

**RATLARDA KLORPRİFOS'UN İNCE BAĞIRSAK DOKUSU ÜZERİNE
HİSTOPATOLOJİK ETKİSİ VE KUERSETİN VE KATEŞİN'İN
KORUYUCU ROLÜ**

Feriha ÖZMEN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

MAYIS 2010

ANKARA

Feriha ÖZMEN tarafından hazırlanan RATLARDA KLORPRİFOS'UN İNCE BAĞIRSAK DOKUSU ÜZERİNE HİSTOPATOLOJİK ETKİSİ VE KUERSETİN VE KATEŞİN'İN KORUYUCU ROLÜ adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Yusuf KALENDER

Tez Danışmanı, Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

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

Prof. Dr. Zekiye SULUDERE

Biyoloji /Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Yusuf KALENDER

Biyoloji /Gazi Üniversitesi

Doç. Dr. Selami CANDAN

Biyoloji /Gazi Üniversitesi

Doç. Dr. Hakkı TAŞTAN

Biyoloji /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.

Feriha ÖZMEN

**RATLARDA KLORPRİFOS'UN İNCE BAĞIRSAK DOKUSU ÜZERİNE
HİSTOPATOLOJİK ETKİSİ VE KUERSETİN VE KATEŞİN'İN
KORUYUCU ROLÜ
(Yüksek Lisans Tezi)**

Feriha ÖZMEN

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ESTİTÜSÜ**

Mayıs 2010

ÖZET

Geniş spektrumlu organofosfatlı insektisitlerden biri olan klorprifos, evlerde ve endüstriyel uygulamalarda dünya çapına en çok kullanılan organofosfatlı pestisitlerdendir. Bu çalışmada, klorprifos (5.4 mg/kg gün), kateşin (20 mg/kg gün), kuersetin (20 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 gavaaj yoluyla verilmiştir. Muameleden 4 hafta sonra ratların ince bağırsak dokuları histolojik incelemeler için uygun yöntemlerle çıkarılarak, ışık mikroskobuyla incelenmiştir. 4. haftanın sonunda kateşin ve kuersetin muameleli grupların ince bağırsaklarına ait histolojik kesitler kontrol grubuna benzer şekilde, normal yapıda gözlenmiştir. Klorprifos muamelesinden 4 hafta sonra ince bağırsaklarda lamina propriada ayrılma, epitelyal hücrelerin lümene dökülmesi, muskular mukozada ödem tespit edilmiştir. Ayrıca villuslarda nekroz, bazı villuslarda dejenerasyon ve genişleme ve bazı bölgelerde infiltrasyon gözlenmiştir. Kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulanan grupların ince bağırsak dokularında, sadece klorprifos uygulanan rat gruplarından daha hafif olmak üzere bazı villuslarda epitel dokunun lümene dökülmesi ve infiltrasyon gözlenmiştir.

Sonuç olarak düşük doz klorprifos ratların ince bağırsaklarında histopatolojik değişikliklere neden olmaktadır. Kateşin ve kuersetin'in ise klorprifos'un ince bağırsaklarda meydana getirdiği patolojik değişiklikleri azalttığı fakat tamamen koruyucu olmadığı tespit edilmiştir.

Bilim kodu : 203.1.057
Anahtar Kelimeler : Klorprifos, rat, kuersetin, kateşin, ince bağırsak
Sayfa Adedi : 61
Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

**HISTOPATHOLOGICAL EFFECTS OF CHLORPYRIFOS ON THE SMALL
INTESTINE TISSUES IN RATS AND THE PROTECTIVE ROLE OF
QUERCETIN AND CATECHIN**

(M. Sc. Thesis)

Feriha ÖZMEN

GAZI UNIVERCITY

INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

May 2010

ABSTRACT

Chlorpyrifos, a broad-spectrum organophosphate insecticide is one of the most heavily used OP pesticides in domestic and industrial applications throughout the world. In the present study, chlorpyrifos (5,4 mg/kg day), catechin (20 mg/kg day), quercetin (20 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. The small intestine of rats emboweled with appropriate method and were investigated using light microscope 4 weeks after administration. Catechin and quercetin threatened groups small intestine histological sections as same as contol group were appeared essentially normal structure 4 week after administration. After 4 weeks of chlorpyrifos exposure, we were detected desquamation of epithelial lining, separation of lamina proprea, edema in muscular mucosa in small intestine tissues. Besides, we were observed necrosis in villus, and also degeneration and dilatation have seen in some villus. In catechin+chlorpyrifos and quercetin+chlorpyrifos threatened rat groups of small intestine tissues, we were observed desquamation of epithelial lining and infiltration, milder than chlorpyrifos threatened groups only.

In conclusion, lower dose of chlorpyrifos causes histopathological changes in the small intestine. Catechin and quercetin administration reduces chlorpyrifos toxicity, but does not protect completely.

Science Code	: 203.1.057
Key Words	: Chlorpyrifos, rat, quercetin, catechin, small intestine
Page Number	: 61
Adviser	: Prof. Dr. Yusuf KALENDER

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren tez danışmanım Prof.Dr. Yusuf KALENDER'e çok teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen hocalarım, Araş. Gör. Fatma Gökçe UZUN (G.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi), Araş. Gör. Filiz DEMİR (G.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi), ve manevi desteğini esirgemeyen nişanlım Kadem KUTLUTAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM	32
2.1. Hayvanlar	32
2.2. Kimyasallar.....	32
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı.....	32
2.3.1 Kontrol grubu.....	33
2.3.2 Kateşin muameleli grup	33
2.3.3 Kuersetin muameleli grup	33
2.3.4 Klorprifos muameleli grup.....	33
2.3.5 Kateşin + Klorprifos muameleli grup	33
2.3.6 Kuersetin + Klorprifos muameleli grup	34
2.4. Işık Mikroskobu İncelemeleri.....	34
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	35
3.1.Histopatolojik Değerlendirme	35
4. TARTIŞMA VE ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR.....	45
ÖZGEÇMİŞ	61

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Klorprifos'un yapısal formülü.....	11
Şekil 1.2. Klorprifos'un biyotransformasyon mekanizması.....	12

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı.....	36
Resim 3.2. Kateşin uygulanmış ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı.....	36
Resim 3.3. Kuersetin uygulanmış ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı.....	37
Resim 3.4. Klorprifos muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında villuslarda nekrotik alanlar	37
Resim 3.5. Klorprifos muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında villus atrofi	38
Resim 3.6. Klorprifos muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında villuslarda nekrotik alanlar ve muskular mukozada ödem	38
Resim 3.7. Kateşin+Klorprifos muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında yüzey epitelinde dökülme ve bazı bölgelerde nekrotik alanlar	39
Resim 3.8. Kuersetin+Klorprifos muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında yüzey epitelinde dökülme ve bazı bölgelerde nekrotik alanlar	39

1. GİRİŞ

Günümüzde insanlığın en önemli sorunlarından birisi nüfusun her yıl büyük bir hızla artışı ve bu artan nüfusun nasıl doyurulacağıdır. Bu sorunun çözümlerinden bir tanesi birim tarım alanından alınan ürün miktarını arttırmaktır. Tarım alanlarında verimin artırılması amacıyla bitkilerin zararlı organizmalardan korunması için pestisit adı verilen kimyasal maddeler kullanılmaya başlanmıştır [Karakoyun, 2005].

Bir başka deyişle, besin maddelerinin üretimi, tüketimi ve depolanmaları sırasında, besin değerini bozan ve besinleri yok eden, zarar veren haşereleri, mikroorganizmaları ve diğer zararlıları (pestleri) yok etmek için kullanılan fiziksel, kimyasal veya biyolojik savaş maddelerine pestisitler denir [Vural, 2005].

Ekonomik zehirler sınıfına giren pestisitler, kullanım yerlerine göre;

- İnsektisitler (böceklerle karşı)
- Herbisitler (yabancı otlara karşı)
- Fungisitler (mantarlara karşı)
- Mollusisitler (yumuşakçalara karşı)
- Rodendisitler (kemiricilere karşı)
- Akarasitler (uyuz böcekleri ve parazitlere karşı)

olmak üzere sınıflandırılırlar [Vural, 2005].

Pestisit özelliği gösteren kimyasal maddelerin sentezi ve formülasyonlarının üretimi kimya endüstrisi devrimi ile birlikte başlamış ve zamanla büyük bir artış göstermiştir. Zamanımızda büyük bir kısmı organik sentetik kimyasal maddeler olmak üzere yaklaşık 1500 pestisit aktif maddesinin 2000 zararlı böcek türüne karşı kullanıldığı kaydedilmiştir [Vural, 2005].

Pestisit araştırma ve geliştirmelerinde en önemli hedef, pestisitın yok edilmesi istenen zararlıya karşı selektif ve spesifik toksisite göstermesi, diğerk canlılara minimum toksisite göstermesi olmuştur [Vural, 2005].

Pestisitler, kullanılmaları ile gerek halk sağığı, gerekse ağılıkla savaşta besinlerin korunması bakımından ekonomik faydalar sağılamaktadır. Diğerk taraftan geniş bir alandaki bıraktıkları kalıntılarla su, toprak hava ve besin kirlenmesine neden olarak, ekolojik sistemin dengesini bozmaktadır [Vural, 2005].

Pestisitler kullanıldıkları yerde toprağı ve suyu kirllettikleri gibi, bulundukları yerlerden biyolojik ve fiziksel yollarla çok uzak bölgelere taşınabilir. Özellikle çevrede dayanıklı olanlar ve lipitte çözünenler biyoekosistemlerde birikerek tüm canlılar için zararlı olmaktadır [Vural, 2005].

Pestisit gruplarından biri olan ve en yaygın olarak kullanılanı insektisitlerdir. Kimyasal insektisitlerin hepsi nörotoksikan olup, hedef organizmaların sinir sistemlerine toksik etki gösterirler. Böceklerin merkezi sinir sistemi (MSS) çok gelişmiş olup, memelilerinkine benzer özellik gösterir. Bu nedenle insektisitlerin toksik etki mekanizmaları ve hedef aldıkları organlar bütün türlerde aynıdır. Ancak bu toksik etki şiddetli dozla (maruziyet süresi ve düzeyi, biyotransformasyon hızı, absorbsiyon hızı, absorbsiyon yoluna bağılı olarak) ilgilidir [Vural, 2005].

İnsektisitler sinir sisteminde sodyum, potasyum, klorür iyonlarının membranını interfere ederek, spesifik enzimleri inhibe ederek, veya sinir uçlarındaki kimyasal nörotransmitterleri etkileyerek nörotoksisitelerini gösterirler [Vural, 2005].

Zararlı böceklerle mücadelede kullanılan insektisitler, kimyasal yapılarına göre;

- Organo fosfatlı insektisitler
- Karbamatlı insektisitler

- Klorluhidrokarbon yapısındaki insektisitler
- Pretroidli insektisitler

olarak sınıflandırılmaktadır [Vural, 2005].

Bunlar arasında organik fosforlu insektisitler, en çok kullanılan grup olup, pestisitlerin önemli kısmını oluşturmaktadır. Günümüzde 200 den fazla farklı organik fosforlu ester yapısında aktif madde bulunmaktadır [Vural, 2005].

Pestisitler istenmeyen böceklerin yok edilmesiyle yiyecek üretimi arttırmakta ve hastalık vektörlerinin kontrolünde kullanılmaktadır. Pestisitlerin tarım ve sağlık alanlarında kullanılması, akut ve subakut zehirlenmelere ve çevre kirlenmesine neden olmaktadır [Abdollahi ve ark., 1995a,b, 1997; Ellenhorn ve ark., 1997; Abdollahi ve ark., 1999; Jalali ve ark., 2000; Moghadamnia ve Abdollahi, 2002; Pajoumand ve ark., 2002].

Organofosfatlı pestisitler, tarımsal artışı sağlayarak yarar sağlarlar da, besin zincirinde biyoakümülyasyona neden olarak insan sağlığına büyük zararlar vermektedirler [Zhang ve ark., 2010].

WHO'nun hesaplamalarına göre gelişmekte olan ülkelerde pestisit zehirlenmeleri son 10 yılda ikiye katlanmıştır. 1982 hesaplamalarına göre, dünya çapında gelişmekte olan ülkelerde pestisit kullanımı %15'tir ve bu ülkelerde meydana gelen pestisit zehirlenmelerinin %50' si yanlış kullanımdan kaynaklanmaktadır [WHO,1997].

Organik fosforlu insektisitler solunum yollarından ve gastrointestinal mukozadan geçerek hızla absorbe edilir. Bunun yanında lipofilik yapıda oldukları için hızlı bir şekilde deriden de absorbe edilirler [Karalliadde ve Senanayake, 1999; Zendzian, 2003].

Organofosforlu insektisitlerin ana etkisi, santral ve periferel sinir sisteminde görülmektedir. Çünkü organofosforlu insektisitler, hedef dokularda nörotransmitter asetilkolini (ACh) hidrolize eden enzim olan asetilkolinesterazı (AChE) inhibe ederek etkilerini gösterirler [Abu-Qare ve Abou-Donia, 2001b; Kalender ve ark., 2005a; Kappers ve ark., 2001; Ogutcu ve ark., 2008].

Organofosfatlı insektisitlerin asetilkolinesterazı inhibe etmesi sonucu geri dönüşü olmayan zehirlenmeler meydana gelir [Abu-Qare ve Abou-Donia, 2001d; Carr ve ark., 2002; Kappers ve ark., 2001]. Bu zehirlenmeler maruz kalma süresi ve sıklığına bağlı olarak akut, subakut, subkronik ve kronik tipte olmak üzere kısımlara ayrılır [Vural, 2005].

Büyük ölçüde AChE inhibisyonu sonucu çeşitli belirtiler ve semptomlar ortaya çıkar. Bunlar: otonomik fonksiyon bozuklukları (SLUD: salivasyon, lakrimasyon, ürinasyon ve dışkılama), istemsiz hareketler (kas seğirmesi, titreme), vücut ısısının düşmesidir [Enrich, 1998].

Akut maruziyette, organofosfatlı insektisitlerin ana mekanizması, asetilkolinesteraz enzimine geri dönüşümsüz olarak bağlanması ve enzimin aktivitesini inhibe etmesidir. Bunun sonucunda muskarinik ve nikotinik reseptörlerde asetikolinin aşırı birikmesi ve organizmanın aşırı uyarılması meydana gelir. Kronik ve subkronik maruziyette, kolinesteraz enziminin inhibe edilmesinin yanında indüklenmiş oksidatif stres toksisitenin ana mekanizmalarından biri olarak bildirilmiştir [Abdollahi ve ark., 2004a,b; Akhgari ve ark., 2003; Banerjee ve ark., 1999; Ranjbar ve ark., 2002a,b].

Yaygın olarak kullanılan organofosfatların canlı organizmalar üzerinde istenmeyen etkilere neden olduğu bilinmektedir [Gökalp ve ark., 2003b]. Organofosfatlar hem insanlarda hem de hayvanlarda merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistemi, ürogenital sistemi ve nöromuskular kavşağı, metabolik ve endokrin sistemi kolinesterazları inhibe ederek etkilemektedir [Karalliadde ve Senanayake, 1999, Uzunhisarcıklı ve ark., 2007].

Organik fosforlu bileşikler solunum ve mide-bağırsak sistemi yolu ile absorbe olabildikleri gibi, deri yoluyla da önemli derecede absorbe olabilirler [Vural, 2005]. Zeren ve ark., (1998), pestisitlerle yaptıkları çalışmada, pestisitle maruz kalan grubu kontrol grubuyla karşılaştırdığında, plazma kolinesteraz seviyelerinde %24.71 oranında düşüş olduğunu gözlemişlerdir.

Bellibaş ve Tuğlular, (1994), organik fosforlu pestisitlerle ilaçlanmış tütün tarlasında çalışan 94 tarım işçisinin serum kolinesteraz düzeylerini kolrimetrik ve kinetik olarak araştırmışlardır. Çalışma sonucunda çalışma süresi ile kolinesteraz enzim aktivitesi arasında negatif bir ilişki olduğunu, bu işçilerde organik fosforlu ve karbamatlı pestisitlere maruz kaldıkları süre arttıkça, serum kolinesteraz düzeyinde anlamlı düşüşler olduğu, bu bileşiklerle tekrar maruz kalmanın pestisit zehirlenme riskini arttırdığını bildirmişlerdir.

Akut yüksek kolinerjik sendrom ve indüklenmiş geçikmiş çoklu nöropatiye ek olarak [Costa, 2006], organofosfatlı insektisitlere maruz kalan işçilerde uzun zamanlı nöropsikiyatrik ve nörokognitif bozukluklar ortaya çıkabilir [Abou-Donia, 2003; Jamal, 1997; Jamal ve ark., 2002]. Uzun süreli maruziyet özellikle bilişsel yetenekleri etkilemektedir. Bunların başında da işlem yeteneğinin hızında azalma, problem çözme bozuklukları, hafıza gücünde bozukluklar gelmektedir [Farahat ve ark., 2003; Fiedler ve ark., 1997; Roldan-Tapia ve ark., 2005, 2006; Steenland ve ark., 1994].

Kalender ve ark., (2006), geniş spektrumlu organofosfatlı insektisit olan diazinonun pseudokolinesteraz ve hematolojik değerlere etkilerini ve bu etkilere vitamin E'nin koruyucu rolünü araştırmışlardır. Çalışmalar sonucunda diazinon uygulanan grubun pseudokolinesteraz aktivitesinde anlamlı bir düşüş ve hematolojik değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında değişiklikler tespit edilmiştir. Vitamin E koruyucu olup, tamamen tedavi edici olmamıştır.

Handy ve ark., (2002), 300 mg/kg diazinonu oral yoldan farelere uygulamışlar ve dalak, timus ve kan hücrelerinde patolojik değişiklikler gözlemlemişlerdir.

Cha ve ark., (2000), fareleri diazinon ile muamele etmenin farelerin serum kolinesteraz aktivitelerini tamamen bloke ettiğini göstermişlerdir.

Kalender ve ark., (2004a), endosülfan muamelesinden sonra kalp dokularında süperoksid dismutaz(SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) ve malondialdehit (MDA) gibi antioksidan enzim sistemlerini çalışarak, vitamin E'nin koruyucu rolünü göstermişlerdir. Çalışmalar sonucunda endosülfan uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SOD, GPx, CAT aktivitelerinde ve MDA seviyesinde artış olduğu gözlenmiştir. Vitamin+endosülfan uygulanan grup endosülfan uygulanan grupla karşılaştırıldığında ise SOD, GPx aktivitelerinde ve MDA seviyesinde düşüş olduğu gözlenmiş ama CAT seviyesindeki düşüş belirli olmamıştır. Elektron mikroskobu gözlemlerinde ise endosülfan uygulanan grupta sitoplazmik ödem, mitokondrilerde şişme gözlenirken vitamin uygulanan grupta zayıf bir mitokondrial şişme gözlenmiştir. Bu da vitamin E'nin kardiyotoksisiteyi önemli derecede azalttığını göstermiştir.

Pankreas bazı ksenobiyotiklere göreceli olarak daha hassas bir organdır. Bu maddelerin pankreas üzerine toksik etkilerini oksidatif stres aracılığıyla yaptıkları son zamanlarda sıklıkla literatürde bildirilmektedir. organofosfor zehirlenmelerinde %12 akut pankreatite rastlandığı bildirilmiştir [Gökalp ve ark., 2005].

Organofosfatlı ve organoklorinli pestisitler pankreasta da önemli toksisiteye sebep olurlar [Hagar ve Fahmy, 2002]. Kalender ve ark., (2004b), yaptıkları çalışmada organoklorlu pestisit olan endosülfana 6 hafta maruz kalan ratların kan glukoz seviyelerinde önemli bir artış olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca elektron mikroskobu gözlemlerinde ise, 2. ve 3. haftanın sonunda mitokondrilerde şişme, 4 haftanın sonunda sitoplazmada vakuoller, 5. haftanın sonunda mitokondrial matriks bozulması, 6. haftanın sonunda ise Langerhans adalarının B hücrelerinde piknotik çekirdek tespit edilmiştir.

Organofosfatlı pestisitlerin üreme sistemi üzerinde de olumsuz etkileri vardır. Yapılan çalışmalarda organofosfatlı bileşiklerle muamele edilen erkek ratların testis

ağırlığında azalma, sperm sayısında ve sperm hareketliliğinde düşüş olduğu tespit edilmiştir. Buna karşın anormal sperm sayısında ise artış gözlenmiştir [Uzun ve ark., 2009; Uzunhisarcıklı ve ark., 2007].

Böbrek, atık maddelerin elimine edildiği en önemli organdır. Bu nedenle yüksek oranda toksisiteye maruz kalır [Vural, 2005]. Kalender ve ark., (2007), yaygın olarak kullanılan metil-parationla maruziyet sonucu ratların böbreklerinde meydana gelen değişiklikleri 4 ve 7 hafta süreyle gözlemlemişlerdir. Çalışmalar sonucunda, böbrek ağırlığında azalma olduğu tespit edilmiştir. Işık mikroskobu ile yapılan histopatolojik gözlemlerde ise, metil-paration uygulanan grupta 4. haftanın sonunda glomerular atrofi ve vasküler dilatasyon, 7. haftanın sonunda ise nekroz ve ödem gözlenmiştir.

Metil-paration, asetilkolinesterazı inhibe ederek, sinir uçlarında asetilkolin birikmesine neden olur [Abu-Qare ve ark., 2001a]. Zehirlenme belirtileri olarak çizgili kaslarda istemsiz kasılmalar, bulantı, sersemlik, baş ağrısı, ani kalp durması hatta sonunda ölüm gelebilir [WHO, 1993].

Amerikada evlerde illegal olarak metil paration uygulanması, kedi ve köpek ölümlerine sebep olmuş ayrıca çocuklarda hastalıklara yol açmıştır [Rehner ve ark., 2000; ATSDR, 1997b; Environmental Science and Technology News, 1997]. Düşük kronik dozlarda metil parationa maruziyet, yiyeceklerin, içeceklerin ya da dokunulan alanlardaki metil paration kontaminasyonundan olmaktadır [WHO, 1993].

Organofosfatlı insektisitlerden biri olan fenthion, karaciğer ve beyinde lipid peroksidasyonu oluşturduğu, DNA'nın tek kolunda kırıklara ve laktat dehidrogenazın ekstrasellüler sıvıya sızıntısında artışa neden olduğu bulunmuştur. Bu toksik etkilere, fenthionun oluşturduğu reaktif oksijen türlerinin ve/veya serbest radikallerin neden olduğu bulunmuştur [Bagchi ve ark., 1995].

Ratlarda fenthionun LD₅₀ dozunun %25'i veya daha yüksek dozları, akut pankreas hasarına neden olabilir [Gökalp ve ark., 2003a]. Yine aynı şekilde ¼ LD₅₀ dozunda oral yoldan alınan akut uygulanmış diazinonun da akut pankreatite neden olduğu,

vitamin E ve vitamin C kombinasyonunun antioksidan etki ile bu pankreas hasarını önleyebildiğini belirtmişlerdir [Gökalp ve ark., 2005].

Diklorvos, gelişmekte olan tarımsal ürünleri böceklerden korumada, çiftliklerde parazitleri önleyici olarak ve evlerdeki böcek kontrolü için yaygın olarak kullanılan organofosfatlı bir insektisittir [U.S EPA, 2000]. Diklorvosla maruziyet sonucu, tükürük salgısında artış, terleme, gözlerde ıslaklık, kas kasılması, pupilde küçülme, kalp ritm bozuklukları, diyare sonucu baş dönmesi, baş ağrısı, kıvranma gibi belirtiler gözlemlenmektedir [ATSDR, 1997a].

Okamura ve ark., (2005), 1 mg/kg ya da 4 mg/kg diklorvosu subkutanöz olarak ratlara vermişler ve sperm hareketliliğinde azalma tespit etmişlerdir. Oral ve ark., (2006), ise 4 mg/kg diklorvosu oral yoldan ratlara uygulamışlar ve endometrial hasar tespit etmişlerdir.

Ogutcu ve ark., (2008), geniş spektrumlu organofosfatlı insektisit olan diklorvosu, 1.6 mg/kg günlük dozda 4 ve 7 hafta uygulamışlar, uygulama sonunda karaciğerde oluşan patolojik değişimleri gözlemlemişler ve bu patolojilere vitamin C ve E'nin koruyucu rolünü araştırmışlardır. Diklorvos uygulanan grup ve vitamin+diklorvos uygulanan grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diklorvos uygulanan ratların vücut ağırlığında azalma ve karaciğer ağırlığında artış gözlenmiştir. Serum toplam protein, albumin, trigliserit, VLDL-kolesterol seviyelerinde düşüş olmuş ve serum alkalın fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrojenaz (LDH) ve toplam kolesterol seviyelerinde ise artış gözlenmiştir. Tüm bu parametreler diklorvos uygulanan grup ve vitamin+diklorvos uygulanan grup arasında çok değişiklik göstermektedir. Elektron mikroskop bulgularında ise, mitokondrilerde şişme, endoplazmik retikulumda dilatasyon gözlenmiştir. Buradan yola çıkılarak, vitamin uygulamasının toksisiteyi azalttığı fakat tamamen koruyucu etkili olmadığı ortaya çıkartılmıştır.

Karbofuran geniş spektrumlu insektisid/pestisid/nematosit olarak tarımda yaygın olarak kullanılmaktadır. [Gupta, 1994]. Patogenezi de karbofuranın indüklediği

serbest radikallerin zararlarıyla olmaktadır [Milatovic ve ark., 2006]. Oral karbofuran uygulaması, lipid peroksidasyonuna neden olarak reaktif oksijen türlerinin fazla üretimini sağlar [Kamboj ve ark, 2006].

Rai ve ark., (2009), tekli subakut karbofuran uygulamasının eritrositlerdeki oksidatif stres oluşturma etkisini ve bu etkiye vitamin C uygulamasının koruyucu rolünü araştırmışlardır. Araştırma sonunda karbofuranın eritrositlerde yüksek oranda oksidatif stres oluşturduğunu, vitamin C'nin ise bu toksisite üzerinde iyileştirici rolü olduğu bulunmuştur.

Abdollahi ve ark., (2004a), subkronik malation uygulamasının ardından oksidatif stres, tükürük ve plazma kolinesteraz inhibisyonunu araştırmışlardır. Yapılan çalışmada tükürük antioksidan gücünün pestisit kullanımıyla değişmediği, oysa plazma antioksidan gücün arttığı gözlenmiştir. Antioksidan gücün artması pestisit toksik etkisini azaltmaya yönelik olduğu göz önünde bulundurularak, tükürükteki düşük antioksidan gücün, dolayısıyla ağız boşluğunun ve devamında gastrointestinal yolun organofosfatların zehirli etkilerine karşı hassas olduğu düşünülmektedir.

Yavuz ve ark., (2004), organofosfatlı bir insektisit olan methidathionun ratlara oral yoldan subakut uygulanması sonucu oluşan değişiklikler ve bu değişikliklere vitamin E ve vitamin C'nin koruyucu etkisini çalışmışlardır. Çalışmalarda ratların aort duvarındaki elastik fibrillerde fragmentasyon, belirgin kırılmalar ve düzensizlikler tespit edilmiştir. Bunun yanında MDA seviyelerinde de artış gözlenmiştir. Vitamin uygulanan gruplarda ise bu değişikliklerin azaldığı gözlemlenmiştir.

Yavuz ve ark., (2005), ratları 5 mg/kg günlük methidathion uygulamasına maruz bırakmışlar ve sonucunda aort duvarında oluşan histopatolojileri gözlemlemişlerdir. Çalışma sonunda aort duvarının tunika media tabakasındaki elastik fibrillerde fragmentasyon ve önemli ölçüde düzensizlik ve kırılma tespit edilmiştir.

Bir başka çalışmada subkronik 5 mg/kg günlük methidathion uygulanan dişi ratların ovaryumlarında oluşan hasar ve bu hasara vitamin E ve vitamin C'nin koruyucu etkisine bakılmıştır. Çalışmalar subkronik methidathion uygulamasının ovaryum hasarına neden olduğunu, vitamin uygulamasının ise bu hasarı azaltıcı etki gösterdiği rapor edilmiştir [Güney ve ark., 2007].

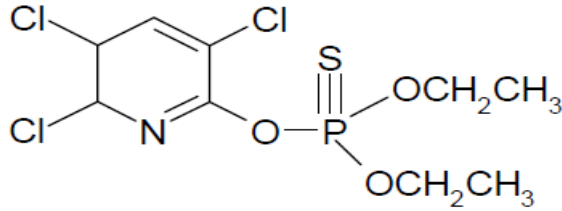
Klorlu hidrokarbon insektisitleri, gelişmekte olan ülkelerde tarımda ve vektöre bağlı hastalıkların tedavisinde geniş çapta kullanılan bir insektisittir. Geniş kapsamlı ve bilinçsizce kullanım, öncelikle hedef organizmalarda olmak üzere, atmosferde ve besin zincirinde birikmeye ve bunun sonucunda büyük zararlara yol açmaktadır. Lindane da, tarımda ve bahçe işlerinde kullanılan pestisittir. Ayrıca uyuz ve bit gibi ektoparazitlere de kullanılmaktadır [Labana ve ark., 1997].

Chlorfenvinfos, diğer organofosfatlı insektisitler gibi akut maruziyet sonrası santral ve periferik sinir sisteminde asetilkolinesterazı inhibe ederek etkisini gösterir [Savolainen, 2001; Vidyasagar ve ark., 2004].

Ratlara intragastrik olarak subkronik uygulanan 0.3 mg/kg günlük chlorfenvinfos, beyin oksidatif stresini indüklemiştir. Ayrıca uygulanan doz olan 0.3 mg/kg gün, LOAEL seviyesinden iki kat düşük olmasına rağmen beyin dokusunda oksidatif strese neden olmuştur [Lukaszewicz-Hussain, 2008].

Klorprifos, tarım ve günlük hayatta yaygın olarak kullanılan, güçlü organofosfatlı pestisitlerden biridir. Organofosfatlı pestisitlerin ana hedefi, nöromuskular bağlantılarda ve kolinerjik sinapslarda asetilkolin hidrolize eden enzim olan asetilkolinesterazdır [Ecobichon, 1991]. Bunun sonucunda sinapslarda asetilkolin birikimi görülür ki bu da kolinerjik metabolik yolda hiperaktiviteye neden olur. Bunun yanı sıra klorprifos, hepatik fonksiyon bozuklukları, immünolojik anormallikler, embriyotoksisite, teratogenik, nörokimyasal değişimler gibi birçok soruna yolaçmaktadır [Verma ve ark., 2007].

Klorprifos'un kimyasal formülü 0-0-diethyl 0-3,5,6-trichloro-2-pyridyl phosphorothionate olup (Şekil 1.1.), Dursban, Lorsban, Spannit, Talon gibi ticari isimlerle de anılmaktadır [Pohanish, 2008].



Şekil 1.1.Klorprifos'un yapısal formülü

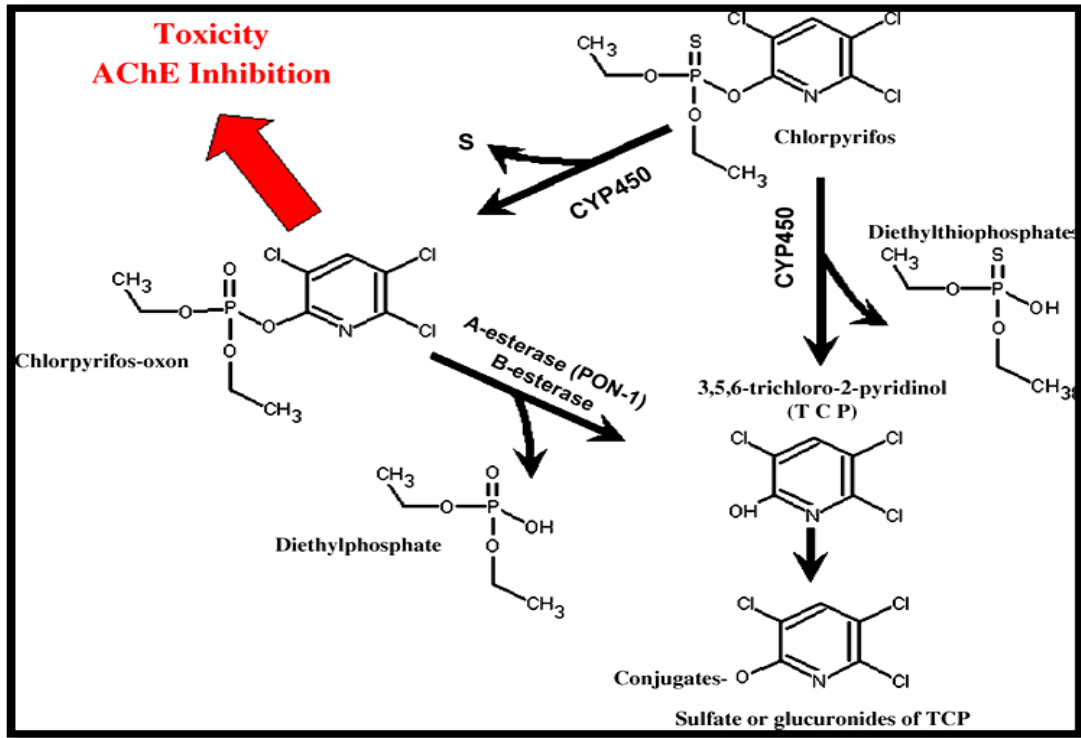
Klorprifos'un moleküler formülü $C_9H_{11}Cl_3NO_3PS$ 'dir. Molekül ağırlığı 350.59 erime noktası: 45.5-46.5 °C'dir. Klorprifos, renksiz kristalin yapıdadır ve merkaptan kokuludur. Bu koku doğal gaz olarak da tarif edilebilir [Pohanish, 2008].

Klorprifos, non-polar yapısından dolayı, suda az çözünürken organik çözücülerde yüksek çözünürlük özelliği göstermektedir [WHO, 2004]. WHO (1999), klorprifosu "kısmi zehirli" olarak sınıflandırmıştır.

Klorprifosun bir insektisit olarak önemi, yüksek biyolojik aktivitesi ve kısa yarı ömründen kaynaklanmaktadır [Wier, 1993]. Klorprifos oral yoldan ratlara verildiğinde kolayca emilir ve tüm ana bileşik ve biyotransformasyon ürünleri idrarda belirir. Buna karşın ciltten alımı zayıftır [Nolan ve ark., 1984].

Klorprifos, dünyada yaygın olarak evlerde ve endüstriyel alanlarda kullanılan geniş spektrumlu organofosfatlı pestisitlerinden biridir [Lemus ve Abdelghani, 2000; Slotkin, 2004]. Diğer organofosfatlı pestisitler gibi, klorprifos mekanizması da asetilkolinesteraz enzimini durdurarak, sinir uçlarında asetikolin birikmesine ve nörotransmitter akümülyasyonuna neden olmaktadır. Muskorinik ve nikotinik kolinerjik sinapslar organofosfatlı pestisit maruziyetinden sonra uyarılır ve bu uyarılma organofosfatla zehirlenmiş canlılarda anormal otonomik etkilere neden olur.

Klorprifos ile zehirlenme de, santral sinirlere, kardiyovasküler sisteme ve solunum sistemine etki etmektedir [Gallo ve Lawryk, 1991].



Şekil 1.2. Klorprifos'un biyotransformasyon mekanizması [Timchalk, 2007].

Klorprifosun insan ve rodentlerdeki biyotransformasyonu Şekil 1.2' de gösterilmiştir. Klorprifosun metabolizması, CYP450 aracılığıyla oksidatif desülfürasyon ve dearilasyon reaksiyonlarını içerir. Bu reaksiyonlar sonucu sırasıyla klorprifos-oxon (nörotoksik kısım) ya da 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPy) ve dietilthiofosfat (DETP) oluşur [Chambers ve Chambers, 1989; Ma ve Chambers, 1994].

Hepatik ve ekstrahepatik A-esterazlar (PON1 gibi) ve doku B-esterazları, klorprifos oxon formlarını güçlü bir şekilde 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPy) ve dietilfosfata (DEP) metabolize eder. Bu aktive formların inaktif formlara dönüşmesi kimyasal, türlerle alakalı, cinsiyet farkına dayalı ve yaşa bağımlı olabilmektedir [Timchalk, 2007].

Yapılan bir çok çalışma, juvenil hayvanların erişkin olanlara göre organofosfatlı insektisitlerle zehirlenmelerde daha duyarlı olduğunu göstermiştir [Brodeur ve DuBois, 1963; Benke ve Murphy, 1975; Harbison, 1975; Gaines ve Linder, 1986; Pope ve ark., 1991; Pope ve Liu, 1997; Atterberry, 1997; Moser ve Padilla, 1998; Won ve ark., 2001].

Bu bulgulara benzer şekilde Timchalk ve ark., (2006), doğum sonrası 5, 12 ve 17. günlerindeki ratlara 1 ve 10 mg klorprifos/kg vücut ağırlığına göre oral gavaj yoluyla vermişler ve doğumdan 5 gün sonra klorprifos uygulanan ratların doğumdan 17 gün sonra klorprifos uygulanan ratlara göre daha hassas olduğu rapor edilmiştir. Bunun nedeninin ise daha gelişme göstermemiş sitokrom P450 (CYP450) sistemleri dolayısıyla olduğu sonucuna varılmıştır.

Saulsbury ve ark., (2009), yaptıkları çalışmada klorprifosun oligodendrosit progenitörlerine toksik etkili olduğunu bulmuşlardır. Klorprifosun indüklediği toksisitenin kolinerjik stimülasyondan bağımsız olup, oksidatif stresin indüklenmesinden kaynaklandığı rapor edilmiştir.

Klorprifos 0, 125, 250 ve 375 ppm miktarında içme suyuna karıştırılarak tavşanlara verilip kalp fonksiyonlarındaki değişimler gözlemlendiğinde, en yüksek doz olan 375 ppm kalp atımında ve debisinde azalma, sol ventriküler diastolik ve sistolik volümde artışa neden olduğu gözlenmiştir. Klorprifos, kalp fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır [Çetin ve ark., 2007].

Lu ve ark., (2005), meyve sularında organofosfatlı bileşiklerin yıkım ürünlerinin bulunduğunu rapor etmiş ve Morgan ve ark., (2005), evlerde ve kreşlerde bulunan yiyecek örneklerinde yüksek miktarda klorprifos yıkım ürünü olan 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPy) rastlamıştır. Buradan hareketle maruziyetin ölçülmesinde kullanılan dietilfosfat, dietilthiofosfat ve TCPy markırları sadece ana pestisitle maruziyetin göstergesi değil, doğada bulunan yıkım ürünlerinin de göstergesi olmaktadır [Timchalk, 2007; Busby-Hjerpe ve ark., 2010].

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

Öncü ve ark., (2002), yaptıkları çalışmada klorprifos-etil'in sıçan karaciğer dokusuna etkilerini histolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirmişlerdir. Bunun için klorprifos-etil ve kontrol olmak üzere iki grup oluşturmuşlardır. Sadece insektisit verilen grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında pestisit antioksidan savunma sistemini bozduğu, antioksidan potansiyelinin anlamlı derecede düşürdüğü gözlenmiştir. Histolojik incelemelere bakıldığında ise, sadece pestisit uygulanan grupta safra kanalı proliferasyonu, bazı santral venlerin çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu, sinüzoidal dilatasyon ve konjesyon gözlenmiştir. İlaveten bazı portal alanlarda bağ dokusu artışı da gözlenmiştir.

Karaöz ve ark., (2002), önceden vitamin ve melatonin uygulanmış gruplara klorprifos-etili oral gavaj yoluyla akut olarak uygulamışlardır. Uygulamanın sonunda sadece insektisit uygulanan grupta klorprifos-etil akciğerde, lipid peroksidasyonunu arttırmış, antioksidan enzim sistemini ve antioksidan potansiyeli bozmuş, bunun sonucunda da oksidatif stres artmıştır. Melatonin+klorprifos-etil ve vitamin+klorprifos-etil uygulanan gruplarda ise toksisitede düşüş olduğu gözlenmiştir. Buradan hareketle melatonin ve beraber olarak uygulanan vitamin C ve E karışımının akciğerde toksisiteyi azalttığı gözlenmiştir.

Klorprifos-etil ziraatte de sıklıkla kullanılmaktadır. Klorprifos-etil'e maruz kalan ratların plazmalarında melatonin ve vitamin C ve vitamin E kombinasyonunun etkileri araştırılmıştır. Araştırma sonucunda klorprifos-etil'in rat plazmasında oksidatif stresi arttırmak suretiyle lipid peroksidasyonunu arttırdığı ve antioksidan potansiyeli düşürdüğü, melatonin ve vitamin C ve E kombinasyonunun klorprifos-etil'in bu lipoperoksidatif etkisini düşürebileceği görülmüştür [Kılınç ve ark., 2003].

Ratlara yüksek dozda subkutanöz klorprifos uygulaması, çalışan hafıza, motor fonksiyonlarında ve duygusal davranışlarda bozukluğa neden olmaktadır [Lopez-Crespo ve ark., 2007].

Goel ve ark., (2005) klorprifos uygulanan gruba çinkonun koruyucu rolü araştırılmıştır. Klorprifos uygulaması vücuttaki oksidatif stresi arttırmış ve antioksidan enzim değerlerinde değişikliklere neden olmuştur. Klorprifos uygulanan ratlara çinko verilmesi, artan lipid peroksidasyonunu normal değerlerine indirmiştir. Ayrıca karaciğer histopatolojisinde de iyileştirici etkisi olmuştur. Klorprifos uygulanan grupta görülen histopatolojiler; hepatositlerde vakuolizasyon, nekroz ve balonlaşma ve sinüzoidlerde görülen dilatasyondur. Çinko ve klorprifos verilen grupta ise çinkonun karaciğerin histolojik yapısını koruyucu etkisi olduğu görülmüştür.

Bu güne kadar yapılan çalışmaların ratlar üzerinde gerçekleşmiş olduğu düşünülerek ratlarda çalışılan asetilkolin ve serotonin sistemleri gelişmekte olan tavuk yumurtaları üzerinde çalışılmıştır. Çalışma sonunda klorprifos uygulanan tavuk yumurtalarındaki değerler, literatürde belirtilen rat nörotransmitter sistem çalışmalarıyla benzer özellikler göstermiştir. Tavuk yumurtalarının çok ve ucuz olması ve otomatik olarak bir seferde yüzlerce yumurtanın uygulamaya sokulabilmesi nedeniyle bu çalışma önem taşımaktadır. Böylece gelişimsel nörotoksikantların ortaya çıkarılmasında kuş modelinin de potansiyel kullanımı olabileceği düşünülmüştür [Slotkin ve ark., 2008].

Al-Badrany ve Mohammad, (2007), akut klorprifos (CPF) uygulamasının ardından ortaya çıkan akut toksisite ve davranışsal etkilerini ortaya çıkarmak amacıyla genel kullanılan hayvan olan rat yerine tavukları kullanmışlardır. Çalışmada 7-15 günlük tavuklar kullanılmıştır. LD₅₀ değeri tavuklarda 18.14 mg/kg olarak belirlenmiştir. Oral olarak uygulanan 5, 10 ve 20 mg/kg klorprifos uygulamasından sonra 2 saat içerisinde plazma, beyin ve karaciğer kolinesteraz aktivitesinde azalma görülmüştür. 2 ve 4 mg/kg CPF oral uygulandığında ise kolinerjik toksisteye sebep olmazken lokomotor aktivitelerinde düşüş gözlenmiştir. Tekrarlayan CPF uygulamasının

ardından tavuklarda hipoaktivite gözlenmiştir. Sonuç olarak 7-15 günlük tavuklarda tekrarlayan tek ya da kısa dönemli CPF uygulamalarında davranışsal değişiklikler gözlenmiştir.

Klorprifosa maruziyet sonrası karaciğer enzimleri, antioksidan enzimler ve esansiyel iz elementler, büyük oranda etkilenmektedir [Goel ve ark., 2000; Goel ve ark., 2005; Goel ve Dhawan, 2001]. Çinkonun oluşan toksisteyi azaltıcı etkisi ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda, klorprifos toksisitesinde çinkonun, karbonhidrat metabolizmalarıyla ilişkili olan karaciğer enzimlerin düzenlemesinde önemli rolü olduğu ortaya çıkarılmıştır [Goel ve ark., 2006].

Klorprifos hipertermik cevabı azaltıcı etki gösterir. Hipertermik cevap genelde stres sonucu ortaya çıkar ve fizyolojik olarak bir çok mekanizmayı devreye sokarak hayvanın stres koşullarıyla başa çıkmasını sağlar. Ratların çevrede birçok stresle maruz kaldığı düşünülürse hipotermik cevap “kaç ya da savaş tepkisi” olarak kabul edilir. Klorprifosun hipotermik cevabı olumsuz etkilemesi, klorprifosa maruz kalmış hayvanın olumsuz şartlarla başa çıkabilme kapasitesini düşüreceği ve bir çok zarara sebep olacağı rapor edilmiştir [Gordon ve Yang, 2001].

Farelere tek seferde oral gavaj yoluyla verilen 63 mg/kg klorprifos uygulaması, hücre apoptozu ve DNA hasarına, lipid peroksidasyonunda artışa, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinin aktivitelerinde de düşüşe neden olmuştur. Klorprifos uygulamasından önce kombine şekilde verilen vitamin C ve E'nin ise klorprifosun bu etkilerini azalttığı gözlenmiştir [Yu ve ark., 2008].

Klorprifos kinesin ve mikrotübüllerin fonksiyonunu direk etkileyerek, kinesin bağımlı mikrotübül hareketliliğini inhibe ettiği bulunmuştur. Mikrotübüller boyunca keseciklerin, organellerin ve diğer hücresel bileşiklerin hareketleri ökaryotik hücreler için, özellikle sinir hücreleri için çok önemlidir. Aksonal taşınım nöron fonksiyonlarında ana görevi üstlenir [Muresan, 2000; Goldstein, 2001; Gunawardena ve Goldstein, 2004; Guzik ve Goldstein, 2004]. Bu nedenle organofosfatlar nedeniyle

ortaya çıkan kinesin bağımlı hücre içi taşınımın bozulması, hücrede uzun süreli periferel ve santral sinir sisteminin bozulmasına neden olur [Gearhart ve ark., 2007].

Klorprifos ve diazinon gibi orano fosfatlı insektisitler, çiftçiler ve onların aileleri tarafından ya da evlerde yiyeceklerde bulunan kalıntıları yoluyla günlük hayatımızda karışım olarak maruz kaldığımız pesititlerdendir [Lu ve ark., 2000; Bradman ve ark., 2003; Quandt ve ark., 2004].

Timchalk ve Poet, (2008), karışım halinde maruz kalan pestisitlerin organizmada oluşturduğu hasarı gözlemlemek için, klorprifos ve diazinonu karışım olarak vermiş ve farmokinetik ve farmodinamik olarak incelemişlerdir. İki pestisit de aktif formuna dönüşmek için –okson formuna dönüşmelidir. Bu nedenle iki pestiditin arasında bir yarışma görülmüştür.

Yine benzer şekilde klorprifos ve endosülfanın karışım olarak uygulandığı bir çalışmada, ratların vücut ağırlıklarındaki değişiklikler, endojen antioksidanlar olan süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon konsantrasyonundaki değişiklikleri plazma ve karaciğerde belirtmişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda bu iki pestisit doku antioksidan enzimlerinde değişikliklere neden olduğunu ve bu değişikliklerin pestisite özgü olduğunu rapor etmişlerdir [Bebe ve Panemangalore, 2003].

Danimarka’da yiyecekler üzerinde yapılan çalışmalarda yiyeceklerde, bir çok farklı gruba ait pestisit kalıntısına rastlanmıştır. Bu pestisitler; alphacypermethrin, bromopropylate, carbendazim, klorprifos ve mancozep’tir. Bu beş pestisit karışım halinde ratlara uygulanmasında ise plazma ve beyin asetilkolinesteraz inhibisyonunda artış gözlenmemiş, değişiklikler daha çok karaciğer, tiroit, timus ve kanda gözlenmiştir [Jacobsen ve ark., 2004].

Kişiler nikotine sigara içerek veya çevrede içen kişilerin dumanından maruz kalabilmektedir. Sigara içmek akciğer ve kalp hastalıklarına yakalanma riskini artırır ve oksidatif stresi ve DNA hasarını artırıcı etki gösterir. Klorprifos ise tarımda ve

mesken içi böcek kontrolünde kullanılan organofosfatlı insektisittir ve asetiklolinesterazı inhibe ederek etkisini gösterir. Bu iki kimyasalın karaciğerde metabolize olduğu göz önünde bulundurularak, beraber kullanımı sonucu oluşan etkiler gözlenmiştir. Gözlem sonuçları göstermiştir ki, klorprifos ve nikotinin karışım olarak oral yoldan verilmesi, çalışılan hayvanlarda sarsıntı, felç ve bir çok nörotoksik semptomlara neden olmuştur [Abu-Qare ve Abou-Donia, 2001c].

Serbest radikaller, özellikle DNA, protein ve hücre fosfolipitlerinin çoklu doymamış yağ asitleri başta olmak üzere bir çok organik ve inorganik bileşiklerle reaksiyona girer. Özellikle DNA'yı etkileyen serbest radikaller önemli zararlara neden olurlar. Bu zararlar da karsinogenik mutasyonlara neden olabilmektedir [Patat, 2003].

Ksenobiyotikler tarafından ortaya çıkarılan oksidatif stres antioksidan enzim sisteminde bozukluklara yol açmaktadır [Gabbianelli ve ark., 2002]. Serbest radikaller pestisitlerin toksisitesinde önemli rol oynamaktadır. Pestisitler serbest radikal üreterek ve antioksidan sistemi ya da oksijen serbest radikallerini toplayan enzim sistemini bozarak oksidatif strese sebep olmaktadır [Banerjee ve ark., 1999]. Oksidatif stres, lipid peroksidasyonunu, membran akışkanlığını bozar, DNA hasarına neden olur ve tüm bunların sonucunda kansere neden olur [Singh ve Pandey, 1989; Bagchi ve ark., 1995].

Oksidatif stres, pro-oksidanların (ör: serbest radikal, reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türleri), hücresel antioksidan sisteme üstün gelmesi sonucu oluşur ve hücresel hasara neden olur. Hücresel hasar ilk olarak antioksidanların oksijen radikallerinin etkilerini nötralize edememelerinden dolayıdır. Bu reaktif oksijen türleri, elektron zengin maddelerden elektron alarak hücresel proteinlerde modifikasyona yol açar. Bu da DNA bazlarında ve dolayısıyla DNA ipliğinde kırılmalara yol açarak hücresel hasar yaratır. Dahası oksidatif stres, membran bütünlüğünü ve mitokondrial bozukluğa yol açan lipid peroksidasyonuna sebep olur. Sonuç olarak, reaktif oksijen türlerinin hücrede fazla üretilmesi, Parkinson, Alzheimer ve kanser gibi çok sayıda hastalığa neden olan ciddi hasarlara yol açar [Saulsbury ve ark., 2009].

MDA perokside olmuş çoklu doymamış yağ asitlerinin ana metabolitidir ve yüksek MDA seviyesi oksidatif stresin indikatörü olarak kullanılır. Ksenobiyotikler dokularda MDA seviyesinin artmasına neden olur [Banerjee ve ark., 1998; Hazarika ve ark., 2003].

Karsinojenik ksenobiyotikler, hücre içindeki sitokrom P450, peroksizomlar ve mitokondriyal enzimatik sistemleri değiştirerek veya indükleyerek serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar. Bu serbest radikaller hücreyi koruyan enzimatik veya enzimatik olmayan sistemlerin tükenmesine veya inhibisyonuna yol açmaktadırlar [Patat ve ark., 2003].

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijen oluşturan radikallerdir. Burada oksijen, süperoksit grubuna indirgenir. Süperoksit, süperoksit dismutaz (SOD) enzimi aracılığıyla hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene çevrilir. H_2O_2 ise dokularda bulunan katalaz, peroksidaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerle su ve oksijen gibi zayıf etkili ürünlere dönüştürülerek etkisiz kılınır. Süperoksit gruplarının hızlı bir şekilde oluşturduğu singlet oksijen, hücre zarlarının fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısındaki doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek peroksitler, alkoller, aldehitler gibi çeşitli lipid peroksidasyon ürünleri oluştururlar [Kaya ve ark., 1998; Mates, 2000].

Vücutta reaktif oksijen türlerinin düzeylerini kontrol altında tutmak ve oluşturabilecekleri hasarları engellemek için birçok savunma mekanizması bulunmaktadır. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” olarak adlandırılmaktadır. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonlarını engelleyerek veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler [Bagchi ve ark., 1995; Cheeseman ve Slater, 1993].

Antioksidanları enzim yapılı olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandırabiliriz. Enzimatik yapılı olanlar süperoksit dismutaz (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) ve katalaz (CAT), enzimatik olmayanlar ise vitamin C ve E, melatonin gibi antioksidanlardır [Karaöz, 2002].

Memeli hücrelerinde biyolojik membranların peroksidatif hasarına karşı en hayati savunma antioksidan enzim sistemidir. Bu enzimlerden glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutazla birlikte hücreyi peroksidan moleküllerden koruyan ortaklaşa çalışan bir sistem oluşur. Glutatyon peroksidaz, indirgenmiş glutatyon tarafından H_2O_2 ve lipid peoksitlerinin parçalanmasını katalize eder. Böylelikle membran lipitlerini ve hemoglobini, peroksitlerin oksidasyonuna karşı korur. Katalazın görevinin oksidaz etkisi ile oluşan hidrojen peroksitin yıkımı olduğu sanılmaktadır. Süperoksit dismutaz, oluşan süperoksidin H_2O_2 'ye dismutasyonunu katalizler [Öncü ve ark., 2002].

Antioksidan vitaminler, immün uyarıcı etkisi ve karsinogenezdeki metabolik aktivitede değişiklikler yapmak gibi birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Reaktif oksejen türlerinin başlattığı DNA hasarını azaltıcı ve genetik değişikliği engelleyici etkileri vardır. Bu antioksidan vitaminlerin başında, immunkompetans etkisi ve membran ve DNA tamir edici ve oksidatif DNA hasarını azaltıcı etkisiyle vitamin E gelmektedir. Vitamin E güçlü bir zincir kırıcı antioksidan olarak tüm bu etkileri gösterebilmektedir [Verma ve ark., 2007; Kalender ve ark., 2010]. Vitamin C, güçlü bir suda çözünen antioksidan vitamin olmakla birlikte, reaktif oksijen türlerinin aktivitesini nötralize eder oksidatif DNA hasarını ve böylece genetik mutasyonları azaltır. Doğal antioksidan vitamin ise vitamin A'dır. Vitamin A, yüksek parsiyal oksijen basıncında aktif olan vitamin E'nin aksine, düşük parsiyel oksijen basıncında etkisini gösterir ve dokularda peroksit radikallerini tutar [Verma ve ark., 2007].

Son yıllarda insan sağlığını güçlendirmesi, kronik ve gelişmekte olan hastalıklara koruyucu etkisi olduğunun belirlenmesiyle besinsel antioksidan alımına ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Flavonoidler gelişmekte olan hastalıkları, bazı kanser formlarını, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkları, romatoid artrit, Parkinson ve Alzheimer gibi hastalıkları azaltıcı etki göstermektedir [Justino ve ark., 2004].

Flavonoidler, bitki aleminde yaygın olarak bulunan doğal polifenolik bileşikleridir. İçeren büyük bir gruptur. Yapılarında $C_6-C_3-C_6$ iskeleti bulundurlar. Flavonoidler

yapılarındaki hidroksil ya da metil grubunun bulunması ve pozisyonu, bozulma süresi gibi özellikleri bakımından birbirlerinden farklılıklar gösterirler [Ajay ve ark., 2003].

Çayda, soğanda, kırmızı şarapta bolca bulunur ve insan sağlığını koruyucu etkileri bulunmuştur [Strobel ve ark., 2005]. Ayrıca potansiyel sağlık koruyucu etkilerinden dolayı, lifli yiyecekler, yenilebilir bitki kökleri, üzüm, elma, mango, soğan, kakao, mısır, karabuğday, kırmızı şarap ve çayın fenolik/flavonoid içeriği üzerine gün geçtikçe artan bir ilgi gelişmektedir [Fujii ve ark., 2008].

Flavonoidlerin damar koruyucu etkisi, anti-inflamatuar, anti-allerjik, antimikrobial, antihepatotoksik, anti-osteoprotektive ve anti-neoplastik aktiviteleri olduğu belirlenmiştir. Normalde alınması gereken değerlerin üzerine çıktığında ise sitotoksik, mutajenik ve karsinogenik etkileri de gösterilmiştir. Anti-allerjik aktivitelerinin, antijenler ya da diğer başka maddelerde bazofiller ve mast hücrelerinden histamin salınmasını engelleyerek gösterirler. İnflamatuar ve immün sistem hücreleri flavonoid içeren diyetlerle güçlendirilebilmektedir. Böylece flavonoid içeren bazı sebze ve meyvelerin insanları daha sağlıklı kılabilceği gösterilmiştir [Ielpo ve ark., 2000; Crespy ve ark., 1999].

Flavonoidler trombosit agregasyonu inhibe edici, serbest radikalleri toplayıcı, hücre proliferasyonunu önleyici ve plazmada düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) nin seviyesini azaltıcı etki gösterirler [Formica ve Regelson, 1995; Middleton, 1984]. Ayrıca metal iyonlarını şelatlayıcı etkileri de mevcuttur [Justino ve ark., 2004].

Çay yaygın bir şekilde tüketilen geleneksel doğal içeceklerdendir. Birçok çalışmada kuru çay yaprağında yaklaşık %30 civarında bulunan polifenol grubundan kateşin maddesinin, antikanserojenik, antimutajenik ve hipolipidemik etkilerinden söz edilmiştir. Bu çalışmaların yanı sıra son zamanlarda yapılan çalışmalarda, çok güçlü bir antioksidan olduğu tespit edilmiştir [Koçyiğit ve ark., 2000]. Yine benzer şekilde Serafini ve ark.,(1996), çayın antioksidan etkisinin, içerdiği kateşin maddesiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Koçyiğit ve ark., (2000) yılında yaptığı çalışmada, ratlarda diyetle kateşin alımının eritrosit antioksidan enzim seviyeleri ve lipit peroksidasyonu (Lpx) üzerine etkilerini araştırmışlardır. Deneyler sonucunda diyetle kateşin alımının eritrosit lipit peroksidasyonunu anlamlı ölçüde düşürdüğünü ve bu düşüşün antioksidan enzim aktivitelerini indüklemesi sonucu olduğu şeklinde yorumlamışlardır.

Batıda genelde siyah çay tüketilirken, Asya ülkelerinde sağlığı koruyucu etkisi nedeniyle daha çok yeşil çay tüketilmektedir [Bushman, 1998; Cabrera, Gimenez ve Lopez, 2003; Seeram ve ark., 2006]. Çalışmalar göstermiştir ki, yeşil çayın fenolik bileşikleri, özellikle yapısında bulunan kateşinler lipit peroksidasyonunun engelleyici etkileri ile fosfolipit tabakaları üzerinde koruyucu etki göstermektedir. Ayrıca tümörejenезisi ve DNA hasarını koruyucu etkisi vardır. Bunun yanında yeşil çay, serum kolesterol seviyesini azaltarak hipertansiyonu, mutagenezisi inhibe eder [Lin ve ark., 2008].

Flovonoidlerce zengin olan yeşil çayın uzun süreli kullanımı, yaşlanma süresince uzamsal hafızayı güçlendirdiği gibi, hippokampal oluşumdaki protein ve lipitleri oksidasyondan korur ve lipofuksin birikimini azaltır. Böylece yaşlanmanın neden olduğu zararlı etkileri azaltıcı etkisi olduğu rapor edilmiştir [Assunção ve ark., 2010].

UV ışınına, özellikle UVB ışınına maruz kalmak, iritasyon, ödem, güneş yanığı, foto-yaşlanma gibi yan etkiler göstermektedir. Ayrıca UV ışınları, DNA, lipitler ve proteinler gibi hücresel makro molekülleri etkileyerek kanser oluşumunun başlamasına ve ilerlemesine neden olmaktadır. Günümüzde antioksidan etkileri olduğu bilinen flavonoidlerin foto-koruyucu etkileri olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde (+)-kateşin ile güçlendirilmiş diyet antioksidan aktiviteyi düzenleyerek, epidermal hücreleri UVB'nin sebep olduğu hasardan korumaktadır [Jeon ve ark., 2003].

Primer hepatosit kültürleri ksenobiyotik metabolizması ve toksisite çalışmaları için yaygın olarak kullanılan maddedir. Fakat hepatosit kültürlerini soğukta korumak zorunda olmak ve düşük derecelerde bekletmenin hücreye zarar verici etkileri olması

hepatosit kültürü çalışmanın sınırlayıcı etkilerini oluşturmaktadır. Soğukta koruma sırasında, Na^+ ve Ca^{+2} dengelerinin bozulması, reaktif oksijen türlerinin salınmasına, mitokondrial disfonksiyona ve hücre nekrozuna neden olur. Bu nedenle soğukta koruma sırasında koruyucu olarak çeşitli maddeler kullanılmaktadır. Fakat bu maddeler de hücre içinde zararlara neden olduğu için yeni maddeler aranmaya başlamıştır. İşte bu yeni maddelerden birisi de kateşin türevidir. Bu madde yapılan araştırmalarda soğukla koruma sırasında hücrenin metabolizmasını yavaşlatarak, hücre hasarını engelleyici etki göstermektedir. Ayrıca hücre içinde hasar oluşturmayacak bir flavonoid olması nedeniyle hücre bankalarında koruyucu madde olarak kullanılabileceği düşünülmektedir [Kagaya ve ark., 2003].

Yeşil çayda bulunan kateşinler biyokimyasal ve farmakolojik özellikleri dolayısıyla, antioksidan aktivite, hücre proliferasyonunu inhibe edici etki gösterirler. Epidemiyolojik çalışmalar, yeşil çay tüketiminin mide, özefagus ve akciğer kanseri gibi çeşitli kanser tiplerinde koruyucu rol üstlendiğini göstermiştir. Çay koruyucu etkisini, karsinogenezin başlama, ilerleme ve gelişme safhalarında da göstermektedir ve çay karsinogenezi başladıktan sonra durdurabilen birkaç ajandan biri olarak bilinmektedir [Galati ve ark., 2006].

Kateşin zengini besinlerden olan çikolata ve çayın tüketilmesi, endotelial fonksiyonu güçlendirmekte ve düşük kalp sistolik ve diastolik basıncını sağlamaktadır. Flavonoidlerin aterosklerozisi de azalttığı yönünde çalışmalar yapılmıştır. Flavonidler tarafında aterosklerotik lezyonun korunmasını farklı mekanizmalarla açıklamak mümkündür. İlki, antioksidan ve lipid statüsünü güçlendirerek, LDL'yi oksitlenmeye karşı korumalarıdır. Endotelial fonksiyonu güçlendirirler ve anti-inflamatuar etki gösterirler. Diğerleri ise flavonidlerin serbest radikalleri toplayıcı etkisinin lipidleri ve diğer hücre bileşenlerini korumadaki etkisi olarak belirtilebilir [Auclair ve ark., 2009].

Yiyeceklerde flavonoid alımının 26 mg/gün olduğu belirlenirken, predominant flavonoidin kuersetin olduğu saptanmıştır. Alınan esas kaynakları; çay (%61), soğan (%13), ve elma (%10) oluşturmaktadır [Çimen, 1999].

Kuersetin, yiyeceklerde bulunan doğal bir flavonoiddir. Kuersetin vücuttaki serbest radikallerin neden olduğu yıkım proseslerini, serbest radikal toplayıcı etkisi sayesinde koruyucu, tedavi edici özellik gösterir. UVA ışınlarının hasarına karşı kuersetinin koruyucu rolü üzerine çalışma yapılmıştır. UVA ışını verilen ratlarda MDA seviyelerinde anlamlı bir yükselme ve antioksidan aktivitelerinde azalma görülmüştür. Koruyucu olarak kuersetin verilen grup sadece UV verilen grupla karşılaştırıldığında antioksidan enzim seviyelerinde artış, MDA seviyesinde düşüş olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak UVA ışınına karşı kuersetinin koruyucu rolü olduğu belirlenmiştir [İnal ve ark., 2001].

Kuersetin, serbest radikal toplama özelliğinin yanı sıra demir ve bakır gibi metal iyonlarını şelatlama özelliği olan güçlü bir antioksidandır. Bu özelliklerinden dolayı kuersetinin renal iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu rolü vardır. Kuersetin renal oksidatif hasarı azaltır ve iyileşme sürecini kolaylaştırır [Polat ve ark., 2006].

Kuersetin, antioksidan etkinliği ile oksidatif strese bağlı doku hasarını azaltarak global iskemi sonrası reperfüzyonda miyokardial iyileşmeyi arttırmaktadır. Bu koruyucu etki özellikle kronik tedavi uygulanan kalplerde belirgin olarak görülmektedir [İkizler ve ark., 2007].

Kuersetin oral yolla alındıktan hemen sonra ince bağırsaklardan emilir ve konjuge hallerine dönüşerek metabolizmada konjuge halde bulunur. Bu açıdan bakıldığında, konjugasyon ürünlerinin farmakolojik aktiviteleri, ana bileşiğin farmakolojik aktivitesinden daha fazladır [Morand ve ark., 1998].

Diabetes mellitus hastalığının patogenezinde oksidatif stresin rolünün olduğu bulunmuştur. Ihara ve ark., (1999), diyabetik ratlarda oksidatif stres markırlarını çalışmış ve pankreatik adalarda artmış rektif oksijen türlerinin varlığını bulmuştur. Serbest radikal toplayıcı aktivitesi olduğu bilenen kuersetin, diabetes mellitus ile oluşan oksidatif hasarı koruyucu etkisine bakmak için yapılan çalışmada, bulgular neticesinde kuersetinin, oksidatif stresi azaltarak pankreatik β - hücre bütünlüğünde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir [Coşkun ve ark., 2005].

Felç, dünya çapında ölümlere neden olan hastalıklardan üçüncüsü ve engelliliğe neden olan ana rahatsızlıktır. Diyet polifenollerinden olan kateşinler, hayvan modellerinde serebral iskemiye azaltıcı etki göstermektedir. Bu etkisini de serbest radikal toplayıcı etkisiyle yapmaktadır [Takizawa ve ark., 2003].

Benzer şekilde İngiltere ve Norveçte yapılan araştırmalarda taze sebze ve meyve tüketimi felçten ölme oranını önemli ölçüde düşürdüğü gözlenmiştir. Bir grup çalışmada flavonoidlerin, özellikle kuersetinin alınması, felçten oluşan hasarı önleyici etki göstermektedir [Rahman ve ark., 2005].

Flavonoidlerin metabolizmasında ince bağırsak ve karaciğer önemli rol oynar. Kuersetin ve kateşinin ince bağırsak in situ perfüzyonlarına dayandırılarak yapılan çalışmalar göstermiştir ki, mezenterik alandaki metabolizmaları farklılık göstermektedir. Kateşinin intestinal absorpsiyonu, kateşinin fırça kenarlardan geçme kapasitesinin düşük olmasıyla sınırlanırken, kuersetin enterositlerde oluşan konjuge ürünlerinin yeniden bağırsak lümenine alınıp atılmasıyla sınırlanır [Silberberg ve ark., 2005].

Bu güne kadar yapılan çalışmaların çoğunda, flavonoidlerin metabolizmasından sorumlu olan ana organın karaciğer olduğu gösterilmiştir. Fakat konjugasyon enzim aktiviteleri büyük ölçüde dokulara yayılmış şekildedir. İn vitro çalışmalar, epikateşin ve diğer flavonoidlerin metabolizmalarının ince bağırsakta gerçekleştiğini göstermektedir. İzole rat bağırsaklarında yapılan çalışmalarda, birkaç flavonoidin metabolizmasının daha büyük ölçüde ince bağırsakta gerçekleştiğini belirmişlerdir. İn situ perfüzyon modelinde gösterildiği üzere kuersetinin de metabolizması büyük oranda ince bağırsakta gerçekleşmektedir. Ayrıca kalın bağırsak mikro florasının diğer flavonollar gibi kateşinin metabolizmasında da etkisi vardır [Donovan ve ark., 2001].

Diyetlerine aynı oranda tek kuersetin, tek kateşin ve kateşin+kuersetin verilerek iki flavonoidin birbirlerine etkileri araştırılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda, plazmada yakalanma sürelerinde bir gecikme olduğu görülmüş bunun nedeninin de

ince bağırsaktan emiliminde bir yarışma olduğu düşünülmüştür. Konjugasyon ürünlerine bakıldığında ikisinin beraber verilmesi ise konjugasyon ürünlerinde hiçbir değişiklik oluşturmamıştır [Silberberg ve ark., 2005].

İnce bağırsak sindirimde, metabolitlerin emilmesinde ve endokrin salgıda son bölümdür. Enzimlerle besinler arasında, emilim hücreleriyle sindirim ürünleri arasında ilişki burada olur.

İnce bağırsak üç bölümdür;

- Duedonum
- Jejenum
- İleum

Bu bölümler birçok yönden ortak özellikler barındırmaktadır [Erdoğan, 1996].

İnce bağırsakta mideden gelen kimus halindeki besin materyali, bağırsak bezlerinin enzimleri, safra enzimleri ve safra ile karışır, parçalanır, yani yapıtaşlarına ayrılır ve daha sonra bu yapıtaşları ince bağırsaktan emilirler [Murathanoğlu, 1996].

İnce bağırsağın esas fonksiyonu olan emilim olayında üç yapı iş görür. Bunlar; Kerckring dalgaları, villuslar ve mikrovilluslardır. Villuslar arasına bağırsak bezleri açılır [Murathanoğlu, 1996].

Bağırsak bezleri (Lieberkühn bezleri) morfolojik yönden basit tübüler bezlerdir. Lieberkühn bezleri çeşitli hücre tipleri içerir. Bunlar; emici hücreler ve goblet hücreleri, farklılaşmamış hücreler, paneth hücreleri ve endokrin hücrelerdir [Murathanoğlu, 1996].

Emici hücreler; besinlere deyme yüzeyini arttırır. Önemli işlevleri metabolitleri emmektir. Goblet hücreleri; emilim yapan hücreler arasında serpili olarak bulunur. Çekirdek yassı ve bazaldadır. Bazal sitoplazma kuvvetli bazofilik boyanır ve

organeller burada yerleşiktir. Apikal sitoplazmada musin granülleri vardır. Mukus salgırlarlar. Mukus, epitel yüzeyinde kaygan ve koruyucu bir katman oluşturur [Erdoğan, 1996].

Farklılaşmamış hücreler; bir bakıma embriyonik özellik gösteren, gerektiğinde farklılaşıp besin emici ve goblet hücrelerini veren ve yüksek mitotik aktiviteleri olan hücrelerdir [Murathanoğlu, 1996].

Paneth hücreleri bezlerin taban bölgelerinde küçük gruplar halinde yerleşen piramit şekillidirler. Apikal sitoplazmaları salgı granülleriyle doludur. Lizozim enzimi üretirler. Lizozim antibakteriyel işlevde ve bağırsak florasının kontrolünde etkilidirler [Erdoğan, 1996].

Endokrin hücreler; Lieberkühn bezleri, endokrin fonksiyon yapan üç çeşit hücre içerir. Bunlar, serotonin, sekretin ve kolesistokinin/pankreozeimin salgırlarlar. Serotonin, damar duvarındaki düz kasların kasılmalarını uyarır. Sekretin, pankreastaki ekzokrin hücreleri uyarır. Kolesistokinin/pankreozeimin, safra kesesine etki edip, safranın boşalmasını sağlar ve ayrıca ekzokrin pankreas salgısını da uyarır [Murathanoğlu, 1996].

İnce bağırsak dört ana katmandan oluşmuştur;

- Tunika mukoza
- Tunika submukoza
- Tunika muscularis
- Tunika seroza dır.

Bunlardan ilki Tunika mukozadır. Bu tabaka sindirim kanalının iç yüzünü örter. Epitel dokusu, gevşek bağ dokusu tabakasının üstünde yer alır. Mukoza tabakası, mide ve ince bağırsaklarda kıvrımlar halindedir. Bu kıvrımlar sindirim ve emilim yüzeyini büyütürler. Bu tabakada çok sayıda villus vardır [Murathanoğlu, 1996].

Tunika mukozanın altında Tunika submukoza yer alır. Bu tabakada, özellikle bağırsağın ileum bölgesinde çok sayıda olmak üzere payer plaklarının varlığı gözlenir. Payer plakları, etrafları belirgin olarak sınırlandırılmış çok sayıda lenfositin bir araya gelmesiyle oluşan bir yapıdır [Murathanoğlu, 1996].

Tunika submukozanın altında tunika muskularis yer alır. Bu tabaka düz kastır, kas lifleri uzunlamasına ve dairesel bir seyir gösterir. Bu sayede kaslar ve yiyecekleri sindirim kanalından kasılma ve gevşeme ile karakterize peristaltik hareketlerle itip geçirirler [Murathanoğlu, 1996].

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

Bir kimyasalın ya da ilacın oral absorpsiyonu, karaciğeri ve ince bağırsağı etkileyebilir [Wacher ve ark., 2001; Zhang ve Benet, 2001]. Her ne kadar ince bağırsağın kan akışı ve doku hacmi karaciğer kadar olmasa da, mikrovillus yapısı yüzey alanı genişleterek absorpsiyonda etkili bir yapı sağlar. Maddeler ince bağırsaktan alınarak, portal ven aracılığıyla karaciğere gönderilir ve karaciğerin toplam kan hacminin %75'i ince bağırsaktan gelir [DeSosso ve Jacobson, 2001].

Çoğu absorpsiyonun ince bağırsakta gerçekleşmesi sonucu, oral alınan ksenobiyotiklerin intestinal ilk-geçiş mekanizması biyoaktivasyon ve deaktivasyon arasındaki ayarı belirler. Hem kemirgen hem de insan bağırsak epitel hücreleri (enterositler) geniş alanda ilaçları ve ksenobiyotikleri metabolize etme yeteneği olan enzimler içerdiğinden, yakın zamanda yapılan çok sayıda klinik-öncesi ve klinik çalışma, ilk-geçiş metabolizmasında bağırsakların önemini göstermiştir [Poet ve ark., 2003].

Bunlara ek olarak, enterositlerin apikalinde bulunan P-glikoproteinler (çoklu ilaç direnci sağlayan proteinler), düşük intraselüler konsantrasyonlarda enerji bağımlı ilaç atılımında görev almaktadır [Zhang ve Benet, 2001]. İnce bağırsağın metabolizmadaki rolü, oral ilaç biyoyararlanımında ana belirleyici olarak görev

yaptığı belirlendiğinden beri çalışmalarda ilgi odağı oluşturmaktadır [Poet ve ark., 2003].

Çetin ve ark., (2008), dichlorvosun ince bağırsak üzerine histopatolojik etkilerini akut, subakut ve subkronik olarak incelemişlerdir. Dichlorvos uygulandıktan 4 ve 7 hafta sonra ince bağırsaklarda kısalma ve genişleme tespit etmişlerdir. Koruyucu olarak kullandıkları vitamin C ve E verilen gruplarda da yine benzer patolojiler gözlemlemişlerdir. Dichlorvos ince bağırsaklarda patolojik değişikliklerin oluşmasına neden olmaktadır. Vitamin C ve E uygulamasının ise bu değişiklikleri önleyemediği gözlenmiştir.

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

Poet ve ark., (2003), ince bağırsak ve karaciğer enzim aktivitesini karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada, in vitro karaciğer ve enterosit mikrozomlarına çeşitli dozlarda klorprifos ve diazinon uygulamışlardır. Uygulamalar sonunda, düşük doz oral maruziyette, ince bağırsağın da karaciğer kadar metabolizma gücüne sahip olduğu rapor edilmiştir.

WHO'nun yaptığı araştırmalara göre yiyecekler, pestisit alımının %90'lık kısmını oluşturmaktadır. Bu nedenle de bağırsaklar yiyeceklerin sindirim ve absorbsiyon merkezi oldukları için önemli derecede toksik etkiye maruz kalmaktadırlar. [WHO, 1972]. Diyetteki protein miktarı, pestisitlerin etkileriyle doğrudan ilişkili olup, yetersiz proteinli diyet toksik etkilerin çoğalmasına neden olmaktadır. DDT verilen kötü beslenmiş maymunlarda, bağırsaklardan aminoasit alımının yanı sıra enzim aktivitelerinde de önemli derecede değişiklikler gözlenmiştir. Normal ve kötü beslenen ratların bağırsak sindirim ve emilimi araştırılması, fırça kenar membran fonksiyonlarına bakılması için, Lindane verilen ve diyetlerinde %8 ve %18 protein

içeren ratlar üzerine çalışma yapılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre kötü beslenen ratlarda (%8 protein), iyi beslenen ratlara (%18 protein) göre bağırsak fonksiyonlarının değiştiği rapor edilmiştir [Labana ve ark., 1997].

Greenman ve ark., (1997), yaptıkları çalışmada in vitro insan kolon ve rat intestinal epitel hücre kültürlerini, 0.05 ve 50 μ M atrazine, diazinon ve endosülfanla muamele etmişler, hücre kültürlerinde olan değişimleri çeşitli yöntemlerle analiz etmişlerdir. Analizler sonucunda düşük dozda atrazin, diazinon ve endosülfan muamelesinin hücre büyümesini attırırken, yüksek miktartarlarda muamelenin ise “proliferatif potansiyeli” azalttığı gözlenmiştir

P-glikoprotein (P-gp), birçok ilacın transportunu gerçekleştiren ATP bağımlı bir transmembran proteinidir. Özellikle ince bağırsak, santral sinir sistemi, karaciğer ve böbrek gibi ilaç Emilimi, dağılımı ve atılımında rol oynayan dokularda yüksek oranda eksprese edilmesi P-gp'in substratı olan ilaçların farmakokinetiğinde-toksikokinetiğinde kritik bir rol oynayabilme özelliği kazandırmaktadır [Kaplan ve Gelal, 2006].

P- glikoprotein, ksenobiyotikleri membrandan lümene doğru toplar ve safra ya da idrarla atılımını sağlayarak hücreyi ksenobiyotiklere karşı korur ve böylece beyin gibi kritik organlarda akkümüasyonu engellemiş olur [Tellingen, 2001]. Organofosfatlı bir pestisit olan diazinon'un memelilerin bağırsak mukozasında membranlarda bulunan ve ksenobiyotik ve ilaçlara karşı membranı koruyan bir protein olan P-glikoprotein sentezini etkilediği rapor edilmiştir [Lecoeur ve ark., 2006].

Bir başka çalışmada metil parathionun subletal dozuna maruz kalan *Corydoras paleatus* balığının çeşitli dokularında maruziyete bağlı ortaya çıkan değişiklikler gözlenmiştir. Bu dokular absorpsiyonun yapıldığı ince bağırsak ve solungaçlar, metabolizmanın gerçekleştiği karaciğerdir. Solungaçlarda, solungaç epitelinde hiperplazi, ödem ve ayrılmalar meydana geldiği, bu olayların su yoluyla meydana gelen kirlenmede daha çok görüldüğü gözlenmiştir. Bağırsaklarda ise, yiyecekler

yoluyla maruz kalınma sonucu, bağırsakta epitelde lipoid vakuolizasyonu ve goblet hücrelerinin aktivitelerinde artma tespit edilmiştir. Karaciğerde ise hem besin yoluyla hem de su yoluyla meydana gelen kirlenme sonucu meydana gelen maruziyette hücrelerde vakolizasyon, fokal nekroz, atrofi ve safra kanalında tıkanma tespit edilmiştir. Araştırmalar sonucunda subletal dozda metil parathiona maruziyetin balıklarda ciddi hasarlara yol açtığı rapor edilmiştir [Fanta ve ark., 2003].

Bu çalışmanın amacı bir organofosfatlı insektisit olan klorprifosun rat ince bağırsak dokusu üzerine subakut toksisitesinin histopatolojik olarak incelenmesi ve klorprifos maruziyetinden kaynaklanan ince bağırsak hasarı üzerine kateşin ve kuersetinin koruyucu etkisini kontrol grubu ile mukayeseli olarak değerlendirmektir.

2. MATERİYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvanlar

Deneylerimizde 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 deneyde kullanılan diğer tüm 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 uygulana grup (n=6)
2. Grup: Kateşin uygulanan grup(n=6)
3. Grup: Kuersetin uygulanan grup(n=6)
4. Grup: Kateşin + Klorprifos uygulana grup (n=6)
5. grup: Kuersetin + Klorprifos uygulana 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'lik dimetil sülfoksit gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.2 Kateşin muameleli grup

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

2.3.3 Kuersetin muameleli grup

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

2.4. Işık Mikroskobu İncelemeleri

İnce bağırsak dokularının ışık mikroskobu incelemeleri için dokular %10 nötral formalin fiksatifi içinde 24 saat tespit edilmiştir. Dokular akarsu altında yaklaşık 1 gece yıkanmış ve artan alkol serilerinden geçirilerek dehidrasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir. Ardından dokular parafin bloklar haline getirilmiştir. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom (Microm) ile 6-7µ kalınlığında kesitler alınmıştır. Alınan kesitler hematoksilen-eozin boyası ile boyanmış, fotoğraf makinesi ataçmanlı mikroskopta (Olympus E-330, Tokyo, Japan) incelenmiş ve fotoğrafları çekilmiştir.

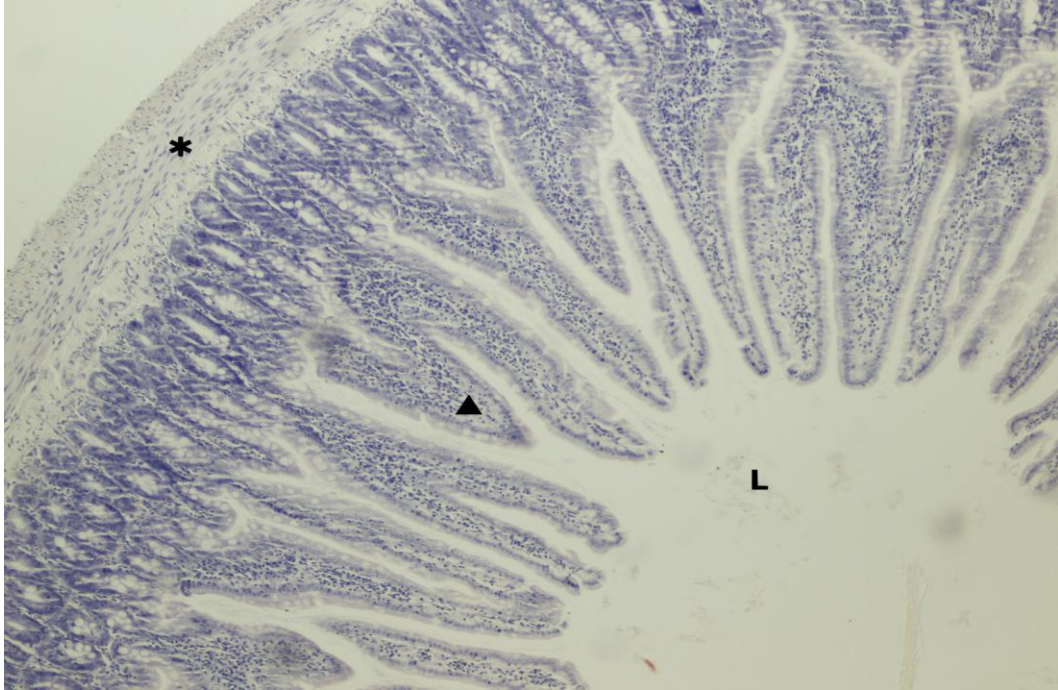
3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1.Histopatolojik Değerlendirme

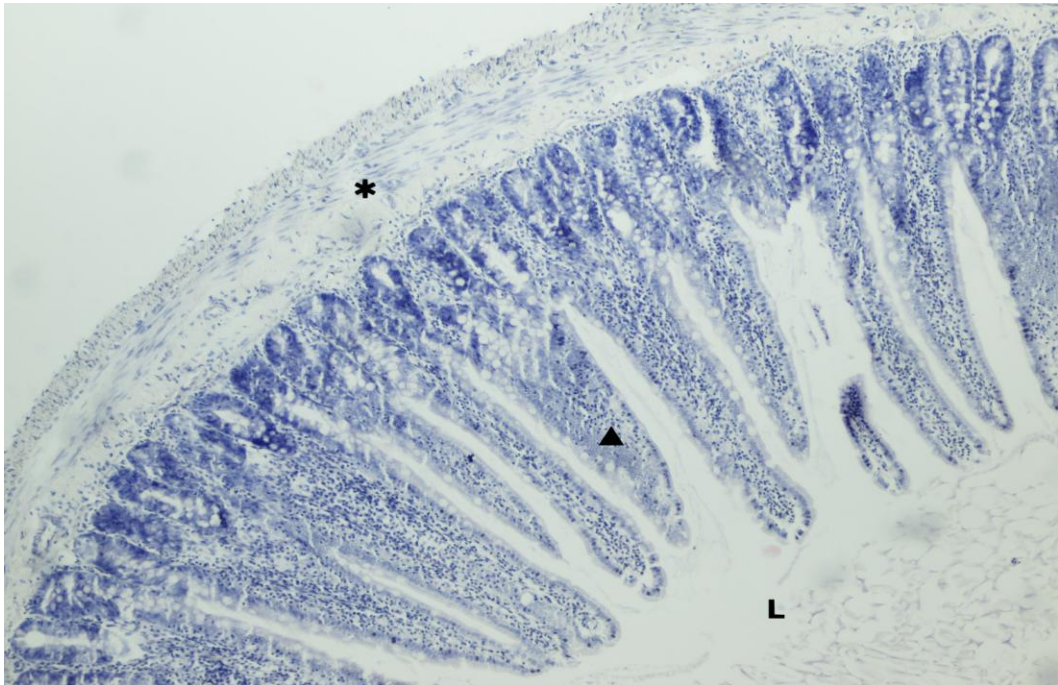
Kontrol grubu ratların ince bağırsak dokuları normal histolojik yapıda görülmektedir. İnce bağırsağı astarlayan villuslar ve bu yapıların üzerinde bulunan epitel normal yapıda gözlenmektedir (Resim 3.1). Kateşin ve kuersetin muameleli ratların ince bağırsaklarına ait histolojik kesitleri de kontrol grubu ratların histolojik görünümündedir (Resim 3.2, Resim 3.3).

Klorprifos uygulanan grupta 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında villuslarda nekrotik alanlar (Resim 3.4, Resim 3.6), villus atrofisi (Resim 3.5), muskular mukozada ödem (Resim 3.6) tespit edilmiştir.

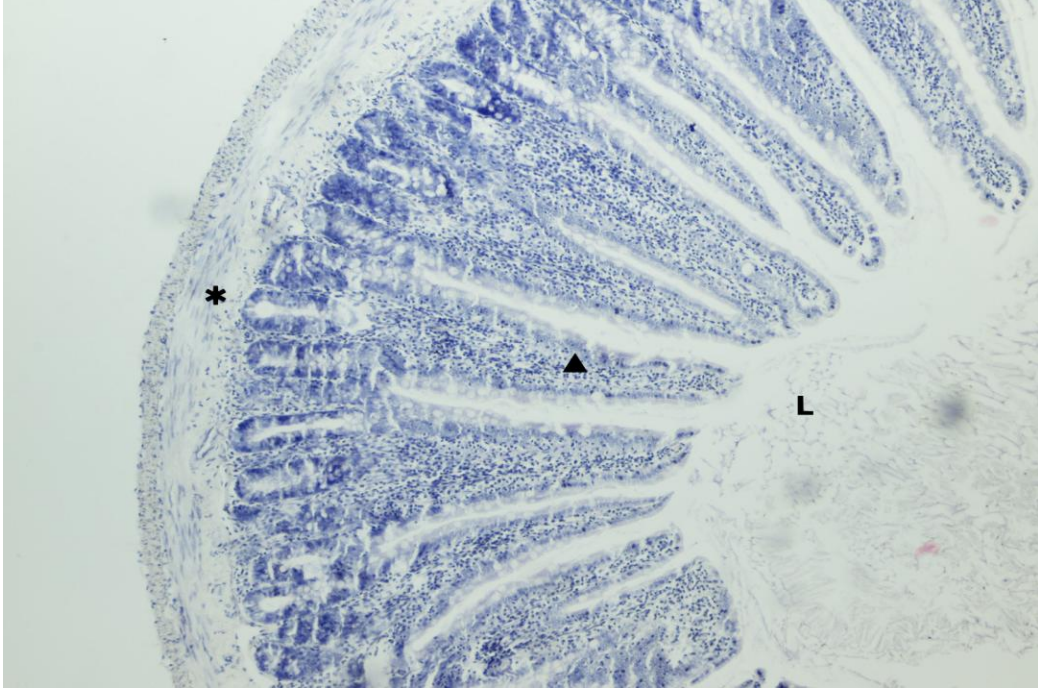
Kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulanan grupların ince bağırsak dokularında yüzey epitelinde dökülme ve bazı bölgelerde nekrotik alanlar gözlenmiştir, kas tabakasının ise düzenli ve normal yapıda olduğu gözlenmiştir (Resim 3.7, Resim 3.8).



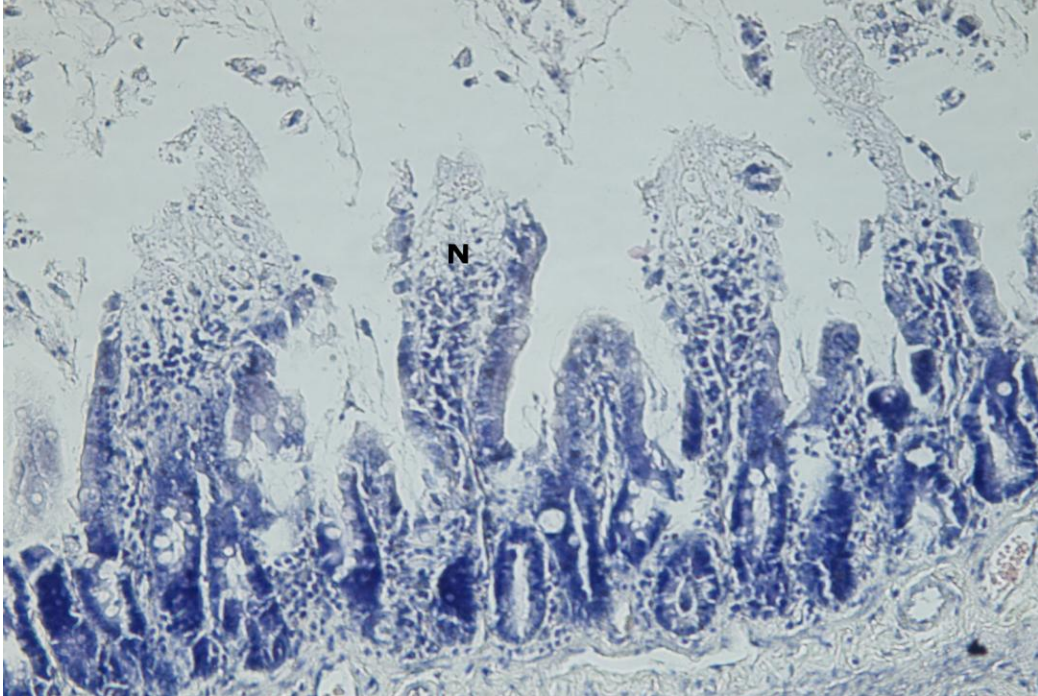
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı.
L: Lümen, ▲ :Villus, * :Kas, X100



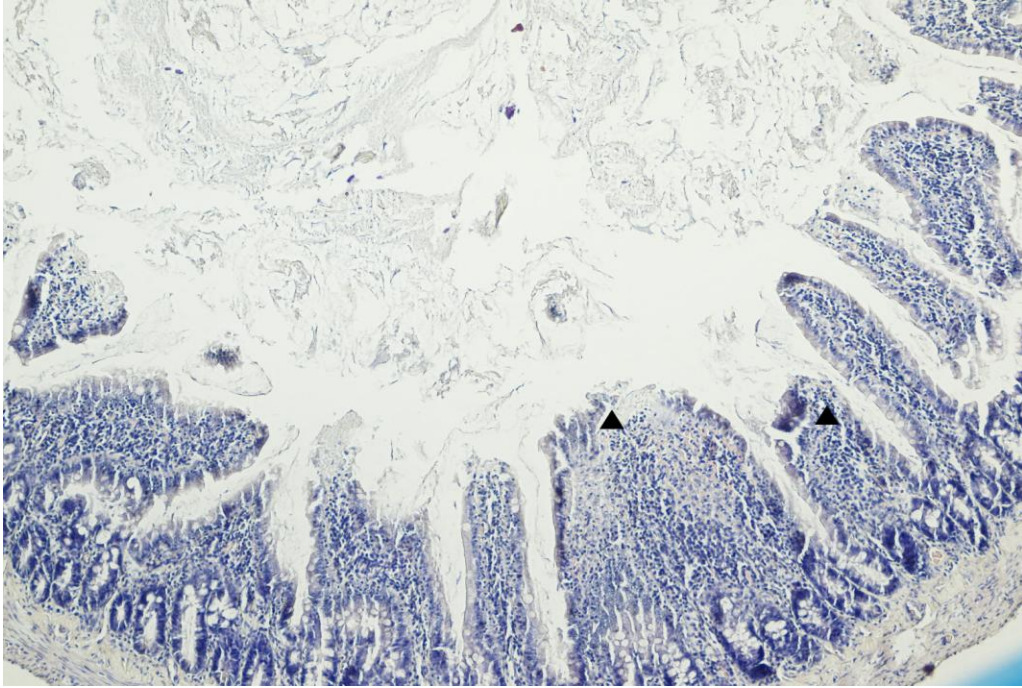
Resim 3.2. Kateşin grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı.
L: Lümen, ▲ :Villus, * :Kas, X100.



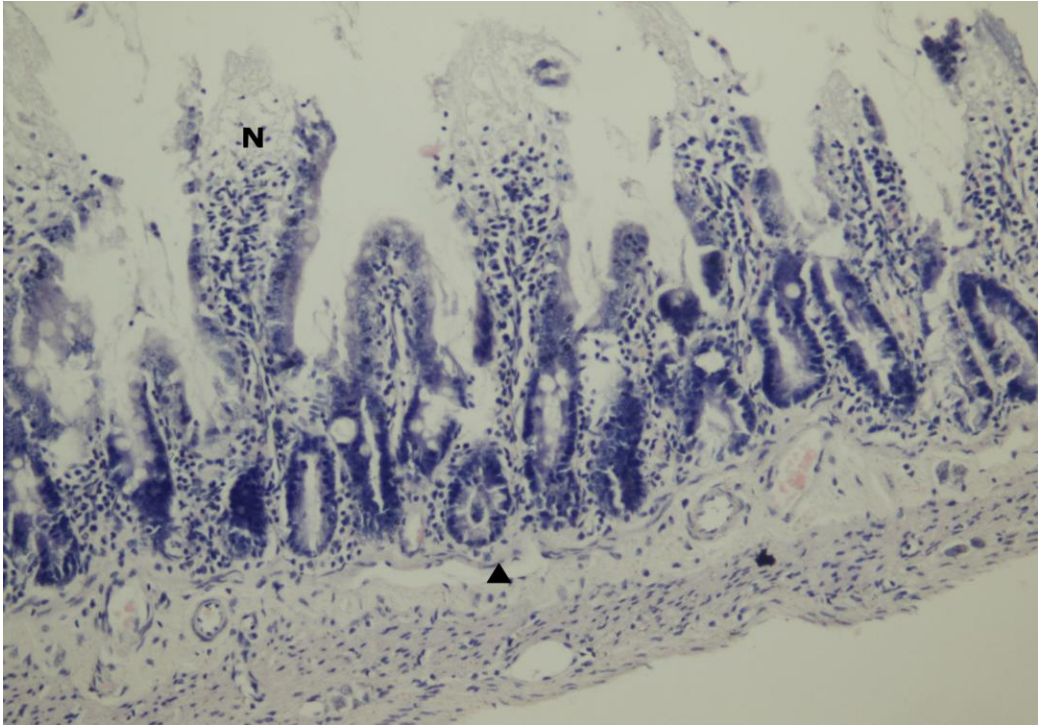
Resim 3.3. Kuersetin grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı.
L: Lümen, ▲:Villus, *: Kas, X100.



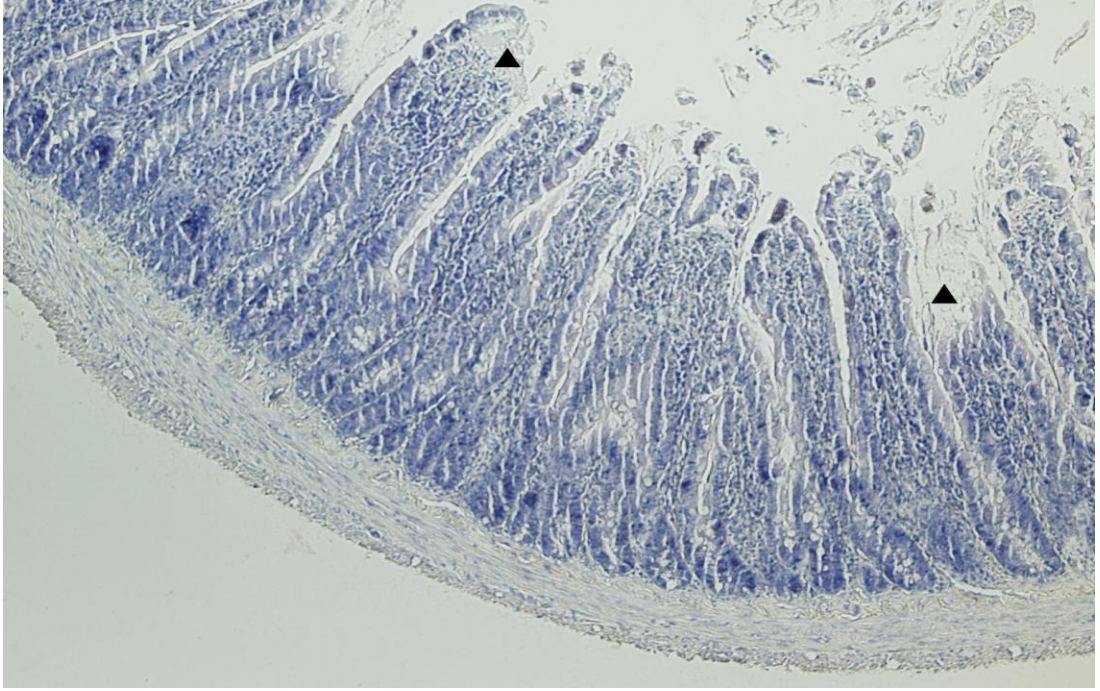
Resim 3.4. Klorprifos muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında villuslarda nekrotik alanlar (N). X200.



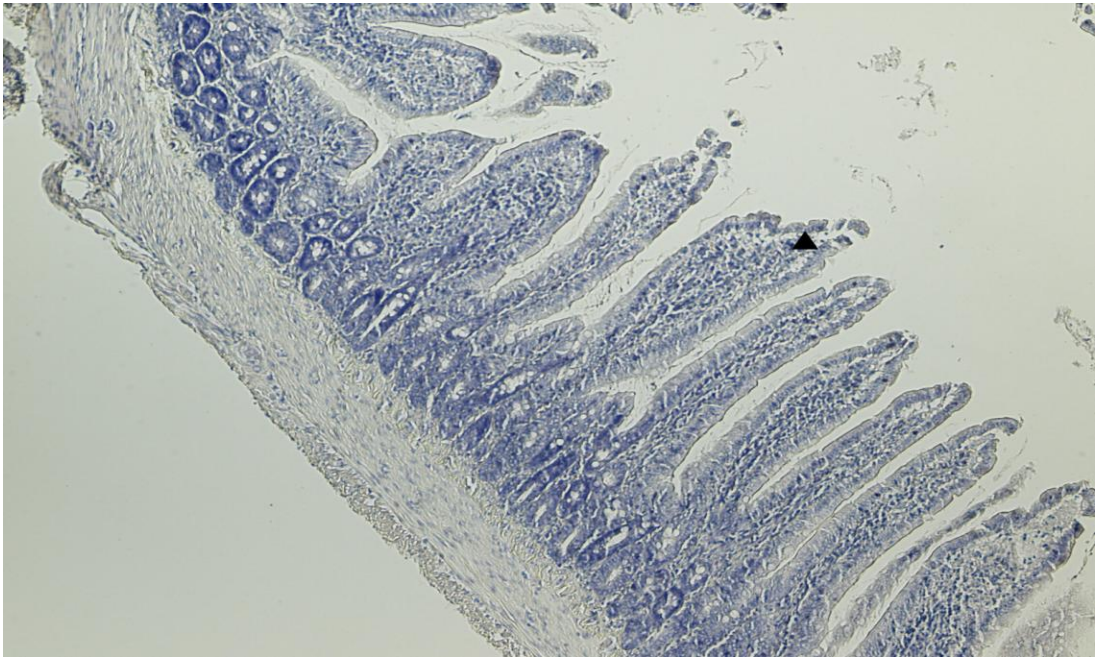
Resim 3.5. Klorprifos muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında villus atrofi (▲). X100.



Resim 3.6. Klorprifos muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında villuslarda nekrotik alanlar (N) ve muskular mukozada ödem (▲). X200.



Resim 3.7. Kateşin+Klorprifos muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında yüzey epitelinde dökülme ve bazı bölgelerde nekrotik alanlar (▲). X100.



Resim 3.8. Kuersetin+Klorprifos muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında yüzey epitelinde dökülme ve bazı bölgelerde nekrotik alanlar (▲). X100.

4. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Pestisit terimi, zararlı böcek mücadelesi veya kontrolü için kullanılan bir grup kimyasal bileşiği kapsamaktadır. Pestisitler etkilerinin hedefleri esas alınarak insektisidler, fungisidler, herbisidler, rodentisidler ve mollusküsidler gibi çeşitli sınıflarda gruplandırılır. Pestisitlerin ekonomik ve halk sağlığı yararları vardır. Vektör kaynaklı hastalıkların kontrolü, tarımsal üretimi artırmak ve pestlerin kontrolü için yıllardır kullanılmaktadır. Bireyler ya mesleki olarak (pestisit imalathanesinde veya ticari pestisit uygulamalarında) ya da çevresel olarak (pest mücadelesi yapılan meyve ve sebzeler gibi gıdalardan) pestisitlere maruz kalabilirler. Bireyler ayrıca konutlarında da pestisitlere maruz kalabilirler [Williams ve ark., 2000]. Bunlara ek olarak organofosfatlı bileşik kalıntıları, toprakta, su kaynaklarında, sebzelerde, tahıllarda ve diğer yiyecek ürünlerinde yüksek oranda bulunmaktadır [IARC, 1983; Poet ve ark., 2004].

Organofosfatlı pestisit bileşiklerin memelilerdeki toksisitesini, asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek asetilkolin birikmesine ve dolayısıyla kolinerjik muskorinik ve nikotinik resptörlerde akümülyasyona sebep olarak gösterdiği bilinmektedir. Organofosfatlı pestisitler ayrıca pseudokolinesteraz aktivitesini inhibe ederler [Kalender ve ark., 2010].

Başka sistemlerde de organofosfatlı pestitlere maruz kalma sonucu çeşitli etkiler görülebilir. Bunlar; immün sistem [Handy ve ark., 2002], pankreas [Gökalp ve ark., 2005; Gökçimen ve ark., 2002], karaciğer [Kalender ve ark., 2005a], böbrek [Kalender ve ark., 2007], hematolojik sistem [Kalender ve ark., 2006; Durak ve ark., 2009] ve üreme sistemi [Uzunhisarcıklı ve ark., 2007; Uzun ve ark., 2009]'dir.

Klorprifos, dünya çapında tarımda ve evlerde yaygın olarak kullanılan güçlü bir organofosforlu pestisittir [Verma ve ark., 2007]. Yaygın olarak kullanılmasında kişilerde geçmiş nöropatilere sebep olan diğer pestisidlere göre daha kararlı yapısı ve diğer pestidlere oranla düşük toksisiteli olması önemli yer tutmaktadır [Mehta ve ark., 2009].

Klorprifosun aktif formu, karaciğerde okson formuna dönüşmüş formudur. Klorprifos-okson asetilkolinesteraza bağlanan ana kısmı olup asıl toksisite sebebidir. Klorprifosun biyoaktivasyonunun çoğu karaciğerde gerçekleşirken, detoksifikasyonu karaciğer ve plazmada gerçekleşir. Uygulamalar sonunda, düşük doz oral maruziyette, ince bağırsağın da karaciğer kadar metabolizma gücüne sahip olduğu rapor edilmiştir [Poet ve ark., 2003].

Lipofilik yapıda olmasından dolayı bir çok pestisit, canlı organizmaların lipid zengin biyomembranlarına ilişki içerisinde. Deliller pestisitlerin toksisitesinde oksijen serbest radikallerinin oluşumunun ana etken olduğunu doğrulamaktadır. Hem organoklorinli hem de organofosfatlı bileşiklerin oksidatif stres oluşturduğu rapor edilmiştir. Buna benzer şekilde klorprifos da farklı organlarda lipid peroksidasyon ürünlerinin birikmesi sonucu oksidatif strese neden olduğu bildirilmiştir. Klorprifos ve diğer organofosfatlı bileşiklerin DNA da hasar meydana getirdiği gösterilmiştir [Mehta ve ark., 2009].

Klorprifos, WHO tarafından “kısmi zehirli” olarak sınıflandırılmıştır [WHO, 1999]. Klorprifos oral yoldan ratlara verildiğinde kolayca emilir ve tüm ana bileşik ve biyotransformasyon ürünleri idrarda belirir. Buna karşın ciltten alımı zayıftır [Nolan ve ark., 1984]. Klorprifosun oral LD₅₀ dozu 135/kg vücut ağırlığında tespit edilmiştir [Goel ve ark., 2007]. Goel ve ark., (2005), 13.5 mg/kg oranında klorprifosu oral yolla ratlara vermişler ve karaciğerde histopatolojik değişiklikler ve artmış oksidatif stres olduğunu ifade etmişlerdir.

Bu tez çalışmasında 1/25 LD₅₀ dozunda 5.4 mg/kg dozunda klorprifos dimetil sülfoksit içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiş ve muameleden 4 hafta sonra ince bağırsaktaki patolojik değişiklikler gözlenmiştir. Bu değişiklikler villuslarda nekrotik alanlar, villus atrofi, muskular mukozada ödem olarak belirlenmiştir. İnce bağırsak dokusunda görülen patolojilerin, ince bağırsağın kimyasalların ve pestisitlerin ilkegeçiş metabolizmasında ve emiliminde çok önemli bir yeri olması dolayısıyla olduğu söylenebilir [Poet ve ark., 2003]. Bunun yanı sıra klorprifosun serbest

radikal oluşumunu indükleyerek oksidatif stres meydana getirdiği ve hücrel hasara yol açtığı düşünülmektedir [Saulsbury ve ark., 2009].

Klorprifos'un pek çok dokuda hasar oluşturduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Klorprifos kalp dokusunda [Çetin ve ark., 2007], karaciğerde [Goel ve ark., 2005], kinesin ve mikrotübüllerin hareketinde [Gearhart ve ark., 2007] önemli değişikliklere neden olmaktadır. Ayrıca klorprifos-etil akciğerde [Karaöz ve ark., 2002], karaciğerde [Öncü ve ark., 2002] önemli hasarlar oluşturduğu, bunun yanı sıra rat plazmasında oksidatif stresi arttırmak suretiyle lipid peroksidasyonunu arttırdığı rapor edilmiştir [Kılınç ve ark., 2003].

Flavonoidler ve diğer bitki fenoliklerinin süperoksit, alkoksil, peroksil ve nitrik oksit gibi radikalleri temizleme, demir ve bakır şelasyonu, α - tokoferol rejenerasyonu fonksiyonlarına ek olarak; vazodilatör, immünstimulan, antiallerjik, antiviral etkileri de söz konusudur [Çimen, 1999].

Flavonoid ailesinin bir üyesi olan kateşin, meyve suları, kırmızı şarap ve yeşil çay gibi içeceklerde ve çikolatada bol bulunan bir flavonoiddir. Kateşin zengini besinlerden olan çikolata ve çayın tüketilmesi, endotelial fonksiyonu güçlendirmekte ve düşük kalp sistolik ve diastolik basıncını sağlamaktadır [Auclair ve ark., 2009]. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda kateşin maddesinin antikanserojenik, antimutajenik ve hipodemik etkileri olduğu belirtilmiştir [Koçyiğit ve ark., 2000].

Bu flavonoid ailesinin bir üyesi olan kuersetin, yiyeceklerden alınan predominant flavonoiddir [Çimen, 1999] . Kuersetin, serbest radikalleri temizleme özelliği, lipid peroksidasyonundan koruması ve metal iyonlarını şelatlaması özellikleri doğrultusunda oksidatif hasar sonucu oluşabilecek hücre ölümlerini engeller [Coşkun ve ark., 2005]. Bunlara ek olarak kuersetin aortta endotelium bağımlı rahatlama sağlar [Fitzpatrick ve ark., 1993].

Pestisitlerin toksisitelerine neden olan zararlı etkilerini yok etmeye karşı bir çok çalışma yapılmıştır. Goel ve ark., (2005), klorprifosun karaciğerde neden olduğu

zararlara karşı çinkonun koruyucu rolünü araştırmak için pestisitlerle muamele edilen ratlara koruyucu olarak çinko uygulamışlardır. Uygulamalar sonunda klorprifosun neden olduğu lipit peroksidasyonunu ve karaciğer histopatolojik değişiklikleri çinkonun hafiflettiğini rapor etmişlerdir.

Yine benzer şekilde sıvı siyah çayın karışım halindeki pestisitlerin etkilerini hafifletici özelliği araştırılmıştır. Araştırmalar siyah çayın karaciğeri büyük oranda oksidatif hasardan koruyarak iyileştirici özelliğini gösterdiğini ispatlamıştır [Khan ve ark., 2005]. Bu çalışmayı takiben yaptıkları çalışmada yeşil çay ekstraktlarının subakut klorprifos toksisitesini araştıran Khan ve ark., (2007), diğer çalışmalarını destekler şekilde yeşil çayın da klorprifosun oluşturduğu hasarı azaltıcı etkisi olduğunu fakat bu etkinin çok yüksek seviyede olmadığını bildirmişlerdir.

Ncibi ve ark., (2008), içeriğinde kuersetin gibi önemli flavonoidler içeren *Opuntia ficus indica* bitkisinin ekstaktraktının, klorprifosun neden olduğu toksisiteyi azaltıcı etki gösterdiğini ve koruyucu özellikte olduğunu göstermişlerdir.

Bu tez çalışmasında kateşin 20 mg/kg dozda dimetil sülfoksit içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir. Yine benzer şekilde kuersetin 20 mg/kg dozda dimetil sülfoksit içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir ve klorprifosun neden olduğu ince bağırsak hasarına kateşin ve kuersetinin koruyucu etkisi araştırılmıştır.

Bir kimyasalın veya bir ilacın ağızdan emilimi hem bağırsak hem de karaciğer metabolizması ile değiştirilebilir. Her ne kadar, bağırsakların kan akışı ve doku hacmi karaciğerden biraz daha düşükse de, yaygın mikrovillus yapısı, emilim için çok ideal olan geniş bir yüzey alanı sağlar. İlaçların veya kimyasalların oral biyoyararlanımı, bağırsak emilimi ve onunla ilişkili ilk-geçiş metabolizmasının ölçüsünün bir fonksiyonudur. Gıdalardaki düşük düzeydeki pestisit kalıntılarının alınması potansiyelinin ışığında, bağırsak ve karaciğer metabolizmasının rolünü daha iyi anlamak, özellikle risklerin değerlendirilmesi için gereklidir. [Poet ve ark., 2003].

Bu tez çalışmasına göre klorprifos ince bağırsaklarda ciddi patolojik değişikliklere neden olmuştur. Kateşin ve kuersetinin klorprifos ile beraber verildiği rat gruplarında ise ince bağırsak hasarının görüldüğü fakat sadece klorprifos uygulan gruba göre azaldığı görülmüştür. Sonuç olarak kateşin ve kuersetinin ince bağırsakta klorprifosun neden olduğu hasarı azalttığı fakat tamamen koruyucu olmadığını söylemek mümkündür. Yukarıda belirtilen çalışmalara paralel olarak bizim yaptığımız çalışmada da, kateşin ve kuersetin uygulanan gruplarda görülen iyileşmenin, bu iki maddenin antioksidan güçleri sayesinde serbest radikalleri toplayıcı etkileriye gösterdikleri düşünülmektedir [Kalender ve ark., 2005b, İnal ve ark., 2001]. Buna benzer şekilde Goel ve ark., (2005) çinkonun, klorprifosun neden olduğu karaciğer hasarını antiperoksidatif özelliği sayesinde antioksidan özellik göstererek azalttığını rapor etmişlerdir.

Pestisitler tarımda ve halk sağlığını korumak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat çeşitli sistemlere zararlı olduğu ortaya çıkarılmıştır. Zararlı etkilerinden dolayı kullanımlarının azaltılması veya pestisitlerin yerini alacak farklı yöntemler denenmesidir. Ayıca pestisite maruz kalan kişilerin yiyecek ve içeceklerine normal kişilerden daha fazla dikkat etmeleri besin değeri yüksek yiyecekleri tercih etmeleri önerilmektedir.

KAYNAKLAR

Abdollahi, M., Jafari, A., Jalali, N., Balali, M., Kebriaeezadeh, A., Nikfar, S., "A New Approach to the Efficacy of Oximes in the Management of Acute Organophosphate Poisoning", *J. Med. Sci.*, 20:105-109 (1995a).

Abdollahi, M., Jafari, A., Jalali, N., "Chronic Toxicity in Organophosphate Exposed Workers", *Med. J. Isl. Rep. Iran.*, 9:221-225 (1995b).

Abdollahi, M., Jalali, N., Sabzevari, O., Hosseini, R., Ghanea, T., "A Retrospective Study of Poisoning in Tehran", *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 35:387-393 (1997).

Abdollahi, M., Jalali, N., Sabzevari, O., Nikfar, S., Fallafpour, M., "Pesticide Poisoning During an 18-month Period (1995-1997) in Tehran, Iran", *J. Med. Sci.*, 24:77-81 (1999).

Abdollahi, M., Mostafalou, S., Pournourmohammadi, S., Shadnia, S., "Oxidative Stress and Cholinesterase Inhibition in Saliva and Plasma of Rats Following Subchronic Exposure to Malathion", *Comp. Biochem. Physiol. C.*, 137:29-34 (2004a).

Abdollahi, M., Ranjbar, A., Shadnia, S., Nikfar, S., Rezaiee, A., "Pesticides and Oxidative Stress: A New Review", *Med. Sci. Monit.*, 10:144-147 (2004b).

Abou-Donia, M.B., "Organophosphorus Ester-induced Chronic Neurotoxicity", *Arch. Environ. Health*, 58:484-497 (2003).

Abu-Qare, A.W., Abdel-Rahman, A.A., Ahmad, H., Kishk, A.M., Abou-Donia, M.B., "Absorption, distribution, metabolism and Excretion of Daily Oral Doses of [¹⁴C]Methyl Parathion in Hens", *Toxicol. Lett.*, 125:1-10 (2001a).

Abu-Qare, A.W., Abou-Donia, M.B., "Development of a High-Performance Liquid Chromatographic Method for the Quantification of Chlorpyrifos, Pyridostigmine bromide, *N,N*-diethyl-*m*-toluamide and Their Metabolites in Rat Plasma and Urine", *J. Chromatogr. B.*, 754:533-538 (2001b).

Abu-Qare, A.W., Abou-Donia, M.B., "Quantification of Nicotine, Chlorpyrifos and Their Metabolites in Rat Plasma and Urine Using High-Performance Liquid Chromatography", *J. Chromatogr.*, 757:295-300 (2001c).

Abu-Quare, A.W., Abou-Donia, M.B., "Inhibition and Recovery of Maternal and Fetal Cholinesterase Enzyme Activity Following a Single Cutaneous Dose of Methyl Parathion and Diazinon, Alone and Combination, in Pregnant Rats", *J. Appl. Toxicol.*, 21:307-316 (2001d).

Ajay, M., Gilani, A.H., Mustafa, M.R., "Effects of Flavonoids on Vascular Smooth Muscle of the Isolated Rat Thoracic Aorta", *Life Sci.*, 74:603-612 (2003).

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", **Hum. Exp. Toxicol.**, 22:205-211 (2003).

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", **Toxicol. Lett.**, 174:110-116 (2007).

Assunção, M., Santos-Marques, M.J., Carvalho, F., Andrade, J.P., "Green Tea Averts Age-dependent Decline of Hippocampal Signaling Systems Related to Antioxidant Defenses and Survival", **Free Radic. Biol. Med.**, 48:831–838 (2010).

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), "Toxicological Profile for Dichlorvos", **U.S. Department of Health and Human Services**, Atlanta, GA (1997a).

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), "Methyl Parathion Health Threat", **Hazard. Subst. Publ. Hlth.**, 7:4-5 (1997b).

Atterbery, T.T., Burnett, W.T., Chambers, J.E., "Age-Related Differences in Parathion and Chlorpyrifos Toxicity in Male Rats: Target and Nontarget Esterase Sensitivity and Cytochrome P450-Mediated Metabolism", **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 147:411-418 (1997).

Auclair, S., Milenkovic, D., Besson, C., Chauvet, C., 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).

Bagchi, D., Bagchi, M., Hassoun E.A., Stohs, S.J., "In Vitro and In Vivo Generation of Reactive Oxygen Species, DNA Damage and Lactate Dehydrogenase Leakage by Selected Pesticides", **Toxicology**, 104(1-3):129-140 (1995).

Banerjee, B.D., Seth, V., Pasha, S.T., Chakraborty, A.K., "Malathion Induced Oxidative Stress and Immune Suppression in Rats", **Immunologist (suppl.)**, 1:4-96 (1998).

Banerjee, B.D., Seth, V., Bhattacharya, A., Pasha, S.T., Chakraborty, A.K., "Biochemical Effects of Some Pesticides on Lipid Peroxidation and Free-radical Scavengers", **Toxicol. Lett.**, 107:33–47 (1999).

Bebe, F.N., Panemangalore, M., "Exposure to Low Dose of Endosulfan and Chlorpyrifos Modifies Endogenous Antioxidants in Tissues of Rats", **J. Environ. Sci. Health**, 38:349-363 (2003).

Bellibaş, B.E., Tuğlular, I., "Chronic Exposure to Pesticides and Depression of Serum Cholinesterase Activity in Agricultural Workers", **Tr. J. Of Med. Sci.**, 20:9-10 (1994).

Benke, G.M., Murphy, S.D., “The Influence of Age on the Toxicity and Metabolism of Methyl Parathion and Parathion in Male and Female Rats”, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 31, 254–269 (1975).

Bradman, A., Barr, D.B., Claus-Henn, B.G., Drumheller, T., Curry, C., Eskenazi, B., “Measurement of Pesticides and Other Toxicants in Amniotic Fluid as a Potential Biomarker of Prenatal Exposure: A Validation Study”, *Environ. Health. Perspect.*, 111(14):1779–1782 (2003).

Brodeur, J., DuBois, K.P., “Comparison of Acute Toxicity of Anticholinesterase Insecticides to Weanling and Adult Male Rats”, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 114:509–511 (1963).

Busby-Hjerpe, A.L., Campbell, J.A., Smith, J.N., Lee, S., Poet, T.S., Barr, D.B., Timchalk, C., “Comparative Pharmacokinetics of Chlorpyrifos Versus its Major Metabolites Following Oral Administration in the Rat”, *Toxicology*, 268:55–63 (2010).

Bushman, J.L., “Green Tea and Cancer in Humans: A Review of the Literature”, *Nutr. Cancer*, 31:151-159 (1998).

Cabrera, C., Gimenez, R., Lopez, M. C., “Determination of Tea Compounds With Antioxidant Activity”, *J. Agr. Food Chem.*, 51:4427-4435 (2003).

Carr, R.L., Richarson, J.R., Guarisco, J.A., Kachroo, A., Chambers, J.E., Couch, T.A., Duruna, G.C., Meek, E.C., “Effect of PBC Exposure on the Toxic Impact of Organophosphorus Insecticides”, *Toxicol. Sci.*, 67:311-321 (2002).

Cha, S., Gu, H., Lee, M., Han, S., Jeong, T., “Immunotoxicity of Ethyl Carbamate in Female BALB/c Mice: Role of Esterase and Cytochrome P450”, *Toxicol. Lett.*, 115:173-181 (2000).

Chambers, J.E., Chambers, H.W., “Oxidative Desulfuration of Chlorpyrifos, Chlorpyrifos –methyl and Leptophos by Rat Brain and Liver”, *J. Biochem. Toxicol.*, 4 (1), 201-203 (1989).

Cheesman, K.H., Slater, T.F., “An Introduction to Free Radical Biochemistry”, *Br. Med. Bull.*, 49(39):479-480 (1993).

Costa, L.G., “Current Issues in Organophosphate Toxicology”, *Clin. Chim. Acta*, 366:1–13 (2006).

Coşkun, O., Kanter, M., Korkmaz, A., Oter, S., “Quersetin, a Flavonoid Antioxidant, Prevents and Protects Streptozotin-Induced Oxidative Stress and β -Cells Damage in Rats”, *Pharmacol. Res.*, 51:117-123 (2005).

Crespy, V., Morand, C., Manach, C., Besson, C., Demigne, C., Remesey, C., “Prat of Kuersetin Absorbed in the Small Intestine is Conjugated and Further Secreted in the

Intestinal Lumen”, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 277:120-126 (1999)

Çetin, A., Ulusoy, Y., Öğütçü, A., Uzun, F.G., Demir, F., “Dichlorvos’un İnce Bağırsak Dokusu Üzerine Etkisi ve Vitamin C ve Vitamin E’nin Koruyucu Rolü”, *Etlık. Vet. Mikrobiyol. Derg.*, 19:47-52 (2008)

Çetin, N., Çetin, E., Eraslan, G., Bilgili, A., “Chlorpyrifos Induced Cardiac Dysfunction in Rabbits”, *Res. Vet. Sci.*, 82:405-408 (2007).

Çimen, M.B.Y., “Flavonoidler ve Antioksidan Özellikleri”, *T. Klin. Tıp Bilimleri*, 19:296-304 (1999).

Dere, E., Bakır, S., Atalay, A., “Malathion’un fare Karaciğer, Böbrek ve İnce Bağırsak Alkalen Fosfataz Aktivitesi Üzerine Etkisi”, *Tr. J. Of Zoology*, 23(2):709-713 (1999).

DeSesso, J. M., Jacobson, C. F., “Anatomical and Physiological Parameters Affecting Gastrointestinal Absorption in Humans and Rats”, *Food Chem. Toxicol.* 39:209–228 (2001).

Donovan, J.L., , V., Manach, C., Morand, C., Besson, C., Scalbert, A., Remesey, C., “Catechin Metabolized by Both the Small Intestine and Liver of Rats”, *J. Nutr.*, 131:1753-1757 (2001).

Durak, D., Uzun, F.G., Kalender, S., Öğütçü, A., Uzunhisarcıklı, M., Kalender, Y., “Malathion-induced Oxidative Stress in Human Erythrocytes and Protective Effect of Vitamin C and E in vitro”, *Environ. Toxicol.*, 103:38-45 (2009).

Ecobichon, D.J., “Toxic effect of pesticides”, in: M.O. Amdur, J. Doull, C.D. Klaassen (Eds.), *Cassarett and Doull’s Toxicology, Fourth ed., Pergmon*, New York, 565–622 (1991).

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

Enrich, M., “Organophosphates”, Wexler, P., *Encyclopedia of Toxicology, Academic Press*, San Diego 467-471 (1998).

Environmental Science and Technology News, “Methyl Parathion Cleanup Strains Superfound”, *Envir. Sci. Technol.*, 31:216A (1997).

Erdoğan, D., Görgün, M., Hatiboğlu, T., Ilgaz, C., “Özel Histoloji”, *SBAD YAYINLARI*, Ankara, 85-91 (1996).

Fanta, E., Rios, F.S.A., Romao, S., Vianna, A.C.C. Freiburger, S., “Histopathology of the Fish *Corydoras Paleatus* Contaminated With Sublethal Levels of Organophosphorus in Water and Food”, *Ecotox. Environ. Safe.*, 54:119-130 (2003).

Farahat, T.M., Abdelrasoul, G.M., Amr, M.M., Shebl, M.M., Farahat, F.M., Anger, W.K., “Neurobehavioural Effects Among Workers Occupationally Exposed to Organophosphorous Pesticides”, *Occup. Environ. Med.*, 60:279–286 (2003).

Fiedler, N., Kipen, H., Kelly-McNeil, K., Fenske, R., “Long-term Use of Organophosphates and Neuropsychological Performance”, *Am. J. Ind. Med.*, 32:487–496 (1997).

Fitzpatrick, D.F., Hirschfield, S.L., Coffey, R.G., “Endothelium-dependent Vasorelaxing Activity of Wine and other Grape”, *Annual J. Physiol.*, 265:774-778 (1993).

Formica, J.V., Regelson, W., “Review of the Biology of Quercetin and Related bioflavonoids”, *Food Chem. Toxicol.*, 33:1061–1080 (1995).

Fujii, H., Nishioka, H., Wakame, K., Magnuson, B.A., Roberts, A., “Acute, Subchronic and Genotoxicity Studies Conducted With Oliganol, an Oligomerized Polyphenol Formulated from Lychee and Green Tea Extract”, *Food. Chem. Toxicol.*, 46:3553-3562 (2008).

Gabbianelli, R., Falcioni, G., Nasuti, C., Cantalamessa, F., “Cypermethrin-induced Plasma Membrane Perturbation on Erythrocytes From Rats: Reduction of Fluidity in the Hydrophobic Core and in Glutathione Peroxidase Activity”, *Toxicology*, 175:91–101 (2002).

Gaines, T.B., Linder, R.E., “Acute Toxicity of Pesticides in Adult and Weanling Rats”, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 7:172–178 (1986).

Galati, G., Lin, A., Sultan, A.M., O’Brien, P.J., “Cellular and in vivo Hepatotoxicity Caused by Green Tea Phenolic Acids and Catechin”, *Free Radic. Biol. Med.*, 40:570-580 (2006).

Gallo, M.A., Lawryk, N.J., “Organic phosphorus pesticides”, *In: Hayes, W.J., Laws, E.R. (Eds.), Handbook of Pesticide Toxicology. Academic Press*, New York, 917–1123 (1991).

Gearhart, D.A., Sickles, D.W., Buccafusco, J.J., Prendergast, M.A., Terry Jr, A.V., “Chlorpyrifos, Chlorpyrifos-oxon and diisoprophylfluorophosphate Inhibit Kinesin-Dependent Microtubule Motility”, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 218:20-29 (2007).

Goel, A., Chauhan, D.P., Dhawan, D.K., “Protective Effects of Zinc in Chlorpyrifos-induced Hepatotoxicity: A Biochemical and Trace Elemental Study”, *Biol. Trace Elem. Res.*, 74:171–183 (2000).

Goel, A., Dhawan, D.K., “Zinc Supplementation Prevents Liver Injury in Chlorpyrifos-treated Rats”, *Biol. Trace Elem. Res.*, 82:185–200 (2001).

Goel, A., Dani, V., Dhawan, D.K., “Protective Effects of Zinc on Lipid Peroxidation, Antioxidant enzymes and Hepatic Histoarchitecture in Chlorpyrifos-Induced Toxicity”, **Chem. Biol. Interact.**, 156:131-140 (2005).

Goel, A., Dani, V., Dhawan, D.K., “Chlorpyrifos-Induced Alterations in the Activities of Carbohydrate Metabolizing Enzymes in Rat Liver: The Role of Zinc”, **Toxicol. Lett.**, 163:235-241 (2006).

Goel A., Dani, V., Dhawan, D.K., “Zinc Mediates Normazation of Hepatic Drug Metabolizing Enzymes in Chlorpyrifos-induced Toxicity”, **Toxicol. Lett.**, 169:26-33 (2007).

Goldstein, L.S., “Kinesin Molecular Motors: Transport Pathways, Receptors, and Human Disease”, **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, 98:6999–7003 (2001).

Gordon, C.J., Yang, Y., “Reduction in Open Field-Induced Hyperthermia in the Rat Exposed to Chlorpyrifos, an Anticholinesterase Pesticide”, **J. Therm. Bio.**, 26:31-318 (2001).

Gökçalp, O., Mollaoğlu, H., Yılmaz, H.R., Altuntaş, İ., “Fenthion’un Pankreas Üzerine Etkileri: Vitamin E ve C’nin Rolü”, **S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.**, 10(2):21-23 (2003a).

Gökçalp, O., Mollaoğlu, H., Yılmaz, R.H., Altuntaş, İ., “Organo fosfat insektisit Fenthion’un Rat Amilaz ve Lipaz Enzimleri Üzerine Etkisi: Vitamin E ve C’nin Rolü”, **S.D.Ü. Tıp. Fak. Derg.**, 10(2):21-23 (2003b).

Gökçalp, O., Karakoyun, İ., Kaleli, S., Özer, M.K., Gültekin, F., “Chlorpyrifos Ethyl’in Rat Pankreası Üzerine Etkisi”, **S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.**, 12(4):19-22 (2005).

Gökçimen, A., Gulle, K., Demirin, H., Bayram, D., Koçak, A., Altuntaş, I., “Effect of Diazinon at Different dose on Rat Liver and Pancreas Tissues”, **Pestic. Biochem. Phys.**, 172:13-34 (2002).

Greenman, S.B., Rutten, M.J., Fowler, W.M., Scheffler, L., Shortridge, L.A., Brown, B., Sheppard, B.C., Deveney, K.E., Deveney, C.W., Trunkey, D.D., “Herbicide/Pesticide Effect on Intestinal Epithelial Growth”, **Environ. Res.**, 75:85-93 (1997).

Gunawardena, S., Goldstein, L.S., “Cargo-carrying Motor Vehicles on the Neuronal Highway: Transport Pathways and Neurodegenerative Disease”, **J. Neurobiol.**, 58:258–271 (2004).

Gupta, R.C., “Carbofuran Toxicity”, **J. Toxicol. Environ. Health.**, 249:7130-7139 (1994).

Guzik, B.W., Goldstein, L.S., “Microtubule-dependent Transport in Neurons: Steps Towards an Understanding of Regulation, Function and Dysfunction”, **Curr. Opin. Cell Biol.**, 16:443–450 (2004).

Güney, M., Demirin, H., Oral, B., Özgüner, M., Bayhan, G., Altuntaş, I., “Ovarian toxicity in rats caused by methidathion and ameliorating effect of vitamins E and C”, ***Hum. Exp. Toxicol.***, 26:491-498 (2007).

Hagar, H.H., Fahmy, A.H., “A Biochemical, Histochemical, and Ultrastructural Evaluation of the Effect of Dimethoate Intoxication on Rat Pancreas”, ***Toxicol. Lett.***, 133:161-170 (2002).

Handy, R.D., Abd-El Samei, H.A., Bayomy, M.F.F, Mahran, A.M., Abdeen, A.M., 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).

Harbison, R.D., “Comparative Toxicity of Some Selected Pesticides in Neonatal and Adult Rats”, ***Toxicol. Appl. Pharmacol.***, 32:443–446 (1975).

Hazarika, A., Sarkar, S.N., Hajare, S., Kataria, M., Malik, J.K., “Influence of Malathion Pretreatment on the Toxicity of Anilofos in Male Rats: A Biochemical Interaction Study”, ***Toxicology***, 185:1–8 (2003).

IARC, “Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Miscellaneous Pesticides”, ***International Agency for Research on Cancer***, Lyon France, 30 (1983).

Ielpho, M.T.L., Basile, A., Miranda, R., Moscatiello, V., Nappo, C., Sorbo, S., Laghi, E., Ricciardi, M.M., Ricciardi, L., Voutto, M.L., “Immunopharmacological Properties of Flavonoids”, ***Fitoterapia***, 71:102-109 (2000).

Ihara, Y., Toyokuni, S., Uchida, K., Odaka, H., Tanaka, T., Ikeda, H., “Hyperglycemia Causes Oxidative Stress in Pancreatic Beta-cells of GK Rats a Model of Type 2 Diabetes”, ***Diabetes***, 48:927–932 (1999).

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 Kardiyol. Derg.***, 7:404-410 (2007).

İnal, M.E., Kahraman, A., Köken, T., “Beneficial Effect of Quercetin on Oxidative Stress Induced by Ultraviolet A”, ***Clin. Exp. Dermatol.***, 26:536-539 (2001).

Jacobsen, H., Ostergaard, G., Lam, H.R., Poulsen, M.E., Fransen, 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. Chem. Toxicol.***, 42:1269-1277 (2004).

Jalali, N., Pajoumand, A., Abdollahi, M., Shadnia, S., “Epidemiological Survey of Poisoning Mortality in Tehran During 1997–1998”, ***Toxicol. Lett.***, (Suppl 1–116) 309 (2000).

Jamal, G.A., "Neurological Syndromes of Organophosphorus Compounds", ***Adverse Drug React. Toxicol. Rev.***, 16:133–170 (1997).

Jamal, G.A., Hansen, S., Pilkington, A., Buchanan, D., Gillham, R.A., Abdel-Azis, M., Julu, P.O., Al-Rawas, S.F., Hurley, F., Ballantyne, J.P., "A Clinical Neurological, Neurophysiological and Neuropsychological Study of Sheep Farmers and Dippers Exposed to Organophosphate Pesticides", ***Occup. Environ. Med.***, 59:434–441 (2002).

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(2-3):189-202 (2006).

Justino, G.C., Santos, M.R., Conario, S., Borges, C., Helena Florêncio, M., Mira, L., "Plasma Quercetin Metabolites: Structure-Antioxidant Activity Relationship", ***Arch. Biochem. Biophys.***, 432:109-121 (2004).

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", ***J. Biosci. Bioeng.***, 96:559-563 (2003).

Kalender, S., Kalender, Y., Ogutcu, A., Uzunhisarcikli, M., Durak, D., Acikgoz, F., "Endosulfan-Induced Cardiotoxicity and Free Radical Metabolism in Rats: The Protective Effect of Vitamin E", ***Toxicology***, 202:227-235 (2004a).

Kalender, Y., Kalender, S., Uzunhisarcikli, M., Ogutcu, A., Acikgoz, F., Durak, D., "Effects on Endosulfan on B Cells of Langerhans Islets in Rat Pancreas", ***Toxicology***, 200:205-211 (2004b).

Kalender, S., Ogutcu, A., Uzunhisarcikli, M., Açıkgoz, F., Durak, D., Ulusoy, Y., Kalender, Y., "Diazinon- induced Hepatotoxicity and Protective Effect of Vitamine E on some Biochemical Indices and Ultrastructural Changes", ***Toxicology***, 211:197-206 (2005a).

Kalender, Y., Yel, M., Kalender, S., "Dexorubicin Hepatotoxicity and Free Radical Metabolism in Rats: The Effect of Vitamin E and Catechin", ***Toxicology***, 209:39-45 (2005b).

Kalender, Y., Uzunhisarcikli, M., Ogutcu, A., Acikgoz, F., Kalender, S., "Effects of diazinon on Pseudocholinesterase Activity and Haematological Indices in Rats: The Protective Role of Vitamin E", ***Environ. Toxicol. Pharmacol.***, 22:46-51 (2006).

Kalender, S., Kalender, Y., Durak, D., Ogutcu, A., Uzunhisarcikli, M., Cevrimli, B.S., Yıldırım, B., "Methyl Parathion Induced Nephrotoxicity in Male Rats and

Protective Role of Vitamins C and E”, *Pestic. Biochem. Physiol.*, 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 Chem. Toxicol.*, 48:633-638 (2010).

Kamboj, A., Kiran, R., Sandhir, R., “N-asetylcystein Ameriolates Carbofurn Induced Alterations in Lipid Composition and Activity of Membrane Bound Enzymes”, *Mol. Cell. Biochem.*, 286:107-114 (2006).

Kaplan, Y.C., Gelal, A., “Farmakokinetik ve Toksikokinetikte P-glikoprotein Rolü”, *Türkiye Klinikleri J. Surg. Med. Sci.*, 2(46):33-38 (2006).

Kappers, W.A., Edwards, R.J., Murray, S., A.R., Boobis, A.R., “Diazinon is Activated by CYP2C19 Human Liver”, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 177:68-76 (2001).

Karakoyun, İ., “Chlorpyrifos uygulanmasının akut dönemde hipokampusta nmda 2a ve 2b reseptörleri düzeyine etkisinin incelenmesi”, *Tıpta uzmanlık tezi*, 1-81 (2005).

Karalliadde, L., Senanayake, N., “Organophosphorus Insecticide Poisoning”, *J. Int. Fed. Clin. Chem.*, 11:1-9 (1999).

Karaöz, 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”, *Urban & Ficher*, 54:97-108 (2002).

Kaya, S., Pirinçci, İ., Bilgili, A., “Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji”, *Medisan Yayın Servisi*, Ankara, 222, 232, 273, 276, 355 (1998).

Khan, S.M., Sobti, R.C., Kataria, L., “Pesticide-induced alteration in Mice Hepato-oxidative Status and Protective Effects of Black Tea Extract”, *Clin. Chim. Acta*, 358:131-138 (2005).

Khan, S.M., Kour, G., “Subacute Oral Toxicity of chlorpyrifos and Protective Effect of Green Tea Extract”, *Pestic. Biochem. Physiol.*, 89:118-123 (2007).

Kılınç, İ., Altuntaş, İ., Kaptanağası, M., Doğuç, D.K., Mallaloğlu, H., Kaleli, S., “Chlorpyrifos-Ethyl’in Rat Plazmasında İn Vivo Lipoperoksidatif Etkisi ile Melatonin ve Vitamin C + Vitamin E’nin Koruyucu Etkilerinin Araştırılması”, *S.D.Ü.Tıp Fak. Derg.*, 10-(2):24-28 (2003).

Koçyiğit, A., Arslan, S.O., Erel, Ö., Aktepe, N., Avcı, Ş., Gür, S., “Ratlarda Kateşin Alımının Antioksidan Enzim Aktiviteleri ve Lipid Peroksidasyon Seviyeleri Üzerine Etkileri”, *T. Klin. Tıp Bilimleri*, 20:1-4 (2000).

Labana, S., Bansal, R.C., Mahmood, A., “Differential Effect of Lindane on Intestinal Functions in Normal-Fed and Malnourished Rats”, ***Pestic. Biochem. Physiol.***, 57:192-199 (1997).

Leceoeur, S., Videmann, B., Mazallon, M., “Effect of Organophosphate Pesticide Diazinon on Expressing and Activity of Intestinal P-glikoprotein”, ***Toxicol. Lett.***, 161:200-209 (2006).

Lemus, R., Abdelghani, A., “Chlorpyrifos: an Unwelcome Pesticide in our Homes”, ***Environ. Health.***, 15:421–433 (2000).

Lin, S.D., Liu, E.H., Mau, J.L., “Effect of Different Brewing Method on Antioxidant Properties of Steaming Green Tea”, ***Food Sci. Techno.***, 41: 1616-1623 (2008).

Lopez-Crespo, G.A., Carvajal, F., Flores, P., Sanchez-Santed, F., Sanchez-Amete, M.C., “Time Course of Biochemical and Behavioral Effects of Single High Dose of Chlorpyrifos”, ***NeuroToxicology***, 28:541-547 (2007).

Lu, C., Fenske, R.A., Simcox, N.J., Kalman, D., “Pesticide Exposure of Children in Agricultural Community: Evidence of Household Proximity to Farmland and Take Home Exposure Pathways”, ***Environ. Res. Sect. A.***, 84: 290- 302 (2000).

Lu, C., Bravo, R., Caltabiano, L.M., Irish, R.M., Weerasekera, G., Barr, D.B., “The Presence of Dialkylphosphates in Fresh Fruit Juices: Implication for Organophosphorus Pesticide Exposure and Risk Assessments”, ***J. Toxicol. Environ. Health. A.***, 68:209–227 (2005).

Lukaszewicz-Hussain, A., “Subchronic Intoxication With Chlorfenvinphos, an Organophosphate Insecticide, Affects Rat Brain Antioxidative Enzymes and Glutathione Level”, ***Food. Chem. Toxicol.***, 46:82–86 (2008).

Ma, T., Chambers, J.E., “Kinetic Parameters of Desulfuration and Dearilation of Parathion and Chlorpyrifos by Rat liver Microsomes”, ***Food Chem. Toxicol.***, 32 (8), 763-767 (1994).

Mates, J.M., “Effects of Antioxidant Enzymes in the Molecular Control of Reactive Oxygen Species Toxicology”, ***Toxicolgy***, 153:83-104 (2000).

Mehta, A., Verma, R.S., Srivastava, N., “Chlorpyrifos Induced Alterations in the Levels of Hydrogen Peroxide, Nitrate and Nitrite in rat Brain and Liver, ***Pestic. Biochem. Physiol.***, 94:55–59 (2009).

Middleton Jr., E., “The Flavonoids”, ***Trends Pharmacol. Sci.***, 5:335–338 (1984).

Milatovic, D., Gupta, R.C., Aschner, M., “Anticholinesterase Toxicity and Oxidative Stress”, ***Sci. World. J.***, 28:295-310 (2006).

Moghadamnia, A.A., Abdollahi, M., “An Epidemiological Study of Poisoning in Northern Islamic Republic of Iran” **East Mediterr. Health J.**, 8:1–6 (2002).

Morand, C., Crespy, V., Manach, C., Besson, C., Demigne, C., Remesey, C., “Plasma Metabolites of Quercetin and Their Antioxidant Properties”, **Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.**, 275:212-219 (1998).

Morgan, M.K., Sheldon, L.S., Croghan, C.W., Jones, P.A., Robertson, G.L., Chuang, J.C., Wilson, N.K., Lyu, C.W., “Exposures of Preschool Children to Chlorpyrifos and its Degradation Product 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in their Everyday Environment”, **J. Exp. Anal. Environ. Epidemiol.**, 15:297–309 (2005).

Moser, V.C., Padilla, S., “Age and Gender-related Differences in the Time-course of Behavioral and Biochemical Effects Produced by Oral Chlorpyrifos in Rats”, **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 149:107–119 (1998).

Murathanoğlu, O., “Histoloji”, **İstanbul Üniversitesi Yayınları**, İ.Ü Fen Fakültesi Basımevi, İstanbul, 206-210 (1996).

Muresan, V., “One axon, Many Kinesins: What's the Logic?”, **J. Neurocytol.**, 29:799–818 (2000).

Ncibi, S., Othman, B.M., Akacha, A., Krifi, M.N., Zourgui, L., “*Opuntia ficus indica* Extract Protects Against Chlorpyrifos-induced Damage on Mice Liver”, **Food Chem. Toxicol.**, 46:797-802 (2008).

Nolan, R.J., Dick, D.L., Freshour, N.L., Saunders, J.H., “Chlorpyrifos Pharmacokinetics in Human Phosphorothiolate”, **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 73:8-15 (1984).

Ogutcu, A., Suludere, Z., Kalender, Y., “Dichlorvos-induced Hepatotoxicity in Rats and the Protective Effect of Vitamins C and E”, **Environ. Toxicol. Pharmacol.**, 26:355-361 (2008).

Okamura, A., Kamijima, M., Shibata, E., Ohtani, K., Takagi, K., Ueyama, J., Watanabe, Y., Omura, M., Wang, H., Ichihara, G., Kondo, T., Nakajima, T., “A Comprehensive Evaluation of the Testicular Toxicity of Dichlorvos in Wistar Rats”, **Toxicology**, 213:129-137 (2005).

Oral, B., Guney, M., Demirin, H., Ozguner, M., Giray, S.G., Take, G., Mungan, T., Altuntas, I., “Endometrial damage and apoptosis in rats induced by dichlorvos and ameliorating effect of antioxidant vitamins E and C”, **Reprod. Toxicol.** 22:783-790 (2006).

Öncü, M., Gültekin, F., Karaoz, E., Altuntas, İ., Delibaş, N., “Klorprifos-Etil Tarafından Oluşturulan Oksidatif Hasarın Sıçan Karaciğerine Etkisi”, **T. Klin. Tıp Bilim.**, 22:50-55 (2002).

Pajoumand, A., Jalali, N., Abdollahi, M., Shadnia, S., "Survival Following Severe Aluminum Phosphide Poisoning", *J. Pharm. Pract. Res.*, 32:297–299 (2002).

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", *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.*, 10-(3):39-43 (2003).

Poet, T.S., Kousba, A.A., Wu, H., Timchalk, C., "In Vitro Rat Hepatic and Intestinal Metabolism of the Organophosphate Pesticides Chlorpyrifos and Diazinon", *Toxicol. Sci.*, 72:193-200 (2003).

Poet, T.S., Kosba, A.A., Dennison, S.L., Timchalk, C., "Physiologically Based Pharmacokinetic/ pharmacodynamic Model for the Organophosphorus Pesticide Diazinon", *Neurotoxicology*, 25:1013-1030 (2004).

Pohanish, R.P., "Sittig's Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens", *5. Edition, Volume 1:A-H*, William Andrew Yayinevi, (2008).

Polat, Ç., Tokyol, Ç., Kahraman, A., Sabuncuoğlu, B., Yılmaz, S., "The Effect of Desferrioxamine and Quercetin on Hepatic Ischemia-Reperfusion Induced Renal Disturbance", *PLEFA*, 74:379-388 (2006).

Pope, C.N., Chakraborti, T.K., Chapman, M.L., Farrar, J.D., Arthun, D., "Comparison of the in vivo Cholinesterase Inhibition in Neonatal and Adult Rats by Three Organophosphorothioate Insecticides", *Toxicology*, 68:51–61 (1991).

Pope, C.N., Liu, J., "Age-related Differences in Sensitivity to Organophosphorus Pesticides", *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 4:309–314 (1997).

Quandt, S.A., Arcury, T.A., Rao, P., Snively, B.M., Camann, D.E., Doran, A.M., Yau, A.Y., Hoppin, J.A., Jackson, D.S., "Agricultural and Residential Pesticides in Wipe Samples From Farmworker Family Residences in North Carolina and Virginia", *Environ. Health. Perspect.*, 112(3):382–7 (2004).

Rahman, R.M.A., Nair, S.M., Helps, S.C., Shaw, O.M., Sims, N.R., Rosengren, R.J., Appleton, I., "(-)-Epigallocatechin gallate as an Intervention for the Acute Treatment of Cerebral Ischemia", *Neurosci. Lett.*, 382:227-230 (2005).

Rai, D.K., Rai, P.K., Rizvi, S.I., Watal, G., Sharma, B., "Carbofuran-induced Toxicity in Rats: Protective Role of Vitamin C", *Exp. Toxicol. Pathol.*, 61:531-535 (2009).

Ranjbar, A., Pasalar, P., Abdollahi, M., "Induction of Oxidative Stress and Acetylcholinesterase Inhibition in Organophosphorous pesticide manufacturing workers", *Hum. Exp. Toxicol.* 21:179–182 (2002a).

Ranjbar, A., Pasalar, P., Sedighi, A., Abdollahi, M., "Induction of Oxidative stress in Paraquat Formaulating Workers", **Toxicol. Lett.**, 131:191-194 (2002b).

Rehner, T.A., Kolbo, J.R., Trump, R., Smith, C., Reid, D., "Depression Among Victims of south Mississippi's Methyl Parathion Diseaster", **Health. Social. Work.**, 25:33-40 (2000).

Roldan-Tapia, L., Nieto-Escamez, F.A., del Aguila, E.M., Laynez, F., Parron, T., Sanchez-Santed, F., "Neuropsychological Sequelae from Acute Poisoning and Long-term Exposure to Carbamate and Organophosphate Pesticides", **Neurotoxicol. Teratol.**, 28:694-703 (2006).

Roldan-Tapia, L., Parron, T., Sanchez-Santed, F., "Neuropsychological Effects of Long-term Exposure to Organophosphate Pesticides", **Neurotoxicol. Teratol.**, 27:259-266 (2005).

Saulsbury, M.D., Heyliger, S.O., Wang, K., Johnson, D.J., "Chlorpyrifos Induces Oxidative Stress in Oligodendrocyte Progenitor Cells", **Toxicology**, 259:1-9 (2009).

Savolainen, K., "Understanding the Toxic Action of Organophosphates. In: Krieger, R.I. (Ed.), . In: Handbook of Pesticide Toxicology", **Academic Press**, USA, 2:1013-1043 (2001).

Seeram, N. P., Henning, S. M., Niu, Y., Lee, R., Scheuller, H. S., Heber, D., "Catechin and Caffeine Content of Green Tea Dietary Supplements and Correlation With Antioxidant Capacity", **J. Agr. Food Chem.**, 54:1599-1603 (2006).

Serafini, M., Ghiselli, A., Ferro-Luzzi, A., "In vivo Antioxidant Effect of Green and Black Tea in Man", **Eur. J. Clin. Nutr.**, 50:28-32 (1996).

Silberberg, M., Morand, C., Manach, C., Scalbert, A., Remesy, C., "Co-administration of Quercetin and Catechin in Rats Aqlters Their Absorption But Not Their Metabolism", **Life Sci.**, 77:3156-3167 (2005).

Singh, S.K., Pandey, R.S., "Toxicity of Endosulfan on Kidney of Male Rats in Relation to Drug Metabolizing Enzymes and Microsomal Lipid Peroxidation", **Ind. J. Exp. Biol.**, 27:725-728 (1989).

Slotkin, T.A., "Guidelines for Developmental Neurotoxicity and Their Impact on Organophosphates Pesticides: A Personal View from an Academic Perspective", **Neurotoxicology** 25:631-640 (2004).

Slotkin, T.A., Seidler, F.J., Ryde, I.T., Yanai, J., "Developmental Neurotoxic Effects of Chlorpyrifos on Acetylcholine and Serotonin Pathways in Avian Model", **Nuerotoxicol. Teratol.**, 30:433-439 (2008).

Steenland, K., Jenkins, B., Ames, R.G., O'Malley, M., Chrislip, D., Russo, J., "Chronic Neurologic Sequelae of Acute Organophosphate Pesticide Poisoning", **Am. J. Public Health.**, 84:731–736 (1994).

Strobel, P., Allard, C., Perez-Acle, T., Calderon, R., Aldunate, R., "Myricetin, Quercetin and Catechin-Gallate Inhibit Glucose Uptake in Isolated Rat Adipocytes", **Biochem. J.**, 386:471-478 (2005).

Takizawa, S., Fukuyama, N., Hirabayashi, H., Kohara, S., Kazahari, S., Shinohara, Y., Nakazawa, H., "Quercetin, a Natural Flavonoid, Attenuates Vascular Formation in the Optic Tract in Rat Chronic Cerebral Hypoperfusion Model", **Brain Res.**, 980:156-160 (2003).

Tellingen, O.V., "The Importance of Drug-transporting P-glycoproteins in Toxicology", **Toxicol. Lett.**, 120:31-41 (2001).

Timchalk, C., Poet, T.S., Kausba, A.A., "Age-Dependent Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Response in Prewearing Rats Following Oral Exposure to the Organophosphorus Insecticide Chlorpyrifos", **Toxicology**, 220:13-25 (2006).

Timchalk, C., Busby, A., Campbell, J.A., Needham, L.L., Barr, D.B., "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).

Timchalk, C., Poet, T.S., "Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Model to Determine Dosimetry and Cholinesterase Inhibition for a Binary Mixture of Chlorpyrifos and Diazinon", **NeuroToxicology**, 29:428-443 (2008).

US. EPA., "Health and Environmental Effects Profile for Dichlorvos", **U.S. Environmental Protection Agency**, 11-15 (2000).

Uzun, F.G., Kalender, S., Durak, D., Demir, F., Kalender, Y., "Malathion Induced Testicular Toxicity in Male Rats and Protective Effect of Vitamins C and E", **Food Chem. Toxicol.**, 47:1903-1908 (2009).

Uzunhisarcikli, M., Kalender, Y., Dirican, K., Kalender, S., Ogutcu, A., Buyukkomurcu, F., "Acute, Subacute and Subchronic Administration of Methyl Prathion-Induced Testicular Damage in Male Rats and Protective Role of Vitamins C and E", **Pestic. Biochem. Physiol.**, 87:115-122 (2007).

Verma, R.S., Mehta, A., Srivastava, N., "In Vivo Chlorpyrifos Induced Oxidative Stress: Attenuation by Antioxidant Vitamins", **Pestic. Biochem. Physiol.**, 88:191-196 (2007)

Vidyasagar, J., Karunakar, N., Reddy, M.S., Rajnarayana, K., Surender, T., Krishna, D.R., "Oxidative Stress and Antioxidant Status in Acute Organophosphorous Insecticide Poisoning", **Indian J. Pharmac.**, 36:76–79 (2004).

Vural, N., Toksikoloji, *Ankara Üniv. Eczacılık Fakültesi Yayınları*, 73:659 Ankara (2005).

Wacher, V. J., Salphati, L., Benet, L. Z. “Active Secretion and Enterocytic Drug Metabolism Barriers to Drug Absorption”, *Adv. Drug Delivery Rev.* 46:89–102 (2001).

WHO, “Report on Healt Hazards of the Human Environment”, Geneva, 205-210 (1972).

WHO, “Methyl Parathion In Environmental Health Criteria”, 145: *IPCS*, Geneva (1993).

WHO, “Guidelines for Poison Control, Geneva: WHO in collaboration with UNEP and ILO”, pp. 3–10 (1997).

WHO, “Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 1998–1999”, Geneva, World Health Organization, *International Programme on Chemical Safety* (WHO/PCS/98.21/Rev. 1), 100-105(1999).

WHO, “Chlorpyrifos in Drinking Water”, Background Document for Development of WHO. Guidelines for Drinking-water Quality”, WHO/SDE/WSH/03.04/87 (2004).

Wier, R.J., “Organic Phosphates, Patty’s Industrial Hygiene and Toxicology”, *4th ed*, New York, Iia, 711-53 (1993).

Williams, P.L., James, R.C., Roberts, S.M., “Principles of Toxicology: Environmental and Industrial Applications”, *2nd Ed., John Wiley & Sons, Inc.*, ISBN 0-471-29321-0 (2000).

Won, Y.K., Liu, J., Oliver. Jr, K., Zheng, Q., Pope, C.N., “Age-Related Effects of Chlorpyrifos on Acetylcholine Release in Rat Brain”, *Neurotoxicology*, 22:39-48 (2001).

Yavuz, T., Altuntaş, I., Delibaş, N., Yıldırım, B., Candır, O., Cora, A., Karahan, N., İbrişim, E., Kutsal, A., “Cardiototoxicity in Rat Induced by Methidathion and Ameliorating Effect of Vitamins E and C”, *Hum. Exp. Toxicol.*, 23:323-329 (2004).

Yavuz, T., Altuntaş, I., Delibaş, N., Yıldırım, B., Candır, O., Cora, A., Karahan, N., İbrişim, E., Kutsal, A., “Wascular Wall Damage in Rats Induced by Organophosphorus Insecticide Methidathion”, *Toxicol. Lett.*, 155(1):59-64 (2005).

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”, *Exp. Toxicol. Pathol.*, 59:415-423 (2008).

Zendzian, R.P., “Pesticide Residue on/in the Washed Skin and Its Potential Contribution to Dermal Toxicity”, **J. Appl. Toxicol.**, 23:121-136 (2003).

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

Zhang, Y., Benet, L. Z., “The Gut as a Barrier to Drug Absorption Combined Role of Cytochrome PCYP 3A and p-glycoprotein”, **Clin. Pharmacokinet.**, 40:159–168 (2001).

Zhang, Y., Xiao, Z., Chen, F., Ge, Y., Wu, J., Hu, X., “Degradation Behavior and Products of Malathion and Chlorpyrifos Spiked in Apple juice by Treatment”, **Ultrason. Sonochem.**, 17:72-77 (2010).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ÖZMEN Feriha
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 11.09.1985 Burdur/Karamanlı
Medeni hali : Bekar
Telefon : 0 (312) 212 38 75
e-mail : ferihaozmen@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi /Biyoloji Bölümü	2010
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Biyoloji Bölümü	2008
Lise	H.M.M. Bileydi A.L	2004

Yabancı dil

İngilizce

Hobiler

Yüzmek, kitap okumak, uzun yürüyüşler yapmak