

**RATLARDA KLORPRİFOS’UN NEFROTOKSİK ETKİSİ VE
KUERSETİN VE KATEŞİN’İN KORUYUCU ROLÜ**

Filiz DEMİR

**DOKTORA TEZİ
BİYOLOJİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HAZİRAN 2012
ANKARA**

Filiz DEMİR tarafından hazırlanan “RATLARDA KLORPRİFOS’UN NEFROTOKSİK ETKİSİ VE KUERSETİN VE KATEŞİN’İN KORUYUCU ROLÜ” adlı bu tezin doktora tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Yusuf KALENDER

Tez Danışmanı, Biyoloji Anabilim Dalı

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

Prof. Dr. Zekiye SULUDERE

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Yusuf KALENDER

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Nesrin ÖZSOY

Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. E. Arzu KOÇKAYA

Tıbbi Lab. Programı, Gazi Üniversitesi

Tarih: 15/06/2012

Bu tez ile G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Doktora 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 bana ait olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Filiz DEMİR

RATLARDA KLORPRİFOS'UN NEFROTOKSİK ETKİSİ VE KUERSETİN VE KATEŞİN'İN KORUYUCU ROLÜ

(Doktora Tezi)

Filiz DEMİR

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Haziran 2012

ÖZET

Klorprifos tarım ve halk sağlığı uygulamalarında geniş bir şekilde kullanılan organofosfatlı bir insektisittir. Klorprifos, hedef organizmalar dışında hedef olmayan organizmalarda da toksik etkiye neden olmaktadır. Kuersetin ve kateşin insan diyetinde yaygın olarak bulunan flavonoidlerdir. Bu tez çalışmasında, kateşin (20 mg/kg gün), kuersetin (20 mg/kg gün), klorprifos (5,4 mg/kg gün), kateşin+klorprifos, kuersetin+klorprifos 28 gün boyunca olgun erkek Wistar ratlara gavaj yoluyla verilmiştir. Uygulamadan sonra ratların vücut ve böbrek ağırlıkları, antioksidan enzim aktiviteleri [süperoksid dizmutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon-S-transferaz (GST)], lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) miktarı, böbrek fonksiyonunun göstergesi olan serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarları ve ışık mikroskopuyla böbrek dokularında meydana gelen histopatolojik değişiklikler kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. 4. haftanın sonunda kontrol grubu, kateşin uygulanan grup ve kuersetin uygulanan gruplar arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulanan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vücut ağırlığı artışında, net ve nisbi böbrek ağırlıklarında, GPx ve GST enzim aktivitelerinde azalma gözlenirken, MDA miktarında, SOD ve CAT enzim aktivitelerinde ve üre, ürik asit ve kreatinin miktarlarında artış olduğu gözlenmiştir. Kateşin+klorprifos ve

kuersetin+klorprifos uygulanan gruplar klorprifos uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ise uygulanan flavonoidlerin araştırılan parametreler üzerine koruyucu etkilerinin olduğu gözlenmiştir. Deneyin sonunda klorprifos uygulanan ratların böbrek dokularında glomerular atrofi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve tübüler dejenerasyon gibi çeşitli histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. Kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulanan ratların böbrek dokularında ise orta dereceli histopatolojik değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak klorprifos'un ratların böbrek dokuları üzerine nefrotoksik etki oluşturduğu, kateşin ve kuersetinin klorprifosun neden olduğu nefrotoksisiteyi azalttığı gözlenmiştir.

Bilim Kodu : 203.1.057

Anahtar Kelimeler : Nefrotoksisite, klorprifos, kateşin, kuersetin, histopatoloji, oksidatif stres

Sayfa Adedi : 107

Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

**CHLORPYRIFOS INDUCED NEPHROTOXICITY IN RATS AND
PROTECTIVE ROLE OF QUERCETIN AND CATECHIN**

(Ph. D. Thesis)

Filiz DEMİR

**GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

June 2012

ABSTRACT

Chlorpyrifos is organophosphorus insecticide, widely used in agriculture and public health. Chlorpyrifos causes toxic effects in the non-target organisms, except the target organisms. Quercetin and catechin are the most common flavonoids in human diet. In the present study, catechin (20 mg/kg day), quercetin (20 mg/kg day), chlorpyrifos (5,4 mg/kg day), catechin+chlorpyrifos, quercetin+chlorpyrifos were given to mature male Wistar rats through gavage. At the end of 4th week, body and kidney weights of rats, antioxidant enzyme activities [superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) and glutathione-S-transferase (GST)], malondialdehyde (MDA) levels, the end product of lipid peroxidation, serum urea, uric acid and creatinin levels, indicator of kidney function, and histopathological changes of kidney using light microscope were investigated compared to control group. No significant differences were observed between control, catechin treated and quercetin treated groups. When the chlorpyrifos, catechin+chlorpyrifos and quercetin+chlorpyrifos treated groups were compared to the control group, in the body weight gain, absolute kidney weights, relative kidney weights, GPx and GST activities were decreased while in the MDA levels, SOD and CAT activities and serum urea, uric acid and creatinin levels were increased. In catechin+chlorpyrifos and quercetin+chlorpyrifos treated groups, we observed the protective effects of catechin and quercetin on examining parameters. While

histopathological changes such as glomerular atrophy, inflammatory cell infiltration and tubular degeneration were observed in the chlorpyrifos treated rats, less histopathological changes were observed in catechin+chlorpyrifos and quercetin+chlorpyrifos treated groups. As a result, chlorpyrifos causes nephrotoxicity and catechin and quercetin alleviated this toxicity.

Science Code : 203.1.057

Key Words : Nephrotoxicity, chlorpyrifos, catechin, quercetin, histopathology, oxidative stress

Page Number : 107

Adwiser : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli bilgi ve önerileriyle beni yönlendiren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmalarım sırasında değerli bilgileri ve destekleri ile bana yardımcı olan Tez İzleme Komitesi'nden hocalarım Sayın Prof. Dr. Zekiye SULUDERE'ye (Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi) ve Sayın Prof. Dr. Nesrin ÖZSOY'a (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi) çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana destek olan ve beni bugünlere getiren aileme sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını maddi olarak destekleyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi Birimi'ne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
RESİMLERİN LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	2
3. MATERYAL VE YÖNTEM	47
3.1. Hayvanlar	47
3.2. Kimyasallar	47
3.3. Hayvanlara Uygulama Planı	47
3.3.1. Kontrol grubu	48
3.3.2. Kateşin uygulanan grup	48
3.3.3. Kuersetin uygulanan grup	48
3.3.4. Klorprifos uygulanan grup	48
3.3.5. Kateşin + klorprifos uygulanan grup	49
3.3.6. Kuersetin + klorprifos uygulanan grup	49
3.4. Vücut ve Böbrek Ağırlıklarının Ölçülmesi	49
3.5. Malondialdehit Miktarının ve Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi	50

	Sayfa
3.5.1. Malondialdehit miktarının belirlenmesi.....	50
3.5.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi	50
3.6. Serum Böbrek Fonksiyon Testlerinin Belirlenmesi.....	51
3.7. Işık Mikroskobu İncelemeleri.....	52
3.8. İstatistiksel Analizler.....	52
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	53
4.1. Vücut ve Böbrek Ağırlıklarının Değerlendirilmesi	53
4.2. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi	54
4.3. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	55
4.3.1. SOD enzim aktivitesinin değerlendirilmesi	55
4.3.2. CAT enzim aktivitesinin değerlendirilmesi	56
4.3.3. GPx enzim aktivitesinin değerlendirilmesi	57
4.3.4. GST enzim aktivitesinin değerlendirilmesi	58
4.4. Serum Böbrek Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi.....	59
4.4.1. Serum üre miktarı	59
4.4.2. Serum ürik asit miktarı	60
4.4.3. Serum kreatinin miktarı	61
4.5. Histopatolojik Değerlendirme.....	62
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
KAYNAKLAR.....	82
ÖZGEÇMİŞ.....	107

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Hayvanlara uygulama planı	47
Çizelge 4.1. Kontrol grubu ile uygulamalı grupların vücut ağırlıkları ve böbrek ağırlıklarının karşılaştırılması	54
Çizelge 5.2. Böbrek dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi	69

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1: Klorprifosun moleküler yapısı.....	5
Şekil 2.2: Kateşin'in moleküler yapısı.....	40
Şekil 2.3: Kuersetin'in moleküler yapısı.....	43
Şekil 4.1. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların MDA seviyeleri.	55
Şekil 4.2. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların SOD enzim aktiviteleri.	56
Şekil 4.3. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların CAT enzim aktiviteleri.	57
Şekil 4.4. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların GPx enzim aktiviteleri.	58
Şekil 4.5. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların GST enzim aktiviteleri.....	59
Şekil 4.6. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların serum üre miktarı.	60
Şekil 4.7. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların serum ürik asit miktarı.	61
Şekil 4.8. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların serum kreatinin miktarı.....	62

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 4.1: Kontrol grubu ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı	63
Resim 4.2: Kateşin uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı.....	63
Resim 4.3: Kuersetin uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı.	64
Resim 4.4: Klorprifos uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı.	64
Resim 4.5: Klorprifos uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı.	65
Resim 4.6: Klorprifos uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı	65
Resim 4.7: Klorprifos uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı	66
Resim 4.8: Klorprifos uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı	66
Resim 4.9: Klorprifos uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı	67
Resim 4.10: Klorprifos+kateşin uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı	67
Resim 4.11: Klorprifos+kateşin uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı	68
Resim 4.12: Klorprifos+kuersetin uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı	68
Resim 4.13: Klorprifos+kuersetin uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Kısaltmalar	Açıklama
AChE	Asetilkolin esteraz
BUN	Kan üre nitrojen
CAT	Katalaz
GPx	Glutatyon peroksidaz
GR	Glutatyon redüktaz
GSH	Glutatyon
GSSG	Glutatyon disülfid bağı
GST	Glutatyon-S-transferaz
H₂O₂	Hidrojen peroksit
MDA	Malondialdehit
O₂^{•-}	Süperoksit anyonu
OH[•]	Hidroksil radikali
OP	Organofosfatlı pestisitler
RNS	Reaktif nitrojen türleri
ROS	Reaktif oksijen türleri
SOD	Süperoksid dizmutaz
TBARS	Tiyobarbütirik asit reaktif maddeleri

1. GİRİŞ

Kimyasal endüstrinin hızla gelişimi sonucunda gerek günlük yaşantımızda, gerekse tarımda ve endüstride birçok kimyasal madde kullanılmaktadır. Bu kimyasal maddeler, bugünkü çağdaş yaşamın vazgeçilmez sonucudur. Zamanımızda bilinen kimyasal maddelerin sayısının 5 milyonu aştığı ve bunların da yaklaşık 70.000'inin kullanılmak üzere piyasaya sürüldüğü bilinmektedir. Kullanım amaçlarına göre bu maddelerle ilgili sayılar değişiklik göstermektedir. Kullanımda olan bu kimyasal maddelerin yaklaşık olarak 2500'ünü plastik endüstrisinde kullanılan yardımcı maddeler (antioksidanlar, antistatikler, plastifiyanlar, stabilizatörler ve UV absorbanları), 1500'ünü pestisit aktif maddeleri, 4000'ini ilaç aktif maddeleri, 2500'ünü besin katkı maddeleri ve 3000'ini kozmetikler oluşturmaktadır.

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 ve biyolojik savaş maddelerine pestisit denir.

Klorprifos evlerde ve tarım uygulamalarında sıklıkla kullanılan organofosfatlı bir pestisittir. Flavonoidler doğada yaygın olarak bulunan bitkisel kaynaklı düşük molekül ağırlıklı fenolik bileşiklerdir ve antioksidan özelliğe sahip oldukları bilinmektedir.

Bu tezin amacı organofosfatlı bir insektisit olan klorprifosun ratların böbrek dokusunda sebep olabileceği histopatolojik değişiklikleri incelemek, vücut ve böbrek organ ağırlıklarındaki değişiklikleri gözlemlemek, SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktivitelerindeki ve MDA seviyesindeki farklılıkları belirlemek, böbrek fonksiyonunun göstergeleri olan serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarını tespit etmektir. Bununla birlikte klorprifosun neden olabileceği nefrotoksisite üzerine bitkisel flavonoidler olan kateşin ve kuersetinin koruyucu rolünü araştırmaktır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Pestisitler kullanımları ile gerek halk sağlığı ve gerekse açlıkla savaşta besinlerin korunması bakımından ekonomik faydalar sağlamaktadırlar. Diğer taraftan geniş bir alanda bıraktıkları kalıntılarla su, toprak, hava ve besin kirlenmelerine neden olarak, ekolojik sistemin dengesini bozmaktadırlar. Ayrıca bazıları selektif olarak kullanılan hayvan türleri için toksik olurken bir kısmı da insanlar ve diğer memeli hayvanlara zarar verirler [Vural, 2005].

Ekonomik zehirler sınıfına giren pestisitler kullanım yerlerine göre altı gruba ayrılır [Vural, 2005];

- a) İnsektisitler (Böceklerle karşı)
- b) Herbisitler (Yabancı otlara karşı)
- c) Fungisitler (Mantarlara karşı)
- d) Molusisitler (Yumuşakçalara karşı)
- e) Rodentisitler (Kemiricilere karşı)
- f) Akarisitler (Uyuz böceklerine karşı) [Vural, 2005]

Pestisitler kullanımları ile gerek halk sağlığı ve gerekse açlıkla savaşta besinlerin korunması bakımından ekonomik faydalar sağlamaktadırlar. Diğer taraftan geniş bir alanda bıraktıkları kalıntılarla su, toprak, hava ve besin kirlenmelerine neden olarak, ekolojik sistemin dengesini bozmaktadırlar. Ayrıca bazıları selektif olarak kullanılan hayvan türleri için toksik olurken bir kısmı da insanlar ve diğer memeli hayvanlara zarar verirler [Vural, 2005].

Organofosfatlı bileşikler tarım zararlılarının ve hastalık yapıcı vektörlerin kontrolünde yaygın olarak kullanılan bir pestisit grubudur. Çevrede ve hayvansal dokularda nispeten kısa yarılanma ömürlerine rağmen bazı organofosfatlı pestisitlerin (OP) hedef olmayan organizmalarda akut toksisiteye sebep olduğu bilinmektedir [Maitra ve Mitra, 2008]. OP'lerin toprakta, sucul organizmalarda, sebzelerde, tohumlarda ve diğer yiyecek ürünlerinde kalıntıları tespit edilmiştir

[Possamai ve ark., 2007; Uzun ve ark., 2009]. Yüksek insektisidal aktiviteleri, düşük çevresel kararlılıkları ve orta derecede toksik olmalarından dolayı OP'ler çok kullanılan insektisitlerdir [Tripathi ve Srivastav, 2010b].

Halk sağlığı ve tarım uygulamalarında organofosfatlı pestisitlerin geniş bir şekilde kullanımı önemli bir sağlık riski oluşturan çevresel kirlenmeye neden olduğundan dolayı insanların akut ya da kronik zehirlenmelerine sebep olmaktadır [Lasram ve ark., 2008; 2009]. Dünya sağlık örgütünden elde edilen bilgilere göre her yıl 3 milyondan fazla insan organofosfat zehirlenmesine maruz kalmakta ve bunların yaklaşık 220 000'i ölümle sonuçlanmaktadır [Kayouka ve ark., 2009]. Organofosfatlı bileşiklere maruziyet çoğunlukla tarım zararlılarının kontrolü için insektisitleri kullanan tarım işçilerinde görülmektedir [Ambali ve ark., 2007]. Pestisitlerin oldukça fazla kullanımı çok yavaş bir şekilde biyodegradasyona uğradıkları için ciddi çevresel problemlere sebep olabilir [Mehta ve ark., 2009].

OP bileşikler hem suda hem de lipitte çözülür. Bazı OP bileşikler suda oldukça iyi çözülür ve bu nedenle akuatik sistemlere kolayca kontamine olabilir. Bu yüzden de akuatik flora ve faunanın maruziyet riski artar. Pek çok OP bileşik ise lipitte iyi çözünür ve deri, oral membran, konjunktivite, gastrointestinal ve solunum sistemlerinden iyi absorbe olurlar [Cemek ve ark., 2010a].

Lipofilik olduklarından dolayı pestisitlerin çoğunun organizmalarda lipid bakımından zengin biyomembranlar ile etkileşime geçtiği ve pek çok iç organın fosfolipit tabakasında düzensizliğe neden olduğu bilinmektedir [Mahjoubi-Samet ve ark., 2008; Mehta ve ark., 2009; Uzun ve ark., 2009].

Kolinesteraz inhibisyonu böcekleri öldüren organofosfatlı insektisitlerin en yaygın mekanizmasıdır. Ayrıca bu mekanizma insanlarda organofosfatlı zehirlenmenin en önemli göstergelerinden biridir. Organofosfatlar nispeten hızlı bir şekilde hidrolize olur ve bu nedenle birikme ve ekolojik etkileri azdır ancak akut toksik etkilere sahip olduklarından insanlarda ve ev hayvanlarında ölümlere neden olurlar [Bosco ve ark., 1997].

Asetilkolin esteraz (AChE) nörotransmitter asetilkolini, kolin ve asetik asite yıkar. Asetilkolin merkezi ve periferel sinir sisteminde nöromuskular kavşaklarda ve kırmızı kan hücrelerinde bulunur [Cemek ve ark., 2010b].

OP'lerin hedef dokularda asetilkolinesterazı ve pseudokolinesterazı inhibe ettiği bilinmektedir [Uzun ve ark., 2009; Kalender ve ark., 2010]. OP'ler asetilkolinesteraz gibi bazı esteraz enzimlerinin spesifik rezidülerine bağlanarak reaksiyon gösterirler [Lasram ve ark., 2009]. OP'ler tarafından asetilkolin esterazın inhibisyonu kolinerjik sinapslarda asetilkolinin birikmesine sebep olur. Bu da kolinerjik sendrom olarak adlandırılan muskarinik ve nikotinik reseptörlerin aşırı uyarılmasına neden olur [Giordano ve ark., 2007; Kalender ve ark., 2010].

AChE inhibisyonuna ek olarak OP'lerin karboksil esteraz ve A-esterazlar gibi diğer esterazlarla da etkileşime geçip kolinerjik toksisiteye neden oldukları bilinmektedir [Karanth ve Pope, 2000].

Karbamatlı bir pestisit olan karbofuran ile yapılan bir çalışmada diři ve erkek ratlara farklı dozlarda karbofuran verilmiş ve eritrosit, serum ve beyin kolinesteraz aktiviterinde doza bağlı olarak bir azalma olduğu gözlenmiştir [Brkić ve ark., 2008].

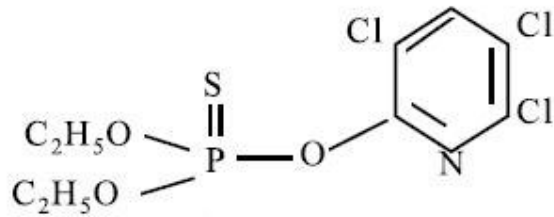
Yapılan bir çalışmada ratlara oral yoldan organofosfatlı bir pestisit olan diazinon verilmiş ve plazma kolin esteraz aktivitesinde azalma olduğu gözlenmiştir [Amirkabirian ve ark., 2007].

Basiri ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada erkek Wistar ratlara 28 gün boyunca organofosfatlı bir pestisit olan malathion uygulamışlar ve eritrosit AChE aktivitesinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir [Basiri ve ark., 2007].

Yapılan bir çalışmada Sprague Dawley ırkı ratlara 65 gün boyunca oral olarak klorprifos-metil, diazinon ve profenofos ayrı ayrı uygulanmış ve tüm pestisit uygulamalarında serum AChE aktivitesinde azalma gözlenmiştir [Zidan, 2009].

Yapılan bir başka çalışmada ise erkek ratlara diazinon ve klorprifosun oral uygulamasının beyin, plazma ve eritrosit kolin esteraz aktivitesinde doza bağlı olarak azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir [Timchalk ve ark., 2005].

Klorprifos [*O,O*-dietil-*O*-(3,5,6-trikloro-2-piridil) fosforotiyonat] tarım ve halk sağlığı uygulamalarında geniş bir şekilde kullanılan organofosfatlı bir insektisittir [Mansour ve Mossa, 2009] ve memeliler tarafından hızlı bir şekilde absorbe ve metabolize edilir [Zayed ve ark., 2003]. Klorprifos orta dereceli tehlikeli madde olarak sınıflandırılır ve WHO tarafından II. sınıf insektisit olarak gruplandırılmıştır [WHO, 1997]. Son yıllarda US EPA (United States Environmental Protection Agency) çocuklar ve bebeklerin sağlığını tehdit ettiğinden dolayı klorprifos'un gelecekteki kullanımı konusunda sıkı önlemler almaktadır [USEPA, 2000]. Klorprifos'un erkek ratlarda oral LD₅₀ değerinin 135 mg/kg olduğu bildirilmiştir [Goel ve ark., 2007].



Şekil 2.1. Klorprifosun moleküler yapısı [Timchalk ve ark., 2002]

Diğer OP'ler gibi klorprifos'un da toksisite mekanizması sinir uçlarında asetilkolin nörotransmitterinin birikimiyle sonuçlanan asetilkolin esteraz enziminin inhibisyonudur. Çevresel ve merkezi sinir sistemindeki muskarinik ve nikotinik kolinerjik sinapslar OP maruziyeti ile uyarılır ve bu uyarım OP ile zehirlenen hayvanlarda gözlemlenen pek çok anormal otonomik etkilerden sorumludur [Çetin ve ark., 2007].

Klorprifosun kan-beyin bariyerini geçebilen lipofilik organofosfatlı bir insektisit olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kolinerjik sinapslarda asetilkolin esterazın inhibisyonuna neden olur [Jortner, 2008].

Klorprifosun ayrıca kaskat sinyalizasyonunda görevli olan adenilat siklaza aktivasyonunu ve yeniden aktivasyonunu (reaktivasyon) değiştirerek hücre gelişimini etkileyebileceği rapor edilmiştir [Oncu ve ark., 2002].

Bunun yanı sıra genç ratlara oral yoldan verildiğinde cinsiyete bağlı olarak davranışsal anormallikler ve biyokimyasal toksisite gösterdiği bilinmektedir [Zayed ve ark., 2003].

Yapılan pek çok çalışmalarda klorprifosun eritrosit, plazma, beyin, karaciğer gibi çeşitli dokularda asetil kolinesteraz ve pseudokolinesteraz aktivitelerini düşürdüğü rapor edilmiştir [Yano ve ark., 2000; Zayed ve ark., 2003; Jortner, 2008].

Mehta ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada erkek ratlara intramuskular olarak farklı dozlarda klorprifos uygulamışlar ve farklı beyin bölgelerinde asetilkolin esteraz aktivitesinde azalma olduğunu bildirmişlerdir [Mehta ve ark., 2005].

Yapılan başka bir çalışmada erkek Wistar ratlara 28 gün boyunca klorprifos, diazinon ve malatiyondan oluşan bir pestisit karışımı uygulanmış ve serum kolinesteraz aktivitesinde azalma olduğu gözlenmiştir [Mossa ve ark., 2011].

Asetilkolin esteraz inhibisyonuna ek olarak organofosfatlı pestisitlerin deney hayvanlarında karaciğer [Yousef ve ark., 2006; Ogutcu ve ark., 2008; Rezg ve ark., 2008; Kalender ve ark., 2010], pankreas [Hagar ve Fahmy, 2002; Yürümez ve ark., 2007], akciğer [Celik ve Suzek, 2008; Rady, 2009], immün sistem [Handy ve ark., 2002], üreme sistemi [Uzunhisarcikli ve ark., 2007; Sarabia ve ark., 2009; Uzun ve ark., 2009], üriner sistem [Sivapiriya ve ark., 2006; Kalender ve ark., 2007; Mahjoubi-Samet ve ark., 2008], hematolojik sistem [Garg ve ark., 2004] ve sinir

sistemi [Fortunato ve ark., 2006a,b] gibi pek çok organ ve sistemi etkilediği bilinmektedir.

Asetilkolin esteraz enziminin inhibisyonu organofosfat zehirlenmesinde görülen ana mekanizma olsa da yapılan son çalışmalar diğer mekanizmaların da görülebileceğini göstermiştir. Hem akut hem kronik organofosfat zehirlenmesinde görülen mekanizmalardan biri oksidatif stresdir [Ambali ve ark., 2007].

Pek çok ksenobiyotiğin toksisitesi sadece kendileri toksik olmayan aynı zamanda pek çok hastalığın patofizyolojisinde de görülen serbest radikallerin üretimi ile ilişkilidir. Vücutta serbest oksijen radikali üretimi ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik oksidatif stres olarak adlandırılır ve bu durum önemli sağlık sorunlarına neden olur [Mansour ve Mossa, 2009]. Oksidatif hasar öncelikle reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimiyle görülür [Özyurt ve ark., 2004] ve ROS hedef dokularda hücresel protein, lipid ve DNA ile reaksiyona girerek hücre fonksiyonlarında değişiklikler oluşturmaktadır [Karaoz ve ark., 2002]. Oluşan hasar intrasellüler kalsiyum ya da intrasellüler pH da değişiklik oluşturarak hücre fonksiyonunu değiştirebilir ve hücreyi sonunda ölüme götürebilir [Aly ve ark., 2010]. Oksidatif stresin romatoid artrit, kanser, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler problemler, diyabet ve yaşlanma ile ilişkili olduğu bilinmektedir [Nishioka ve ark., 2006].

Serbest radikaller, eşlenmemiş bir elektronu bulunan reaktif moleküllerdir. Serbest radikaller insan vücudunda ya nörotransmisyon ve inflamatuvar reaksiyonları içeren hayati önem taşıyan süreçlerdeki temel aracılar olarak ya da mevcut süreçlerde rolü olmayan yan ürünler olarak oluşmaktadır [Boots ve ark., 2008]. Serbest radikallerden bazıları çeşitli doku bileşikleriyle reaksiyona girerler ve sonuçta hücresel fonksiyon bozukluklarına neden olurlar [Mansour ve Mossa, 2009].

Serbest radikallerin ana kaynağı moleküler oksijendir. Moleküler oksijenin univalent redüksiyonu süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri ($OH^{\bullet}$) gibi reaktif oksijen türleri ile sonuçlanır [Erden İnal ve ark., 2001].

Hidrojen peroksit, süperoksid anyonu ve hidroksil radikali gibi ROS'leri pek çok hücrel reaksiyonda ve lipooksijenazlar, peroksidazlar ve dehidrojenazlar gibi enzimler tarafından üretilirler [Possamai ve ark., 2007]. Reaktif oksijen türlerinin ksantin oksidaz sistemi, aktif nötrofiller, mitokondrinin elektron taşıma zinciri ve araşidonik asit metabolizması gibi çeşitli kaynaklardan türediği bilinmektedir [Gawish ve Elhalwagy, 2009].

Hidroksil radikalleri ($\text{OH}^\bullet$), süperoksit anyonları ($\text{O}_2^{\bullet-}$) ve hidrojen peroksiti (H_2O_2) içeren az miktardaki ROS, aerobik organizmalarda hem eksternal hem de internal uyarıma cevap olarak sürekli olarak üretilir. Az miktardaki ROS, hücre farklılaşması ve hücre ilerlemesinde ya da büyümenin önlenmesindeki hücre içi haberleşmede, apoptoziste, immünite ve mikroorganizmalara karşı savunma gibi pek çok biyolojik işlemde gereklidir. Ancak fazla miktarda ROS ya da bunların atılımında veya yıkımındaki yetersizlik metabolik bozukluklara ve biyolojik moleküllerde hasara neden olan oksidatif strese neden olur [Matés ve ark., 1999].

ROS normal oksidatif metabolizmanın bir parçasıdır fakat aşırı derecede üretildiği zaman lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve enzim inaktivasyonu gibi doku hasarına sebep olabilir [Dal-Pizzol ve ark., 2001; Possamai ve ark., 2007]. Ayrıca oksidatif stres ksenobiyotik maruziyeti ve farklı çevresel kontaminasyonlarla ilişkili bir süreçtir. Bu gibi durumlarda membran lipidlerinin peroksidasyonu doku hasarında kaçınılmaz süreçlerden biri olarak görülür ve antioksidan savunmaları zayıflatabilir [Torres ve ark. 2004; Possamai ve ark., 2007]. ROS ayrıca kardiyovasküler, pulmoner ve otoimmün hastalıklar, kalıtsal metabolik hastalıklar, kanser ve yaşlanma gibi önemli patolojilerle de ilişkilidir [Possamai ve ark., 2007].

Serbest radikaller tarafından hasara uğrayan ana hücrel bileşikler lipidler (hücre membranında doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu), proteinler (denatürasyon), karbohidratlar ve nükleik asitlerdir. Oksidatif strese neden olan hipoksinin sonuçları doku ya da hücrelerin anoksiye toleransına, membran özelliklerine, endojen antioksidan içeriğine ve antioksidan sistemin hasarı azaltma kabiliyetine bağlıdır [Elhalwagy ve ark., 2008].

Serbest radikaller insan vücudunda sadece oksidasyon reaksiyonlarında oluşmaz aynı zamanda organofosfatlı pestisitlere maruziyet sonucunda da oluşur [Thongchui ve ark., 2010].

Pestisitlerin serbest radikal oluşturarak ve serbest radikalleri temizleyen enzim aktivitelerinin seviyelerini değiştirerek oksidatif stres oluşturduğu bilinmektedir [Zama ve ark., 2007]. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda OP'lerin reaktif oksijen türleri oluşturarak oksidatif stres oluşturduğu rapor edilmiştir. Bazı hastalıkların patojenitesinde görülen oksidatif stres OP'lere akut, kronik ve gelişimsel maruziyette tanımlanmıştır [Giordano ve ark., 2007].

Daha önce yapılan çalışmalarda OP toksisitesinin ROS ve reaktif nitrojen türleri (RNS) üretimi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [Saulsbury ve ark., 2009]. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada klorprifos ratlara 20, 50 ve 100 mg/kg dozlarında intramuskular olarak uygulanmış ve beyin ve karaciğer dokularında doza bağlı olarak H_2O_2 , nitrat (NO_3^-) ve nitrit (NO_2^-) gibi reaktif oksijen ve nitrojen türlerini artırdığı bildirilmiştir [Mehta ve ark., 2009].

Yapılan bir çalışmada OP'lere maruz kalan tarım işçilerinin ürünlerinde okside edilmiş DNA bazlarının kontrollerle karşılaştırıldığında sekiz kat daha fazla olduğu ve serum malondialdehit seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir [Muniz ve ark., 2008].

Sitokrom p450 sistemi vasıtasıyla organofosfatların metabolizmasının sonucu olarak ROS üretilir. Sitokrom p450 sistemi monooksijenazlardan oluşmaktadır ve moleküler oksijenin bir atomunun elektron transferi yoluyla organofosfatlara ekleyerek oksidasyonu katalizler. Bu reaksiyonda ROS'leri üretilir [Łukaszewicz-Hussain, 2010].

Sitokrom p450 enzim sisteminin ana rol oynadığı çoklu-fonksiyon gösteren oksidazlar olarak adlandırılan mikrozomal enzim sistemi vasıtasıyla thion olarak adlandırılan $P=S$ bağı içeren OP insektisitler okson olarak adlandırılan $P=O$ bağına çevrilir [Giri

ve ark., 2002; Possamai ve ark., 2007]. Oksonlar OP'lerin sitotoksik etkilerinden sorumlu olan oldukça toksik bileşiklerdir [Possamai ve ark., 2007].

OP toksisitesinde ROS oluşumunun bir diğer yolu da oksidatif fosforilasyonun inhibisyonuyla ilgili yüksek enerji tüketimidir. Karaciğerde glukojenolizin indüksiyonuyla glukozun bırakılması ve akabinde vücudun enerji ihtiyacını karşılamak için ATP'nin bırakılması artar. Yüksek enerji tüketimi hücrenin enerji seviyesini sürdürme yeteneğinin azalmasına neden olur. Bu sebepten dolayı farklı organlarda aşırı miktarda ROS üretilebilir. Bu nedenle hücre redoks sistemindeki bozukluk OP maruziyetinde ROS'un oluşumuna katkıda bulunabilir [Łukaszewicz-Hussain, 2010].

OP'lerin mitokondriyel hasar ve ATP'nin yıkımıyla ve ROS oluşumuyla apoptotik hücre ölümünü hedeflediği, proteolitik enzimlerin indüksiyonunu sağladığı, DNA'nın parçalanmasını sağladığı ve mitokondriyel glutamat dehidrogenaz enzimini etkilediği bilinmektedir [Ranjbar ve ark., 2010].

OP toksisitesi temelde iki mekanizma ile oksidatif stres oluşturabilir;

- a) Redoks siklus aktiviteleri ile OP'ler serbest radikal oluşturmak için hızlı bir şekilde bir elektron alırlar ve bunu süperoksid anyonu üretmek için oksijene verirler. Böylece serbest oksijen radikalleri üretilir.
- b) Üretilen ROS için yeterli antioksidan sağlanmazsa antioksidan azalması meydana gelir ve bu da normal antioksidan hemostazını değiştirir [Possamai ve ark., 2007].

Hücrel membranlar, dokular ve kanda lokalize olan doymamış yağ asitleri ROS saldırılarına açıktır. Bu nedenle de lipoproteinlerin oksidatif zincir reaksiyonları yoluyla lipid peroksidasyonu konsantrasyonunu artırır [Cemek ve ark., 2010a].

Lipid peroksidasyonu çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif dejenerasyon sürecidir ve biyolojik membranlarda lipid peroksidasyonu oluşması membran fonksiyonunun ve yapısal bütünlüğün bozulmasına, membran geçirgenliğinde

azalmaya ve membrana bağı bazı enzimlerin inaktivasyonuna neden olur [El-Gendy ve ark., 2010].

Aerobik organizmalarda lipid peroksidasyonunun önlenmesi önemli bir işlemdir. Çünkü lipid peroksidasyon ürünleri DNA'da hasara sebep olur ve Na^+/K^+ ATPaz ve glutamat taşıyıcıları gibi proteinleri doğrudan inhibe eder. Artan lipid peroksidasyonu ve azalan antioksidan koruma hücrede nükleofilik merkezlerle kendiliğinden reaksiyona girebilir ve böylece DNA, RNA ve proteinlere kovalent olarak bağlanan epoksitleri oluşturur. Oluşan epoksitin özelliğine bağlı olarak sitotoksiste, alerji, mutajenite ve/veya karsinojenite oluşabilir [Matés ve ark., 1999].

Lipid peroksidasyonu sonuçta hücre ölümüne neden olan otokatalitik bir süreçtir. Bu süreç inflamasyon, kanser, ksenobiyotik toksisitesi ve yaşlanmaya neden olan peroksidatif doku hasarına neden olabilir. Membranın çoklu doymamış yağ asitleri serbest radikal aracılı reaksiyonlar tarafından peroksidasyona uğrar. [Erden İnal ve ark., 2001]. $\text{OH}^\cdot$ 'ın dokularda lipid peroksidasyonunu başlattığı bilinmektedir [Celik ve Suzek, 2009].

Malondialdehit (MDA) ROS ve hücresel membranlar arasındaki etkileşimin sonucu olarak oluşan lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. Pestisitlerin deney hayvanlarının farklı dokularında oksidatif stres oluşumuna neden olan ROS üretimini artırdığı bilinmektedir [Karaoz ve ark., 2002; Elhalwagy ve ark., 2008]. Bununla birlikte klorprifos ve klorprifos bileşiklerinin de ratların farklı organlarında lipid peroksidasyonuna neden olan oksidatif stres oluşturduğu rapor edilmiştir [Panemangalore ve Bebe, 2009].

Organofosforlu insektisitler, organo halojenli pestisitler ve herbisitleri içeren bazı pestisitlerin hücresel membranların peroksidasyonunu uyardığı gösterilmiştir. Pestisitler ve ilgili bileşikler bazı mekanizmalar ile membran peroksidasyonu oluşturabilir. Bunlar;

- a) Kimyasalın metabolizmasıyla üretilen serbest radikaller tarafından doğrudan başlatılmasıyla. Örneğin CCl_4 'den türeyen CCl_3 diğer moleküllerden bir hidrojen ayırarak peroksidasyon zincirini başlatabilir.
- b) Metabolizmaları sırasında ROS üretimiyle dolaylı olarak başlatılmasıyla. Örneğin parakuat univalent redüksiyon yolu ile O_2 'den süperoksit anyonu oluşturabilir.
- c) Reaktif oksidasyonun kontrolünü sağlayan enzimatik savunma sisteminin inhibisyonuyla. Örneğin ditiyokarbamattan türemiş bazı bileşikler Cu-Zn SOD inhibitörü olarak davranır.
- d) Peroksidasyon reaksiyonlarını kontrol eden doğal antioksidanların yıkımıyla. Örneğin fumigat hepatik glutatyon seviyelerini azaltıp MDA birikimine neden olur [Yarsan ve ark., 1999].

Serbest radikallerin çeşitli fizyolojik durumlar altında sürekli olarak üretildiği bilinmektedir. Bu toksik serbest radikalleri yatıştırmak amacıyla tüm aerobik hücreler zararlı etkilerini azaltan mekanizmalara sahiptirler [Hussain ve Ali, 1998].

Hücreler birkaç yol ile oksidatif hasarın etkilerini azaltabilirler; enzimatik ve enzimatik olmayan yollar ile ya nükleotidler ve lipit peroksidasyonundaki hasarı doğrudan tamir ederler ya da pro-oksidatif durumu doğrudan azaltırlar. Enzimatik [süperoksit dizmutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon-S-transferaz (GST)] ve enzimatik olmayan (tiyoller, glutatyon, flavonoidler, vitaminler, melatonin,...vs) antioksidanların serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerini temizledikleri bilinmektedir [Oncu ve ark., 2002; Goel ve ark., 2005]. Ayrıca SOD, CAT ve GPx'in nonenzimatik antioksidanlarla birlikte çalıştığı rapor edilmiştir [Possamai ve ark., 2007; Khan and Kour, 2007]. Yaşlanma sürecinde bu enzimlerin aktivitesinin azaldığı veya arttığı bilinmektedir [Erden İnal ve ark., 2001].

Antioksidan enzimler özellikle de SOD, CAT ve GPx oksidatif stresin neden olduğu serbest radikallere karşı ilk savunma hattını oluştururlar [Ozden ve ark., 2009]. SOD oldukça reaktif ve toksik olan süperoksit radikallerinin hidrojen perokside katalitik

dizmutasyonundan sorumludur. CAT tüm aerobik hücre tiplerinde her zaman bulunur, en yüksek aktivitesini ise karaciğer, böbrek ve kırmızı kan hücrelerinde gösterir [Mansour ve Mossa, 2009]. CAT hidrojen peroksidin moleküler oksijene ve suya katalitik yıkımından sorumludur [Erden İnal ve ark., 2001; Jurczuk ve ark., 2004; Ozden ve ark., 2009; Mansour ve Mossa, 2009].

GPx peroksidaz aktiviteli enzim ailesinin bir üyesidir ve ana biyolojik rolü oksidatif hasardan organizmayı korumaktır. GPx'in biyolojik fonksiyonu lipid peroksidazları alkollere çevirmek ve serbest hidrojen peroksid radikalini azaltmaktır [Aly ve ark., 2010]. Selenyum bağımlı bir enzim olan GPx, glutatyon (GSH) kullanarak hidrojen peroksit redüksiyonunu katalizler ve sonuçta glutatyon disülfid bağı (GSSG) oluşturur [Matés ve ark., 1999; Erden İnal ve ark., 2001; Ozden ve ark., 2009]. GST, glutatyonun (GSH) tiyol grubuna çeşitli elektrofilik maddelerin konjugasyonunu katalizler ve böylece daha az toksik formlar oluşturur [Mansour ve Mossa, 2009; Aly ve ark., 2010; El-Gendy ve ark., 2010; Mansour ve Mossa, 2010a].

GPx ve GST ile glutatyon (GSH), GSH redoks siklusunu oluştururlar ve ROS'un neden olduğu hasara karşı yapısal ve düzenleyici proteinleri korurlar. Faz II metabolizmasının bu bileşikleri GSH kullanarak elektrofillerin konjugasyonunu katalizler ve böylece toksik maddeleri daha az toksik formlara dönüştürerek vücuttan atılmalarına yardımcı olurlar [Khan and Kour, 2007].

İnflamasyon, hücrel ve redoks sinyal mekanizmaları ve artan antioksidan seviyelerinin çok sayıda hastalığın patofizyolojisinde ana rol oynadığı geniş bir şekilde kabul görmektedir [Nishioka ve ark., 2006].

Yapılan pek çok çalışmada organofosfatların da içinde bulunduğu pek çok pestisit deney hayvanlarının çeşitli dokularında antioksidan enzimlerin aktivitesini değiştirerek ve lipid peroksidasyonunu artırarak oksidatif stres oluşturduğu bildirilmiştir [Tuzmen ve ark., 2008; Giray ve Hincal, 2011; Karabacak ve ark., 2011].

Bir sazan balığı türü olan *Carassius auratus* üzerinde yapılan bir çalışmada bu türe 60 gün boyunca bir herbisit olan aldikarb uygulanmış ve karaciğer dokularında SOD, CAT ve GST aktiviteleri ile GSH seviyelerinde doza bağlı olarak bir artış meydana geldiği rapor edilmiştir [Yi ve ark., 2007].

Yapılan bir çalışmada bir balık türü olan *Nile tilapia*'ya organofosfatlı bir pestisit olan triklorfon uygulanmış ve kalp dokularında SOD ve GST enzim aktiviteleri ile MDA miktarında artış gözlenirken GSH miktarında azalma olduğu rapor edilmiştir [Thomaz ve ark., 2009].

Organoklorlu bir insektisit olan endosülfan ile yapılan in vitro bir çalışmada maya hücreleri ile HeLa ve HepG2 insan kültür hücrelerinde MDA seviyelerinin artmasıyla oksidatif hasar olduğu ve suda çözülebilen antioksidanlar olan α -tokoferol ve β -karotenin bu hasarı azalttığı bildirilmiştir [Sohn ve ark., 2004].

Karbamatlı bir pestisit olan metomil ile yapılan in vitro bir çalışmada rat eritrositlerinde SOD, CAT ve AChE enzim aktivitelerinde doza bağlı olarak bir azalma meydana gelirken MDA miktarında artış olduğu gözlenmiştir [Mansour ve ark., 2009b].

Organoklorlu bir pestisit olan lindan ile yapılan bir çalışmada ratların karaciğer ve böbrek dokularında MDA miktarı artarken SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktivitelerinin azaldığı gözlenmiştir [Padma ve ark., 2011].

Sentetik pretiroitli bir pestisit olan sipermetrin ile yapılan bir çalışmada ratların beyin ve karaciğer dokularında MDA miktarının arttığı rapor edilmiştir [Giray ve ark., 2001].

Yapılan bir çalışmada ratlara intradermal olarak α -sipermetrin uygulanmış ve beyin, kalp, karaciğer, böbrek ve testis doku homojenatlarında MDA miktarının arttığı rapor edilmiştir [Muthuviveganandavel ve ark., 2008].

Pretiroidli bir pestisit olan bifentrin ile yapılan in vitro bir çalışmada insan eritrositlerinde doza bağılı olarak MDA miktarı artarken SOD ve CAT enzim aktivitelerinin azaldığı bildirilmiştir [Sadowska-Woda ve ark., 2010].

Yapılan bir başka çalışmada farelere oral yoldan pretiroidli bir pestisit olan siflutrin uygulanmış ve plazmada MDA miktarı artarken eritrositlerde SOD ve CAT enzim aktivitelerinin azaldığı gözlenmiştir [Eraslan ve ark., 2007a].

Yapılan bir çalışmada ratlara intraperitoneal olarak fenitiyon uygulanmış ve beyin, kalp, karaciğer, akciğer, böbrek, kas, jejunum ve pankreas doku homojenatlarında MDA miktarının arttığı gözlenmiştir [Cemek ve ark., 2010a].

Metil paratiyon ile yapılan bir çalışmada ratların eritrosit, beyin, karaciğer, böbrek, kalp, dalak ve akciğerlerinde SOD ve glutatyon redüktaz (GR) aktiviteleri ile MDA ve GSH miktarını değiştirerek oksidatif stres oluşturduğu rapor edilmiştir [Celik ve Suzek, 2008].

Organofosfatlı bir pestisit olan dantrolen ile yapılan bir çalışmada Wistar albino ratların kan örneklerinde MDA miktarının arttığı rapor edilmiştir [Büyükokuroğlu ve ark., 2008].

Yapılan bir çalışmada farelere oral yoldan organofosfatlı bir pestisit olan diklorvos uygulanmıştır. Doza ve maruziyet süresine bağılı olarak plazmada MDA miktarı artarken eritrositlerde SOD enzim aktivitesinin arttığı, CAT enzim aktivitesinin ise azaldığı gözlenmiştir [Yarsan ve Cakir, 2006].

Yapılan bir başka çalışmada ratlar aldikarb ve malatiyona subakut, subkronik ve kronik olarak maruz bırakılmıştır. Doza ve maruziyet süresine bağılı olarak ratlarda plazma MDA seviyeleri artarken eritrosit SOD ve GPx aktivitelerinin azaldığı bildirilmiştir [Yarsan ve ark., 1999].

Organofosfatlı bir pestisit olan metil paratyon ile yapılan bir çalışmada ratların eritrositlerinde MDA miktarının arttığı, AChE enzim aktivitesinin ise azaldığı rapor edilmiştir [Thongchuai ve ark., 2010].

Bir pestisit olan imidakloprid ile yapılan bir çalışmada farelerin karaciğer dokularında MDA seviyeleri ile SOD, CAT, GST ve GPx aktiviteleri artarken GSH seviyelerinin azaldığı rapor edilmiştir [El-Gendy ve ark., 2010].

Organofosfatlı bir insektisit olan klorfenvinfos ile yapılan bir çalışmada ratların karaciğer dokularında SOD ve CAT enzim aktiviteleri ile MDA miktarının doza ve maruziyet süresine bağlı olarak arttığı gözlenmiştir [Łukaszewicz-Hussain, 2001].

Yapılan bir çalışmada ratlara klorprifos, fenitrotiyon ve lambda siyalotrin içeren bir pestisit karışımı verilmiş ve karaciğer dokularında MDA seviyelerinde artış gözlenirken GSH seviyelerinde azalma olduğu tespit edilmiştir [Gawish ve Elhalwagy, 2009].

Organofosfatlı bir pestisit olan etiyon ile yapılan bir çalışmada ratlara oral yoldan etiyon uygulanmış ve karaciğer doku homojenatlarında MDA miktarı ile SOD, CAT, GPx, GST ve gultatyon redüktaz (GR) enzim aktiviteleri artarken GST miktarının azaldığı rapor edilmiştir [Bhatti ve ark., 2010].

Yapılan bir başka çalışmada ratlara inhalasyon yoluyla farklı dozlarda endosülfan uygulanmıştır. Ratların karaciğer dokularında SOD aktivitesi düşmüş, CAT aktivitesi artmış ve GPx aktivitesi ise etkilenmemiştir. Yine aynı çalışmada akciğer dokularında SOD ve CAT aktiviteleri düşmüş, GPx aktivitesi ise doza bağlı olarak değişim göstermiştir [Bebe ve Panemangalore, 2003].

Organofosfatlı bir pestisit olan diklorvos ile yapılan bir çalışmada bu pestisit ratlara oral yoldan uygulandığında akciğer dokularında MDA miktarı, SOD ve GST enzim aktivitelerinde artış olduğu bildirilmiştir [Celik ve Suzek, 2009].

Yapılan bir başka çalışmada erkek Wistar ratlara oral yoldan endosülfan uygulanmış ve kalp dokularında MDA miktarında, SOD, CAT ve GPx enzim aktivitelerinde artış olduğu rapor edilmiştir [Kalender ve ark., 2004].

Organofosfatlı bir pestisit olan diazinon ile yapılan bir çalışmada bu pestisit ratlara intraperitoneal olarak uygulandığında testis dokularında SOD aktivitesinin arttığı rapor edilmiştir [Sarabia ve ark., 2009].

Organoklorlu bir pestisit olan metoksiklor ile yapılan bir çalışmada bu pestisit ratlara oral yoldan farklı dozlarda ve farklı maruziyet sürelerinde uygulanmıştır. Ratların testis dokularında tüm dozlarda ve maruziyet sürelerinde H_2O_2 , süperoksit anyonları ve MDA miktarı artarken SOD, CAT ve GPx enzim aktivitelerinin azaldığı rapor edilmiştir [Latchoumycandane ve Mathur, 2002]

Samanta ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ratlara oral yoldan organoklorlu bir pestisit olan heksakloro hekzan uygulamışlar ve testis dokularında MDA miktarı ile GPx enzim aktivitelerinde artış, SOD enzim aktivitesinde azalma olduğunu bildirmişlerdir [Samanta ve ark., 1999].

Yapılan bir başka çalışmada erkek ratlara oral yoldan bir herbisit olan atrazin uygulanmıştır. Ratların testis ve epididimislerinde MDA miktarında artış ile SOD enzim aktivitelerinde azalma, epididimislerindeki CAT enzim aktivitesinde azalma olduğu gözlenmiştir [Abarikwu ve ark., 2010].

Organoklorlu bir pestisit olan lindan ile yapılan bir çalışmada bu pestisit ratlara 45 gün boyunca farklı dozlarda oral yoldan uygulanmıştır. Ratların epididimislerinde tiyobarbütirik asit reaktif maddeleri (TBARS) miktarının arttığı ve SOD, CAT ve GPx enzim aktivitelerinin azaldığı tespit edilmiştir [Saradha ve Mathur, 2006].

Yapılan bir çalışmada organofosfatlı bir pestisit olan malatyon ratlara subkutan olarak uygulanmış ve bir hafta sonra beyin doku homojentalarında MDA miktarı,

SOD, CAT ve GPx enzim aktivitelerinin arttığı rapor edilmiştir [Ranjbar ve ark., 2010].

Yapılan bir başka çalışmada ratlara içme suyunda organofosfatlı bir pestisit olan propetamfos uygulanmış ve beyin dokularında MDA miktarı ile GPx enzim aktivitesi artarken SOD ve CAT enzim aktivitelerinin azaldığı bildirilmiştir [Kanbur ve ark., 2009].

Mansour ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ratlara oral yoldan profenofos uygulamışlardır. Çalışmanın sonunda beyin doku homojenatlarında MDA miktarı ile CAT enzim aktivitesinde artış ve GSH miktarında azalma olduğunu rapor etmişlerdir [Mansour ve ark., 2009a].

Yapılan bir başka çalışmada erkek ratlara intraperitoneal olarak malatyon uygulanmış ve hipokampus, serebellum ve striatum gibi beyin farklı bölgelerinde MDA miktarında artış olduğu gözlenmiştir [Delgado ve ark., 2006].

Organofosfatlı bir pestisit olan dimetoat ile yapılan bir çalışmada bu pestisit ratlara oral yoldan 30 gün boyunca uygulandığında doza bağlı olarak ratların beyin ve karaciğer dokularında MDA miktarı ile SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktivitelerinin arttığı gözlenmiştir [Sharma ve ark., 2005].

Kamath ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ratlara 2 ay boyunca oral yoldan organofosfatlı bir pestisit olan dimetoat uygulamışlar ve pankreas doku homojenatlarında ROS ve TBARS miktarı ile SOD ve GST enzim aktivitelerinin arttığını buna karşın CAT ve GPx enzim aktivitelerinin ise azaldığını rapor etmişlerdir [Kamath ve ark., 2008].

Klorprifosun pek çok canlı türünün farklı dokularında çeşitli hasarlar meydana getirdiği bilinmektedir. Örneğin bir balık türü olan *Oreochromis niloticus* ile yapılan bir çalışmada bu türe 30 gün boyunca klorprifos uygulanmış ve gonadlarda AChE ve

GST aktivitesinde azalma, SOD aktivitesinde ise artış gözlenmiştir [Özcan Oruç, 2010].

Klorprifos ile yapılan in vitro bir çalışmada insan HepG2 hücre hattında TBARS miktarının arttığı, SOD, CAT ve GPx enzim aktivitelerinin azaldığı rapor edilmiştir [Gultekin ve ark., 2006].

Gelişim sürecinde gebelik ve yeni doğumun belli zamanlarında klorprifosa maruziyetin nörodavranışsal değişikliklerle ilişkili olduğu ve lokomotor aktivitesi, kavramsal performans ve koordinasyon yeteneğinde bozukluklara neden olduğu bilinmektedir [Saulsbury ve ark., 2009].

Yapılan son çalışmalarda klorprifosun kısa süreli maruziyette ratların karaciğer, böbrek ve deri gibi farklı dokularında asetilkolin esterazı inhibe ettiği rapor edilmiştir. Dahası bu çalışmada klorprifosun tiyobarbutirik asit reaktif maddelerinin seviyelerini artırıp, süperoksid radikallerini temizleyen SOD, CAT ve GPx enzim aktivitelerinin seviyelerini azaltarak oksidatif stres oluşturduğu gösterilmiştir [Akhgari ve ark., 2003].

Yapılan bir başka çalışmada ratlara 100 mg/kg dozunda klorprifos intramuskular olarak uygulanmış ve karaciğer, böbrek, deri ve beyin dokularında MDA miktarı artarken SOD ve CAT enzim aktivitelerinin azaldığı rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada klorprifos ile beraber antioksidan vitaminler A, E ve C'nin düzeltici etki yaptığı rapor edilmiştir [Verma ve ark., 2007].

Goel ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ratlara 13,5 mg/kg dozunda klorprifosu oral yoldan uyguladıklarında karaciğer dokularında MDA miktarında, SOD ve GPx enzim aktivitelerinde artışla beraber CAT ve GST enzim aktivitesi ve GSH miktarında azalma olduğunu rapor etmişlerdir [Goel ve ark., 2005].

Yapılan bir çalışmada farelere oral yoldan klorprifos uygulanmış ve karaciğer dokularında MDA seviyesi ve SOD ve CAT enzim aktivitelerinde artış ile GPx ve

GST enzim aktivitelerinde azalma olduğu rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada klorprifos ile birlikte antioksidan özelliğe sahip olan vitamin C'nin pestisitte önce ve sonra uygulamalarının bu pestisitte neden olduğu hasarı azalttığı bildirilmiştir [Aly ve ark., 2010].

Yapılan bir başka çalışmada ratlara oral yoldan 30 mg/kg dozunda klorprifos uygulanmış ve karaciğer dokularında MDA seviyesinin arttığı, SOD, CAT, GPx ve GST seviyelerinde düşüş olduğu buna karşın klorprifos ile birlikte yeşil çay ekstraktı uygulandığında klorprifosun neden olduğu hasarı azalttığı bildirilmiştir [Khan and Kour, 2007].

Klorprifos ile yapılan bir başka çalışmada ratlara oral yoldan klorprifos uygulanmış ve eritrositlerinde MDA seviyesinin arttığı, SOD, CAT ve GST seviyelerinde azalma olduğu gözlenmiştir [Mansour ve Mossa, 2009].

Klorprifos-etil ile yapılan in vitro bir çalışmada ise doza bağlı olarak eritrositlerde MDA miktarı ve GPx aktivitesi artarken SOD ve CAT enzim aktivitelerinde azalma olduğu bildirilmiştir [Gultekin ve ark., 2000].

Yapılan bir çalışmada ratlara oral yoldan klorprifos-etil uygulanmış ve böbrek, beyin ve karaciğer doku homojenatlarında lipid peroksidasyonu artarken CAT ve GST enzim aktivitelerinde ve GSH miktarında azalma olduğu rapor edilmiştir [Ahmed ve Zaki, 2009].

Yu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada farelere oral yoldan klorprifos uygulamışlar ve retinalarında MDA miktarı artarken SOD, CAT ve GPx enzim aktivitelerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir [Yu ve ark., 2008].

Yapılan bir başka çalışmada ratlara oral yoldan klorprifos uygulanmış ve akciğer doku homojenatlarında MDA miktarı ile SOD ve CAT enzim aktivitelerinde artış gözlenirken GPx ve GST enzim aktivitelerinde azalma olduğu gözlenmiştir [Uzun ve ark., 2010].

Klorprifos ile yapılan bir başka çalışmada ratların testis dokularında MDA miktarı ile SOD ve CAT enzim aktivitelerinde artış ile birlikte GPx ve GST enzim aktivitelerinde azalma olduğu rapor edilmiştir [Kalender ve ark., 2012].

Yapılan bir başka çalışmada ratlara oral yoldan klorprifos uygulanmış ve kalp doku homojenatlarında MDA miktarı ile SOD ve CAT enzim aktivitelerinde artış ile birlikte GPx ve GST enzim aktivitelerinde azalma olduğu rapor edilmiştir [Baş ve Kalender, 2011].

Böbrek atık maddelerin elimine edildiği en önemli organdır. Ayrıca bu organın vücut hemostazının düzenlenmesinde, ekstrasellüler sıvı hacminin ve elektrolit hacminin düzenlenmesinde ve asit-baz dengesinin sağlanmasında önemli rolü vardır [Vural, 2005; Desai ve Desai, 2008]. Ek olarak arteriyel kan basıncının düzenlenmesinde ve kırmızı kan hücrelerinin üretimi, kalsiyum dengesi ve karbonhidrat metabolizmasını etkileyen maddelerin üretimi, değiştirilmesi ve yıkımında önemli bir role sahiptir [Afshar ve ark., 2008]. Bunun yanı sıra sistemik metabolik fonksiyonlarda rol alan eritropoietin, renin, kinin gibi hormonların üretildiği en önemli organdır [Vural, 2005].

Böbrekler iki sebepten dolayı toksikanlara oldukça hassastır. Bunlar; yüksek kan akışı hacmi ve tübüllerde yoğunlaşabilen çok sayıda toksikani filtre etmesidir. Nefrotoksisite vücut atıklarını ekskretme yeteneğinin azalmasına, vücut sıvı ve elektrolit dengesinin sürdürülmesinin bozulmasına ve eritropoietin gibi önemli hormonların sentezinin azalmasına bağlı olarak sistemik toksisiteye neden olabilir [Afshar ve ark., 2008].

Böbrekler dinlenme halindeki kalp debisinin yaklaşık %20-25'ini alır [Satar ve ark., 2005]. Plazmanın 1/3' ü böbrekte süzülürken, bunun % 98-99'u geri emilmektedir [Vural, 2005]. Kan dolaşımında bulunan ilaç ve yabancı kimyasal maddeler de bu nedenle böbreğe yüksek miktarda gelmektedir. Tuzlar ve su geri emilirken idrarda kalan bu maddeler böbrek tübüllerinde toplanarak toksik etki gösterebilirler. Böylece

plazmada toksik olmayan bir madde böbreğe zarar verebilir [Satar ve ark., 2005; Vural, 2005].

Kimyasal maddeler böbrekte kimyasal özelliklerine bağlı olarak hücre ölümüne ve böylece nekroza neden olabilir. Bu toksisite, glukozüri, aminoasitüri, böbrek yetmezliği veya kanda üre azotunun yükselmesi gibi böbrek fonksiyonlarında değişikliklere neden olabilir [Vural, 2005].

Kimyasalların neden olduğu renal hasar hedef alana, uzaklığa ve hasarın süresine bağlı olarak farklı şekillerde kendini gösterebilir. Renal nefropatiler tek tip hasarla sınırlı değildir. Bazı kimyasallar böbreğin spesifik anatomik bölgelerini hedef alır ve sadece bir tip hücreyi etkileyebilir. Böbrek metabolik aktivitesinden dolayı yüksek kan akımına sahip olduğu için toksik kimyasalların hedefidir ve reaktif ara ürünler üretebilir. Bunun yanı sıra böbrek yüksek tamir kapasitesine sahip olsa da hasarın geri dönüşümsüz olduğu durumlar vardır ve bir seri dejeneratif değişiklik akut ya da kronik renal yetmezlik ile sonuçlanabilir. Nefrotoksik süreçleri en sık içeren hücre tipleri renal damarların düz kas hücreleri, renal arterler, arterioller, kapillerler ve venlerin endotelleri, glomerulusun podositleri ve mezenşim hücreleri ile böbrek tübüllerinin epitel hücreleridir [Satar ve ark., 2005].

Pek çok çalışmada hem renal sirkülasyonun hem de elektrolit ekskresyonunun kısmi olarak kolinerjik kontrol altında olduğu ve bu nedenle organofosfatlar gibi kolinesteraz inhibitörlerine maruziyette normal renal fonksiyonu bozduğu gösterilmiştir [Bloch-Shiderman ve Levy, 2007]. Renal sinir uçlarında asetilkolinesterazın inhibe olması proksimal tübül hücrelerinde Na^+ 'un geri emiliminin azalmasına ve renal sinir aktivitesinde anormalliklere neden olarak anormal renal fonksiyonlara böylece hemodinamik değişikliklere neden olabilir [Desai ve Desai, 2008].

Oksidatif strese neden olmalarının yanında yapılan önceki çalışmalarda pestisitlerin deney hayvanlarının vücut ve organ ağırlıklarında azalmaya neden olduğu da bildirilmiştir [Takeuchi ve ark., 2005; Uyanıkgil ve ark., 2009; Zidan, 2009].

Yapılan bir çalışmada bir tür bıldırcın olan *Coturnix coturnix japonica*'nın dişi ve erkeklerine diyetle birlikte farklı dozlarda organofosfatlı bir pestisit olan dimetoat uygulanmış ve her iki eşeyde ve yavru bireylerde vücut ağırlığı artışında azalma meydana geldiği rapor edilmiştir [Solecki ve ark., 2001].

Sentetik pretiroitli bir pestisit olan lambda siyalotrin ile yapılan bir çalışmada bu pestisit erkek tavşanlara oral yoldan uygulandığında 16 hafta sonunda besin tüketiminde ve vücut ağırlıklarında azalma olduğu gözlenmiştir [Yousef, 2010].

Yapılan bir çalışmada ratlara içme suyunda sentetik pretiroitli bir pestisit olan deltametrin uygulanmış ve 4 hafta sonunda vücut ağırlığı artışında, besin alımında ve net böbrek ağırlığında azalma olduğu rapor edilmiştir [Mongi ve ark., 2011].

Yapılan bir başka çalışmada erkek Wistar ratlara organofosfatlı bir pestisit olan parakuat subkutan olarak uygulanmış ve vücut ağırlığı artışında azalma olduğu bildirilmiştir [Podprasat ve ark., 2007].

Yapılan bir başka çalışmada dişi ratlara oral yoldan organofosfatlı bir pestisit olan metidatyon uygulanmış ve vücut ağırlığı artışında azalma ile birlikte ovaryum doku homojenatlarında MDA miktarında artış olduğu gözlenmiştir [Güney ve ark., 2007].

Pretiroitli bir pestisit olan sipermetrin ile yapılan bir çalışmada ratlara oral yoldan farklı dozlarda bu pestisit uygulandığında besin alımı, vücut ağırlığı ve böbrek ağırlığında azalma olduğu gözlenmiştir [Hussain ve ark., 2009].

Yapılan bir çalışmada 90 gün boyunca erkek Wistar albino ratlara oral yoldan çeşitli dozlarda klorprifos uygulanmış ve yüksek dozda (9 mg/kg) vücut ağırlığı artışında azalma olduğu buna rağmen böbrek, karaciğer, beyin, dalak gibi organlarda değişme olmadığı gözlenmiştir [Akhtar ve ark., 2009].

Organofosfatlı bir pestisit olan dimetoat ile yapılan subkronik bir çalışmada doza bağlı olarak ratların vücut ağırlıklarında azalma olduğu rapor edilmiştir [Sharma ve ark., 2005].

Yapılan başka bir çalışmada gebe ratlara gebelik süresince farklı dozlarda organofosfatlı bir insektisit olan flupirazofos oral yoldan uygulanmıştır. Doza bağlı olarak ratların vücut ağırlığında ve karaciğer, böbrek, dalak ve kalp gibi organ ağırlıklarında azalma olduğu gözlenmiştir [Chung ve ark., 2002]

Organofosfatlı bir pestisit olan diazinon ile yapılan bir çalışmada maruziyet süresine bağlı olarak ratların vücut ağırlığında azalma olduğu gözlenmiştir [Ogutcu ve ark., 2006].

Yapılan bir başka çalışmada ratlara intraperitoneal olarak bir herbisit olan parakuat uygulanmış ve nisbi böbrek ağırlıklarında artış olduğu gözlenmiştir [Dinis-Oliveira ve ark., 2006].

Organofosfatlı bir pestisit olan malatyon ile yapılan bir çalışmada ratların vücut ağırlığında, net ve nisbi böbrek ağırlıklarında azalma olduğu gözlenmiştir [Uzun ve Kalender, 2011].

Yapılan bir başka çalışmada ise gebe ratlara oral gavaj yoluyla farklı dozlarda klorprifos uygulanmıştır. Doza bağlı olarak ratların vücut ağırlığı artışında ve nisbi böbrek ağırlıklarında azalma olduğu tespit edilmiştir [Mansour ve Mossa, 2010b].

Klorprifos ile yapılan başka bir çalışmada bu pestisit ratlara oral yoldan uygulandığında doza ve maruziyet süresine bağlı olarak vücut ağırlığında azalma meydana geldiği rapor edilmiştir [Tripathi ve Srivastav, 2010a].

Yapılan in vitro bir çalışmada renal proksimal kültür hücrelerine parakuat uygulanmış ve süperoksit anyonu ve hidrojen peroksitin arttığı gözlenmiştir [Samai ve ark., 2007].

Yapılan in vitro bir başka çalışmada renal tübüler hücre kültürüne organofosfatlı bir pestisit olan bidrin uygulanmış ve doza bağlı olarak H_2O_2 ve MDA miktarının arttığı rapor edilmiştir [Poovala ve ark., 1999].

Yapılan bir başka çalışmada iki balık türü olan *Oreochromis niloticus* ve *Cyprinus carpio*'ya organofosfatlı bir pestisit olan azinfosmetil uygulanmış ve böbrek dokularında MDA miktarı, SOD, CAT ve GST enzim aktiviteleri artarken GPx enzim aktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir [Ozcan Oruc ve ark., 2004].

Pretiroitli bir pestisit olan sipermetrin ile yapılan bir çalışmada bu pestisit ratların böbrek dokularında MDA miktarını artırdığı ve SOD, CAT ve GPx enzim aktivitesini azalttığı rapor edilmiştir [Eraslan ve ark., 2008].

Karbamatlı bir pestisit olan propoksur ile yapılan bir çalışmada bu pestisit ratlara 14 gün boyunca gavaj yoluyla verilmiştir. Böbrek doku homojenatlarında MDA miktarı ve CAT enzim aktivitesi artarken SOD ve GPx enzim aktivitelerinde düşüş olduğu gözlenmiştir [Eraslan ve ark., 2009a]

Ozden ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ratlara karbamatlı bir pestisit olan metiyokarb uygulamışlar ve böbrek dokularında MDA seviyelerinde artış, SOD, CAT, GSH ve GPx enzim aktivitelerinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Bununla birlikte yine aynı çalışmada antioksidan vitamin E ve taurinin bu pestisit böbrek dokusundaki oksidatif hasarı azalttığını bildirmişlerdir [Ozden ve ark., 2009].

Yapılan bir başka çalışmada dişi ratlara farklı dozlarda 21 gün boyunca oral yoldan karbamatlı bir pestisit olan karbaril uygulanmış ve böbrek doku homojenatlarında MDA miktarı ve CAT enzim aktivitesi artarken SOD ve GPx enzim aktivitesinin azaldığı gözlenmiştir [Eraslan ve ark., 2009b].

Pretiroitli bir pestisit olan lambda-siyalotrin ile yapılan bir çalışmada bu pestisit erkek ratlara içme suyunda uygulanmış ve böbrek doku homojenatlarında MDA miktarı artarken SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktivitelerinin azaldığı rapor edilmiştir [Fetoui ve ark., 2010].

Organofosfatlı bir pestisit olan malatyon ile yapılan bir çalışmada ratların böbrek dokularında CAT enzim aktivitesi değişmezken MDA seviyesi ve SOD enzim aktivitesinde artış olduğu rapor edilmiştir [Possamai ve ark., 2007].

Hsu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ratlara intraperitoneal yol ile pestisit olarak kullanılan bir gaz olan fosfin uygulamışlar ve böbrek dokularında MDA miktarı ve SOD enzim aktivitesinin arttığını buna karşı GSH miktarı ile CAT ve GPx enzim aktivitelerinin azaldığını rapor etmişlerdir [Hsu ve ark., 2002].

Yapılan bir çalışmada ratlara intragastrik olarak organofosfatlı bir pestisit olan klorfenvinfos uygulanmış ve böbrek doku homojenatlarında MDA miktarında artış olduğu rapor edilmiştir [Łukaszewicz-Hussain ve ark., 2007].

Kanbur ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada organofosfatlı bir pestisit olan propetamfos uygulanan ratların böbrek doku homojenatlarında MDA seviyelerinin arttığını buna karşılık SOD, CAT ve GPx antioksidan enzim seviyelerinde bir azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir [Kanbur ve ark., 2009].

Yapılan bir çalışmada organofosfatlı bir pestisit olan dimetoat uygulanan ratların böbrek doku homojenatlarında SOD, CAT ve GST enzim aktiviteleri ile GSH miktarı azalırken GPx enzim aktivitesinde önemli bir değişiklik olmadığı ve MDA seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir [Sivapiriya ve ark., 2006].

Yapılan bir başka çalışmada ratlara organofosfatlı bir insektisit olan fenitrotiyon uygulanmış ve plazma üre seviyesinin arttığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada böbrek dokularında doza ve maruziyet süresine bağlı olarak MDA seviyeleri artarken GSH ve GST seviyelerinde bir düşüş olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra fenitrotiyon ile birlikte yeşil çay ekstraktı uygulandığında bu pestisit nereden olduğu hasarı azalttığı fakat tamamen korumadığı görülmüştür [Elhalwagy ve ark., 2008].

Yaduvanshi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ratlara 2 ay boyunca oral yoldan organofosfatlı bir pestisit olan monokrotofosu farklı dozlarda uygulamışlar ve böbrek dokularında MDA miktarının arttığını rapor etmişlerdir [Yaduvanshi ve ark., 2010].

Organofosfatlı bir pestisit olan diazinon ile yapılan bir çalışmada ratlara oral yoldan 8 hafta boyunca bu pestisit uygulandığında böbrek doku homojenatlarında MDA miktarı artarken, CAT, GPx ve GST enzim aktivitelerinde azalma olduğu gözlenmiştir [Shah ve Iqbal, 2010].

Abbasnezhad ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ratlara intraperitoneal olarak farklı dozlarda paraokson uygulamışlar ve böbrek doku homojenatlarında SOD ve CAT enzim aktivitelerinin arttığını rapor etmişlerdir [Abbasnezhad ve ark., 2009].

Yapılan bir başka çalışmada ratlara oral yoldan farklı dozlarda ve farklı maruziyet sürelerinde organofosfatlı bir pestisit olan 2,2-diklorovinin dimetil fosfat (DDVP) uygulanmış ve maruziyet süresine ve doza bağlı olarak böbrek dokularında MDA miktarı artarken, SOD, CAT, GPx ve GR enzim aktivitelerinde azalma olduğu gözlenmiştir [Ajiboye, 2010].

Ojha ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ratlara oral yoldan farklı dozlarda klorprifos, metil paratyon ve malatyon'u ayrı ayrı ve karışım halinde uyguladıklarında böbrek doku homojenatlarında maruziyet süresine ve doza bağlı olarak tüm pestisit uygulamalarında MDA miktarı artarken SOD, CAT ve GPx enzim aktivitelerinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir [Ojha ve ark., 2011].

Yapılan bir başka çalışmada ratlara intragastrik olarak organofosfatlı bir pestisit olan klorfenvinfos uygulanmış ve böbrek doku homojenatlarında SOD, CAT, GPx ve GR enzim aktivitelerinde artış olduğu bildirilmiştir [Łukaszewicz-Hussain, 2009].

Klorprifos ile yapılan bir çalışmada gebe ratlara farklı dozlarda oral yolla bu pestisit uygulandığında böbrek doku homojenatlarında MDA miktarı artarken SOD ve GST enzim aktivitelerinde azalma olduğu rapor edilmiştir [Mansour ve Mossa, 2010b].

Yapılan bir çalışmada ratlara intramuskular olarak klorprifos-etil verilmiş ve böbrek dokularında MDA seviyelerinde artış olduğu tespit edilmiştir [Oncu ve ark., 2002].

Asit-baz dengesi, sodyum ekskresyonu, ürün konsantrasyonu ya da dilatasyonu, su dengesi, potasyum ekskresyonu ve küçük molekül metabolizmasını içeren böbrek fonksiyonları renal foksiyonun değerlendirilmesi için kullanılan parametrelerdir [Desai ve Desai, 2008]. Üre, kreatinin gibi metabolitler ile Na^+ , K^+ , HCO_3^- ve Cl^- gibi elektrolitler renal hasarın tespitinde kullanılan en önemli bileşiklerdir. Çünkü üre ve kreatinin böbrekten doğrudan atılırken elektrolitler tübüllerde geri emilir. Bu nedenle hücresel bir hasarda tübüllerde elektrolitlerin geri emilimi azalacak ve üre ve kreatininin kanda birikimine neden olacaktır [Garba ve ark., 2007].

Pek çok ilaç neforunun proksimal tübülünde ürik asitin net geri emilimini etkilediğinden plazma ürik asit seviyelerini değiştirebilir. Ürik asitin çoğu ürine ekskre edilir. Renal fonksiyon normal çalıştığı zaman ürine ekskre edilen ürik asit miktarı filtrasyonun yaklaşık % 6-12'sidir. Bu nedenle böbrek fonksiyonundaki bozulmanın muhtemelen böbrek oksidatif hasarından dolayı olabileceği bildirilmiştir [Mahjoubi-Samet ve ark., 2008].

Üre ve kreatinin protein metabolizmasının son ürünleridir ve böbreklerle atılırlar. Üre seviyesi dehidrasyon, antidiüretik ilaçlar ve diyet gibi pek çok diğer faktör tarafından etkilenirken kreatinin seviyesi sadece böbrek hasarında arttığından dolayı böbrek hasarının göstergesi için daha spesifiktir. Ayrıca üre siklusu karaciğerde gerçekleştiğinden dolayı plazma üre seviyesindeki artış ornithin karbomil transfreaz ve arjinaz gibi üre enzimlerinin aktivitesindeki artışa da bağlı olabilir [Garba ve ark., 2007].

Organofosfatlı bir pestisit olan sarin ile yapılan bir çalışmada Na^+ ve K^+ gibi elektrolitlerin ürinde arttığı ve glomerular filtrasyon oranında azalma olduğu tespit edilmiştir [Bloch-Shilderman ve Levy, 2007].

Yapılan bir çalışmada ratlara oral yoldan farklı dozlarda pretiroitli bir pestisit olan lambda siyalotrin uygulanmıştır. Doza bağlı olarak serum kreatinin ve BUN (kan üre nitrojen) miktarlarında artış olduğu gözlenmiştir [Çavuşoğlu ve ark., 2011a].

Yapılan bir başka çalışmada tavşanlara oral yoldan sentetik pretiroitli bir pestisit olan sipermetrin uygulanmış ve serum üre ve kreatinin miktarlarında artış olduğu rapor edilmiştir [Yousef ve ark., 2003].

Salih yaptığı bir çalışmada erkek tavşanlara 20 gün boyunca oral yoldan organofosfatlı pestisitler olan dimetoat ve diazinon uygulamış ve her iki pestisit de serum ürik asit ve kreatinin miktarını artırdığını bildirmiştir [Salih, 2010].

Yapılan bir başka çalışmada ratlara içme suyunda sentetik pretiroitli bir pestisit olan deltametrin uygulanmış ve üre ve kreatinin miktarlarında artış olduğu gözlenmiştir [Mongi ve ark., 2011].

Eraslan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ratlara 14 gün boyunca karbamatlı bir pestisit olan propoksuru gavaj yoluyla uygulamışlar ve serum kreatinin ile BUN seviyelerinde artış olduğunu bildirmişlerdir [Eraslan ve ark., 2009a].

Yapılan bir çalışmada ratlara oral yoldan bir herbisit olan parakuat uygulanmış ve serum kreatinin ile BUN miktarında maruziyet süresine bağlı olarak artış olduğu rapor edilmiştir [Lamfan ve Al-Rawi, 2007].

Organofosfatlı bir pestisit olan deltametrin ile yapılan bir çalışmada bu pestisit farklı dozlarda farelere besinle birlikte uygulandığında doza bağlı olarak serum üre ve kreatinin miktarında artış olduğu gözlenmiştir [Eraslan ve ark., 2007b].

Yapılan bir başka çalışmada dimetoat uygulanan ratların serum üre seviyesinde artış ile ürindeki üre seviyesinde azalma gözlenirken serum ürik asit seviyesinde azalma ürindeki ürik asit seviyesinde artış gözlenmiştir. Bunun yanında yine aynı çalışmada böbrek dokularında MDA seviyeleri artarken, tübüler dejenerasyon ve vasküler

konjesyon gibi histopatolojik değişiklikler olduğu da bildirilmiştir [Mahjoubi-Samet ve ark., 2008].

Yapılan bir başka çalışmada ratlara oral yoldan organofosfatlı bir pestisit olan diazinon uygulanmış ve serum kreatinin ile BUN miktarında artış olduğu rapor edilmiştir [Shah ve Iqbal, 2010].

Organofosfatlı bir pestisit olan malatyon ile yapılan bir çalışmada ratlara oral gavaj yoluyla 28 gün boyunca bu pestisit uygulandığında serum üre, ürik asit ve kreatinin seviyelerinde istatistiksel olarak bir artış olduğu rapor edilmiştir [Uzun ve Kalender, 2011].

Fetoui ve arkadaşları ratlara içme suyunda pretiroitli bir pestisit olan lambda-siyalotrin uygulamışlar ve plazmada kreatinin, üre ve BUN seviyeleri artarken ürik asit miktarının azaldığını gözlemişlerdir [Fetoui ve ark., 2010].

Yapılan bir çalışmada ratlara intraperitoneal olarak farklı dozlarda organofosfatlı bir pestisit olan fenitiyon uygulanmış ve serum ürik asit, kreatinin ve BUN seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir [Kerem ve ark., 2007].

Yapılan bir çalışmada ratlara oral yoldan diazinon uygulanmış ve serum üre, ürik asit ve kreatinin seviyelerinin arttığı gözlenmiştir [Al-Attar ve Al-Taisan, 2010].

Yapılan bir başka çalışmada ratlara 21 gün boyunca organofosfatlı bir pestisit olan parakuat intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Deneyin sonunda serum üre, ürik asit ve kreatinin seviyelerinde artış olduğu rapor edilmiştir [Attia ve Nasr, 2009].

Organofosfatlı bir pestisit olan profenofos ile yapılan bir çalışmada bu pestisit ratlara içme suyu ve yiyeceklerine karıştırılarak verilmiştir. 30 gün sonra serum üre ve kreatinin seviyelerinde artış olduğu rapor edilmiştir [Manal ve Ola, 2008].

Yapılan bir çalışmada gebe ratlara oral yoldan farklı dozlarda klorprifos uygulanmış ve plazma ürik asit ve kreatinin miktarlarının arttığı bildirilmiştir [Mansour ve Mossa, 2010b].

Oksidatif stres akut renal bozukluk, tıkanma nefropatisi, hiperglisemi ve glomerular hasardan kronik renal bozukluk, hemodiyaliz ve inflamasyona kadar pek çok renal bozukluğa neden olur. Ayrıca ROS'nin mezenşiyal ve epiteliyal hücreler üzerine etkisinden dolayı glomerulusun yapı ve fonksiyonunu değiştirebilir. Glomerulusun oksidatif hasara diğer nefron bölgelerinden daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Renal tübüler epitel glomerulusun geçirgenliğinin kaybından dolayı ya da kimyasalların artan plazma seviyelerinden dolayı zarar verici ajanlara maruz kalabilir [Rodrigo ve Bosco, 2006].

Balıklarda yapılan bir çalışmada *Cyprinus carpio*, *Barbus sp.* ve *Mugil sp.* türleri bir pestisit olan lindana maruz bırakılmış ve böbrek dokularında glomerulusta küçülme, Bowman kapsülündeki alanda genişleme, tübül hücrelerinde intrasitoplazmik vakuoller ve hipertrofik hücreler tespit edilmiştir [Ortiz ve ark., 2003].

Yapılan başka bir çalışmada Afrika kedi balığı (*Clarias gariepinus*) akuatik bir herbisit olan glifosat'ın farklı dozlarına maruz bırakılmış ve böbreklerde nekroz, tübüler dejenerasyon ve piknotik nükleus gözlenmiştir [Ayoola, 2008].

Yapılan bir başka çalışmada Arktik foklara (*Vulpes lagopus*) diyetle birlikte içinde lindan, aldrin, endosülfan, klordan, dieldrin ve metoksiklor gibi pek çok pestisit bulunduğu organoklorlu bir pestisit karışımı uygulanmış ve böbrek dokularında glomerular bazal membranda kalınlaşma, glomerular kapilerin dilatasyonu, proksimal tübüllerde dejenerasyon, tübüler dilatasyon, atrofi ve nekroz gibi patolojik değişiklikler gözlenmiştir [Sonne ve ark., 2008].

Yapılan bir çalışmada dişi tavşanlara pretiroitli bir pestisit olan lambda siyalotrin uygulanmış ve böbrek dokularında tübüllerde vakualizasyon, tübül lümeninde materyal atıkları, tübüllerde nekroz ve piknotik nükleus, glomerular atrofi ve hücrel infiltrasyon gözlenmiştir [Basir ve ark., 2011].

Yapılan bir başka çalışmada ise çöl sıçanı *Octadon degus*'a organofosfatlı bir pestisit olan malatyon uygulanmış ve böbrek dokularında hipertrofi ve çok sayıda mitotik hücre ile karakterli hiperplazi gözlenmiştir [Bosco ve ark., 1997].

Khan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada bir çeşit keçi türü olan *Capra hircus*'a pretiroitli bir pestisit olan sipermetrin uygulamışlar ve böbrek dokularında fibröz doku proliferasyonu, glomerulusta daralma, konjesyon, tübül epitelinde dökülme ve nekroz ile piknotik nükleus rapor etmişlerdir [Khan ve ark., 2009].

Karbamatlı bir pestisit olan karbofuran ile yapılan bir çalışmada ratların böbrek dokularında tübül epitel hücrelerinde hidrofik dejenerasyon, intersistiyel alanda ödem, tübül hücrelerinde hiyalin yapılar ve proksimal tübül hücrelerinde dilatasyon gibi histopatolojik değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir [Brkić ve ark., 2008].

Bir herbisit olan parakuat ile yapılan bir çalışmada maruziyet süresine bağlı olarak ratların böbrek dokularında renal kan damarlarında dilatasyon, renal tübüler epitelyum hücrelerinde şişme, bazal membrandan ayrılma, glomerulusta dejenerasyon ve intertübüler alanda bol miktarda inflamatuvar lökosit hücresi gözlenmiştir [Lamfan ve Al-Rawi, 2007].

Karbamatlı bir pestisit olan metiyokarb ile yapılan bir çalışmada ratların böbrek dokularında Bowman kapsülünün parietal ve visseral yaprakları arasında genişleme, proksimal tübül hücrelerinde fırça kenarda kısılma, nükleusta bozulma, sitoplazmada madde birikimi, nekrotik alanlarda kollejen fibril birikimi ve mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenmiş ve antioksidan vitamin E ve taurinin bu pestisitinin neden olduğu hasarı azalttığı rapor edilmiştir [Ozden ve ark., 2009].

Yapılan bir başka çalışmada ratlara 14 gün boyunca farklı dozlarda organofosfatlı bir pestisit olan forat uygulanmıştır ve ratların böbrek dokularında doza bağlı olarak Bowman kapsülünde genişleme, inflamatuvar lökosit infiltrasyonu, kan damarlarında dilatasyon ve nekroz gözlenmiştir [Saqib ve ark., 2012].

Fetoui ve arkadaşları ratlara içme suyunda pretiroitli bir pestisit olan lambda-siyalotrin uygulamışlar ve böbrek dokularında hemoraji, proksimal tübül dejenerasyonu, tübüler hücre döküntüleri, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve tübüllerde belirsiz şişme gözlemişlerdir [Fetoui ve ark., 2010].

Yapılan bir çalışmada ratlara intradermal olarak farklı dozlarda pretiroitli bir pestisit olan sipermetrin uygulanmış ve böbrek dokusunda renal tübüllerde dejenerasyon olduğu gözlenmiştir [Muthuviveganandavel ve ark., 2008].

Yapılan bir başka çalışmada ratlara oral yoldan farklı dozlarda pretiroitli bir pestisit olan alfa-sipermetrin uygulanmış ve böbrek dokularında konjesyon tespit edilmiştir [Manna ve ark., 2004].

Hussain ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ratlara oral yoldan farklı dozlarda pretiroitli bir pestisit olan sipermetrin uygulamışlar ve doza bağlı olarak böbreklerde tübüler nekroz ve dejenerasyon, proksimal ve distal tübül epitelyum hücrelerinde piknotik nükleus ve toplama kanallarında dilatasyon olduğunu rapor etmişlerdir [Hussain ve ark., 2009].

Organofosfatlı bir insektisit olan diazinon ile yapılan bir çalışmada ratların böbrek dokularında tübüllerde şişme, konjesyon, distal tübül epitelinde hiperplazi ve mononükleer hücre infiltrasyonu gibi histopatolojik değişiklikler olduğu bildirilmiştir [Yehia ve ark., 2007].

Yapılan bir çalışmada subakut ve subkronik metil paratyon uygulanan ratların böbrek dokularında tübüler dejenerasyon, glomerular atrofi, interstisyel hücre infiltrasyonu, kalsifikasyon, ödem ve nekroz gibi histopatolojik değişiklikler gözlenirken, vitamin C ve E kombinasyonu ve metil paratyonun birlikte uygulandığı ratlarda bu değişikliklerin daha az olduğu gözlenmiştir [Kalender ve ark., 2007].

Sulak ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ratlara oral yoldan organofosfatlı bir pestisit olan metidatyon uygulamışlar ve böbrek dokularında glomerular sklerozis,

vasküler konjesyon ve fibrozis, fokal tübüler nekroz, tübül epitelinde hidrofik dejenerasyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile birlikte MDA seviyelerinde artış tespit etmişlerdir. Metidatyon ile birlikte vitamin C ve E kombinasyonunun uygulanmasının bu pestisitın böbrek dokusunda neden olduğu hasarı azalttığını bildirmişlerdir [Sulak ve ark., 2005].

Yapılan bir çalışmada dişi ratlara organofosfatlı bir pestisit olan fentiyon intraperitoneal olarak uygulanmış ve böbrek dokularında proksimal tübüllerde nekroz gözlenmiştir [Yurumez ve ark., 2007].

Yapılan bir başka çalışmada organofosfatlı bir pestisit olan diklorvos uygulanan ratların böbrek dokularında interstisyel alanda genişleme, glomerular hasar, nekroz ve tübül epitelinde dökülme gibi patolojik bozukluklarla birlikte renal klerens ve renal tübüler fonksiyonda bozukluklar olduğu rapor edilmiştir [Desai ve Desai, 2008].

Yapılan bir başka çalışmada klorprifos uygulanan ratların serum ürik asit ve kreatinin seviyelerinde artma olurken böbrek dokularında vasküler dilatasyon, konjesyon, tübüler dejenerasyon ve hemoraji gibi histopatolojik değışiklikler olduğu bildirilmiştir [Mansour ve Mossa, 2010a].

Bazı araştırmacılar sivrisinek kovucuları ile yaptıkları bir çalışmada plazma üre ve kreatinin seviyelerinde artış olduğunu, böbrek dokularında konjesyon, tübüler dejenerasyon, nekroz, mononükleer hücre infiltrasyonu ve hemoraji gibi histopatolojik değışiklikler olduğunu rapor etmişlerdir [Garba ve ark., 2007].

Elhalwagy ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ratlara oral yoldan organofosfatlı bir pestisit olan fenitrotiyon vermişler ve böbrek dokularında doza bağılı olarak konjesyon, hemoraji, nekroz ve ödem gibi histopatolojik değışiklikler olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte yine aynı çalışmada yeşil çay ekstraktı uygulamasının bu hasarı azalttığını rapor edilmiştir [Elhalwagy ve ark., 2008].

Organofosfatlı bir pestisit olan klorprifos etil ile yapılan bir çalışmada ratların böbrek dokularında tübül epitelinde hidrofik dejenerasyon, glomerular sklerozis, mononükleer hücre infiltrasyonu gibi histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada klorprifos etil ile birlikte antioksidan vitamin E ve melatonin uygulandığında daha az histopatolojik değişiklikler olduğu rapor edilmiştir [Oncu ve ark., 2002].

Yapılan bir başka çalışmada ratlara oral yoldan organofosfatlı bir pestisit olan diazinon uygulanmış ve böbrek dokularında Bowman kapsülünde bozulma, nükleer piknoz, tübüler epitelde dejenerasyon, proksimal tübül nekrozu ve konjesyon gözlenmiştir [Shah ve Iqbal, 2010].

Yapılan bir çalışmada ratlara intraperitoneal olarak farklı dozlarda organofosfatlı bir pestisit olan fenitiyon uygulanmış ve böbrek dokularında tübüler dilatasyon, glomerular atrofi, tübüler dejenerasyon ve infiltrasyon gözlenmiştir [Kerem ve ark., 2007].

Uzun ve Kalender yaptıkları bir çalışmada 28 gün boyunca ratlara oral yoldan organofosfatlı bir pestisit olan malatiyon uygulamışlar ve böbrek dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu, tübüllerde bazal membrandan ayrılma ve glomerular atrofi gözlendiğini bildirmişlerdir [Uzun ve Kalender, 2011].

Yapılan bir başka çalışmada ratlara intraperitoneal olarak bir herbisit olan parakuat uygulanmış ve böbrek dokularında tübüler lezyonlar, tübüler hücre dejenerasyonu, nekrotik alanlar ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmiştir [Dinish-Oliveira ve ark., 2006].

Mohssen yaptığı bir çalışmada Swiss albino farelere inhalasyon yoluyla organofosfatlı bir pestisit olan timet uygulamış ve böbrek dokularında maruziyet süresine bağlı olarak artan seviyede tübüler dejenerasyon, hidrofik değişiklik, interstisyel alanda eritrositler, inflamasyon, nekroz ve konjesyon olduğunu rapor etmiştir [Mohssen, 2001].

Yapılan başka bir çalışmada ratlara 2 ay boyunca oral yoldan organofosfatlı bir pestisit olan profenofos uygulanmış ve böbrek dokularında inflamatuvar infiltrasyon, konjesyon, üriner alanda genişleme, hemoraji ve epiteliyal hücrelerde döküntü gibi histopatolojik değişiklikler olduğu rapor edilmiştir [Farrag ve Shalby, 2007].

Hamam ve el Mottaleb yaptıkları bir çalışmada ratlara profenofos uygulamışlar ve böbrek dokularında hemoraji, periglomerular ödem, glomerulusta küçülme, tübüllerde nekroz, tübül lümeninde materyal kalıntıları ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğunu bildirmişlerdir [Hamam ve el Mottaleb, 2007].

Yapılan başka bir çalışmada ise monokrotofos, endosülfan ve heksakloroheksandan oluşan pestisit karışımının ratların böbrek dokularında tübüler nekroz, glomerular hemoraji ve Bowman kapsülünde genişlemeye neden olduğu rapor edilmiştir [Benjamin ve ark., 2006]

Yapılan başka bir çalışmada ratlara oral yoldan farklı dozlarda organofosfatlı bir pestisit olan fenitrotyon uygulanmış ve böbrek dokularında doza ve maruziyet süresine bağlı olarak hemoraji, glomerular yumakta ve tübüler epitelde vakuolleşme ve tübüllerde eozinofilik protein atıkları gözlendiği rapor edilmiştir [Reheim ve ark., 2008].

Organofosfatlı bir pestisit olan profenofos ile yapılan bir çalışmada bu pestisit ratlara oral yoldan içme suyuna ve yiyeceklerine karıştırılarak uygulanmış ve böbrek dokularında hemoraji, tübüllerde hiyalin kalıntılar, tübüler nefritis, nekroz ile lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu gözlenmiştir [Manal ve Ola, 2008].

Klorprifos ile yapılan bir çalışmada ratlara oral yoldan 63 mg/kg vücut ağırlığı dozunda klorprifos uygulanmış ve böbrek dokularında MDA miktarı artarken bazı glomeruluslarda sklerozis, renal tübül epitelinde hidrofik dejenerasyon, interstisyel alanda ödem, glomerular ve tübüler hücrelerin çekirdeklerinde piknoz gözlenmiştir [Ahmed ve ark., 2010].

Yapılan başka bir çalışmada ratlara oral yoldan klorprifos uygulanmış ve böbrek dokularında glomerulusta küçülme, Bowman alanında genişleme, tübüler epitelyum hücrelerinde piknoz ve damardan dışarı aşırı miktarda kan elemanlarının çıktığı gözlenmiştir [El-Hossary ve ark., 2009].

Tripathi ve Srivastav yaptıkları bir çalışmada ratlara oral olarak farklı dozlarda klorprifos uygulamışlar ve böbrek dokularında doza ve maruziyet süresine bağlı olarak Bowman kapsülü ve glomerulus arasındaki alanın daraldığını, glomerular dejenerasyon, glomerulusta küçülme, proksimal ve distal tübüllerde dejenerasyon, tübüler vakualizasyon ve tübül epitelinde nekroz gibi histoptolojik değişiklikler olduğunu rapor etmişlerdir [Tripathi ve Srivastav, 2010a].

Yapılan bir başka çalışmada gebe ratlara oral yoldan farklı dozlarda klorprifos uygulanmış ve böbrek dokularında doza ve maruziyet süresine bağlı olarak tübüler epitelde dejenerasyon ve şişme, glomerulus hücrelerinde proliferasyon ve tübüler epitelyum hücrelerinde nekrotik değişiklikler olduğu bildirilmiştir [Mansour ve Mossa, 2010b].

Flavonodiler doğada yaygın olarak bulunan düşük moleküler ağırlıklı fenolik bileşiklerdir ve diyetdeki sebze ve meyvelerde bulunmaktadırlar [Morand ve ark., 1998; Pedrielli ve ark., 2001; Ajay ve ark., 2003; Morales ve ark., 2006].

Flavonoidler geniş bir fenolik bitki bileşikleri grubudurlar. Çok az bir miktarı diyetle olmasına rağmen 6000 den fazla flavonoid tanımlanmıştır. Flavonoidler en yenilebilir meyve ve sebzelerde bulunur fakat farklı diyet kaynaklarından elde edilen flavonoid tipleri farklıdır [Erlund, 2004]. Bitki aleminde oldukça yaygın olmalarına rağmen konsantrasyonları bitkiden bitkiye hatta aynı bitkinin farklı organlarında değişiklik gösterir [Sultana ve Anwar, 2008].

Flavonoidler flavonoller, flavonlar, kateşinler, flavanonlar, antosiyanidinler ve izoflavonoidler olarak 6 grup halinde sınıflandırılırlar. Tüm bu bileşikler fenil benzo(γ)piron dan türemiş yapılardır. [Morand ve ark., 1998]. Bazı kaynaklarda bu

gruplara ek olarak izoflavonlar, pterokarpanlar ve komestanlar olmak üzere 3 grup daha eklenerek belirtilmiştir [Sultana ve Anwar, 2008].

Doğal olarak bulunan flavonoidlerin mükemmel antioksidanlar olduğu bilinmektedir. Flavonoidler bir ya da daha fazla aromatik hidroksil grupları içerirler ve bu kısım flavonoidlerin antioksidan aktivitesinden sorumludur [van Acker ve ark., 2000].

Flavonoidler anti-inflamatuar, antialerjik, antiviral, antibakteriyel ve antitümöral aktivite, antikarsinojenik etki göstermekle birlikte serbest radikalleri toplayıcı antioksidan aktivite de göstermektedirler [Chander ve ark, 2003]. Ayrıca flavonoid içeren besin alınınının koroner kalp hastalığı, hiperkolesterolemi, aterosklerozis ve kalp bozukluğu riskini azalttığı bilinmektedir [Renugadevi ve Prabu, 2010].

Flavonoidlerin lipit peroksidasyonunu inhibe ederek, oksijen radikallerini temizleyerek ve metal iyon şelasyonu yoluyla antioksidan olarak hareket ettiği bilinmektedir [Piskula ve Terao, 1998].

Flavonoidlerin lipooksijenaz, siklooksijenaz, monooksijenaz, ksantin oksidaz, mitokondrial süksin oksidaz ve NADH-oksidad, fosfolipaz A2 ve protein kinaz gibi enzimlerin aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir. Bu biyolojik etkilerinin serbest radikal reaksiyonlarına karşı koruyucu olan flavonoidlerin antioksidan özelliklerinden kaynaklandığına inanılmaktadır [Cao ve ark., 1997].

Yapılan çalışmalarda siyah çay ekstraktının ve çay flavinlerinin kültür sistemlerinde bazı insan karsinoma hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir [Lyn-Cook ve ark., 1999].

Datta ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ratlara organofosfatlı bir pestisit olan asefat ile birlikte kuersetin ve rutin gibi fenolik bileşikler içerdiği bilinen *Enydra fluctans* bitkisinin ekstraktını uygulamışlardır. Deneyin sonunda asefat uygulanan ratlarda plazma ve eritrosit MDA seviyelerinde artış, karaciğer dokusunda SOD ve CAT enzim aktivitesinde azalma ve GPx enzim aktivitesinde artış olduğunu

bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada *Enydra fluctans* bitkisinin ekstraktının aseptatın neden olduğu oksidatif hasarı azalttığı rapor edilmiştir [Datta ve ark., 2010].

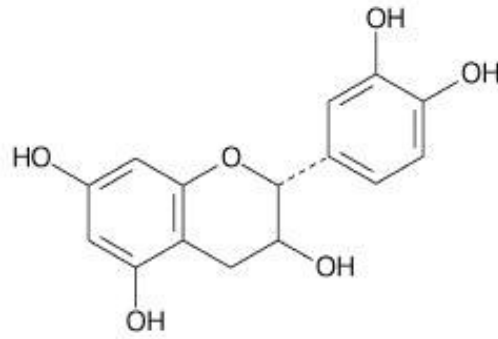
Bir antibiyotik olan doksorubisin ile yapılan bir çalışmada izole edilen fare sol atrium hücrelerinde sentetik flavonoidlerin doksorubisinin neden olduğu toksisiteye karşı koruyucu olduğu rapor edilmiştir [van Acker ve ark., 2001].

Yapılan bir çalışmada sentetik bir antikanser ilacı olan sispaltinin ratlarda neden olduğu nefrotoksisiteye karşı üzüm çekirdeğinde bulunan polifenolik bileşikler olan proantosiyanidinlerin koruyucu etki oluşturduğu bildirilmiştir [Saad ve ark., 2009].

Yapılan bir çalışmada flavonoid içeren bitki ekstraktının karaciğer, böbrek ve beyin dokularında klorprifosun neden olduğu oksidatif hasarı önlediği rapor edilmiştir [Zama ve ark., 2007].

(+)-Kateşin kateşinler grubunda bulunan bir flavonoiddir [Chander ve ark., 2003]. Kateşinler genellikle aglikonlar olarak bulunur veya gallik asit ile esterleşmişlerdir. (+)-kateşin elma, armut, üzüm ve şeftali gibi çeşitli meyve ve sebzelerde bulunurlar. Kateşinler en yüksek konsantrasyonda çayda bulunur [Chander ve ark., 2003; Erlund, 2004].

Kateşinlerin anti-inflamatuar, anti-kanserojen ve diüretik etkilerinin olduğu bilinmektedir [Kalender ve ark., 2005]. Yapılan önceki çalışmalarda kateşinin kanser, akut renal hasar, miyokardiyal iskemi gibi hastalıklarda antioksidan özelliğinden dolayı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir [Korish ve Arafah, 2008].



Şekil 2.2. Kateşin'in moleküler yapısı [Osman ve ark., 2007]

Kateşinler fosfolipit tabakalarda elektron transferi yoluyla peroksil radikalleri ile reaksiyona girerler ve böylece lipid peroksidasyonunu azaltırlar. Dahası yeşil çay polifenollerinin antioksidan aktiviteden sorumlu bir element ile faz II detoksifiye enzimlerinin transkripsiyonunu uyardığı bildirilmiştir [Elhalwagy ve ark., 2008].

Radikalleri temizlemelerinin dışında yeşil çay polifenollerini ayrıca α -tokoferol radikallerini tamir edebilir ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerle (LDL) birleşebilir, böylece LDL oksidasyonunu inhibe edebilirler. Yeşil çay polifenollerinin ana bileşikler olan kateşinler ve kateşin türevleri vücutta absorbe edilir, metabolize edilir ve safra ve ürinde atılabilir [Skrzydowska ve ark., 2002].

Fare modellerinde yapılan bazı son çalışmalarda kimyasal ajanlar tarafından oluşturulan tümöröjenize karşı siyah çayın önemli bir anti-tümör aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir [Halder ve Bhaduri, 1998].

Diyette (+)-kateşinin bulunması ultraviyolenin neden olduğu zararlara karşı epidermal hücreleri koruduğu, serbest radikalleri etkili bir şekilde temizlediği, lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği, insanların ürünlerindeki MDA ve lipid peroksidasyonunu azalttığı bildirilmiştir [Jeon ve ark., 2003].

Yapılan bir çalışmada ratlara subkutan enjeksiyon ile testesteron uygulanarak prostatta meydana gelen oksidatif hasar üzerine siyah çay ekstraktının koruyucu etkisi incelenmiş ve siyah çayın CAT, SOD ve GR gibi antioksidan enzimler ve MDA miktarında iyileştirici etkisinin olduğu rapor edilmiştir [Siddiqui ve ark., 2005].

Yapılan bir başka çalışmada dişi ratlara steroidal bir antiandrojen olan siproteron asetat uygulanmış ve karaciğer dokularında MDA seviyeleri artarken CAT aktivitesinin azaldığı gözlenmiştir. Siproteron asetat ile birlikte yeşil çay ekstraktı uygulanan grupta ise MDA seviyelerinin azaldığı, CAT aktivitesinin ise arttığı bildirilmiştir [Barakat, 2010].

Shukla ve Taneja yaptıkları bir çalışmada siyah çay ekstraktının dimetilnitrozaminin neden olduğu akciğer tümörü oluşumunu azalttığını rapor etmişlerdir [Shukla ve Taneja, 2002].

Yaygın bir şekilde kullanılan bir pestisit olan rotenon ile in vitro olarak insan nöroblastoma hücrelerinde yapılan bir çalışmada bitkisel bir flavonoid olan epigallokateşin gallatın rotenonun sitotoksik etkisine karşı koruyucu olduğu gözlenmiştir [Chung ve ark., 2007].

Yapılan bir başka çalışmada ise organik bir pestisit olan rotenonun in vitro fare beyin hücrelerinde yaptığı hasara karşı epigallokateşin gallatın koruyucu olduğu rapor edilmiştir [Moldzio ve ark., 2010].

Khan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ratlara oral yoldan klorprifos ve sipermetrin karışımı ile siyah çay ekstraktı uygulamışlardır. İki hafta sonra pestisit uygulanan ratların karaciğer dokularında MDA miktarı artarken SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktivitelerinin azaldığı ve yeşil çay ekstraktının pestisit karışımının neden olduğu oksidatif hasarı azalttığı gözlenmiştir [Khan ve ark., 2005].

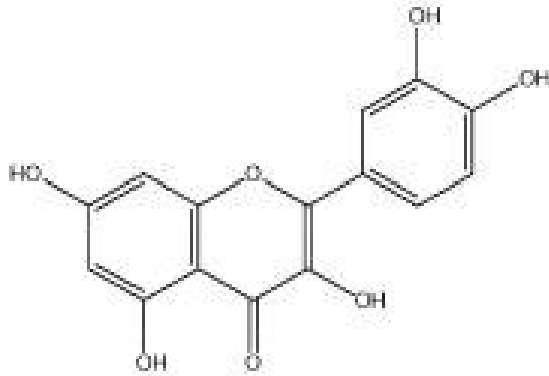
Yapılan bir çalışmada sağlıklı genç ratlara 5 hafta boyunca içme suyunda yeşil çay ekstraktı uygulandığında yeşil çayın karaciğer, serum ve sinir sisteminde lipid peroksidasyonunu düşürdüğü ve toplam antioksidan kapasitesini artırdığı rapor edilmiştir [Skrzydłowska ve ark., 2002].

Yapılan bir başka çalışmada ise yaşlı ratların beyinde genç ratlara kıyasla beyin doku homojenatlarında MDA miktarında artış ve SOD, CAT ve GPx enzim aktivitelerinde azalma olduğu gözlenmiştir. Buna karşın yaşlı ratlara (-)-epigallokateşin gallat uygulandığında MDA miktarında azalma ve SOD, CAT ve GPx enzim aktivitelerinde artış olduğu rapor edilmiştir [Srividhya ve ark., 2009].

Yapılan bir çalışmada kateşin gibi biyoflavonoidlerin alımının antioksidan kapasitesini artırarak ve serbest radikalleri temizleme aktiviteleri ile renal iskemi/reperfüzyon hasarını azalttığı bildirilmiştir [Singh ve ark., 2005].

Mohamadin ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ratlara intraperitoneal olarak doku nakillerinde kullanılan bağışıklık sistemini baskılayıcı bir ilaç olan siklosporin-A uygulamışlar ve böbrek dokularında MDA miktarı artarken SOD, GPx ve GST enzim aktivitelerinin azaldığını, serum kreatinin, üre ve ürik asit seviyelerinin arttığını rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada siklosporin-A ile birlikte kateşin içeren yeşil çay ekstraktı uygulandığında siklosporin-A'nın böbrek dokusunda oluşturduğu oksidatif hasarı azalttığı rapor edilmiştir [Mohamadin ve ark., 2005].

Kuersetin, bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan fenolik bir flavonoiddir. Elma, kiraz, soğan, çay ve bir takım sebzelerde bulunmaktadır. Kardiyovasküler koruma, antikanserojen etki, katarakt önleyici etkisi, antiviral ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu [Anjaneyulu ve Chopra, 2003], hücrelerde oluşan serbest oksijen radikallerini önlediği ve lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağladığı bildirilmiştir [Coskun ve ark., 2005]. Bunun yanında kuersetin demir, bakır, gibi metal iyonlarını toplayıcı özellik gösterir, renal iskemi-reperfüzyon hasarında koruyucudur ve ultraviyole ışınların neden olduğu oksidatif stresi azaltır [Erden Inal ve Kahraman, 2000].



Şekil 2.3. Kuersetin'in moleküler yapısı [Bhatt ve Flora, 2009].

Diyetteki en yaygın flavonol kuersetindir. Kuersetin çeşitli meyve ve sebzelerde bulunur fakat en yüksek oranda soğanda bulunur. Kuersetinin günlük alımı 3-38 mg arasında değişmektedir. Kuersetin bitkilerde pek çok farklı glikozit formlarda bulunur. Kuersetin-3-rhamnoglukozid ya da rutin olarak da adlandırılan kuersetin-3-rutinosiden yaygın bulunan formlardan bir kaçıdır. Soğanlarda kuersetin 1 ya da 2 glikoz molekülüne bağlıdır. Diyet kuersetinin diğer örnekleri elmalarda bulunan kuersetin galaktozidler ve berilerde bulunan kuersetin arabinozidlerdir. Diyetle bulunan diğer flavonoller kaemferol (brokolide), mirisetin (berilerde) ve izoramnetin (soğanda) dir [Erlund, 2004].

Kuersetin insanlarda absorbe edilir ve günlük olarak yavaş bir şekilde elimine edilir. Bu nedenle kan plazmasındaki antioksidan sistemlere önemli bir şekilde katkı sağlar [Morand ve ark., 1998].

Kuersetinin antioksidatif, antikarsinojenik, anti-inflamatuar, anti-agregotori ve vazodilatasyon etkilerine sahip olduğu rapor edilmiştir. Bu etkilerin altında yatan mekanizma bilinmemektedir fakat muhtemel birkaç farklı biyokimyasal durum vardır. Örneğin antioksidasyon metal şelasyonu, radikal temizlenmesi, enzim inhibisyonu ve/veya koruyucu enzimlerin ekspresyonunun indüksiyonunun sonucu olabilir. Öte yandan antikarsinogenezis enzim inhibisyonu, antioksidasyon ya da gen ekspresyonu üzerine olan etkilerin sonucu olabilir [Erlund, 2004].

1970'lerde yapılan bir çalışmada Ames testinde mutajenite gösterdiği için kuersetinin karsinogen olduğu düşünülmekteydi. Ancak farklı türler ile yapılan pek çok uzun süreli hayvan çalışmasında durumun böyle olmadığı rapor edilmiştir. Aksine kuersetinin laboratuvar hayvanlarında karsinogenezisi inhibe ettiği gösterilmiştir. Geçmiş birkaç yılda yapılan bazı çalışmalarda konjugasyonun tipi ve/veya alanının kuersetinin antioksidan aktivitesinin belirlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir [Erlund, 2004].

Kuersetinin hidroksil ve peroksinitrit gibi oldukça reaktif türleri temizlediği bilinmektedir [Wilms ve ark., 2008]. Kuersetinin fenolik -OH grubunun hidroksil radikalleri için düşük afiniteye sahip olduğu ve lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonu sonucunda oluşan lipid peroksil radikali ile reaksiyona girdiği bilinmektedir. Ayrıca kuersetinin oksidatif stres sırasında lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği ve kuersetinin ROS tarafından okside olduğu gösterilmiştir [Inal ve ark., 2002].

Kuersetin B halkasında 3'4' dihidroksi alt birimleri içerir ve A ve B halkaları arasında konjugasyon yapar. Bu da kuersetini vitamin E'den 4 kat daha fazla potansiyel bir antioksidan yapar. Hidrofobiklik ve aromatik hidroksil gruplarının yerleşimini içeren pek çok faktör kuersetinin hücre zarında lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan aktivitesini tanımlar [Devi ve Shyamala, 1999].

İn vitro koşullarda yapılan bir çalışmada kuersetinin kolorektal epitelyum kanserinde oksidatif hasara karşı hücreleri koruduğu gösterilmiştir [Kaindl ve ark., 2008].

Kuersetinin ratlarda in vivo olarak absorpsiyon ve metabolik çevriminden hemen sonra bakır iyonlarının neden olduğu plazma lipidlerinin peroksidasyonuna karşı antioksidatif aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir [da Silva ve ark., 1998].

Yapılan bir çalışmada ratlara oral yoldan galyum arsenid verilmiş ve böbrek homojenatlarında MDA içeriği artarken GSH, SOD ve CAT aktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir. Galyum arsenid ile birlikte kuersetin uygulanan grupta ise galyum

arsenidin neden olduğu oksidatif hasar azalırken tamamen korumadığı belirtilmiştir [Bhatt ve Flora, 2009].

Yapılan bir başka çalışmada diyabetli ratlarda serum kreatinin ve BUN ile böbrek dokusunda MDA seviyesi, GSH, SOD ve CAT aktiviteleri çalışılmıştır. Bu çalışmada kuersetinin diyabetin neden olduğu renal toksisiteyi azalttığı rapor edilmiştir [Anjaneyulu ve Chopra, 2004].

Renugadevi ve Prabu yaptıkları bir çalışmada ratlara oral yoldan kadmiyum uygulamışlar ve ürünlerinde üre, ürik asit ve kreatinin değerleri ile böbrek dokusunda SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinde azalma ile birlikte GSH ve TBARS miktarında artış gözlendiğini rapor etmişlerdir. Bununla birlikte ışık mikroskobu incelemelerinde böbrek dokularında tübüler nekroz, tübüler dejenerasyon, tübüler dilatasyon, bazal membranda kalınlaşma ve lüminal alanda atıklar olduğu gözlenmiştir. Kadmiyum ile birlikte kuersetin uygulanan grupta ise kadmiyumun neden olduğu histopatolojik değişikliklerin ve oksidatif stresin azaldığı bildirilmiştir [Renugadevi ve Prabu, 2010].

Yapılan bir başka çalışmada BALB/C fareler dizel yakıt partiküllerine maruz bırakılmış ve sperm üretimi ve Sertoli hücrelerinin sayılarında azalma gözlenirken anormal sperm sayısında artış olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte kuersetin uygulamasının dizel yakıt partiküllerinin üreme sisteminde yaptığı hasarı düzelttiği bildirilmiştir [Izawa ve ark., 2008].

Mi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 3-metil-4-nitrofenolün (dizel yakıt partikülü) embriyonik tavuk spermatojenik hücrelerinde in vitro koşullarda spermatojenik hücre miktarında azalma, MDA seviyelerinde artma, GPx ve SOD aktivitelerinde azalma olduğunu, bu madde kuersetin ile birlikte uygulandığında düzeltici etki olduğunu bildirmişlerdir [Mi ve ark., 2009].

İnsan lökosit hücreleri ile yapılan in vitro bir çalışmada kuersetinin hidroksil radikali oluşumunu engelleyerek oksidatif DNA hasarına karşı koruyucu olduğu rapor edilmiştir [Wilms ve ark., 2008].

İnsan eritrosit hücreleri ile yapılan in vitro başka bir çalışmada kuersetinin pretiroidli bir pestisit olan bifentrinin neden olduğu oksidatif hasarı azalttığı bildirilmiştir [Sadowska-Woda ve ark., 2010].

Yapılan bir başka çalışmada ratlara 28 gün boyunca intraperitoneal olarak anti kanser ilacı olan sisplatin uygulanmış ve böbrek doku homojenatlarında SOD, CAT, GPx, GR ve GST enzim aktivitelerinin azaldığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada sisplatin ile birlikte kuersetin intraperitoneal olarak uygulandığında sisplatinin neden olduğu oksidatif stresi azalttığı bildirilmiştir [Devi ve Shyalama, 1999].

Inal ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ratlarda renal iskemi/reperfüzyonunda böbrek dokusunda MDA miktarı artarken SOD, CAT ve GPx enzim aktivitelerinin azaldığını, buna karşın iskemi/reperfüzyonla birlikte kuersetin uygulanmasının oksidatif hasarı azalttığını rapor etmişlerdir [Inal ve ark., 2002].

Yapılan bir çalışmada deneysel olarak hipertansiyon oluşturulan ratlarda kuersetinin böbrek, karaciğer, kalp ve plazmada hipertansiyonun neden olduğu oksidatif stresi azalttığı rapor edilmiştir [Galisteo ve ark., 2004].

Yapılan in vitro bir çalışmada pretiroidli bir pestisit olan lambda siyalotrin rat eritrositlerine uygulanmış ve TBARS miktarı artarken SOD, CAT ve GPx enzim aktivitelerinin düştüğü gözlenmiştir. Bununla birlikte yine aynı çalışmada lambda siyalotrinle birlikte kuersetin uygulamasının bu pestisitinin neden olduğu oksidatif hasarı azalttığı rapor edilmiştir [Ben Abdallah ve ark., 2012].

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Hayvanlar

Deneylerimizde 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.

3.2. Kimyasallar

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

3.3. 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. Tüm hayvan grupları tablo halinde aşağıda verilmiştir.

Çizelge 2.1. Hayvanlara uygulama planı

Grup No	Gruplar	Hayvan Sayısı	Uygulanan Maddeler ve Dozları
1	Kontrol	6	1 ml/kg v.a % 0,5’lik dimetil sülfoksit
2	Kateşin	6	20 mg/kg v.a
3	Kuersetin	6	20 mg/kg v.a
4	Klorprifos	6	5,4 mg/kg v.a (1/25 LD ₅₀)
5	Kateşin+Klorprifos	6	20 mg/kg v.a kateşin ve 5,4 mg/kg v.a klorprifos
6	Kuersetin+Klorprifos	6	20 mg/kg v.a kuersetin ve 5,4 mg/kg v.a klorprifos

Uygulamalar sabah saatlerinde (09.00-10.00) aç olmayan ratlara yapılmıştır. Klorprifos uygulaması kateşin ve kuersetin uygulaması yapıldıktan 1 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.

3.3.1. Kontrol grubu

Her bir rata günlük 1 ml/kg vücut ağırlığında (v.a) % 0,5'lik dimetil sülfoksit gavaj yoluyla verilmiştir.

3.3.2. Kateşin uygulanan grup

Her bir rata günlük 20 mg/kg v.a dozunda kateşin % 0,5'lik dimetil sülfoksit içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

3.3.3. Kuersetin uygulanan grup

Her bir rata günlük 20 mg/kg v.a dozunda kuersetin % 0,5'lik dimetil sülfoksit içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

3.3.4. Klorprifos uygulanan grup

Klorprifos'un erkek ratlarda oral LD₅₀ değerinin 135 mg/kg olduğu bildirilmiştir [Goel ve ark., 2007]. Her bir rata günlük 5,4 mg/kg v.a (1/25 LD₅₀) dozunda klorprifos % 0,5'lik dimetil sülfoksit içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

3.3.5. Kateşin + klorprifos uygulanan grup

Her bir rata günlük 20 mg/kg v.a dozunda kateşin % 0,5'lik dimetil sülfoksit içinde çözülerek uygulanmıştır. Uygulamadan 1 saat sonra her bir rata 5,4 mg/kg v.a (1/25 LD₅₀) dozunda klorprifos % 0,5'lik dimetil sülfoksit içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

3.3.6. Kuersetin + klorprifos uygulanan grup

Her bir rata günlük 20 mg/kg v.a dozunda kuersetin % 0,5'lik dimetil sülfoksit içinde çözülerek uygulanmıştır. Uygulamadan 1 saat sonra her bir rata 5,4 mg/kg v.a (1/25 LD₅₀) dozunda klorprifos % 0,5'lik dimetil sülfoksit içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

Uygulama süresinin (28 gün) sonunda her gruptan 6 rat ketamin (45mg/kg)+ksilazin (5mg/kg) kombinasyonu ile intramuskuler olarak bayıltılarak disekte edildi. Biyokimyasal analizler (serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarları) için kalplerinden kan alındı. Antioksidan enzim aktivitesi (SOD, CAT, GPx ve GST) ve lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) seviyelerinin tespiti için böbreklerden biri -80°C derin dondurucuya konuldu. Diğer böbrek dokusu ışık mikroskobu incelemeleri için fiksasyonları yapıldıktan sonra stoklandı.

3.4. Vücut ve Böbrek Ağırlıklarının Ölçülmesi

Deneyin 0. günü ve 4. haftanın sonunda tüm hayvanlar AND GX-600 (Japan) marka hassas terazide hayvan tartım modunda tartılmıştır.

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

3.5. Malondialdehit Miktarının ve Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi

Deneyin 4. haftasının sonunda böbrek dokuları disekte edildi ve sodyum fosfat tamponunda (pH=7,2) yıkandı. Çalışmanın yapılacağı zamana kadar örnekler -80°C derin dondurucuda saklandı. Daha sonra dokular teflon homojenizatör kullanılarak homojenizasyon tamponu ile 3dk boyunca homojenize edildi. MDA miktarı ve antioksidan enzim aktivitelerinin tespiti spektrofotometrede örneklerin absorbansı ölçülerek tespit edildi. Protein içeriği Lowry ve ark., [1951]'nın metodu kullanılarak belirlendi. Tüm işlemler 4°C'de yürütüldü.

3.5.1. Malondialdehit miktarının belirlenmesi

Ohkawa ve ark., [1979]'nın kullandığı metot esas alınarak 532 nm'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona giren lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA miktarı spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. MDA miktarı pmol/mgprotein olarak verilmiştir.

3.5.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi

Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi için her gruptaki ratlardan alınan böbrek dokuları kullanıldı ve SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktivitelerine bakıldı.

Süperoksit dizmutaz (SOD) enzim aktivitesinin belirlenmesi

SOD enzim aktivitesi tayininde Marklund ve Marklund [1974] metodu kullanılarak 440 nm'de alkali ortamda otooksidasyon ile yükselen absorbans okundu. Toplam SOD enzim aktivitesi U/mgprotein olarak hesaplanmıştır.

Katalaz (CAT) enzim aktivitesinin belirlenmesi

CAT enzim aktivite tayini Aebi [1984] tarafından belirlen metot kullanılarak yapılmıştır. Spektrofotometrede 240 nm’de H_2O_2 ’nin parçalanmasını gösteren azalan absorbans okundu. Enzim aktivitesi mmol/mgprotein olarak hesaplanmıştır.

Glutasyon peroksidaz (GPx) enzim aktivitesinin belirlenmesi

GPx enzim aktivitesi tayini Paglia ve Valentine [1967] tarafından belirlenen metot kullanılarak yapıldı. Buna göre 340 nm’de nikotinamid adenin dinükleotid hidrojen fosfat (NADPH)’ın okside edilmesi ile meydana gelen azalan absorbans okundu. Enzim aktivitesi nmol/mgprotein olarak hesaplanmıştır.

Glutasyon-S-tranferaz (GST) enzim aktivitesinin belirlenmesi

GST enzim aktivitesi tayini Habig ve arkadaşları [1974] tarafından belirlenen metot esas alınarak yapılmıştır. GST tarafından 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB), indirgenmiş glutasyon ile konjuge edilerek glutasyon oksidasyonuna bağlı olarak 340 nm’de yükselen absorbans okunmuştur. Enzim aktivitesi nmol/mgprotein olarak hesaplanmıştır.

3.6. Serum Böbrek Fonksiyon Testlerinin Belirlenmesi

Deneyin 4. haftasının sonunda her bir gruptan 6 rat disekte edilerek kalplerinden steril tüplere kan alındı. Kan örnekleri 3500 rpm de 20 dk boyunca santrifüj edilerek serum ayrıldı. Böbrek fonksiyonun göstergesi olan serum üre, ürik asit ve kreatinin değerleri ticari kitlerle ölçülmüştür.

3.7. Işık Mikroskobu İncelemeleri

Ratlardan alınan böbrek dokuları ışık mikroskobu incelemeleri için %10 nötral formalin fiksatifi içinde 24 saat tespit edilmiştir. Yıkama ve dehidrasyon işlemlerinden sonra dokular parafin bloklar haline getirilmiştir. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom (Microm) ile 6-7 μ kalınlığında kesitler alınmıştır. Alınan kesitler hematoksilen-eozin boyası ile boyanmış, fotoğraf makinesi ataçmanlı mikroskopta (Olympus E-330, Tokyo, Japan) incelenmiş ve fotoğrafları çekilmiştir. Her bir hayvandan alınan böbrek dokuları örneklerinden 10 preparat incelenmiştir. Her preparat glomerular atrofi, glomerular lobülasyon, Bowman kapsülünde genişleme, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, tübüler dejenerasyon, fibrozis ve vasküler konjesyon açısından değerlendirilmiştir. Tüm gruptaki preparatlar patolojik bulguların derecesine göre (-) yok, (+) az, (++) orta ve (+++) şiddetli şeklinde çizelgede gösterilmiştir (Çizelge 3.2).

3.8. İstatistiksel Analizler

Biyokimyasal çalışmalar ile vücut ve böbrek organ ağırlıklarının verileri Windows SPSS 11.0 bilgisayar programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak değerlendirilmiştir. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Vücut ve Böbrek Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Deneyin 4. haftasının sonunda kateşin ve kuersetin uygulanan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında son vücut ağırlığında, vücut ağırlığı artışında (%değişim), net ve nisbi böbrek ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($P<0,05$) (Çizelge 3.1).

Klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulanan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vücut ağırlığı artışında (%değişim) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir. Kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulanan gruplar sadece klorprifos uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ise vücut ağırlığı artışında (%değişim) istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($P<0,05$) (Çizelge 3.1).

Klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulanan gruplar net ve nisbi böbrek ağırlığı bakımından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir. Kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulanan gruplar sadece klorprifos uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ise net ve nisbi böbrek ağırlığında istatistiksel olarak herhangi bir fark gözlenmemiştir ($P<0,05$) (Çizelge 3.1).

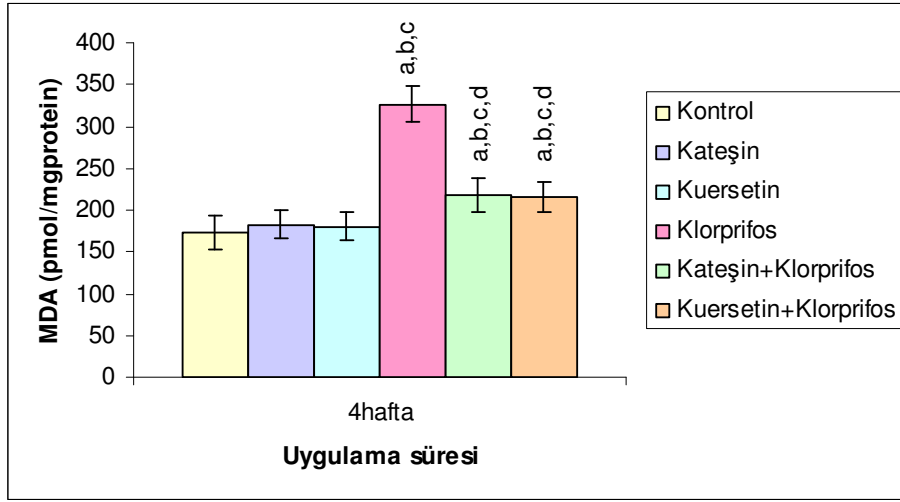
Çizelge 4.1. Kontrol grubu ile uygulamalı grupların vücut ağırlıkları ve böbrek ağırlıklarının karşılaştırılması

Gruplar	Vücut ağırlığı			Böbrek ağırlığı	Nisbi böbrek ağırlığı (g böbrek ağırlığı/100g vücut ağırlığı)
	Başlangıç	Final	% Değişiklik		
Kontrol	302,74±10,55	326,01±12,74	7,49±1,09	2,55±0,09	0,78±0,5
Kateşin	302,36±11,92	325,34±11,06	7,68±0,89	2,54±0,10	0,78±0,5
Kuersetin	301,47±10,31	325,25±14,87	7,85±1,63	2,56±0,09	0,78±0,5
Klorprifos	304,13±11,61	310,12±11,51	1,97±1,16 ^{a,b,c}	2,04±0,12 ^{a,b,c}	0,66±0,5 ^{a,b,c}
Kateşin+Klorprifos	304,13±12,93	318,56±13,19	4,58±1,40 ^{a,b,c,d}	2,20±0,08 ^{a,b,c}	0,68±0,4 ^{a,b,c}
Kuersetin+Klorprifos	304,46±12,71	318,61±12,83	4,66±1,71 ^{a,b,c,d}	2,22±0,10 ^{a,b,c}	0,68±0,5 ^{a,b,c}

Her grupta 6 rat yer almaktadır ve değerler bunların ortalaması, ± Standart sapmadır (SD) (P<0,05) ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKateşin uygulamalı grup ile kuersetin, klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cKuersetin uygulamalı grup ile klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^dKlorprifos uygulamalı grup ile kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması

4.2. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi

Deneyin 4. haftasının sonunda kateşin ve kuersetin uygulanan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA miktarında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir. Klorprifos uygulanan grup, kateşin+klorprifos uygulanan grup ve kuersetin+klorprifos uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA miktarında istatistiksel olarak önemli bir artış gözlemlendi. Kateşin+klorprifos uygulanan grup ve kuersetin+klorprifos uygulanan grup sadece klorprifos uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (P<0,05) (Şekil 3.1).

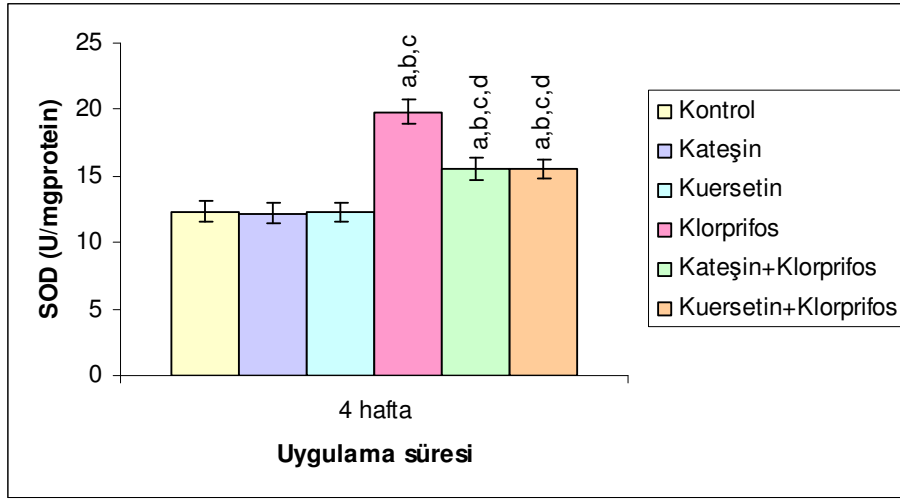


Şekil 4.1. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların MDA seviyeleri. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKateşin uygulamalı grup ile kuersetin, klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cKuersetin uygulamalı grup ile klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^dKlorprifos uygulamalı grup ile kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

4.3. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

4.3.1. SOD enzim aktivitesinin değerlendirilmesi

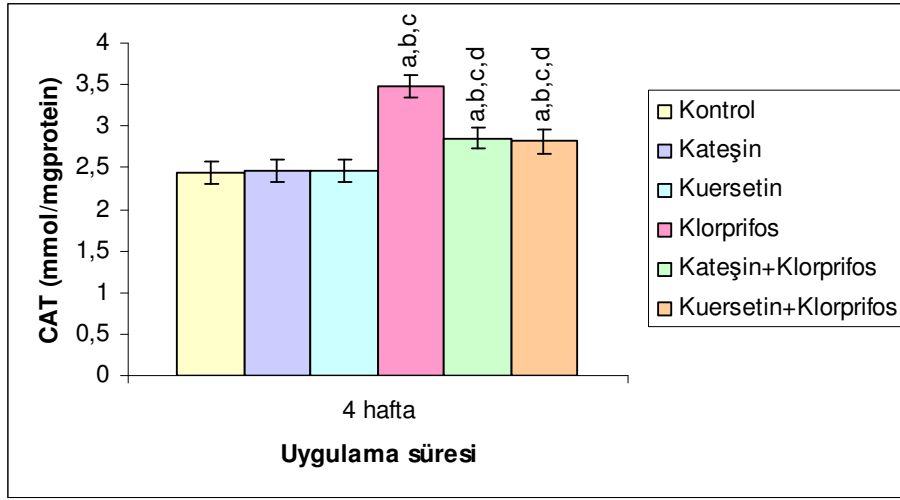
Böbrek dokuları SOD enzim aktivitesi bakımından karşılaştırıldığında kontrol grubu, kateşin ve kuersetin uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir. Deneyin 4. haftasının sonunda klorprifos uygulanan grup, kateşin+klorprifos uygulanan grup ve kuersetin+klorprifos uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. Kateşin+klorprifos uygulanan grup ve kuersetin+klorprifos uygulanan grup klorprifos uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (P<0,05) (Şekil 3.2).



Şekil 4.2. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların SOD enzim aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKateşin uygulamalı grup ile kuersetin, klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cKuersetin uygulamalı grup ile klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^dKlorprifos uygulamalı grup ile kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

4.3.2. CAT enzim aktivitesinin değerlendirilmesi

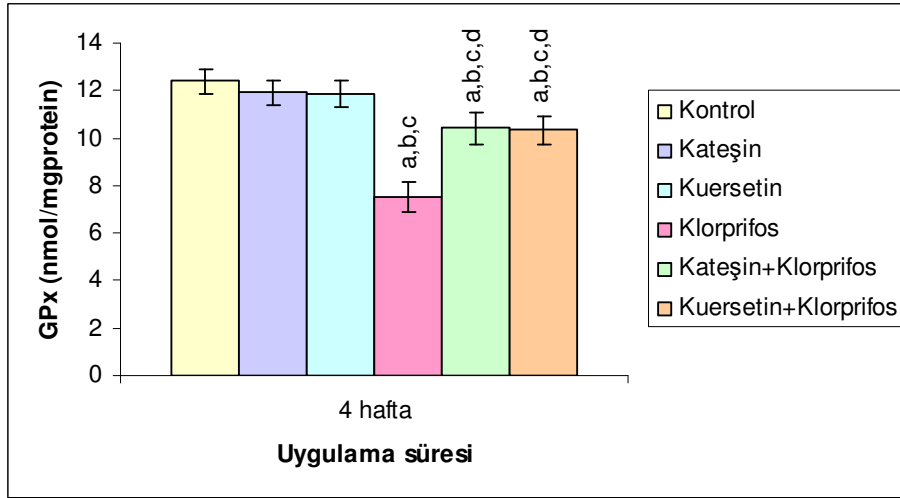
Deneyin 4. haftasının sonunda böbrek dokuları CAT enzim aktivitesi bakımından karşılaştırılmış ve kontrol grubu, kateşin ve kuersetin uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir. Klorprifos uygulanan grup, kateşin+klorprifos uygulanan grup ve kuersetin+klorprifos uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Kateşin+klorprifos uygulanan grup ve kuersetin+klorprifos uygulanan grup sadece klorprifos uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ise CAT enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (P<0,05) (Şekil 3.3).



Şekil 4.3. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların CAT enzim aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKateşin uygulamalı grup ile kuersetin, klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cKuersetin uygulamalı grup ile klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^dKlorprifos uygulamalı grup ile kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

4.3.3. GPx enzim aktivitesinin değerlendirilmesi

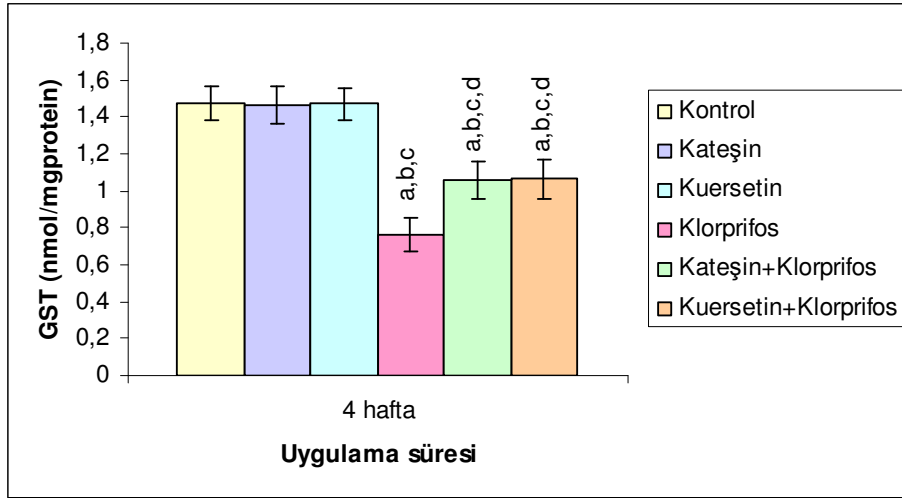
Kontrol grubu, kateşin ve kuersetin uygulanan gruplar GPx enzim aktivitesi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir. Deneyin 4. haftasının sonunda klorprifos uygulanan grup, kateşin+klorprifos uygulanan grup ve kuersetin+klorprifos uygulanan grupların böbrek dokuları kontrol grubu ile GPx enzim aktivitesi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Kateşin+klorprifos uygulanan grup ve kuersetin+klorprifos uygulanan grup klorprifos uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir (P<0,05) (Şekil 3.4).



Şekil 4.4. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların GPx enzim aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKateşin uygulamalı grup ile kuersetin, klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cKuersetin uygulamalı grup ile klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^dKlorprifos uygulamalı grup ile kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

4.3.4. GST enzim aktivitesinin değerlendirilmesi

Deneyin 4. haftasının sonunda böbrek dokuları GST enzim aktiviteleri bakımından karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu, kateşin ve kuersetin uygulanan gruplar GST enzim aktivitesi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir. Klorprifos uygulanan grup, kateşin+klorprifos uygulanan grup ve kuersetin+klorprifos uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Kateşin+klorprifos uygulanan grup ve kuersetin+klorprifos uygulanan grup sadece klorprifos uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir artma olduğu gözlenmiştir (P<0,05) (Şekil 3.5).



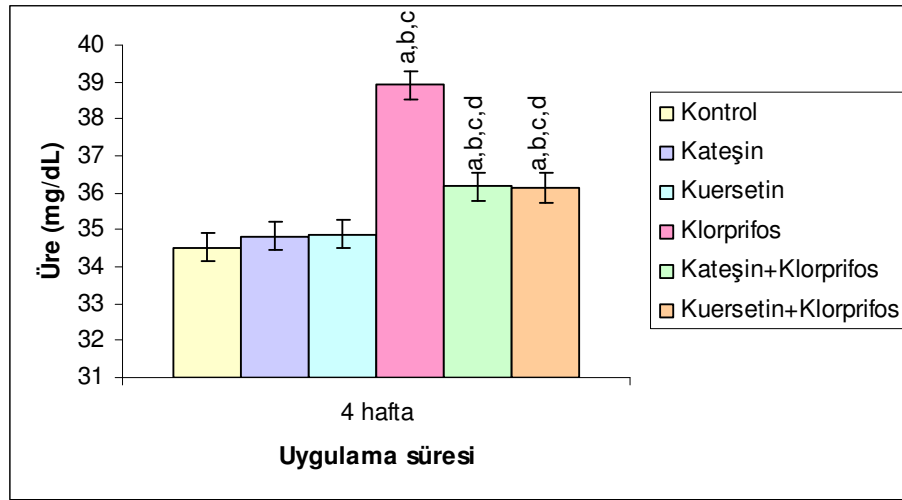
Şekil 4.5. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların GST enzim aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKateşin uygulamalı grup ile kuersetin, klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cKuersetin uygulamalı grup ile klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^dKlorprifos uygulamalı grup ile kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

4.4. Serum Böbrek Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Deneyin 4. haftasının sonunda kateşin ve kuersetin uygulanan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark gözlenmedi (P<0,05) (Şekil 3.6, 3.7, 3.8).

4.4.1. Serum üre miktarı

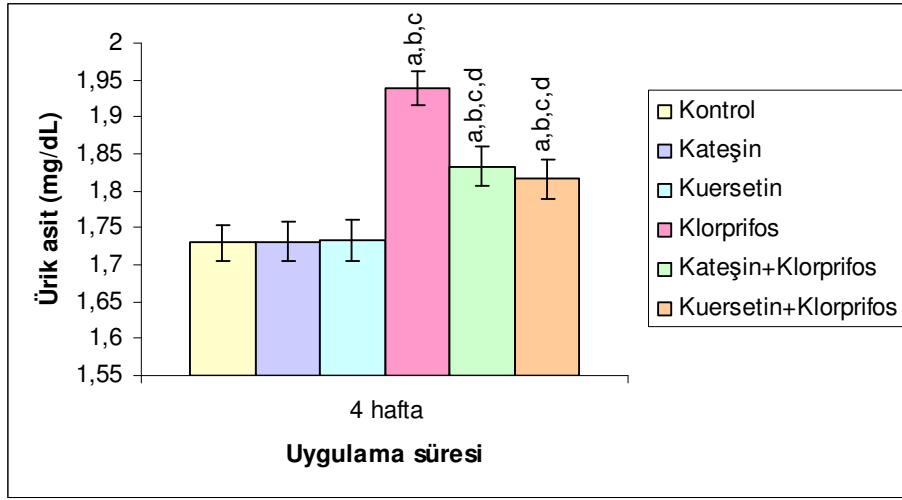
Klorprifos uygulanan grup, kateşin+klorprifos uygulanan grup ve kuersetin+klorprifos uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum üre miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. Kateşin+klorprifos uygulanan grup ve kuersetin+klorprifos uygulanan gruplar sadece klorprifos uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir (P<0,05) (Şekil 3.6).



Şekil 4.6. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların serum üre miktarları. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKateşin uygulamalı grup ile kuersetin, klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cKuersetin uygulamalı grup ile klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^dKlorprifos uygulamalı grup ile kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

4.4.2. Serum ürik asit miktarı

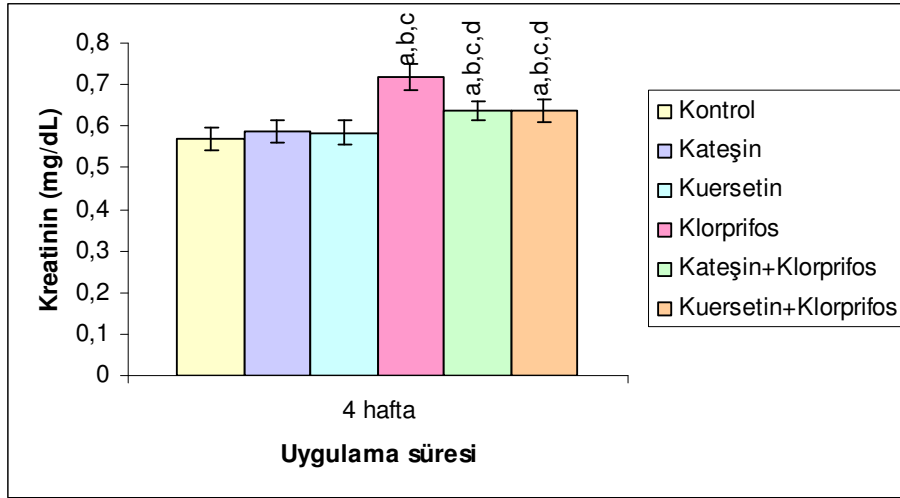
Deneyin 4. haftasının sonunda tüm grupların serum ürik asit miktarları ölçüldü ve klorprifos uygulanan grup, kateşin+klorprifos uygulanan grup ve kuersetin+klorprifos uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. Kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulanan gruplar sadece klorprifos uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ise serum ürik asit miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir (P<0,05) (Şekil 3.7).



Şekil 4.7. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların serum ürik asit miktarları. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKateşin uygulamalı grup ile kuersetin, klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cKuersetin uygulamalı grup ile klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^dKlorprifos uygulamalı grup ile kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

4.4.3. Serum kreatinin miktarı

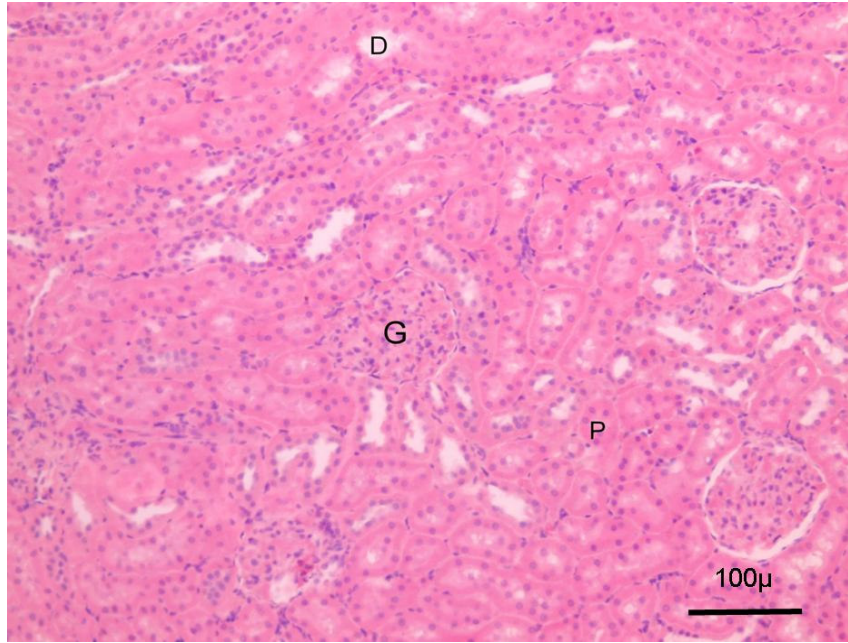
Deneyin 4. haftasının sonunda klorprifos uygulanan grup, kateşin+klorprifos uygulanan grup ve kuersetin+klorprifos uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum kreatinin miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenirken kateşin+klorprifos uygulanan grup ve kuersetin+klorprifos uygulanan grup sadece klorprifos uygulanan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir azalma gözlenmiştir (P<0,05) (Şekil 3.8).



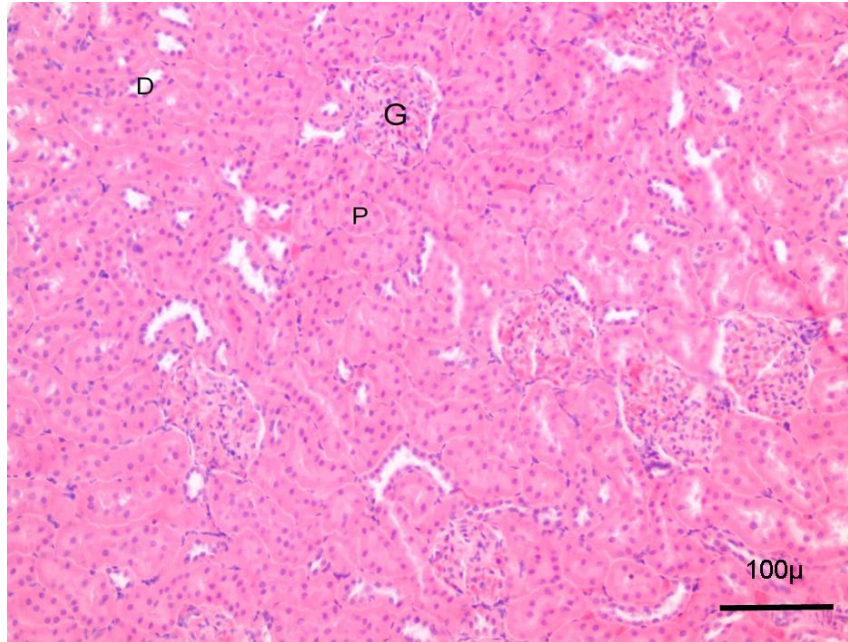
Şekil 4.8. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların serum kreatinin miktarları. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKateşin uygulamalı grup ile kuersetin, klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cKuersetin uygulamalı grup ile klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^dKlorprifos uygulamalı grup ile kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

4.5. Histopatolojik Değerlendirme

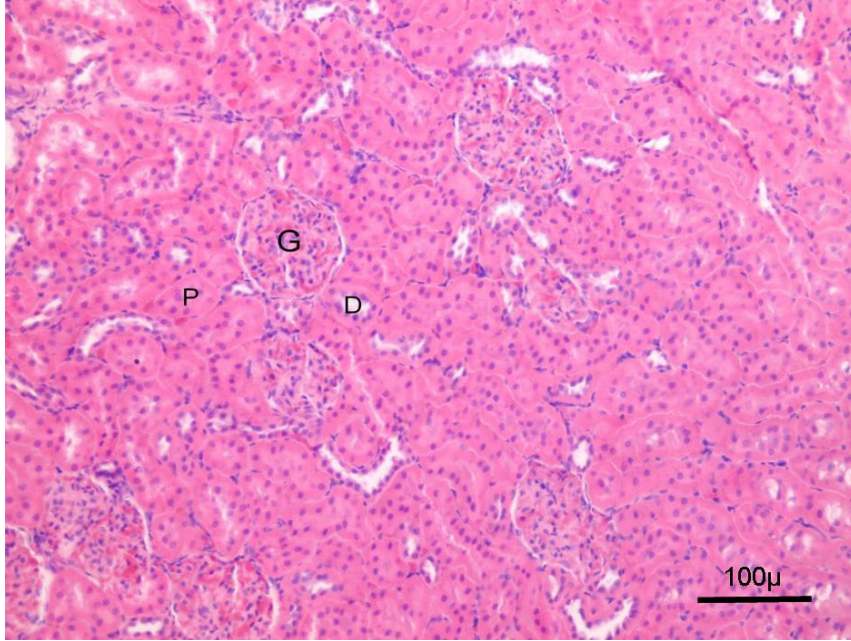
Deneyin 4. haftasının sonunda ışık mikroskobu ile yapılan incelemelerde kontrol grubu, kateşin uygulamalı ve kuersetin uygulamalı gruptaki ratların böbrek dokularında glomerulus, Bowman kapsülü, proksimal ve distal tübüller ile kan damarları normal yapıda görülmektedir (Resim 3.1, 3.2 ve 3.3). Klorprifos uygulanan ratların böbrek dokularında glomerular atrofi, glomerulusta lobülasyon, Bowman kapsülünde genişleme, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, tübüler dejenerasyon, fibrozis ve vasküler konjesyon tespit edilmiştir (Resim 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8 ve 3.9). Kateşin+klorprifos uygulanan ratların böbrek dokularında orta dereceli tübüler dejenerasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, glomerular atrofi ve Bowman kapsülünde genişleme (Resim 3.10 ve 3.11), kuersetin+klorprifos uygulanan ratların böbrek dokularında ise yine orta dereceli tübüler dejenerasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, glomerular lobülasyon, glomerular atrofi ve Bowman kapsülünde genişleme (Resim 3.12 ve 3.13) gözlenmiştir.



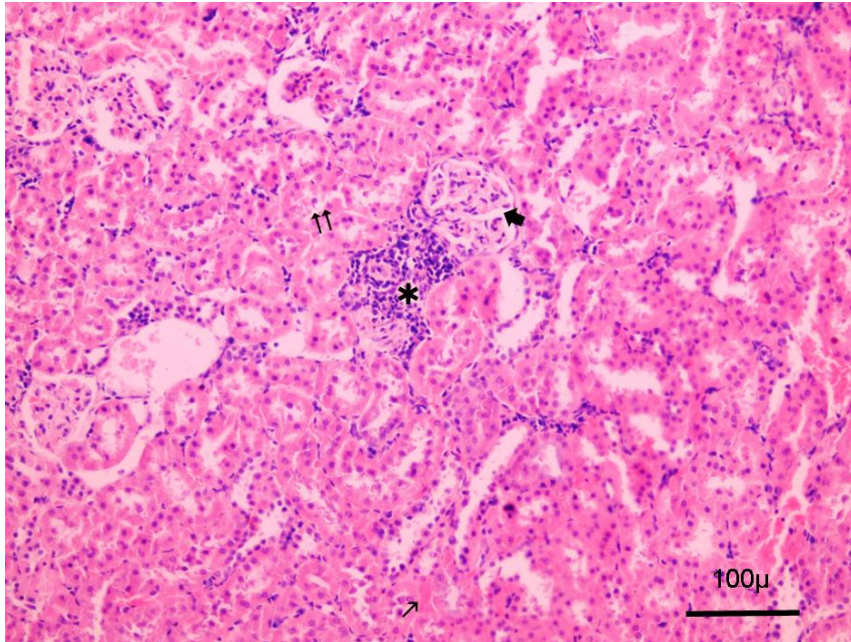
Resim 4.1. Kontrol grubu ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı,
G: Glomerulus, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül, H&E.



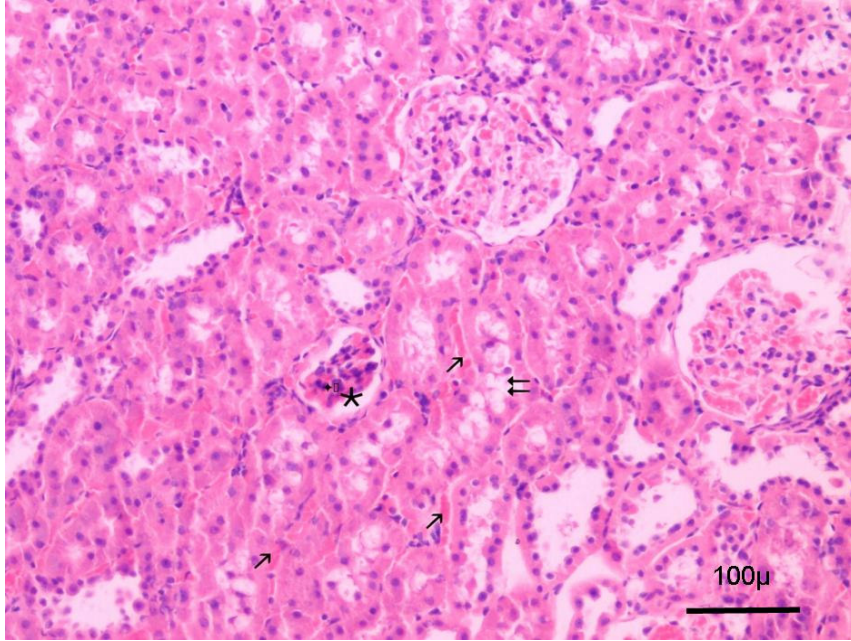
Resim 4.2. Kateşin uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı.
G: Glomerulus, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül, H&E.



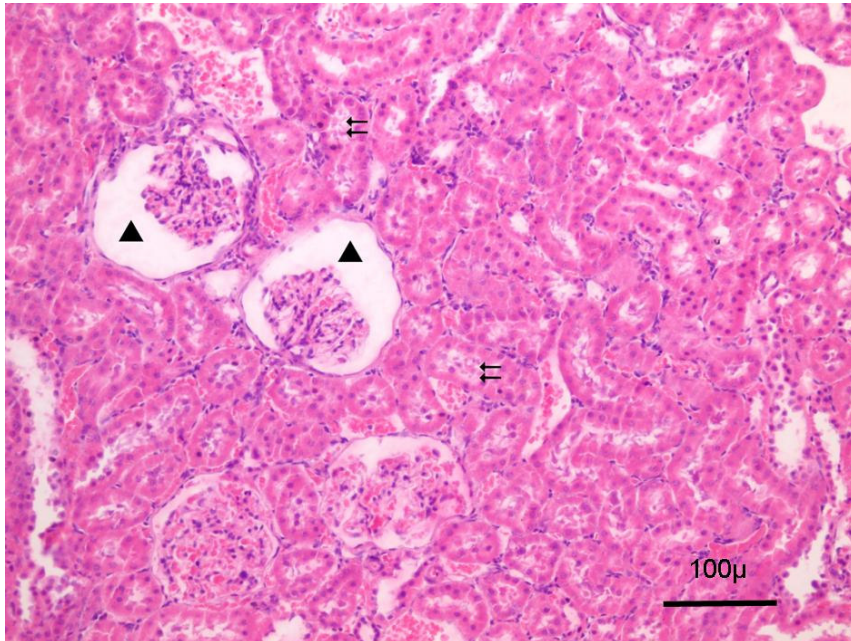
Resim 4.3. Kuersetin uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı.
G: Glomerulus, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül, H&E.



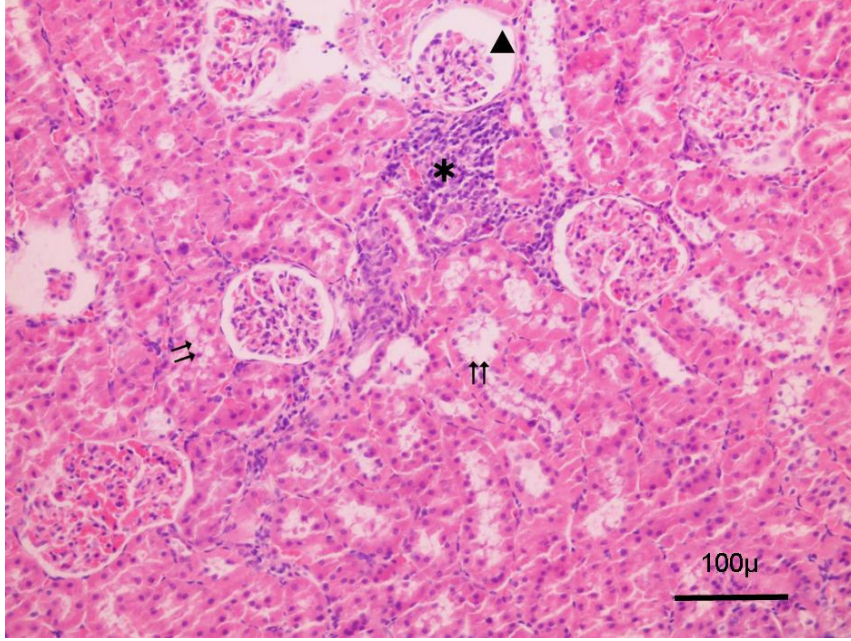
Resim 4.4. Klorprifos uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı.
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu (*), glomerular lobülasyon (◆),
vasküler konjesyon (→) ve tübüler dejenerasyon (⇨), H&E.



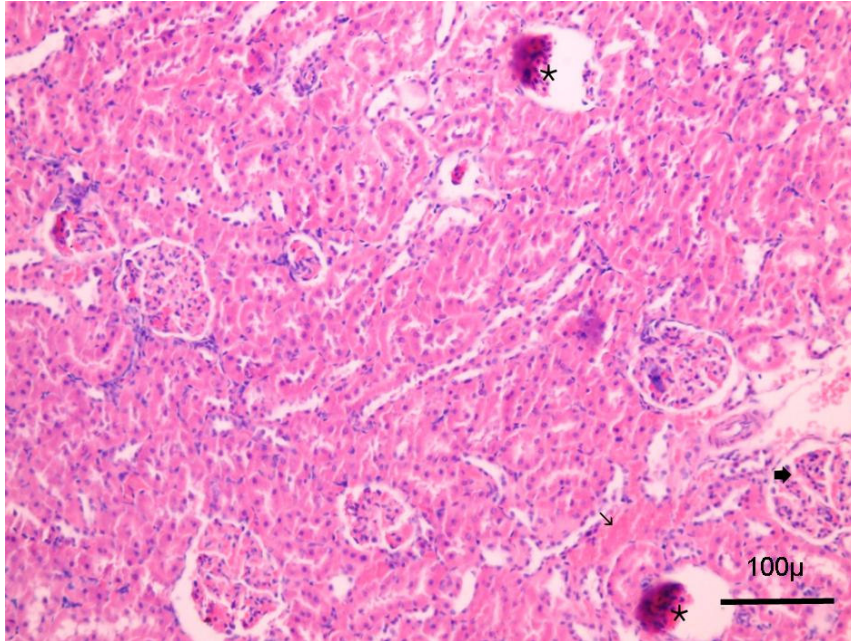
Resim 4.5. Klorprifos uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı. Glomerular atrofi (*), vasküler konjesyon (→) ve tübüler dejenerasyon (⇔), H&E.



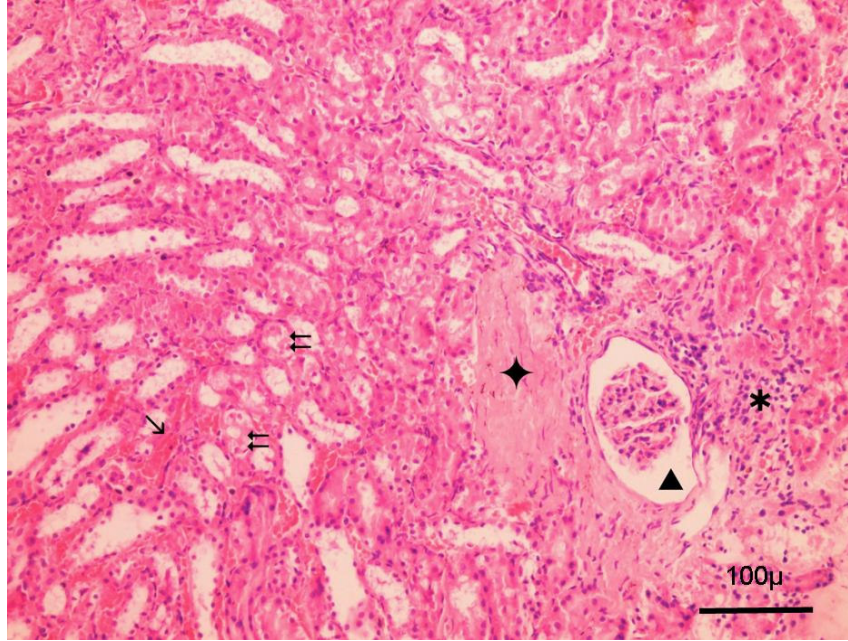
Resim 4.6. Klorprifos uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı. Bowman kapsülünde genişleme (▲), tübüler dejenerasyon (⇔), H&E.



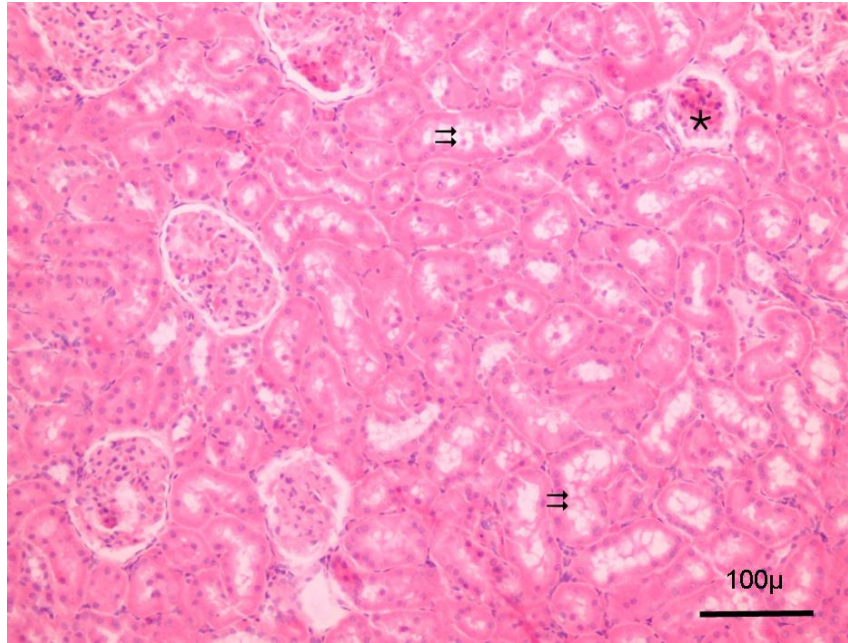
Resim 4.7. Klorprifos uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu (*), Bowman kapsülünde genişleme (▲), tübüler dejenerasyon (⇨), H&E.



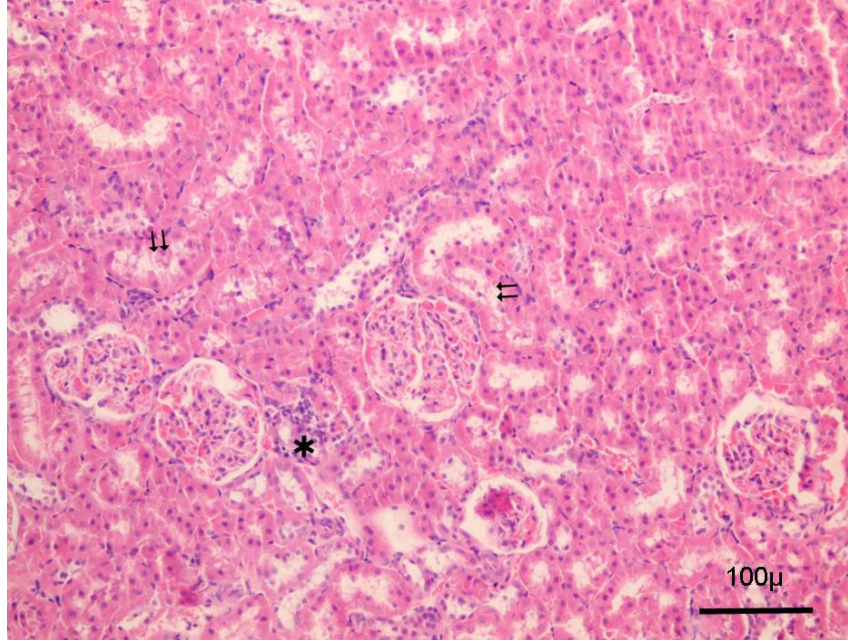
Resim 4.8. Klorprifos uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı. glomerular atrofi (*), glomerular lobülasyon (➡), vasküler konjesyon (➡), H&E.



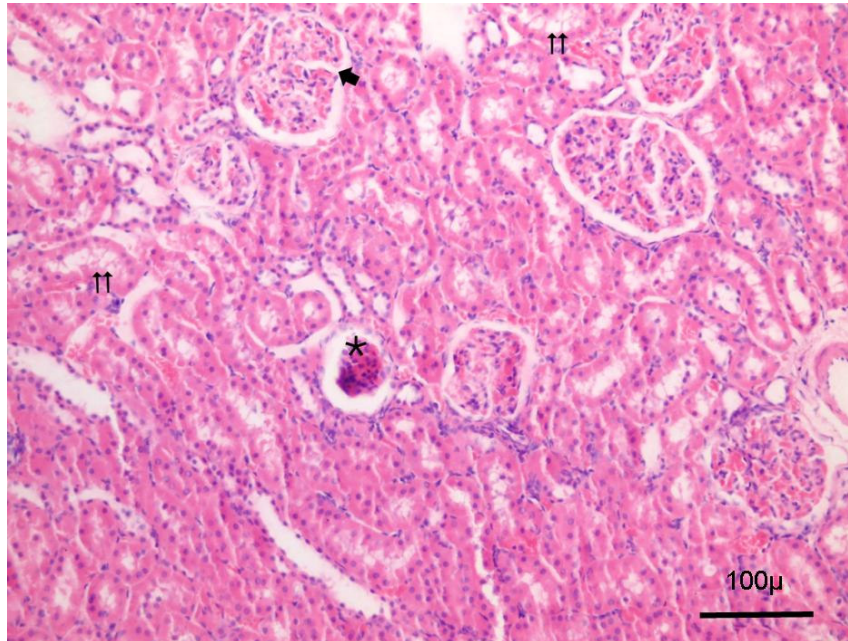
Resim 4.9. Klorprifos uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı, tübüler dejenerasyon (⇔), İnflamatuvar hücre infiltrasyonu (*), Bowman kapsülünde genişleme (▲),vasküler konjesyon (→), fibrozis (♦), H&E.



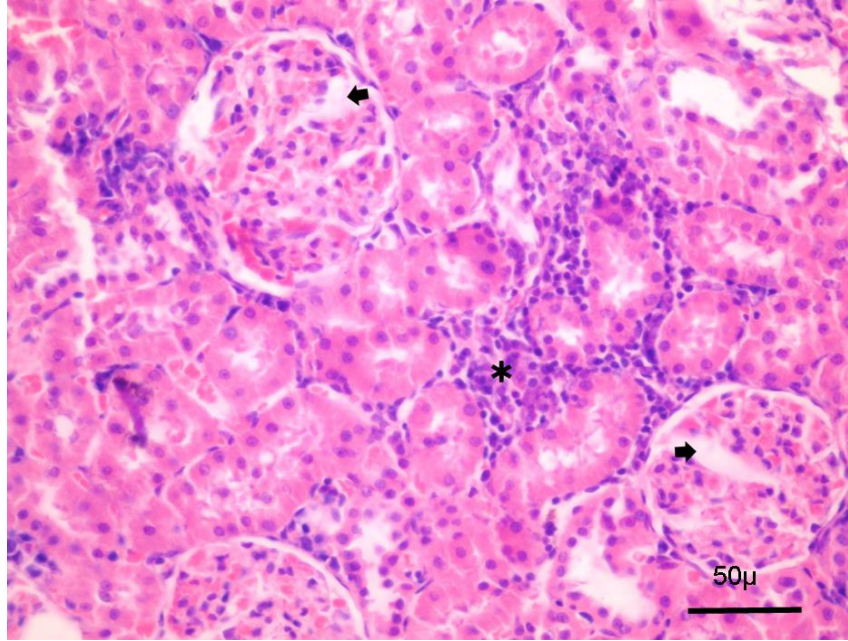
Resim 4.10. Kateşin+Klorprifos uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı. Glomerular atrofi (*), tübüler dejenerasyon (⇔), H&E.



Resim 4.11. Kateşin+Klorprifos uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik Yapısı. İnflamatuar hücre infiltrasyonu (*), tübüler dejenerasyon (⇨), H&E.



Resim 4.12. Kuersetin+Klorprifos uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik Yapısı. Glomerular atrofi (*), glomerular lobülasyon (➡), tübüler dejenerasyon (⇨), H&E.



Resim 4.13. Kuersetin+Klorprifos uygulanan ratların böbrek dokusunun histolojik yapısı. İnflamatuvar hücre infiltrasyon (*), glomerular lobülasyon (➡), H&E.

Çizelge 4.2. Böbrek dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

Patoloji Gruplar	Glomerular atrofi	Glomerular lobülasyon	Bowman kapsülünde genişleme	İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	Tübüler dejenerasyon	Fibrozis	Vasküler konjesyon
Kontrol	-	-	-	-	-	-	-
Kateşin	-	-	-	-	-	-	-
Kuersetin	-	-	-	-	-	-	-
Klorprifos	+++	++	+++	+++	+++	+++	++
Kateşin+ Klorprifos	+	-	+	++	++	-	+
Kuersetin+ Klorprifos	+	+	+	++	++	-	+

Skorlama dereceleri: (-) yok, (+) az, (++) orta, (+++) şiddetli

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

İstenmeyen böcekleri yok etmek ve hastalık taşıyan vektörleri kontrol etmek amacıyla yiyecek ürünlerini güçlendirmek için tarım uygulamalarında binlerce pestisit sentezlenmekte ve kullanılmaktadır. Geniş bir şekilde kullanımı ve kolay bir şekilde ulaşılabildiğinden dolayı organofosfatlarla zehirlenme gelişen ve gelişmekte olan ülkelerde global bir sağlık problemi olmuştur. İnsanlar pestisitlere dermal etkileşim ve inhalasyon yoluyla doğrudan, besin zinciri yoluyla da dolaylı olarak maruz kalmaktadırlar. Subkronik ve kronik maruziyette kolinesteraz inhibisyonuna ek olarak oksidatif stresi uyarması OP toksisitesinin ana mekanizması olduğu bilinmektedir [Bhatti ve ark., 2010]. Organofosfatlı insektisitlerin bazıları reaktif oksijen türlerinin üretimini artırmakta ve böylece dokularda oksidatif hasara neden olmaktadır [Kılınç ve ark., 2003].

Pestisitler, tarım uygulamalarının bir sonucu olarak ürünlerde kalıntıları görülen ve meyve suları, reçeller ve marmelatlarda bulunan insan sağlığı için zararlı olan önemli kirleticilerdir [Picó ve Kozmutza, 2007].

Klorprifos (*O,O*-dietil *O*-3,5,6-trikloro-2-piridil fosforotiyonat), tarımda ve evlerde sinek ve diğer böcekleri kontrol altına almada yaygın olarak kullanılan bir insektisittir [Abu-Qare ve Abou-Donia, 2001]. Organofosfatlı bir insektisit olan klorprifos kolinerjik sinapslarda bir nörotransmitter olan asetilkolini, kolin ve asetata hidroliz eden asetilkolinesteraz enzimini inhibe eder [Ncibi ve ark., 2008]. Bu çalışmada klorprifosun LD₅₀ dozunun 1/25'i 28 gün boyunca ratlara oral olarak verilmiştir. Uygulama süresince ratların hiçbirinde ölüm meydana gelmemiştir.

Ağırlık artışı, büyüme oranı indeksi olarak görev yapar ve zayıf büyüme oranı toksik maddeye maruziyet süresince görülen yaygın ve dikkate değer özelliklerden biridir [Rahman ve Siddiqui, 2006]. Bunun yanı sıra toksikolojik çalışmalarda organ ve nisbi organ ağırlıkları organ toksisitesinin araştırılması için kullanılan bir kriterdir [Mansour ve Mossa, 2010a]. Ratlarda vücut ağırlığındaki azalmanın besin alınımindaki azalmaya bağlı olduğu bildirilmiştir [Chung ve ark., 2002; Ogutcu ve

ark., 2006; Mansour ve Mossa, 2010b]. Ayrıca vücut ağırlığı artışıdaki azalmanın OP bileşiklerinin direk etkisinin sonucu olarak lipid ve proteinlerin yıkımından dolayı olabileceği de öne sürülmüştür [Mansour ve Mossa, 2010a]. Bununla birlikte vücut ağırlığı artışında ve besin tüketimindeki azalmanın pestisitlerin muhtemelen medulla oblongata ve hipotalamus üzerine etkisinden dolayı olabileceği düşünülmektedir [Podprasat ve ark., 2007].

Yapılan bir çalışmada deltametrin uygulanan hayvanlarda ağırlık artışıdaki azalmanın besin tüketimindeki azalmayı yansıtmamasından ziyade deltametrinin gastrointestinal kanal üzerine etki ederek besinlerin kötü emilimiyle ya da protein sentezinin inhibisyonu ile oluşturduğu toksisiteden dolayı olabileceği öne sürülmüştür [Mongi ve ark. 2011]. Yapılan diğer pek çok çalışmada da organofosfatlı pestisitlerin deney hayvanlarında vücut ağırlığında [Chung ve ark., 2002; Takeuchi ve ark., 2005; Uzun ve Kalender, 2011], vücut ağırlığı artışında [El-Mazoudy ve Abdou, 2009; Ali ve ark., 2011] ve net ve nisbi böbrek ağırlıklarında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir [Dinish-Oliveira ve ark., 2006; Uyanikgil ve ark., 2009; Mansour ve Mossa, 2010a,b]. Yapılan bir çalışmada ise oral yoldan klorprifos uygulanan ratların vücut ağırlığı artışında azalma olduğu rapor edilmiştir [Olorunshola ve ark., 2011]. Bu tez çalışmasında klorprifos'un uygulanan dozunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulanan ratların vücut ağırlığı artışında, net ve nisbi böbrek ağırlığında azalmaya neden olduğu gözlenmiştir.

Antioksidanlar, ROS'lerini ya da onların öncüllerini temizleyerek, ROS oluşumunu inhibe ederek ve ROS üretimini katalizlemek için ihtiyaç duyulan metalleri bağlayarak reaksiyon gösteren ekzojen ya da endojen bileşiklerdir [Bhatt ve Flora, 2009].

Oksidatif stres serbest radikaller gibi prooksidanlar, reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) hücrel antioksidan sistemlere ağır bastığı zaman yaygın bir şekilde görülür ve hücrel hasara neden olur. Hücrel hasar öncelikle antioksidanların oksijen radikallerinin etkilerini nötralize etmeye yetmediğinde

görülür. Bu reaktif oksijen türleri hücre içinde elektronca zengin birimlerden elektronlar kopararak hasara sebep olur. Bu da DNA bazları ve proteinlerin modifikasyonunu indükler. Dahası oksidatif stres lipid peroksidasyonuna sebep olarak genel hücresel yaşayabilirliği zayıflatır ve sonuçta hücresel membran geçirgenliğinde ve mitokondriyal fonksiyonda bozukluğa neden olur [Saulsbury ve ark., 2009].

Lipid peroksidasyonu organoklorlu, karbamatlı ve orgafosfatlı pestisitlerin neden olduğu toksistede görülen moleküler mekanizmalardan biridir. Oldukça reaktif oksijen metabolitleri membranların fosfolipid tabakalarının çoklu doymamış yağ asitlerine saldırır ve lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA üretir [Mansour ve Mossa, 2009]. MDA, ROS ve hücresel membranların etkileşimiyle sonuçlanan membran lipid peroksidasyonunun bir göstergesidir. En son membran hasarının membran özelliklerini değiştirerek hücresel hemostazın kaybına neden olabileceği bilinmektedir [Gultekin ve ark., 2000].

Yapılan önceki çalışmalarda organofosfatlı pestisitlerin deney hayvanlarının çeşitli dokularında lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA miktarında artışa neden olduğu gözlenmiştir [Celik ve Suzek, 2009; Durak ve ark., 2009; Gawish ve Elhalwagy, 2009; Ranjbar ve ark., 2010; Uzun ve ark., 2010; Demir ve ark., 2011]. Cemek ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan fenitiyonun ratların çeşitli dokularında MDA miktarını artırdığını rapor etmişlerdir [Cemek ve ark., 2010a]. Yapılan bir çalışmada organofosfatlı bir pestisit olan triklorfonun ratların karaciğer, beyin kalp ve böbrek dokularında MDA miktarını artırdığı bildirilmiştir [Eraslan ve ark., 2010]. Bununla birlikte yapılan diğer çalışmalarda organofosfatlı pestisitlerin deney hayvanlarının böbrek dokularında da MDA miktarını artırdığı gözlenmiştir [Sivapiriya ve ark., 2006; Kanbur ve ark., 2009; Shah ve Iqbal, 2010; Yaduvanshi ve ark., 2010; Begum ve Rajini, 2011; Çavuşoğlu ve ark., 2011b]. Bu tez çalışmasında ratlara 4 hafta boyunca organofosfatlı bir insektisit olan klorprifos uygulanmış ve kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulanan

ratların böbrek dokularında MDA miktarında istatistiksel olarak artış olduğu gözlenmiştir.

Antioksidan enzimler SOD, CAT ve GPx dokular üzerine oksidan moleküllerinin etkilerini sınırlandırır ve oluşan serbest radikalleri temizleyerek oksidatif hücre hasarına karşı savunmada aktiftirler. Bu enzimler aktif oksijen türlerini azaltmak için birlikte çalışırlar ve fizyolojik durumlarda küçük miktarda saptamaları hücrel lipidler, proteinler ve DNA'nın kararlılığı üzerine dramatik etki oluşturabilirler [Goel ve ark., 2005]. CAT ve peroksidaz hidrojen peroksit tarafından oluşturulan inaktivasyona karşı SOD'u korur. Karşılıklı olarak SOD da süperoksit anyonu tarafından oluşturulan inhibisyona karşı CAT ve peroksidazı korur. Bu nedenle antioksidan enzimlerin dengesi dokuda oluşan süperoksit anyonu ve peroksitleri elimine etmek için esansiyeldir [Latchoumycandane ve Mathur, 2002].

Yapılan önceki çalışmalarda organofosfatlı pestisitlerin ratların karaciğer [El-Gendy ve ark., 2010; Bhatti ve ark., 2010], beyin [Sharma ve ark., 2005; Ranjbar ve ark., 2010], plazma [Yarsan ve Cakir, 2006], akciğer [Celik ve Suzek, 2009; Uzun ve ark., 2010], pankreas [Kamath ve ark., 2008] ve böbrek [Sivapiriya ve ark., 2006; Kanbur ve ark., 2009; Shah ve Iqbal, 2010] gibi çeşitli dokularında SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktivitelerini değiştirdiği rapor edilmiştir. Ayrıca klorprifos'un de ratların çeşitli dokularında enzim aktivitelerini değiştirdiği bilinmektedir [Goel ve ark., 2005; Khan ve Kour, 2007; Mansour ve Mossa, 2009]

SOD, süperoksit radikallerini hidrojen peroksit katalizlerken CAT hidrojen peroksiti su ve oksijene dönüştürür. Bu nedenle SOD ve CAT, ROS'lerinin toksik etkilerini azaltırlar [Demir ve ark., 2011]. Organofosfatlı pestisitlerle yapılan pek çok çalışmada deney hayvanlarının çeşitli dokularında SOD ve CAT aktivitesinde artışa neden olduğu bildirilmiştir [Łukaszewicz-Hussain, 2001; Sharma ve ark., 2005; Bhatti ve ark., 2010]. SOD ve CAT aktivitelerindeki artışın serbest oksijen radikallerine ve oksidatif strese karşı ilk savunma hattını oluşturduklarından dolayı olduğu bildirilmiştir [Celik ve Suzek, 2009; El-Gendy ve ark., 2010]. Bununla birlikte SOD aktivitesindeki artışın süperoksit anyonlarının oluşmasından dolayı

olduğu rapor edilmiştir [Yi ve ark., 2007]. Bunun yanı sıra SOD ve CAT aktivitelerindeki artışın pestisitlerin hücreler üzerine etkileri yoluyla telafi edici mekanizmanın aktivasyonunu yansıttığı ve oksidatif stresin büyüklüğüne ve stres etkeninin dozuna bağlı olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte CAT aktivitesinde artışın oluşan serbest radikallere karşı adaptif cevaptan dolayı olduğu bilinmektedir. Bu durum pestisitler tarafından oluşturulan mekanik hasardan dokuları korumak için tüm antioksidan savunma sisteminin bozulduğunu göstermektedir. Bu nedenle de süperoksit anyonlarının oluşması artan SOD ile ilişkilidir [Bhatti ve ark., 2010].

Malatyon ile yapılan bir çalışmada ratların beyin dokusunda SOD ve CAT enzim aktivitelerinin arttığı gözlenmiştir [Ranjbar ve ark., 2010].Yapılan bir başka çalışmada ratlara organofosfatlı bir pestisit olan dimetoat uygulanmış ve pankreas dokularında SOD aktivitesinde artış olduğu rapor edilmiştir [Kamath ve ark., 2008]. Sarabia ve arkadaşları organofosfatlı bir pestisit olan diazinon ile yaptıkları çalışmada ratların testis dokusunda SOD enzim aktivitesinin arttığını bildirmişlerdir [Sarabia ve ark., 2009]. Yapılan bir başka çalışmada endosülfanın ratların karaciğer dokusunda CAT enzim aktivitesini artırdığı gözlenmiştir [Bebe ve Panemangalore, 2003]. Saulsbury ve arkadaşları organofosfatlı bir pestisit olan malatyon uygulamasının ratların beyin dokusunda CAT aktivitesinde artış meydana getirdiğini rapor etmişlerdir [Saulsbury ve ark., 2009]. Yapılan önceki çalışmalarda organofosfatlı pestisitlerin böbrek dokusunda da SOD ve CAT enzim aktivitelerini artırdığı gözlenmiştir [Possamai ve ark., 2007; Abbasnezhad ve ark., 2009; Eraslan ve ark., 2010]. Bu tez çalışmasında da klorprifosun uygulanan dozda kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulanan ratların böbrek dokularında SOD ve CAT enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak artış olduğu gözlenmiştir.

GPx ve GST ile glutatyon (GSH), GSH redoks siklusunu oluştururlar ve ROS'un neden olduğu hasara karşı yapısal ve düzenleyici proteinleri korurlar [Khan ve Kour, 2007]. Substrat olarak glutatyonu kullanan GPx'in ana görevi hidrojen peroksit ve alkil peroksitleri indirgemektir [Bebe ve Panemangalore, 2003; Ajiboye, 2010]. Ayrıca GPx hidrojen peroksiti suya çevirir [Tian ve ark., 1998]. GST, çeşitli

elektrofilik maddeleri GSH'ın tiyol grubuna konjugasyonunu katalizler [Mansour ve Mossa, 2010a]. Yapılan önceki çalışmalarda organofosfatlı pestisitlerin deney hayvanlarının çeşitli dokularında GPx ve GST enzim aktivitelerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir [Khan ve ark., 2005; Khan ve Kour, 2007; Aly ve ark., 2010].

Antioksidan enzimlerin H_2O_2 oluşumu ve yıkımı sırasında tükendiği bilinmektedir. Bir diğer mekanizma ise bu enzimlerin hem oluşan serbest radikaller hem de pestisitler ile doğrudan değiştirilebileceği yönündedir [Kanbur ve ark., 2009]. GPx ve GST enzim aktivitelerindeki azalmanın her iki enzimin de GSH'a bağımlı olduğundan dolayı GSH seviyesindeki azalma ile doğrudan ilişkili olabileceği bildirilmiştir [Khan ve Kour, 2007; Ajiboye, 2010]. Ayrıca GST enzim aktivitesindeki azalmanın ratlarda klorprifos detoksifikasyonunun yetersiz olduğunu gösterdiği düşünülmektedir [Mansour ve Mossa, 2010b].

Malatyon ile yapılan bir çalışmada ratların eritrositlerinde GPx enzim aktivitesinde azalma olduğu gözlenmiştir [Yarsan ve ark., 1999]. Yapılan bir başka çalışmada propetamfos uygulamasının ratlarda serum GPx enzim aktivitesini düşürdüğü rapor edilmiştir [Kanbur ve ark., 2008]. Goel ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ratlara klorprifos uygulamışlar ve karaciğer dokularında GST enzim aktivitesinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir [Goel ve ark., 2005]. Organofosfatlı bir pestisit olan malatyon ile yapılan bir çalışmada ratların böbrek dokularında GPx enzim aktivitesinde azalma olduğu rapor edilmiştir [Al-Othman ve ark., 2011]. Bunun yanı sıra yapılan pek çok çalışmada organofosfatlı pestisitlerin deney hayvanlarının böbrek dokularında da GPx ve GST enzim aktivitelerinde azalma olduğu gözlenmiştir [Rehman ve ark., 2006; Sivapiriya ve ark., 2006; Kanbur ve ark., 2009; Shah ve Iqbal, 2010]. Bu tez çalışmasında da klorprifosun uygulanan dozda kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulanan ratların böbrek dokularında GPx ve GST enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak bir azalma olduğu gözlenmiştir.

Oksidatif stresin renal hasara neden olduğu düşünülmektedir [Yurumez et al., 2007]. Birkaç faktörden dolayı böbreklerin özellikle bazı toksinlere karşı hassas olduğu

görülmektedir. Bu faktörler yüksek renal kan akışı, maddeleri yoğunlaştırma özelliği ve ana metaboliti toksik metabolite dönüştürebilmesidir [Mohssen, 2001].

Böbrek, tübüler hücreler ve glomerulusta çeşitli renal etkiler oluşturan ksenobiyotik bileşikler için kritik hedef organdır. Bu bileşikler proteinlerdeki aminoasit bileşimini inhibe ederek protein metabolizmasının ana nitrojen metabolik ürünü olan üre seviyelerinde artışa neden olur. Bu nedenle artan plazma üre ve kreatinin seviyelerinin renal bozukluğun göstergesi olduğu bildirilmiştir. Dahası üre üretiminde görevli enzimlerin artan sentezinin sonucu olarak amonyağın üreye çevriminin artması ve artan protein yıkımı ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir [Fetoui ve ark., 2010]. Bu nedenle serum üre, ürik asit ve kreatinin değerleri böbrek fonksiyonunu ölçmek için kullanılmaktadır. Bu parametrelerdeki artışın böbreğin fonksiyonel hasarını gösterdiği bilinmektedir [Al-Attar ve Al-Taisan, 2010].

Ruilope ve Garcia-Puig, hiperüriemisinin renal prognostik faktör olduğunu rapor etmişlerdir [Ruilope ve Garcia-Puig, 2001]. Yapılan önceki çalışmalarda dimetoat ve diazinon gibi organofosfatlı pestisitlerin serum üre seviyelerini artırdığı rapor edilmiştir [Mahjoubi-Samet ve ark., 2008; Shah ve Iqbal, 2010]. Deltametrin ile yapılan bir çalışmada ratlarda serum üre seviyesinin arttığı gözlenmiştir [Yousef ve ark., 2006]. Yapılan bir başka çalışmada tiyodikarbın ratlarda oral uygulamasının serum üre seviyesini artırdığı rapor edilmiştir [Al-Shinnawy, 2008]. Ambali ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada klorprifosun farelerde serum üre seviyesini artırdığını bildirmişlerdir [Ambali ve ark., 2010]. Bu tez çalışmasında da klorprifosun uygulanan dozda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulanan gruplarda serum üre miktarında istatistiksel olarak bir artış meydana geldiği gözlenmiştir.

Ürik asit, pürin ve pirimidin bazları gibi doku nükleik asit katabolizmasının son ürünüdür. Bu nedenle serum ürik asit seviyelerindeki artış pürin ve pirimidinlerin yıkımındaki artıştan ya da ekskresyonundaki yetersizlikten dolayı olabileceği bildirilmiştir [Mansour ve Mossa, 2010a,b; Greish ve ark., 2011]. Aslında kandaki ürik asit önemli bir antioksidandır ve çeşitli ROS türlerini temizleyerek oksidatif

stresi azaltabilir [Mahjoubi-Samet ve ark., 2008]. Yapılan önceki çalışmalarda çeşitli organofosfatlı pestisitlerin deney hayvanlarında kan ürik asit miktarını artırdığı bildirilmiştir [Kerem ve ark., 2007; Mansour ve Mossa, 2010a,b]. Yapılan bir başka çalışmada profenofosun dişi ve erkek ratlarda doza bağlı olarak serum ürik asit konsantrasyonunu artırdığı gözlenmiştir [Greish ve arkk., 2011]. Bu tez çalışmasında da klorprifosun uygulanan dozda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulanan gruplarda serum ürik asit miktarında istatistiksel olarak bir artış meydana geldiği gözlenmiştir.

Üre seviyesi dehidrasyon, antidiüretik ilaçlar ve diyet gibi pek çok diğer faktör ile artabilir. Ancak kreatinin seviyesi sadece böbrek hasarında arttığı için çok daha spesifiktir [Al-Attar ve Al-Taisan, 2010]. Kreatinin ekskresyonu glomerular filtrasyona bağlıdır. Bu nedenle serum kreatinin seviyesindeki artış böbrekte glomerular filtrasyon ve tübüler dejenerasyondan dolayı olabilir [Mansour ve Mossa, 2010a,b]. Yapılan önceki çalışmalarda organofosfatlı pestisitlerin deney hayvanlarında serum kreatinin seviyesini artırdığı gözlenmiştir [Khodeary ve ark., 2009; Çavuşoğlu ve ark., 2011b]. Garba ve arkadaşları sivrisinek kovucusu ile yaptıkları bir çalışmada ratlarda serum kreatinin miktarının arttığını rapor etmişlerdir [Garba ve ark., 2007]. Yapılan bir başka çalışmada klorprifos uygulanan farelerde serum kreatinin seviyesinin arttığı gözlenmiştir [Ambali ve ark., 2011]. Bu tez çalışmasında da klorprifosun uygulanan dozda kontrol gurubu ile karşılatırıldığında klorprifos, kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulanan gruplarda serum kreatinin miktarında istatistiksel olarak bir artış meydana geldiği gözlenmiştir.

Pestisitlerin ana bileşiklerinin ve metabolitlerinin genellikle üründe elimine edildiği bilinmektedir ve bu nedenle nefronlarda özellikle de glomerulusta hasara neden olabileceği bildirilmiştir [Desai ve Desai, 2008]. Organofosfatlı pestisitlerin deney hayvanlarının böbrek dokularında çeşitli histopatolojik ve sitopatolojik değişikliklere neden olduğu bilinmektedir [Latuszyńska ve ark., 1999; Barlas ve Aydoğan, 2009; Radad ve ark., 2009; Uzun ve Kalender, 2011]. Yapılan bir çalışmada ratlara organofosfatlı bir pestisit olan profenofos uygulanmış ve böbrek dokularında tübüler epitelde vakualizasyon, hemoraji, konjesyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu

gözlenmiştir [Greish ve ark., 2011]. Monokrotofosun ratların böbrek dokularında vasküler dilatasyon, glomerular atrofi, Bowman kapsülünde genişleme, mononükleer hücre infiltrasyonu ve nekroz gibi histopatolojik değişikliklere neden olduğu rapor edilmiştir [Yaduvanshi ve ark., 2010]. Yapılan bir başka çalışmada karbendazim uygulanan erkek ratların böbrek dokularında tübüler dejenerasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon ve fibrozis gözlenmiştir [Selmanoğlu ve ark., 2001]. Organofosfatlı bir pestisit olan profenofosun ratların böbrek dokularında mononükleer hücre infiltrasyonu, tübüllerde vakuolar dejenerasyon ve glomerular lobülasyona neden olduğu bildirilmiştir [Morsy, 2003]. Yapılan bir başka çalışmada organofosfatlı bir pestisit olan fenitrotyon uygulanan ratların böbrek dokularında doza bağlı olarak tübüler epitelde dejenerasyon, konjesyon, hemoraji ve tübüler dilatasyon olduğu gözlenmiştir [Afshar ve ark., 2008].

Oksidatif hasarın büyük ihtimalle oksidasyon ile protein, lipid ve DNA'yı yıkan ROS oluşumu vasıtasıyla doku hasarına sebep olduğu düşünülmektedir. Serbest radikallerin hücre membranına saldırdığı ve lipid peroksidasyonunun sonucu olarak hücre membranının destabilizasyonuna ve disintegrasyonuna neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle pestisit muamelesinden sonra ratların böbrek dokusunda meydana gelen histopatolojik değişikliklerin artan lipid peroksidasyonunun sonucu olarak serbest radikallerin birikiminden dolayı olabileceği öne sürülmüştür [Fetoui ve ark., 2010]. Bu tez çalışmasında klorprifos uygulanan gruplarda böbrek dokularında glomerular atrofi, glomerular lobülasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, tübüler dejenerasyon, vasküler konjesyon, fibrozis ve Bowman kapsülünde genişleme gibi çeşitli histopatolojik değişiklikler meydana geldiği gözlenmiştir. Kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulanan ratların böbrek dokularında ise orta şiddette inflamatuvar hücre infiltrasyonu, tübüler dejenerasyon, glomerular atrofi, glomerular lobülasyon ve Bowman kapsülünde genişleme gözlenmiştir.

Ekzojen antioksidanların detoksifikasyonda görevli antioksidan enzimleri güçlendirerek hücreleri oksidatif strese koruduğu bilinmektedir [Mohamadin ve ark., 2005]. Flavonoidler çay, soğan, brokoli, elma ve yeşil fasulye gibi çeşitli diyet kaynaklarında bulunan güçlü antioksidan özelliklere sahip bitki fenolik bileşiklerdir

[Anjaneyulu and Chopra, 2004]. Flavonoidler hidroksil radikali ve süperoksit anyonu gibi reaktif oksijen türlerini temizleyerek oksidatif hasara karşı koruma sağlar [Galati ve ark., 2002]. Bazı polifenoller kardiovasküler hastalık, kanser, artirit ve otoimmün düzensizlik gibi bazı hastalıklarda koruyucu olarak çalışmaktadır [Gawish ve Elhalwagy, 2009]. Yapılan pek çok çalışmada flavonoidlerin oksidatif stresin neden olduğu hasara karşı serbest radikal üretimini azaltarak [Areias ve ark., 2001], MDA üretimini azaltarak ve antioksidan savunma sistemini güçlendirerek koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir [El-Demerdash ve ark., 2003; Hashim ve ark., 2005; Nencini ve ark., 2007]. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada karbon tetra klorürün rat böbreğinde TBARS miktarında artış ile SOD ve CAT enzim aktivitelerinde azalmaya neden olduğu, bir flavonoid olan hesperidinin ise oluşan bu nefrotoksisteye karşı koruma gösterdiği rapor edilmiştir [Tirkey ve ark., 2005]. Yapılan başka bir çalışmada diyabetik ratların böbrek dokusunda meydana gelen oksidatif strese karşı limon flavonoidlerinin koruyucu etkisi olduğu rapor edilmiştir [Miyake ve ark., 1998]. Bu tez çalışmasında da birer flavonoid olan kateşin ve kuersetinin, klorprifos'un neden olduğu nefrotoksisteye karşı koruyucu etkileri incelenmiştir.

(+)-Kateşin yeşil çay, siyah çay, meyve ve kakao ürünleri gibi bitkisel besinlerde bulunan flavonoiddir. (+)-Kateşin gibi kateşinlerin antioksidatif özelliğe sahip olduğu rapor edilmiştir [Baba ve ark., 2001]. Kateşinlerin serbest radikalleri ortamdan uzaklaştırarak antioksidan görev yaptığı bilinmektedir [Chu ve ark., 2004; Veluri ve ark., 2004]. Yapılan diğer çalışmalarda kateşinin antioksidan enzim aktivitesini düzelterek veya lipit peroksidasyonunu azaltarak oksidatif stresi azalttığı ya da önlediği bildirilmiştir [Jeon ve ark., 2003; Babu ve ark., 2006]. Bu tez çalışmasında kontrol grubu ve kateşin uygulanan grup vücut ve böbrek organ ağırlıkları, antioksidan enzim aktiviteleri, MDA düzeyleri, serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarları ve histopatolojik bakımdan karşılaştırıldığında herhangi bir fark gözlenmedi. Kateşin+klorprifos uygulanan grup klorprifos uygulanan grup ile karşılaştırıldığında MDA seviyeleri ile SOD ve CAT enzim aktivitelerinde anlamlı bir azalma meydana gelirken GPx ve GST enzim aktivitelerinde ve vücut ağırlığı artışında istatistiksel olarak önemli bir artış gözlenmiştir. Kateşin+klorprifos

uygulanan grup klorprifos uygulanan grup ile serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarları bakımından karşılaştırıldığında kateşin+klorprifos uygulanan grupta anlamlı bir azalma meydana geldiği gözlenmiştir. Histopatolojik olarak karşılaştırıldığında ise kateşin+klorprifos uygulanan grupta klorprifos muameleli gruba göre daha az histopatolojik değişiklikler olduğu gözlenmiştir.

Kuersetin meyve ve sebzelerde geniş bir şekilde bulunan bir biyoflavonoiddir. Kuersetin serbest radikalleri doğrudan temizler, lipit peroksidasyonunu inhibe eder, demir şelasyonu yapar ve antioksidan savunmayı güçlendirir [Anjaneyulu and Chopra, 2004]. Yapılan önceki çalışmalarda kuersetinin antioksidan enzim aktivitesini düzelterek veya lipit peroksidasyonunu azaltarak oksidatif hasarı azalttığı ya da önlediği rapor edilmiştir [Molina ve ark., 2003; Nabavi ve ark., 2011; Ben Abdallah ve ark., 2012]. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada sisplatinin rat böbreğinde MDA miktarında artışa neden olduğu, kuersetin uygulamasının ise bu lipit peroksidasyonundaki artışı azalttığı gözlenmiştir [Behling ve ark., 2006]. Bu tez çalışmasında kontrol grubu ve kuersetin uygulanan grup vücut ve böbrek organ ağırlıkları, antioksidan enzim aktiviteleri, MDA düzeyleri, serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarları ve histopatolojik bakımdan karşılaştırıldığında herhangi bir fark gözlenmedi. Kuersetin+klorprifos uygulanan grup klorprifos uygulanan grup ile karşılaştırıldığında MDA seviyeleri ile SOD ve CAT enzim aktivitelerinde anlamlı bir azalma meydana gelirken GPx ve GST enzim aktivitelerinde ve vücut ağırlığı artışında istatistiksel olarak önemli bir artış gözlenmiştir. Kuersetin+klorprifos uygulanan grup klorprifos uygulanan grup ile serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarları bakımından karşılaştırıldığında kuersetin+klorprifos uygulanan grupta anlamlı bir azalma meydana geldiği gözlenmiştir. Histopatolojik olarak karşılaştırıldığında ise kuersetin+klorprifos uygulanan grupta klorprifos muameleli gruba göre daha az histopatolojik değişiklikler olduğu gözlenmiştir.

Oksidatif stresin ROS üretimini artırdığı bilinmektedir. Artan ROS glomerulus ve tübüler epiteliyel hücreler üzerine etki ederek proinflamatuvar gen ekspresyonunun düzenleyici faktörü olan nükleer faktör-kappa B (NF- κ B)'nin aktivasyonunu artırır.

Artan NF- κ B aktivasyonu inflamutar ajanlar olan sitokinler, kemokinler ve hücre adezyon moleküllerinin salınımına böylece inflamasyona neden olur. Oluşan inflamasyon ise fibroze, glomerular ve tübülointerstisyel hasara neden olur. Polifenollerin oksidatif stres, NF- κ B aktivasyonu, inflamatuvar ajanlar ve inflamasyon üzerine etki ederek böbrek dokusu üzerine oluşan hasarı azalttığı düşünülmektedir [Rodrigo ve Bosco, 2006].

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

KAYNAKLAR

Abarikwu, S.O., Adesiyun, A.C., Oyeloja, T.O., Oyeyemi, M.O., Farombi, E.O., “Changes in sperm characteristics and induction of oxidative stress in the testis and epididymis of experimental rats by a herbicide, atrazine”, *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 58: 874-882 (2010).

Abbasnezhad, M., Jafari, M., Asgari, A., Hajihoseini, R., Hajigholamali, M., Salehi, M., Salimian, M., “The study regarding effect of paraoxon on oxidative stress index in kidney tissue of rats”, *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*, 19: 17-26 (2009).

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”, *Journal of Chromatography B*, 754: 533-538 (2001).

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

Afshar, S., Farshid, A.A., Heidari, R., Ilkhanipour, M., “Histopathological changes in the liver and kidney tissues of Wistar albino rat exposed to fenitrothion”, *Toxicology and Industrial Health*, 24: 581-586 (2008).

Ahmed, M.M., Zaki, N.I., “Assessment the ameliorative effect of pomegranate and rutin on chlorpyrifos-ethyl-induced oxidative stress in rats”, *Nature and Science*, 7: 49-61 (2009).

Ahmed, N.S., Mohamed, A.S., Abdel-Wahhab, M.A., “Chlorpyrifos-induced oxidative stress and histological changes in retinas and kidney in rats: Protective role of ascorbic acid and alpha tocopherol”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 98: 33-38 (2010).

Ajay, M., Gilani, A.H., Mustafa, M.R., “Effects of flavonoids on vascular smooth muscle of the isolated rat thoracic aorta”, *Life Sciences*, 74: 603-612 (2003).

Ajiboye, T.O., “Redox status of the liver and kidney of 2,2-dichlorovinyl dimethyl phosphate (DDVP) treated rats”, *Chemico-Biological Interactions*, 185: 202-207 (2010).

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

- Akhtar, N., Srivastava, M.K., Raizada, R.B., "Assessment of chlorpyrifos toxicity on certain organs in rat, *Rattus norvegicus*", *Journal of Environmental Biology*, 30: 1047-1053 (2009).
- Al-Attar, A.M., Al-Taisan, W.A., "Preventive effects of black seed (*Nigella sativa*) extract on Sprague Dawley rats exposed to diazinon", *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 4: 957-968 (2010).
- Al-Othman, A.M., Al-Numair, K.S., El-Desoky, G.E., Yusuf, K., Al Othman, Z.A., Aboul-Soud, M.A.M., Giesy, J.P., "Protection of α -tocopherol and selenium against acute effects of malathion on liver and kidney of rats", *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5: 1263-1271 (2011).
- Al-Shinnawy, M.S.A.A., "Vitamin 'C' as ameliorative agent against thiodicarb toxicated male albino rats (*Rattus norvegicus*)", *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences*, 1: 177-187 (2008).
- Ali, K., Reza, N.G., Syamak, S., Aref, H., Ehsan, H., Leila, R., Mohammad, B., Ali, N., Davoud, K., Esmail, G., "Protective effect of selenium on diazinon induced determination impact on the testes in mature male rats", *Global Veterinaria*, 7: 370-380 (2011).
- Aly, N., El-Gendy, K., Mahmoud, F., El-Sebae, A.K., "Protective effect of vitamin C against chlorpyrifos oxidative stress in male mice", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 97: 7-12 (2010).
- Ambali, S., Akanbi, D., Igbokwe, N., Shittu, M., Kawu, M., Ayo, J., "Evaluation of subchronic chlorpyrifos poisoning on hematological and serum biochemical changes in mice and protective effect of vitamin C", *The Journal of Toxicological Sciences*, 32: 111-120 (2007).
- Ambali, S.F., Akanbi, D.O., Oladipo, O.O., Yaqub, L.S., Kawu, M.U., "Subchronic chlorpyrifos-induced clinical, hematological and biochemical changes in swiss albino mice: Protective effect of vitamin E", *International Journal of Biological & Medical Research*, 2: 497-503 (2011).
- Ambali, S.F., Akanbi, D.O., Shittu, M., Giwa, A.G., Oladipo, O.O., Ayo, J.O., "Chlorpyrifos-induced clinical, hematological and biochemical changes in swiss albino mice-mitigating effect by co-administration of vitamins C and E", *Life Science Journal*, 7: 37-44 (2010).
- Amirkabirian, N., Teimouri, F., Esmaily, H., Mohammadirad, A., Aliahmadi, A., Abdollahi, M., "Protection by pentoxifylline of diazinon-induced toxic stress in rat liver and muscle", *Toxicology Mechanisms and Methods*, 17: 215-221 (2007).

Anjaneyulu, M., Chopra, K., "Quercetin, a bioflavonoid, attenuates thermal hyperalgesia in a mouse model of diabetic neuropathic pain", *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27: 1001-1005 (2003).

Anjaneyulu, M., Chopra, K., "Quercetin, an anti-oxidant bioflavonoid, attenuates diabetic nephropathy in rats", *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 31: 244-248 (2004).

Areias, F.M., Rego, A.C., Oliveira, C.R., Seabra, R.M., "Antioxidant effect of flavonoids after ascorbate/ Fe^{2+} -induced oxidative stress in cultured retinal cells", *Biochemical Pharmacology*, 62: 111-118 (2001).

Attia, A.M., Nasr, H.M., "Evaluation of protective effect of omega-3 fatty acids and selenium on paraquat intoxicated rats", *Slovak Journal of Animal Science*, 42: 180-187 (2009).

Ayoola, S.O., "Histopathological effects of glyphosate on juvenile African catfish (*Clarias gariepinus*)", *American-Eurasian Journal of Agricultural and Environmental Sciences*, 4: 362-367 (2008).

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

Babu, P.V.A., Sabitha, K.E., Shyamaladevi, C.S., "Therapeutic effect of green tea extract on oxidative stress in aorta and heart of streptozocin diabetic rats", *Chemico-Biological Interactions*, 162: 114-120 (2006).

Barakat, H., "Green tea extract ameliorate liver toxicity and immune system dysfunction induced by cyproterone acetate in female rats", *Journal of American Science*, 6: 179-185 (2010).

Barlas, N., Aydoğan, M., "Histopathologic effects of maternal 4-tert-octylphenol exposure on liver, kidney and spleen of rats at adulthood", *Archives Toxicology*, 83: 341-349 (2009).

Basir, A., Khan, A., Mustafa, R., Khan, M.Z., Rizvi, F., Mahmood, F., Yousaf, A., "Toxicopathological effects of lambda-cyhalothrin in female rabbits (*Oryctolagus cuniculus*)", *Human and Experimental Toxicology*, 30: 591-602 (2011).

Basiri, S., Esmaily, H., Vosough-Ghanbari, S., Mohammadirad, A., Yasa, N., Abdollahi, M., "Improvement by *Satureja khuzestanica* essential oil of malathion-induced red blood cells acetylcholinesterase inhibition and altered hepatic mitochondrial glycogen phosphorylase and phosphoenolpyruvate carboxykinase activities", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 89: 124-129 (2007).

- Baş, H., Kalender, Y., "Chlorpyrifos induced cardiotoxicity in rats and the protective role of quercetin and catechin", *Gazi University Journal of Science*, 24: 387-395 (2011).
- Bebe, F.N., Panemangalore, M., "Exposure to low doses endosulfan and chlorpyrifos modifies endogenous antioxidants in tissues of rats", *Journal of Environmental Science and Health, Part B: Pesticides, Food Contaminants and Agricultural Wastes*, 38: 349-363 (2003).
- Begum, K., Rajini, P.S., "Augmentation of hepatic and renal oxidative stress and disrupted glucose homeostasis by monocrotophos in streptozocin-induced diabetic rats", *Chemico-Biological Interactions*, 193: 240-245 (2011).
- Behling, E.B., Sendão, M.C., Francescato, H.D.C., Antunes, L.M.G., Costa, R.S., Bianchi, M.L.P., "Comparative study of multiple dosage of quercetin against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rat kidneys", *Pharmacological Reports*, 58: 526-532 (2006).
- Ben Abdallah, F., Fetoui, H., Fakhfakh, F., Keskes, L., "Caffeic acid and quercetin protect erythrocytes against the oxidative stress and the genotoxic effects of lambda-cyhalothrin in vitro", *Human and Experimental Toxicology*, 31: 92-100 (2012).
- Benjamin, N., Kushwah, A., Sharma, R.K., Katiyar, A.K., "Histopathological changes in liver, kidney and muscles of pesticides exposed malnourished and diabetic rats", *Indian Journal of Experimental Biology*, 44: 228-232 (2006).
- Bhatt, K., Flora, S.J.S., "Oral co-administration of α -lipoic acid, quercetin and captopril prevents gallium arsenide toxicity in rats", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 28: 140-146 (2009).
- Bhatti, G.K., Kiran, R., Sandir, R., "Modulation of ethion-induced hepatotoxicity and oxidative stress by vitamin E and supplementation in male Wistar rats", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 98: 26-32 (2010).
- Bloch-Shilderman E., Levy A., "Transient and reversible nephrotoxicity of sarin in rats", *Journal of Applied Toxicology*, 27: 189-194 (2007).
- Boots, A.W., Haenen, G.R.M.M., Bast, A., "Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical", *European Journal of Pharmacology*, 585: 325-337 (2008).
- Bosco, C., Rodrigo, R., Diaz, S., Borax, J., "Renal effects of chronic exposure to malathion in *Octodon degus*", *Comparative Biochemistry and Physiology*, 118: 247-253 (1997).

Brkić, D.V., Vitorović, S.Lj., Gašić, S.M., Nešković, N.K., “Carbofuran in water: Subchronic toxicity to rats”, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 25: 334-341 (2008).

Büyükokuroğlu, M.E., Cemek, M., Tosun, M., Yürümez, Y., Baş, O., Yavuz, Y., “Dantrolene may prevent organophosphate-induced oxidative stress and muscle injury”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 92: 156-163 (2008).

Cao, G., Sofic, E., Prior, R.L., “Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: Structure-activity relationships”, *Free Radical Biology and Medicine*, 22: 749-760 (1997).

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

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

Cemek, M., Büyükben, A., Büyükokuroğlu, M.E., Aymelek, F., Tür, L., “Protective roles of vitamin E (α -tocopherol), selenium and vitamin E plus selenium in organophosphate toxicity *in vivo*: A comparative study”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 96: 113-118 (2010b).

Cemek M., Büyükokuroglu M.E., Yürümez Y., Yavuz Y., Aslan A., Büyükben A., Aymelek F., “Tissue trace and major element levels in organophosphate insecticide fenthion (Lebaycid®) toxicity in rats: Prophylactic and therapeutic effect of exogenous melatonin”, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 73: 206-212 (2010a).

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

Chu, K.O., Wang, C.C., Chu, C.Y., Rogers, M.S., Choy, K.W., Pang, C.P., “Determination of catechins and catechin gallates in tissues by liquid chromatography with coulometric array detection and selective solid phase extraction”, *Journal of Chromatography B*, 810: 187-195 (2004).

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

Chung, W.G., Miranda, C.L., Maier, C.S., “Epigallocatechin gallate (EGCG) potentiates the cytotoxicity of rotenone in neuroblastoma SH-SY5Y cells”, *Brain Research*, 1176: 133-142 (2007).

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

Çavuşoğlu, K., Yapar, K., Oruç, E., Yalçın, E., “The protective effect of royal jelly on chronic lambda-cyhalothrin toxicity: Serum biochemical parameters, lipid peroxidation, and genotoxic and histopathological alterations in Swiss albino mice”, *Journal of Medicinal Food*, 14: 1229-1237 (2011a).

Çavuşoğlu, K., Yapar, K., Oruç, E., Yalçın, E., “Protective effect of *Ginkgo biloba* L. leaf extract against glyphosate toxicity in Swiss albino mice”, *Journal of Medicinal Food*, 14: 1263-1272 (2011b).

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

Dal-Pizzol, F., Klampt, F., Dalmolin, R.J.S., Bernard, E.A., Moreira, J.C.F., “Mitogenic signaling mediated by oxidants in retinol treated sertoli cells”, *Free Radical Research*, 35: 749-755 (2001).

da Silva, E.L., Piskula, M.K., Yomamoto, N., Moon, J.H., Terao, J., “Quercetin metabolites inhibit copper ion-induced lipid peroxidation in rat plasma”, *Federation of European Biochemical Societies Letters*, 430: 405-408 (1998).

Datta, S., Dhar, P., Mukherjee, A., Ghosh, S., “Influence of polyphenolic extracts from *Enydra fluctuans* on oxidative stress induced by acephate in rats”, *Food and Chemical Toxicology*, 48: 2766-2771 (2010).

Delgado, E.H.B., Streck, E.L., Quevedo, J.L., Dal-Pizzol, F., “Mitochondrial respiratory dysfunction and oxidative stress after chronic malathion exposure”, *Neurochemical Research*, 31:1021-1025 (2006).

Demir, F., Uzun, F.G., Durak, D., Kalender, Y. “Subacute chlorpyrifos-induced oxidative stress in rat erythrocytes and the protective effects of catechin and quercetin”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 99: 77-81 (2011).

Desai, S.N., Desai, P.V., “Changes in renal clearance and renal tubular function in albino mice under the influence of dichlorvos”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 91: 160-169 (2008).

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

Dinish-Oliveira, R.J., Duarte, J.A., Remião, F., Sánchez-Navarro, A., Bastos, M.L., Carvalho, F., “Single high dose dexamethasone treatment decreases the pathological score and increases the survival rate of paraquat-intoxicated rats”, *Toxicology*, 227: 73-85 (2006).

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

El-Demerdash, F.M., Yousef, M.I., Al-Salhen, K.S., "Protective effects of isoflavone on some biochemical parameters affected of cypermethrin in male rabbits", *Journal Environmental Science and Health: Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, 38: 365-378 (2003).

El-Gendy, K.S., Aly, N.M., Mahmoud, F.H., Kenawy, A., El-Sebae, A.K.H., "The role of vitamin C as antioxidant in protection of oxidative stress induced by imidacloprid", *Food and Chemical Toxicology*, 48: 215-221 (2010).

El-Hossary, G.G., El-Gohary, A.A., Ahmed, N.S., Mohamed, A.S., Mansour, S.M., "Amelioration of chlorpyrifos induced retinal and renal toxicity by vitamin D₃", *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 3: 2304-2314 (2009).

Elhalwagy, M.E.A., Darwish, N.S., Zaher, E.M., "Prophylactic effect of green tea polyphenols against liver and kidney injury induced by fenitrothion insecticide", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 91: 81-89 (2008).

ElMazoudy, R.H., Attia, A.A., AbdElGawad, H.S., "Evaluation of developmental toxicity induced by anticholinesterase insecticide, diazinon in female rats", *Birth Defects Research (Part B)*, 92: 534-542 (2011).

Eraslan, G., Bilgili, A., Essiz, D., Akdogan, M., Sahindokuyucu, F., "The effects of deltamethrin on some serum biochemical parameters in mice", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 87: 123-130 (2007b).

Eraslan, G., Kanbur, M., Silici, S., Liman, B.C., Altınordulu, Ş., Soyer Sarıca, Z., "Evaluation of protective effect of bee pollen against propoxur toxicity in rat", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72: 931-937 (2009a).

Eraslan, G., Kanbur, M., Silici, S., "Effect of carbaryl on some biochemical changes in rats: The ameliorative effect of bee pollen", *Food and Chemical Toxicology*, 47: 86-91 (2009b).

Eraslan, G., Kanbur, M., Silici, S., Altınordulu, S., Karabacak, M., "Effects of cypermethrin on some biochemical changes in rats: The protective role of propolis", *Experimental Animals*, 57: 453-460 (2008).

Eraslan, G., Kanbur, M., Silici, S., Karabacak, M., "Beneficial effect of pine honey on trichlorfon induced some biochemical alterations in mice", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 73: 1084-1091 (2010).

Eraslan, G., Saygi, S., Essiz, D., Aksoy, A., Gul, H., Macit, E., "Evaluation of aspect of some oxidative stress parameters using vitamin E, proanthocyanidin and N-

acetylcysteine against exposure to cyfluthrin in mice”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 88: 43-49 (2007a).

Erden İnal, M., Kahraman, A., “The protective effect of flavonol quercetin against ultraviolet a induced oxidative stress in rats”, *Toxicology*, 154: 21-29 (2000).

Erden İnal, M., Kanbak, G., Sunal, E., “Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging”, *Clinica Chimica Acta*, 305: 75-80 (2001).

Erlund, I., “Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology”, *Nutrition Research*, 24: 851-874 (2004).

Farrag, A.R.H., Shalby, S.E.M., “Comparative histopathological and histochemical studies on IGR, lufenuron and profenofos insecticide albino rats”, *Journal of Applied Sciences Research*, 3: 377-386 (2007).

Fetoui, H., Makni, M., Garoui, E.M., Zeghal, N., “Toxic effects of lambda-cyhalothrin, a synthetic pyrethroid pesticide, on the rat kidney: Involvement of oxidative stress and protective role of ascorbic acid”, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62: 593-599 (2010).

Fortunato, J.J., Agostinho, F.R., Réus, G.Z., Petronilho, F.C., Dal-Pizzol, F., Quevedo, J., “Lipid peroxidative damage on malathion exposure in rats”, *Neurotoxicity Research*, 9: 23-28 (2006a).

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

Galati, G., Sabzevari, O., Wilson, J.X., O’Brien, P.J., “Prooxidant activity and cellular effects of the phenoxyl radicals of dietary flavonoids and other polyphenolics”, *Toxicology*, 177: 91-104 (2002).

Galisteo, M., García-Saura, M.F., Jiménez, R., Villar, I.C., Zarzuelo, A., Vargas, F., Duarte, J. “Effects of chronic quercetin treatment on antioxidant defence system and oxidative status of deoxycorticosterone acetate-salt-hypertensive rats”, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 259: 91-99 (2004).

Garba, S.H., Adelaiye, A.B., Mshelia, L.Y., “Histopathological and biochemical changes in the rats kidney following exposure to a pyrethroid based mosquito coil”, *Journal of Applied Sciences Research*, 3: 1788-1793 (2007).

Garg, U.K., Pal, A.K., Jha, G.J., Jadhao, S.B., “Haemato-biochemical and immunopathophysiological effects of chronic toxicity with synthetic pyrethroid, organophosphate and chlorinated pesticides in broiler chicks”, *International Immunopharmacology*, 4: 1709-1722 (2004).

Gawish, A., Elhalwagy, M.E.A., "Which can attenuate hepatotoxicity induced by pesticides mixture natural or synthetic phenolic antioxidant?", *Nature and Science*, 7: 29-44 (2009).

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

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

Giray, B., Hincal, F., "Fenvalerate induced hepatic oxidative stress in selenium-and/or iodine-deficient rats", *Human and Experimental Toxicology*, 30: 1575-1583 (2011).

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

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

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

Greish, S., Ismail, S.M., Mosleh, Y., Loutfy, N., Dessouki, A.A., Ahmed, M.T., "Human risk assessment of profenfos: A case study in Ismailia, Egypt", *Polycyclic Aromatic Compounds*, 31: 28-47 (2011).

Gultekin, F., Ozturk, M., Akdogan, M., "The effect of organophosphate insecticide chlorpyrifos-ethyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes (in vitro)", *Archives of Toxicology*, 74: 533-538 (2000).

Gultekin, F., Patat, S., Akca, H., Akdogan, M., Altuntas, I., "Melatonin can suppress the cytotoxic effects of chlorpyrifos on human HepG2 cell lines", *Human and Experimental Toxicology*, 25: 47-55 (2006).

Güney, M., Demirin, H., Oral, B., Özgüner, M., Bayhan, G., Altuntas, I., "Ovarian toxicity in rats caused by methidathion and ameliorating effect of vitamins E and C", *Human and Experimental Toxicology*, 26: 491-498 (2007).

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

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

Halder, J., Bhaduri, A.N., "Protective role of black tea against oxidative damage of human red blood cells", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 224: 903-907 (1998).

Hammam, F.M., el Mottaleb, E.M.A., "Studies of the genotoxic and histopathological effects of the organophosphorous insecticide 'profenofos' on white rats", *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 29: 685-706 (2007).

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

Hashim, M.S., Lincy, S., Remya, V., Teena, M., Anila, L., "Effect of polyphenolic compounds from *Coriandrum sativum* on H₂O₂-induced oxidative stress in human lymphocytes", *Food Chemistry*, 92: 653-660 (2005).

Hussain, S., Ali, S.F., "Antioxidant enzymes. Development profiles and their role in metal-induced oxidative stress", Handbook of developmental neurotoxicology, William Slikker, Jr., Lois W. Chang, *Academic Press, San Diego, California, USA*, 353-369 (1998).

Hussain, S., Khan, M.Z., Khan, A., Javed, I., Asi, M.R., "Toxico-pathological effects in rats induced by concurrent exposure to aflatoxin and cypermethrin", *Toxicon*, 53: 33-41 (2009).

Hsu, C.-H., Chi, B.-C., Liu, M.-Y., Li, J.-H., Chen, C.-J., Chen, R.-Y., "Phosphine-induced oxidative damage in rats: role of glutathione", *Toxicology*, 179: 1-8 (2002).

Inal, M., Altinişik, M., Bilgin, M.D., "The effect of quercetin on renal ischemia and reperfusion injury in the rat", *Cell Biochemistry and Function*, 20: 291-296 (2002).

Izawa, H., Kohara, M., Aizawa, K., Suganuma, H., Inakuma, T., Watanabe, G., Taya, K., Sagali, M., "Alleviative effects of quercetin and onion on male reproductive toxicity induced by diesel exhaust particles", *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 72: 1235-1241 (2008).

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”, *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine*, 19, 235-241 (2003).

Jortner, B.S., “Effect of stress at dosing on organophosphate and heavy metal toxicity”, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 233: 162-167 (2008).

Jurczuk, M., Brzóška, M.M., Moniuszko-Jakoniuk, J., Gałazyn-Sidorczuk, M., Kulikowska-Karpińska, E., “Antioxidant enzymes activity and lipid peroxidation in liver and kidney of rats exposed to cadmium and ethanol”, *Food and Chemical Toxicology*, 42: 429-438 (2004).

Kaindl, U., Eyberg, I., Rohr-Udilova, N., Heinzle, C., Marian, B., “The dietary antioxidants resveratrol and quercetin protect cells from exogenous pro-oxidative damage”, *Food and Chemical Toxicology*, 46: 1320-1326 (2008).

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

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

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

Kalender, Y., Kaya, S., Durak, D., Uzun, F.G., Demir, D., “Protective effects of catechin and quercetin on antioxidant status, lipid peroxidation and testis-histoarchitecture induced by chlorpyrifos in male rats”, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 33: 141-148 (2012).

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

Kamath, V., Joshi, A.K.R., Rajini, P.S., “Dimethoate induced biochemical perturbations in rat pancreas and its attenuation by cashew nut skin extract”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 90: 58-65 (2008).

Kanbur, M., Eraslan, G., Silici, S., “Antioxidant effect of propolis against exposure to propetamphos in rats”, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72: 909-915 (2009).

Kanbur, M., Liman, B.C., Eraslan, G., Altinordulu, S., "Effect of cypermethrin, propetamphos, and combination involving cypermethrin and propetamphos on lipid peroxidation in mice", *Environmental Toxicology*, 23: 473-479 (2008).

Karabacak, M., Kanbur, M., Eraslan, G., Soyer Sarıca, Z., "The antioxidant effect of wheat germ oil on subchronic coumaphos exposure in mice", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74: 2119-2125 (2011).

Karanth, S., Pope, C., "Carboxylesterase and A-esterase activities during maturation and aging: Relationship to the toxicity of chlorpyrifos and parathion in rats", *Toxicological Sciences*, 58: 282-289 (2000).

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

Kayouka, M., Houzé, P., Risède, P., Debray, M., Baud, F.J., "Acute renal failure alters the kinetics of pralidoxime in rats", *Toxicology Letters*, 184: 61-66 (2009).

Kerem, M., Bedirli, N., Gürbüz, N., Ekinci, Ö., Bedirli, A., Akaya, T., Şakrak, Ö., Paşaoğlu, H., "Effects of acute fenthion toxicity on liver and kidney function and histology in rats", *Turkish Journal of Medical Sciences*, 37: 281-288 (2007).

Khan, A., Faridi, H.A.M., Ali, M., Khan, M.Z., Siddique, M., Hussain, I., Ahmad, M., "Effects of cypermethrin on some clinico-hemato-biochemical and pathological parameters in male dwarf goats (*Capra hircus*)", *Experimental and Toxicologic Pathology*, 61: 151-160 (2009).

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

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

Khodeary, M.F., El-Din, A.A.I.S., El Kholy, S.M.S., Fouda, A.A., Mehlab, E.M., "Potential ameliorative role of silymarin against methyl parathion-induced oxidative stress and hepato-renal toxicity in albino rats", *Mansoura Journal of Forensic Medicine Clinical Toxicology*, 17: 15-40 (2009).

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

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

Lamfan, H.A., Al-Rawi, M.M., "Effect of antox on paraquat-induced histological and biochemical changes in kidney of albino rats", *Journal of Applied Sciences Research*, 3: 988-993 (2007).

Lasram, M.M., Annabi, A.B., Elj, N.E., Selmi, S., Kamoun, A., El-Fazaa, S., Gharbi, N., "Metabolic disorders of acute exposure to malathion in adult Wistar rats", *Journal of Hazardous Materials*, 163: 1052-1055 (2009).

Lasram, M.M., Annabi, A.B., Rezg, R., Elj, N., Slimen, S., Kamoun, A., El-Fazaa, S., Gharbi, N., "Effect of short-time malathion administration on glucose homeostasis in Wistar rat", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 92: 114-119 (2008).

Latchoumycandane, C., Mathur, P.P., "Induction of oxidative stress in the rat testis after short-term exposure to the organochlorine pesticide methoxychlor", *Archives of Toxicology*, 76: 692-698 (2002).

Latuszyńska, J., Luty, S., Halliop, J., Przylepa, E., Tochman, A., Obuchowska, D., Korczak, E., "Studies of toxicity of dermally-absorbed nurelle D 550 EC preparations", *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 6: 151-159 (1999).

Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J., "Protein measurement with the folin reagent", *Journal of Biological Chemistry*, 19: 265 (1951).

Łukaszewicz-Hussain, A., "Changes in antioxidative parameters in the kidney of rats subchronically intoxicated with chlorfenvinphos-an organophosphate insecticide", *Central European Journal of Medicine*, 4: 506-511 (2009).

Łukaszewicz-Hussain, A., "Organophosphate insecticide chlorfenvinphos affects superoxide dismutase, catalase and malondialdehyde in rat liver", *Polish Journal of Environmental Studies*, 10: 279-282 (2001).

Łukaszewicz-Hussain, A., "Role of oxidative stress in organophosphate insecticide toxicity- Short review", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 98: 145-150 (2010).

Łukaszewicz-Hussain, A., Moniuszko-Jakoniuk, J., Rogalska, J., "Assessment of lipid peroxidation in rat tissues in subacute chlorfenvinphos administration", *Polish Journal of Environmental Studies*, 16: 233-236 (2007).

Lyn-Cook, B.D., Rogers, T., Yan, Y., Blann, E.B., Kadlubar, F.F., Hammons, G.J., "Chemopreventive effects of tea extracts and various components on human pancreatic and prostate tumor cells in vitro", *Nutrition and Cancer*, 35: 80-86 (1999).

- Mahjoubi-Samet, A., Fetoui, H., Zeghal, N., "Nephrotoxicity induced by dimethoate in adult rats and their suckling pups", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 91: 96-103 (2008).
- Maitra, S.K., Mitra, A., "Testicular functions and serum titers of LH and testosterone in methyl parathion-fed roseringed parakeets", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 71: 236-244 (2008).
- Manal, M.Y., Ola, M.Y., "Pathological and biochemical studies of profenofos toxicity on rat", *The Egyptian Journal of Comparative Pathology and Clinical Pathology*, 21: 75-92 (2008).
- Manna, S., Bhattacharyya, D., Mandal, T.K., Das, S., "Repeated dose toxicity of alfa-cypermethrin in rats", *Journal of Veterinary Science*, 5: 241-245 (2004).
- Mansour, M.K., El-Kashoury, A.A.I., Rashed, M.A., Koretem, K.M., "Oxidative and biochemical alterations induced by profenofos insecticide in rats", *Nature and Science*, 7: 1-15 (2009a).
- Mansour, S.A., Mossa, A.H., "Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and protective effect of zinc", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 93: 34-39 (2009).
- Mansour, S.A., Mossa, A.H., "Adverse effects of lactational exposure to chlorpyrifos in suckling rats", *Human and Experimental Toxicology*, 29: 77-92 (2010b).
- Mansour, S.A., Mossa, A.H., "Oxidative damage, biochemical and histopathological alterations in rats exposed to chlorpyrifos and the antioxidant role of zinc" *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 96: 14-23 (2010a).
- Mansour, S.A., Mossa, A.H., Heikal, T.M., "Effects of methomyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat erythrocytes: In vitro studies", *Toxicology and Industrial Health*, 25: 557-563 (2009b).
- Marklund, S., Marklund, G., "Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase", *European Journal of Biochemistry*, 47: 469-474 (1974).
- Matés, J.M., Pérez-Gómez, C., De Castro, I.N., "Antioxidant enzymes and human diseases", *Clinical Biochemistry*, 32: 595-603 (1999).
- Mehta, A., Verma, R.S., Srivastava, N., "Chlorpyrifos-induced alterations in rat brain acetylcholinesterase, lipid peroxidation and ATPases", *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 42: 54-58 (2005).

Mehta, A., Verma, R.S., Srivastava, N., “Chlorpyrifos induced alterations in the levels of hydrogen peroxide, nitrate and nitrite in rat brain and liver”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 94: 55-59 (2009).

Mi, Y., Zhang, C., Li, C.M., Taneda, S., Watanabe, G., Suzuki, A.K., Taya, K., “Quercetin protects embryonic chicken spermatogonial cells from oxidative damage intoxicated with 3-methyl-4-nitrophenol in primary culture”, *Toxicology Letters*, 190: 61-65 (2009).

Miyake, Y., Yamamoto, K., Tsujihara, N., Osawa, T., “Protective effects of lemon flavonoids on oxidative stress in diabetic rats”, *Lipids*, 33: 689-695 (1998).

Mohamadin, A.M., El-Beshbishy, H.A., El-Mahdy, M.A., “Green tea extract attenuates cyclosporine A-induced oxidative stress in rats”, *Pharmacological Research*, 51: 51-57 (2005).

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

Moldzio, R., Radad, K., Krewenka, C., Kranner, B., Duvigneau, J.C., Wang, Y., Rausch, W.D., “Effects of epigallocatechin gallate on rotenone-injured murine brain cultures”, *Journal of Neural Transmission*, 117: 5-12 (2010).

Molina, M.F., Sanchez-Reus, I., Iglesias, I., Benedi, J., “Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects against ethanol-induced oxidative stress in mouse liver”, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26: 1398-1402 (2003).

Mongi, S., Mahfoud, M., Amel, B., Kamel, J., Abdelfattah, E.F., “Protective effects of vitamin C against haematological and biochemical toxicity induced by deltamethrin in male Wistar rats”, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74: 1765-1769 (2011).

Morales, A.I., Vicente-Sánchez, C., Sandoval, J.M.S., Egido, J., Mayoral, P., Arévalo, M.A., Fernández-Tagarro, M., López-Novoa, J.M., Pérez-Barriocanal, F., “Protective effect of quercetin on experimental chronic cadmium nephrotoxicity in rats is based on its antioxidant properties”, *Food and Chemical Toxicology*, 44: 2092-2100 (2006).

Morand, C., Crespy, V., Manach, C., Besson, C., Demigné, C., Rémésy, C., “Plasma metabolites of quercetin and their antioxidant properties”, *American Journal of Physiology*, 275: R212-R219 (1998).

Morsy, F.A., “Protective effect of vitamin C and ginseng on experimental liver and kidney injuries induced by insecticide profenophos in male rats”, *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 10: 34-51 (2003).

- Mossa, A.T.H., Refaie, A.A., Ramadan, A., "Effect of exposure to mixture of four organophosphate insecticides at no observed adverse effect level dose on rat liver: the protective role of vitamin C", *Research Journal of Environmental Toxicology*, 5: 323-335 (2011).
- Muniz, J.F., McCauley, L., Scherer, J., Lasarev, M., Koshy, M., Kow, Y.W., Nazar-Stewart, V., Kisby, G.E., "Biomarkers of oxidative stress and DNA damage in agricultural workers: A pilot study", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 227: 97-107 (2008).
- Muthuviveganandavel, V., Muthuraman, P., Muthu, S., Srikumar, K., "A study on low dose cypermethrin induced histopathology, lipid peroxidation and marker enzyme changes in male rat", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 91: 12-16 (2008).
- Nabavi, S.F., Eslami, S., Moghaddam, A.H., Jafari, N., Nabavi, S.M., Ebrahimzadeh, M.A., "Protective effects of quercetin against sodium fluoride-induced oxidative stress in rat erythrocytes", *Toxicological and Experimental Chemistry*, 93: 1666-1675 (2011).
- Ncibi, S., Ben Othman, M., Akacha, A., Krifi, M.N., Zourgui, L., "*Opuntia ficus indica* extract protects against chlorpyrifos-induced damage on mice liver", *Food and Chemical Toxicology*, 46: 797-802 (2008).
- Nencini, C., Giorgi, G., Micheli, L., "Protective effect of silymarin on oxidative stress in rat brain", *Phytomedicine*, 14: 129-135 (2007).
- Nishioka, H., Fujii, H., Sun, B., Aruoma, O.I., "Comparative efficacy of oligonol, catechin and (-)-epigallocatechin 3-*O*-gallate in modulating the potassium bromate-induced renal toxicity in rats", *Toxicology*, 226: 181-187 (2006).
- Ogutcu, A., Suludere, Z., Kalender, Y., "Dichlorvos-induced hepatotoxicity in rats and the protective effects of vitamins C and E", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 26: 355-361 (2008).
- Ogutcu, A., Uzunhisarcikli, M., Kalender, S., Durak, D., Bayrakdar, F., Kalender, Y., "The effects of organophosphate insecticide diazinon on malondialdehyde levels and myocardial cells in rat heart tissue and protective role of vitamin E", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 86: 93-98 (2006).
- Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K., "Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction", *Analytical Biochemistry*, 95: 351-358 (1979).
- Ojha, A., Yaduvanshi, S.K., Srivastava, N., "Effect of combined exposure of commonly used organophosphate pesticides on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat tissues", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 99: 148-156 (2011).

Olorunshola, K.V., Achie, L.N., Akpomimie, M.L., "Ascorbic acid ameliorates toxic effects of chlorpyrifos on testicular functions of albino rats", ***British Journal of Pharmacology and Toxicology***, 2: 262-269 (2011).

Oncu, M., Gultekin, F., Karaöz, E., Altuntas, I., Delibas, N., "Nephrotoxicity in rats induced by chlorpyrifos-ethyl and ameliorating effects of antioxidants", ***Human and Experimental Toxicology***, 21: 223-230 (2002).

Ortiz, J.B., de Canales, M.L.G., Sarasquete, C., "Histopathological changes induced by lindane (γ -HCH) in various organs of fishes", ***Scientia Marina***, 67: 53-61 (2003).

Osman, A.M., Wong, K.K.Y., Fernyhough, A., "The laccase/ABTS system oxidizes (+)-catechin to oligomeric products", ***Enzyme and Microbial Technology***, 40: 1272-1279 (2007).

Ozcan Oruc, E., Sevgiler, Y., Uner, N., "Tissue-specific oxidative stress responses in fish exposed to 2,4-D and azinphosmethyl", ***Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology***, 137: 43-51 (2004).

Ozden, S., Catalgol, B., Gezginci-Oktayoglu, S., Arda-Pirincci, P., Bolkent, S., Alpertunga, B., "Methiocarb-induced oxidative damage following subacute exposure and the protective effects of vitamin E and taurine in rats", ***Food and Chemical Toxicology***, 47: 1676-1684 (2009).

Özcan Oruç, E., "Oxidative stress, steroid hormone concentrations and acetylcholinesterase activity in *Oreochromis niloticus* exposed to chlorpyrifos", ***Pesticide Biochemistry and Physiology***, 96: 160-166 (2010).

Özyurt, H., Söğüt, S., Yıldırım, Z., Kart, L., Iraz, M., Armutçu, F., Temel, İ., Özen, S., Uzun, A., Akyol, Ö., "Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on bleomycin-induced lung fibrosis in rats", ***Clinica Chimica Acta***, 339: 65-75 (2004).

Padma, V.V., Sowmya, P., Felix, T.A., Baskaran, R., Poornima, P., "Protective effect of gallic acid against lindane induced toxicity in experimental rats", ***Food and Chemical Toxicology***, 49: 991-998 (2011).

Paglia, D.E., Valentine, W.N., "Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase", ***Journal of Laboratory and Clinical Medicine***, 70: 158-169 (1967).

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

Pedrielli, P., Pedulli, G.F., Skibsted, L.H., "Antioxidant mechanism of flavonoids. Solvent effect on rate constant for chain-breaking reaction of quercetin and

epicatechin in autoxidation of methyl linoleate", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49: 3034-3040 (2001).

Picó, Y., Kozmutza, C., "Evaluation of pesticide residue in grape juices and the effect of natural antioxidants on their degradation rate", *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 389: 1805-1814 (2007).

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

Podprasart, V., Satayavivad, J., Riengrojpitak, S., Wilairat, P., Wananukul, W., Chavalittumrong, P., Chivapat, S., Yoovathaworn, K., "No direct hepatotoxic potential following a multiple-low dose paraquat exposure in rat as related to its bioaccumulation", *Toxicology Letters*, 170: 193-202 (2007).

Poovala, V.S., Huang, H., Salahudeen, A.K., "Role of reactive oxygen metabolites in organophosphate-bidrin-induced renal tubular cytotoxicity", *Journal of The American Society of Nephrology*, 10: 1746-1752 (1999).

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

Radad, K., Hashim, A., El-Sharqawy, E.E.G., El-Din Youssef, M.S., "Histopathological effects of methomyl on Sprague-Dawley rats after repeated application", *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 12: 149-157 (2009).

Rady, M.I., "Effects of exposure to diazinon on the lung and small intestine of Guinea pig, histological and some histochemical changes", *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 52: 317-326 (2009).

Rahman, M.F., Siddiqui, M.K.J., "Hematological and clinical chemistry changes induced by subchronic dosing of a novel phosphorothionate (RPR-V) in Wistar male and female rats", *Drug and Chemical Toxicology*, 29: 95-110 (2006).

Ranjbar, A., Ghahremani, M.H., Sharifzadeh, M., Golestani, A., Ghazi-Khansari, M., Baeeri, M., Abdollahi, M., "Protection by pentoxifylline of malathion-induced toxic stress and mitochondrial damage in rat brain", *Human and Experimental Toxicology*, 29: 851-864 (2010).

Reheim, F.A., Ragab, A.A., Hamam, F.M., Hamdy, H.E.D., "The toxicological effects of fenitrothion and vitamin E as antioxidant agent on the biochemical, cytogenetic and histopathological parameters of white rats", *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 33: 604-621 (2008).

Rehman, H., Ali, M., Atif, F., Kaur, M., Bhatia, K., Raisuddin, S., "The modulatory effect of deltamethrin on antioxidants in mice", *Clinica Chimica Acta*, 369: 61-65 (2006).

Renugadevi, J., Prabu, S.M., "Quercetin protects against oxidative stress-related renal dysfunction by cadmium in rats", *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62: 471-481 (2010).

Rezg, R., Mornaguri, B., El-Fazaa, S., Gharbi, N., "Biochemical evaluation of hepatic damage in subchronic exposure to malathion in rats: Effect on superoxide dismutase and catalase activities using native PAGE", *Comptes Rendus Biologies*, 331: 655-662 (2008).

Rodrigo, R., Bosco, C., "Oxidative stress and protective effects of polyphenols: Comparative studies in human and rodent kidney. A review", *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology*, 142: 317-327 (2006).

Ruilope, L.M., Garcia-Puig, J., "Hyperuricemia and renal function", *Current Hypertension Reports*, 3: 197-202 (2001).

Saad, A.A., Youssef, M.I., El-Shennawy, L.K., "Cisplatin induced damage in kidney genomic DNA and nephrotoxicity in male rats: The protective effect of grape seed proanthocyanidin extract", *Food and Chemical Toxicology*, 47: 1499-1506 (2009).

Sadowska-Woda, I., Popowicz, D., Karowicz-Bilińska, A., "Bifenthrin-induced oxidative stress in human erythrocytes in vitro and protective effect of selected flavonols", *Toxicology in Vitro*, 24: 460-464 (2010).

Salih, E.M.A., "Toxic effect of dimethoate and diazinon on the biochemical and hematological parameters in male rabbits", *Jordan Journal of Biological Sciences*, 3: 77-82 (2010).

Samai, M., Sharpe, M.A., Gard, P.R., Chatterjee, P.K., "Comparison of the effects of the superoxide mimetics EUK-134 and tempol on paraquat induced nephrotoxicity", *Free Radical Biology and Medicine*, 43: 528-534 (2007).

Samanta, L., Sahoo, A., Chainy, G.B.N., "Age-related changes in rat testicular oxidative stress parameters by hexachlorocyclohexane", *Archives of Toxicology*, 73: 96-107 (1999).

Saqib, Q., Attia, S.M., Siddiqui, M.A., Aboul-Soud, M.A.M., Al-Khedhairi, A.A., Giesy, J.P., Musarrat, J., "Phorate-induced oxidative stress, DNA damage and transcriptional activation of p53 and caspase genes in male wistar rats", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 259: 54-65 (2012).

- Sarabia, L., Mauer, I., Bustos-Obregón, E., “Melatonin prevents damage elicited by the organophosphorous pesticide diazinon on the mouse testis”, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72: 938-942 (2009).
- Saradha, B., Mathur, P.P., “Induction of oxidative stress by lindane in epididymis of adult male rats”, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 22: 90-96 (2006).
- Satar, S., Satar, D., Mete, U.O., Suchard, J.R., Topal, M., Kaya, M., “Ultrastructural effects of acute organophosphate poisoning on rats kidney”, *Renal Failure*, 27: 623-627 (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).
- Selmanoğlu, G., Barlas, N., Songür, S., Koçkaya, E.A., “Carbendazim-induced haematological, biochemical and histopathological changes to the liver and kidney of male rats”, *Human and Experimental Toxicology*, 20: 625-630 (2001).
- Shah, M.D., Iqbal, M., “Diazinon-induced oxidative stress and renal dysfunction in rats”, *Food and Chemical Toxicology*, 48: 3345-3353 (2010).
- Sharma, Y., Bashir, S., Irshad, M., Nag, T.C., Dogra, T.D., “Dimethoate-induced effects on antioxidant status of liver and brain of rats following subchronic exposure”, *Toxicology*, 215: 173-181 (2005).
- Shukla, Y., Taneja, P., “Anticarcinogenic effect of black tea on pulmonary tumors in Swiss albino mice”, *Cancer Letters*, 176: 137-141 (2002).
- Siddiqui, I.A., Raisuddin, S., Shukla, Y., “Protective effects of black tea extract on testosterone induced oxidative damage in prostate”, *Cancer Letters*, 227: 125-132 (2005).
- Singh, D., Chander, V., Chopra, K., “Protective effect of catechin on ischemia-reperfusion-induced renal injury in rats”, *Pharmacological Reports*, 57: 70-76 (2005).
- Sivapiriya, V., Jayanthisakthisekaran, Venkatraman, S., “Effects of dimethoate (*O,O*-dimethyl *S*-methyl carbamoyl methyl phosphorodithioate) and ethanol in antioxidant status of liver and kidney of experimental mice”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 85: 115-121 (2006).
- Skrzydłowska, E., Ostrowska, J., Farbiszewski, R., Michalak, K., “Protective effect of green tea against lipid peroxidation in the rat liver, blood serum and the brain”, *Phytomedicine*, 9: 232-238 (2002).

Sohn, H.Y., Kwon, C.S., Kwon, G.S., Lee, J.B., Kim, E., “Induction of oxidative stress by endosulfan and protective effect of lipid-soluble antioxidants against endosulfan-induced oxidative damage”, *Toxicology Letters*, 151: 357-365 (2004).

Solecki, R., Niemann, L., Gericke, C., Chahoud, C., “Dietary administration of dimethoate to the Japanese quail: Reproductive effects and succesful hatchability of eggs”, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 67: 807-814 (2001).

Sonne, C., Wolkers, H., Leifsson, P.S., Jenssen, B.M., Fuglei, E., Ahlstrøm, Ø., Dietz, R., Kirkegaard, M., Muir, D.C.G., Jørgensen, E., “Organochlorine-induced histopathology in kidney and liver tissue from Arctic fox (*Vulpes lagopus*)”, *Chemosphere*, 71: 1214-1224 (2008).

Srividhya, R., Zarkovic, K., Stroser, M., Waeg, G., Zarkovic, N., Kalaiselvi, P., “Mitochondrial alterations in aging rat brain: effective role of (-)-epigallo catechin gallate”, *International Journal of Developmental Neuroscience*, 27: 223-231 (2009).

Sulak, O., Altuntas, I., Karahan, N., Yildirim, B., Akturk, O., Yilmaz, H.R., Delibas, N., “Nephrotoxicity in rats induced by organophosphate insecticide methidathion and ameliorating effects of vitamins E and C”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 83: 21-28 (2005).

Sultana, B., Anwar, F., “Flavonols (kaempeferol, quercetin, myricetin) contents of selected fruits, vegetables and medicinal plants”, *Food Chemistry*, 108: 879-884 (2008).

Takeuchi, Y., Takahashi, N., Kosaka, T., Hayashi, K., Chiba, Y., Yoshida, T., Kuwahara, M., Ishimine, S., Ohtsuka, R., Kojima, S., Sasaki, J., Takeda, M., Maita, K., Harada, T., “The influence of pre- and post-natal exposure to metoxychlor on the immune system and renal function of Sprague-Dawley rats”, *Journal of Toxicologic Pathology*, 18: 89-98 (2005).

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

Thongchuai, B., Narongchai, P., Narongchai, S., Panthong, A., Lertprasertsuk, N., Praputpittaya, C., “Effects of *Zingiber officinale* roscoe on methyl parathion intoxication in rats”, *Chiang Mai Medical Journal*, 49: 81-88 (2010).

Tian, L., Cai, Q., Wei, H., “Alterations of antioxidant enzymes and oxidative damage to macromolecules in different organs of rats during aging”, *Free Radical Biology and Medicine*, 24: 1477-1484 (1998).

- Timchalk, C., Kousba, A., Poet, T.S., "Monte Carlo analysis of the human chlorpyrifos-oxonase (PON1) polymorphism using a physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic (PBPK/PD) model", *Toxicology Letters*, 135: 51-59 (2002).
- Timchalk, C., Poet, T.S., Hinman, M.N., Busby, A.L., Kousba, A.A., "Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction for a binary mixture of chlorpyrifos and diazinon in the rat", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 205: 31-42 (2005).
- Tirkey, N., Pilkhwai, S., Kuhad, A., Chopra, K., "Hesperidin, a citrus bioflavonoid, decreases the oxidative stress produced by carbon tetrachloride in rat liver and kidney", *BMC Pharmacology*, 5: 1-8 (2005).
- Torres, R.L., Torres, I.L.S., Gamaro, G.D., Fontella, F.U., Silveira, P.P., Moreira, J.S.R., Lacerda, M., Amoretti, J.R., Rech, D., Dalmaz, C., Belló, A.A., "Lipid peroxidation and total radical-trapping potential of the lungs of rats submitted to chronic and sub-chronic stress", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 37: 185-192 (2004).
- Tripathi, S., Srivastav, A.K., "Nephrotoxicity induced by long-term oral administration of different doses of chlorpyrifos", *Toxicology and Industrial Health*, 26: 439-447 (2010a).
- Tripathi, S., Srivastav, A.K., "Liver profile of rats after long-term ingestion of different doses of chlorpyrifos", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 97: 60-65 (2010b).
- Tuzmen, N., Candan, N., Kaya, E., Demiryas, N., "Biochemical effects of chlorpyrifos and deltamethrin on altered antioxidative defense mechanisms and lipid peroxidation in rat liver", *Cell Biochemistry and Function*, 26: 119-124 (2008).
- U.S. EPA, "Memorandum of agreement between the Environmental Protection Agency and signatory registrants regarding the registration of pesticide products containing chlorpyrifos", *United States Environmental Protection Agency*, Washington, DC, June 7, 2000.
- Uyanikgil, Y., Ateş, U., Baka, M., Biçer, S., Öztaş, E., Ergen, G., "Immunohistochemical and histopathological evaluation of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid-induced changes in rat kidney cortex", *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 82: 749-755 (2009).
- Uzun, F.G., Demir, F., Kalender, S., Bas, H., Kalender, Y., "Protective effect of catechin and quercetin on chlorpyrifos-induced lung toxicity in male rats", *Food and Chemical Toxicology*, 48: 1714-1720 (2010).

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

Uzun, F.G., Kalender, Y., "Protective effect of vitamins C and E on malathion-induced nephrotoxicity in male rats", ***Gazi University Journal of Science***, 24: 193-201 (2011).

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

van Acker, F.A.A., Hulshof, J.W., Haenen, G.R.M.M., Menge, W.M.P.B., van der Vijgh, W.J.F., Bast, A., "New synthetic flavonoids as potent protectors against doxorubicin-induced cardiotoxicity", ***Free Radical Biology and Medicine***, 31: 31-37 (2001).

van Acker, F.A.A., Schouten, O., Haenen, G.R.M.M., van der Vijgh, W.J.F., Bast, A., "Flavonoids can replace α -tocopherol as an antioxidant", ***Federation of European Biochemical Societies Letters***, 473: 145-148 (2000).

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

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

Vural, N., "Toksikoloji", ***Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları***, No:73, Ankara. (2005).

WHO, "The WHO recommended classification of pesticides by hazard 1996-1997", ***International Programme on Chemical Safety***, WHO/IPCS/96.3 (1997).

Wilms, L.C., Kleinjans, J.C.S., Moonen, E.J.C., Briedé, J.J., "Discriminative protection against hydroxyl and superoxide anion radicals by quercetin in human leucocytes in vitro", ***Toxicology in Vitro***, 22: 301-307 (2008).

Yaduvanshi, S.K., Ojha, A., Pant, S.C., Lomash, V., Srivastava, N., "Monocrotophos induced lipid peroxidation and oxidative DNA damage in rat tissues", ***Pesticide Biochemistry and Physiology***, 97: 214-222 (2010).

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

- Yarsan, E., Cakir, O., "Effects of dichlorvos on lipid peroxidation in mice on subacute and subchronic periods", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 86: 106-109 (2006).
- Yarsan, E., Tanyuksel, M., Celik, S., Aydin, A., "Effects of aldicarb and malathion on lipid peroxidation", *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 63: 575-581 (1999).
- Yehia, M.A.H., El-Banna, S.G., Okab, A.B., "Diazinon toxicity affects histophysiological and biochemical parameters in rabbits", *Experimental and Toxicologic Pathology*, 59: 215-225 (2007).
- Yi, X., Ding, H., Lu, Y., Liu, H., Zhang, M., Jiang, W., "Effects of long-term alachlor exposure on hepatic antioxidant defense and detoxifying enzyme activities in crucian carp (*Carassius auratus*)", *Chemosphere*, 68: 1576-1581 (2007).
- Yousef, M.I., "Vitamin E modulates reproductive toxicity of pyrethroid lambda-cyhalothrin in male rabbits", *Food and Chemical Toxicology*, 48: 1152-1159 (2010).
- Yousef, M.I., Awad, T.I., Mohamed, E.H., "Deltamethrin-induced oxidative damage and biochemical alterations in rat and its attenuation by vitamin E", *Toxicology*, 227: 240-247 (2006).
- Yousef, M.I., El-Demerdash, F.M., Kamel, K.I., Al-Salhen, K.S., "Changes in some hematological and biochemical indices of rabbits induced by isoflavones and cypermethrin", *Toxicology*, 189: 223-234 (2003).
- Yu, F., Wang, Z., Ju, B., Wang, Y., Wang, J., Bai, D., "Apoptotic effect of organophosphorus insecticide chlorpyrifos on mouse retina in vivo via oxidative stress and protection of combination of vitamins C and E", *Experimental and Toxicologic Pathology*, 59: 415-423 (2008).
- Yurumez, Y., Ikizceli, I., Sozuer, E.M., Soyuer, I., Yavuz, Y., Avsarogullari, L., Durukan, P., "Effect of Interleukin-10 on tissue damage caused by organophosphate poisoning", *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 100: 323-327 (2007).
- Yürümez, Y., Yavuz, Y., Şahin, Ö., Çiftçi, İ.H., Özkan, S., Büyükokuroğlu, M.E., "Can diphenhydramine prevent organophosphate-induced acute pancreatitis? An experimental study in rats", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 87: 271-275 (2007).
- Zama, D., Meraihi, Z., Tebibel, S., Benayssa, W., Benayache, F., Benayache, S., Vlietinck, A.J., "Chlorpyrifos-induced oxidative stress and tissue damage in the liver, kidney, brain and fetus in pregnant rats: The protective role of the butanolic extract of *Paroncyhia argentea* L.", *Indian Journal of Pharmacology*, 39: 145-150 (2007).

Zayed, S.M.A.D., Farghaly, M., El-Maghraby, S., "Fate of ^{14}C -chlorpyrifos in stored soybeans and its toxicological potential to mice", *Food and Chemical Toxicology*, 41: 767-772 (2003).

Zidan, N.E.H.A., "Evaluation of the reproductive toxicity of chlorpyrifos methyl, diazinon and profenofos pesticides in male rats", *International Journal of Pharmacology*, 5: 51-57 (2009).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : DEMİR, Filiz
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 17.04.1981, Bafra/SAMSUN
 Telefon : (0544) 375 40 65
 e-mail : demir.filiz@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Gaziosmanpaşa Üniversitesi/Biyoloji Bölümü	2007
Lisans	Gaziosmanpaşa Üniversitesi/Biyoloji Bölümü	2004
Lise	Bafra Lisesi	1998

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2004-2008	Gaziosmanpaşa Üniversitesi/Biyoloji Bölümü	Araştırma Görevlisi
2008-	Gazi Üniversitesi/Biyoloji Bölümü	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce