

**SIÇANLARDA DİCHLORVOS'UN İNCE BAĞIRSAK ÜZERİNE
ETKİSİ VE VİTAMİN C VE VİTAMİN E' NİN KORUYUCU
ROLÜNÜN HİSTOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Ayşenur ÇETİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOLOJİ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OCAK 2008

ANKARA

Ayşenur ÇETİN tarafından hazırlanan SIÇANLARDA DİCHLORVOS'UN İNCE BAĞIRSAK ÜZERİNE ETKİSİ VE VİTAMİN C VE VİTAMİN E'NİN KORUYUCU ROLÜNÜN HİSTOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI adlı bu tezin yüksek lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Yusuf KALENDER

.....

Tez Danışmanı, Gazi Üniversitesi

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

Prof. Dr. Zekiye SULUDERE

.....

Biyoloji, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Eşref YÜKSEL

.....

Biyoloji, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Yusuf KALENDER

.....

Biyoloji, Gazi Üniversitesi

Doç. Dr. Nursel GÜL

.....

Biyoloji, Ankara Üniversitesi

Doç. Dr. Hakkı TAŞTAN

.....

Biyoloji, Ankara Üniversitesi

Tarih: 10/01/2008

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

Prof. Dr. Nermin ERTAN

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

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

Ayşenur ÇETİN

**SIÇANLARDA DİCHLORVOS' UN İNCE BAĞIRSAK ÜZERİNE ETKİSİ
VE VİTAMİN C VE VİTAMİN E' NİN KORUYUCU ROLÜNÜN
HİSTOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

Ayşenur ÇETİN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2008

ÖZET

Organofosfatlı bir insektisit olan dichlorvos zirai mücadelede sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada erkek ratlar 4 gruba ayrılmıştır. 1. grup kontrol grubu ratlar, 2. grup vitamin C (200 mg/kg gün)+vitamin E (200 mg/kg gün) muameleli ratlar, 3. grup dichlorvos (1,6 mg/kg gün) muameleli ratlar ve 4. grup vitamin C (200 mg/kg gün)+vitamin E (200 mg/kg gün)+dichlorvos (1,6 mg/kg gün) muameleli ratlar. Maddeler ratlara oral gavaj yoluyla verilmiştir. Muameleden 24 saat, 4 hafta ve 7 hafta sonra ratların vücut ağırlıkları tartılmış, ışık mikroskopuyla ince bağırsak dokularındaki patolojik değişiklikler incelenmiştir. Vücut ağırlığı bakımından kontrol grubu ratlarla, dichlorvos, vitamin C ve E+dichlorvos grubu ratlar karşılaştırıldığında 24 saat sonunda bir değişiklik gözlenmezken , 4. ve 7. haftanın sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi. Işık mikroskobu ile yapılan incelemelerde dichlorvos muameleli ratlar ile vitamin C ve E+dichlorvos muameleli ratların ince bağırsaklarında 4. ve 7. haftanın sonunda patolojik değişiklikler gözlemlendi.

Sonuç olarak dichlorvos ratların ince bağırsak dokularında histopatolojik değişikliklere sebep olmaktadır. Vitamin C ve E dichlorvos'un ince bağırsak dokularında meydana getirdiği patolojik değişiklikleri önlemediği tespit edilmiştir.

Bilim Kodu	: 203.1.105
Anahtar kelimeler	:Organofosfatlı insektisitler, dichlorvos, ince bağırsak, vitamin C, vitamin E, histopatoloji
Sayfa Adedi	: 40
Tez Yöneticisi	: Prof. Dr. Yusuf KALENDER

**INVESTIGATION OF THE HISTOLOGIC INFLUENCE OF DICHLORVOS
ON THE RAT SMALL INTESTINE AND PROTECTIVE ROLE OF
VITAMIN C AND VITAMIN E**

(M.Sc.Theis)

Ayşenur ÇETİN

GAZİ UNIVERSITY

INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

January 2008

ABSTRACT

Dichlorvos is an organophosphate insecticide, which is widely used in pest control. In this study, male rats were divided into four groups. Control group, vitamin C+vitamin E-treatment (200 mg/kg bw per day) group, dichlorvos treatment group (1,6 mg/kg bw day) and vitamin C+vitamin E (200 mg/kg bw per day)+dichlorvos treatment (1,6 mg/kg bw day) group. All combinations were given to rats orally via gavage for 7 weeks. At the end of the 24 hrs, 4th and 7th weeks, body weights of control and treated rats were measured. Pathological changes of the small intestine tissues were evaluated by light microscopy. While no statistically significant changes of body weights were observed in dichlorvos treated group compared to control group after 24 hrs, significant decrease were observed after 4th and 7th weeks. After 4 and 7 weeks of dichlorvos exposure, pathological changes were observed in the small intestinal tissues of the dichlorvos and vitamin C and E+dichlorvos treated rats.

As a result, dichlorvos caused histopathological changes in the rat small intestinal tissues. It's determined that vitamin C and E haven't prevented the pathological changes caused by dichlorvos in small intestinal tissues.

Science Code	: 203.1.105
Key Words	: Organophosphate insecticides, dichlorvos, small intestine, vitamin C, vitamin E, histopathology
Page Number	: 40
Adviser	: Prof. Dr. Yusuf KALENDER

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren değerli hocam Prof.Dr. Yusuf KALENDER' e teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen hocalarım Yrd. Doç. Dr. Sibel YENİDÜNYA (F.Ü.H. Patoloji A.D.Bşk.), Araş. Gör. Ayşe ÖĞÜTCÜ (G.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi), Araş. Gör. Meltem UZUNHİSARCIKLİ (G.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi) ve manevi desteğinden dolayı sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	19
2.1. Deneyde Kullanılan Hayvanlar	19
2.2. Deneyde Kullanılan Kimyasallar	19
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı	19
2.3.1. Kontrol grubu	20
2.3.2. Vitamin C+vitamin E muameleli grup.....	20
2.3.3. Dichlorvos muameleli grup.....	20
2.3.4. Vitamin C ve E+dichlorvos muameleli grup	20
2.4. Vücut Ağırlıklarının Ölçülmesi	21
2.5. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması.....	21
2.6. İstatistiksel Analizler.....	21
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	22
3.1. Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi	22
3.2. Histopatolojik Değerlendirme	24

Sayfa

4. SONUÇ VE ÖNERİLER	29
KAYNAKLAR	32
ÖZGEÇMİŞ	40

ÇİZELGELERİN LİSTESİ**Çizelge****Sayfa**

Çizelge 3.1. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının vücut ağırlığı değişimi..... 23

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların ince bağırsak dokusunun 24 saat sonraki histolojik yapısı	25
Resim 3.2. Vitamin C+Vitamin E uygulanmasından 24 saat sonra ratların ince bağırsak dokusunun histolojik yapısı	25
Resim 3.3. Dichlorvos uygulandıktan 24 saat sonra ratlardaki ince bağırsak dokusunun histolojik yapısı.....	26
Resim 3.4. Vitamin C+Vitamin E+Dichlorvos uygulamasından 24 saat sonra ratların ince bağırsak dokusunun histolojik yapısı	26
Resim 3.5. Dichlorvos uygulamasından 4 hafta sonra ratların ince bağırsak dokusunda villus küntleşmesi	27
Resim 3.6. Vitamin C+Vitamin E+Dichlorvos uygulamasından 4 hafta sonra ratlarda ince bağırsak dokusunda villus küntleşmesi ve yüzey epitelinde dökülmeler	27
Resim 3.7. Dichlorvos uygulandıktan 7 hafta sonra ratların ince bağırsak dokusundaki villus küntleşmesi	28
Resim 3.8. Vitamin C+Vitamin E+Dichlorvos uygulamasından 7 hafta sonra ratların ince bağırsak dokularındaki yüzey epitellerinin dökülmesi ve villus küntleşmesi	28

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Kısaltmalar	Açıklama
AChE	Asetilkolinesteraz
CAT	Katalaz
ChE	Kolinesteraz
DDVP	Dichlorvos
DMP	Dimetil fosfat
GPx	Glutasyon peroksidaz
GR	Glutasyon redüktaz
GSH	Serum glutasyon
GST	Glutasyon S transferaz
MCV	Eritrositlerin ortalama hücre hacmi
MDA	Malondialdehit
QP	Quinalphos
RPR-II	Phosphorotionate insektisit
SOD	Süperoksit dismutaz

1. GİRİŞ

Besin maddelerinin üretimi, tüketimi ve depolanmaları sırasında besin değerini bozan ve besinleri yok eden, hasara uğratan zararlıları (pest) yok etmek için kullanılan savaş maddelerine pestisit adı verilmektedir.

Pestisitler etki ettiği canlı çeşidine göre;

- İnsektisitler (böcekleri öldürenler),
- Fungisitler (mantarları öldürenler),
- Herbisitler (yabancı otları öldürenler),
- Akarisitler (akarları öldürenler),
- Rodentisitler (kemicileri öldürenler),
- Nematositler (nematodları öldürenler),
- Molluskositler (yumuşakçaları öldürenler) olarak sınıflandırılabilirler.

Zararlı böceklerle mücadelede kullanılan kimyasal insektisitler de kimyasal yapılarına göre;

- Karbamatlı insektisitler
- Organik fosforlu (Organofosfatlı/ organofosforlu) insektisitler
- Klorluhidrokarbon yapısındaki insektisitler
- Piretroidli insektisitler olarak sınıflandırılabilir.

İnsektisitler istenmeyen böceklerin yok edilmesini sağlayarak besin üretimini artırmak için tarımda yaygın olarak kullanılmakla birlikte hastalık yapıcı vektörlerin kontrolünü de sağlamaktadır. İnsektisit kullanımının tartışılmaz yararlarına karşın etkin denetimden yoksun ve aşırı miktarlarda uygulanması insan dahil hedef olmayan diğer canlılarda zehirlenmelere ve ölümlere neden olmakta, ekosistemlerin ve besinlerin kirlenmesine yol açmaktadır.

Organofosfatlı insektisitler yaklaşık olarak 50 yıldır kullanılan insektisitlerin bir sınıfıdır ve en kullanışlı olanlarından biridir. Dünyada zirai pestlerin kontrolünde son derece kullanışlı olduğundan kullanımı devam etmektedir. Bu grup pestisitlerin geniş çapta kullanımı hedef olmayan türlerde çok sayıda zehirlenmelere sebep olmaktadır [Chung ve ark., 2002].

Organofosforlu insektisitler solunum yollarından ve gastrointestinal mukozadan geçerek hızla absorbe edilir ve ayrıca organofosforlu insektisitler lipofilik oldukları için hızlı bir şekilde deriden de absorbe edilirler [Karalliadde, 1999; Zendzian, 2003].

Organofosforlu insektisitler, etkilerini asetilkolini yıkan asetilkolinesterazı (AChE) inhibe ederek gösterirler [Carr, 2002]. AChE'nin normal fonksiyonu sinir uyarılarına cevap olarak kolinerjik sinir uçlarındaki asetilkolinin sebep olduğu nörotransmisyonu sonlandırmaktır [Costa, 1988].

Organofosforlu insektisitler ile yapılan çalışmalarda plazma, eritrosit ve beyin asetilkolinesteraz aktivitelerinin inhibe olduğu tespit edilmiştir [de Blaquiére ve ark., 2000; Yano ve ark., 2000; John ve ark., 2001; Singh ve Rishi, 2005; Assini ve ark., 2005].

Yaygın olarak kullanılan organofosforlu insektisitlerin canlı organizmalar üzerinde olumsuz etkilere sebep olduğu bilinmektedir ve organofosforlu insektisitlerin bu olumsuz etkileri üzerine pek çok çalışma yapılmıştır.

Nörotoksik organofosfatlı bir bileşik olan Tri-o-cresyl phosphate'ın testiküler toksisitesi horozlarda çalışılmıştır. Beyin kolinesteraz (ChE) aktivitesinde azalma ile birlikte sperm motilitesi anlamlı olarak azalmıştır. Histolojik incelemede seminifer epitel dokusunda dejenerasyon belirlenmiştir [Somkuti ve ark., 1987].

Organofosforlu methamidophosa maruziyet ile, in vivo ve in vitro fare hematopoiyetik hücrelerdeki mikronukleus sayısında artma, in vivo kemik iliği hücrelerinde ve in

vitro fare dalak hücre kültürlerinde kardeş kromatid değişimleri arasında bağlantı tespit edilmiştir [Amer ve Sayed, 1987].

Methamidophos uygulanan tavukların kas fibrillerinde atrofi ve nekroz tespit edilmiştir [Wu, 1993].

Morowati (1997), organofosforullardan thimet (phorate)'ı farelere solunum yolu ile uygulamış ve uygulama sonucunda karaciğer hasarının göstergesi olan bazı parametrelerde değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur [Morowati, 1997]. Yine aynı araştırmacı solunum yolu ile erkek farelere thimet (phorate) uygulamış ve pseudokolinesteraz seviyesinde önemli bir azalmayla birlikte hematolojik parametrelerde değişiklikler saptamıştır [Morowati, 1998].

Guilhermino ve ark. (1998), organofosforlu bir insektisit olan parathionu farklı dozlarda intraperitoneal olarak sıçanlara uygulamışlar ve parathionun kan parametrelerinde değişikliklere sebep olduğunu aynı zamanda kan ChE aktivitesini inhibe ettiğini bildirmişlerdir [Guilhermino ve ark., 1998].

Dere ve ark. (1999), yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan malatiyonu farelere intraperitoneal yolla enjeksiyonla 40 mg/kg dozunda uygulamışlardır. 24 saatlik süreç içerisinde böbreklerde alkalen fosfataz aktivitesinin arttığını tespit etmişlerdir. Bu artışın ise, böbreğin fonksiyon bozukluğundan kaynaklandığını bildirmişlerdir [Dere ve ark., 1999].

Farag ve ark. (2000), organofosforlu bir insektisit olan acephate'a 4 hafta boyunca maruz kalan sıçanların AChE seviyesinde azalma olduğunu, aynı zamanda spermatozoa, spermatid ve spermatositlerin kaybı ile seminifer tübül epitelinde ciddi dejenerasyon, motil sperm yüzdesinde ve testis ağırlığında azalma olduğunu bildirmişlerdir [Farag ve ark., 2000].

Organofosfatlı quinalphos uygulamasından sonra deney hayvanlarının testislerindeki seminifer tübüllerde dejenerasyon ve seminifer tübül hücre populasyonunda azalma olduğu gözlenmiştir [Sarkar ve ark., 2000].

 ndeger ve ark. (2000), farklı dozlarda dimethoate ve methyl parathion'u erkek sıçanlara oral yoldan 28 gün uygulamışlardır. Bu çalışmada, dimethoate'ın yüksek dozlarında hayvanların vücut ağırlığı kazanımında azalma, karaciğer, böbrek ve testis ağırlığında artma, beyaz kan hücre sayısı ve femoral kemik iliği içeriğinde artma belirlenmiştir. Methyl parathion uygulanan hayvanların nisbi karaciğer ağırlığında ve MCV (eritrositlerin ortalama hücre hacmi) değerinde artma bildirilmiştir [ ndeger ve ark., 2000].

Latuszynska ve ark. (2001), organofosforlu bir pestisit olan chlorpyrifos ve piretrid grubu bir pestisit olan cypermethrin'i içeren Nurelle D 550 EC isimli insektisiti dermal olarak dişi farelere uygulamışlar ve sıçanların plazma ChE ve beyin AChE aktivitelerinde önemli ölçüde azalma olduğunu, aynı zamanda yapılan histolojik incelemelerde bu insektisitin sıçanların beyninde patolojik değişikliklere sebep olduğunu tesbit etmişlerdir [Latuszynska ve ark., 2001].

Organofosforlu malathion farelere uyguladıktan sonra sperm anormalliklerinin sıklığında artış ve sperm baş morfolojisinde anormallikler tespit edilmiştir [Giri ve ark., 2002].

Organofosforlu bir insektisit olan methyl parathion'un hayvanların plazma kolinesteraz seviyelerinde ciddi bir düşüş meydana getirdiği açıklanmıştır [Castillo ve ark., 2002].

Dimethoate, erkek sıçanlara uygulandığında pankreasın Langerhans adacıklarında ve seröz asin slerinde önemli hasarlar oluşturmuştur, aynı zamanda plazma insülin seviyesinin düştüğü ve plazma glukoz seviyesinin yükseldiği, biyokimyasal incelemeler sonucunda belirlenmiştir [Hagar ve ark., 2002].

Methidathion'a maruz kalan sıçanların karaciğer dokularında yapılan histolojik incelemelerde, methidathionun parenşimal dokuda mononükleer hücre infiltrasyonu, sinüzoidal genişleme, fokal nekrotik alanların oluşması, hepatositlerde piknotik çekirdek izlenmesi ve granular dejenerasyona neden olduğu belirlenmiştir [Gokalp ve ark., 2003].

Luty ve ark. (2003), organofosfatlı malathion'un sıçanlar üzerine olan dermal ve oral etkisini incelemiştir. Uygulama dozuna bağlı olarak akciğer, kalp, böbrekler ve karaciğerde histopatolojik ve ultrasüruktürel değişiklikler meydana geldiğini bildirmişlerdir [Luty ve ark., 2003].

Bir phosphorotionate insektisit (RPR-II) erkek ve dişi sıçanlara oral yoldan uygulanmış ve bu insektisit bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde değişikliklere sebep olduğu bildirilmiştir [Rahman ve Siddiqui, 2005].

Malathion'un intragastrik yol ile uygulandığı sıçanlarda AChE aktivitesinde, kas glikojen oranında, hepatik proteinler ve lipidlerde azalma ve hemoglobin konsantrasyonunda, hepatik glikojen oranında artma meydana gelmiştir [Rezg ve ark., 2007].

Organofosforlu chlorpyrphos karaciğer hasarının göstergesi olan bazı parametrelerde değişikliklere sebep olmuştur [Mahaboob khan ve Kour, 2007].

Son yıllarda yapılan çalışmalar pestisitlerin intoksikasyonu sonucu serbest radikallerin üretilmesi ile oksidatif stres oluştuğunu ve bunun memelilerde ve diğer canlıların dokularında lipid peroksidasyonuna sebep olduğunu ortaya koymaktadır [Oruç ve Üner, 2000; Hazarika ve ark., 2003]. Reaktif oksijen radikallerinin neden olduğu membran lipid peroksidasyonu, membran karakteristiklerinin değişimiyle hücrel homeostazın bozulmasına yol açabilir [Stephen ve ark., 1997].

Malondialdehit (MDA) serbest oksijen radikallerinin hücrel membranlarla etkileşiminden kaynaklanan membran lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve

MDA'nın ölçümü serbest radikallerin bulunuşunu gösterir, yani MDA lipid peroksidasyonunun belirteçidir, MDA lipid peroksidasyonundaki artışı ve varolan serbest radikalleri belirtmek için ölçülmektedir.

Serbest radikal düzeylerini ve bunların meydana getirdiği hasarı sınırlandırmak için vücutta pek çok savunma mekanizması meydana gelmiştir. Bunlar “**antioksidan savunma sistemleri**” veya kısaca “**antioksidanlar**” diye bilinirler. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya serbest radikal türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler.

Antioksidanlar **enzim** ve **enzim olmayanlar** şeklinde sınıflandırılabilirler. Enzimatik antioksidanların başlıcalarına örnek olarak süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) verilebilir. Dokulardaki bu enzimler oksidatif stresi nötralize ederler.

Yapılan pek çok çalışma ile organofosforlu pestisitlere maruziyetin lipid peroksidasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir.

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

Organofosforlu bir pestisit olan fenthiona maruziyetin lipid peroksidasyonuna sebep olduğu tespit edilmiştir [Bagchi ve ark., 1995].

Ahmed ve ark. (2000), organofosforlu bir insektisit olan malathion'a subkronik (4 hafta) maruz kalan erkek sıçanlarda serum lipid peroksidasyon seviyesinde, eritrosit SOD, CAT, GPx aktivitelerinde ve tam kan glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon redüktaz (GR) aktivitelerinde artış gözlerken serum glutatyon (GSH) içeriğinde ise azalma tespit etmişlerdir [Ahmed ve ark., 2000].

Organofosforlu bir pestisit olan malathion, sıçanlara uygulandığında lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır [Abdollahi ve ark., 2004].

Organofosforlu bir pestisit olan methidathion uygulaması ChE aktivitesinin azalmasına ve MDA seviyesinin artmasına ve böbrek hasarına sebep olmuştur [Sulak ve ark., 2005].

Sharma ve ark. (2005), dimethoate'a maruz kalan sıçanlarda beyin ve karaciğer lipid peroksidasyonunda, CAT, SOD, GPx, glutatyon redüktaz (GR) aktivitesinde artış gözlemişler, aynı zamanda eritrosit AChE'nin inhibe olduğunu bildirmişlerdir [Sharma ve ark., 2005].

Khan ve ark. (2005), farelere organofosforlu bir pestisit olan chlorpyrifos ve piretroid grubu bir pestisit olan cypermethrin kombinasyonunu uygulamışlardır. Karaciğerde lipid peroksidasyonunda artış, SOD, CAT, GPx ve GR seviyelerinde azalma gözlemişlerdir [Khan ve ark., 2005].

Organofosforlu bir insektisit olan chlopyrifos ve piretroid grubundan bir insektisit olan deltamethrin, hepatik lipid peroksidasyon seviyesinde önemli artışa sebep olurken antioksidan enzimlerde de değişikliklere neden olmuştur [Tuzmen ve ark., 2007].

Serbest radikaller yaşam için gereklidir. Elektron transferi enerji üretimi ve pek çok diğer metabolik işlevde temel oluşturur. Ama eğer zincir reaksiyonu kontrolsüz bir davranış gösterirse hücrede hasarlara neden olur. Eğer serbest radikaller nötralize edilmezler ise hücre membran proteinlerini yıkarak hücreleri öldürmek, membran lipid ve proteinlerini yok ederek hücre membranını sertleştirip hücre fonksiyonunu engellemek, nukleer membranı yararak nukleustaki genetik materyale etki edip DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirmek, bağışıklık sistemindeki hücreleri yok ederek bağışıklık sistemini zorlamak gibi ciddi hasarlara neden olabilirler.

Vitamin E ve vitamin C enzimatik olmayan antioksidanlardan bazılarıdır ve oksidatif stresin üstesinden gelmek için hareket ederler.

Vitamin E lipofilik özelliktedir ve en yüksek vitamin E konsantrasyonu mitokondri ve mikrozomlar gibi membranlardan zengin hücre kısımlarında bulunur. Çok güçlü bir antioksidan olan vitamin E hücre membran fosfolipidlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkilerinden koruyucu savunma elemanıdır. Vitamin E süperoksit, hidroksil, singlet oksijen ve lipid peroksil radikallerini temizler. Lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Lipid peroksil radikallerini yıkarak lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırdığı için zincir kırıcı bir antioksidan olarak da bilinir.

Vitamin C hidrofilik özelliktedir ve ekstrasellüler sıvıdaki serbest radikalleri ve sıvı fazdaki radikalleri temizler ve biyomembranları peroksidatif hasardan korumak üzere hareket eder [Yavuz ve ark., 2004; Sulak ve ark., 2005]. Süperoksit ve hidroksil radikalleri ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler. Aynı zamanda vitamin C membrandaki tokoferoksil radikalının tokoferol'e redüklenmesini sağlar. Böylece vitamin E ve vitamin C interaktif etkiye sahiptir [Stoyanovsky ve ark., 1995].

Çeşitli kimyasal maddelerin ve insektisitlerin memeli hayvanlar üzerinde sebep olduğu hasar üzerinde vitamin E, vitamin C ve vitamin E+vitamin C kombinasyonunun koruyucu etkileri ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır.

Altuntaş ve Delibaş (2002), oral olarak uygulanan fenthion'un lipid peroksidasyonunu arttırdığını ve karaciğer dokusundaki hasarın göstergesi olan bazı parametrelerde değişikliklere sebep olduğunu aynı zamanda fenthion uygulamasının kolinesteraz aktivitesini ise önemli ölçüde azalttığını gözlemişlerdir. Yine bu çalışmada fenthion'un sebep olduğu olumsuz etkilere karşı sıçanlara uygulanan vitamin E-vitamin C kombinasyonu kısmen koruma sağlamıştır [Altuntaş ve Delibaş, 2002].

Kılınç ve ark. (2003), chlorpyriphos-ethylin sıçanların plazmalarında lipid peroksidasyonuna sebep olduğunu ve vitamin E, vitamin C ve melatonin uygulamasının chlorpyriphos-ethylin toksik etkilerini azaltabileceğini bildirmişlerdir [Kılınç ve ark., 2003].

Kalender ve ark. (2004), organoklorlu bir insektisit olan endosülfan'ın sebep olduğu kardiyotoksisite üzerine vitamin E'nin koruyucu etkisini incelemişlerdir. Sonuç olarak endosülfan uygulanan grupta miyokardiyal hücrelerin dejenerasyon gözlemlenmiştir. Vitamin E ile birlikte uygulanan insektisit grubunda ise dejenerasyonda azalma tespit edilmiştir. Aynı zamanda yalnızca endosülfan uygulanan grupta lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA seviyesinin ve enzimatik antioksidanlardan SOD ve CAT aktivitelerinin arttığı belirlenmiştir. Böylece endosülfanın oksidatif strese neden olabileceği açıklanmıştır. Sonuç olarak vitamin E uygulamasının endosülfan'ın sebep olduğu kardiyotoksisiteyi azaltabileceğini belirtmişlerdir [Kalender ve ark., 2004].

Oral yoldan uygulanan diazinon'un ratlarda akut pankreatit oluşturduğunu ve vitamin E ve vitamin C muamelesinin bu toksisiteyi azaltabileceğini vurgulamışlardır [Gökalp ve ark., 2005].

Organofosforlu pestisit olan diazinon'un serum pseudokolinesteraz aktivitesini önemli seviyede azaltırken çeşitli hematolojik parametrelerde de değişikliklere sebep olduğu gözlemlenmiş ve vitamin E uygulamasının diazinonun toksisitesini azaltabileceği bildirilmiştir [Kalender ve ark., 2005].

Kalender ve ark. (2005), diazinon'un sıçanlarda hepatotoksik etkiye sebep olduğunu ve vitamin E uygulamasının diazinon'un hepatotoksik etkisi üzerine koruyucu etkisi olduğu açıklamışlardır [Kalender ve ark., 2005].

Sulak ve ark. (2005), organofosforlu methidathion'u sıçanlara uygulamışlar ve sıçanların ChE aktivitesinin azaldığını ve MDA seviyesinin arttığını ve böbrek hasarının oluştuğunu açıklamışlardır. Aynı zamanda bu çalışmada methidathion'un

sebepe olduğu hasar ¼zerine vitamin E ve vitamin C'nin etkisi incelenmiş ve vitamin E ve vitamin C kombinasyonunun kısmen hasarı azalttığı ifade edilmiştir [Sulak ve ark., 2005].

Organofosfatlı bir insektisit olan diazinon'un MDA seviyesini arttırırken, v¼c¼t ağırlığında d¼ř¼ře ve miyokardiyal h¼crelerin ince yapısında değişikliklere yol a¼tıđı belirlenmiştir. Aynı zamanda diazinonun sebepe olduğu kardiyotoksisitenin vitamin E muamelesi ile azaltılabileceği bildirilmiştir [Ogutcu ve ark., 2006].

Akt¼rk ve ark. (2006), diazinon'un sıçan miyokardiyumunda lipid peroksidasyonu ve bazı antioksidan enzim seviyelerini arttırdığını gözlemişlerdir. Vitamin E ve C uygulamasının diazinon'un sebepe olduğu lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağlayabileceğini bildirmişlerdir [Akt¼rk ve ark., 2006].

S¼tç¼ ve ark. (2006), organofosforlu bir pestisit olan methidathion'un sıçanlarda hepatotoksik etkisi gösterdiğini, lipid peroksidasyonunun g¼stergesi olan MDA seviyesini arttırdığını ve ChE aktivitesini baskıladığını bildirmişlerdir. Methidathion ile birlikte vitamin kombinasyonu alan hayvanlarda ise MDA seviyesinde azalma, hepatotoksik etkide azalma olduğunu tespit etmişler ve bu çalışmanın sonucunda vitamin E ve C kombinasyonunun, sıçanların karaciğer dokusu ¼zerinde methidathion'un sebepe olduğu toksik etkiyi azaltabileceğini bildirmişlerdir [S¼tç¼ ve ark., 2006].

Sıçanlara methyl parathion muamelesi sonucu v¼c¼t ağırlığı ve b¼brek ağırlığı ¼nemli ¼lç¼de azalırken, b¼brek dokusunda lipid peroksidasyonunun g¼stergesi olan MDA seviyesi artmıştır aynı zamanda. b¼brek dokusunda glomerular atrofi, vask¼ler genişleme, nekroz, ¼dem, monon¼kleer h¼cre infiltrasyonu ve kalsifikasyon g¼zlendiđi bildirilmiştir. Çalışma sonucunda vitamin C ve E muamelesinin methyl parathion'un sebepe olduğu nefrotoksisiteyi azalttığı tespit edilmiştir [Kalender ve ark., 2007].

Organofosfatlı methyl parathion'un vücut ağırlığı ve testis ağırlığında, sperm sayısı, sperm motilitesinde azalmaya, anormal sperm morfolojisinde ise artışa sebep olduğu aynı zamanda seminifer tübüllerde ve interstisiyal dokuda nekroz ve ödeme yol açtığı tespit edilmiştir. Vitamin C ve E muamelesinin methyl parathion'un testikular toksisitesini azaltabileceği belirtilmiştir [Uzunhisarcikli ve ark., 2007].

Çeşitli pestisitlerle yapılan çalışmalarda pestisitlerin hayvanların vücut ağırlıkları üzerine etkileri incelenmiştir.

Monocrotophos ile muamele edilen sıçanlarda vücut ağırlığında azalma tespit edilmiştir [Janardhan ve Sisodia, 1990].

Dwivedi ve ark. (1998), organofosforlu bir pestisit olan quinalphos'u (QP) farklı dozlarda sıçanlara oral yoldan vermişlerdir. Yüksek dozlarda hayvanların vücut ağırlığı kazanımında azalma belirlemişlerdir [Dwivedi ve ark., 1998].

Organofosfatlı fenitrothion farklı dozlarda oral yoldan sıçanlara verildiğinde sıçanların vücut ağırlığı kazanımında kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azalma bildirilmiştir [Tamura ve ark., 2001].

Diazinon'a farklı dozlarda maruz kalan farelerin timus, dalak, kemik iliği ve periferik kanlarında patolojik değişiklikler meydana geldiği ortaya konulmuştur. Yüksek dozda uygulanan diazinon'un eritrosit-kolinesteraz aktivitesini yüksek oranda baskıladığı ve hayvanların vücut ağırlıklarında anlamlı bir azalma meydana getirdiği tespit edilmiştir [Neishabouri ve ark., 2004].

Sharma ve ark. (2005), organofosfatlı dimethoate uygulanan sıçanların vücut ağırlığında azalma tespit etmişlerdir [Sharma ve ark., 2005].

Chlorpyrifos-methyl ile muamele edilen sıçanların vücut ağırlığında azalma olduğu bildirilmiştir [Jeong ve ark., 2006].

Yaygın olarak kullanılan ismi Dichlorvos (DDVP) olan O,O-dimethyl O-(2,2-dichlorovinyl) phosphate, molekül formülü $C_4H_7Cl_2O_4P$, molekül ağırlığı 220,98 olan renksiz, zayıf aromatik kokulu bir sıvıdır. İnsanda muhtemel bir karsinojendir (karsinojenler arasında B2 kategorisinde sınıflandırılır). Aynı zamanda muhtemel bir mutajendir. Plâzma kolinesteraz aktivitesini baskılar. İnhalasyon, oral ve dermal yollarla alınması halinde son derece zehirli bir kimyasaldır. Oral yolla alındığı zaman ilk etkileri iştahsızlık, bulantı, kusma, abdominal kramplar ve diyare şeklinde kendini gösterir. Şiddetli zehirlenmeleri takiben güçsüzlük, genel titreme, paraliz ve solunum durması ile karşılaşılabilir. Ayrıca, konfüzyon, konuşma bozuklukları, terleme, düzensiz ve yavaş kalp atımı, konvülsiyon ve koma ile de sonuçlanabilir [Toxnet, 2005].

Gerek havada gerek organizmada çabuk bir degradasyonu vardır. Sindirim, solunum sisteminin müköz membranlarından ve ciltten hızla absorbe olur. Eliminasyonun ana yolu böbreklerden gerçekleşir. İnsanda plâzma kolinesterazını, eritrosit kolinesterazından daha önce inhibe eder. Çiftçiler üzerine yapılan çalışmalarda lösemi tiplerinin artma riski dichlorvos'a maruz kalan popülâsyonlarda daha yüksek bulunmuştur. İsviçre'de çiftçilerin yıllık olarak pestisitlere maruziyetleri yönünden tetkik edilmeleri zorunlu tutulmuştur. Pestisit maruziyetinin teşhisinde idrarda dimetil fosfat ve dietil fosfat tayini en sık kullanılan yöntemdir [Toxnet, 2005].

Dichlorvos, karaciğer enzimleri tarafından hızla inaktive edilir. Hızlı degradasyonu nedeniyle dokularda tespit edilmesi zordur. Ratlarda iki metabolik yol ile degrade edilir: glutatyon bağımlı, desmetil dichlorvosa demetilasyonu yolu ile ve glutatyon bağımsız, dimetil fosfat ve dikloroasetaldehide hidrolizi yolu ile. Asıl metaboliti dimetil fosfat'tır. Metabolizması karaciğer, böbrekler, dalak ve adrenal bezlerde gerçekleşir. Dokulardaki degradasyon dichlorvos alımından bir saat içinde gerçekleşir. Degradasyon ürünleri toksik değildir ve idrar ve dışkı yolu ile organizmadan atılır [Toxnet, 2005].

Dichlorvos'un oral yolla tatbik edildiğinde, gastrointestinal sisteme etkilerini incelemek için köpeklerle yapılan çalışmalarda kanlı ishal ve kusma gözlenmiştir

ayrıca 11 mg/kg'lık tek doza tabi tutulan ve orta ila şiddetli zehirlenme belirtileri gösteren köpeklerde hematokritte artış gözlenmiştir. Yine bu köpeklerin serum kreatin fosfokinazı'nda kas hasarını düşündürecek şekilde bir artış gözlenmiştir [Snow ve Watson, 1973].

Dichlorvos'a oral yolla maruz kalınmasının bağışıklık sisteminin baskılanmasına neden olduğuyla ilgili bir çalışma da tavşanlar üzerinde yapılmış ve 6 hafta boyunca haftada 5 gün dichlorvos verilen tavşanlarda *Salmonella thphimurium*'dan kaynaklanan doza bağımlı bir sıvı bağışıklık sistemi baskılanması cevabı gözlenmiştir. Dichlorvos nörotoksitesinin şiddetli belirtileri kaydedilmiş ve gözlenen bağışıklık sistemi baskılanmasının dolaylı olarak toksik kimyasal stresten kaynaklandığını belirtilmiştir [Desi ve ark., 1978].

Tavşanlarda oral glikoz yüklemesi esnasında dichlorvos verilmesini inceleyen çalışma dichlorvos uygulamasından 1 saat sonra hayvanların hiperinsülinemi sergilediğini açığa çıkarmıştır [Teichert-Kuliszenwska ve ark., 1981].

Dichlorvos'a akut veya kronik maruziyeti takiben ortaya çıkan başlıca toksik etkisi kolinerjik iletim için önemli bir enzim olan asetilkolinesterazın inhibisyonudur. Dichlorvos AChE enzimini inhibe etmesi nedeni ile hücre membranları boyunca iyon akışını ve hücre membranlarındaki geçirgenliği hasara uğratmaktadır [Gallichio ve ark., 1987; Potas ve D'angelo, 1987].

Zeytinyağı içindeki dichlorvosa lastik sondayla maruz kalan erkek Fischer 344 sıçanları salyalanma, titreme, gözyaşı akıtma, düzensiz solunum ve halsizlik gibi aşırı kolinerjik uyarılma belirtileri göstermişlerdir [Ikeda ve ark., 1990].

Dichlorvos organizma içerisinde çok hızlı sindirildiği halde tek dozda ve kronik uygulamalarda ChE aktivitesini inhibe etmektedir [Desi ve Nagymajtenyi, 1988; Kobayashi ve ark., 1994].

Tungul ve ark. (1991), fare epidermisinden elde edilen keratinosit kültürlerine dichlorvos'un etkisini incelemişler ve dichlorvos'un dermal yoldan hızlı bir şekilde geçtiğini onaylamışlardır. Yine aynı araştırmacılar bu pestisit mikronükleus test değerlerinde bir artışa neden olduğunu gözlemlemişlerdir [Tungul ve ark., 1991].

Nehez ve ark. (1994), dimethoate, dichlorvos ve methyl parathion'u farklı dozlarda 6 hafta için oral yoldan uygulamışlar ve dichlorvos ve dimethoate'ın kromozomlarda yapısal ve sayısal aberasyonlara sebep olduğunu bildirmişlerdir [Nehez ve ark., 1994].

Ruiz-Pesini ve ark. (1998), DDVP'a maruziyet sonucu mitokondriyal enzimatik aktivitenin ve sperm motilitesinin azaldığını bildirmişlerdir [Ruiz-Pesini ve ark., 1998].

Sarin ve Gill (1998), dichlorvos'a kronik olarak maruz kalan sıçanlarda maruziyeti takiben asetilkolinesteraz aktivitesinde önemli bir azalma, muameleli hayvanların lokomotor aktivitelerinde azalma, kaslarda güç ve koordinasyon kaybı olduğunu gözlemlemişlerdir [Sarin ve Gill, 1998].

Aynı araştırmacılar (Sarin ve Gill, 1999), erkek sıçanlara 8 hafta boyunca kronik olarak subkutan yoldan dichlorvos uygulamışlar ve laktat dehidrogenaz, fosfofruktokinaz, hekzokinaz aktivitelerinde azalma tespit etmişlerdir. Sıçanların dichlorvos'a kronik maruziyeti plazma glukoz seviyesinde artışa sebep olmakla birlikte beyin glikojen içeriğinde azalmaya neden olmuştur ve bu insektisit vücut ağırlığını düşürmüştür [Sarin ve Gill, 1999].

Akbarsha ve ark. (2000), dichlorvos'un sıçanlar üzerindeki testiküler toksisitesini incelemişler ve dichlorvos'un sıçanlarda sperm hareketliliğini düşürdüğünü göstermişlerdir [Akbarsha ve ark., 2000].

Parveen ve Kumar (2001), subletal dozda uygulanan dichlorvos'un kalbin iletim sisteminde görevli sino-atriyal ve atrio-ventriküler düğüm ile his demetinde nekroz meydana getirdiğini belirtmişlerdir [Parveen ve Kumar, 2001].

Dichlorvos'un hücre içi kalsiyum metabolizmasını değiştirerek sinir fonksiyon bozukluklarına yol açtığı gözlenmiştir [Raheja ve Gill, 2002].

Andersen ve ark. (2002), östrojen ve androjen reseptörleri ile pestisitlerin etkileşimlerini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda ise dichlorvos'un androjen reseptörü ile zıt (antagonist) çalıştığı ortaya konmuştur [Andersen ve ark., 2002].

Romero-Navarro ve ark. (2005), sıçanlara akut ve subakut olarak uygulanan dichlorvos'un glukoz metabolizması üzerinde olumsuz etkilere neden olduğunu ve bunun da hepatik glukokinaz aktivitesindeki azalmadan kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir [Romero-Navarro, 2005].

Dört gruba ayrılan sıçanlara 9 hafta boyunca haftanın 6 günü deri altına dichlorvos enjekte edilmiştir. Bu dönemden sonra eritrosit kolinesterazı (ChE) aktivitesi doza bağlı olarak düşmüş ve sperm hareketlilikleri önemli derecede azalmıştır. Sperm hareketliliği ile gerek kandaki ChE aktivitesi gerekse dichlorvos'un bir ürün metaboliti olan dimetil fosfat'ın (DMP) idrardaki konsantrasyonlarında önemli gerilemeler gözlenmiştir [Okamura ve ark., 2005].

Dichlorvos'a oral yoldan maruz kalan sıçanların net vücut ağırlığı kazanımlarında azalma meydana geldiği aynı ve plazma MDA seviyesinde önemli derecede artış gözlenirken serum ChE seviyesinde ise düşüş olduğu tespit edilmiştir. Dichlorvos muamelesi ile sıçanların endometrium epitelinde düzensizlik ve epitel hücrelerinde apoptoz meydana geldiği belirlenmiştir. Aynı çalışmada sıçanlara uygulanan vitamin E ve C kombinasyonu dichlorvos'un sebep olduğu endometrial hasarı azaltmıştır fakat tamamen normale döndürmemiştir [Oral ve ark., 2006].

Yarsan ve akır (2006), dichlorvos'u subakut ve subkronik periyotlarda 10, 20, 40 mg/kg vücut ağırlığı olmak üzere üç doz seviyesinde albino erkek farelere içme suyu ile birlikte vermişlerdir. Dichlorvos ile muameleli farelerde subakut ve subkronik periyotlarda plazma MDA seviyesinde artış, eritrositlerdeki CAT aktivitesinde subakut ve subkronik periyotlarda düşüş ve eritrositlerdeki SOD aktivitesinde subakut periyotta artış olduğunu bildirmişlerdir [Yarsan ve akır, 2006].

İnce bağırsak sindirim borusunun mide ve kalın bağırsak arasında kalan kıvrımlı boru şeklinde olan parçasıdır. Erişkin insanlarda ince bağırsak 6 m uzunluğundadır. İnce bağırsağın ilk 25 cm'sini oluşturan duodenum retroperitenoal'dir; intraperitoneal kısmın proksimal 1/3'ü jejunum, ileoçekal valve kadar olan kısmı ise ileumdur.

Duodenumun çeperi dört tabakadan oluşmuştur: tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika seroza'dır. Midedeki tabakaların devamı olan bu tabakalar, aralıksız devam ederek ince bağırsağın geri kalan kısmında ve kalın bağırsakta da bulunmaktadır.

İnce bağırsağın tanıtıcı özellikleri fırçasmsı kenarlı prizmatik hücrelerle goblet (kadeh) hücrelerinden yapılm olan bir örtü epiteli ve lamina propriada yer alan kısa tübüler bağırsak bezleri (Lieberkühn kriptaları)'dır. Villuslar, aralarında intervillöz aralıklar bulunan mukoza çıkıntılarıdır. Bunların örtü epiteli villusları ve aralıkları döşeyerek bağırsak bezlerinde devam eder. Her bir villusta lamina propriadan yapılm bir merkezi kısım lamina muskularis mukozadan gelen birkaç düz kas lifi ve merkezi bir lenf kanalı vardır.

Lamina propriada intervillöz aralıklara açılan bağırsak bezleri (Lieberkühn kriptaları) ve bazen de submukozal duodenum bezlerinin (Brunner) uzantıları yer alır. Lamina propria, ağısı hücreleri ve yaygın lenfatik dokusu olan ince bir bağ dokusudur. Lamina proprianın derinliklerinde lenf nodülleri bulunabilir. Lieberkühn bezleri çeşitli hücre tipleri içerir; emici hücreler ve goblet hücreleri, paneth hücreleri ve

endokrin hücreler, farklılaşmamış hücrelerdir. Hücrelerin apikal yüzeylerinde ise çok sayıda mikrovillus bulunur ve bunlar absorpsiyon yapmakla görevlidirler.

Paneth hücreleri, serozimogenik hücre görünümüne sahiptir ve lizozim salgırlar. Lizozim enzimi de hücre duvarının parçalanmasını sağlar. Paneth hücreleri mukozal immunitede rol alır.

Endokrin hücreler ise ince bağırsakta farklı görevleri yapmakla yükümlü üç çeşit hücre içerir; bu hücreler serotonin, sekretin ve kolesistokinin salgırlar. Serotonin damar çeperindeki düz kasların kasılmasını uyarır. Sekretin, pankreasın ekzokrin hücrelerini uyarır ve kolesistokinin safranin boşalmasını sağlarken pankreas salgısını da uyarır.

Tunika mukoza sindirim kanalının iç yüzünü örter ve ince bağırsakta kıvrımlar halindedir. Bu da sindirim yüzeyini büyötmeye yarayan bir özelliktir.

Tunika submukoza ileri derecede dallanmış durumdaki tubuler duodenum bezleriyle (Brunner bezleri) doludur. Bu bezler midenin asit yapısındaki kimusunu nötr hale getirerek mideyi asidin zararlı etkisinden korur. Bu bezlerin mukozaya ait lamina propria derinliklerine girdikleri yerde lamina muskularis mukoza yarılmış olabilir ve bez tabakası boyunca her yerde kas bantlarına rastlanabilir. Duodenum bezleri bağırsak bezlerinin kaidesine açılır.

Tunika muskularis mukoza içerde dairesel dışarıda uzunlamasına olmak üzere iki tabakadan oluşmuştur. Her iki tabaka arasındaki ince bağ dokusu tabakasında miyenterik pleksusun (Auerbach pleksusu) parasempatik gangliyon hücreleri vardır; bu hücreler ince bağırsağın diğer bölümleriyle kalın bağırsağın her tarafında gözlenirken bunlara benzeyen ancak daha küçük olan gangliyon hücreleri tunika submukoza tabakasında görülür.

En dış tabakayı ise seroza veya visseral periton oluşturur.

Jejunum ve ileumun yapısı temel olarak duodenumun üst bölümü ile aynıdır. Tek farklılık yalnızca duodenumun üst bölümünde bulunan duodenum bezleridir. Villusların biçimleri ve uzunlukları bazı bölgelerde değişiklik gösterir. Kümelenmiş nodüller (Peyer plakları) ileumda aralıklı olarak bulunur. Lamina muskularis mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika seroza tabakaları tipik yapılarını burada da gösterirler. Bununla birlikte tunika serozada yağ dokusuna her zaman rastlanmayabilir.

Bu tezin amacı, organofosforlu bir insektisit olan dichlorvosun rat ince bağırsak dokusu üzerine akut, subakut ve subkronik toksisitesini ışık mikroskobu ile değerlendirmek ve dichlorvostan kaynaklanan hasar üzerine vitamin E ve vitamin C kombinasyonunun koruyucu etkisini araştırmaktır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Deneyde Kullanılan Hayvanlar

Bu tez çalışmasında Refik Saydam Merkez Hijyen Enstitüsü'nden temin edilen erkek Wistar ratlar (yaklaşık olarak 310–340 gr ağırlığında) kullanılmıştır. Hayvanlar özel kafesler içinde bakılmış ve standart laboratuvar diyeti ile beslenmişlerdir. Ratlara Hıfzısıhha Hayvan Bakım Komitesi'nin rehberine göre muamele edilmiştir. Ratlar 12 saat ışık/karanlık periyodunda ve 18–22 °C'de muamele edilmişlerdir. Ratlar her kafeste 6 hayvan bulunacak şekilde kafeslere alınmışlardır. Ratlar uygulama yapılmadan 10 gün önce karantina altına alınmışlardır.

2.2. Deneyde Kullanılan Kimyasallar

%99 saflıkta dichlorvos, Ankara Ziraî Mücadele Merkezi'nden sağlanmıştır. Vitamin E ve vitamin C, Merck (Dizdärer)'ten sağlanmıştır.

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

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

1. *Grup*: Dichlorvos uygulanan grup (n=18)
2. *Grup*: Vitamin C+vitamin E uygulanan grup (Vitaminli grup) (n=18)
3. *Grup*: Vitamin C ve E+dichlorvos uygulanan grup (n=18)

Uygulamalar sabah saatlerinde (saat 09.00 – 10.00 arasında) aç olmayan ratlara yapılmıştır.

Dichlorvos uygulaması vitamin C ve vitamin E uygulaması yapıldıktan 30 dakika sonra yapılmıştır.

Uygulamalar 7 hafta sürmüş ve ratlara maddeler her gün bir defa verilmiştir.

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

Her gruptan 6 rat uygulamadan 24 saat sonra, 4 hafta sonra ve 7 hafta sonra disekte edilmiş ve ince bağırsak dokuları alınmıştır.

2.3.1. Kontrol grubu

Her bir rata günlük 1 mg/kg dozda mısır yağı oral gavaj yolu ile verilmiştir.

2.3.2. Vitamin C+vitamin E muameleli grup

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

2.3.3. Dichlorvos muameleli grup

Her bir rata günlük 1,6 mg/kg (1/50 LD₅₀) dozunda dichlorvos mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yolu ile uygulanmıştır.

2.3.4. Vitamin C ve E+dichlorvos muameleli grup

Her bir rata günlük 200 mg/kg dozda vitamin E (DL- α - tokoferol) mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yolu ile verilmiştir. Ratlara her bir rata 200 mg/kg dozda vitamin C (L-askorbik asit) distile su içinde çözülerek yine oral gavaj yolu ile

verilmiştir. Aynı ratlara günlük 1,6 mg/kg (1/50 LD₅₀) dozunda dichlorvos mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yolu ile uygulanmıştır. Ratlara dichlorvos uygulaması vitaminler uygulandıktan 30 dakika sonra yapılmıştır.

2.4. Vücut Ağırlıklarının Ölçülmesi

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

2.5. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması

İnce bağırsak dokularının ışık mikroskobunda incelenebilmesi için, dokular formaldehit içinde 24 saat tespit edilmiştir. Yıkama ve dehidrasyon işlemlerinden sonra dokular parafin bloklar içine gömülmüştür. Parafin bloklardan mikrotom (LEICA RM 2155) yardımıyla 4-5 mikron kalınlığında kesitler alınmıştır. Alınan kesitler hematoksilin-eosin boyası ile boyanmış, fotoğraf makinesi ataçmanlı mikroskopta (OLYMPUS DP70) incelenmiş ve fotoğrafları çekilmiştir.

2.6. İstatistiksel Analizler

Tezde kullanılan istatistiksel veriler Windows SPSS 11.0 bilgisayar programında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak değerlendirilmiştir. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Deneyisel grupların hiçbirinde deney boyunca ölüm gözlenmedi. Fakat deney boyunca dichlorvos ve vitamin C ve E+dichlorvos muameleli gruplarda besin alınımında azalma meydana geldi.

Deneyisel süreç boyunca kontrol ve vitamin muameleli gruplar arasında vücut ağırlığı bakımından herhangi bir fark gözlenmedi.

Deneyin 24. saatinin sonunda kontrol grubu ile dichlorvos muameleli grup ve vitamin C ve E+dichlorvos muameleli grup karşılaştırıldığında vücut ağırlıklarında istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik gözlenmedi (Çizelge 3.1).

Deneyin 4. ve 7. haftalarının sonlarında kontrol grubu ile dichlorvos muameleli grup ve vitamin C ve E+dichlorvos muameleli grup karşılaştırıldığında vücut ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($P<0,05$), (Çizelge 3.1).

4 ve 7 hafta sonunda dichlorvos muameleli grup ile vitamin C ve E+dichlorvos muameleli grup vücut ağırlığı bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişiklik gözlenmedi (Çizelge 3.1).

Kontrol grubu ratların vücut ağırlıklarında 24 saat sonunda herhangi bir fark gözlenmezken, 4 hafta sonra kontrol grubun vücut ağırlığında başlangıç ağırlığına göre %6,36, vitamin C+vitamin E muameleli grupta %7,50'lik bir kazanç gözlenmiştir (Çizelge 3.1). 4. hafta sonunda dichlorvos muameleli grubun vücut ağırlığında deneyin başlangıç ağırlığına göre %7,28'lik, vitamin C ve E+dichlorvos muameleli grubun vücut ağırlığında ise %6,58'lik bir kayıp meydana geldi (Çizelge 3.1).

7 hafta sonra kontrol grubun vücut ağırlığında başlangıç ağırlığına göre %10,91, vitamin C+vitamin E muameleli grupta %11,06'lık bir kazanç gözlemlendi (Çizelge 3.1).

7. hafta sonunda dichlorvos muameleli grubun vücut ağırlığında deneyin başlangıç ağırlığına göre %13,44, vitamin C ve E+dichlorvos muameleli grubun vücut ağırlığında ise %13,04'lük bir kayıp meydana geldi (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının vücut ağırlığı değişimi

Gruplar	Vücut ağırlıkları		
	Başlangıç (g)	Sonuç (g)	% Değişim
24 saat			
Kontrol	326.00±2.72	326.55±3.04	0.22±0.10
Vitamin C ve E	326.98±2.70	327.90±2.86	0.27±0.14
Dichlorvos	327.56±5.42	326.61±2.87	-0.28±0.91
Vitamin C ve E + Dichlorvos	325.92±6.32	327.45±5.22	0.45±0,74
4. hafta			
Kontrol	326.78±1.72	347.57±4.59	6.36±0.85
Vitamin C ve E	328.18±2.17	352.82±5.00	7.50±0.86
Dichlorvos	326.95±7.01	303.18±4.74	-7.28±0.67 ^{a,b}
Vitamin C ve E + Dichlorvos	326.13±7.44	304.68±7.67	-6.58±0.31 ^{a,b}
7. hafta			
Kontrol	327.30±3.28	363.03±3.91	10.91±0.14
Vitamin C ve E	330.15±1.97	366.70±4.76	11.06±0.80
Dichlorvos	326.08±6.23	281.98±5.53	-13.44±0.59 ^{a,b}
Vitamin C ve E + Dichlorvos	326.72±6.86	284.15±7.89	-13.04±1.20 ^{a,b}

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Kontrol grubu ve vitamin C+vitamin E uygulanan ratların ince bağırsak dokusu normal yapıda gözlemlendi (Şekil 3.1, 3.2).

24 saat sonunda dichlorvos uygulanan grup ve vitamin C+vitamin E+dichlorvos uygulanan gruplarda ince bağırsak dokusunda herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı (Şekil 3.3, 3.4).

4 hafta sonra dichlorvos uygulanan ratların ince bağırsak dokusunun villuslarında villus küntleşmesi belirmeye başladı. Bununla beraber bağırsak dokusunda hücre kaybı izlendi (Şekil 3.5).

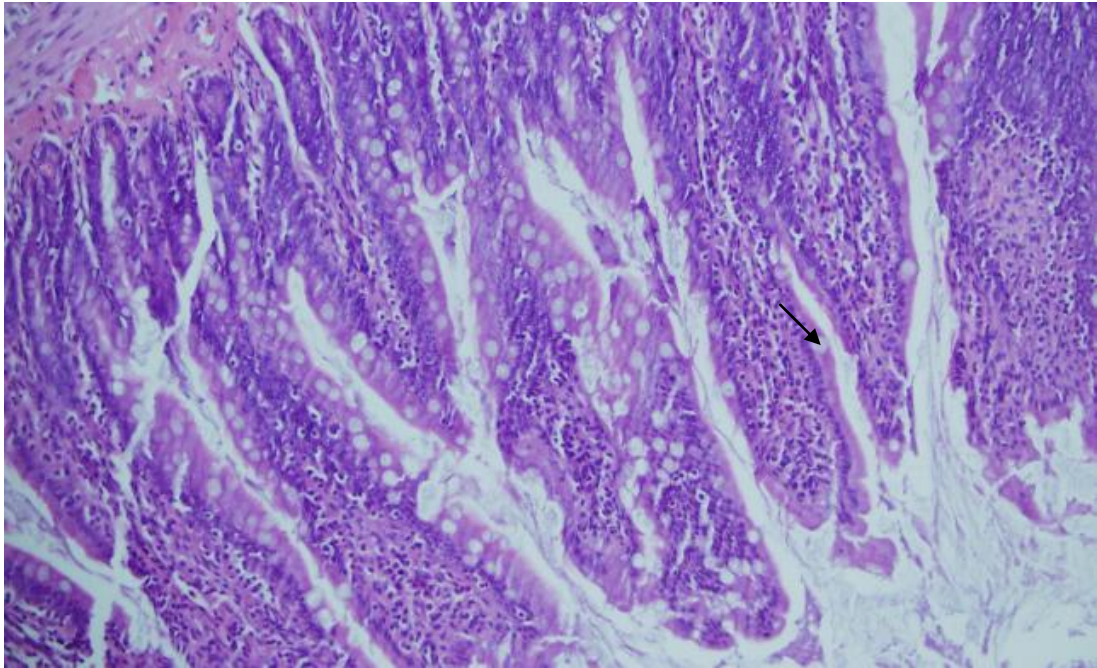
Vitamin C+vitamin E+dichlorvos uygulanan ratların ince bağırsak dokusunda 4. hafta sonunda yine villus küntleşmesi ve yüzey epitelinde dökülmeler hafif şiddette görüldü (Şekil 3.6).

Dichlorvos uygulandıktan 7 hafta sonra ince bağırsak dokularında villus küntleşmesi artarak kuvvetli şiddette görüldü (Şekil 3.7).

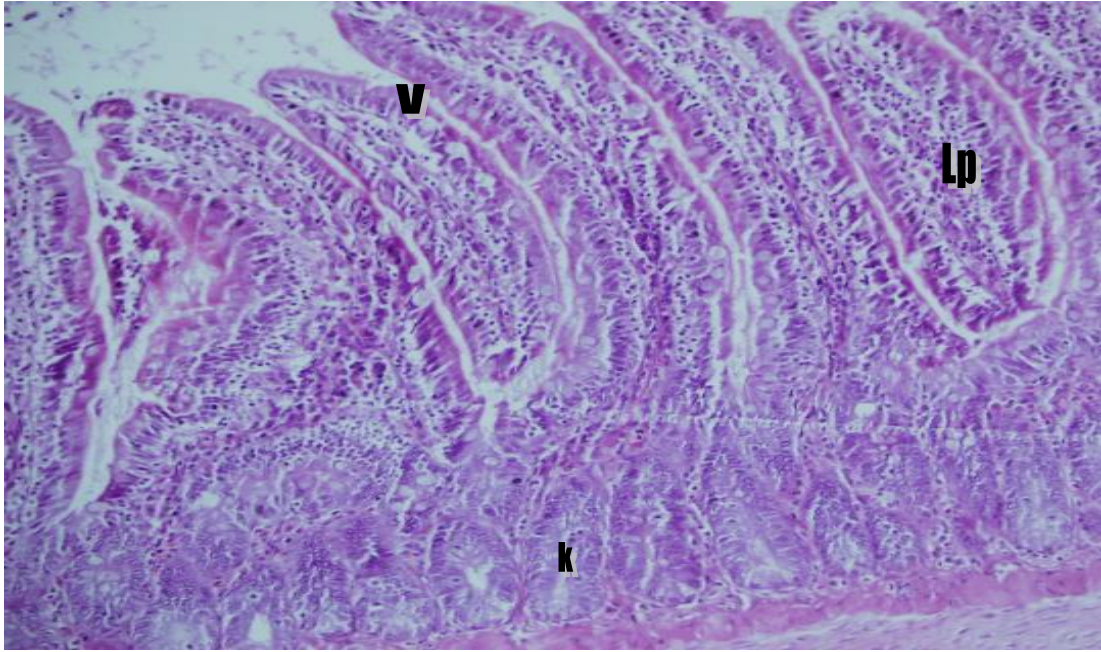
7 hafta sonunda vitamin C+vitamin E+dichlorvos uygulanan ratların ince bağırsak dokusunda ise villus küntleşmesinin hafif şiddete indiği gözlemlendi (Şekil 3.8).



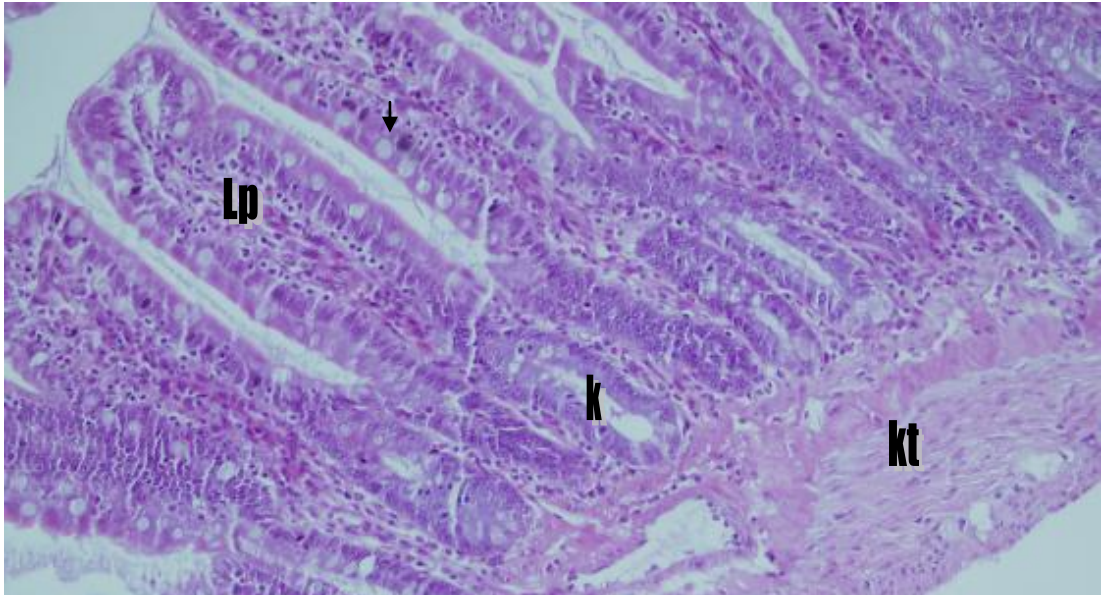
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların ince bağırsak dokusunun histolojik yapısı, (kt): kas tabakası, (k): kript, (Lp): lamina propria, (v): villus, X 200



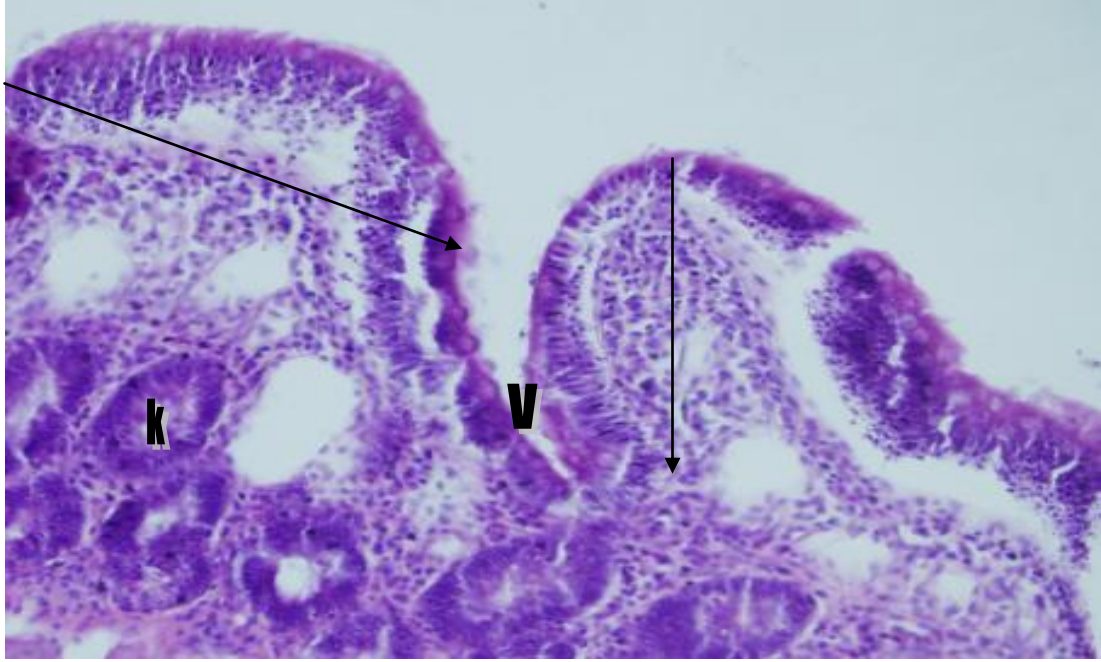
Resim 3.2. Vitamin C+Vitamin E uygulanmış ratların ince bağırsak dokusunun histolojik yapısı (→): goblet hücresi, X200



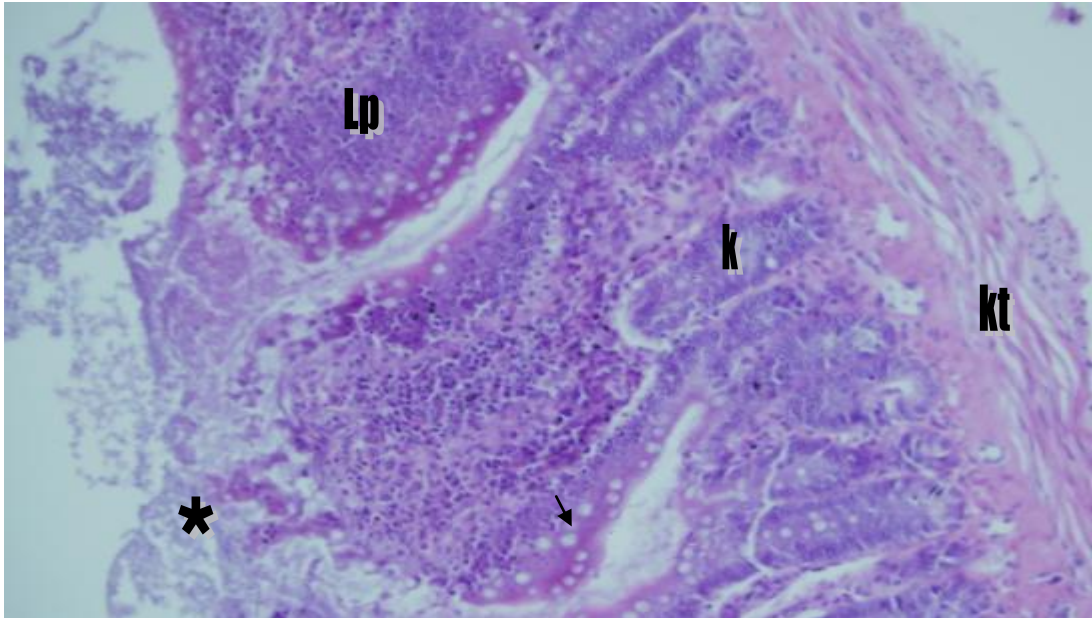
Resim 3.3. Dichlorvos uygulandıktan 24 saat sonra ratlardaki ince bağırsak dokusunun histolojik yapısı, (v): villuslar, (lp): lamina propria, (k): kript, X 200



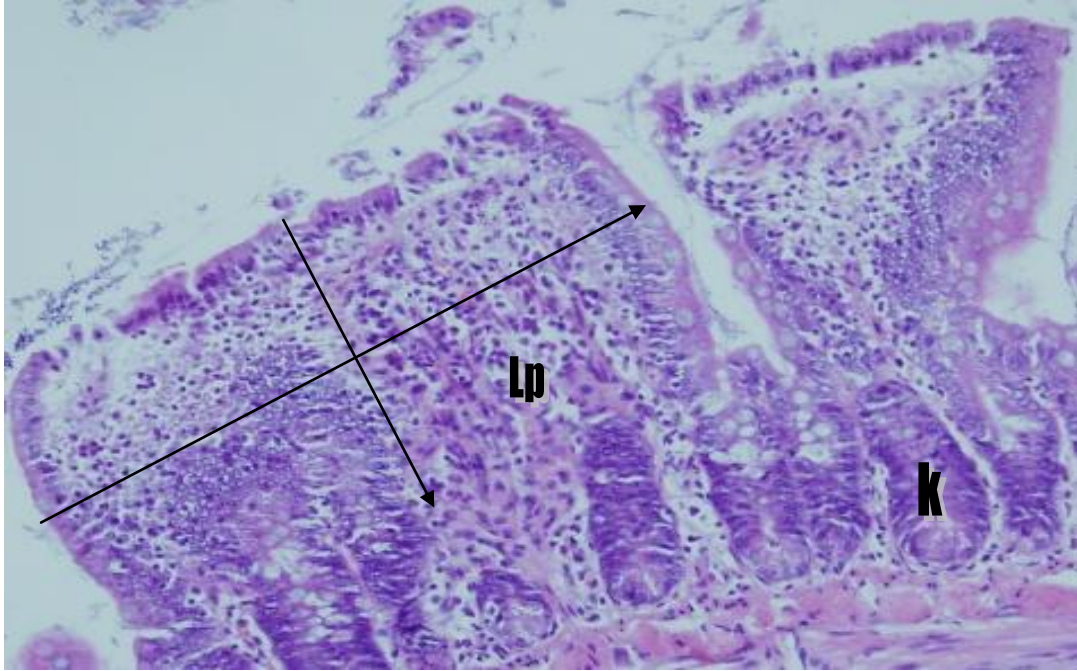
Resim 3.4. Vitamin C+Vitamin E+Dichlorvos uygulamasından 24 saat sonra ratların ince bağırsak dokusunun histolojik yapısı, (Lp): lamina propria, (k): kript, (kt): kas tabakası, (↓): goblet hücresi, X 200



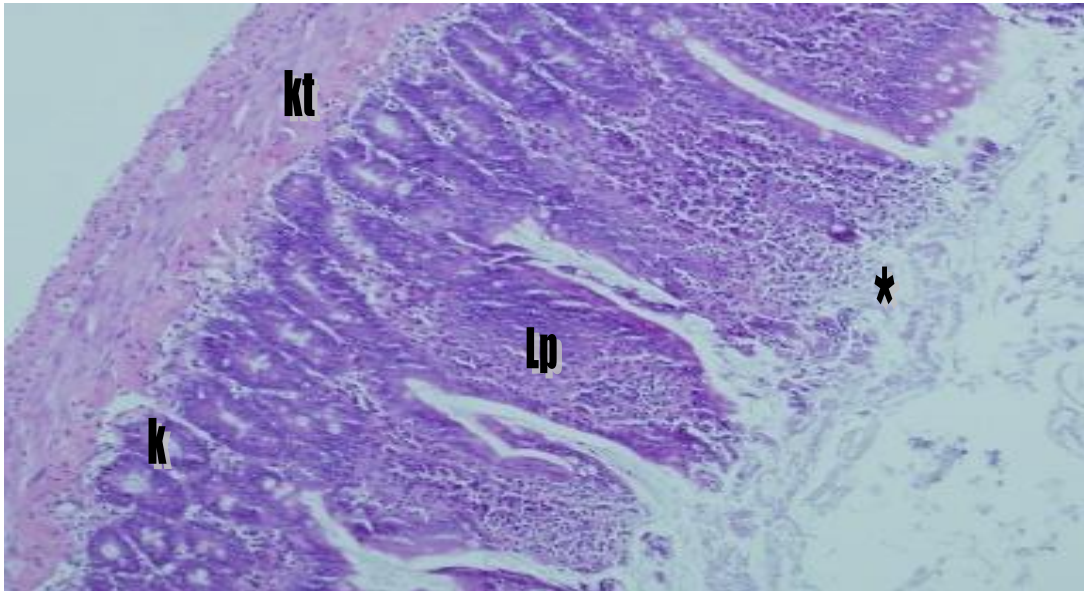
Resim 3.5. Dichlorvos uygulamasından 4 hafta sonra ratların ince bağırsak dokusunda villus küntleşmesi, (→): villus eninin kalınlaşması, (↓): villus boyunun kısalması, (k): kript, (v): villus, X 200



Resim 3.6. Vitamin C+Vitamin E+Dichlorvos uygulamasından 4 hafta sonra ratlarda ince bağırsak dokusunda villus küntleşmesi ve yüzey epitelinde dökülmeler, (Lp): lamina propria, (k): kript, (kt): kas tabakası, (↓): goblet hücresi, (*): epitel dökülmesi, X 200



Resim 3.7. Dichlorvos uygulandıktan 7 hafta sonra ratların ince bağırsak dokusundaki villus küntleşmesi, (↓): villus boyunun kısalması, (→): villus eninin kalınlaşması, (Lp): lamina propria, (k): kript, X 200



Resim 3.8. Vitamin C+Vitamin E+Dichlorvos uygulamasından 7 hafta sonra ratların ince bağırsak dokularındaki yüzey epitellerinin dökülmesi ve villus küntleşmesi, (kt): kas tabakası, (Lp): lamina propria, (k): kript, (*): yüzey epitelinde dökülmeler, X 100

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Organofosfatlı bir insektisit olan dichlorvos'un insan ve diğer canlılar üzerine toksik etki gösterdiği bilinmektedir [Toxnet, 2005]. Dichlorvos memeliler için yüksek derecede toksiktir. Dichlorvos'un erkek ratlarda LD₅₀ dozu 80 mg/kg olarak tespit edilmiştir [Okamura ve ark., 2005]. Dichlorvos'un kabul edilebilir günlük dozu 0,004 mg/kg gün olarak belirlenmiştir [Kaya ve ark., 2002].

Bu tez çalışmasında dichlorvosun oral 1/50 LD₅₀ dozu olan 1,6 mg/kg doz erkek ratlara verilmiştir. Bu tezin amacı düşük dozda dichlorvos'un erkek ratların ince bağırsak dokusundaki toksisitesini araştırmak ve hayvanların vücut ağırlıklarında meydana gelen değişiklikleri saptamaktır. Tez çalışması boyunca deney hayvanlarında ölüm gözlenmemiştir. Ancak ince bağırsak dokusunda patolojik değişiklikler gözlenmiştir.

Organofosforlu insektisitler deney hayvanlarında vücut ağırlığında ve vücut ağırlığı kazanımında azalmaya sebep olmaktadır [Jeong ve ark., 2006, Öğütçü ve ark., 2006, Kalender ve ark., 2007]. Vücut ağırlığı sağlık açısından kabul edilen bir göstergedir [Saravanan, 2006]. Organofosforlu dichlorvos subkutan yol ile uygulandığı sıçanlarda ve diyet ile birlikte verildiği civcivlerde vücut ağırlığında azalmaya sebep olmuştur [Naidu ve ark., 1978; Sarin ve Gill, 1999; Okamura ve ark., 2005].

Bu çalışmada da dichlorvos muamelesinden 4 ve 7 hafta sonra vücut ağırlığı kazanımında azalma gözlenmiştir. Sıçanların vücut ağırlığındaki azalmanın besin alımındaki azalma ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Çünkü dichlorvos ve vitamin C ve E+dichlorvos muameleli gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha az besin tükettikleri gözlenmiştir. Dichlorvos'un deney hayvanlarında bir iştahsızlık meydana getirdiğini söylemek mümkündür.

Dichlorvos'un insanlarda karsinojen etkisi olduğu ifade edilmektedir [Williams ve ark., 2006]. Dichlorvos 7 hafta boyunca ratlara verilerek, akut, subakut ve subkronik olarak incelendiğinde, deney hayvanlarında, herhangi bir tümör oluşturmamıştır ya

da kanser oluşturduğuna dair bir bulguya rastlanmamıştır. Fakat daha uzun süreli yapılan dichlorvos'lu deneylerde ters klinik belirtiler (hematüri, pürüzlü kürk, epistaksis gibi) oluşturduğuna dair bulgulara rastlanmıştır [NCI, 1977].

Dichlorvos insan ve hayvanlar üzerindeki zehirli etkilerini sinirsel asetilkolinesterazı inhibe ederek gösterir [Ecobichon, 1991]. Organofosfatlı pestisitler, karaciğer [Kalender ve ark., 2005b], kalp [Öğütücü ve ark., 2006], böbrek [Kalender ve ark., 2007] ve testis [Uzunhisarcıklı ve ark., 2007] gibi çeşitli memeli dokuları üzerinde patolojik değişikliklere neden olmaktadır.

Dichlorvos, ince bağırsak dokusunda villus küntleşmesi ve yüzey epitelinde dökülmeler gibi patolojik değişikliklere neden olmuştur. Vitamin C ve vitamin E'nin uygulamasının, ince bağırsak üzerinde dichlorvos'un oluşturduğu zararlı etkiyi az da olsa azalttığını söyleyebiliriz.

Pestisitlerin biyotransformasyona uğradığı yer karaciğerdir. Çünkü biyotransformasyonda görevli enzimler karaciğerde bulunur. Bununla beraber bu enzimler sınırlı olarak böbrek, akciğer, bağırsak, deri ve testislerdeki Sertoli hücrelerinde de bulunur. Bazen ana metabolitler organizmalarda toksik etki gösterirken, bazen de ana metabolitlerin biyotransformasyonu sırasında oluşan ara metabolitler çok daha toksik etki gösterebilirler [Vural, 1996]. Dichlorvos'un asıl metaboliti dimetil fosfat'tır. Toksik etki göstermez, çok kolay ve çabuk bir şekilde idrar ve dışkı ile dışarı atılır [Toxnet, 2005]. Bu nedenle canlılarda asıl toksik etkiyi meydana getirenin metabolitlerinin değil dichlorvosun kendisi olduğunu söyleyebiliriz.

Vitamin E, biyolojik membranlarda bulunan lipitte çözünebilir bir vitamindir ve potansiyel bir antioksidandır. Hücrelerin içinde oluşan reaktif metabolitler ve serbest radikaller lipitte çözülebilen vitamin E tarafından etkili bir şekilde temizlenebilmektedir. Vitamin C ise hücre dışı alandaki serbest radikalleri temizlemeye hizmet etmektedir. Buna ilâve olarak, vitamin C, vitamin E'ye bağlı

olan serbest radikalleri ortadan kaldırabilmektedir ve böylece vitamin E'nin rejenere olmasına hizmet edebilmektedir [Kumar ve ark., 2004]. Yapılan bazı çalışmalarda vitamin E ve vitamin C kombinasyonunun pestisitler tarafından oluşturulan toksik etkiyi azaltabileceği ifade edilmiştir [Uzunhisarcıklı ve ark., 2007; Kalender ve ark., 2007].

Bu tez çalışmasında vitamin C ve E'nin ratları vücut ağırlıklarındaki değişiklikler bakımından korumadığı tespit edilmiştir, fakat ince bağırsak dokusu üzerinde dichlorvos uygulamasından kaynaklanan patolojik değişiklikler üzerinde az da olsa koruma sağlamıştır. Bu nedenle organofosfatlı dichlorvos'un kullanım tehlike yaratmaktadır, bu pestisit kullanımı kısıtlanmalı veya yasaklanmalıdır, kimyasal mücadelenin yerini alabilecek alternatif metodlar geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

Abdollahi, M., Mostafalou, S., Pounourmohommadi, S., Shadnia, S., “Oxidative stress cholinesterase in saliva and plasma of rats following subchronic exposure to malathion”, **Chomp. Biochem. Physiol. C.**, 137: 29-34 (2004).

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

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

Akturk, O., Demirin, H., Sutcu, R., Yilmaz, N., Koylu, H., Altuntas, I., “ The effects of diazinon on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat heart and ameliorating role of vitamin E and vitamin C”, **Cell Biology and Toxicology**, 22 (6): 455-461 (2006).

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

Amer, S.M., Sayed, M.A., “Cytogenetic effects of the insecticide methamidophos in mouse bone marrow and cultured mouse spleen cells”, **Z. Naturforsch.**, 42: 21-30 (1987).

Andersen, H.R., Vinggaard, A.M., Rasmussen, T.H., Gjermansen, I.M., Bonefeld Jorgensen, E.C., “Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity and aromatase activity in vitro”, **Toxicology and Applied Pharmacology**, 179: 1-12 (2002).

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

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

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

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

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

Costa, L.G., “Interaction of neurotoxicants with neurotransmitters system”, **Toxicology**, 49: 359-366 (1988).

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

Dere, E., Bakır, S., Atalay, A., “Malathion’ un fare karaciğer böbrek ve ince bağırsak alkalen fosfataz aktivitesi üzerine etkisi”, **Tr. J. of Zoology**, 23 (2): 709-713 (1999).

Desi, I., Varga, L., Farkas, I., “Studies on the immunosuppressive effect of organochlorine and organophosphoric pesticides in subacute experiments”, **J. Hyg. Epidemiol. Microbial Immunol.**, 22 (1): 115-122 (1978).

Desi, I., Nagymajtenyi, L., “Neurotoxicologic investigation of the pesticide dichlorvos (DDVP). Effects on the central and peripheral nervous system”, **Toxicol.**, 49: 141-148 (1988).

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

Ecobichon, D.J., “Toxic effects of pesticides”, In: Amdur, M.O., Doull, J., Klaassen, D.C., eds. Casarett and Doull’s Toxicology: The basic science of poisons, 4th ed., **NY: McGraw-Hill Inc.**, New York, 565-622 (1991).

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

Gallichio, V.S., Casale, G.P., Watts, T., “Inhibition of human bone marrow derived stem cell colony formation (CFU-E, BFU-E and CFU-GM) following in vitro exposure to organophosphates”, **Exp. Hematol.**, 15: 1099 (1987).

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).

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

Gökalp, O., Büyükvanlı, B., Çiçek, E., Özer, M.K., Koyu, A., Altuntaş, İ., Koylu, H., "The effects of diazinon on pancreatic damage and ameliorating role of vitamin E and vitamin C", **Pestic. Biochem. Phys.**, 81: 123-128 (2005).

Guilhermino, L., Soares, A.M.V.M., Carvalho, A.P., Lopes, M.C., "Effect of cadmium and parathion exposure on hematology and blood biochemistry of adult male rats", **Bull. Environ. Contam. Toxicol.**, 60: 52-59 (1998).

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

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

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

Ikeda, T., Kojima, T., Yoshida, M., "Pretreatment of rats with an organophosphorus insecticide, chlorfenvinphos, protects against subsequent challenge with the same compound", **Fundam. Appl. Toxicol.**, 14(3): 560-567 (1990).

Janardhan, A., Sisodia, P., "Monocrotophos: Short term toxicity in rats", **Bull. Environ. Contam. Toxicol.**, 44: 230-239 (1990).

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

John, S., Kale, M., Rathore, N., Bhatnagar, D., "Protective effect of vitamin E dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes", **J. Nutr. Biochem.**, 12: 500-504 (2001).

Kalender, S., Kalender, Y., Ögütçü, A., Uzunhisarcıklı, M., Durak, D., Açıkgoz, F., "Endosülfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: The protective effect of vitamin E", **Toxicology**, 3: 227-235 (2004).

Kalender, S., Ögütçü, A., Uzunhisarcikli, M., Acikgoz, F., Durak, D., Ulusoy, Y., Kalender, Y., "Diazinon-induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes", **Toxicology**, 211(3): 197-206 (2005).

Kalender, Y., Yel, M., Kalender, S., “Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats. The effect of vitamin E and catechin”, **Toxicology**, 209 (1): 39-45 (2005b).

Kalender, S., Kalender, Y., Durak, D., Ögütçü, A., Uzunhisarcıklı, M., Çevrimli, B.S., Yıldırım, M., “Methyl parathion induced nephrotoxicity in male rats and protective role of vitamins C and E”, **Pesticide Biochem. Physiol.**, 88(2): 213-18 (2007).

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

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

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

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

Kobayashi, H., Sato, I., Akatsu, Y., Fujii, S., Suzuki, T., Matsusaka, N., Yuyama, A., “Effects of single or repeated administration of a carbamate propoxur and organophosphate, DDVP, on jejunal cholinergic activities and contractile responses in rats”, **J. Appl. Toxicol.**, 14: 185-190 (1994).

Kumar, J.S., Banudevi, S., Sharmilla, M., Murugesan, P., Srinivasan, K., Balasubramanian, K., Aruldas, M.M., Aranukaran, J., “Effects of vitamin C and E on PCB (Aroclor 1254) induced oxidative stress, androgen binding protein and lactate in rat Sertoli cells”, **Reproductive Toxicology**, 19: 201-208 (2004).

Latuszynska, J., Luty, S., Raszewski, G., Tokarska-Rodak, M., Przebirowska, D., Przylepa, E., Haratym-Maj, A., “Neurotoxic effect of dermally- applied chlorpyrifos and cypermethrin in wistar rats”, **Ann. Agric. Environ. Med.**, 8: 163-170 (2001).

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

Mahaboob khan, S., Kour, G., “Subacute oral toxicity of chlorpyrifos and protective effect of green tea extract”, **Pesticide Biochemistry and Physiology.**, 89(2): 118-123 (2007).

Morowati, M., "Inhalation toxicity studies of thimet (phorate) in male Swiss albino mouse, *Mus musculus*: I. Hepatotoxicity", ***Environ. Pollut.***, 99 (3): 283-288 (1997).

Morowati, M., "Inhalation toxicity studies of thimet (*phorate*) in male swiss albino mouse, *Mus musculus*: II. Lung histopathology, pseudocholinesterase level and haematological studies", ***Environmental Pollution.***, 103: 309-315 (1998).

Naidu, N.V., Reddy, K.S., Janardhan, A., Murthy, M.K., "Toxicological investigation of dichlorvos in chicks", ***Indian J. Pharmacol.***, 10 (14): 323-326 (1978).

NCI, "Bioassay of dichlorvos for possible carcinogenicity (CAS No. 62-73-7)", ***Carcinogenesis technical report series No. 10. National Cancer Institute, National Industries of Health, Public Health Service, Department of Health, Education and Welfare***, Bethesda, MD, 1-98 (1977).

Nehez, M., Toth, C., Desi, I., "The effect of dimethoate, dichlorvos and parathion-methyl on bone marrow cell chromosomes of rats in subchronic experiments in vivo", ***Ecotoxicol. Environ. Safety.***, 29: 365-371 (1994).

Neishabouri, E.Z., Hassan, Z.M., Azizi, E., Ostad, S.N., "Evaluation of immunotoxicity induced by diazinon in C57b1/6 mice", ***Toxicology.***, 196: 173-179 (2004).

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

Oral, B., Güney, M., Demirin, H., Özgüner, M., Giray, S.G., Take, G., Mungan, T., Altuntas, I., "Endometrial damage and apoptosis in rats induced by dichlorvos and ameliorating effect of antioxidant vitamins E and C", ***Reproductive Toxicology***, 22: 783-790 (2006).

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

Öğütçü, A., Uzunhisarcıklı, M., Kalender, S., Durak, D., Bayrakdar, F., Kalender, Y., "The effects of organophosphate insecticide diazinon on malondialdehyde levels and myocardial calls in rat heart tissue and protective role of vitamin E", ***Pesticide Biochem. Physiol.***, 86(2): 93-98 (2006).

Parveen, M., Kumar, S., "Effect of DDVP on the histology and AChE kinetics of heart muscles of *Rattus norvegicus*", ***Journal of Environmental Biology.***, 22 (4): 257-261 (2001).

Potas, G.M., D'Angelo, A.M., "Perturbation effects of organophosphate insecticides on human erythrocyte", **Bull. Environ. Contam. Toxicol.**, 39: 802 (1987).

Raheja, G., Gill, K.D., "Calcium homeostasis and dichlorvos induced neurotoxicity in rat brain", **Molecular and Cellular Biochemistry.**, 232: 13-18 (2002).

Rahman, M.F., Siddiqui, M.K.J., "Sub-chronic effects of a phosphorothionate insecticide (RPR-II) on hemopoietic system and serum composition of male and female rats", **Toxicological & Environmental Chemistry**, 87 (1): 107-117 (2005).

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

Romero-Navarro, G., Lopez- Aceves, T., Rojas-Ochoa, A., Mejia, C.F., "Effect of dichlorvos on hepatic and pancreatic glucokinase activity and gene expression, and on insulin mRNA levels", **Life Science**, 78 (9): 1015-1020 (2005).

Ruiz-Pesini, E., Diez, C., Lapena, A.C., Perez-Martos, A., Montoya, J., Alvarez, E., Arenas, J., Lopez-Perez, M.J., "Correlation of sperm motility with mitochondrial enzymatic activities", **Clin. Chem.**, 44: 1616-1620 (1998).

Saravanan, R., Viswanathan, P., Viswanathan Pugalendi, K., "Protective effect of ursalic acid on ethanol-mediated experimental liver damage in rats", **Life Sciences.**, 78: 713-718 (2006).

Sarin, S., Gill, K.D., "Biochemical and behavioral deficits in adult rat following chronic dichlorvos exposure", **Pharmacology Biochemistry and Behaviour.**, 59 (4): 1081-1086 (1998).

Sarin, S., Gill, K.D., "Dichlorvos induced alterations in glucose homeostasis: possible implications on the state of neuronal function in rats", **Mol. Cell. Biochem.**, 199: 87-82 (1999).

Sarkar, R., Mohanakumar, K.P., Chowdhury, M., "Effects of an organophosphate pesticide, quinalphos, on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in adult male rats", **Journal of Reproduction and Fertility**, 118: 29-38 (2000).

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).

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

Snow, D.H., Watson, A.D., "The acute toxicity of dichlorvos in the dog", ***I. Clinical observations and clinical pathology, Aust Vet J.***, 49 (3): 113-119 (1973).

Somkuti, S.G., Lapadula, D.M., Chapin, R.E., Lamb, J.C., Abou-Donia, M.B., "Testicular toxicity following oral administration of TOCP in roosters", ***Toxicol. Letters***, 37: 279-290 (1987).

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

Stoyanovsky, D., Goldman, R., Darrow, R.I., Organisciak, D., Kagan, V., "Endogenous ascorbate regenerates vitamin E in the retina directly and in combination with dihydrolipoic acid", ***Curr. Eye. Res.***, 14: 181-189 (1995).

Sulak, O., Altuntaş, İ., Karahan, N., Yıldırım, B., Aktürk, O., Yılmaz, H.R., Delibaş, N., "Nephrotoxicity in rats induced by organophosphate insecticide methidathion and ameliorating effects of vitamin E and C", ***Pesticide Biochemistry and Physiology***, 83: 21-287 (2005).

Sutcu, R., Altuntas, I., Yildirim, B., Karahan, N., Demirin, H., Delibas, N., "The effects of subchronic methidathion toxicity on rat liver: Role of antioxidant vitamins C and E", ***Cell Biol. Toxicol.***, 22: 221-227 (2006).

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

Teichert-Kuliszenwska, K., Lawecki, J., Szymczyk, T., "Glycemia and insulinemia resulting from dichlorvos intoxication", ***Acta Medica Polona***, 22: 303-308 (1981).

Internet: "Toxnet, United States National Library of Medicine, Toxicology Data Network, Hazardous Substance Databank. CASRN: 62-73-7", <http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html> (2005).

Tungul, A., Bonin, A.M., He, S., Baker, R.S., "Micronuclei induction by dichlorvos in the mouse skin", ***Mutagenesis***, 6: 405-408 (1991).

Tüzmen, 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***, in Press (2007).

Uzunhisarcıklı, M., Kalender, Y., Dirican, K., Kalender, S., Öğütçü, A., Büyükkömürcü, F., “Acute, subacute and subchronic administration of methyl parathion-induced testicular damage in male rats and the protective role of vitamins C and E”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 87(2): 115-22 (2007).

Ünder, Ü., Institoris, L., Siroki, O., Nehez, M., Desi, I., “Simultaneous geno- and immunotoxicological investigations for early detection organophosphate toxicity in rats”, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 45: 43-48 (2000).

Vural, N., “Toksikoloji”, *Ankara Üniversitesi Eczacılık Yayınları*, Ankara, 73: 659 (1996).

Williams, F.M., Atherton, K.M., Jameson, S., Mutch, E., “DNA damage by dichlorvos and repair profiles in human lymphocytes, in vitro”, *Toxicology Letters*, 164S: 261 (2006).

Wu, Z., “Histopathology and ultrastructural changes of the musculature and nerves during methamidophos intoxication in chicken”, *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 22: 83-85 (1993).

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”, *Toxicol. Sci.*, 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 (2): 106-109 (2006).

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

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

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ÇETİN, Ayşenur
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 04.06.1982 Ankara
Medeni hali : Bekar
Telefon : 0 (312) 365 12 37
e-mail : invincibleeng@hotmail.com.

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Biyoloji Bölümü	2004
Lise	Başkent Süper Lisesi	2000

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2004	Mamak Anadolu Lisesi	Ücretli Öğretmen
2004	Fatih Üniversitesi Hastanesi Patoloji Laboratuvarı	Biyolog

Yabancı Dil

İngilizce

Hobiler

Yüzme, Basketbol