

Malathion'un ratların ince bağırsak dokusu üzerine etkisi ve vitamin C ve E'nin koruyucu rolü

Fatma Gökçe UZUN¹, Yavuz ULUSOY², Filiz DEMİR¹, Suna KALENDER³

¹Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü; ²Merkez Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Patoloji Laboratuvarı; ³Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Eğitimi, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 22.04.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 11.06.2010

Özet: Organofosfatlı bir pestisit olan malathion pestleri kontrol etmek için tarımda ve ev uygulamalarında sıklıkla kullanılan bir insektisittir. Bu çalışmada 300–320 g ağırlığındaki erkek Wistar ratlara vitamin C (200 mg/kg) + vitamin E (200 mg/kg), malathion (27 mg/kg) ve vitamin C (200 mg/kg) + vitamin E (200 mg/kg) + malathion (27 mg/kg) 4 hafta süreyle oral gavaj yoluyla verilmiştir. Uygulamadan 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarındaki histopatolojik değişiklikler ışık mikroskobu altında kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Malathion uygulandıktan 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında nekroz, ödem ve hiperemi gibi histopatolojik değişiklikler gözlenirken vitamin C + vitamin E + malathion uygulanan grupta nekroz ve mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. Sonuç olarak düşük doz malathion'un ratların ince bağırsaklarında histopatolojik değişikliklere neden olduğu tespit edilmiştir. Vitamin C ve vitamin E'nin malathion'un ince bağırsakta neden olduğu histopatolojik değişiklikleri önlemediği gözlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Histopatoloji, ince bağırsak, malathion, vitamin C, vitamin E.

Effects of malathion in small intestine tissue of rats and protective role of vitamin C and E

Summary: Malathion is an organophosphate pesticide that is widely used in agricultural and household applications to control pests. In this study, sexually mature male Wistar rats (weighing 300–320 g) were given malathion (27 mg/kg) and/or vitamin C (200 mg/kg) + vitamin E (200 mg/kg) daily via gavage for 4 weeks. At the end of fourth week, histopathological changes in small intestine were investigated using light microscope comparatively with control group. Necrosis, edema and hyperemia were observed in the small intestine tissues of malathion treated group. It was observed that there were necrosis and mononuclear cell infiltration in the small intestine of vitamin C + vitamin E + malathion treated group. As a result, lower doses of malathion caused histopathological changes in the rat small intestine. It was determined that vitamin C and vitamin E have not prevented the histopathological changes caused by malathion in small intestine tissues.

Key words: Histopathology, malathion, small intestine, vitamin C, vitamin E.

Giriş

Organofosfatlı bileşikler tarımda insektisit ve akarisit olarak sıklıkla kullanılan bir pestisit grubudur (27). Organofosfatlı pestisitlerin kalıntıları, toprakta, su organizmalarında, sebzelerde, tohumlarda ve diğer besin ürünlerinde tespit edilmiştir (8, 27). Halk sağlığı ve tarım uygulamalarında organofosfatlı pestisitlerin geniş bir şekilde kullanımı önemli bir sağlık riski oluşturan çevresel kirlenmeye neden olduğundan insanların akut ya da kronik zehirlenmelerine sebep olmaktadır (15). Organofosfatlı insektisitlerin lipofilik özelliğinden dolayı hücre membranı ile etkileşimini kolaylaştırdığı ve pek çok iç organın hücrelerinde fosfolipit tabakasında düzensizliğe neden olduğu bilinmektedir (16). Organofosfatlı bileşiklerin ilk hedefi asetilkolines-

terazdır. Organofosfatlı pestisitler tarafından asetilkolinesterazın inhibisyonu kolinerjik sinapslarda asetilkolinin birikmesine sebep olur. Bu da kolinerjik sendrom olarak adlandırılan muskarinik ve nikotinik reseptörlerin aşırı uyarılmasına neden olur (6). Bununla beraber, organofosfatlı pestisitlerin pseudokolinesterazı inhibe ettiği de bilinmektedir (13, 14, 18). Organofosfatlı pestisitlerin deney hayvanlarında immun sistem (79), üreme sistemi (27, 28), karaciğer (7, 13, 31), böbrek (12), hematolojik sistem (5) ve sinir sistemi (4) gibi pek çok sistem ve organı etkilediği bildirilmiştir. Ayrıca organofosfatlı bileşiklerin ince bağırsakları etkilediği de rapor edilmiştir (3, 19).

Malathion [O,O-dimethyl-S-(1,2-dicarbonyl-hydroxyethyl) phosphorodithioate] pestleri kontrol etmek

için tarım ve ev uygulamalarında sıklıkla kullanılan organofosfatlı bir pestisit. Malathion'un yaygın şekilde kullanımı ve besin ürünlerindeki yüksek miktarı insanlar, hayvanlar ve kuşların bu pestisit yüksek oranda maruz kalmasına neden olabilir (26). Malathion'un hedef dokularda asetikolines-terazı inhibe ettiği bilinmektedir (21, 22). Ayrıca malathion'un biyolojik olarak aktif formu malaokzon yolu ile de toksik etki gösterdiği bilinmektedir. Malathion'un lipitte çözünmediği ve karaciğer ve diğer lipofilik dokularda depolanabildiği bildirilmiştir (15). Yapılan önceki çalışmalarda malathion'un deney hayvanlarında karaciğer (7), testis (27) ve beyin (4) gibi dokular üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu görülmüştür.

Antioksidan vitaminler immün stimülasyonu ve karsinojenlerin metabolik aktivitelerinde değişiklik gibi pek çok biyolojik aktiviteye sahiptirler (29). Vitamin E en önemli lipofilik antioksidandır ve çoğunlukla hücre membranlarında bulunur. Bu nedenle membran stabilitesinin sürdürülmesine yardım eder. Vitamin C hidrofildir ve ekstraselüler sıvılarda sulu ortamda radikalleri yakalayan ve biyomembranları peroksidatif hasardan koruyan en önemli serbest radikal temizleyicisidir. Antioksidan özelliklerine ek olarak vitamin C membranda tokoferil radikallerinden tokoferol rejenerasyonunu da gerçekleştirir. Bu nedenle vitamin C ve vitamin E interaktif etkilere sahiptirler (25). Yapılan önceki çalışmalarda vitamin C ve E'nin pestisitlerin neden olduğu toksisiteye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (27, 28, 30). Bu çalışmanın amacı malathion'un subakut uygulamasının ratların ince bağırsak dokularında meydana getirebileceği histopatolojik değişiklikleri incelemek, bunun yanı sıra malathion'un ince bağırsaklarında sebep olabileceği histopatolojik değişimler üzerine vitamin C ve E kombinasyonunun koruyucu rolünü araştırmaktır.

Materyal ve Metot

Hayvanlar: Bu çalışmada 300-320 g ağırlığında erkek Wistar ratlar kullanıldı. Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM)'nden temin edilen ratlar özel besleme kafesleri içerisinde her kafeste 6 rat olacak şekilde yerleştirildi. Deney hayvanları standart laboratuvar besini ve su ile beslendi. Ratlara $20 \pm 2^\circ\text{C}$ oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık/karanlık fotoperiyodu uygulandı. Ratlar uygulama yapılmadan

10 gün önce karantina altına alındı. Bu çalışma için Bozok Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Kimyasallar: Malathion, Ankara Zırai Mücadele Merkezi'nden temin edildi. Vitamin E (DL- α -tocopherol acetate) Merck'ten (Almanya), vitamin C (L-ascorbic acid) ise Carlo Erba'dan (Milano, İtalya) sağlandı.

Hayvanlara uygulama planı: Ratlar kontrol grubu (n=6) ve uygulama grubu (n=18) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Uygulama grubu da kendi içerisinde üç gruba ayrıldı; malathion uygulanan grup (n=6), vitamin C + vitamin E uygulanan grup (n=6) ve vitamin C + vitamin E + malathion uygulanan grup (n=6). Uygulamalar sabah 09:00-10:00 saatleri arasında aç olmayan ratlara yapıldı. Uygulamanın yapıldığı ilk gün deneyin 0'ıncı günü olarak kabul edildi. Uygulamadan 4 hafta sonra her gruptan 6 rat disekte edilerek patolojik incelemeler için bağırsak örnekleri alındı.

Kontrol grubu: Her bir rata günlük 0.2 ml mısır yağı oral olarak gavaj yoluyla verildi.

Vitamin C + vitamin E uygulanan grup: Her bir rata günlük 200 mg/kg vitamin C (L-ascorbic acid) distile su içerisinde çözülerek oral gavaj yoluyla verildi. Daha sonra aynı hayvanlara 200 mg/kg vitamin E (DL- α -tocopherol acetate) mısır yağı içerisinde çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

Malathion uygulanan grup: Her bir rata günlük 27 mg/kg malathion (1/50 LD₅₀) mısır yağı içerisinde çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

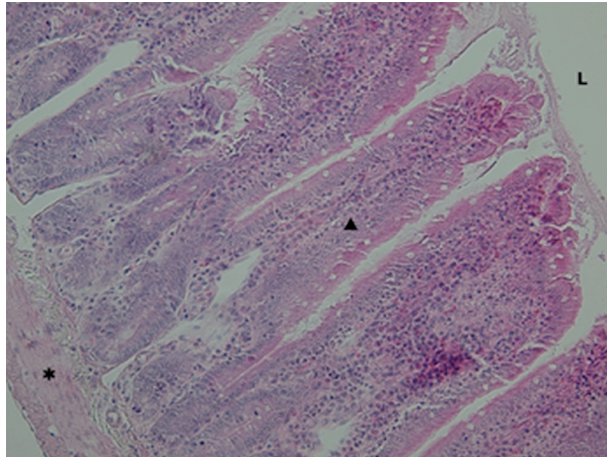
Vitamin C + vitamin E + malathion uygulanan grup: Her bir rata günlük 200 mg/kg vitamin C (L-ascorbic acid) distile su içerisinde çözülerek oral gavaj yoluyla verildi. Yine aynı hayvanlara 200 mg/kg vitamin E (DL- α -tocopherol acetate) mısır yağı içerisinde çözülerek oral gavaj yoluyla verildi. Aynı hayvanlara 27 mg/kg malathion (1/50 LD₅₀) mısır yağı içerisinde çözülerek oral gavaj yoluyla verildi. Ratlara malathion uygulaması vitamin uygulamasından 30 dk sonra yapıldı.

Işık mikroskobu incelemeleri: Deneyin sonunda ratlar disekte edilerek histopatolojik incelemeler için ince bağırsakları alındı. Nötral formalin solüsyonunda 24 saat süreyle tespiti yapıldıktan sonra akan musluk suyu altında yıkandı. Yükselen alkol serilerinden geçirilerek dehidrasyonu yapıldıktan sonra parafin ortamında bloklandı. Parafin bloklar-

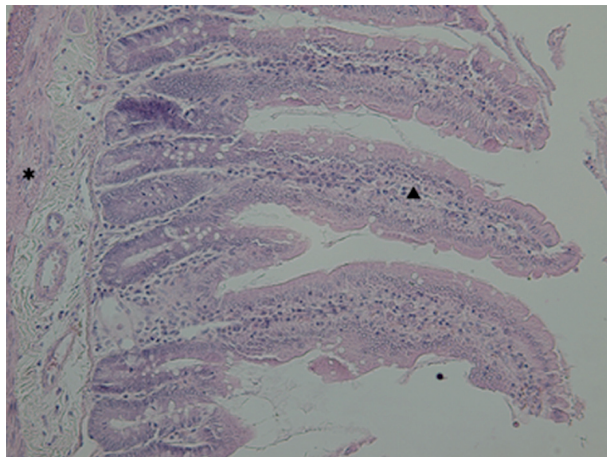
dan mikrotomda (Microm) 5-6 µm kalınlığında ince kesitler alındı ve alınan kesitler ışık mikroskobu incelemeleri için hematoxilen-eosin ile boyandı. Kesitler fotoğraf makinesi ataçmanlı ışık mikroskobunda (Olympus Bx51) incelendi ve fotoğrafları çekildi.

Bulgular

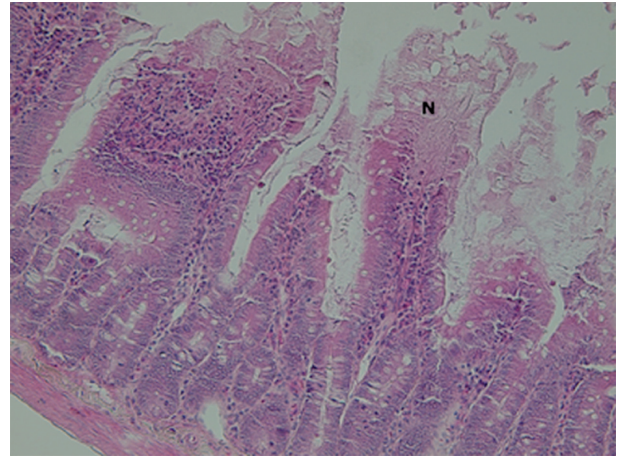
Kontrol grubu ve vitamin C + vitamin E uygulanan gruptaki ratların ince bağırsak dokularının histolojisi normal yapıda gözlemlendi (Şekil 1, Şekil 2). Malathion uygulamasından 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarındaki villuslarda nekroz, ödem, villus atrofisi ve villuslarda dejenerasyon ve hiperemi gözlemlendi (Şekil 3, Şekil 4, Şekil 5, Şekil 6). Vitamin C + vitamin E + malathion uygulanan ratların ince bağırsak dokularında ise nekroz ve mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlendi (Şekil 7, Şekil 8).



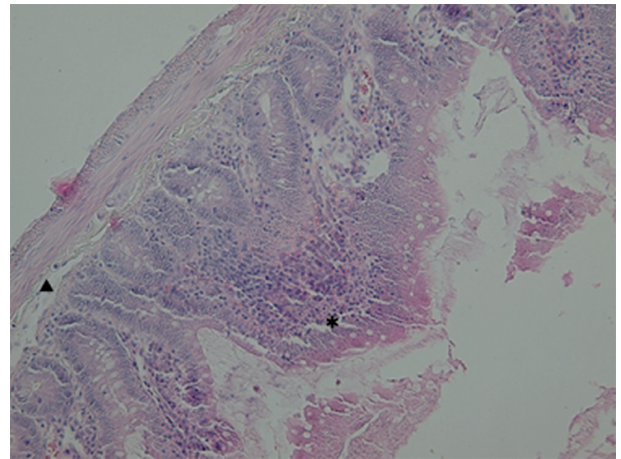
Şekil 1: Kontrol grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı. L: Lümen, ▲: Villus, *: Kas tabakası, HE, ×200.



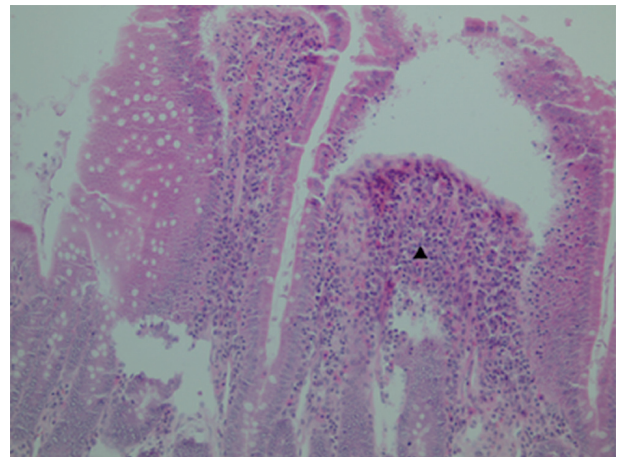
Şekil 2: Vitamin C + E uygulanmış ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı. , ▲: Villus, *: Kas tabakası, HE, ×200.



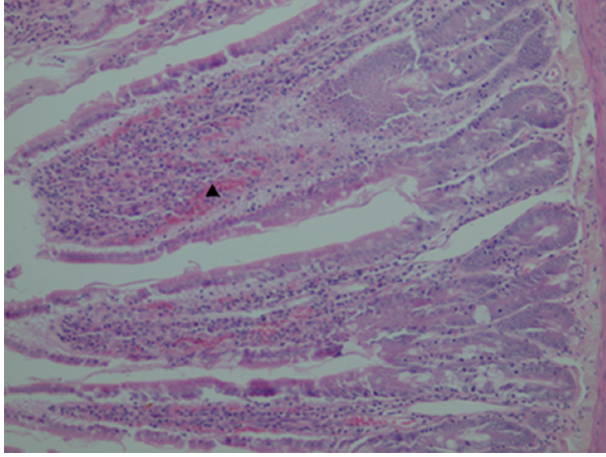
Şekil 3: Malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında nekrotik alanlar (N), HE, ×200.



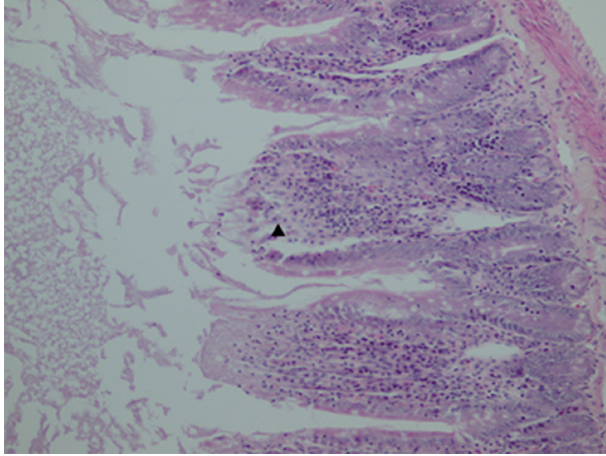
Şekil 4: Malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında villus atrofisi (*) ve ödem (▲), HE, ×200.



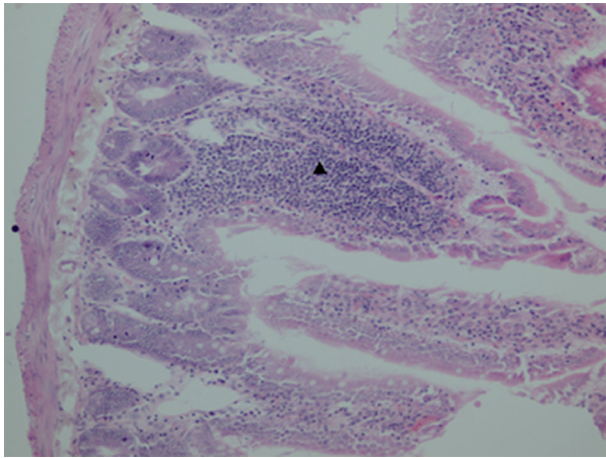
Şekil 5: Malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında hücre infiltrasyonu (▲), HE, ×400.



Şekil 6: Malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında hiperemi (▲), HE, ×200.



Şekil 7: Vitamin C+Vitamin E + malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında nekrotik alanlar (▲), HE, ×200.



Şekil 8: Vitamin C + Vitamin E + malathion muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsaklarında hücre infiltrasyonu (▲), HE, ×200.

Tartışma

Malathion tarım alanlarında, meyvelerde, fındık ağaçlarında, sebzelerde, hayvancılıkta ve hayvan bakım ürünlerinde kullanılan geniş spektrumlu bir insektisit ve akarisit (17). Malathion'un oldukça yaygın olarak kullanımının memeliler, kuşlar ve hedef olmayan omurgasızların maruziyetine neden olduğu bilinmektedir (13, 24, 26). Epidemiyolojik çalışmalar ile malathion'un akut ve kronik maruziyette memeliler için oldukça toksik olduğu gösterilmiştir (15). Malathion'un erkek ratlar için oral LD₅₀ değeri 1350 mg/kg'dır (9).

Yapılan pek çok çalışmada organofosfatlı pestisitlerin deney hayvanlarının çeşitli dokularında histopatolojik değişikliklere neden olduğu görülmüştür (2, 5, 18, 23, 28). Malathion'un ratların karaciğer dokularında çeşitli histopatolojik ve biyokimyasal değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (13, 15, 22). Ratlara oral yoldan uygulanan 27 mg/kg (1/50 LD₅₀) dozundaki malathion'un subakut etkisinde testis dokularında dejenerasyona, sperm miktarı ve sperm motilitesinde azalmaya ve anormal sperm morfolojisinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (27). Pournourmohammadi ve ark. (20) yapmış oldukları bir çalışmada ratlara 5, 10 ve 20 mg/kg dozlarında malathion'u oral yoldan uyguladıklarında 10 ve 20 mg/kg dozlarında uygulama yapılan ratların pankreas dokularında histopatolojik değişiklikler meydana geldiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada da 1/50 LD₅₀ dozunda malathion erkek ratlara 4 hafta süreyle uygulandığında ince bağırsaklarında histopatolojik değişikliklere neden olduğu gözlenmiştir. Deneysel periyot boyunca ratlarda ölüm meydana gelmemiştir.

İyonize radyasyon ile yapılan bir çalışmada ratların ince bağırsak dokularında villuslarda şekil bozuklukları, lamina propria'da ayrılma, villus epitelinde dökülme gibi dejeneratif değişiklikler olduğu rapor edilmiştir (1). Organofosfatlı bir pestisit olan metil parathion uygulanan ratların ince bağırsak dokularında villuslarda dejenerasyon, granülasyon, genişleme ve bazı bölgelerde infiltrasyon olduğu bildirilmiştir (19). Çetin ve ark. (3) yaptıkları bir çalışmada organofosfatlı bir pestisit olan diklorvosun 4 ve 7 haftalık uygulamasından sonra ratların ince bağırsak dokularında villuslarda dejenerasyon şekillendiğini bildirmişlerdir (3). Bu çalışmada 27 mg/kg dozundaki malathion'un 4 haftalık uygulamasının erkek ratların ince bağırsaklarında villus

atrofisi, nekroz, ödem, villuslarda dejenerasyona ve hiperemiye neden olduğu görülmüştür.

Antioksidan vitaminlerin etkili konsantrasyonlarında patolojik durumları inhibe ettiği bilinmektedir (11). Düşük moleküler ağırlıklı bir antioksidan olan vitamin C suda çözünebilir oksijen nitrojen radikallerine karşı hücrel kompartımanları güçlendirir (10). Vitamin E membranları korumak için serbest radikal zincir reaksiyonlarını önleyen, oksijen radikalleri ile reaksiyona giren ana endojen antioksidandır (11). Yapılan çalışmalarda antioksidan vitaminler olan vitamin C ve vitamin E'nin ratların çeşitli dokularında pestisitlerin neden olduğu hasarı azalttığı rapor edilmiştir (13, 19, 27, 28). İyonize radyasyon ile birlikte vitamin C uygulanan ratların ince bağırsak mukozasında radyasyonun neden olduğu mukozal hasarın doza bağlı olarak azaldığı bildirilmiştir (1). Ancak Çetin ve ark. (3) yaptıkları bir çalışmada ratlara diklorvos ile birlikte Vitamin C + vitamin E kombinasyonu uyguladıklarında diklorvosun ince bağırsakta neden olduğu histopatolojik değişiklikleri azaltmadığını rapor etmişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada metil parathion ile vitamin C + vitamin E'nin birlikte uygulanması ratların ince bağırsağında patolojik değişiklere neden olduğu bildirilmiştir (19). Bu çalışmada Vitamin C + vitamin E + malathion uygulanan ratların ince bağırsaklarında uygulamadan 4 hafta sonra nekroz, villus epitelinde dökülme, ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenmiştir.

Sonuç olarak, 1/50 LD50 dozundaki malathion uygulamasından 4 hafta sonra ratların ince bağırsak dokularında histopatolojik değişikliklere neden olmuştur. Vitamin C + vitamin E kombinasyonunun uygulanması ratların ince bağırsaklarında malathion'un neden olduğu hasarı önlemediği gözlenmiştir.

Kaynaklar

1. Akpolat M, Topçu Tarladaçalışır Y, Kanter M, (2008). *İyonizan radyasyonun neden olduğu ince bağırsak hasarına karşı curcumin ve C vitamininin koruyucu etkilerinin incelenmesi*. Tıp Araştırmaları Dergisi. 6, 77 -85.
2. Büyükkuroğlu ME, Cemek M, Tosun M, Yürümez Y, Baş O, Yavuz Y, (2008). *Danrolene may prevent ofganophosphate- induced oxidative stres and muscle injury*. Pestic Biochem Phys. 92, 156-163.
3. Çetin A, Ulusoy Y, Ögütçü A, Uzun FG, Demir F, (2008). *Dichlorvos'un ratların ince bağırsak dokusu üzerine etkisi ve vitamin C ve E'nin koruyucu rolü*. Etlik Vet Mikrobiyol Derg.19, 47-52.
4. Fortunato JJ, Feier G, Vitali AM, Petronilho FC, Dal-Pizzol F, Qevedo J, (2006). *Malathion-induced oxidative stres in rat brain regions*. Neurochem Res. 31, 671-678.
5. Garg UK, Pal AK, Jha GJ, Jadhao SB, (2004). *Haemato-biochemical and immuno-pathophysiological effects of chronic toxicity with synthetic pyrethroid, organophosphate and chlorinated pesticides in broiler chicks*. Int Immunopharmacol. 4, 1709-1722.
6. Giordano G, Sfdhsrinejad Z, Guizzetti M, Vitalone A, Kavanagh TJ, Costa LG, (2007). *Organophosphorus insecticides chlorpyrifos and diazinon and oxidative stres in neuronal cells in a genetic model of glutathione deficiency*. Toxicol Appl Pharmacol. 219, 181-189.
7. Handy RD, Abd-El Samei HA, Bayomy MFF, Mahran AM, Abdeen AM, El-Elaimy EA, (2002). *Chronic diazinon exposure: pathologies of spleen, thymus, blood cells, and lymph nodes are modulated by dietary protein or lipid in the mouse*. Toxicology 172, 13-34.
8. IARC, (1983). *Monograph on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man*. Miscellaneous pesticides. International Agency for Research on Cancer, vol. 30. Lyon France.
9. John S, Kale M, Rathore N, Bhatnagar D, (2001). *Protective effect of vitamin E in dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes*. J Nutr Biochem. 12, 500-504.
10. Jurczuk M, Brzóska MM, Moniuszko-Jakoniuk J, (2007). *Hepatic and renal concentrations of vitamins E and C in lead- and ethanol-exposed rats: An assessment of their involvement in the mechanisms of peroxidative damage*. Food Chem Toxicol. 45, 1478-1486.
11. Kadhodaee M, Khastar H, Faghihi M, Ghaznavi R, Zahmatkesh M, (2005). *Effects of co-supplementation of vitamins E and C on gentamicin-induced nephrotoxicity in rat*. Exp Physiol. 90, 571-576.
12. Kalender S, Kalender Y, Durak D, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Cevrimli BS, Yildirim M, (2007). *Methyl parathion induced nephrotoxicity in male rats and protective role of vitamin C and E*. Pestic Biochem Phys. 88, 213-218.
13. Kalender S, Uzun FG, Durak D, Demir F, Kalender Y, (2010). *Malathion-induced hepatotoxicity in rats: The effects of vitamins C and E*. Food Chem Toxicol. 48, 633-638.
14. Kalender Y, Uzunhisarcikli M, Ogutcu A, Acikgoz F, Kalender S, (2006). *Effects of diazinon pseudocho-linesterase activity and haematological indicates in rats: the protective role of vitamin E*. Environ Toxicol Phar. 22, 46-51.
15. Lasram MM, Annabi AB, El Elj N, Semli S, Kamoun A, El-Fazaa S, Gharbi N, (2009). *Metabolic disorders of acute exposure to Malathion in adult Wistar rats*. J Hazardous Materials 163, 1052-1055.
16. Mahjoubi-Samet A, Fetoui H, Zeghal N, (2008). *Nephrotoxicity induced by dimethoate in adult rats and their suckling pups*. Pesticide Pestic Biochem Phys. 91, 96-103.

17. Masten SJ, Tian M, Upham BL, Trosko JE, (2001). *Effect of selected pesticides and their ozonation by-products on gap junctional intercellular communication using rat liver epithelial cell lines*. *Chemosphere* 44, 457–465.
18. Ogutcu A, Suludere Z, Kalender Y, (2008). *Dichlorvos-induced hepatotoxicity in rats and the protective effects of vitamin C and E*. *Environ Toxicol Phar*. 26, 355–361.
19. Ögütçü A, Ulusoy Y, Kahraman K, Uzunhisarcikli M, Uzun FG, Taştan H, (2007). *Metil parathion'un sıçanların ince bağırsak dokusu üzerine etkisi ve vitamin C ve E'nin koruyucu rolü*. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg*. 18, 21–26.
20. Pournourmohammadi S, Ostad SN, Azizi E, Ghahremani MH, Farzami B, Minaie B, Larijani B, Abdollahi M, (2007). *Induction of insulin resistanse by Malathion: Evidence for disrupted islets cells metabolism and mitochondrial dysfunction*. *Pestic Biochem Phys*. 88, 346–352.
21. Rezg R, Mornagui B, El-Fazaa S, Gharbi N, (2008a). *Caffeic acid attenuates malathion induced metabolic disruption in rat liver; involvement of acetylcholinesterase activity*. *Toxicology* 250, 27–31.
22. Rezg R, Mornagui B, El-Fazaa S, Gharbi N, (2008b). *Biochemical evaluation of hepatic damage in subchronic exposure to malathion in rats: effect on superoxide dismutase and catalase activities using native PAGE*. *C. R. Biologies* 331, 655–662.
23. Sayim, F, (2007). *Dimethoate-induced biochemical and histopathological changes in liver of rats*. *Exp Toxicol Pathol*. 59, 237–243.
24. Sodhi S, Sharma A, Brar APS, Brar RS, (2008). *Effect of a tocoferol and selenium on antioxidant status, lipid peroxidation and hepatopathy induced by malathion in chicks*. *Pestic Biochem Phys*. 90, 82–86.
25. Sulak O, Altuntas I, Karahan N, Yildirim B, Akturk O, Yilmaz HR, Delibas N, (2005). *Nephrotoxicity in rats induced by organophosphate insecticide methidation and ameliorating effects of vitamins E and C*. *Pestic Biochem Phys*. 83, 21–28.
26. Suresh Babu N, Malik JK, Rao GS, Aggarwal M, Ranganathan V, (2006). *Effects of subchronic malathion exposure on the pharmacokinetic disposition of pefloxacin*. *Environ Toxicol Pharmacol*. 22, 167–171.
27. Uzun FG, Kalender S, Durak D, Demir F, Kalender Y, (2009). *Malathion-induced testicular toxicity in male rats and the protective effect of vitamins C and E*. *Food Chem Toxicol*. 47, 1903–1908.
28. Uzunhisarcikli M, Kalender Y, Dirican K, Kalender S, Ogutcu A, Buyukkomurcu F, (2007). *Acute, subacute and subchronic administration of methyl parathion induced testicular damage in male rats and protective role of vitamins C and E*. *Pestic Biochem Phys*. 87, 115–122.
29. Verma RS, Mehta A, Srivastava N, (2007). *In vivo chlorpyrifos induced oxidative stres: attenuation by antioxidant vitamins*. *Pestic Biochem Phys*. 88, 191–196.
30. Yavuz T, Delibas N, Yildirim B, Altuntas I, Candir O, Cora A, Karaman N, Ibrisim E, Kutsal A, (2004). *Vascular wall damage in rats induced by methidathion and ameliorating effect of vitamins E and C*. *Arch Toxicol*. 78, 655–659.
31. Yousef MI, Awad TI, Mohamed EH, (2006). *Deltamethrin-induced oxidative damage and biochemical alterations in rat and its attenuation by vitamin E*. *Toxicology* 227, 240–247.