

# Gebelik esnasında diazinon'a maruz kalan ratların yenidoğan yavrularının akciğer dokusunda oluşan morfolojik değişiklikler ve bu değişikliklere kafeik asit fenetil ester'in etkisinin araştırılması

Osman Sulak\*, Seyhan Çankaya \*, Gülnur Özgüner \*, Orhan Baş \*\*,  
Önder Şahin\*\*\*, Ahmet Songur\*\*\*\*.

\*Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, Isparta.

\*\*Rize Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, Isparta.

\*\*\*İstanbul Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi, İstanbul.

\*\*\*\*Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD, Afyonkocahisar.

## Özet

Amaç: çalışmanın amacı gebelikte diazinon'a maruz kalan gebe ratların yenidoğan yavrularının akciğer dokusunda oluşan morfolojik değişiklikleri ve bu değişikliklere kafeik asit fenetil ester'in (CAPE) etkisinin araştırılmasıdır. Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 30 Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar rastgele 3 gruba ayrıldı. Grup I (n;10): kontrol grubu, grup II (n;10): Gebeliğin 14-18. günlerinde 25 mg/kg/gün diazinon verilen grup, grup III (n;10): Gebeliğin 14-18. günlerinde 25 mg/kg/gün diazinon + 10 µmol /kg/gün CAPE verilen grup. Deney gruplarında diazinon oral gavaj ile CAPE ise intraperitoneal uygulandı. Gebe ratların gebelik boyunca kilo alımları ve yenidoğan yavruların doğum ağırlıkları takip edildi. Yenidoğan yavrular 3. günde dekapite edildi. Akciğerleri çıkarıldı ve %10'luk formaldehid içerisinde alınıp rutin histolojik doku takibi yapıldı ve preparatlar hematoksilin-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi. Bulgular: Grup I'deki anne ratların ve yenidoğanlarının ortalama kiloları kontrol grubuna göre daha düşüktü. Ayrıca grup II'deki yenidoğanların akciğerlerinde intraparenkimal inflamatuvar infiltrasyon, alveolar ve bronşiyolar hemoraji, intraparenkimal vasküler konjesyon ve tromboz ve amfizematöz değişiklikler gözlemlendi. Diazinon ve CAPE'nin birlikte verildiği grup III'te ise bu patolojilerin önemli oranda azaldığı tespit edildi. Sonuç olarak gebelikte diazinon'a maruz kalan gebe ratların kilo alımlarında ve yeni doğanlarının kilolarında azalma, ayrıca akciğer dokularında histopatolojik değişiklikler tespit edildi ve CAPE uygulanması ile bu değişikliklerin önemli derecede azaldığı gözlemlendi.

**Anahtar kelimeler:** Diazinon, CAPE, histopatoloji, akciğer, rat

## Abstract

Objectives: The aim of present study is to investigate morphological changes occurred in lungs of newborn rats whose mothers exposed to diazinon during their pregnancy, and effects of CAPE on these changes. Methods: Thirty female Wistar albino rats were randomly divided into three groups, as follows: Group I(n; 10): control group, Group II (n; 10): 25mg/kg/day diazinon treated group in the 14-18 days of pregnancy, Group III (n; 10): 25 mg/kg/day diazinon + 10 µmol /kg/day CAPE treated group in the 14-18 days of pregnancy. Diazinon administrated by oral gavage in corn oil and CAPE administrated intraperitoneally. Results: In group II, diazinon causes low weight gain in pregnant rats and low birth weights in their newborns. Histopathological examinations of lung tissues revealed intraparenchymal inflammatory infiltration, alveolar and bronchial hemoraji, intraparenchymal vascular congestion and thromboz and emphysematous changes. In group III, administration of CAPE has considerably reduced these pathological changes. As a result, low weightgain in pregnant rats and low birth weights in their newborns also, histopathological changes in the lung tissues of newborn rats determined. It is also concluded that CAPE has ameliorating effects on these histopathological changes.

**Keywords:** Diazinon, CAPE, histopathology, lung, rat

**Yazışma Adresi:** Doç. Dr. Osman Sulak  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD  
32260 - Isparta.  
Tel: 0246 2113681 Fax: 0246 2371165  
E-mail: osmansulak@yahoo.com

Müracaat tarihi: 11.08.2010  
Kabul tarihi: 28.12.2010

## Giriş

Organofosfatlar dünyada kullanılan insektisitlerin yarısından fazlasını oluşturmaktadır (1). Organofosfatlı insektisitlerin (OPI'ler) küçük haşerelere karşı yüksek oranda etkili olmaları ile birlikte diğerlerine oranla daha az çevreye toksik olmalarından dolayı tarımda ve evlerde tüm dünyada yaygın şekilde kullanılmaktadırlar (2). Organofosfatlı ve organoklorinli pestisitlerin kalıntıları toprakta, suda, sebzelerde, tahıllarda ve diğer yiyeceklerde tespit edilmiştir (3). OPI'ler etkilerini asetilkolini yıkan asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek gösterirler. Bu da kolinerjik aktivitenin aşırı artmasına neden olur (4). OPI'ler solunum yollarından ve gastrointestinal mukozadan geçerek hızla absorbe edilir, ayrıca lipofilik oldukları için hızlı bir şekilde deriden de absorbe edilirler (5). Organofosfatlara kısa süre maruz kalındığında oluşan semptomlar maruz kalınma seviyesine bağlı olarak salivasyon, titreme, baş dönmesi ve bulantıdır (6,7). Organofosfatların immun sistemi (8), üriner sistemi(9) ve üreme sistemini (10) etkilediği daha önce yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Ayrıca organofosfatların gebe kadınlarda plasentadan geçerek, düşük doğum ağırlığına ve boy kısalığına neden olduğu belirtilmiştir (11).

Diazinon organofosfatlı bir insektisittir ve dünyada yaygın bir şekilde tarım ürünlerine zarar veren böceklerle karşı kullanılmaktadır. Isparta'da dizinon üzüm, meyve ağaçları ve gül bitkilerinin zararlılarına karşı çok kullanılan bir insektisittir. Daha önce yapılan çalışmalarda diazinon'un dalak, timus, kan hücreleri, lenf nodları (8), pankreas (12) ve karaciğerde (13) patolojik değişiklikler oluşturduğu tespit edilmiştir.

CAPE ise bal arılarının propolislerinin aktif bir bileşenidir ve CAPE'nin antiviral (14), antioksidant (15, 16), antikarsinojenik (17) ve antiinflamatuvar (18) etkileri bilinmektedir. Ayrıca CAPE'nin şimdiki kadar normal hücrelere zararlı bir etkisi tespit edilmemiştir (19). Diğer taraftan lityum'un rat akciğerinde oluşturduğu peribronşial ve intraparakimal lenfosit ve makrofaj infiltrasyonunu (20) ayrıca bleomycin'in akciğerde oluşturduğu pulmoner fibrozisi (21) CAPE'nin azalttığı belirtilmiştir. Yaptığımız literatür taramalarında, gebelikte diazinon'a maruz kalan canlıların yeni doğanlarının akciğerlerinde oluşabilecek değişiklikleri araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda gebelikte diazinon'a maruz kalan ratların yeni doğan yavrularının akciğerlerinde

oluşabilecek değişiklikleri ve bu değişikliklere CAPE'nin etkisini araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hayvan laboratuvarından alınan ağırlıkları 130-200 gr olan 30 adet dişi Wistar albino rat kullanıldı. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (08/11/2006, karar no: 08/16). Dişi ratlar rastgele her grupta 10 rat olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Grup I: kontrol grubu, grup II: Gebeliğin 14-18. günlerinde 25 mg/kg/gün diazinon verilen grup, grup III: Gebeliğin 14-18. günlerinde 25 mg/kg/gün diazinon + 10 µmol /kg/day CAPE verilen grup. Dişi ratların gebe kalmaları için her kafese bir erkek ve bir dişi rat bir gece konuldu. Ertesi gün dişi ratlar alınarak vajinal smear yapıldı ve gebe olanlar çalışmaya dahil edildi (Tablo 1). Ratlar laboratuvar ortamında istedikleri zaman ulaşabilecekleri rat yemi ve çeşme suyu ile beslendiler. Diazinon, mısır yağında çözülerek oral gavaj ile verildi, CAPE ise (Sigma Chemical Co., USA) intraperitoneal uygulandı.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan ratlar ve ağırlıkları

	Grup I	Grup II	Grup III
Çalışmada kullanılan toplam rat sayısı	10	10	10
Gebe rat sayısı	5	7	5
Doğum yapan rat sayısı	5	7	5
Yenidoğan yavru sayısı	56	67	52
Yenidoğanların ortalama ağırlıkları gr±SS	6.64±1.0	5.38±0.7	6.36±0.4
Gebe ratların ortalama kilo alımları gr ± SS	91.60±16.8	61.00±19.3	87.40±21.1

P<0,05: yenidoğanların ortalama ağırlıklarında ve gebe ratların ortalama kilo alımlarında grup I ile grup III arasında farklılık

Gebe ratlar, gebeliğin 1., 7., 14., ve 20. günlerinde tartıldı. Gebe ratlar gebeliğin 21. ve 22. günlerinde doğum yaptılar. Yavrular herhangi bir anomali veya patoloji olup olmadığını belirlemek için makroskopik olarak incelendi. Yavrular doğduktan 3 gün sonra dekapite edildi. Dekapitasyon için doğum yapan her bir rattan yavru sayısı 5' ten fazla olanlardan 5 yavru, az olanlardan ise yavruların hepsi alındı. Dekapite edilen yavrular diseke edilerek akciğerleri çıkarıldı ve fiksasyon için %10'luk formaldehid içerisine kondu. Sonra sistematik rastgele örnekleme yöntemiyle her gruba ait 7 tane akciğer seçildi ve bu akciğerlere rutin histolojik doku takibi ve parafin

bloklama yapıldı. Hazırlanan parafin bloklardan 6 µm'lik kesitler alınarak hemotoksilen – eozin ile boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirilerek fotoğrafı çekildi. Daha sonra her preparat literatürlerde yayınlanan (20, 22) skorlama metoduna göre, değişikliklerin derecesine yoğunluğuna göre 0-6 arasında (0 -Değişiklik yok, 1- Minimum seviyede, 2- Düşük seviyede, 3- Orta seviyede, 4- Şiddetli seviyede, 5- Yoğun seviyede, 6- Çok yoğun seviyede) belirlendi.

#### İstatistiksel Analiz

Preperatlarda oluşan patolojilerin istatistiksel değerlendirmeleri için 'SPSS 10.0 for windows' paket programı kullanıldı. Genel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek için Kruskal – Wallis varyans analiz testi ve grupların ikiyeşerli karşılaştırılmasında Mann- Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar, ortalama ± Standart sapma (SS) olarak verildi. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi. Gebe ratların kilo alımlarını ve yavruların ortalama ağırlıklarını değerlendirmek için ise One Way Anova testi kullanıldı.

#### Bulgular

Gebe ratlar diazinon verilirken gözlemlendi. Diazinon verilen ratlarda uygulamayı takiben 1-2 dakika yaygın titreme gözlemlendi. Gebelik esnasında kontrol grubu ya da deney grubu ratlarından ölen olmadı. Gebe ratların doğum yapma süreleri arasında kontrol grubu ile deney grupları arasında herhangi bir fark tespit edilmedi. Gebe ratların hepsi gebeliğin 21. ile 22. günlerinde doğum yaptılar. Gebe ratların gebelik süresince aldıkları kilolar değerlendirildiğinde; grup II'deki ratların aldıkları kiloların kontrol grubuna oranla önemli derecede az olduğu tespit edildi. Diazinon ile CAPE'nin birlikte verildiği grup III'teki ratlarının aldıkları kilolar ile kontrol grubu ratların aldıkları kilolar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. Yeni doğan yavruların ağırlıkları alındı ve grup II'deki yavruların ortama ağırlıklarının kontrol grubundaki yavruların ortalama ağırlıklarından önemli derecede düşük olduğu tespit edildi. Ayrıca grup 3'teki yavruların ortalama ağırlığı ile kontrol grubundaki yavruların ağırlıkları arasında önemli fark tespit edilemedi (Tablo 1). Yavrular makroskopik olarak incelendiğinde herhangi bir anomali yada patolojiye rastlanmadı. Daha sonra yavruların akciğerleri diseke edilerek çıkarıldı ve akciğerlerde yer yer kanama odakları gözlemlendi. Seçilen ratlardan elde edilen preparatların histopatolojik olarak ışık mikroskopu ile değerlendirilmesi sonucu grup II ve

grup III' te şu patolojiler tespit edildi: intraparakimal inflamatuvar infiltrasyon, alveolar ve bronşiyolar hemoraji, intraparakimal vasküler konjesyon ve tromboz ve amfizematöz değişiklikler. Akciğer dokusunda oluşan bu değişikliklerin gruplar arası karşılaştırılması tablo 2'de gösterilmiştir. Deney grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, Diazinon'un deney gruplarında önemli seviyede intraparakimal inflamatuvar infiltrasyon, alveolar ve bronşiyolar hemoraji, intraparakimal vasküler konjesyon ve tromboz, ve amfizematöz değişiklikler oluşturduğu gözlemlendi (şekil 1). Diazinon ve CAPE'nin birlikte uygulandığı grup III, sadece Diazinon uygulanan grup II ile karşılaştırıldığında oluşan histopatolojik değişikliklerin grup III' te önemli oranda azaldığı tespit edildi ( $p < 0,05$ ).

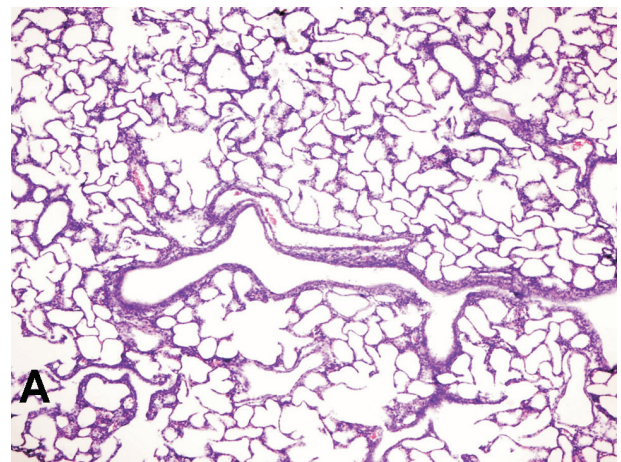
Tablo 2. Akciğer dokusunda oluşan histopatolojik değişiklikler

	Grup I	Grup II	Grup III
intraparakimal inflamatuvar infiltrasyon	0.00±0.00	3.85±0.69 <sup>a</sup>	1.57±1.13 <sup>a,b</sup>
alveolar ve bronşiyolar hemoraji	0.14±0.38	5.57±0.53 <sup>a</sup>	2.42±0.53 <sup>a,b</sup>
intraparakimal vasküler konjesyon ve tromboz	0.00±0.00	5.0±0.57 <sup>a</sup>	2.14±0.37 <sup>a,b</sup>
Amfizematöz değişiklikler	0.00±0.00	4.57±0.78 <sup>a</sup>	2.28±0.48 <sup>a,b</sup>

(<sup>a,b</sup>) parametreler için gruplar arası farklılık  $p < 0,05$

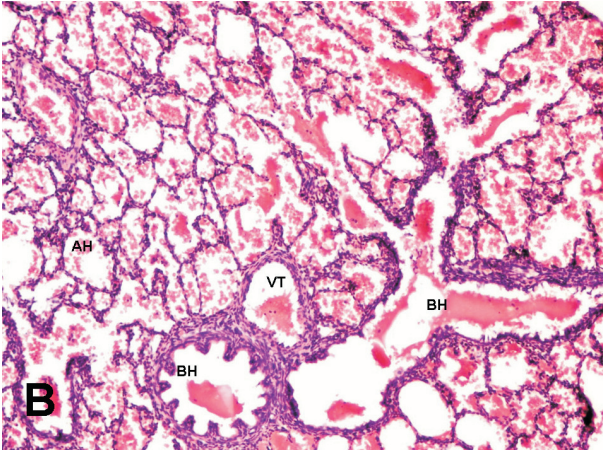
(<sup>a</sup>) Deney grupları ile kontrol grubunun karşılaştırılması

(<sup>b</sup>) Grup 2 ile grup 3'ün karşılaştırılması

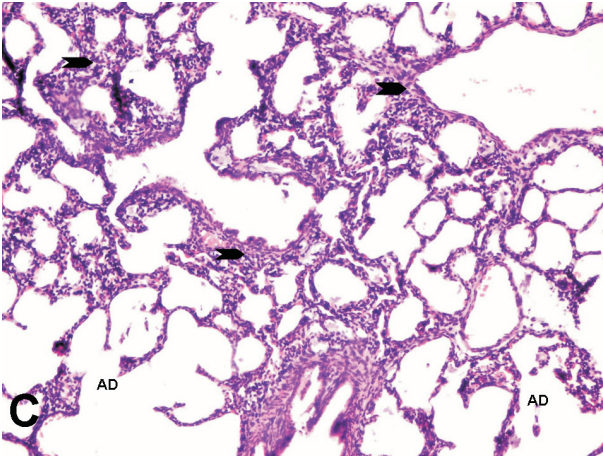


Şekil 1 A. Grup 1, Kontrol grubu normal akciğer dokusu (H&E, x40)

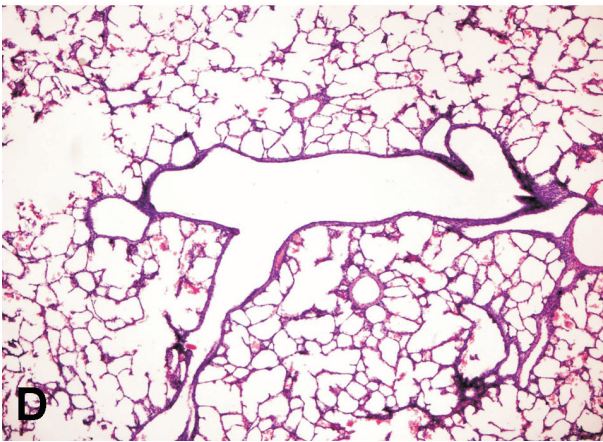




Şekil 1 B. Grup 2, Gebeliğin 14-18. gününde diazinon verilen gruba ait akciğer dokusu (H&E, x40). BH; Bronşiyolar hemoraji, AH; alveolar hemoraji, VT; Vasküler trombozis.



Şekil 1 C. Grup 2, Gebeliğin 14-18. gününde diazinon verilen gruba ait akciğer dokusu (H&E, x40). AD; Amfizematöz değişiklikler, AH; alveolar hemoraji.



Şekil 1 D. Grup 3, Gebeliğin 14-18. gününde diazinon + CAPE verilen gruba ait akciğer dokusu. (H&E, x40). İntraparankimal inflamatuvar infiltrasyon, alveolar ve bronşiyolar hemoraji, intraparankimal vasküler konjesyon ve trombozis, ve amfizematöz değişikliklerde azalmalar gözlenmemiştir.

## Tartışma

Diazinon, sebze ve meyve ağaçlarının, süs bitkilerinin, üzüm asmalarının, fındık ve zeytin ağaçlarının zararlı böceklerine karşı kullanılmaktadır. Diazinon özellikle Isparta bölgesinde elma ağaçlarının zararlı böceklerine karşı en çok kullanılan organofosfatlardan birisidir (23). Dolayısıyla bu bölgede yaşayan yada elma tarımı ile uğraşan gebelerin Diazinon'a maruz kalmaları muhtemeldir. Diazinon'un daha önce yapılan çalışmalarda plasentadan geçtiği tespit edilmiştir (11). Bu nedenle gebelikte bir şekilde diazinon'a maruz kalan gebelerin yenidoğan bebeklerinin de diazinon'dan etkilenmeleri olasıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda da gebelikte, organofosfatlara maruz kalan gebelerin gebelik süresinde azalma ve yenidoğanlarda da düşük doğum ağırlığı tespit edilmiştir (24, 25). Srivasta ve arkadaşları, bir organofosfatlı bileşik olan dimethoate'ı gebeliğin 6-20. günlerinde ratlara uygulamış ve yenidoğan yavrularda yüksek oranda ölüm, düşük doğum ağırlığı ile karaciğer ve beyin dokusunda patolojik ve morfolojik değişiklikler oluştuğunu tespit etmişlerdir (26). Başka bir çalışmada dimethoate ratlara gebeliğin 6-15. günlerinde uygulanmış ve uygulandıktan sonra titreme, güçsüzlük, tükürük salgısında artma, yiyecek tüketiminin azalması ve kilo alımında azalma tespit edilmiştir (27). Chlorpyrifos'un ise gebe ratlarda titreme ve tükürük salgısında artma oluşturduğu gözlenmiştir (28). Bizim çalışmamızda ratların gebelik süresinde, kontrol grubu ile deney grubu arasında fark gözlenmedi. Diazinon uygulandıktan kısa bir süre sonra ratlarda titreme gözlendi fakat tükürük salgısında artma gözlenmedi. Ayrıca, sadece diazinon uygulanan grup II deki ratların kilo alımlarında önemli oranda azalma tespit edildi. Bu durum, diazinon'un maternal toksiteye neden olması, buna bağlı olarak iştah azalması ve kilo kaybı oluşturması ile açıklanabilir. Daha önce yapılan rat çalışmalarında ve bir şekilde organofosfatlara maruz kalan insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda yenidoğanlarda düşük doğum ağırlığı tespit edilmiştir (11, 25). Çalışmamızda da benzer şekilde yavrularda düşük doğum ağırlığı gözlendi, ancak diazinon ve CAPE'nin birlikte verildiği grup III'teki yavruların ağırlıkları ile kontrol grubu yavrularının ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Buna göre, diazinonun ratlarda oluşturduğu zararlı etkiyi CAPE'nin azalttığı söylenebilir. Düşük doğum ağırlığının nedeni, diazinon'un plasentadan geçerek fetal toksiteye neden olması olarak düşünülebilir.

Tian ve ark. yüksek doz chlorpyrifos uguladıkları ratlarda, yarık damak, thorakal vertebra yokluğu ve kaudal vertebra sayısında azalma tespit etmişlerdir (29). Düşük doz dimethoate maruz kalan ratlarda herhangi bir external, visceral ve iskelet anomalisi gözlenmemiştir (27). Bizim çalışmamızda da düşük doz diazinon yenidoğan ratlarda herhangi bir external anomali yada patoloji oluşturmamıştır. Bu sebeple organofosfatlar uygulanan doza bağlı olarak yenidoğanlarda patoloji yada anomali oluşturmaktadır.

Karaöz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, organofosfatların erişkin rat akciğer dokusunda histopatolojik olarak, peribronşial ve perivasküler alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonları ve bağ dokusunda kalınlaşma oluşturduğu tespit edilmiştir (30). Bu sonuç, organofosfatların akciğer dokusunda histopatolojik değişiklikler oluşturabilecek toksik etkilerinin olduğunu gösterir. Bizim çalışmamızda da yenidoğan rat akciğerlerinde benzer histopatolojik değişikliklere rastlanmıştır.

CAPE'nin iyileştirici etkilerini araştıran daha önceki çalışmalarda, lityum'un rat akciğerinde oluşturduğu peribronşial ve intraparakimal lenfosit ve makrofaj infiltrasyonlarını, ayrıca başka bir çalışmada bleomycin'in oluşturduğu pulmoner fibrosisi CAPE'nin azalttığı tespit edilmiştir (20, 21). CAPE'nin ayrıca böbrek dokusunda oluşan histopatolojik değişiklikleri önemli oranda azalttığı tespit edilmiştir (31, 32).

Sonuç olarak çalışmamızda diazinon'un gebe ratlarda kilo alımında azalma, yenidoğan yavrularında ise düşük doğum ağırlığı ve yenidoğan ratların akciğer dokusunda histopatolojik değişiklikler oluşturduğu ve CAPE'nin ise bu değişiklikleri önemli derecede azalttığı tespit edilmiştir.

#### Kaynaklar

1. Roegge CS, Timofeeva OA, Seidler FJ, Slotkin TA, Levin ED. Developmental diazinon neurotoxicity in rats: Later effects of on emotional response. *Brain Research Bulletin* 2008; 75: 166-72
2. Abdollahi M, Mostafalou S, Pournourmohammadi, Shadnia S. Oxidative stres and cholinesterase inhibition in saliva and plasma of rats following subchronic exposure to malathion. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2004; 137:29-34
3. John S, Kale m, Rathore N, Bhatnagar D. Protective effect of Vitamin E in dimethoate and malathion induced oxidative stres in rat erythrocytes. *J Nutr Biochem* 2001;12: 500-04
4. Carr RL, Richardson JR, Guarisco JA, Kachroo A, Chambers JE, Couch TA et al. Effects of PBC exposure on the toxic impact of organophosphors insectised. *Toxicol Sciences* 2002; 67: 311-21
5. Zenzian RP. Pesticide residue on/in the washed skin and its potential contribution to dermal toxicity. *J Appl Toxicol* 2003; 23: 121-36
6. Muggleton NG, Smith AJ, Scott EA, Wilson SJ, Pearce PC. Along-term study of effects of diazinon on sleep, the electrocorticogram and conitive behaviour in common marmosts. *Psychopharmacol* 2005; 19:455-66
7. Stephan B, Kyle L, Yong X, Cynthia A, Donald E, Earl F, James E. Role of oxidative stres in the mechanism of dieldrins hepatotoxicity. *Ann Clin Lab Sci* 1997; 27:196-208
8. Handy RD, Abd-El Samei HA, Bayomy MFF, Mahran AM, Abdeen AM, El -Elaimy EA. Chronic diazinon exposure: pathologies of spleen, thymus, blood cells and lymph nodes are modulated by dietary protein or lipid in the mouse. *Toxicology* 2001; 172: 13-34
9. Rodrigo L, Hernandez AF, Lopez-Caballero JJ, Gil F, Pla A. *Chem. Biol. Interact* 2001; 137: 123137
10. Joshi SC, Mathur R, Gajra A, Sharma T. In fluence of methyl parathion on reproductive parameters on male rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 2003; 14: 91- 8
11. Whyatt RM, Rauh V, Barr DB, Camann DE, Andrew HF, Garfinkel R et all. Prenatal insecticide exposures and birth weight and 3ength among an Urban Minority Cohort. *Environ Health Persp* 2004; 112: 1125- 32
12. Gökçimen A, Gülle K, Demirin H, Bayram D, Koçak A, Altuntas İ. Effects of diazinon at different doses on rat liver and pancreas tissues. *Pestic Biochem Phys* 2007; 87: 103- 08
13. Kalender S, Ogutcu A, Uzunhisarcıklı M, Açıkgöz F, Durak D, Ulusoy Y, Kalender Y. Diazinon – induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes. *Toxicology* 2005; 211: 197- 206
14. Fesen MR, Pommier Y, Leteurtre E, Hiroguchi S, Yung J, Kohn KW. Inhibition of HIV-1 integrase by flavones, caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and related compounds. *Biochem Pharmacol* 1994; 48: 595- 608
15. Rao C, Desai D, Kaul B, Amin S, Reddy BS. Effect of caffeic acid esters on carcinogen-nduced mutagenicity ond human colon adenocarcinoma cel growth. *Chem Biol Interact* 1992; 84: 277- 90
16. Sud'ina GF, Mirzoeva OK, Pushkareva GA, Korshunova GA, Sumbatyan NV, Varfolomeev SD. Caffeic acid phenethyl ester as a lipoygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS Lett* 1993; 328: 21- 4
17. Chen YJ, Shiao MS, Wang SY. The antioxidant caffeic acid phenethyl ester induces apoptosis associated with selective scavenging of hydrogen peroxide in human

- leukemic HL- 60 cells. *Anticancer Drugs* 2001; 12: 143- 49
18. Michaluart P, Masfererr JL, Carothers AM, Subbaramaiah K, Zweifel BS, Koboldt C, et al. Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester on the activity and expression of cyclooxygenase-2 in human oral epithelial cells and in a rat model of inflammation. *Cancer Res* 1999; 59: 2347- 52
19. İlhan A, Koltuksuz U, Ozen S, Uz E, Çiralik H, Akyol O. The effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on spinal cord ischemia/ reperfusion injury in rabbits. *Eur. J. Cardiothorac. Surg* 1999; 1: 458- 63
20. Şahin O, Sulak O, Yavuz Y, Uz E, Eren İ, Yılmaz HR ve ark. Lithium-induced lung toxicity in rat. The effect of caffeic acid phenethyl ester(CAPE). *Pathology* 2006; 38: 58- 62
21. Özyurt H, Söğüt S, Yıldırım Z, Kart L, Iraz M, Armutcu F ve ark. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on bleomycine-induced lung fibrosis in rats. *Clin Chim Acta* 2004; 339: 65- 75
22. Fidan F, Ünlü M, Sezer M, Şahin Ö, Tokyol C, Esme H. Acute effects of enviromental tobacco smoke and dried dung smoke on lung histopathology in rabbits. *Pathology* 2006; 38: 53- 7
23. Isparta Tarım İl Müdürlüğü 2004 yılına ait yayımlanan meyve zararları ile mücadele raporu. Tasdik eden Onur Çarıkcı 2005
24. Eskenazi B, Harley K, Bradman A, Weltzien E, Jewell NP, Barr DB, et al. Association of in utero organohoshate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect.* 2004; 112:1116- 24
25. Dabrowski S, Hanke W, Polanska K, Makowiec-Dabrowska T, Sobala W. Pesticide exposure and birthweight: an epidemiological study in central Poland. *Int J Occup Med Environ Health* 2003; 16: 31- 40
26. Srivastava MK, Raizada RB. Development effect of technical dimethoate in rats: maternal and fetal toxicity evaluation. *Indian J Exp Biol* 1996; 34: 329- 33
27. Farag TF, Karkour TA, Okazy AE. Developmental toxicity of orally administered technical dimethoate in rats. *Birth Def Res (part B)* 2006; 77: 40- 6
28. Breslin WJ, Liberacki AB, Dittenber DA, Quast JF. Evaluation of the developmental and reproductive toxicity of chlorpyrifos in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1996; (1): 119- 30
29. Tian Y, Ishikawa H, Yamauchi T, Yokoyama K. Teratogenicity and development toxicity of chlorpyrifos maternal exposure during organogenesis in mice. *Repro Toxicol* 2005; 20: 267- 71
30. Karaöz E, Gültekin F, Akdoğan M, Öncü M, Gökçimen A. Protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on lung toxicity induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2002; 54: 97- 108
31. Ögetürk M, Kuş İ, Çolakoğlu N, Zararsız İ, İlhan N, Sarsılmaz M. Caffeic acid phenethyl ester protects kidneys against carbon tetrachloride toxicity in rats. *J Ethnopharmacol* 2005;97: 273- 80
32. Öktem F, Özgüner F, Sulak O, Olgar S, Aktürk O, Yılmaz HR ve ark. Lithium- induced renal toxicity in rats: Protection by a novel antioxidant caffeic acid phenethyl ester. *Mol Cell Biochem* 2005; 277: 109- 15