

Akut Klorprifos-Etil Toksikasyonunda Kafeik Asit Fenetil Esterin Total Sialik Asit, Nitrik Oksit Ve Aminotransferaz Düzeylerine Etkisi

H. Ahmet DEVECİ¹, Gökhan NUR^{1*}, Mehmet Ali KIRPIK², Abdulsamed KÜKÜRT³,
Mahmut KARAPEHLİVAN⁴

¹ Gaziantep Üniversitesi, Islahiye Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Gaziantep

² Kafkas Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Genel Biyoloji A.D., Kars

³ Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya A.D., Kars

⁴ Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D., Kars

(*İletişim yazarı: E-mail: gokhannur@gantep.edu.tr; fax: +90 342 8690313)

Yayın Kodu (Article Code): 9-1A-6

Özet: Bu çalışmada tarım alanında kullanılan klorprifos-etil (CPF)'in farelere akut uygulanmasında kafeik asit fenetil ester CAPE'nin total sialik asit (TSA), nitrik oksit (NO), aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada her biri 25-30 g ağırlığında, 32 adet erkek Mus musculus türü fare rastgele 4 eşit gruba ayrıldı. Kontrol grubuna serum fizyolojik (% 0.9 NaCl) intraperitoneal, CPF grubuna 101 mg/kg klorprifos-etil serum fizyolojik ile seyreltilerek subkutan, CAPE grubuna % 10'luk etil alkolde çözdürülen 10 µmol/kg CAPE intraperitoneal ve CPF+CAPE grubuna ise 101 mg/kg klorprifos-etil serum fizyolojik ile seyreltilerek subkutan ve % 10'luk etil alkolde çözdürülen 10 µmol/kg CAPE, intraperitoneal enjeksiyon ile uygulandı. Deney hayvanlarından 24 saat sonra kan örnekleri intrakardiyak olarak alınıp plazmaları ayrıldı. Elde edilen plazma örneklerinde TSA, NO seviyeleri, AST ve ALT aktiviteleri ölçüldü. Bulgularımıza göre akut uygulanan klorprifos-etilin farelerde TSA, NO düzeylerini, AST ve ALT aktivitelerini arttırdığı tespit edildi. CPF+CAPE verilen grupta meydana gelen artışların kontrol grubuna göre yüksek, CPF grubuna göre daha düşük olduğu belirlendi. Buna göre CAPE'nin klorprifos-etilin neden olduğu karaciğer hasarını engellediği ve oksidatif stresi azaltarak koruyucu etki gösterdiği belirlendi.

Anahtar sözcükler: Klorprifos-etil, Kafeik asit fenetil ester, akut toksisite, total sialik asit, aminotransferazlar.

Abstract: The aim of this study was aimed to investigate the effect of caffeic acid phenethyl ester CAPE on total sialic acid (TSA), nitric oxide (NO), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels in acute administration of chlorpyrifos-ethyl (CPF). In the study, 32 male Mus musculus species mice which are each of weighing 25-30 g were randomly divided into 4 equal groups. The control group was intraperitoneally injected with saline (0.9% NaCl), subcutaneously diluted with 101 mg / kg CPP + CAPE intraperitoneally and 10 mg / kg CAPE dissolved in 10% ethyl alcohol in the CPP group and 101 mg / Kg of chlorprifos-ethyl was administered by intraperitoneal injection of 10 µmol / kg CAPE diluted in subcutaneous and 10% ethyl alcohol by dilution with physiological saline. After 24 hours, blood samples were taken from test animals intracardiacly and the plasmas were separated. TSA, NO levels, AST and ALT activities were measured in the obtained plasma samples. We found that chlorprifos-ethyl rats administered acutely increased TSA, NO levels, AST and ALT activities. In CPF + CAPE group, the increases were higher than control group and lower than CPF group. Accordingly, CAPE has been shown to inhibit liver damage caused by chlorprifos-ethyl and to have a protective effect by reducing oxidative stress.

Key words: Chlorpyrifos-ethyl, Caffeic acid phenethyl ester, acute toxicity, total sialic acid, aminotransferases.

Giriş

Günümüzde çevre kirliliğinin yaygın sebeplerden biri olarak pestisitler gösterilmektedir. Organofosfatlı pestisitler, tarım ürünlerine zarar veren böceklerin ve hastalık etkeni çeşitli vektörlerin kontrolünde kullanılan pestisitlerdir (Abdollohi et al., 2004; Deveci et al., 2015). Klorprifos-etil (CPF) [O,O'-diethyl O-(3,5,6-trichloro-2-pyridyl) phosphorothioate]; tarım, orman ve bahçe zararlılarına karşı yaygın bir şekilde kullanılan organofosfatlı bir pestisittir (Hunter et al., 1999; Deveci et al., 2015).

Yapılan deneysel çalışmalarda, akut ve kronik pestisit uygulamaları sonucu ortaya çıkan toksik etkilerin (hepatotoksisite, nörotoksisite, immünotoksisite, embriyotoksisite, genetik toksisite gibi) patogenezinde oksidatif doku hasarının rol oynadığı ileri sürülmektedir (Stephen et al., 1997; Gökalp et al., 2003; Mitra et al., 2009; Alp et al., 2012; Kaya et al., 2014). CPF, hücrelerde oksidatif stresi tetikleyerek serbest radikal üretiminde artışa neden olmakta ve hücreler üzerinde çeşitli etkiler oluşturmaktadır. CPF'nin bu etkiler sonucunda normal hücresel gelişimi ve farklılaşmayı bozabileceği bildirilmektedir (Bebe ve Panemangalore, 2003).

Karaciğer; kimyasal etkenler, çeşitli toksinler ve ilaçlarla sürekli karşılaşan ve onları detoksifiye eden bir organdır. Bu süreçte etkin bir rejenerasyon ve onarımla cevaplanmazsa normal karaciğer yapısı bozulur (Cnubben et al., 2001). Karaciğerde meydana gelen morfolojik değişiklikler organizmadaki metabolik olayları etkilemektedir. Hücre zarının geçirgenliğinin değişmesi veya hücrenin parçalanması sonucu bazı karaciğer enzimlerinin kana salınması nedeni ile transaminazlar (AST-aspartat aminotransaminaz, ALT-alanin aminotransaminaz), alkalen fosfataz, laktat dehidrojenaz gibi hücresel enzimlerin serumdaki aktiviteleri artmaktadır (Çömelekoğlu ve Mazmancı, 2000). CPF tarafından oluşturulan karaciğer hasarında serum AST ve ALT düzeylerinin arttığı birkaç çalışmada gösterilmiştir (El-Banna et al., 2009; Khalifa et al., 2011; Mansour ve Mossa, 2010).

Canlıda biyolojik fonksiyonlarda önemli göreve sahip olan sialik asit, nöraminik asitten N-asetilizasyon yoluyla türeyen bir bileşiktir (Varki, 1992). İnflamatuvar reaksiyonlarda akut faz proteinlerine bağlı olarak bulunan sialik asit, akut faz reaktanı olarak görev yapmaktadır (Lindberg,

1991). Sialik asitlerin, hücresel aktarım, embriyogenez, organ gelişimi, bağışıklık sistemi düzenlemeleri, lökodiaposis, neoplastik hücrelerin metastazı ve membran reseptör fonksiyonlarının gerçekleştirilmesi gibi birçok önemli fizyolojik ve patolojik fonksiyonları vardır (Karapehlivan et al., 2014). Nitrik oksit (NO), fizyolojik ve patofizyolojik olaylarda vazoregülasyon ve hücresel toksisiteyi gösteren önemli biyodüzenleyici bir moleküldür (Kuyumcu et al., 2004).

Bu çalışmada tarım alanında yaygın bir şekilde kullanılan ve canlılar üzerinde oldukça toksik etkili olan klorprifos-etil'in farelere akut uygulanmasında, kafeik asit fenetil esterinin TSA, NO, AST ve ALT düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışma materyalini 8-10 haftalık toplam 32 adet (25-30 g) erkek Mus musculus türü fare oluşturdu. Fareler Kontrol (K), klorprifos-etil (CPF), kafeik asit fenetil ester (CAPE) ve klorprifos-etil+kafeik asit fenetil ester (CPF+CAPE) grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. 10 gün süre ile adaptasyonları sağlanan tüm gruplara yem ve içme suyu ad libitum verildi. K grubuna serum fizyolojik (% 0.9 NaCl) intraperitoneal, CPF grubuna 101 mg/kg (Mitra et al., 2009) klorprifos-etil serum fizyolojik ile seyreltilerek subkutan, CAPE grubuna % 10'luk etil alkolde çözödürölen 10 µmol/kg CAPE intraperitoneal ve CPF+CAPE grubuna ise 101 mg/kg klorprifos-etil serum fizyolojik ile seyreltilerek subkutan ve % 10'luk etil alkolde çözödürölen 10 µmol/kg CAPE intraperitoneal enjeksiyon uygulandı. Deney hayvanlarından 24 saat sonra kan örnekleri intrakardiyak olarak alındı. Kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve elde edilen plazma örnekleri analiz edilinceye kadar -20 °C'de saklandı.

Elde edilen plazma örneklerinde TSA analizi Sydow (Sydow, 1985)'un metoduna göre, NO analizi Miranda ve ark., (Miranda et al., 2001)'larının bildirdiği metoda göre spektrofotometre (PowerWave XS, BioTek, USA) kullanılarak kolorimetrik olarak, AST ve ALT aktivite analizleri ise otoanalizör (HumaStar 600 Germany) kullanılarak ölçöldü. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri istatistik paket

programı (version 20.0 of SPSS for Windows) kullanılarak yapıldı. Araştırılan parametre düzeylerinin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediğini saptamak için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve çoklu karşılaştırma (post hoc) analiz testlerinden Tukey testi kullanıldı. Gruplar arası negatif (-) ya da pozitif (+) ilişkinin araştırılması için korelasyon analizi yapıldı. Sonuçlar; ortalama± standart sapma ($X \pm SD$) olarak verildi.

Bulgular

Çalışmamızda kontrol grubuna göre, CPF ve CPF+CAPE gruplarında plazma TSA düzeylerinde ($p < 0.01$), NO, AST ve ALT düzeylerinde ($p < 0.001$) anlamlı derecede artış olduğu tespit edildi. Çalışmada elde edilen TSA, NO, AST ve ALT düzeyleri ve bunların istatistiksel analizleri Tablo.1’de verilmiştir.

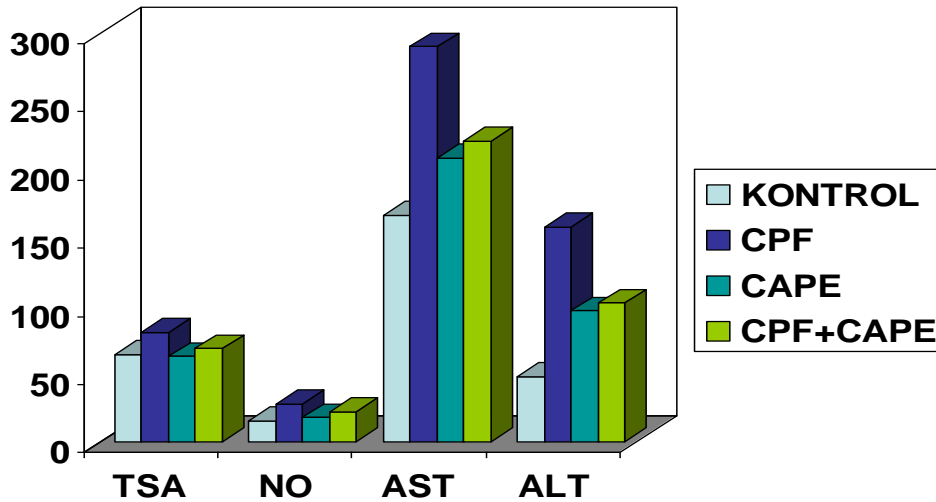
Tablo.1. Gruplara ait TSA, NO, AST ve ALT düzeyleri ve istatistiksel farkları

PARAMETRE	GRUPLAR				P<
	K	CPF	CAPE	CPF+CAPE	
TSA (mg/dl)	63,71±5,82 ^b	79,84±6,79 ^a	62,12±5,11 ^b	68,19±6,14 ^b	*
NO (µmol/L)	15,32±1,61 ^c	27,71±2,59 ^a	17,31±2,52 ^c	21,84±2,37 ^b	**
AST (U/L)	165,56±17,69 ^c	289,34±31,04 ^a	207,63±24,68 ^b	219,85±23,94 ^b	**
ALT (U/L)	47,41±5,79 ^c	157,04±18,34 ^a	95,63±11,70 ^b	101,62±11,47 ^b	**

* $p < 0.01$: İstatistik olarak anlamlı fark ** $p < 0.001$: İstatistik olarak anlamlı fark
a, b, c : Aynı satırda farklı harf taşıyan grup ortalamaları arası fark önemlidir.

Elde edilen veriler yaygın bir şekilde kullanımı yapılan bir insektisit olan klorprifos-etil’in akut olarak uygulandığında oluşturduğu oksidatif stres ve toksisite sonucu TSA, NO, düzeylerini, AST ve ALT aktivitelerini arttırdığı tespit edildi. Buna karşı koruyucu etkisinin anlaşılması amacıyla

CAPE kullanılmış ve CAPE’nin serum enzim aktivitelerini (AST, ALT), TSA ve NO düzeylerini kontrol grubu değerlerine yaklaştırmıştır. Buda CAPE’nin klorprifos-etil toksikasyonuna karşı koruyucu etki yaparak antioksidan sistemi destekleyici bir özellik taşıdığı göstermektedir



Şekil 1. Gruplardaki TSA, NO, AST ve ALT miktarının grafiksel gösterimi.

Tartışma ve Sonuç

Serum enzim aktivitelerindeki değişiklikler araştırılarak memelilerde organ fonksiyonlarını test etmek ve var olan fonksiyonel hasarları belirlemek için klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda bu testler özellikle çevre biyolojisi ve çevresel kirlenmelerinin canlılara etkileri ile ilgilenen araştırmacılar tarafından da çalışmalarında bir veri olarak kullanılmaktadır (Mayer et al., 1992). Genelde kimyasal ve kimyasal olmayan maddeler doku hasarlarına yol açabilmekte ve bu suretle hücre salınımına ve bunun sonucunda da serum enzim konsantrasyonlarında artışa neden olabilmektedirler (Mayer et al., 1992). Organofosfatlı insektisitlerin yaygın bir şekilde kullanımı, insan ve diğer birçok canlıda zehirlenmelere ve hatta ölümlere neden olabilmektedir (Jacobsen et al., 2004). Bunların en önemli etkileri yoğun serbest radikal üretimine neden olarak, başta membran lipidleri olmak üzere metabolizmadaki önemli biyomoleküllerin oksidatif hasarına yol açtığı düşünülmektedir (Dwivedi et al., 1998; Gülcü ve Gürsu, 2003).

Klorprifos, metaboliti olan klorprifos-oksona sitokrom p-450 tarafından dönüştürülmektedir. Bu metabolit asetilkolinesteraza bağlanmakta ve asetilkolinesterazı inhibe ederek toksik etkisini göstermektedir (Eaton et al., 2008; Timchalk et al., 2007). Akut CPF toksisitesi, asetilkolinesteraz inhibisyon mekanizmasının dışında oksidatif stresi de içine alan asetilkolinesteraz inhibisyonuyla bağlantılı olmayan diğer mekanizmaları da içermektedir (Ambali et al., 2011). CPF, lipofilik bir molekül olup, hücrelerden sitoplazma içine girer ve hücre içinde hücre salınımına hasar verir (Uzun et al., 2010). Bu hasar öncelikle reaktif oksijen türlerinin üretimi ile başlar ve lipid, DNA, protein gibi makromoleküllerde hasara neden olur (Ambali et al., 2011). Son yıllarda yapılan çalışmalarda Klorprifos-etile maruz kalınması sonucu artan serbest radikaller sonucu organizmanın çeşitli dokularında artan lipid peroksidasyonuna dikkat çekilmektedir (Gültekin et al., 2001; Oncü et al., 2002).

Insektisit kullanımı sonucu yapılan bir çalışmada; sipermetrin ve propetamfos uygulanan farelerde serum kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile AST, ALT, alkalın fosfat (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) aktivitelerinde yükselme olduğu bildirilmiştir (Kanbur et al., 2015). Pestisit olarak diazinon uygulanan ratlarda oluşan toksikasyona karşı kafeik asit fenetil ester (CAPE), elajik asit, sulforafan ve kurkumin'in koruyucu

etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; diazinon sonucu oluşan toksikasyonun biyokimyasal ve histopatolojik olarak bu koruyucu maddelerle azalabileceği tespit edilmiştir (Alp et al., 2011a). Malathion uygulanan ratlarda, malathionun karaciğer dokusunda MDA ve NO düzeyini önemli derecede ($p<0.05$) arttırdığı, akciğer, karaciğer ve böbrek dokularında redükte GSH düzeylerini azalttığı, buna karşı CAPE ve elajik asidin MDA ve NO seviyesini azalttığı ve redükte GSH düzeyini artırarak oksidatif stres ve doku hasarına karşı koruyucu amaçla kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Alp et al., 2011b). Deneysel toksite oluşturulan bir çalışmada, tetrametrin'in GSH miktarında azalmaya karşı MDA ve TSA düzeylerinde ise anlamlı bir artışa neden olduğu belirtilmiştir (Nur et al., 2016). Yaptığımız çalışmada diğer çalışmalardaki sonuçlara paralel olarak kullanılan insektisit olan klorprifos-etil'in oluşturduğu oksidatif hasar sonucu TSA, NO, AST ve ALT düzeylerinde diğer gruplara göre anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0.01$ ve $p<0.001$). buna karşı CAPE'nin ise TSA, NO, AST ve ALT miktarlarını düşürerek koruyucu etki yaptığı anlaşıldı.

Karaciğerde karbon tetraklorür (CCl_4) ile oluşturulan intoksikasyonda AST, ALT, MDA düzeylerinin anlamlı olarak arttığı ($p<0.05$), antioksidan enzim seviyelerinde azalma olduğu, buna karşı N-Asetil sistein (NAS) uygulamasıyla AST, ALT ve MDA düzeylerinde azalma, antioksidan enzim seviyelerinde ise artış olduğu bildirilmiştir (Akşit et al., 2015). Lambda-cyhalothrin uygulanan ratların kan serumlarında ALT, AST, LDH enzim aktiviteleri ile albumin, bilirubin, üre ve kreatin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla arttığını ve toksik etki yaptığını bildirmişlerdir (Mazmancı et al., 2008). L-arjinin uygulanan tavşanlarda karaciğer ve böbrek dokularında NO ve MDA düzeylerinde istatistiki bir artış gözlenmezken, beyin dokusunda istatistiki önemde NO ve MDA seviyelerinde artış bildirilmiştir (Atakişi et al., 2009). Yine fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, metemizol sodyum muamelesi sonucu serum üre, kreatin düzeyleri ile ALT, AST, ALP enzim aktiviteleri ile karaciğer ve böbrek dokusunda MDA miktarının önemli derecede arttığı ($p<0.05$) tespit edilmiştir (Yapar et al., 2007).

Pestisitlerin neden olduğu oksidatif stres sonucu en çok etkilenen sistem antioksidan sistemdir.

Antioksidanlar hem doğrudan hem de dolaylı olarak ilaçların, karsinojenlerin, ksenobiyotiklerin ve toksik radikal reaksiyonların istenmeyen etkilerine karşı hücreleri koruyan maddelerdir. Antioksidanlar, serbest radikal türlerini toplayarak veya peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek lipid peroksidasyonunu inhibe ederler (Bangchi et al., 1995; Cheeseman ve Slater, 1993). Yapılan bir çalışmada CPF ile oluşturulan intoksikasyonda serum PON1 aktivitesi ve TAS düzeyleri azalırken, OSİ ve TOS düzeylerinin arttığı tespit edildi. CAPE'nin ise, CPF'nin neden olduğu oksidatif stresi azaltarak koruyucu etki gösterdiği belirlendi (Deveci et al., 2015).

Yaygın bir kullanım alanına sahip klorprifos-etil'in; oluşan oksidatif stresle farelerde plazma TSA, NO, AST ve ALT düzeylerini arttırdığı buna karşı CAPE'nin bu değerleri düşürdüğü; önemli bir antioksidan molekül olan CAPE'nin klorprifos-etil gibi organofosfatlı pestisitlerin neden olduğu oksidatif streste organizmanın antioksidan sistemi üzerine koruyucu etkisinin olabileceği; tarımla uğraşan kişilerde CAPE ve diğer antioksidan moleküllerin önceden alınmasının karşılaşılabilecek zehirlenme olaylarında koruyucu etkisinin olabileceği anlaşıldı.

Kaynaklar

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

Akşit H, Akşit D, Bildik A, Kara H, Yavuz Ö, Seyrek K 2015. Deneysel karaciğer intoksikasyonunda N-asetil sistein'in glutatyon metabolizması ve lipid peroksidasyonuna etkileri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 62, 1-5.

Alp H, Aytekin I, Esen H, Basaralı K, Kul S 2011a. Effects of caffeic acid phenethyl ester, ellagic acid, sulforaphane and curcumin on diazinon induced damage to the lungs, liver and kidneys in an acute toxicity rat model. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 17(6): 927-933.

Alp H, Aytekin I, Atakişi O, Ogün M 2011b. Ratlarda akut malathion toksisitesinin neden olduğu oksidatif stres üzerine kafeik asit fenetil

ester ve elajik asit'in etkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 6(2): 117-124.

Alp H, Sak ME, Evsen MS, Fırat U, Evliyaoglu O, Penbegül N, Sancaktutar AA, Söylemez H, Tuzcu M 2012. Effects of malathion in fetal kidney tissues in pregnant rats: teratogenic effects induced by different doses. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 18 (2): 221-226.

Ambali FS, Ayo JO, Esievo KAN Ojo SA (2011). Hemotoxicity Induced by Chronic Chlorpyrifos Exposure in Wistar Rats: Mitigating Effect of Vitamin C. *Vet Med Int*, Article ID 945439, DOI: 10.4061/2011/945439.

Atakişi O, Atakişi E, Atabay T, Uzun M 2009. L-Arjinin ve N-Nitro-L-Arjinin Metil Esteri Uygulamasının Beyin, Karaciğer, Böbrek Dokusu Nitrik Oksit ve Malondialdehit Düzeylerine Etkisi. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 15(1): 71-75.

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

Bebe FN, Panemangalore M 2003. Exposure to low doses of endosulfan and chlorpyrifos modifies endogenous antioxidants in tissues of rats. *J Environ Sci Health B*, 38(3): 349-363.

Cheeseman KH, Slater TF (1993). An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*, 49: 479-480.

Cnubben NHP, Rietjens IMCM, Wortelboer H, Van Zanden J, Van Bladeren PJ (2001). The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 10: 141-152.

Çömelekoğlu Ü, Mazmancı B 2000. Pestisidlerin kronik etkisine maruz kalan tarım işçilerinde karaciğer fonksiyonlarının incelenmesi. *Turk J Biol*, 24: 461–466.

Deveci HA, Karapehlivan M, Kaya I, Kükürt A, Alpay M 2015. Akut klorprifos-etil zehirlenmesine

karşı kafeik asit fenetil ester'in koruyucu etkisi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 62: 255-260.

Dwivedi PD, Mukul D, Khanna SK (1998). Role of cytochrome p-450 in quinalphos toxicity: Effect on hepatic and brain antioxidant enzymes in rats. *Food and Chem Toxicol.*, 36: 437-444.

Eaton DL, Daroff RB, Autrup H, Bridges J, Buffler P, Costa LG, Coyle J, McKhann G, Mobley WC, Nadel L, Neubert D, Schulte-Hermann R, Spencer PS 2008. Review of the toxicology of chlorpyrifos with an emphasis on human exposure and neurodevelopment. *Crit Rev in Toxicol*, 38(2): 1-125.

El-Banna SG, Attia AM, Hafez AM, El-Kazaz SM 2009. Effect of garlic consumption on blood lipid and oxidant/antioxidant parameters in rat males exposed to chlorpyrifos. *Slovak J Anim Sci*, 42 (3):111-117.

Gökalp O, Mollaoglu H, Yılmaz HR, Altuntas D (2003). Organofosfat insektisit fenthion'un rat amilaz ve lipaz enzimleri üzerine etkisi: Vitamin E ve C'nin rolü. *Süleyman Demirel Üniv Tıp Fak. Derg.*, 10(2): 21-23.

Gültekin F, Oztürk M, Akdoğan M (2000). The effect of organophosphate insecticide chlorpyrifos-ethyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes (in vitro). *Arch Toxicol.*, 74: 533-538.

Gülcü F, Gürsu MF (2003). Paraoksonaz ve aril esteraz aktivite ölçümlerinin standardizasyonu. *Turk J Biochem*, 28: 45-49.

Hunter DL, Lassiter TL, Padilla S 1999. Gestational exposure to chlorpyrifos: Comparative distribution of trichloropyridinol in the fetus and dam. *Toxicol Appl Pharmacol*, 158(1): 16-23.

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

Kanbur M, Eraslan G, İnce S, Altıntaş L, Liman BC, Bayram LÇ 2015. The effects of propetamphos, cypermethrin and propetamphos-

cypermethrin combination on some biochemical and histopathological parameters in mice. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 21(2): 187-194.

Karapehlivan M, Ogun M, Kaya I, Ozen H, Deveci HA, Karaman, M 2014. Protective effect of omega-3 fatty acid against mercury chloride intoxication in mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28(1): 94-99.

Kaya İ, Yılmaz M, Koç E, Deveci HA, Ersan Y, Karapehlivan M 2014. Tebukonazol (Fungisit) Uygulanan *Cyprinus Carpio* (L. 1758)'Da Serum Total Antioksidan, Oksidan ve Sialik Asit Düzeylerinin İncelenmesi. *Journal of Fisheries Sciences*, 8(3): 214-219.

Khalifa FK, Khalil FA, Barakat HA, Hassan MM 2011. Protective role of wheat germ and grape seed oils in chlorpyrifos-induced oxidative stress, biochemical and histological alterations in liver of rats. *Aust J Basic Appl Sci.*, 5(10): 54-66.

Kuyumcu A, Düzgün AP, Özmen MM, Besler HT 2004. Travma ve enfeksiyonda nitrik oksidin rolü. *Ulus Travma Derg*, 10(3): 149-159.

Lindberg G, Rastam L, Gullberg B 1991. Serum sialic acid concentration and smoking: a population based study. *BMJ*, 303: 1306-1307.

Mitra NK, Nadarajah VD, Siong, HH (2009). Effect of concurrent application of heat, swim stress and repeated dermal application of chlorpyrifos on the hippocampal neurons in mice. *Folia neuropath*, 47(1): 60-68.

Mansour SA, Mossa AH 2010. Oxidative damage, biochemical and histological alterations in rats exposed to chlorpyrifos and the antioxidant role of zinc. *Pestic Biochem Physiol*, 96: 14-23.

Mayer FL, Versteeg DJ, McKee MJ 1992. Physiological and Nonspecific Biomarkers; Biomarkers, Eds. Hugget et al., *Lewis Pub.*, 5-86.

Mazmanlı B, Aşkın A, Tamer L 2008. Sıçanlarda Lambda-cyhalothrin'in akut toksik etkisinin araştırılması. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg*, 1(1).

Miranda KM, Espey MG, Wink DA 2001. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide: Biology and chemistry*, 5(1): 62-71.

Nur G, Deveci HA, Ersan Y, Merhan O, Nazlı M, Nur O 2016. Protective role of caffeic acid phenethyl ester against tetramethrine-induced toxicity in mice. *Medicine Science*, 5(4): 972-978.

Oncü M, Gültekin F, Karaöz E, Altuntaş I, Delibaş N 2002. Klorprifos-etil tarafından oluşturulan oksidatif ha-sarın sıçan karaciğerine etkileri. *T Klin Tıp Bil Derg*, 22: 50-55.

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

Sydow G 1985. A simplified quick method for determination of sialic acid in serum. *Biomed Biochim Acta*, 44: 1721-1723.

Timchalk C, Busby A, Campbell JA, Needham LL, Barr DN 2007. Comparative pharmacokinetics of the organophosphorus insecticide chlorpyrifos and its major metabolites diethylphosphate, diethylthiophosphate and 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in the rat. *Toxicology*, 237: 145-157.

Uzun FG, Demir F, Kalender S, Baş H, Kalender Y 2010. Protective effect of catechin and quercetin on chlorpyrifos-induced lung toxicity in male rats. *Food and Chem Toxicol.*, 48: 1714-1720.

Varki A 1992. Diversity in the sialic acids. *Glycobiology*, 2: 25-40.

Yapar K, Atakişi E, Uzlu E, Atakişi O, Çitil M, Uzun M, Erdoğan HM 2007. Farklı Dozlardaki Metamizol Sodyum'un Farelerde serum enzim aktiviteleri ile karaciğer ve böbrek dokularındaki oksidant seviyeleri üzerine etkileri. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 13(2): 121-125.