



Araştırma/Research

Anadolu Tarım Bilim. Derg./Anadolu J Agr Sci, 32 (2017)

ISSN: 1308-8750 (Print) 1308-8769 (Online)

doi: 10.7161/omuanajas.289400



Pestisit klorprifosun rat (wistar albino) karaciğerinde oluşturduğu hasar üzerine kurkuminin antioksidan etkisinin incelenmesi

Sevcan Mercan*, Banu Eren, Nazan Dinç

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Atakum, Samsun

*Sorumlu yazar/corresponding author: sevcant@omu.edu.tr

Geliş/Received 15/10/2016

Kabul/Accepted 04/11/2016

ÖZET

Bu çalışmada dünyada yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu pestisit olan klorprifosun (CPF) ratların (Wistar albino) karaciğerinde oluşturduğu hasarın miktarı ve bu hasarın giderilmesinde antioksidan özelliği bilinen kurkuminin koruyucu rolünün incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, bir kontrol grubu ile sırasıyla sadece CPF, sadece kurkumin ve CPF+kurkumin verilen 3 muamele grubu olmak üzere toplam dört grup oluşturulmuştur. Her bir grupta 12 adet 90 günlük erkek rat kullanılmıştır. 5 mg/kg/gün CPF ve 100 mg/kg/gün kurkumin gavaj yoluyla hayvanlara verilmiştir. 15. ve 30. günlerde gruplardaki 6'şar hayvan kurban edilmiştir. Histolojik takip işlemlerinden sonra ışık mikroskobu ile yapılan değerlendirmede CPF grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında karaciğerde hidropik dejenerasyon, inflamasyon odakları, sinüzoidlerde genişlemeler, hepatositlerde sitoplazmik değişiklikler, glikojen yoğunluğunda farklılıklar gözlenmiştir. CPF ile birlikte kurkumin verilen grupta, CPF grubuna göre daha az oranda histopatolojik değişiklik gözlenmiştir. Elde edilen bulgular kurkuminin, CPF'nin neden olduğu histopatolojik hasarı indirdiğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler:
Histolojik değişiklikler
Karaciğer
Klorprifos
Kurkumin

Investigation of curcumin's antioxidant effect on pesticide chlorpyrifos caused damage in rat (Wistar albino) liver

ABSTRACT

In this study, broad-spectrum pesticide chlorpyrifos (CPF) caused damage on rat (Wistar albino) liver and protective role of curcumin, a well known antioxidant were investigated. For this purpose, 4 groups were created, including a control group with 3 treatment groups; only CPF, only curcumin and CPF + curcumin, respectively. Each group was consisted of 12 male rats. 5 mg/kg/day CPF and 100 mg/kg/day curcumin were given to the animals via gavage. 6 animals in each group were sacrificed in 15th and 30th days. Following histologic examinations, when the CPF group compared with the control group; hydropic degenerations, focal inflammatory cell infiltration, expansion in the sinusoidal, cytoplasmic changes in hepatocytes and glycogen concentration differences were observed by light microscopic evaluations. It was observed that CPF + curcumin-treated group had histological changes than CPF group. The results showed that curcumin has a reduction effects on CPF induced histopathological damage.

Keywords:
Histological changes
Liver
Chlorpyrifos
Curcumin

© OMU ANAJAS 2017

1. Giriş

Pestisitlerin hedef olmayan organizmalar üzerine olan olumsuz etkilerinin varlığı son yıllarda zirai mücadelede kullanımlarının sınırlandırılmasına yönelik çalışmaların artmasına neden olmuştur. Pestisitlerin; suda, toprakta, çeşitli bitki dokularında uzun süre bozulmadan kalabilmeleri tarımsal üretim alanlarında kirliliğe neden olmakta, bitkisel ürünlerden, bunlarla beslenen çiftlik hayvanlarına ve çiftlik hayvanlarından elde edilen et, süt, yumurta gibi ürünlere geçerek insan

sağlığı üzerine olumsuz etkiler gösterebilmektedir. Genel olarak yaygın kullanılan insektisitlerin etkin maddeleri insan ve hayvan sağlığı üzerine herbisitlere göre daha ciddi olumsuz etkilere sahiptir (Kurutaş ve Kılınc, 2003). Özellikle model hayvanların belirli dokuları üzerine olan histopatolojik etkilerinin belirlenmesi bu kimyasalların çiftlik hayvanlarında ve insanlarda meydana getireceği olumsuzlukların irdelenmesi açısından önemli bulunmaktadır.

Klorprifos (CPF), tarım zararlılarıyla mücadelede sıklıkla kullanılan organofosfat insektisitlerdendir.

Organofosfat insektisitler sebze ve meyvelerdeki emici böceklerin kontrolünde yaygın olarak kullanılan kimyasallardır (Nishi ve Hundal, 2013). Bu grup insektisit toksisitesinin başlıca mekanizması asetil kolin esteraz inhibisyonu üzerinedir (Baconi ve ark., 2013; Ventura ve ark., 2016). Asetilkolin esteraz inhibisyonu sonucu sinaptik kavşaklarda nörotransmitter olarak görev yapan asetilkolinin birikimi sonucu post sinaptik hücrelerin aşırı uyarımına neden olarak kolinerjik toksisiteye yol açmaktadır (Türkmen, 2013). CPF'nin asetilkolin esteraz inhibisyonundan başka farklı hücrel ve moleküler mekanizmalar yoluyla normal gelişimi engellediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Gupta ve ark., 2010). Bu etkilerinin yanı sıra son yıllarda yapılan çalışmalar, CPF gibi bazı organofosfatlı insektisitlerin serbest oksijen radikallerinin üretimini artırarak oksidatif doku hasarlarına neden olduğunu ortaya çıkarmıştır (Kurutaş ve Kılınç, 2003; Aly ve ark., 2010; Mansour ve Mossa, 2010; Heikal ve ark., 2012).

Serbest oksijen radikalleri birçok fizyolojik veya patolojik tepkimeler esnasında oluşabilen eşleşmemiş bir elektronu bulunan reaktif moleküllerdir. Eşleşmemiş elektron bu molekülleri oldukça reaktif hale getirir ve protein, lipid ve nükleik asitler gibi önemli molekülleri tahrip edecek tepkimeleri başlatır (Mercan, 2010). Bu serbest oksijen radikallerinin en büyük özelliği ortamda bulunan başka moleküllerle reaksiyona girerek yeni radikaller oluşmasıyla oksidatif hasara neden olmalarıdır (Halliwell, 1994). Radikaller, lipitler, proteinler ve DNA gibi makro moleküllere zarar verici reaksiyonları başlatırlar (Reiter, 1997).

Organizmalarda, serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerini sınırlayan veya ortadan kaldıran güçlü savunma sistemleri bulunmaktadır. Antioksidan sistemler olarak adlandırılan bu sistemler ile serbest oksijen radikalleri arasında bir denge söz konusudur (Gutteridge, 1995). Serbest oksijen radikallerinin oluşum hızı, antioksidan sistemlerin bu radikalleri ortadan kaldırma hızı ile dengede olduğu sürece organizma oluşan radikallerden etkilenmemektedir. Denge bozulup, zararlı bileşiklerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aştığında ya da sistemin savunma gücü azaldığında serbest radikaller zararlı etkilerini göstermeye başlar ve oksidatif hasar ortaya çıkar (Mercan, 2010).

Kurkumin, Zingiberaceae familyasına ait rizomlu bir bitki olan *Curcuma longa* bitkisinin köklerinden elde edilen turmeriğin (zerdeçal) etken maddesidir (Chattopadhyay ve ark., 2004; Akpolat ve ark., 2008). Baharat olarak mutfaklarda, kozmetik sektöründe ve tıpta ilaç olarak kullanılmakta olan kurkumin, antioksidan, anti-inflamatuar, antikarsinojenik ve antikoagulant, antidiyabetik, antifungal gibi çok sayıda biyolojik ve farmakolojik aktivitelere sahiptir (Uslu, 2002; Goel ve ark., 2005; Yousef ve ark., 2010).

Güçlü bir antioksidan olan kurkuminin; böbrek, testis, kalp, beyin dokusu ve karaciğerde oluşan hasarlarda oksidatif stresi ve doku hasarlarını azalttığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Yalnızca

antioksidan ve serbest radikal süpürme özellikleri ile değil süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinin aktivitelerini artırarak koruyucu etki sağladığı bilinmektedir (Thiyagarajan ve Sharma, 2004; Yousef ve ark., 2010; Ghosh ve ark., 2015; Salahshoor ve ark., 2016).

Bu çalışmada zirai mücadele uygulamalarında kullanılan ve hayvanlar üzerinde çeşitli toksik etkilere neden olduğu bilinen CPF ile güçlü bir antioksidan olarak bilinen kurkuminin karaciğerde oluşturduğu histolojik değişikliklerin ışık mikroskobu düzeyinde belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Yöntem

2.1. Materyal

Çalışma, O.M.Ü Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'nun; B.30.2.O.D.M.O.20.09.00-050.04-116 sayılı izniyle başlamıştır. Çalışmada kullanılan Wistar albino ratlar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEHAM)'nden temin edilmiştir. Ratlar plastik kafeslerde 18-22 °C oda sıcaklığında 12 saat aydınlık/karanlık sağlanarak Samsun Yem Fabrikası tarafından üretilen % 20-22 ham protein, % 4-5 ham yağ, % 5-7 düzeyinde ham selüloz içeren pelet sıçan yemi ile beslenmiştir. Aynı jenerasyondan 250-300 gr ağırlığında erkek ratlar kullanılmıştır.

2.2. Yöntem

Çalışmada, kontrol (K), klorprifos (CPF), kurkumin (KUR), klorprifos+kurkumin (CPF+KUR) olmak üzere 4 grup oluşturulmuştur. Her grupta 12 erkek rat (Wistar albino) kullanılmıştır. Ratlara 5 mg/kg/gün klorprifos (Farag ve ark., 2010), 100 mg/kg/gün kurkumin (Madhavi ve ark., 2012) gavaj yoluyla verilmiştir. 15. ve 30. günlerde gruplardaki 6'şar hayvana kardiyak perfüzyon işlemi uygulanmış bu işlem sonrasında karaciğer dokusu çıkarılarak ışık mikroskobu ile inceleme için %10'lük tamponlanmış nötral formalin solüsyonuna konulmuştur. Rutin histolojik takip işlemleri yapıldıktan sonra dokular parafin içerisinde bloklanmıştır. Elde edilen parafin bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alınmıştır. Doku örneklerinin ışık mikroskopik incelemeleri için hematoksilin-eozin (H-E), Periyodik asit-Schiff (PAS) (AFIP, 1992) boyaması yapılmıştır.

3. Bulgular ve Tartışma

Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre kontrol grubuyla (Şekil 1A-1B) kurkumin grubu (Şekil 1C) karşılaştırıldığında belirgin histopatolojik değişikliklerin meydana gelmediği görülmüştür. CPF gruplarında ve CPF+KUR gruplarında karaciğerde hidropik dejenerasyon, inflamasyon odakları, sinüzoidlerde genişlemeler, hepatositlerde sitoplazmik değişiklikler,

Çizelge 1. Çalışma gruplarının rat karaciğeri için histolojik derecelendirmeleri

Belirlenen değişiklikler	Kontrol		CPF		KUR		CPF+KUR	
	15.Gün	30.Gün	15.Gün	30.Gün	15.Gün	30.Gün	15.Gün	30.Gün
Hidropik dejenerasyon	-	-	+++	++++	+	+	++	++
İnflamasyon odakları	-	-	++	+++	-	-	+	++
Sinüzoidlerde genişleme	-	-	++	++	+	+	+	++
Hepatositlerdeki sitoplazmik değişiklikler	-	-	+++	++++	+	+	++	++
Hepatositlerdeki glikojen yoğunluğu	+++	+++	+	+	+++	+++	++	++

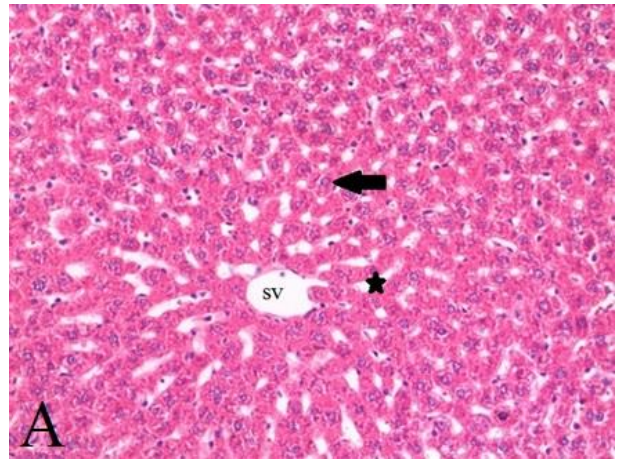
Santral ven ve portal bölge etrafındaki alanlarda (+), Santral ven ile portal bölge etrafındaki ve yakınındaki alanlarda (++)
Santral ven ile portal bölge etrafındaki ve daha uzaktaki alanlarda (+++), Tüm karaciğerde (++++), Hiçbir değişiklik yok (-)

glikojen yoğunluğunda farklılıklar gibi histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir (Çizelge 1). CPF 15. gün grubunda neredeyse tüm karaciğerde hidropik dejenerasyon, sentral ven ve portal alanlarda inflamasyon odakları, yine sentral ven ile birlikte portal alan etrafındaki ve yakınındaki alanlarda sinüzoidlerde genişleme ve hepatositlerde sitoplazmik değişiklikler, glikojen yoğunluğunda azalma gözlenmiştir (Şekil 1D). CPF 30. gün gruplarında tüm karaciğerde hidropik dejenerasyon, tüm karaciğere dağılmış inflamasyon odakları, sentral ven ve portal alan çevresinde sinüzoidlerde genişlemeler, neredeyse tüm hepatositlerde sitoplazmik değişiklikler ve glikojen miktarında azalma gözlenmiştir (Şekil 1E).

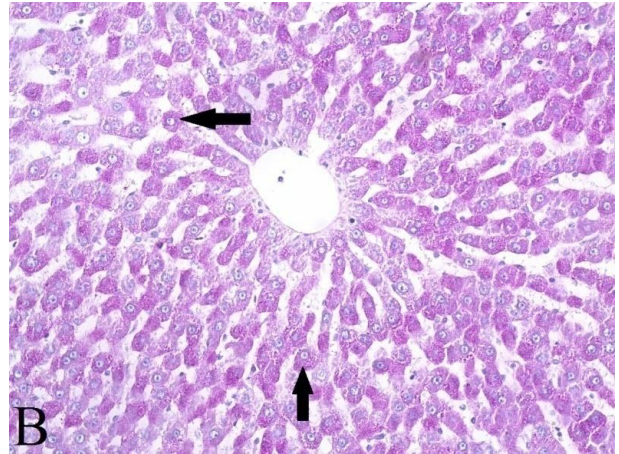
CPF+KUR 15. gün grubunda sentral ven, portal alan çevresi ve yakınındaki alanlarda hidropik dejenerasyon ve hepatositlerde sitoplazmik değişiklikler, sentral ven ile portal alan çevresinde inflamasyon odakları ve sinüzoidlerde genişlemeler ve hepatositlerdeki glikojen miktarında azalma gözlenmiştir (Şekil 1F). CPF+KUR 30. gün grubunda sentral ven ve portal alan çevresinde hidropik dejenerasyon, inflamasyon odakları, sinüzoidlerde genişlemeler, hepatositlerde sitoplazmik değişiklikler ve glikojen miktarında azalma belirlenmiştir (Şekil 1G-1H).

CPF+KUR gruplarında histopatolojik değişiklikler belirlenmiş fakat CPF gruplara göre daha az şiddette gözlenmiştir (Çizelge 1). Kurkumin CPF'nin etkilerine karşı koruyuculuk sağlamış CPF'nin sebep olduğu histolojik değişiklikleri indirmişdir. CPF verilen gruplardan 15. gün ve 30. gün grupları arasında yapılan değerlendirmede ilaç uygulamasının devam etmesiyle hasarın derecesinin arttığı gözlenmiştir. Değerlendirme yarı kantitatif olarak her bir gruptaki değişikliklerin modu alınarak yapılmıştır.

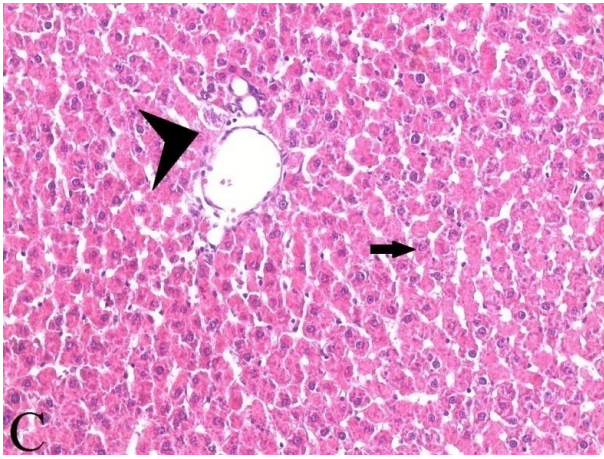
Serbest oksijen radikalleri aracılığıyla gelişen hücre hasarında membran lipid peroksidasyonu, DNA parçalanması, proteinlerin çapraz bağlanması olmak üzere üç reaksiyon rol oynamaktadır (Karahana ve ark., 2006). Hücre, fizyolojik stresler ve patolojik uyarılarla karşılaştığında duruma adapte olabilmekte ve hücresel homeostazı koruyarak canlılığını devam ettirebilmektedir.



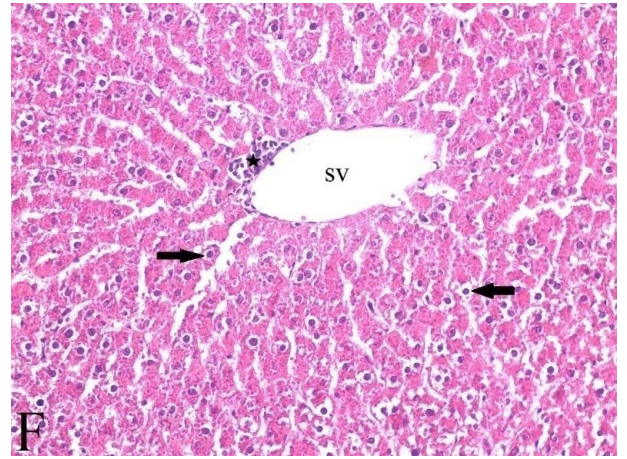
Şekil 1A. Kontrol grubunda karaciğerin histolojik görüntüsü. Sentral ven (sv), hepatosit (→), sinüzoid (*), H-E X200



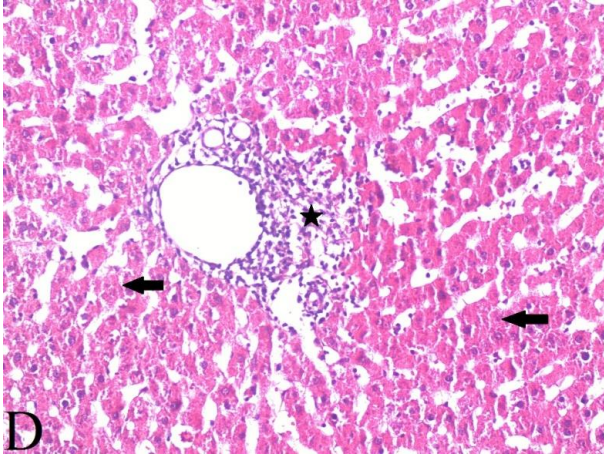
Şekil 1B. Kontrol grubunda karaciğerde hepatositlerdeki glikojen taneciklerinin görünümü (→), PAS X200



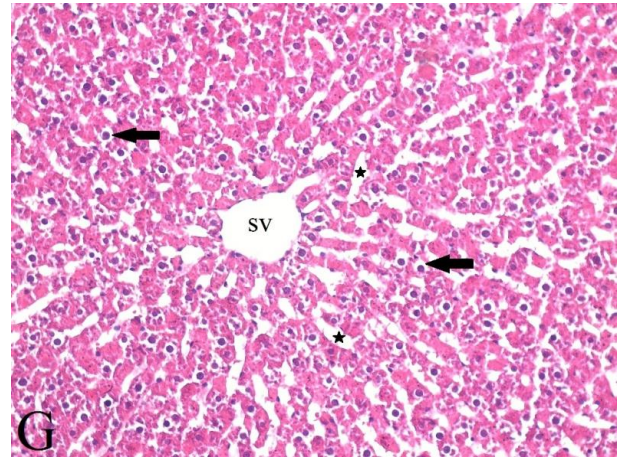
Şekil 1C . KUR 15. gün grubunda karaciğerin histolojik görünümü. Hepatositler (→), portal alan (>), H-E X200



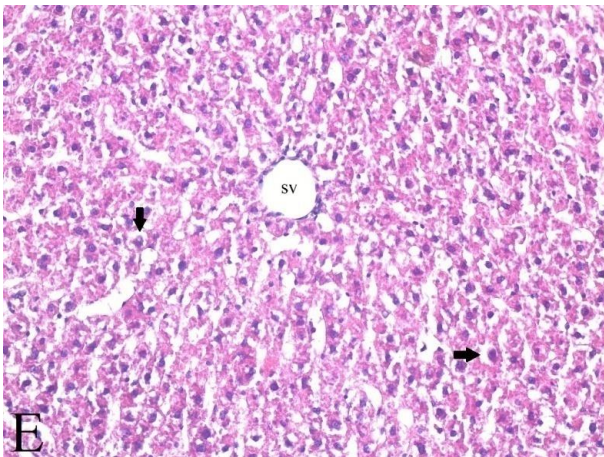
Şekil 1F. CPF+KUR 15.gün grubunda karaciğerin histolojik görünümü. Hepatositlerde hidropik dejenerasyon (→), sentral ven çevresinde infiltrate hücre topluluğu (*), H-E X200



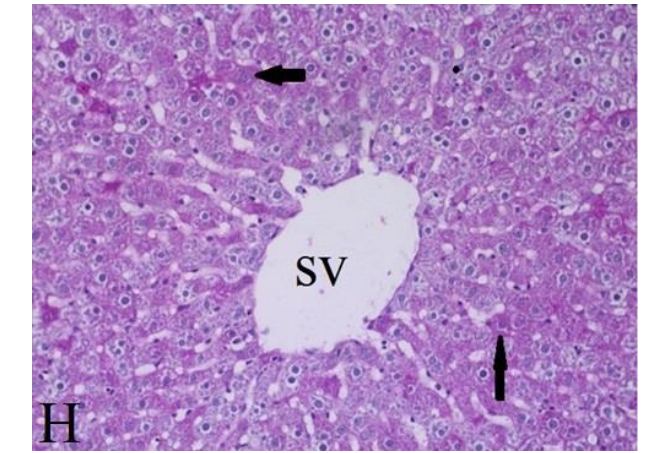
Şekil 1D. CPF 15. gün grubunda karaciğerin histolojik görünümü. Portal alanda inflamasyon odakları (*), hepatositlerin ışınal dizilimlerinde değişiklikler (→), dejenere olmuş hücreler, sitoplazma ve çekirdek durumları, H-E X200



Şekil 1G. CPF+KUR 30.gün grubunda karaciğerin histolojik görünümü. Hepatositlerde hidropik dejenerasyon (→), sentral ven (sv), sinüzoid (*), H-E X200



Şekil 1E. CPF 30. gün grubunda karaciğerin histolojik görünümü. Hepatositlerdeki yoğun hidropik dejenerasyon (→), sentral ven (sv), H-E X200



Şekil 1H. CPF+KUR 30.gün grubunda karaciğerde hepatositlerdeki glikojen dağılımı (→), sentral ven (sv), PAS X200

Eğer hücre adaptasyon yeteneğinin üzerinde bir strese maruz kalırsa geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz olarak zedelenebilir, hatta ölebilmektedir (Kumar ve ark., 1999).

Hücre membranında enerji bağımlı sodyum pompaları ATP üretimindeki azalmaya bağlı olarak işlev görememektedir. Bunun sonucunda hücreye kontrolsüz sodyum ve su girişi meydana gelmekte, sonuçta hücre zedelenmelerinde ilk belirti olan hidropik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (Chandrasoma ve Taylor, 1995; Mercan ve Eren, 2012). Gruplarda, glikojen miktarındaki azalma CPF'nin glikojen metabolizması esnasındaki tepkimeler üzerinde de etkili olabildiğini düşündürmektedir.

Karaciğer pestisitler, ilaçlar ve metaller gibi dış kaynaklı toksik maddelerin atılımı ve detoksifikasyonunda görevli ve aynı zamanda toksinlerin ilk hedefi olan bir organdır (Mercan, 2010). Harici olarak vücuda alınan toksik maddelerin, organizmada metabolize edilememesi sonucu hücrelerde açığa çıkan serbest oksijen radikalleri karaciğer hasarına neden olmaktadır (Mercan ve Eren, 2012). Alınan doza bağlı olarak toksik etki gösteren bir organofosfat olan CPF'nin teratojenik, mutajenik ve karsinojenik etkiler gösterdiği bilinmektedir (Farag ve ark., 2003; Ma ve ark., 2013). Diğer yandan oksidatif hasarın varlığının tespitinde önemli parametreler olan antioksidan enzim aktivitelerinin belirlendiği çalışmalarla CPF'nin karaciğerde oluşturduğu hepatotoksisite ortaya çıkarılmıştır (Aly ve ark., 2010; Mansour ve Mossa, 2010). Heikal ve ark. (2012) yaptıkları biyokimyasal ve histolojik çalışma ile rat karaciğerinde CPF'nin oksidatif hasara neden olduğu bunun sonucunda karaciğerde histolojik değişikliklerin meydana geldiğini göstermişlerdir. Mansour ve Mossa (2010) rat karaciğer ve böbreği ile yaptıkları çalışmada CPF'nin bu dokular üzerinde histopatolojik değişikliklere neden olduğunu belirtmişlerdir.

Yapılan literatür araştırmaları ile CPF'nin farklı zaman aralıkları boyunca sürekli uygulandığında hücrede değişen derecelerde hasara yol açtığı görülmüştür (Chiappa ve ark., 1995, Rowsey ve Gordon, 1995; Gordon, 1997; Hossary ve ark., 2009). Bu çalışmamızda CPF uyguladığımız gruplarda histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. CPF 15. gün grubunda gözlenen hasara göre CPF 30. gün grubunda gözlenen hasar derecesinin arttığı belirlenmiştir. Elde ettiğimiz bulgular literatür bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Canlı vücudu, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hasara enzimatik ve enzimatik olmayan savunma sistemleriyle karşı koymaktadır. Antioksidan enzimler serbest oksijen radikallerini etkisizleştirmede ilk savunma hattı olarak rol oynarlar (Halliwell, 1994). Vitamin E, vitamin C, β -karoten gibi antioksidan vitaminler, kurkumin, selenyum, melatonin gibi antioksidan özelliğe sahip maddeler de ikinci savunma sistemini oluşturur ve vücudu oksidatif stres sonucu oluşan hasara karşı korurlar. Antioksidan enzimler

serbest oksijen radikallerini kontrol altında tutar fakat oksidatif stres bu savunma sisteminin kapasitesini aştığında enzim olmayan diğer antioksidan maddeler devreye girerek serbest oksijen radikallerine karşı işlev görürler (Türkmen, 2013). Yapılan birçok araştırma sonucunda kurkuminin antioksidan etkisi kanıtlanmıştır. Yousef ve ark. (2010) karaciğer ve böbrek üzerinde parasetamolün sebep olduğu oksidatif hasar ve histolojik değişiklikler üzerinde kurkuminin iyileştirici etkisi olduğunu göstermiştir. Yao ve ark. (2013) ratlarla yaptıkları çalışmada 200 ml/kg kurkumini oral yolla vererek CCl_4 'ün karaciğer üzerinde oluşturduğu hasara karşı kurkuminin koruyuculuğunu ışık mikroskopik, immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik incelemelerle ortaya koymuştur. Yapılan başka bir çalışmada kurkuminin koruyuculuğu biyokimyasal, moleküler ve mikroskopik analizlerle gösterilmiştir (Ghosh ve ark., 2015). Salahshoor ve ark. (2016) farelerle yaptıkları çalışmada nikotinin karaciğerde neden olduğu oksidatif hasar üzerine farklı dozlarda uyguladıkları kurkuminin koruyucu ve iyileştirici etkisini ortaya koymuşlardır.

Karaciğerde meydana gelen hasarın çoğu ilaçlar, ziraai alanda ve endüstriyel alanlarda kullanılan kimyasal ajanlar yoluyla oluşmaktadır. Altıyüz ilaçtan daha fazlasının hepatotoksisite ile ilişkisi bilinmektedir. Hepatotoksisiteye sebep olduğu bilinen ilaçların etkilerini reaktif oksijen türleri aracılığıyla gösterdiklerini kanıtlayan çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Sohn ve ark., 2008).

Ziraat ve endüstri alanlarında sıklıkla kullanılan organofosfatlı insektisit kalıntılarında tohum, sebze, toprak ve çeşitli besinlerde rastlanmış, hedef olmayan canlılarda zehirlenmelere hatta ölümlere neden olduğu rapor edilmiştir (Storm ve ark., 2000; John ve ark., 2001).

4. Sonuç

Pestisitlerin kullanımı sırasında insanlara ve çevreye verebileceği zararı önlemek veya en aza indirmek için önlemler alınmalıdır. Tarım alanında kullanılması gerektiğinde üreticiler yalnızca gerekli olduğu durumlarda doğru ilaç, doğru dozda ve doğru zamanda kullanılması konusunda bilgilendirilmelidir. Üretim alanına yapılan son ilaçlama ile hasat arasında geçmesi gereken süre beklenmelidir (Ayaz ve Yurttagül, 2012).

Bulgularımız, CPF'nin serbest radikal oluşumuna neden olarak karaciğerde hasar meydana getirdiğini ve antioksidan özelliği olan kurkuminin oluşan bu oksidatif hasar üzerinde koruyuculuk sağlayabildiğini göstermektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar hem CPF ile hem de kurkumin ile yapılan diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir. Çevre ve insan sağlığının korunmasında kurkuminin kullanılabilirliğini ortaya koyarak bilime katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

- AFIP, 1992. Laboratory Methods in Histotechnology. 53-58, 132
- Akpolat, M., Tarladaçalışır, Y., Kanter, M., 2008. İyonize Radyasyonun Neden Olduğu İnce Barsak Hasarına Karşı Curcumin ve C Vitamininin Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi. Araştırma, Tıp Araştırmaları Dergisi, Trakya Üniv. Tıp Fak. Histoloji ve Embriyoloji ABD. Edirne
- Aly, N., El-Gendy, K., Mahmoud, F., El-Sebae, A.K., 2010. Protective effect of vitamin C against chlorpyrifos oxidative stress in male mice. Pestic. Biochem Phys. 97: 7-12
- Ayaz, A., Yurttagül, M., 2012. Besinlerdeki Toksik Öğeler-II. Ankara Sağlık Bakanlığı Yayınları, No: 727, ISBN: 978-975-590-243-2
- Baconi, D., Barca, M., Manda, G., Ciobanu, A., Balalau, C., 2013. Investigation of the toxicity of organophosphorus pesticides in a repeated dose study in rats. Rom. J. Morphol. Embryol. 54 (2): 349-356
- Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., Banerjee, R.K., 2004. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. Curr. Sci. 87(1): 44-53
- Chandrasoma, P., Taylor, C.R., 1995. Concise Pathology, Second Edition, A Lange Medical Book, 3-20
- Chiappa, S., Padilla, S., Koenigsberger, C., Moser, V., Brimijoin, S., 1995. Slow accumulation of acetylcholin esterase in rat brain during enzyme inhibition by repeated dosing with chlorpyrifos. Biochem. Pharmacol. 49(7): 955-963
- Farag, A., Okazy, A., Asward, A., 2003. Developmental Toxicity Study of Chlorpyrifos in Rats. Reprod. Toxicol., 17(2): 203-208
- Farag, A., Radwan, A., Sorour, F., El-Okazy, A., El-Agamy, El-S., El-Sebae, Ael-K., 2010. Chlorpyrifos Induced reproductive toxicity in male mice. Reprod. Toxicol. 29: 80-85
- Gupta, S.C., Mishra, M., Sharma, A., Balaji, T.G.R.D., Kumar, R., Mishra, R.K., Chowdhuri, D.K., 2010. Chlorpyrifos induces apoptosis and DNA damage in Drosophila through generation of reactive oxygen species. Ecotox. Environ. Safe. 73: 1415-1423
- Goel, A., Dani, U., Dhawan, P. 2005., Chlorpyrifos Induced Alterations in the Activities of Carbohydrate Metabolizing Enzymes in Rat Liver: The Role of Zinc. Toxicol. Lett. 163: 235-241
- Gordon, C., 1997. Behavioral Thermoregulatory Response to Chlorpyrifos in the rat. Toxicol. 124: 165-171
- Ghosh, S., Bhattacharyya, S., Rashid, K., C. Sil, P.C., 2015. Curcumin protects rat liver from streptozotocin-induced diabetic pathophysiology by counter acting reactive oxygen species and inhibiting the activation of p53 and MAPKs mediated stress response pathways. Toxicol. Rep. 2: 365-376
- Gutteridge, J.M., 1995. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin. Chem. 41(12):1819-1828
- Halliwell, B., 1994. Free radicals, antioxidants and human disease: Curiosity, Cause or Consequence? The Lancet. 344(10): 721-724
- Heikal, T.M., El-Sherbiny, M., Hassan, S.A., Arafa, A., Ghanem, H.Z., 2012. Antioxidant effect of selenium on hepatotoxicity induced by chlorpyrifos in male rats. Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 4(4): 603-609
- John, S., Kale, M., Rathore, M., Bhatnagar, D., 2001. Protective Effect of Vitamin E in Dimethoate and Malathion Induced Oxidative Stress in Rat Erythrocytes. J. Nutr. Biochem. 12: 500-504
- Hossary, G., Monsaur, S., Mohamed, A., 2009. Neurotoxic Effects of Chlorpyrifos and the Possible Protective Role of Antioxidant Supplements: an Experimental Study. J. Appl. Sci. Res. 5 (9): 1218-1222
- Karahan, İ., Yılmaz, S., Ateşşahin, A., 2006. Ratlarda Cisplatin ve Gentamisin Kan ile Karaciğerde Oluşturdukları Oksidatif Stres üzerine Likopenin Etkileri. F.Ü. Sağlık Bil. Derg. 20(1): 39-43
- Kumar, V., Cotran, R.S., Robbins, S.L., 1999. Basic Pathology, WD Saunders Company, Çeviri: Çevikbaş, U. 2000. Temel Patoloji, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 4-24
- Kurutaş, E.B., Kılınç, M., 2003. Pestisitlerin Biyolojik Sistemler Üzerine Etkisi. Arşiv Kaynak Tarama Derg. 12 (3): 215-228
- Ma, P., Wu, Y., Zeng, Q., Gan, Y., Ye, J.X., Yang, X., 2013. Oxidative damage induced by chlorpyrifos in the hepatic and renal tissue of Kunming mice and the antioxidant role of vitamin E. Food Chem. Toxicol. 58: 177-183
- Mansour, S.A., Mossa, A.T.H., 2010. Oxidative Damage, Biochemical and Histopathological Alterations in Rats Exposed to Chlorpyrifos and the Antioxidant Role of Zinc. Pestic. Biochem Phys. 96: 14-23
- Madhavi, M., Madhavi, K., Jithan, A.V., 2012. Preparation and in vitro/in vivo characterisation of curcumin microspheres intended to treat colon cancer. J. Pharm. Bioallied. Sci. 4 (2): 164-171
- Mercan, S., 2010. Asetilsalisilik Asit ve Selenyumun, Ratlarda (Wistar albino) Cisplatin ile İndüklenmiş Histolojik Değişiklikler Üzerine Etkilerinin İnce Yapı Düzeyinde Araştırılması. Doktora tezi. OMÜ, Fen Bil. Enst. Samsun
- Mercan, S., Eren, B., 2012. Protective role of melatonin supplementation against nicotine-induced liver damage in mouse. Toxicol. Ind. Health. 29(10): 888-896
- Nishi, K., Hundal, S., 2013. Chlorpyrifos Induced Toxicity in Reproductive Organs of Female Wistar. Food Chem. Toxicol. 62:732-738
- Reiter, R.J., 1997. Aging and Oxygen Toxicity: Relation to Changes in Melatonin. Age. 20: 201-213
- Rowsey, P., Gordon, C., 1995. Tumor necrosis factor is involved in chlorpyrifos-induced changes in core temperature in the female rat. Toxicol. Lett. 109: 51-59.
- Salahshoor, M., Mohamadian, M., Kakabaraei, S., Roshankhah, S., Jalili, C., 2016. Curcumin improves liver damage in male mice exposed to nicotine. J. Tradit. Complement. Med. 6: 176-183
- Sohn, J.H., Han, K., Kim, J.H., Rukayadi, Y. and Hwang, J.K., 2008. Protective Effects of Macelignan on Cisplatin-Induced Hepatotoxicity Is Associated with JNK Activation. Biol Pharm. Bull. 31(2): 173-277
- Storm, J.E., Karl, K.R., Doull, J., 2000. Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red cell acetylcholin esterase. Toxicol. 150: 1-29
- Thiyagarajan, M., Shar, S., 2004. Neuroprotective Effect of Curcumin in Middle Cerebral Artery Occlusion Induced Focal Cerebral Ischemia in Rats. Life Sci. 74 (8), 969-985
- Türkmen, R., 2013. Klorprifos uygulanan diyabetli ratlarda Likopenin antioksidan ve hipoglisemik Etkilerinin

- araştırılması. Doktora tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bil. Enst. Afyon
- Uslu, E., 2002. Curcuminin Stres Ülseri Üzerine Etkisi. Cerrahpaşa Tıp Fak. Derg. 33(2):93-96
- Ventura, C., Nieto, M.R.R., Bourguignon, N., Lux-Lantos, V., Rodriguez, H., Cao, G., Randi, A., Cocca, C., Nunez, M., 2016. Pesticide Chlorpyrifos Acts as an Endocrine Disrupter in Adult Rats Causing Changes in Mammary Gland and Hormonal Balance. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 156: 1-9
- Yao, Q., Lin, Y., Li, X., Shen, X., Jiyao Wang, J., Tu, C., 2013. Curcumin ameliorates intrahepatic angiogenesis and capillarisation of the sinusoids in carbon tetrachloride-induced rat liver fibrosis. Toxicol. Lett. 222: 72–82
- Yousef, M.I., Omar, S.A.M., El-Guandi, M.I., Abdelmegid, L.A., 2010. Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat. Food Chem. Toxicol. 48: 3246-3261