın ve ark., 2001].

SOD, süperoksidin hidrojen peroksit dismutasyonunu katalize eden bir metaloenzimdir. İnsan hücrelerinde özellikle sitozolde bulunan bakır ve çinko iyonu içeren SOD ile mangan iyonu içeren mitokondriyal SOD olmak üzere SOD'un iki izoenzimi bulunur. Süperoksit radikallerinin dismutasyonu ile ya da direkt olarak oluşan hidrojen peroksit ise GPx ve CAT enzimleri tarafından suya dönüştürülerek detoksifiye edilir [Çavdar ve ark., 1997].

Pestisitlerin neden olduğu oksidatif stresi azaltmak ya da tamamen ortadan kaldırmak için çeşitli antioksidan maddeler uygulanmaktadır. Bu antioksidan maddelerin en önemlileri arasında kateşin ve kuersetin yer almaktadır. Kateşin ve kuersetin enzimatik olmayan antioksidanlardır [Chengelis ve ark., 2008].

Kateşin ve kuersetinin aralarında bulunduğu flavonoidler doğada yaygın olarak bulunan polifenoller içinde yer alan düşük molekül ağırlıklı bileşiklerdir [Chander ve ark., 2003]. Bu polifenolik bileşikler serbest radikalleri ortamdan uzaklaştırarak bilayer özellik gösteren hücre zarında bulunan fosfolipitleri lipid peroksidasyonuna karşı korurlar [Chander ve ark., 2003; Frank ve ark., 2003; Devika ve Prince 2008; Lin ve ark., 2008]. Diyet yoluyla flavonoid alımı ile koroner kalp hastalıkları ve kanser görülme sıklıkları arasında ters bir ilişki gözlenmiştir [Piskula ve Terao, 1998].

Pek çok yiyecek flavonoidleri ve diğer polifenoller içerir. Polifenoller yapılarında fenolik asit bulunan bileşiklerdir. Fenolik asit bakımından zengin besinler antioksidan, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antiallerjik, antiviral özellik gösterirler ayrıca karaciğer üzerinde de koruyucu etkileri vardır. Bunların yanında polifenoller kanser, kardiovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, nörodejeneratif bozukluklar gibi kronik rahatsızlıkları da hafifletici özelliklere sahiptir [Fujii ve ark., 2008].

Çoğu deneysel çalışma diyetle alınan flavonoidlerin kardiovasküler hastalıklara karşı koruyucu özellikte olduğunu göstermiştir. Kardiovasküler hastalıkların görülme sıklığı ile flavonoid tüketimi arasında ters bir korelasyon vardır. Flavonoidlerden biri olan kateşin pek çok meyvede, yeşil çayda bol miktarda bulunur. Çikolata, çay gibi kateşinden zengin besinlerin tüketimi yüksek olan sistolik ve diastolik kan basıncını düşürür, atherosklerotik lezyonların gelişimini inhibe eder. Altı hafta boyunca kateşin ilaveli diyetle beslenen farelerde kontrol grubuna göre %32 oranında aortik sinuslarda atherosklerotik plak gelişiminde anlamlı bir azalma gözlenmiştir [Auclair ve ark., 2009].

Polifenoller metabolizmanın düzenlenmesi, invazyon ve metastazın inhibisyonu gibi ekstraselüler ve intraselüler mekanizmalarla tümörleri inhibe ederler. Bu polifenollerin arasında bulunan kateşinler bitki hücrelerinde sitoplazmik vakuoller içinde bulunan suda çözünebilen, renksiz ve buruk bir tada sahip olan maddelerdir [Kuroda ve Hara, 1999].

Kateşinler serbest radikalleri ortamdan uzaklaştırarak antioksidan görevi yaparlar ayrıca kateşinlerin antimikrobiyal, antifungal, antitümör özellikleri de vardır [Veluri ve ark., 2004].

Kateşinler hücreleri DNA hasarına ve tümör oluşumuna karşı korurlar, serum kolesterol seviyesini azaltırlar, hipertansiyonu düşürürler ayrıca antimutajenik etkiye sahiptirler [Satoh ve ark., 2002; Lin ve ark., 2008].

Kateşinlerin antioksidatif ve antiallerjik özellikleri vardır, antioksidan aktivitelerinden dolayı hücreler üzerinde koruyucu etkileri bulunur [Kagaya ve ark., 2003; Chengelis ve ark., 2008].

Kateşinlerin antiviral özellikler, plak oluşumunu inhibe etme, bazı tip kanserlerin önlenmesi, yüksek olan tansiyonu ve kan glukoz seviyesini düşürme gibi bir takım fizyolojik etkileri vardır. Kateşinlerin lipit metabolizması üzerine de etkileri vardır, total kolesterol ve trigliserit miktarını azaltırlar, karaciğerdeki yağ birikimini inhibe ederler, karaciğerdeki lipit katabolizmasını stimüle ederler ve enerji tüketimi arttırlar [Chengelis ve ark., 2008].

Kateşinler biyomoleküllere zarar veren serbest radikalleri ortamdan uzaklaştırdıklarından antioksidan aktiviteye sahiptirler bu sayede DNA'yı ve diğer biyomolekülleri serbest radikallerin zararlı etkilerinden korurlar, kataraktın ilerlemesini geciktirirler, UV (ultraviyole)'nin ciltte meydana getirdiği oksidatif stresi inhibe ederler, düşük yoğunluklu lipoproteinleri oksidasyondan koruyarak kolesterol seviyesini düşürürler [Chu ve ark., 2004].

Kateşinlerin mikrobiyal sistemlerde, memeli hücre sistemlerinde ve *in vivo* hayvan testlerinde mutajenlere karşı aktivite gösterdikleri pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır. Ayrıca rat ve farelerde sindirimle ilgili organlarda görülen kanserlerde, hepatokarsinomada, akciğer kanserinde, cilt kanserinde, kan kanserinde ve metastazda yine bu bileşikler antikanserojenik etki gösterirler, invazyon ve metastazı inhibe ederler. Kateşinlerin mide, kalın bağırsak ve özefagus kanseri riskini azalttıkları, akciğer kanserine karşı koruyucu etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Antikarsinojenik etkilerinin yanında kateşinler bazı maddelerin mutajenik aktivitelerini azaltarak antimutajenik etki de gösterirler [Kuroda ve Hara, 1999].

Kateşinler özellikle yeşil çay, siyah çay, meyve ve kakao ürünleri ve diğer bitkilerde bol miktarda bulunur. Baba ve ark., özellikle çayda bulunan kateşinlerin atheroskleroz gelişimini hafıflettiğini, Parkinson ve Alzheimer hastalıkları gibi nörodejeneratif bozuklukları azalttığını belirtmişlerdir [Baba ve ark., 2001].

Wang ve ark., ratlarda yaptıkları çalışmada kateşinlerin bağırsaklardaki lipit emilimini inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir. Bağırsaklarda meydana gelen lipit emilimindeki bu azalmayı pankreatik fosfolipaz A₂'nin inhibisyonuna bağlamışlardır [Wang ve ark., 2006].

Yapılan bir çalışmada erkek ratlara üç hafta boyunca haftada iki sefer olmak üzere subkutan yolla 40 mg/vücut ağırlığı dozunda 1,2-dimetilhidrazin (DMH) verilerek ratların bağırsaklarında kanserli hücreler meydana getirilmiş ardından aynı hayvanlara 33 hafta süreyle kateşin uygulanmış ve kateşinin etkileri incelenmiştir. Yapılan gözlemler sonucunda uygulanan kateşinin adenoma görülme oranında azalma meydana getirdiği gözlenmiştir [Hirose ve ark., 2002].

Chander ve ark., ratlara gliserol vererek böbreklerde hasar meydana getirmiş ve kateşinin koruyucu etkisini incelemişlerdir. Gliserolün böbrek korteksinde ve medullanın dış kısmında tübüler nekroz ve hemoraji gibi histolojik değişiklikler meydana getirdiği, kateşinin ise bu değişikliklerde azalma meydana getirerek böbrekler üzerinde koruyucu etkisi olduğunu belirtmişlerdir [Chander ve ark., 2003].

Kaspazlar, hücrelerde apoptoz mekanizmasında rol alan enzimlerdendir. Çayda bulunan kateşin türevleri kaspaz-3, 2 ve 7 aktivitesini inhibe ederek hücrelerde apoptozu önlediği tespit edilmiştir [Katunuma ve ark., 2006].

Nishioka ve ark., potasyum bromat ($KBrO_3$) ile lipit peroksidasyonunu arttırarak böbreklerde toksisite oluşturmuşlardır. Potasyum bromat ile muamele sonucunda yapılan incelemelerde kan kreatinin seviyesinde artış meydana geldiği gözlenmiştir, uygulanan kateşin kanda artmış olan kreatinin seviyesinde azalmaya neden olmuştur [Nishioka ve ark., 2006].

Farelerde UV ile indüklenen deri hasarında epidermada kalınlaşma, apoptotik ve nekrotik hücreler, çok sayıda vakuol gözlenmiştir, kateşin verilen farelerde ise keratinositlerde apoptozun engellendiği, hücrelerde meydana gelen dejeneratif değişimlerin azaldığı, SOD, CAT, GPx seviyelerinde artma meydana geldiği görülmüştür [Jeon ve ark., 2003].

Kalender ve ark., doksorubisin verilen ratlarda CuZn-SOD ve lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA seviyelerinde kontrol grubuna göre artış meydana geldiğini, ancak doksorubisin ile birlikte kateşin uygulanan grupta CuZn-SOD seviyesinde kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın gözlenmediğini, MDA seviyesinin ise doksorubisin muameleli gruba göre azaldığını belirtmişlerdir. Ayrıca hepatositlerde yapılan elektron mikroskobu çalışmalarında doksorubisin muameleli grubun mitokondrilerinde vakuolizasyon, mitokondrilerde şişme ve piknotik çekirdek gözlenirken doksorubisin ve kateşinin beraber uygulandığı grupta yapılan incelemelerde mitokondrilerde şişmenin zayıfladığı gözlenmiştir [Kalender ve ark., 2005b].

Kuersetin bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan fenolik bir flavonoiddir, hücrelerde serbest oksijen radikallerinin oluşumunu önler ve lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağlar [Coskun ve ark., 2005]. Ayrıca antibakteriyal, antiviral, antioksidan, antiinflamatuvar, antikarsinojenik etkileri vardır [Crespy ve ark., 1999].

Kuersetin apoptozu indükler, tümör gelişimini engeller, fosfolipaz A₂ ve protein kinazları inhibe eder, membran akışkanlığını artırır. Kuersetin farelerde eritrosit membranlarını oksidatif hasara karşı korur [Pawlikowska-Pawlega ve ark., 2003].

Kuersetin ve kateşin gibi flavonoidler lipid peroksidasyonunu engellerler, NO (nitrik oksit) seviyesini artırarak vazodilatasyona neden olurlar. Engellenen lipid peroksidasyonu ve artan NO seviyesiyle birlikte meydana gelen vazodilatasyon atherosklerose ve kardiovasküler hastalıklara karşı koruma sağlar [Benito ve ark., 2004]. Motoyama ve ark., fareler üzerinde yaptıkları çalışmada uyguladıkları kuersetinin farelerdeki atherosklerotik alanların gelişimini inhibe ettiğini belirtmişlerdir [Motoyama ve ark., 2009].

Kuersetin hücre döngüsünü düzenler, tümör gelişimini inhibe eder, göğüs kanseri, kan kanseri ve kolon kanseri gibi pek çok kötü huylu kanser türünde ısı şok proteinlerinin üretimini inhibe eder. Ras protoonkogenindeki mutasyon diğer pek çok tümör tipinde olduğu gibi kolon kanserlerinin de %50'sinden fazlasında gözlenmiştir, kuersetin p21-ras onkogeninin ekspresyonunu inhibe ederek anti-tümör aktivitesi gösterir [Lamson ve ark., 2000].

Kuersetinin de arasında bulunduğu flavonoidler LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) oksidasyonunu engelleyerek ve de NOS (nitrik oksit sentaz) aktivitesini takiben vazodilatasyona neden olan NO (nitrik oksit) seviyesini arttırarak atherosklerotik lezyonların ilerlemesini engellerler [Benito ve ark., 2002].

İnal ve ark., yaptıkları çalışmada ultraviyole A ile deride irritasyon meydana getirmişler ve bunun sonucunda MDA seviyesinde artış, GPx, GR, CAT, SOD seviyelerinde azalma meydana geldiğini gözlemişlerdir. Ultraviyole A ile birlikte kuersetin verilen grup ile sadece ultraviyole A'ya maruz kalan grup karşılaştırıldığında MDA düzeyinde azalma, GPx, GR, CAT ve SOD enzim aktivitelerinde ise artış gözlemişlerdir [İnal ve ark., 2001].

Cisplatin yaygın olarak kullanılan bir kanser ilacıdır ancak proksimal tübül hücrelerine zarar vererek böbreklerde toksik etki meydana getirir. Priya ve Devi ratlara cisplatin verdiklerinde serum üre, ürik asit, kreatinin değerlerinde ve lipit peroksidasyonunda anlamlı bir artış, vücut ağırlığı, $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaz}$, $\text{Ca}^{2+}\text{ATPaz}$, $\text{Mg}^{2+}\text{ATPaz}$ gibi membran bağımlı ATPaz'ların aktivitelerinde ise azalma olduğunu gözlemişlerdir. Ratlara cisplatin ile beraber kuersetin uygulandığında sadece cisplatin verilen gruba göre vücut ağırlığında ve membran bağımlı ATPaz'ların aktivitesinde artış, serum üre, ürik asit, kreatinin seviyelerinde ve lipit peroksidasyonunda ise azalma meydana geldiğini belirtmişlerdir [Priya ve Devi, 1999].

Takizawa ve ark., ratlara 100 mg/kg dozunda kuersetin verildiğinde optik trakttaki vakuolar oluşumlar üzerinde hafifletici etki meydana getirdiğini, dozun 200 mg/kg olarak arttırıldığında ise daha önceden gözledikleri vakuolar değişikliklerin çok daha azalmış olduğunu belirtmişlerdir [Takizawa ve ark., 2003].

Muthukumaran ve ark., haftada 5 gün olacak şekilde 22 hafta boyunca erkek Wistar ratlara subkutanöz yolla nikotin uygulamışlar bu grubu kontrole karşılaştırdıklarında nikotin uygulanan gruptaki ratların vücut ağırlığında, akciğer, karaciğer ve böbrek dokularındaki SOD, CAT ve GPx aktivitelerinde azalma olduğunu gözlemişlerdir. Nikotinle beraber kuersetin uygulandığında nikotin grubuna göre vücut ağırlığında kazanım, SOD, CAT, GPx enzim aktivitelerinde anlamlı bir artış meydana geldiğini gözlemişlerdir [Muthukumaran ve ark., 2008].

Coşkun ve ark., streptozotocin vererek ratlarda diyabet meydana getirmişler ve kuersetinin koruyucu etkisini incelemişlerdir, yaptıkları histolojik incelemelerde diyabetik grupta Langerhans adacıklarında daralma, dejeneratif ve nekrotik değişiklikler, nekrotik hücrelerde piknotik çekirdekler oluştuğunu gözlemlemişlerdir. Kuersetin muameleli grupta ise bu dejeneratif değişimlere daha az rastlamışlardır ve kuersetinin deneysel olarak oluşturulmuş diyabette pankreas üzerinde koruyucu etkisinin olduğu sonucuna varmışlardır [Coskun ve ark., 2005].

Morales ve ark., erkek Wistar ratlara kadmiyum uygulaması sonucunda böbrekte proksimal tübül hücrelerinde değişiklikler, fırça kenar mikrovilluslarda kayıp, geniş sitoplazmik vakuoller, mitokondri yapısında değişiklikler, ayrıca bazı tübüllerde nekroz meydana geldiğini gözlemişlerdir. Kadmiyum ve kuersetin muameleli grupta ise proksimal tübül hücrelerindeki değişikliklerin daha küçük çaplı olduğunu, fırça kenar mikrovilluslarındaki kayıpların ve gözlenen vakuollerin kadmiyum muameleli gruba göre daha az olduğunu belirtmişlerdir [Morales ve ark., 2006].

Kalp, büyük çoğunluğu kas dokusundan (kalp kası) yapılı, ritmik olarak kasılıp gevşeyen kese şeklinde ve dört odacık içeren bir organdır. Üstteki iki odacık atrium, alttaki diğer ikisi ventriküllerdir. Sağ atrium vücuttan gelen venöz kanı toplar. Bu kan, sağ atriumdan, sağ ventriküle geçer ve sağ ventrikül venöz kanı temizlenmek üzere akciğerlere sevk eder. Sol atrium, akciğerlerden gelen arteriyal kanı toplar. Kan, buradan sol ventriküle geçmesini takiben, sol ventrikülden bütün vücuda yayılır [Murathanoğlu, 1996].

Kalbin duvarı üç esas tabakadan yapılıdır. Bunlar içten dışa doğru; endokardiyum, miyokardiyum ve epikardiyum tabakalarıdır. Endokardiyumun iç alt tabakası endoteldir. Endotel hücreleri, birbirine sıkı sıkıya bağlıdırlar ve apikal plazma zarlarında kısa mikrovilluslar bulunur. Serbest yüzeyleri glikoprotein yapıdaki ince bir tabaka örter. Bazal lamina incedir. Endotelin altında, ince kollajen fibriller içeren gevşek bağ dokusundan yapılı bir tabaka yer alır. Bu alt tabaka, subendotel tabakası adını alır. Subendotel tabakasını, subendokardiyum alt tabakası izler. Subendokardiyum, endokardiyumu ikinci tabaka olan miyokardiyuma bağlar ve kollajen, elastik fibrilleri, kan damarlarını, ventrikül bölgelerinde iletici sisteme ait özelleşmiş kas fibrillerini içerir [Murathanoğlu, 1996].

Miyokardiyum, kalp duvarının ara tabakasını oluşturur ve esas olarak, kas dokusunun bir çeşidi olan, kalp kasından yapılıdır. Atriumlarda ince, ventriküllerde daha kalın olan miyokardiyumun en kalın olduğu kalp bölgesi, sol ventrikül duvarıdır. Miyokardiyumdaki kas hücrelerinin düzeni üç boyutludur. Bu nedenle, histolojik preparatlarda, küçük bir bölgede her yöndeki kas kesitleri görülebilir.

Kalpdeki kas hücreleri, kasılan hücreler ve impuls üreten ve ileten hücreler olmak üzere iki çeşittir [Murathanoğlu, 1996].

Epikardiyum, kalbi çeviren seröz bir örtüdür ve perikardiyumun viseral tabakasını oluşturur. Epikardiyumun dış yüzeyini, tek tabakalı yassı epitelden yapı ve ince bir bağ dokusu tabakası üzerine oturan mezotel teşkil eder. Bu bağ dokusu tabakası ve viseral perikardiyum arasını, sinirler, sinir gangliyonları, kan damarları ve ünilocüler yağ dokusu içeren, gevşek bağ dokusundan yapı bir tabaka doldurur. Bu tabaka, subepikardiyum adını alır [Murathanoğlu, 1996].

Kalp ritmik kasılmalarla kanı dolaşım sistemine pompalayan kas kitlesinden oluşmuş bir organdır. Kalp kası hücreleri çok sayıda mitokondri içerir. Bunlar sitoplazma hacminin %40'ından fazlasını doldurur. Bu durum, kalp kasının sürekli biçimde oksidatif metabolizmaya duyduğu gereksinimi yansıtmaktadır [Junqueira ve Carneiro, 2003].

Kalp, enerji üretimini sağlayan mitokondriyal fonksiyonlar nedeniyle önemli bir organdır. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu oksidatif stresin oluşumuna neden olmaktadır bu da hipoksi, iskemi-reperfüzyon ve nörodejeneratif hastalıkların oluşumuna yol açar [Akpınar ve ark., 2005].

İnsektisitlerin ratlarda kardiyotoksik etkilere neden olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur [Kalender ve ark., 2004; Akpınar ve ark., 2005; Jalili ve ark., 2007]. Organofosfatlı insektisitler kalp dokusunda AChE ve BChE aktivitelerinde inhibisyona neden olmaktadır [Mirajkar ve Pope., 2008].

Kardiyotoksitenin patogenezinin ağırlıklı olarak serbest radikallerdeki ve lipid peroksidasyon ürünlerindeki artış, antioksidan enzimlerdeki azalma sorumlu tutulmaktadır [Narin ve ark., 2005].

Organofosfatlı bileşikler tarımda yaygın olarak kullanılan insektisitlerdendir. Organofosfatlı bileşiklere maruz kalındığında kalpte taşikardi ya da bradikardi

meydana gelebilir. Yurumez ve ark., yaptıkları çalışmada organofosfatlara maruz kalan kişilerde kalpte ritim bozuklukları meydana geldiğini belirtmişlerdir [Yurumez ve ark., 2009].

Polifenoller antioksidan kapasiteyi arttırarak aterosklerose neden olan LDL oksidasyonunu azaltırlar, bu sayede kalp üzerinde koruyucu etki gösterirler [Leifert ve Abeywardena, 2008].

Organofosfatlı bir insektisit olan diazinonun kalp dokusu üzerine etkileri araştırılmış ve kalp ağırlığında azalma, MDA seviyesinde artış ile birlikte elektron mikroskobu incelemelerinde, miyokardiyal hücrelerde vakuolizasyon, mitokondrilerde şişme gözlenmiştir [Ogutcu ve ark., 2006].

Yapılan başka bir çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan methidathion'un kalp üzerine olan etkisine bakılmış ve biyokimyasal analizler sonucu MDA seviyesinde artışla birlikte histopatolojik incelemelerde kalp dokusunda dejeneratif değişiklikler tespit edilmiştir [Yavuz ve ark., 2004].

LDL'nin oksidasyonu ateroskleroze neden olarak koroner kalp hastalıklarına neden olur. Kuersetinin de aralarında bulunduğu flavonoidler serbest oksijen radikallerini ortamdan uzaklaştırarak LDL'nin oksidasyonunu önlerler bu sayede koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu özellik gösterirler [Moon ve ark., 2001].

Celik ve Suzek, ratlarda subkronik metil parathion uygulamasının ardından kalpte MDA seviyesinde artış, GSH seviyesinde ve antioksidan savunma sistemi aktivitesinde ise düşüş gözlemlendiğini belirtmişlerdir [Celik ve Suzek, 2008].

İkizler ve ark., kuersetinin iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkisini araştırmışlar, araştırmanın sonucunda kuersetin uygulanan gruplarda reperfüzyon periyodunun her fazında hemodinamik verilerin ve biyokimyasal parametrelerin kontrol grubuna göre belirgin olarak daha iyi miyokardiyal iyileşmeyi işaret ettiğini gözlemişlerdir. Sonuç olarak kuersetinin antioksidan etkinliği ile oksidatif strese

bağlı doku hasarını azaltarak iskemi sonrası reperfüzyonda miyokardiyal iyileşmeyi arttırdığını belirtmişlerdir [İkizler ve ark., 2007].

Kanser tedavisinde kullanılan daunorubicin ratlarda ATPaz gibi mitokondriyal enzim aktivitelerinde ve glutatyon redüktaz (GR) seviyesinde artma, glutatyon peroksidaz (GPx) seviyesinde ise azalma meydana getirerek kalp üzerinde toksik etki meydana getirmiştir. Uygulanan kuersetin GR ve ATPaz seviyelerindeki artmayı anlamlı olarak düşürerek ve de GPx düzeyindeki azalmayı önleyerek daunorubicinin kardiyotoksik etkisini hafiflettiği belirtilmiştir [Guzy ve ark., 2003].

Miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarının düzelmesinde mitokondrilerin önemli bir rolü vardır. Brookes ve ark., tarafından yapılan çalışmada erkek Sprague-Dawley ratlara gavaj yoluyla günlük 0,033 mg/kg kuersetin uygulanmıştır. Kuersetin uygulanan grupta iskemi/reperfüzyonu takiben kalp fonksiyonlarındaki zayıflığın anlamlı ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Brookes ve ark., bu çalışmanın sonucunda kuersetinin mitokondri fonksiyonlarını geliştirmek yoluyla kalp üzerinde koruyucu etki gösterdiğini belirtmişlerdir [Brookes ve ark., 2002].

Kateşinlerin miyokardiyal fibrosis eşlik ettiği kronik kalp rahatsızlıklarına karşı tedavi edici nitelikte yararlı özellikleri vardır. Deneysel olarak oluşturulan miyokarditis sonucunda kalp/vücut ağırlığı oranında artış, ayrıca kalpte miyokardiyal hücre infiltrasyonu ve fibrosis görülmüştür. Kateşin uygulaması kalp/vücut ağırlığı oranında anlamlı bir azalma ile miyokardiyal hücre infiltrasyonu ve fibrotik alanların ilerlemesinde baskılama meydana getirmiştir [Suzuki ve ark., 2007].

Korish ve Arafah, kronik böbrek rahatsızlığı olan ratlarda yaptıkları incelemelerde kalp dokusunda miyokardiyal fibrillerde dağınıklık, eozinofilik sitoplazma, hiperkromatik çekirdek, inflamasyon, miyokardiyal hipertrofi meydana geldiğini; kateşin, vitamin C ve E kombinasyonu verilen ratlarda ise dejenerasyon, eozinofilik sitoplazma ve infiltrasyon görülen bölgelerin daha az olduğunu belirtmişlerdir [Korish ve Arafah, 2008].

Kalender ve ark., doksorubisin ile muamele edilen ratların kalplerinde elektron mikroskobu ile yaptıkları incelemeler sonucunda mitokondrilerde şişme, mitokondrilerde vakuolizasyon ve ödem, miyosit nükleoplazmasında erime meydana geldiğini, doksorubisin+kateşin muamelesi yapılan ratların kalp dokularında ise sarkoplazmik retikulumda dilatasyon ve mitokondrilerde daha az şişme meydana geldiğini belirtmişlerdir [Kalender ve ark., 2001].

Doksorubisin ile meydana getirilmiş kardiyotoksisite üzerine bir flavonoid olan naringenin etkisi incelenmiş doksorubisin ile birlikte naringenin uygulanan grupta SOD, CAT, GSH aktivitesinde anlamlı bir artış, MDA seviyesinde azalma meydana geldiği belirtilmiştir [Han ve ark., 2008].

Yeh ve ark., yaptıkları çalışmada ratlara diyet yoluyla flavonoid vermişler, verilen flavonoidin kardiyak antioksidan enzimlerin gen ekspresyonunu artırarak kardiyak SOD, GPx, CAT aktivitelerde kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı olarak artış meydana getirdiğini gözlemişlerdir [Yeh ve ark., 2009].

Calore ve ark., tarafından ratlara 12 hafta boyunca organofosfatlı bir bileşik olan methamidophos verilmiş, muameleli grup kontrolle karşılaştırıldığında kalp ağırlığında artış, kalp kası hücrelerinde hipertrofi gözlenmiştir [Calore ve ark., 2007].

Kalender ve ark., idarubisin ile muamele edilen ratların kalplerinde elektron mikroskobu ile yaptıkları incelemeler sonucunda mitokondrilerde şişme ve vakuolizasyon ile sarkoplazmik retikulumda dilatasyon meydana geldiğini, idarubisin+kateşin muamelesi yapılan ratların kalp dokularında ise sadece sarkoplazmik retikulumda dilatasyon meydana geldiğini belirtmişlerdir [Kalender ve ark., 2002].

Nile tilapia türü üzerinde yapılan çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan trichlorfonun kalbin kasılma gücünü anlamlı derecede zayıflattığı, kalpte lipid peroksidasyonunda, SOD ve GST seviyelerinde artışa, GSH seviyesinde ise düşüşe neden olduğu belirtilmiştir [Thomaz ve ark., 2009].

Du ve Lou, doksorubisin ile kalpte meydana getirilmiş toksik etkiye karşı birer polifenol olan kateşin ve proanthocyanidin'in etkilerini araştırmışlar, çalışmanın sonucunda kateşin ve proanthocyanidin'in doksorubisinin indüklediği apoptoza karşı hücre direnci sağladığını ve yine doksorubisinin indüklediği kaspaz 3 ve kaspaz 9 aktivasyonunu inhibe ettiğini belirtmişlerdir [Du ve Lou, 2008].

Kalender ve ark., ratlara 6 hafta boyunca gavaj yoluyla endosulfan vermişler, endosulfan muameleli grup ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında endosulfan verilen gruptaki ratların kalp dokusunda SOD, GPx, CAT, MDA seviyelerinde artış meydana geldiğini gözlemişlerdir. Ayrıca yapılan elektron mikroskop incelemelerinde miyokardiyal hücrelerde sitoplazmik ödem, mitokondrilerde şişme ve vakuolizasyon görüldüğünü belirtmişlerdir [Kalender ve ark., 2004].

Bu tezin amacı organofosfatlı bir insektisit olan klorprifosun rat kalbinde sebep olabileceği histopatolojik değişiklikleri incelemek, kalp dokusundaki SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerindeki ve MDA seviyesindeki farklılıkları belirlemek ve klorprifosun sebep olduğu kardiyotoksisite üzerine kateşin ve kuersetinin koruyucu rolünü araştırmaktır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvanlar

Deneylelerimizde Lemali Hayvancılık Merkezi'nden 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 yerleştirilmiştir.

2.2. Kimyasallar

%99 saflıkta organofosfatlı bir insektisit olan klorprifos National Measurement Institute (Avustralya)'den temin edilmiştir. Kateşin, kuersetin ve deneylerde kullanılan bütün diğer kimyasallar Sigma-Aldrich marka kullanılmıştır.

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Ratlar kontrol grubu (n=6) ve uygulama grubu (n=30) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Uygulama grubu da kendi içerisinde beş gruba ayrılmıştır. Bunlar:

1. Grup: Klorprifos uygulanan grup (n=6)
2. Grup: Kateşin uygulanan grup (n=6)
3. Grup: Kuersetin uygulanan grup (n=6)
4. Grup: Kateşin + Klorprifos uygulanan grup (n=6)
5. Grup: Kuersetin + Klorprifos uygulanan grup (n=6)

Uygulamalar sabah saatlerinde (09.00-10.00) aç olmayan ratlara yapılmıştır. Klorprifos uygulaması kateşin ve kuersetin uygulaması yapıldıktan yarım saat sonra yapılmıştır. Deney 4 hafta (28 gün) sürmüş ve maddeler ratlara her gün bir defa

verilmiştir. Klorprifos ve flavonoidlerin uygulandığı ilk gün deneyin 0. günü olarak kabul edilmiştir.

2.3.1. Kontrol grubu

Her bir rata günlük 1 ml/kg dozda %0.5 dimetil sülfoksit gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.2. Kateşin muameleli grup

Her bir rata günlük 20 mg/kg dozda kateşin %0.5 dimetil sülfoksit içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.3. Kuersetin muameleli grup

Her bir rata günlük 20 mg/kg dozda kuersetin %0.5 dimetil sülfoksit içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.4. Klorprifos muameleli grup

Her bir rata günlük 5.4 mg/kg (1/25 LD₅₀) dozunda klorprifos, %0.5 dimetil sülfoksit içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.5. Kateşin + klorprifos muameleli grup

Her bir rata günlük 20 mg/kg dozda kateşin %0.5 dimetil sülfoksit içinde çözülerek uygulanmıştır. Uygulamadan yarım saat sonra her bir rata 5.4 mg/kg (1/25 LD₅₀) dozunda klorprifos %0.5 dimetil sülfoksit içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.6. Kuersetin + klorprifos muameleli grup

Her bir rata günlük 20 mg/kg dozda kuersetin %0.5 dimetil sülfoksit içinde çözülerek uygulanmıştır. Uygulamadan yarım saat sonra her bir rata 5.4 mg/kg (1/25 LD₅₀) dozunda klorprifos %0.5 dimetil sülfoksit içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

2.4. Malondialdehit Miktarının Belirlenmesi

Malondialdehit miktarının belirlenmesi için her gruptaki ratlardan alınan kalp dokularının atrium bölgeleri kullanılmıştır. Ohkawa ve ark., [1979]'nın kullandığı metot temel alınarak 532 nm'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona giren lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA miktarı ölçülür. TBA ilave edilmiş olan karışımın spektrofotometrede 532 nm'de absorbanşı okunur. Malondialdehit miktarı nmol/mg protein olarak verildi.

2.5. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi

Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi için her gruptaki ratlardan alınan kalp dokularının atrium bölgeleri kullanılmıştır.

2.5.1. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi

Toplam SOD tayininde Marklund ve Marklund [1974] metodu kullanılarak pyrogallol'un 3 dakikada 440 nm'de alkali ortamda otooksidasyonu ile yükselen absorbanş ölçüldü. Bir ünite toplam SOD aktivitesi pyrogallol'un otooksidasyonun % 50 inhibiyonuna sebep olan protein miktarı olarak hesaplandı. Daha sonra homojenattaki 1mg protein başına toplam SOD aktivitesi U/mg protein olarak verilmiştir.

2.5.2. Katalaz (CAT) enzimi

Katalaz enziminin aktivite tayini Aebi [1984] tarafından belirtilen metod ile yapılmıştır. Spektrofotometrede absorbans okumadan önce elde edilen süpernatanta peroksizomlardaki katalazı açığa çıkarmak için Triton X-100 ilave edildi, daha sonra üzerine hidrojen peroksit eklendi ve enzimatik reaksiyon başlatıldı. Üç dakika boyunca 240 nm'de H_2O_2 'in parçalanmasını gösteren azalan absorbans ölçüldü. Sabit sayı, (ϵ_{240} : 0,0394 mM/cm) kullanılarak birim zaman başına absorbansdaki değişimler katalaz aktivitesinin ölçümü olarak alındı. Enzim aktivitesi mmol/mg protein/dk birimiyle verildi.

2.5.3. Glutasyon peroksidaz (GPx) enzimi

Glutasyon peroksidaz tayini Paglia ve Valentine [1987] tarafından belirtilen metoda göre yapıldı. Bu metod okside glutasyon (GS-SG) ve NADPH'ı substrat olarak kullanan glutasyon redüktazın 340 nm'de Nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat (NADPH)'ı okside etmesi ile meydana gelen azalan absorbansın ölçülmesi esasına dayanmaktadır. NADPH'ın Nikotinamid-adenin-dinükleotid fosfat (NADP)'a yükseltgenmesi 340 nm'de absorbansın azalmasına sebep olur, böylece dolaylı olarak GPx'in aktivitesinin tespitinde kullanılmaktadır. Bu karışımın üzerine hidrojen peroksit eklenerek enzimatik reaksiyon başlatıldı ve 3 dakika boyunca 340 nm'de azalan absorbanslar okundu. GPx aktivitesi (ϵ_{340} : 6220 M/cm) 1 dakikada 1 mg protein tarafından harcanan NADPH miktarı olarak hesaplandı ve enziminin spesifik aktivitesi nmol/mg protein/dk olarak verildi.

2.5.4. Glutasyon-S-transferaz (GST) enzimi

Glutasyon S-transferaz tayini Habig ve ark., [1974] tarafından geliştirilen metoda göre yapılmıştır. GST'nin bütün izozimleri için 1-chloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) substrat olarak kullanılmaktadır. GST enzimi tarafından CDNB, indirgenmiş glutasyon (GSH) ile konjuge edilerek glutasyonun oksidasyonuna bağlı olarak 340 nm'de absorbans yükselmektedir. Enzim aktivitesinin tayini için 3 dakika boyunca

340 nm’de yükselen absorbanslar okundu. Enzim aktivitesi 340 nm’de (ϵ_{340} : 9.6 mM/cm) 1 dakikada süpernatantta bulunan 1 mg toplam protein başına oluşturulan tioeter miktarı olarak hesaplandı ve enzimin spesifik aktivitesi $\mu\text{mol/mg protein/dk}$ olarak verildi.

2.6. Işık Mikroskobu İncelemeleri

Ratlardan alınan kalplerin ventrikülleri ışık mikroskobu incelemeleri için ayrılmıştır. Kalp dokusunun ışık mikroskobu incelemeleri için dokular %10 nötral formalin fiksatifi 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 hematoksileneozin boyası ile boyanmış, fotoğraf makinesi ataçmanlı mikroskopta (Olympus E-330, Tokyo, Japan) incelenmiş ve fotoğrafları çekilmiştir.

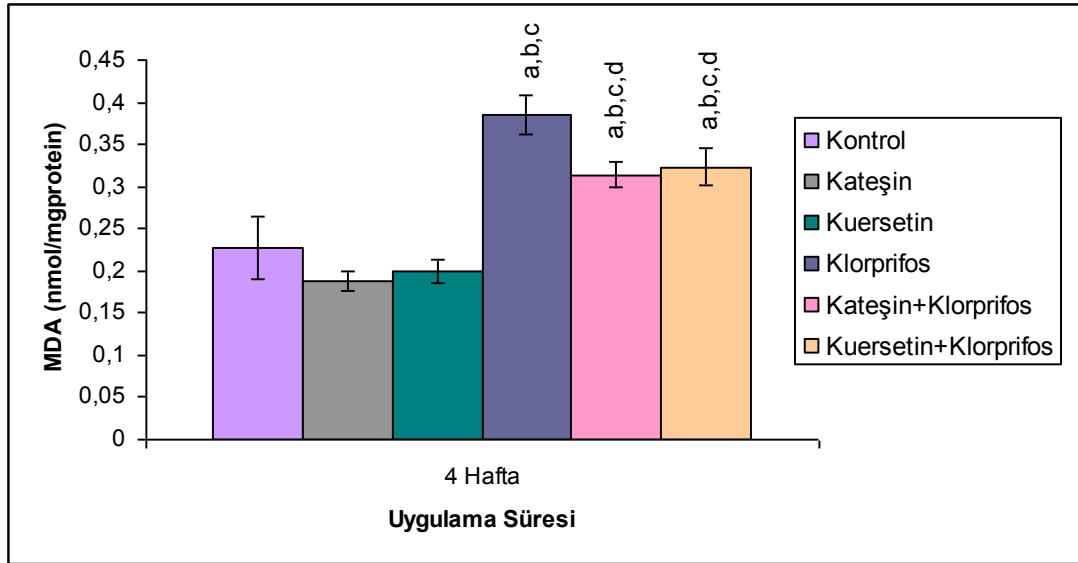
2.7. İstatistiksel Analizler

Tezde kullanılan istatistiksel veriler Windows SPSS 11.0 bilgisayar programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak değerlendirilmiştir. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi

Malondialdehit (MDA) seviyesi bakımından kontrol, kateşin ve kuersetin grupları arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark gözlenmedi. Klorprifos muameleli grupta kontrol grubuna göre MDA seviyesinde istatistiksel açıdan önemli bir artış gözlemlendi ($p<0,05$). Kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gözlemlendi ($p<0,05$). Kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos muameleli ratlarla klorprifos muameleli ratlar karşılaştırıldığında MDA miktarı bakımından anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0,05$) (Şekil 3.1).

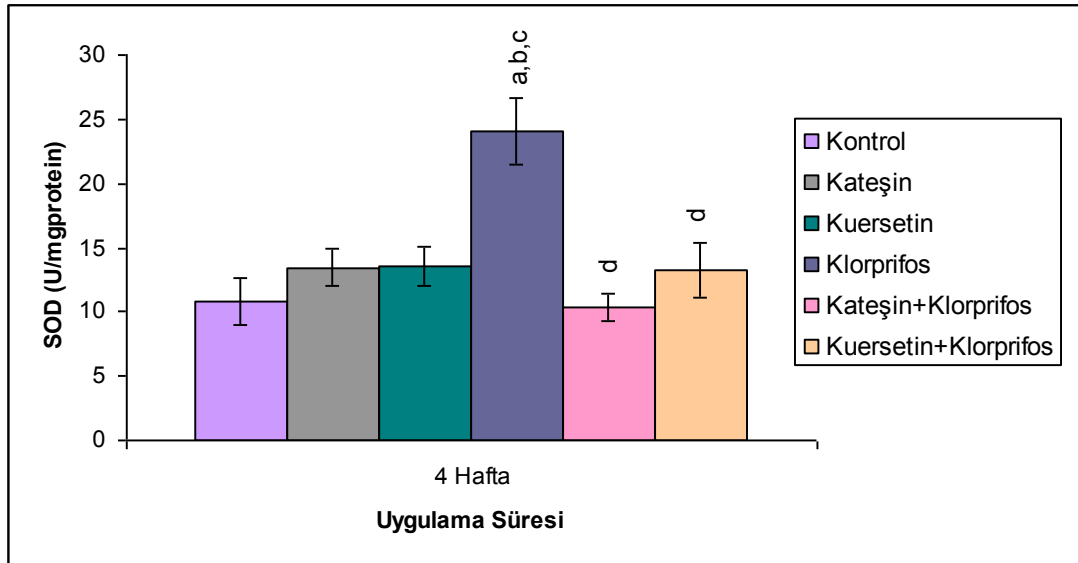


Şekil 3.1. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların MDA seviyeleri. ^aKontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^bKateşin muameleli grup ile kuersetin, klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos muameleli grupların karşılaştırılması. ^cKuersetin muameleli grup ile klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos muameleli grupların karşılaştırılması. ^dKlorprifos muameleli grup ile kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma ($P<0,05$)

3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

3.2.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi

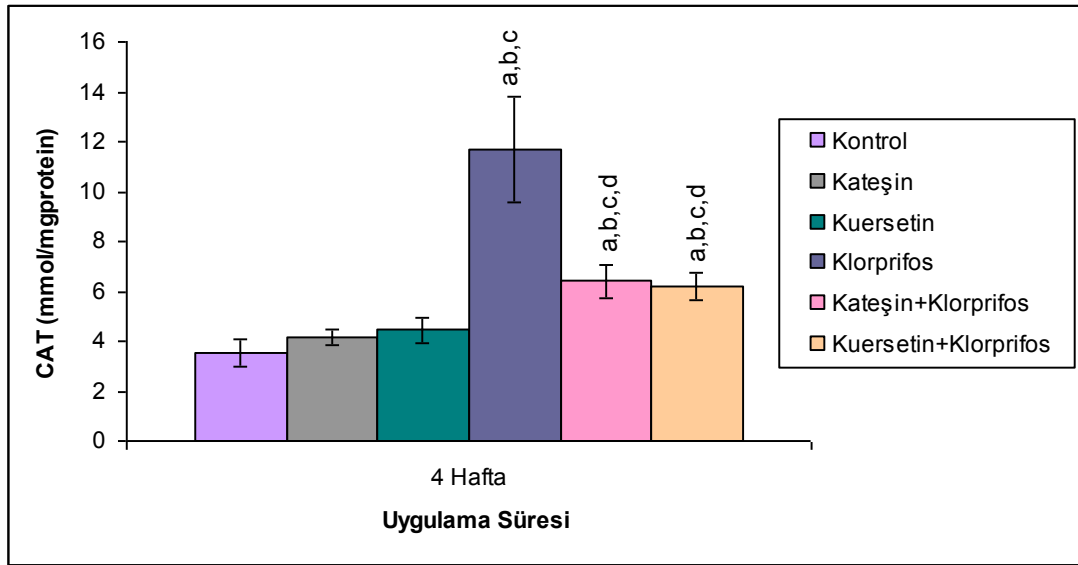
Dört hafta süren deneyin sonunda elde edilen kalp dokularında süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktiviteleri ölçüldü. Kontrol grubu, kateşin grubu ve kuersetin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Klorprifos muameleli grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında klorprifos grubunda istatistiksel olarak önemli derecede artış gözlemlendi ($p<0,05$). Kontrol grubu ile kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos grupları arasında istatistiksel açıdan bir fark gözlenmedi. Kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos gruplarının SOD aktivitelerinde klorprifos grubuna göre anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0,05$) (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların SOD aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^bKateşin muameleli grup ile kuersetin, klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos muameleli grupların karşılaştırılması. ^cKuersetin muameleli grup ile klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos muameleli grupların karşılaştırılması. ^dKlorprifos muameleli grup ile kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma ($P<0,05$)

3.2.2. Katalaz enzim aktivitesi

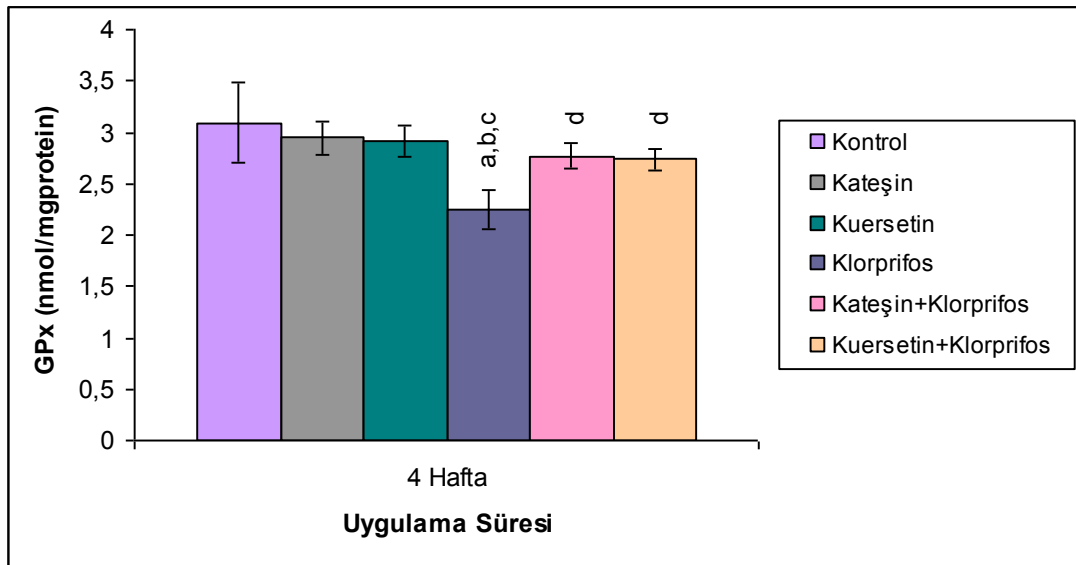
Dördüncü haftanın sonunda CAT enzim aktivitesi bakımından bütün gruplar karşılaştırıldı. Kontrol grubu, kateşin grubu ve kuersetin grubu arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark gözlenmedi. Klorprifos muameleli grupta kontrol grubuna göre CAT aktivitesinde istatistiksel açıdan önemli bir artış gözlemlendi ($p<0,05$). Kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gözlemlendi ($p<0,05$). Kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos gruplarında klorprifos muameleli gruba göre enzim aktivitesinde anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0,05$) (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların CAT aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^bKateşin muameleli grup ile kuersetin, klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos muameleli grupların karşılaştırılması. ^cKuersetin muameleli grup ile klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos muameleli grupların karşılaştırılması. ^dKlorprifos muameleli grup ile kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma ($P<0,05$)

3.2.3. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi

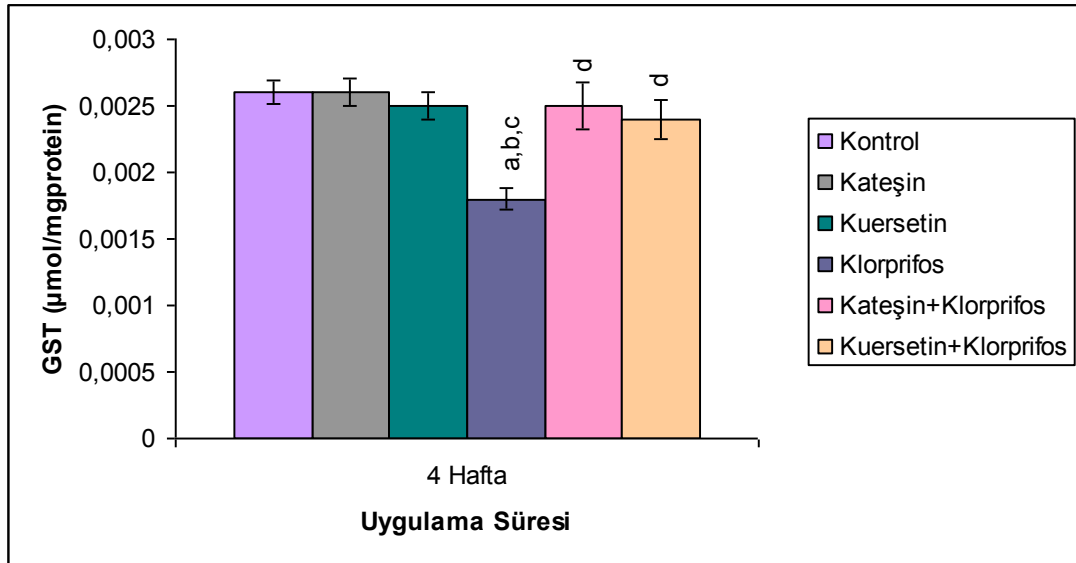
Kontrol grubu, kateşin grubu ve kuersetin grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir değişiklik gözlenmedi. Ancak klorprifos ile muamele edilen grupta glutasyon peroksidaz (GPx) düzeyinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$). Kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos grupları GPx aktivitesi bakımından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu gruplar arasında istatistiksel açıdan herhangi bir fark gözlenmedi ($p<0,05$). Kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos grupları klorprifos grubu ile karşılaştırıldığında iki grupta da klorprifos grubuna göre anlamlı bir artış meydana geldiği gözlemlendi ($p<0,05$) (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların GPx aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^bKateşin muameleli grup ile kuersetin, klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos muameleli grupların karşılaştırılması. ^cKuersetin muameleli grup ile klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos muameleli grupların karşılaştırılması. ^dKlorprifos muameleli grup ile kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma ($P<0,05$)

3.2.4. Glutasyon-S-Transferaz enzim aktivitesi

Deney süresinin sonunda kalp dokularında Glutasyon-S-Transferaz (GST) seviyeleri ölçüldü. Kontrol grubu, kateşin grubu ve kuersetin grubu arasında herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Ancak klorprifos ile muamele edilen grupta GST düzeyinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$). Kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos grupları GST aktivitesi bakımından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu gruplar arasında istatistiksel açıdan herhangi bir fark gözlenmedi ($p<0,05$). Kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos grupları klorprifos grubu ile karşılaştırıldığında iki grupta da klorprifos grubuna göre anlamlı bir artışın meydana geldiği gözlemlendi ($p<0,05$) (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların GST aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^bKateşin muameleli grup ile kuersetin, klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos muameleli grupların karşılaştırılması. ^cKuersetin muameleli grup ile klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos muameleli grupların karşılaştırılması. ^dKlorprifos muameleli grup ile kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma ($P<0,05$)

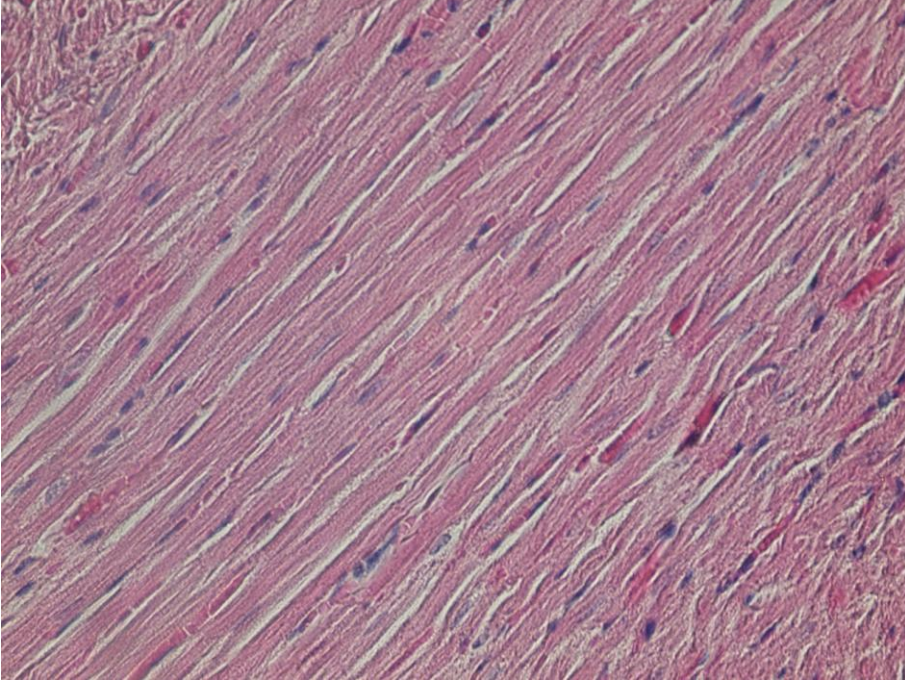
3.3. Histopatolojik Değerlendirme

Kontrol grubunda bulunan ratların kalplerine ait histolojik kesitlerde ışık mikroskobu ile yapılan incelemelerde kalp hücreleri olan miyositler ve bağ doku normal yapıda görülmektedir (Resim 3.1). Kateşin muameleli grup (Resim 3.2) ve kuersetin muameleli grupta (Resim 3.3) bulunan ratların kalp dokularında da kontrol grubu ile benzer şekilde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır.

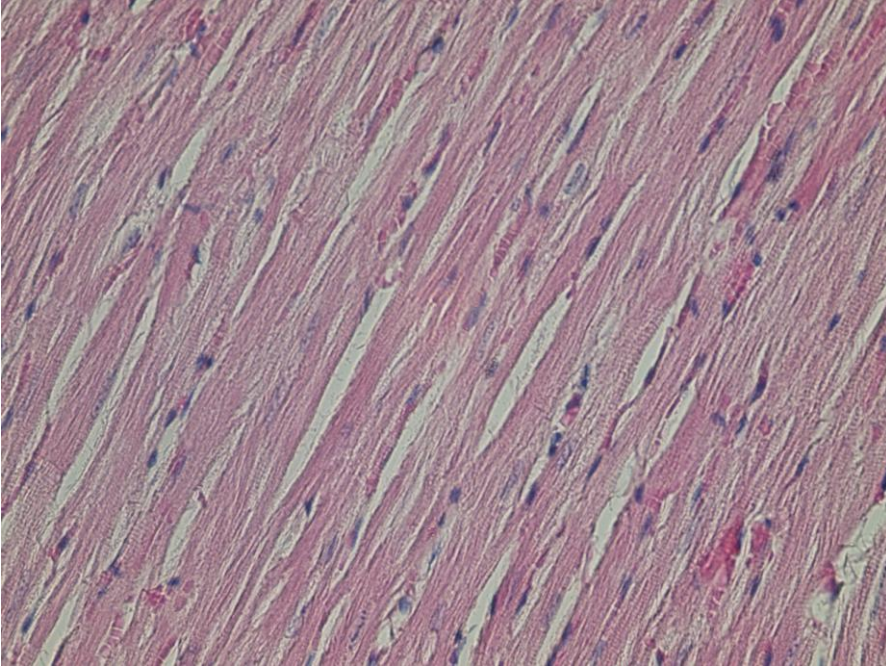
Klorprifos verildikten 4 hafta sonra ratların kalplerinde bağ dokuda ödem, miyositlerde dejenerasyon ve vakuolizasyon (Resim 3.4, Resim 3.5), fibrillerde disorganizasyon ve dejenerasyon (Resim 3.6) tespit edilmiştir.

Ratlara kateşin+klorprifos ile muameleden 4 hafta sonra kalp kası fibrillerinde ılımlı disorganizasyon (Resim 3.7) ve bazı miyositlerde de dejenerasyon (Resim 3.8) tespit edilmiştir.

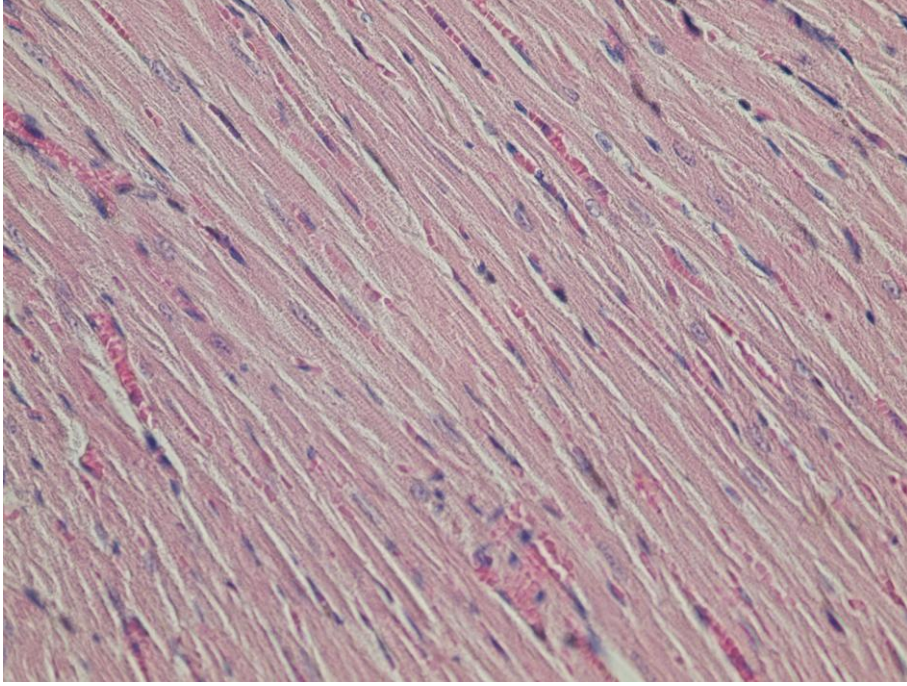
Ratlara kuersetin+klorprifos ile muameleden 4 hafta sonra kalp kası fibrillerinde ılımlı disorganizasyon (Resim 3.9) ve çok az sayıda miyositlerde dejenerasyon (Resim 3.10) tespit edilmiştir.



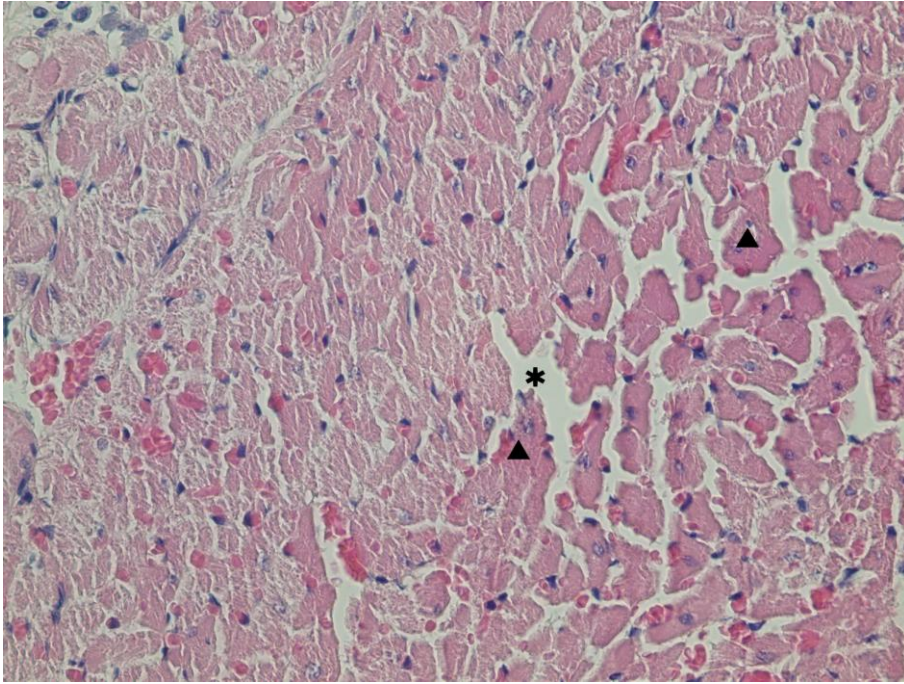
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların kalp dokusunun histolojik yapısı. X400



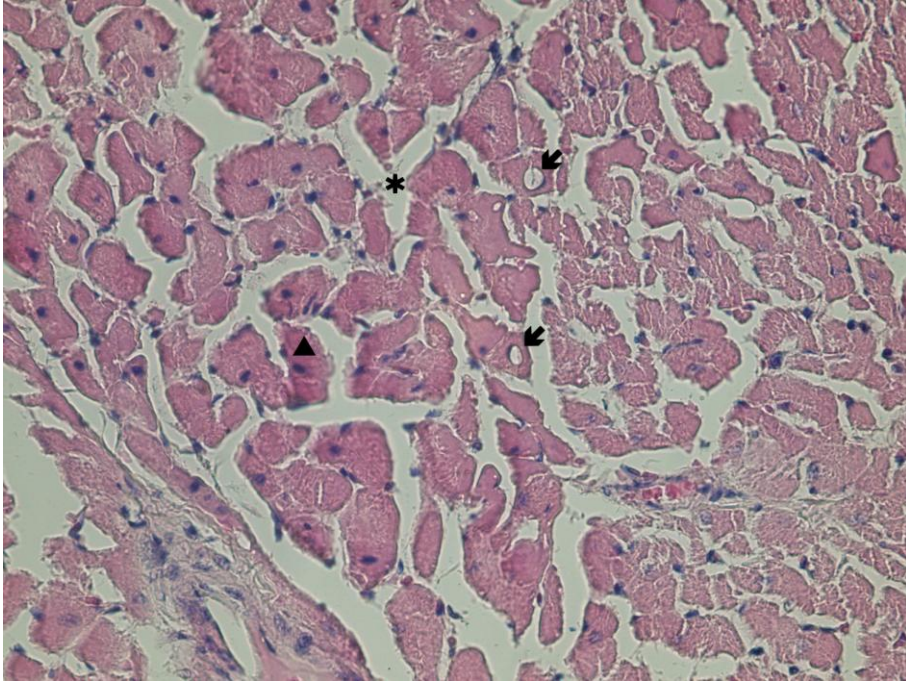
Resim 3.2. Kateşin uygulanmış ratların kalp dokusunun histolojik yapısı, X400



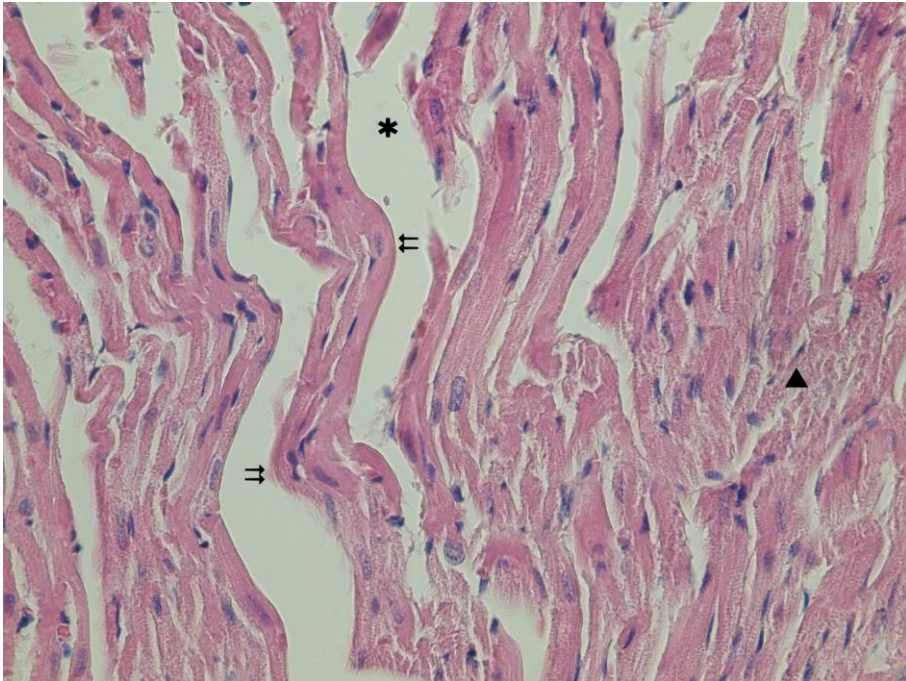
Resim 3.3. Kueretin uygulanmış ratların kalp dokusunun histolojik yapısı, X400



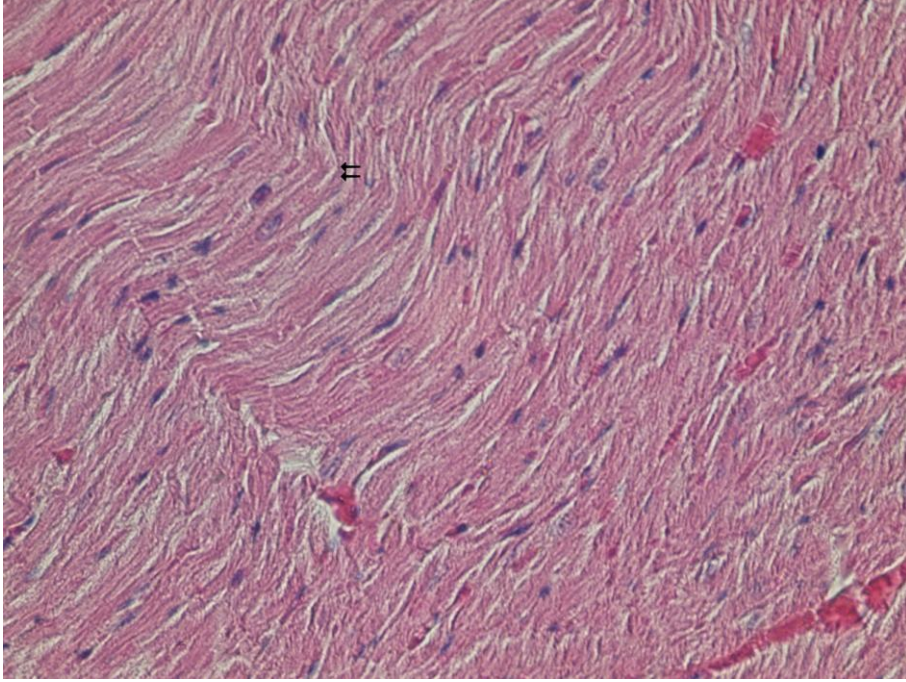
Resim 3.4. Klorprifos muamelesinden 4 hafta sonra ratların kalp dokusunda bağ dokuda ödem (*) ve miyositlerde dejenerasyon (▲), X400



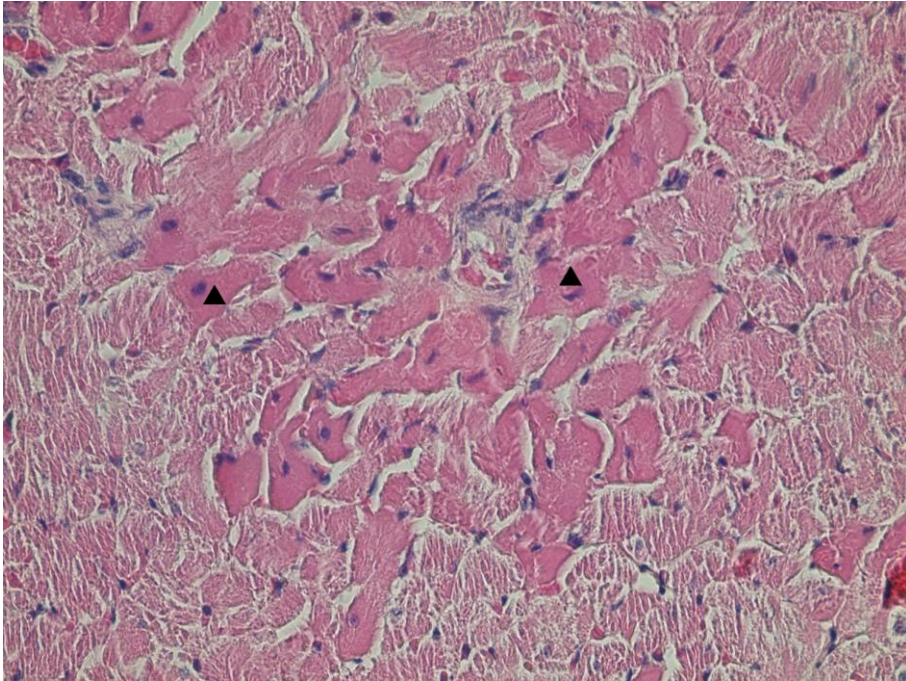
Resim 3.5. Klorprifos muamelesinden 4 hafta sonra ratların kalp dokusunda bağ dokuda ödem (*), miyositlerde dejenerasyon (▲) ve kalp kası hücrelerinde vakuolizasyon (➡), X400



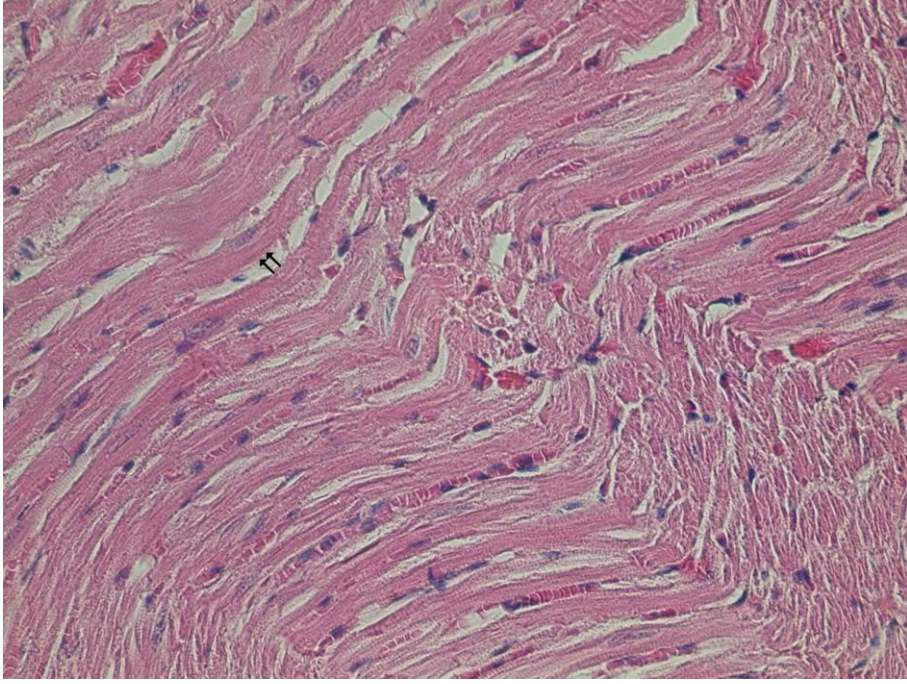
Resim 3.6. Klorprifos muamelesinden 4 hafta sonra ratların kalp dokusunda bağ dokuda ödem (*), fibrillerde disorganizasyon (⇔) ve dejenerasyon (▲), X400



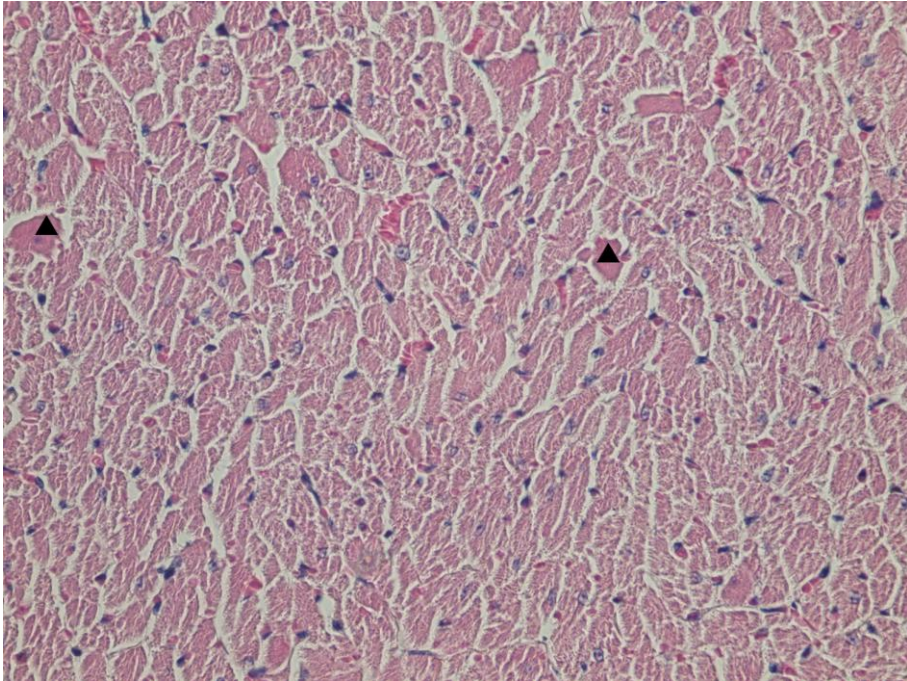
Resim 3.7. Kateşin+klorprifos muamelesinden 4 hafta sonra ratların kalp dokusunda fibrillerde daha ılımlı disorganizasyon (⇔), X400



Resim 3.8. Kateşin+klorprifos muamelesinden 4 hafta sonra ratların kalp dokusunda miyositlerde dejenerasyon (▲), X400



Resim 3.9. Kuersetin+klorprifos muamelesinden 4 hafta sonra ratların kalp dokusunda fibrillerde daha ılımlı disorganizasyon ($\Rightarrow$), X400



Resim 3.10. Kuersetin+klorprifos muamelesinden 4 hafta sonra ratların kalp dokusunda miyositlerde dejenerasyon ($\blacktriangle$), X400

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çevrede büyük ölçüde kirliliğe neden olan pestisitler bilinçsiz bir şekilde rastgele kullanıldıklarından dolayı çeşitli sorunlara sebep olmaktadır. Organofosfatlı pestisitlerin kalıntıları toprakta, sebzelerde, tohumlarda ve çeşitli besin ürünlerinde tespit edilmiştir [IARC, 1983; John ve ark., 2001].

Organofosfatlı bileşikler ziraatta, tıpta ve endüstride yaygın olarak kullanılmaktadır [Storm ve ark., 2000]. Böcekler ve diğer pestlerin kontrolünde kullanılan organofosfatlı pestisitlerin bazen insanları da içeren hedef olmayan organizmalarda etkilerinin olduğu bulunmuştur [Chaudhuri ve ark., 1999]. Organofosfatlı insektisitlerin geniş ölçüde kullanımı hedef olmayan canlılarda zehirlenmelere ve ölümlere sebep olmaktadır [Chung ve ark., 2002].

Organofosfatlı insektisitlerin bazıları reaktif oksijen türlerinin üretimini artırmaktadır ve böylece dokularda oksidatif hasara neden olmaktadır [Kılınç ve ark., 2003]. İnsanlar hemen hemen her gün diyet yoluyla pek çok pestisite maruz kalmaktadırlar [Jacobsen ve ark., 2004].

Klorprifos, *O,O*-diethyl *O*-3,5,6-trichloro-2-pyridyl phosphorothioate, çeşitli canlılarda zararlı etkiler meydana getiren bir pestisittir [WHO, 2009]. Klorprifos (CPF), tarımın yanı sıra evlerde de sinek ve diğer böcekleri kontrol altına almada yaygın olarak kullanılan bir insektisittir [Abu-Qare ve Abou-Donia 2001b; Cometa ve ark., 2007]. Organofosfatlı bir insektisit olan klorprifos kolinerjik sinapslarda nörotransmisyonunda rol alan bir nörotransmitter olan asetilkolini, kolin ve asetata hidroliz eden asetilkolinesteraz enzimini inhibe eder [Ncibi ve ark., 2008]. Erkek ratlar için klorprifosun oral LD₅₀ dozu 135 mg/kg vücut ağırlığı'dır [Goel ve ark., 2007]. Bu tez çalışmasında klorprifosun LD₅₀ dozunun 1/25'i 28 gün boyunca ratlara verilmiştir. Uygulama süresince ratların hiçbirinde ölüm meydana gelmemiştir.

Organofosfatlı insektisitler SOD, CAT, GPx, GST gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinde de değişikliklere neden olmaktadır [Khan ve ark., 2005; Mahaboob

Khan ve Kour, 2007; Celik ve Suzek, 2008]. Bu tez çalışmasında da 4 hafta boyunca ratlara oral yoldan klorprifos verilmiş, uygulamanın sonunda kalp dokusundaki SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktiviteleri ölçülmüştür.

SOD, süperoksit radikallerini hidrojen peroksit katalizleyen bir enzimdir [Mansour ve Mossa, 2009]. Yapılan pek çok çalışmada uygulanan bazı pestisitlerin SOD aktivitesinde artışa neden olduğu bildirilmiştir [Nasuti ve ark., 2003; Panemangalore ve Bebe, 2009]. Oksidatif stresle birlikte artan serbest radikallerle başa çıkmak için SOD aktivitesinde artış meydana gelir [Goel ve ark., 2005]. Artan SOD aktivitesi oluşan serbest radikalleri ortadan kaldırmak için koruyucu bir görev üstlenir [Celik ve Suzek, 2009]. Bir pestisit olan malathion uygulamasının ratlarda beyin dokusunda SOD aktivitesinde artışa neden olduğu belirtilmiştir [Saulsbury ve ark., 2009]. Kaur ve Sandhu, CPF uygulanan *Bubalus bubalis* (manda) türünde SOD aktivitesinde artış meydana geldiğini belirtmişlerdir [Kaur ve Sandhu, 2008]. Bu tez çalışmasında yapılan incelemeler sonucunda klorprifos muameleli grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında klorprifos uygulanmış grupta SOD aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artışın meydana geldiği gözlenmiştir.

CAT, hidrojen peroksiti suya dönüştürmekle görevli olan bir enzimdir [Mansour ve Mossa, 2009]. CAT bütün hücrelerde bulunur ve hidrojen peroksiti suya dönüştürerek hücre içi hidrojen peroksit seviyesini belirli bir düzeyde tutar [Bebe ve Panemangalore, 2003]. Organofosfatlı pek çok pestisit birçok dokuda CAT aktivitesinde artışa neden olur [Akhgari ve ark., 2003; Fortunato ve ark., 2006; Durak ve ark., 2009]. Saulsbury ve ark., malathion uygulamasının ardından ratlarda beyin dokusunda CAT aktivitesinde artış meydana geldiğini belirtmişlerdir [Saulsbury ve ark., 2009]. CPF ile yapılan bir çalışmada uygulanan CPF'nin *Bubalus bubalis* (manda) türünde CAT aktivitesinde artış meydana getirdiği belirtilmiştir [Kaur ve Sandhu, 2008]. Bu tez çalışmasında yapılan incelemeler sonucunda klorprifos muameleli grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında klorprifos uygulanmış grupta CAT aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artışın meydana geldiği gözlenmiştir.

GPx, glutasyonu substrat olarak kullanır ve temel görevi hidrojen peroksit ve alkil peroksitlerinin çözünürlüğünü azaltmaktır [Bebe ve Panemangalore, 2003]. Klorprifos ve cypermethrinden oluşan pestisit kombinasyonu ile muamele edilen farelerde uygulanan pestisitlerin neden olduğu oksidatif stres nedeniyle GPx aktivitesinde kontrol grubuna göre azalma meydana gelmiştir [Khan ve ark., 2005]. Klorprifos-etil ile muamele edilen ratların karaciğerinde [Öncü ve ark., 2002] ve akciğerinde [Karaöz ve ark., 2002] kontrol grubuna göre GPx aktivitesinde anlamlı bir azalmanın olduğu bildirilmiştir. Klorprifos ile muamele, hepatik GPx aktivitesinde azalmaya neden olmuştur [Mahaboob Khan ve Kour, 2007]. Bu tez çalışmasında 4 hafta süresince ratlara klorprifos uygulanmış, uygulama süresinin sonunda yapılan incelemeler sonucunda klorprifos muameleli grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında klorprifos uygulanmış grupta GPx aktivitesinde kontrole göre istatistiksel açıdan önemli bir azalmanın meydana geldiği gözlenmiştir.

GST, bazı toksik maddeleri daha az toksik hale dönüştüren detoksifikasyon özelliğine sahip antioksidan enzimlerden biridir [Mansour ve Mossa, 2009]. GST ile kimyasal karsinojenlere duyarlılık arasında ters bir korelasyon vardır [Smith ve ark., 1977]. Klorprifos ve cypermethrinden oluşan pestisit kombinasyonu ile muamele edilen farelerde uygulanan pestisitlerin GST aktivitesinde kontrol grubuna göre azalma meydana getirdikleri gözlenmiştir [Khan ve ark., 2005]. Mahaboob Khan ve Kour yaptıkları çalışmada klorprifos ile muamele sonucunda karaciğer dokusunda GST aktivitesinde azalma meydana geldiğini gözlemişlerdir [Mahaboob Khan ve Kour, 2007]. Bu tez çalışmasında 4 haftalık uygulama süresinin sonunda yapılan incelemelerde klorprifos muameleli grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında klorprifos uygulanmış grupta GST aktivitesinde kontrole göre istatistiksel açıdan önemli bir azalmanın meydana geldiği gözlenmiştir.

Organofosfatlı insektisitler lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA seviyesinde artışa neden olurlar [Yavuz ve ark., 2004; Ogutcu ve ark., 2006; Celik ve Suzek, 2008]. Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan MDA, hücre membranlarındaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar bu durum iyon geçirgenliğinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur [Mercan, 2004]. Durak ve ark., organofosfatlı bir insektisit olan malathionun MDA seviyesinde artış meydana getirdiğini

belirtmişlerdir [Durak ve ark., 2009]. Yapılan bir çalışmada organofosfatlı pestisitlerden olan dichlorvos ile muamele edilen ratlarda MDA düzeyinde artış meydana geldiği belirtilmiştir [Yarsan ve Cakir, 2006]. Organofosfatlı bir insektisit olan quinalphos Debnath ve Mandal tarafından ratlara uygulanmış ve malondialdehit (MDA) seviyesinin ölçülmesi ile lipid peroksidasyonunda artış olduğu gözlenmiştir [Debnath ve Mandal, 2000]. Yapılan bu tez çalışmasında 4 hafta boyunca klorprifos uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında klorprifos grubunda bulunan ratlara ait kalp dokularında MDA düzeyinde anlamlı bir artışın meydana geldiği gözlenmiştir.

Pestisitler memelilerde ve diğer canlı dokularında histopatolojik ve sitopatolojik değişikliklere neden olmaktadır [Tos-Luty ve ark., 2001; Kalender ve ark., 2005a; Joshi ve ark., 2007]. Pestisitlerin hedef aldığı organlar arasında karaciğer [Kalender ve ark., 2010], akciğer [Yavuz ve ark., 2008], böbrek [Yehia ve ark., 2007], testis [Uzunhisarcıklı ve ark., 2007] gibi organlar bulunmaktadır. Yapılan pek çok çalışma pestisitlerin etki ettiği organların arasında kalbin de bulunduğunu göstermektedir [Yavuz ve ark., 2004; Calore ve ark., 2007; Thomaz ve ark., 2009]. Bu tez çalışmasında 4 hafta boyunca oral yoldan ratlara klorprifos verilmiş ve bu organofosfatlı pestisit kalp dokusu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Klorprifos uygulanan ratların kalp dokuları ışık mikroskobu ile incelendiğinde bağ dokuda ödem, miyositlerde dejenerasyon, fibrillerde disorganizasyon, fibrillerde dejenerasyon ve kalp kas hücrelerinde vakuolizasyon tespit edilmiştir.

Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek, reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler [Akkuş, 1995]. Antioksidanlar serbest radikal oluşumunu inhibe ederler [Durak ve ark., 2010].

Pek çok yiyecek flavonoidleri ve diğer polifenoller içerir. Polifenoller yapılarında fenolik asit bulunan bileşiklerdir. Flavonoidler serbest radikalleri ortamdaki uzaklaştırdıklarından dolayı antioksidan özellik gösterirler [Chander ve ark., 2003]. Fenolik asit bakımından zengin besinler antioksidan, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antiallerjik, antiviral özellik gösterirler [Fujii ve ark., 2008]. Çoğu deneysel çalışma

diyetle alınan flavonoidlerin kardiovasküler hastalıklara karşı koruyucu özellikte olduğunu göstermiştir. Kardiovasküler hastalıkların görülme sıklığı ile flavonoid tüketimi arasında ters bir korelasyon vardır [Auclair ve ark., 2009]. Bu tez çalışmasında birer flavonoid olan kateşin ve kuersetinin, klorprifosun kalp üzerinde neden olduğu toksik etkiye karşı koruyucu etkileri incelendi.

Kateşinler bitki hücrelerinde sitoplazmik vakuoller içinde bulunan suda çözünebilen, renksiz ve buruk bir tada sahip olan maddelerdir [Kuroda ve Hara, 1999]. Kateşinler özellikle yeşil çay, siyah çay, meyve ve kakao ürünleri ve diğer bitkilerde bol miktarda bulunur [Baba ve ark., 2001]. Kateşinler serbest radikalleri ortamdan uzaklaştırarak antioksidan görevi yaparlar [Chu ve ark., 2004; Veluri ve ark., 2004]. Kateşinler hücreleri DNA hasarına ve tümör oluşumuna karşı korurlar [Lin ve ark., 2008]. Bu tez çalışmasında 4 haftalık uygulama süresinin sonunda antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ve kateşin grubu arasında herhangi bir fark gözlenmedi. Kateşin+klorprifos muameleli grupta antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA seviyelerine bakıldığında bu grupta SOD ve CAT aktiviteleri ile MDA seviyesinde klorprifos grubuna göre anlamlı bir azalmanın meydana geldiği gözlemlendi. Ayrıca GPx ve GST aktivitelerinde klorprifos grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir artış gözlemlendi. Histopatolojik olarak klorprifos grubu ve kateşin+klorprifos grubu karşılaştırıldığında klorprifos muameleli gruptan alınan kalplerin ışık mikroskobu ile yapılan incelemelerinde bağ dokuda ödem, miyositlerde dejenerasyon, fibrillerde disorganizasyon ve kalp kas hücrelerinde vakuolizasyon gibi histopatolojik bulgular gözlenirken, kateşin+klorprifos muameleli grupta fibrillerde disorganizasyon gözlenmiştir.

Kuersetin bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan fenolik bir flavonoiddir [Coşkun ve ark., 2005]. Kuersetin ve kateşin gibi flavonoidler lipid peroksidasyonunu engellerler [Motoyama ve ark., 2009]. Kuersetin birçok biyomolekülle etkileşime girerek çeşitli enzimlerin aktivitelerini ayarlar, bu sayede kuvvetli antioksidan özellik gösterir. Kuersetin bilayer lipid tabakasıyla etkileşerek nüfuz eder bu özelliği ile hücreler için koruyucu özellik gösterir [Devi Priya ve Shyamala Devi, 1999]. Bu tez çalışmasında 4 haftalık uygulama süresinin sonunda antioksidan enzim aktiviteleri ve

MDA düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ve kuersetin grubu arasında herhangi bir fark gözlenmedi. Kuersetin+klorprifos muameleli grupta antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA seviyelerine bakıldığında bu grupta SOD ve CAT aktiviteleri ile MDA seviyesinde klorprifos grubuna göre anlamlı bir azalmanın meydana geldiği gözlemlendi. Ayrıca GPx ve GST aktivitelerinde klorprifos grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir artış gözlemlendi. Histopatolojik olarak klorprifos grubu ve kuersetin+klorprifos grubu karşılaştırıldığında klorprifos muameleli gruptan alınan kalplerin ışık mikroskobu ile yapılan incelemelerinde bağ dokuda ödem, miyositlerde dejenerasyon, fibrillerde disorganizasyon ve kalp kas hücrelerinde vakuolizasyon gibi histopatolojik bulgular gözlenirken, kuersetin+klorprifos muameleli grupta fibrillerde disorganizasyon gözlenmiştir.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında 4 hafta süresince ratlara düşük dozda organofosfatlı bir pestisit olan klorprifos uygulanmıştır. Klorprifos ratlarda kardiyotoksositeye neden olmuş, oluşan bu toksisite üzerine birer flavonoid olan kateşin ve kuersetinin tam olarak olmasa da koruyucu etkisinin olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle organofosfatlı bir insektisit olan klorprifosun kullanımından kaçınılmalı, eğer kullanılıyorsa zirai mücadelede kullanılması kontrol altına alınmalıdır. Dolayısı ile klorprifosun bilinçli olarak kullanılması sağlanmalı, kullanımı asgari seviyeye indirilmeli ve zirai mücadelede bu kimyasalların yerini alabilecek yöntemlerin geliştirilmesi teşvik edilmelidir.

KAYNAKLAR

Abdollahi, M., Jalali, N., Sabzevari, O., Hosseini, R., Ghanea, T., “A retrospective study of poisoning in Tehran”, *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology*, 35: 387–393 (1997).

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

Abu-Qare, A.W., 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”, *Journal of Applied Toxicology*, 21: 307-316 (2001a).

Abu-Qare, A.W., Abou-Donia, M.B., “Development of a high-performance liquid chromatographic method for the quantification of klorprifos, pyridostigmine bromide, N,N-diethyl-m-toluamide and their metabolites in rat plasma and urine”, *Journal of Chromatography B*, 754: 533-538 (2001b).

Aebi, H., “Catalase in vitro”, *Methods in Enzymology*, 105: 121-126 (1984).

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

Akkuş, İ., “Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri”, *Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları*, Konya, 33-42 (1995).

Akpınar, M.B., Erdoğan, H., Sahin, S., Ucar, F., İlhan, A., “Protective effects of caffeic acid phenethyl ester on rotenone-induced myocardial oxidative injury”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 82: 233–239 (2005).

Al-Badrany, Y.M.A., Mohammad, F.K., “Effects of acute and repeated oral exposure to the organophosphate insecticide chlorpyrifos on open-field activity in chicks”, *Toxicology Letters*, 174: 110-116 (2007).

Altuntas, I., Delibas, N., “The effects of fenthion on lipid peroxidation and some liver enzymes: The possible protective role of vitamins E and C”, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 32: 293-297 (2002).

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

Assini, F.L., Zanatte, K.D., Brocardo, P.S., Pandolfo, P., Rodrigues, A.L.S., 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).

Auclair, S., Milenkovic, D., Besson, C., Chauvet, S., Gueux, E., Morand, C., Mazur, A., Scalbert, A., “Catechin reduces atherosclerotic lesion development in apo E-deficient mice: A transcriptomic study”, *Atherosclerosis*, 204: 21-27 (2009).

Aydın, A., Sayal, A., Işimer, A., “Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi”, *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Yayınları*, Ankara, 20: 38-53 (2001).

Baba, S., Osakabe, N., Natsume, M., Muto, Y., Takizawa, T., Terao, J., “In vivo comparison of the bio availability of (+)-catechin, (-)-epicatechin and their mixture in orally administered rats”, *Journal of Nutrition*, 131: 2885-2891 (2001).

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

Bebe, F.N., Panemangalore, M., “Exposure to low doses of endosulfan and chlorpyrifos modifies endogenous antioxidants in tissues of rats”, *Journal of Environmental Science and Health B*, 38: 349–363 (2003).

Benito, S., Lopez, D., Saiz, M.P., Buxaderas, S., Sanchez, J., Puig-Parellada, P., Mitjavila, M.T., “A flavonoid-rich diet increases nitric oxide production in rat aorta”, *British Journal of Pharmacology*, 135: 910-916 (2002).

Benito, S., Buxaderas, S., Mitjavila, M.T., “Flavonoid metabolites and susceptibility of rat lipoproteins to oxidation”, *AJP – Heart and Circulatory Physiology*, 287: 2819-2824 (2004).

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

Blasiak, J., “Inhibition of erythrocyte membrane (Ca²⁺⁺Mg²⁺) ATPase by organophosphorus insecticides parathion and methyl parathion”, *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology Toxicology and Endocrinology*, 110C: 199-125 (1995).

Blasiak, J., “Allosteric inhibition of (Na⁺+K⁺)-ATPase by parathion and methyl parathion”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 54: 40-47 (1996).

Bolognesi, C., “Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies”, *Mutation Research*, 543:251-272 (2003).

Booth, E.D., Jones, E., Elliott, B.M., “Review of the *in vitro* and *in vivo* genotoxicity of dichlorvos”, ***Regulatory Toxicology and Pharmacology***, 49: 316-326 (2007).

Brookes, P.S., Digerness, S.B., Parks, D.A., Darley-Usmar, V., “Mitochondrial function in response to cardiac ischemia-reperfusion after oral treatment with quercetin”, ***Free Radical Biology & Medicine***, 32: 1220-1228 (2002).

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

Calore, E.E., Perez, N.M., Herman, M.M., “Morphometric studies of cardiac myocytes of rats chronically treated with an organophosphate”, ***Ecotoxicology and Environmental Safety***, 66: 447-450 (2007).

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

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

Celik, I., Suzek, H., “Subacute effects of methyl parathion on antioxidant defense systems and lipid peroxidation in rats”, ***Food and Chemical Toxicology***, 46: 2796-2801 (2008).

Celik, I., Suzek, H., “Effects of subacute exposure of dichlorvos at sublethal dosages on erythrocyte and tissue antioxidant defense systems and lipid peroxidation in rats”, ***Ecotoxicology and Environment Safety***, 72: 905–908 (2009).

Chander, V., Singh, D., Chopra, K., “Catechin, a natural antioxidant protects against rhabdomyolysis-induced myoglobinuric acute renal failure”, ***Pharmacological Research***, 48: 503-509 (2003).

Chaudhuri, K., Selvaraj, S., Pal, A.K., “Studies on the genotoxicity of endosulfan in bacterial systems”, ***Mutation Research***, 439: 63-67 (1999).

Chengelis, C.P., Kirkpatrick, J.B., Regan, K.S., Radovsky, A.E., Beck, M.J., Morita, O., Tamaki, Y., Suzuki, H., “28-Day oral (gavage) toxicity studies of green tea catechins prepared for beverages in rats”, ***Food and Chemical Toxicology***, 46: 978-989 (2008).

Chu, K.A., Wang, C.C., Chu, C.Y., Rogers, M.S., Choy, K.W., Pang, C.P., “Determination of catechins and catechin gallates in tissues by liquid

chromatography with coulometric array detection and selective solid phase extraction”, *Journal of Chromatography B*, 810: 187-195 (2004).

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

Cometa, M.F., Buratti, F.M., Fortuna, S., Lorenzini, P., Volpe, M.T., Parisi, L., Testai, E., Meneguz, A., “Cholinesterase inhibition and alterations of hepatic metabolism by oral acute and repeated chlorpyrifos administration to mice”, *Toxicology*, 234: 90-102 (2007).

Coskun, O., Kanter, M., Korkmaz, A., Oter, S., “Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat Pancreas”, *Pharmacological Research*, 51: 117-123 (2005).

Crespy, V., Morand, C., Manach, C., Besson, C., Demigne, C., Remesy, C., “Part of quercetin absorbed in the small intestine is conjugated and further secreted in the intestinal lumen”, *AJP - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 277: 120-126 (1999).

Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T., “Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma”, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 3-4: 92-95 (1997).

Çetin, N., Çetin, E., Eraslan, G., Bilgili A., “Chlorpyrifos induces cardiac dysfunction in rabbits”, *Research in Veterinary Science*, 82: 405–408 (2007).

De Ferrari, M., Artuso, M., Bonassi, S., Bonatti, S., Cavalieri, Z., Pestore, D., Marchini, E., Pisano, V., Abbondandolo, A., “Cytogenetic monitoring of an Italian population exposed to pesticides: chromosome aberration and sister-chromatid exchange analysis in peripheral blood lymphocytes”, *Mutation Research*, 260: 105-113 (2001).

Debnath, D., Mandal, T.K., “Study of quinalphos (an environmental oestrogenic insecticide) formulation (ekalux 25 E.C.)-induced damage of the testicular tissues and antioxidant defence systems in sprague-dawley albino rats”, *Journal of Applied Toxicology*, 197-204 (2000).

Devi Priya, S., Shyamala Devi, C.S., “Protective effect of quercetin in cisplatin-induced cell injury in the rat kidney”, *Indian Journal of Pharmacology*, 31: 422-426 (1999).

Devika, P.T., Prince, P.S.M., “Preventive effect of (-)epigallocatechin-gallate (EGCG) on lysosomal enzymes in heart and subcellular fractions in isoproterenol-induced myocardial infarcted Wistar rats”, *Chemico - Biological Interactions*, 172: 245-252 (2008).

Du, Y., Lou, H., “Catechin and proanthocyanidin B4 from grape seeds prevent doxorubicin-induced toxicity in cardiomyocytes”, ***European Journal of Pharmacology***, 591: 96-101 (2008).

Durak, D., Uzun, F.G., Kalender, S., Ogutcu, A., Uzunhisarcikli, M., Kalender, Y., “Malathion-induced oxidative stress in human erythrocytes and the protective effect of vitamins C and E *in vitro*”, ***Environmental Toxicology***, 24: 235-242 (2009).

Durak, D., Kalender, S., Uzun, F.G., Demir, F., Kalender, Y., “Mercury chloride induced oxidative stress and the protective effect of vitamins C and E in human erythrocytes *in vitro*”, ***African Journal of Biotechnology***, 9(4): 488–495 (2010).

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

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

Fonnum, F., Sterri, S.H., “Tolerance development to toxicity of cholinesterase inhibitors”, *Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds*, Gupta, R., ***Academic Press***, USA, 257-267 (2005).

Fortunato, J.J., Feier, G., Vitali, A.M., Petronilho, F.C., Dal-Pizzol, F., Quevedo, J., “Malathion-induced oxidative stress in rat brain regions”, ***Neurochemical Research***, 31: 671-678 (2006).

Frank, J., Lundh, T., Parker, R.S., Swanson, J.E., Vessby, B., Kamal-Eldin, A., “Dietary (+)-catechin and BHT markedly increase α -tocopherol concentrations in rats by a tocopherol- ω -hydroxylase-independent mechanism”, ***Journal of Nutrition***, 133: 3195-3199 (2003).

Fujii, H., Nishioka, H., Wakame, K., Magnuson, B.A., Roberts, A., “Acute, subchronic and genotoxicity studies conducted with oligonol, an oligomerized polyphenol formulated from lychee and green tea extracts”, ***Food and Chemical Toxicology***, 46: 3553-3562 (2008).

Giordano, G., Afsharinejad, Z., Guizzetti, M., Vitalone, A., Kavanagh, T.J., Costa, L.G., “Organophosphorus insecticides chlorpyrifos and diazinon and oxidative stress in neuronal cells in a genetic model of glutathione deficiency”, ***Toxicology and Applied Pharmacology***, 219: 181-189 (2007).

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

Goel, A., Dani, V., Dhawan, D.K., “Protective effects of zinc on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and hepatic histoarchitecture in chlorpyrifos-induced toxicity”, ***Chemico-Biological Interactions***, 156: 131-140 (2005).

Goel, A., Dani V., Dhawan, D.K., “Zinc mediates normalization of hepatic drug metabolizing enzymes in chlorpyrifos-induced toxicity”. ***Toxicology Letters***, 169: 26–33 (2007).

Gokalp, O., Gulle, K., Sulak, O., Cicek, E., Altuntas, I., “The effects of methidathion on liver: role of vitamins E and C”, ***Toxicology and Industrial Health***, 19 (2-6): 63-67 (2003).

Gökalp, O., Karakoyun, İ., Kaleli, S., Özer, M.K., Gültekin, F., “Chlorpyrifos ethyl’in rat pankreası üzerine etkisi”, ***Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi***, 12(4): 19-22 (2005).

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

Gultekin, F., Delibas, N., Yasar, S., Kilinc, I., “In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats”, ***Archives of Toxicology***, 75: 88–96 (2001).

Guzy, J., Kusnir, J., Marekova, M., Chavkova, Z., Dubayova, K., Mojzisova, G., Mirossay, L., Mojzis, J., “Effect of quercetin on daunorubicin-induced heart mitochondria changes in rats”, ***Physiological Research***, 52: 773-780 (2003).

Habig, W.H., Pabst, M.J., Jakoby, W.B., “Glutathione-S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation”, ***The Journal of Biological Chemistry***, 249: 7130-7139 (1974).

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

Han, X., Pan, J., Ren, D., Cheng, Y., Fan, P., Lou, H., “Naringenin-7-O-glucoside protects against doxorubicin-induced toxicity in H9c2 cardiomyocytes by induction of endogenous antioxidant enzymes”, ***Food and Chemical Toxicology***, 46: 3140-3146 (2008).

Hancock, S., Ehrich, M., Hinckley, J., Pung, T., Jortner, B.S., “The effect of stress on the acute neurotoxicity of the organophosphate insecticide chlorpyrifos”, ***Toxicology and Applied Pharmacology***, 219: 136-141 (2007).

Handy, R.D., Abd-El Samei, H.A., Bayomy, M.F.F., Mahran, A.M., Abdeen, A.M., 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., Malik, J.K., “Influence of malathion pretreatment and the toxicity of anilofos in male rats: a biochemical interaction study”, *Toxicology*, 185: 1-8 (2003).

Heilmair, R., Eyer, F., Eyer, P., “Enzyme-based assay for quantification of chlorpyrifos oxon in human plasma”, *Toxicology Letters*, 181: 19-24 (2008).

Hirose, M., Yamaguchi, T., Mizoguchi, Y., Akagi, K., Futakuchi, M., Shirai, T., “Lack of inhibitory effects of green tea catechins in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat intestinal carcinogenesis model: comparison of the different formulations, administration routes and doses”, *Cancer Letters*, 188: 163-170 (2002).

Howard, M.D., Mirajkar, N., Karanth, S., Pope, C.N., “Comparative effects of oral chlorpyrifos exposure on cholinesterase activity and muscarinic receptor binding in neonatal and adult rat heart”, *Toxicology*, 238: 157-165 (2007).

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).

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

Isik, I., Celik, I., “Acute effects of methyl parathion and diazinon as inducers for oxidative stress on certain biomarkers in various tissues of rainbowtrout (*Oncorhynchus mykiss*)”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 92: 38-42 (2008).

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

İkizler, M., Erkasap, N., Dernek, S., Kural, T., Kaygısız, Z., “Dietary polyphenol quercetin protects rat hearts during reperfusion: enhanced antioxidant capacity with chronic treatment”, *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 7: 404-410 (2007).

İnal, M.E., Kahraman, A., Köken, T., “Beneficial effects of quercetin on oxidative stress induced by ultraviolet A”, *Clinical and Experimental Dermatology*, 26: 536-539 (2001).

Jacobsen, H., Qstergaard, G., Lam, H.R., Poulsen, M.E., Frandsen, H., Ladefoged, O., Meyer, O., "Repeated dose 28-day oral toxicity study in Wistar rats with a mixture of five pesticides often found as residues in food: alphacypermethrin, bromopropylate, carbendazim, chlorpyrifos and mancozeb", ***Food and Chemical Toxicology***, 42: 1269-1277 (2004).

Jalili, S., Ilkhanipour, M., Heydari, R., Farshid, A.A., Salehi, S., "The Effects of Vitamin E on Endosulfan - Induced Oxidative Stress in Rat Heart", ***Pakistan Journal of Nutrition***, 6 (4): 375-380 (2007).

Jeon, S.E., Choi-Kwon, S., Park, K.A., Lee, H.J., Park, M.S., Lee, J.H., Kwon, S.B., Park, K.C., "Dietary supplementation of (+)-catechin protects against UVB-induced skin damage by modulating antioxidant enzyme activities", ***Photodermatol Photoimmunol Photomed***, 19: 235-241 (2003).

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

John, S., Kale, M., Rathore, M., 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., Sharma, T., "Influence of methyl parathion on reproductive parameters in male rats", ***Environmental Toxicology and Pharmacology***, 14: 91-98 (2003).

Joshi, S.C., Marthur, R., Gulati, N., "Testicular toxicity of chlorpyrifos (an organophosphate pesticide) in albino rat", ***Toxicology and Industrial Health***, 23: 439-444 (2007).

Junqueira, L.C., Carneiro, J., "Temel Histoloji" ***Nobel Tip Kitabevleri***, 10.baskı, 226, Ankara, 207: 226-231 (2003).

Kagaya, N., Hara, Y., Saijo, R., Kamiyoshi, A., Tagawa, Y., Kawase, M., Yagi, K., "Novel function of rare catechin, epigallocatechin-3-(3'-O-methyl)gallate, against cold injury in primary rat hepatocytes", ***Journal of Bioscience and Bioengineering***, 96: 559-563 (2003).

Kalender, S., Kavutcu, M., Kalender, Y., Olcay, E., Yel, M., Ateş, A., "Protective role of antioxidant vitamin E and catechin on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats", ***Cancer Research Therapy and Control***, 11: 175-182 (2001).

Kalender, S., Kalender, Y., Ates., A., Yel, M., Olcay, E., Candan, S., "Protective role of antioxidant vitamin E and catechin on idarubicin-induced cardiotoxicity in rats", ***Brazilian Journal of Medical and Biological Research***, 34(11): 1379-1387 (2002).

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

Kalender, S., Ogutcu, A., Uzunhisarcıklı, M., Acikgoz, F., Durak, D., Ulusoy, Y., 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., Kalender, S., “Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats The effects of vitamin E and catechin”, *Toxicology*, 209: 39-45 (2005b).

Kalender, Y., Uzunhisarcıklı, M., Ogutcu, A., Acikgöz, F., 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., Uzunhisarcıklı, M., Cevrimli, B.S., 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).

Kalender, S., Uzun, F.G., Durak, D., Demir, F., Kalender, Y., “Malathion-induced hepatotoxicity in rats: The effects of vitamins C and E”, *Food and Chemical Toxicology*, 48: 633-638 (2010).

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

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

Karaoz, E., Gultekin, F., Akdoğan, M., Oncu, M., Gokcimen, A., “Protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on lung toxicity induced by chlorpyrifos-ethyl in rats”, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 54: 97-108 (2002).

Katunuma, N., Ohashi, A., Sano, E., Ishimaru, N., Hayashi, Y., Murata, E., “Catechin derivatives: Specific inhibitor for caspases-3, 7 and 2, and the prevention of apoptosis at the cell and animal levels”, *FEBS Letters*, 580: 741-746 (2006).

Kaur, R., Sandhu, H.S., “In vivo changes in antioxidant system and protective role of selenium in chlorpyrifos-induced subchronic toxicity in *Bubalus bubalis*”, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 26: 45-48 (2008).

Kedzierski, A., "Psychological effects of chronic exposure to organophosphate pesticides-review of the literature", *Medycyna Pracy*, 41 (2): 92-94 (1990).

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

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

Korish, A.A., Arafah, M.M., "Catechin combined with vitamins C and E ameliorates insulin resistance (IR) and atherosclerotic changes in aged rats with chronic renal failure (CRF)", *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 46: 25-39 (2008).

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

Kuroda, Y., Hara, Y., "Antimutagenic and anticarcinogenic activity of tea polyphenols", *Mutation Research*, 436: 69-97 (1999).

Lamson, D.W., Brignall, M.S., "Antioxidants and cancer III: quercetin", *Alternative Medicine Review*, 5: 196-208 (2000).

Leifert, W.R., Abeywardena, M.Y., "Cardioprotective actions of grape polyphenols", *Nutrition Research*, 28: 729-737 (2008).

Lin, S.D., Liu, E.H., Mau, J.L., "Effect of different brewing methods on antioxidant properties of steaming green tea", *LWT-Food and Technology*, 41: 1616-1623 (2008).

Mahaboob Khan, S., Kour, G., "Subacute oral toxicity of chlorpyrifos and protective effect of green tea extract", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 89: 118-123 (2007).

Mansour, S.A., Mossa, A.H., "Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and the protective effect of zinc", *Pesticide Biochemistry Physiology*, 93: 34-39 (2009).

Marable, B.R., Maurissen, J.P.J., Mattsson, J.L., Billington, R., "Differential sensitivity of blood, peripheral, and central cholinesterases in beagle dogs following dietary exposure to chlorpyrifos", *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 47: 240-248 (2007).

Marklund, S., Marklund, G., “Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase”, *European Journal of Biochemistry*, 47: 469-474 (1974).

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

Mercan, U., “Toksikolojide serbest radikallerin önemi”, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 15(1-2): 91-96 (2004).

Mirajkar, N., Pope, C.N., “In vitro sensitivity of cholinesterases and [³H]oxotremorine-M binding in heart and brain of adult and aging rats to organophosphorus anticholinesterases” *Biochemical Pharmacology*, 76: 1047-1058 (2008).

Moghadamnia, A.A., Abdollahi, M., “An epidemiological study of poisoning in northern Islamic Republic of Iran”, *Eastern Mediterranean Health Journal*, 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).

Moon, J., Tsushida, T., Nakahara, K., Terao, J., “Identification of quercetin 3-O-β-D-Glucuronide as an antioxidative metabolite in rat plasma after oral administration of quercetin”, *Free Radical Biology & Medicine*, 30: 1274-1285 (2001).

Morales, A.I., Vicente-Sanchez, C., Santiago Sandoval, J.M., Edigo, J., Mayoral, P., Arevalo, M.A., Fernandez-Tagarro, M., Lopez-Novoa, J.M., Perez-Barriocanal, F., “Protective effect of quercetin on experimental chronic cadmium nephrotoxicity in rats is based on its antioxidant properties”, *Food and Chemical Toxicology*, 44: 2092-2100 (2006).

Mortensen, S.R., Hooper, M.J., Padilla, S. “Rat brain acetylcholinesterase activity: developmental profile and maturational sensitivity to carbamate and organophorus inhibitors”, *Toxicology*, 125: 13-19 (1998).

Motoyama, K., Koyama, H., Moriwaki, M., Emura, K., Okuyama, S., Sato, E., Inoue, M., Shioi, A., Nishizawa, Y., “Atheroprotective and plaque-stabilizing effects of enzymatically modified isoquercitrin in atherogenic apoE-deficient mice”, *Nutrition*, 25: 421-427 (2009).

Murathanoğlu, O., “Histoloji”, *İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları*, İstanbul, 172-173 (1996).

Muthukumaran, S., Sudheer, A.R., Menon, V.P., Nalini, N., “Protective effect of quercetin on nicotine-induced prooxidant and antioxidant imbalance and DNA damage in Wistar rats”, **Toxicology**, 243: 207-215 (2008).

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

Narin, F., Demir, F., Akgün, H., Baykan, A., Koçer, D., Üzümlü, K., “Doksorubisin ile oluşturulmuş deneysel kardiyotoksikite ve kardiyotoksikite üzerine L-Triptofan etkisi”, **Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)**, 27 (1): 7-16 (2005).

Nasuti, C., Cantalamessa, F., Falcioni, G., Gabbianelli, R., “Different effects of Type I and Type II pyrethroids on erythrocyte plasma membrane properties and enzymatic activities in rats”, **Toxicology**, 191: 233-244 (2003).

Ncibi, S., Othman, M.B., Akacha, A., Krifi, M.N., Zourgui, L., “*Opuntia ficus indica* extract protects against chlorpyrifos-induced damage on mice liver”, **Food and Chemical Toxicology**, 46: 797-802 (2008).

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

Nishioka, H., Fujii, H., Sun, B., Aruoma, O.I., “Comparative efficacy of oligonol, catechin and (-)-epigallocatechin 3-*O*-gallate in modulating the potassium bromate-induced renal toxicity in rats”, **Toxicology**, 226: 181-187 (2006).

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

Ogutcu, A., Suludere, Z., Kalender, Y., “Dichlorvos-induced hepatotoxicity in rats and the protective effects of vitamins C and E”, **Environmental Toxicology and Pharmacology**, 26: 355-361 (2008).

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

Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K., “Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction”, **Analytical Biochemistry**, 95: 351-358 (1979).

Öncü, M., Gültekin, F., Karaöz, E., Altuntaş, İ., Delibaş, N., “Klorprifos-etil tarafından oluşturulan oksidatif hasarın sıçan karaciğerine etkileri”, **Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri**, 22: 50-55 (2002).

Paglia, D.E., Valentine, W.N., “Studies on the quantative and qualitative characterization of glutathione peroxidase”, **Journal Laboratory Medicine**, 70: 158-165 (1987).

Panemangalore, M., Bebe, F.N., “Short- and long-term exposure to low levels of pesticide and flavonoid mixtures modify endogenous antioxidants in tissues of rats”, **Journal of Environmental Science and Health B**, 44: 357-364 (2009).

Patat, S., Akça, H., Kaleli, S., Karakoyun, İ., Koçak, A., Gültekin, F., “Klorprifos-etil’in HEPG2 hücre dizilerinde hücre canlılığına etkisi ve melatoninin koruyucu etkisi”, **Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi**, 10-(3): 39-43 (2003).

Patil, J.A., Patil, A.J., Govindwar, S.P., “Biochemical effects of various pesticides on sprayers of grape gardens”, **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, 18(2): 16-22 (2003).

Pawlikowska-Pawlega, B., Gruszecki, W.I., Misiak, L.E., Gawron, A., “The study of the quercetin action on human erythrocyte membranes”, **Biochemical Pharmacology**, 66: 605-612 (2003).

Piskula, M.K., Terao, J., “Accumulation of (-)-epicatechin metabolites in rat plasma after oral administration and distribution of conjugation enzymes in rat tissues”, **Journal of Nutrition**, 128: 1172-1178 (1998).

Priya, S.D., Devi, C.S.S., “Protective effect of quercetin in cisplatin-induced cell injury in the rat kidney”, **Indian Journal of Pharmacology**, 31: 422-426 (1999).

Rahman, M.F., 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).

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

Sarabia, L., Maurer, I., Bustos-Obregob, E., “Melatonin prevents damage elicited by the organophosphorous pesticide diazinon on Mouse sperm DNA”, **Ecotoxicology and Environmental Safety**, 72: 663-668 (2009).

Satar, S., Satar, D., Tap, O., Koseoglu, Z., Kaya, M., “Ultrastructural changes in rat liver treated with pralidoxime following acute organophosphate poisoning”, **The Mounth Sinai Journal of Medicine**, 71, 405-410 (2004).

Satoh, K., Sakamoto, Y., Ogata, A., Nagai, F., Mikuriya, H., Numazawa, M., Yamada, K., Aoki, N., “Inhibition of aromatase activity by green tea extract catechins and their endocrinological effects of oral administration in rats”, ***Food and Chemical Toxicology***, 40: 925-933 (2002).

Saulsbury, M.D., Heyliger, S.O., Wang, K., Johnson, D.J., “Chlorpyrifos induces oxidative stress in oligodendrocyte progenitor cells”, ***Toxicology***, 259: 1-9 (2009).

Singh, M., Rishi, S., “Plasma acetylcholinesterase as a biomarker of triazophos neurotoxicity in young and adult rats”, ***Environmental Toxicology and Pharmacology***, 19: 471-476 (2005).

Slotkin, T.A., Seidler, F.J., Ryde, I.T., Yanai, J., “Developmental neurotoxic effects of chlorpyrifos on acetylcholine and serotonin pathways in an avian model”, ***Neurotoxicology and Teratology***, 30: 433-439 (2008).

Smith, G.J., Ohi, V.S., Litwack, G., “Ligandin, the glutathione S-transferases, and chemically induced hepatocarcinogenesis: A review”, ***Cancer Research***, 37: 8-14 (1977).

Storm, J.E., Karl, K.R., Doull, J., “Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red cell acetylcholinesterase”, ***Toxicology***, 150: 1-29 (2000).

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

Suzuki, J., Ogawa, M., Futamatsu, H., Kosuge, H., Sagesaka, Y.M., Isobe, M., “Tea catechins improve left ventricular dysfunction, suppress myocardial inflammation and fibrosis, and alter cytokine expression in rat autoimmune myocarditis”, ***European Journal of Heart Failure***, 9: 152-159 (2007).

Takizawa, S., Fukuyama, N., Hirabayashi, H., Kohara, S., Kazahari, S., Shinohara, Y., Nakazawa, H., “Quercetin, a natural flavonoid, attenuates vacuolar formation in the optic tract in rat chorionic cerebral hypoperfusion model”, ***Brain Research***, 980: 156-160 (2003).

Timchalk, C., Busby, A., Campbell, J.A., Needham, L.L., Barr, D.N., “Comparative pharmacokinetics of the organophosphorus insecticide chlorpyrifos and its major metabolites diethylphosphate, diethylthiophosphate and 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in the rat”, ***Toxicology***, 237: 145-157 (2007).

Thomaz, J.M., Martins, N.D., Monteiro, D.A., Rantin, F.T., Kalinin, A.L., “Cardio-respiratory function and oxidative stress biomarkers in *Nile tilapia* exposed to the organophosphate insecticide trichlorfon”, ***Ecotoxicology and Environmental Safety***, 72: 1413-1424 (2009).

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

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

Uzun, F.G., Kalender, S., Durak, D., Demir, F., Kalender, Y., "Malathion-induced testicular toxicity in male rats and the protective effect of vitamins C and E", *Food and Chemical Toxicology*, 47: 1903-1908 (2009).

Uzunhisarcıklı, M., Kalender, Y., Dirican, K., Kalender, S., Ogutcu, A., 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).

Veluri, R., Weir, T.L., Bais, H.P., Stermitz, F.R., Vivanco, J.M., "Phytotoxic and antimicrobial activities of catechin derivatives", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52: 1077-1082 (2004).

Verma, R.S., Metha, A., Srivastava, N., "In vivo chlorpyrifos induced oxidative stress: Attenuation by antioxidant vitamins", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 88: 191-196 (2007).

Vural, N., "Toksikoloji", *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları*, Ankara, 344-354 (2005).

Wang, S., Noh, S.K., Koo, S.I., "Green tea catechins inhibit pancreatic phospholipase A₂ and intestinal absorption of lipids in ovariectomized rats", *Journal of Nutritional Biochemistry*, 17: 492-498 (2006).

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

WHO (World Health Organization), "WHO Specifications And Evaluations For Public Health Pesticides", http://www.who.int/whopes/quality/Chlorpyrifos_WHO_specs_eval_Mar_2009.pdf (2009).

Wooder M.F., Wright A.S., 1981, "Alkylation of DNA by organophosphorus pesticides", *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, (Suppl. V), 49: 51-55 (1981).

Xu, L., Zhan, N., Liu, R., Song, L., Wang, X., "Joint action of phoxim and fenvalerate on reproduction in male", *Asian Journal of Andrology*, 6: 337-341 (2004).

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

Yarsan, E., Cakir, O., “Effects of dichlorvos on lipid peroxidation in mice on subacute and subchronic periods”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 86: 106-109 (2006).

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

Yavuz, Y., Kaya, E., Yurumez, Y., Sahin, O., Bas, O., Fidan, H., Sezer, M., “Technetium-99m diethylenetriaminepentaacetic acid radioaerosol scintigraphy in organophosphate induced pulmonary toxicity: Experimental study”, *Clinical Toxicology*, 46: 711-715 (2008).

Yeh, C., Ching, L., Yen, G., “Inducing gene expression of cardiac antioxidant enzymes by dietary phenolic acids in rats”, *Journal of Nutritional Biochemistry*, 20: 163-171 (2009).

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

Yu, F., Wang, Z., Ju, B., Wang, Y., Wang, J., Bai, D., “Apoptotic effect of organophosphorus insecticide chlorpyrifos on Mouse retina in vivo via oxidative stress and protection of combination of vitamins C and E”, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 59: 415-423 (2008).

Yurumez, Y., Yavuz, Y., Sağlam, H., Durukan, P., Ozkan, S., Akdur, O., Yucel, M., “Electrocardiographic findings of acute organophosphate poisoning”, *The Journal of Emergency Medicine*, 36: 39-42 (2009).

Yürümez, Y., Yavuz, Y., Şahin, Ö., Çiftçi, İ.H., Özkan, S., 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”, *Journal of Applied Toxicology*, 23: 121-136 (2003).

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

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : BAŞ, Hatice
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 28.05.1986 Polatlı/Ankara
Medeni hali : Bekar
Telefon : 0 (312) 623 76 82
e-mail : e.coli_hatice@hotmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Biyoloji Bölümü	2008
Lise	Samanyolu Koleji	2004

Yabancı Dil

İngilizce