

## Subakut malathion uygulamasının oksidatif stres biyobelirteçlerine etkisi

### Effect of subacute malathion application on oxidative stress biomarkers

#### ÖZET

Bu çalışmada malathionun oksidatif stres biyobelirteçleri ve karaciğer enzimleri üzerine etkileri ile kafeik asit fenetil esterinin malathionla karşı koruyuculuğunun araştırılması amaçlandı. Çalışmada her grupta 10 adet hayvan olacak şekilde toplam 40 adet (200-240 g) erişkin erkek Sprague Dawley ırkı rat kullanıldı. Çalışmada kontrol (K) grubuna gavaj yoluyla 5 ml/kg mısır yağı, malathion (MAL) grubuna gavaj yoluyla 40 mg/kg malathion, malathion+kafeik asit fenetil ester (MAL+CAPE) grubuna intraperitoneal yolla CAPE (10 µmol/kg) ve 1 saat sonra gavaj yoluyla malathion (40 mg/kg), kafeik asit fenetil ester (CAPE) grubuna ise intraperitoneal yolla CAPE (10 µmol/kg) uygulandı. 15 günlük uygulama sonunda ratların ketamin/ksilazin anestezisi altında intrakardiyak olarak kanları alındı ve hayvanlara servikal dislokasyon yöntemi uygulandı. Alınan kan örneklerinden elde edilen plazmada paraoksonaz (PON), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) aktiviteleri ile yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO) düzeyleri analiz edildi. Analiz sonuçları değerlendirildiğinde, kontrol grubuna göre MAL ve MAL+CAPE gruplarında plazma PON aktivitesi ve HDL düzeylerinde azalma ( $P<0.01$ ) olduğu, AST-ALT aktivitelerinde ( $P<0.05$ ) MDA ve NO düzeylerinde ise ( $p<0.01$ ) artış olduğu tespit edildi. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, malathionun oksidatif stres biyobelirteçlerinde önemli değişiklikler meydana getirdiği, CAPE'nin ise bu değişiklikleri önleyebileceği ve malathion toksikasyonuna karşı koruyucu olabileceği belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Kafeik asit fenetil ester, malathion, nitrik oksit, oksidatif stres, paraoksonaz,

#### ABSTRACT

In this study, it was aimed to investigate the effects of malathion on oxidative stress biomarkers and liver enzymes and the protection of caffeic acid phenethyl ester against malathion. In the study, a total of 40 (200-240 g) adult male Sprague Dawley rats with 10 animals in each group were used. In the study, 5 ml / kg corn oil by gavage in the control (C) group, 40 mg / kg malathion by gavage in the malathion (MAL) group, CAPE (10 µmol / kg) intraperitoneally in the malathion + caffeic acid phenethyl ester (MAL + CAPE) group. After 1 hour, malathion (40 mg / kg) was administered by gavage, and CAPE (10 µmol / kg) was administered intraperitoneally to the caffeic acid phenethyl ester (CAPE) group. At the end of 15 days of application, the blood of the rats was intracardiac under ketamine / xylazine anesthesia and the animals were applied cervical dislocation method. Paraoxonase (PON), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) activities and high-density lipoprotein (HDL), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) levels were analyzed in plasma obtained from blood samples. When the analysis results were evaluated, plasma PON activity and HDL levels decreased ( $P<0.01$ ) in MAL and MAL+CAPE groups compared to the control group, while AST-ALT activities ( $P<0.05$ ), MDA and NO levels increased ( $p<0.01$ ) was detected. According to the results obtained from the study, it was determined that malathion caused significant changes in oxidative stress biomarkers, while CAPE could prevent these changes and be protective against malathion toxicity.

**Keywords:** Caffeic acid phenethyl ester, malathion, nitric oxide, oxidative stress, paraoxonase,

#### How to cite this article

Deveci, HA., Nur, G., Kılıç, PA. (2021). Effect of subacute malathion application on oxidative stress biomarkers. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 6(3), 193-201. <https://doi.org/10.31797/vetbio.917112>

#### Research Article

Hacı Ahmet Deveci<sup>1a</sup>  
Gökhan Nur<sup>2b</sup>  
Pınar Aksu-Kılıç<sup>3c</sup>

<sup>1</sup>Department of Biochemistry and Technology, Faculty of Science and Arts, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey

<sup>2</sup>Department of Biomedical Engineering, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Iskenderun Technical University, Hatay, Turkey

<sup>3</sup>Department of Biology, Faculty of Art and Science, Kafkas University, Kars, Turkey

#### ORCID-

<sup>a</sup>[0000-0002-3862-1991](https://orcid.org/0000-0002-3862-1991)

<sup>b</sup>[0000-0002-5861-8538](https://orcid.org/0000-0002-5861-8538)

<sup>c</sup>[0000-0002-3567-5775](https://orcid.org/0000-0002-3567-5775)

#### Correspondence

Hacı Ahmet DEVECİ

[h.ahmet\\_deveci@hotmail.com](mailto:h.ahmet_deveci@hotmail.com)

#### Article info

Submission: 15-04-2021

Accepted: 10-09-2021

e-ISSN: 2548-1150

doi prefix: 10.31797/vetbio

• <http://dergipark.org.tr/vetbio>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution

4.0 International License



# GİRİŞ

Pestisitler, tarım alanında zararlılar ile mücadelede yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Ayrıca tarımsal amaç dışında evlerde, bahçelerde, kırsal bölgelerde sivrisinek ve yabancı otlarla mücadelede de pestisitlerden yararlanılmaktadır. Ancak toprakta uzun süre bozunmadan kalan pestisitler su, toprak ve hava kirliliğine sebep olup ekolojik dengeyi bozmaktadırlar. En önemli zararlı etkileri ise, besin zinciri yoluyla vücuda girerek insan ve hayvanlarda akut zehirlenmelere sebep olmaları ve pestisit yıkım ürünlerinin zamanla doku ve organlarda birikimi sonucunda biyolojik sistemlerde hasarlara neden olmasıdır (Vural, 1996; Deveci vd., 2015; Nur vd., 2018).

Pestisitlerin önemli bir sınıfını oluşturan organofosfatlı pestisitlerin (OP) temel etki mekanizması, hedef dokulardaki asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesinin inhibisyonuna neden olarak dokularda asetilkolin birikimine yol açmalarıdır. Dokularda biriken asetilkolin sinir fonksiyonlarındaki hasarla birlikte geri dönüşümsüz akut ya da kronik zehirlenmelere neden olur (Hazarika vd., 2003; Alp vd., 2011; Nili-Ahmadabadi vd., 2013; Bogen ve Singhal 2016; Deveci ve Kaparehlivan 2018).

Organofosfatlı pestisitler sınıfına dahil olan Malathion [O,O-dimethyl-S-(1,2-dicarbethoxyethyl) phosphorodithioate] ilk kez 1950'lerde ticarileştirilmiş, 1980'lerden beri de dünya genelinde en çok satan geniş spektrumlu bir pestisittir. Malathion (MAL) genelde insektisit ve akarisit olarak tarımda, veteriner hekimlikte, tıbbi ve genel sağlık uygulamalarında kullanılmaktadır (Hazarika vd., 2003). Deri, solunum ve gastrointestinal sistem yoluyla vücuda alınan MAL, karaciğer ve böbrekte yüksek yoğunlukta birikmektedir. İnsanlarda malathionun toksik belirtileri; solunum problemleri, mide bulantısı, baş ağrısı ve baş dönmesidir. Karaciğerde metabolize edilen

MAL, etkin metaboliti olan maloksan'a dönüşerek vücuttan çoğunlukla safra, dışkı ve idrar ile atılmaktadır (Kaya vd., 2002; Alp vd., 2011).

Yapılan birçok deneysel çalışmada, akut ve kronik pestisit maruziyeti sonucu ortaya çıkan toksik etkilerin (immünotoksisite, nörotoksisite, hepatotoksisite, genetik toksisite, embriyotoksisite) patogeneğinde oksidatif doku hasarının rol oynadığı bildirilmektedir (Stephen vd., 1997; Eaton vd., 2012; Alp vd., 2012; Nur vd., 2018; Deveci ve Kaparehlivan 2018; Doğan vd., 2021).

Reaktif oksijen türleri, hücrede normal metabolik süreçlerde ve fizyopatolojik durumlarda oluşabilmektedir. Ancak oluşan bu oksidan maddeler organizmanın antioksidan savunma sistemi tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Normal şartlarda organizmada, oksidanlar ile antioksidanlar arasında bir denge söz konusudur. Antioksidan ve oksidanlar arasında ki bu dengenin oksidanlar lehine bozulmasına oksidatif stres denir (Tabakoğlu & Durgut, 2013; Deveci & Kaparehlivan 2018). Oksidatif stres, hücresel ve moleküler doku hasarı oluşum mekanizmalarının bir parçasıdır. Organizma, oksidatif strese maruz kaldığında antioksidan enzimlerin sentezini etkileyerek cevap verebilmektedir. Pestisitlerin neden olduğu oksidatif stres sonucunda en fazla etkilenen sistemlerden biri de antioksidan savunma sistemidir. Antioksidanlar doğrudan ve dolaylı yollardan ilaçların, karsinojenlerin, ksenobiyotiklerin ve toksik radikal reaksiyonların olumsuz etkilerine karşı hücreleri korurlar. Antioksidan savunma sistemi, oksidatif strese karşı etkili olursa dokularda herhangi bir hasar meydana gelmezken, oksidatif strese karşı etkisiz kalırsa antioksidan enzimler inhibisyona, DNA, lipit, protein ve diğer moleküller ise oksidasyona uğrayacaktır. Bu şekildeki etkileşim sonucunda hücre ve dokularda reversibil ya da irreversibil hasar meydana gelmektedir (Byun 1994; Tabakoğlu ve Durgut,

2013; Deveci vd., 2015; Nur vd., 2018; Deveci & Kaparehlivan 2018).

Kafeik asit fenetil ester (CAPE), propolis maddesinin aktif bir bileşeni olup; antiinflamatuvar (Borelli vd., 2002), antimikrobiyal (Meyuhas vd., 2015), farmakolojik (Banskota vd., 2001), nöroprotektif ve antioksidan (Öktem vd., 2005; Deveci & Kaparehlivan 2018) etkilerinin olduğu bildirilmiştir. CAPE'nin lipit peroksidasyonunu baskılayarak antioksidan enzimlerin aktivitesini arttırdığı yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir (Castaldo & Capasso 2002; Öktem vd., 2005; Anwar vd., 2012; Deveci & Kaparehlivan 2018).

Pestisitlerin insan ve hayvan sağlığı üzerindeki etkileri ve bu etkileri önleyebilecek antioksidan etkili maddelerin belirlenmesi sağlığımız açısından büyük taşımaktadır. Yapılan bu çalışmada tarım alanında sıkça kullanılan malathionun ratlarda meydana getirebileceği oksidatif hasara karşı CAPE'nin koruyucu etkisi ve bazı oksidatif stres biyobelirteçlerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

## MATERYAL VE METOT

Çalışmada kullanılan pestisit malathion Sigma-Aldrich (CAS No. 121-75-5) ve koruyucu olarak verilen CAPE Sigma-Aldrich'ten (CAS No: 104594-70-9) temin edilmiştir. Çalışma materyalini, Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen 40 adet (200-240 g) erişkin erkek Spraque Dawley ırkı ratlar oluşturdu. Her grupta 10 adet hayvan olacak

şekilde rastgele gruplar oluşturulan hayvanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  sıcaklığa sahip ortamda tutuldu. 10 gün boyunca ortama adaptasyonu sağlanan tüm ratlara yem ve içme suyu *ad libitum* olarak verildi. Malathion mısır yağında çözüldürüldüğünden dolayı kontrol (K) grubuna gavaj yoluyla 5 ml/kg mısır yağı, malathion (MAL) grubuna gavaj yoluyla 40 mg/kg malathion, kafeik asit fenetil ester (CAPE) grubuna intraperitoneal yolla 10  $\mu\text{mol/kg}$  CAPE, malathion+kafeik asit fenetil ester (MAL+CAPE) grubuna ise intraperitoneal yolla 10  $\mu\text{mol/kg}$  CAPE ve 1 saat sonra gavaj yoluyla 40 mg/kg malathion uygulandı. Tüm gruplara yapılan doz uygulamaları aşağıda Tablo 1.'de verilmiştir.

Tüm gruplarda uygulamalar 15 gün boyunca sürdürüldü. Hayvanlar ketamin/ksilazin anestezisi altında iken kanları intrakardiyak olarak alındı ve servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Alınan kanlar 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmek suretiyle plazmaları elde edildi ve analizler başlayıncaya kadar  $-20^{\circ}\text{C}$  de muhafaza edildi. Plazma PON aktivitesi Eckerson vd., (1983) metoduna göre spektrofotometrik olarak ölçüldü. MDA düzeyleri Yoshiko vd., (1979) ve NO düzeyleri Miranda vd., (2001)'nin bildirdikleri metotlara göre spektrofotometrede (PowerWave XS, BioTek USA) kolorimetrik olarak ölçüldü. Plazma HDL düzeyleri ve Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT) aktiviteleri ise otoanalizörde ticari kitler kullanılarak ölçüldü.

**Tablo 1.** Deneysel protokole göre oluşturulan gruplara yapılan madde uygulamaları

K grup	MAL grup	MAL+ CAPE grup	CAPE grup
5 ml/kg Mısır yağı (Gavaj)	40 mg/kg Malathion (Gavaj)	10 $\mu\text{mol/kg}$ CAPE (Intraperitoneal) + 40 mg/kg Malathion (Gavaj)	10 $\mu\text{mol/kg}$ CAPE (Intraperitoneal)

## Subacut malathion application

Çalışma verilerinin istatistiksel analizleri SPSS paket programında (IBM SPSS Statistic 22) gerçekleştirildi. Deney grubu ortalamaları arasında farklılık olup olmadığı tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve eğer deney grupları ortalamaları arasında farklılık varsa

## BULGULAR

Yaptığımız çalışmada gruplardan elde edilen plazma PON, AST, ALT aktivitesi, HDL, MDA ve NO düzeylerine ait sonuçlar ve bu sonuçlara ait istatistiksel analizler Tablo 2.'de verilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubuna göre MAL ve MAL+CAPE gruplarında plazma PON aktivitesi ve HDL düzeylerinde azalma ( $P<0.01$ ) olduğu,

gözlenen bu farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığının saptanılması için grup ortalamaları üzerinde "Anova-Duncan" testi uygulanmıştır ve  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

AST-ALT aktivitelerinde ( $P<0,05$ ) MDA ve NO düzeylerinde ise ( $p<0.01$ ) artış olduğu tespit edildi. Benzer şekilde MAL ve MAL+CAPE grupları karşılaştırıldığında ise, MAL grubuna göre MAL+CAPE grubunda plazma PON aktivitesi ve HDL düzeylerinde önemli artış ( $P<0.01$ ) olduğu, AST-ALT aktivitelerinde ( $P<0,05$ ) MDA ve NO düzeylerinde ise önemli ( $p<0.01$ ) azalma olduğu tespit edildi.

**Tablo 2.** Gruplara ait PON, AST, ALT aktiviteleri, HDL, MDA ve NO düzeyleri ile bunlara ait istatistiksel analizleri

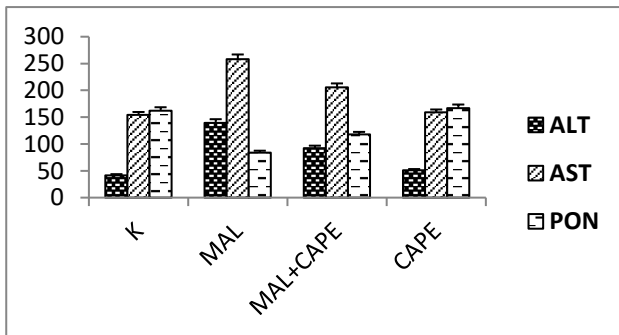
Parametreler	GRUPLAR (n:10)				p
	K (Mean±SD)	MAL (Mean±SD)	MAL+CAPE (Mean±SD)	CAPE (Mean±SD)	
PON (U/L)	162,02±7,07 <sup>a</sup>	84,11±5,54 <sup>c</sup>	117,83±7,13 <sup>b</sup>	166,88±8,9 <sup>a</sup>	*
AST (U/L)	154,25±16,14 <sup>c</sup>	257,85±32,35 <sup>a</sup>	205,71±24,63 <sup>b</sup>	158,75±18,51 <sup>c</sup>	**
ALT (U/L)	41,67±6,45 <sup>c</sup>	139,25±15,43 <sup>a</sup>	92,25±12,36 <sup>b</sup>	50,74±7,12 <sup>c</sup>	**
HDL (mg/dl)	61,45±2,86 <sup>a</sup>	47,20±3,10 <sup>c</sup>	52,56±2,90 <sup>b</sup>	62,66±2,77 <sup>a</sup>	*
MDA (µmol/L)	1,36±0,09 <sup>c</sup>	1,80±0,11 <sup>a</sup>	1,51±0,11 <sup>b</sup>	1,40±0,07 <sup>c</sup>	*
NO (µmol/L)	10,75±0,84 <sup>c</sup>	15,58±1,60 <sup>a</sup>	12,76±1,58 <sup>b</sup>	11,19±0,91 <sup>c</sup>	*

Ortalama±Standart sapma:  $X\pm SS$ .

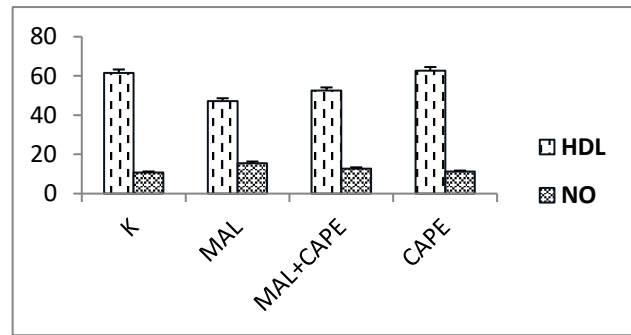
Average±Standart deviation:  $X\pm SD$ .

$X\pm SS$  <sup>a,b,c</sup>: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arası farklılık önemlidir ( $*p<0.01$ ,  $**p<0.05$ ).

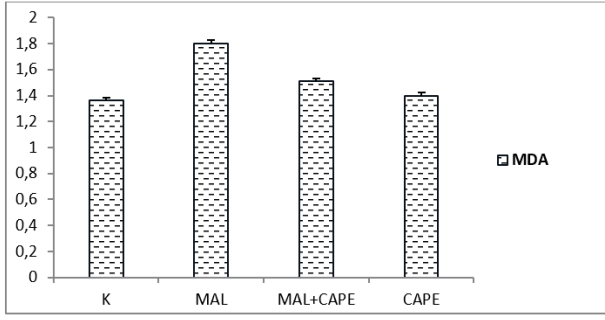
$X\pm SD$  <sup>a,b,c</sup>: The difference between the means with different letters in the same row is significant ( $*p<0.01$ ,  $**p<0.05$ ).



**Şekil 1.** Gruplara ait ALT, AST ve PON enzim aktiviteleri



**Şekil 2.** Gruplara ait HDL ve NO düzeyleri



Şekil 3. Gruplara ait MDA düzeyleri

## TARTIŞMA

Dünya genelinde tarım sektöründe ürün kaybına sebep olan zararlılara karşı biyolojik ve kimyasal mücadele her geçen gün artmaktadır. Zararlılara karşı mücadelede kullanılan pestisitler içerisinde dünyada yaygın kullanılan ve en fazla zehirlenme olayına sebep olan grup organofosfatlı pestisitlerdir (John vd., 2001; Karami-Mohajeri & Abdollahi 2011) Organofosfatlı pestisitler içerisinde en yaygın kullanılanları ise chlorpyrifos, dichlofenthion, diazinon, parathion ve malathion'dur. Bu yüzden çalışmamızda toksik materyal olarak malathionu kullandık.

Malathion toksisitesinin en belirgin özelliği, geri dönüşümsüz AChE enzim inhibisyonuna sebep olmasıdır. Bunun yanı sıra malathionun oksidan moleküllerin artmasına, antioksidan moleküllerin ise azalmasına neden olduğu ve oksidatif stresi tetiklediği bildirilmiştir (Alp vd., 2012; İnce vd., 2017; Nur vd., 2018; Ullah vd., 2018). Oksidatif stres sırasında meydana gelen tipik reaksiyonlardan biri de doymamış yağ asitlerinde oluşan lipid peroksidasyonudur. Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyon ürünlerinin en önemlisi olup organofosfatlı pestisit toksisitesinin ve lipid peroksidasyonunun değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Daha önce yapılmış olan birçok çalışmada organofosfatlı pestisitlerin MDA düzeylerini arttırdığı, koruyucu olarak verilen çeşitli antioksidan maddelerin ise MDA düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir (Akhgari vd., 2003; Mansour & Mossa 2009; Saxena vd., 2011; El-Demerdash 2011; Ural 2013; Çoban vd., 2015;

Uzun & Kalender 2013; Varol vd., 2015; İnce vd., 2017; Abdel-Salam vd., 2017; Abdel-Salam vd., 2018; Hosseini vd., 2019; Mohammadzadeh vd., 2020; Khalifa & Alkhalaf 2020; Nur vd., 2021). Bizim yaptığımız bu çalışmada ise diğer araştırmacıların çalışmalarına benzer olarak malathion uygulanan ratlarda MDA düzeylerinin arttığı tespit edildi. MAL+CAPE uygulanan gruplarda ise MDA düzeylerinin önemli oranda düştüğü belirlendi. MAL+CAPE grubu ratlarda MDA düzeyindeki azalmanın antioksidan etkiye sahip CAPE'nin lipid peroksidasyonunu engellediğinin bir göstergesi olabileceği kanaatindeyiz.

Nitrik oksit (NO) bazı durumlarda bir antioksidan gibi davranarak hücreyi lipid peroksidasyonundan korumaktadır. Bunun yanı sıra süperoksit ile reaksiyona girerek bir prooksidan olan peroksinitriti oluşturmaktadır (Praticò 2005). Yapılan bir çalışmada ratlarda malathion kaynaklı oluşturulan oksidatif hasarın, beyin dokusu üzerindeki etkisinin artan endojen NO biyosentezi ve indüklenbilir NO sentaz (iNOS) ekspresyonu aracılığıyla olduğu bildirilmiştir. Çalışmada oluşturulan beyin hasarı, seçici ve seçici olmayan NOS antagonistlerinin kullanılmasıyla en aza indirilmiştir (Abdel-Salam vd., 2017). Malathion ile yapılmış daha önceki çalışmalarda, malathionun uygulamasının NO düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir (Elelaımy vd., 2012; Çoban vd., 2016; Abdel-Salam vd., 2017; Abdel-Salam vd., 2018). Yaptığımız çalışmada malathion uygulanan grupta NO düzeylerinin diğer gruplara göre önemli artış gösterdiği belirlendi. Ancak MAL+CAPE grubunda ise NO düzeylerinin sadece malathion uygulanan gruba göre düşük, kontrol ve CAPE grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Kontrol ve CAPE grubu arasında ise önemli bir fark gözlenmemiştir. Bu sonuçlara göre, malathion toksikasyonu sırasında meydana gelen oksidatif strese bağlı olarak iNOS aktivitesinin artması ve bunun da NO düzeylerini arttırdığını kanaatindeyiz.

Canlılarda organofosfatlı pestisitlerin detoksifikasyonu; asetilkolinesteraz, karboksilesteraz ve paraoksonaz (PON) gibi enzimler tarafından gerçekleştirilmektedir (Eyer vd., 2007; Peter vd., 2006; Deveci & Karapehliyan 2018). Organofosfatlı pestisitleri ve sinir gazlarını hidrolize edebilme özelliği nedeniyle PON, son yıllarda toksikolojik çalışmalarda önemli bir parametre olarak çalışılmaktadır. Kalsiyum bağımlı bir esteraz enzimi olan PON, karaciğerde sentezlenir ve serumda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'e bağlı olarak taşınmaktadır. PON enziminin antioksidan özelliği HDL ve düşük dansiteli lipoproteini (LDL) oksidasyondan korumasından kaynaklanmaktadır (Mackness vd., 1993; Aviram vd., 2003; Watson vd., 1995; Jaouad vd., 2003; Deveci vd., 2015). Daha önce yapılan çalışmalarda organofosfatlı pestisitlerin hem kan hem de doku paraoksonaz aktivitelerinde inhibisyona neden olduğu, ayrıca HDL ve LDL düzeylerinde önemli değişiklikler meydana getirdiği gösterilmiştir (Abdel-Salam vd., 2017; Abdel-Salam vd., 2018; Varol vd., 2015; Deveci vd., 2017; Deveci & Karapehliyan 2018; Nur & Deveci 2018; Hosseini vd., 2019; Khalifa ve Alkhalaf 2020). Yaptığımız çalışmada malathion uyguladığımız ratlarda PON aktivitesi ve HDL düzeyinin diğer tüm gruplara göre önemli derece azaldığı, kontrol ve CAPE grupları arasında önemli olmadığı belirlendi. MAL+CAPE grubunda PON aktivitesi ve HDL düzeyini malathion verilen gruba göre yüksek, kontrol ve CAPE grubuna göre ise düşük olduğu belirlendi. Bu durum CAPE'nin pestisit maruziyetinde organizmanın antioksidan savunma sistemine katkı yaparak PON aktivitesi ve HDL düzeylerini yükseltebileceğini düşündürmektedir.

Karaciğer, organofosfatlı pestisitlerin ve diğer toksik maddelerin biyodönüşüme uğradığı major organdır. Malathionun en fazla zarar verdiği dokular karaciğer ve böbreklerdir. Çünkü karaciğerde metabolize edilen malathion, böbrek aracılığıyla vücuttan atılmaktadır. Artan serum

ALT ve AST aktivitelerinin karaciğer hasarının bir göstergesi olabileceği, ayrıca organofosfatlı insektisitlerin karaciğerde detoksifikasyonu esnasında bu enzimlerin aktivitesini yükseltebileceği bildirilmektedir (Khan vd., 2005; Kalender vd., 2010; Abdel-Salam vd., 2017; Hosseini vd., 2019; Khalifa & Alkhalaf 2020). Çalışmamızda elde edilen AST ve ALT sonuçlara baktığımızda, malathion uygulanan grupta AST-ALT aktivitelerinin tüm gruplara göre önemli derecede arttığı belirlendi. Ancak MAL+CAPE grubunda ise AST-ALT aktivitelerinin sadece malathion uygulanan gruba göre düşük, kontrol ve CAPE grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlendi.

## SONUÇ

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışma ile organofosfatlı bir pestisit olan malathionun oksidatif stresi arttırdığı ve organizma için toksik özelliğe sahip olduğu tespit edildi. Malathion uygulamasına karşılık antioksidan özelliği sabit olan CAPE'nin oksidatif stres biyobelirteç düzeylerinde önemli değişiklikler meydana getirdiği belirlenmiştir. Bu durum tarım sektöründe çalışanların CAPE gibi antioksidan etkileri bilinen maddeleri önceden gıda takviyesi olarak almalarının önemli olduğunu ve organofosfatlı pestisit zehirlenmelerini önemli derecede önleyebileceğini düşündürmektedir.

## AÇIKLAMALAR

Çalışmanın bazı parametreleri 1. Uluslararası 9.Ulusal Veteriner Biyokimya Kongresi (2018)'te poster bildiri olarak sunulmuştur.

**Etik onay:** Kafkas Üniversitesi, KAÜ-HADYEK  
Tarih:22.11.2017, No: 2017-093

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır

## KAYNAKLAR

- Abdel-Salam, O.M.E., Youness, E.R., Mohammed, N.A., Yassen, N.N., Khadrawy, Y.A., El-Toukhy, S.E., & Sleem, A.A. (2017). Nitric oxide synthase inhibitors protect against brain and liver damage caused by acute malathion intoxication. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10, 773-786.
- Abdel-Salam, O.M.E., Galal, A.F., Hassanane, M.M., Salem, L.M., Nada, S.A., & Morsy, F.A. (2018). Grape seed extract alone or combined with atropine in treatment of malathion induced neuro- and genotoxicity. *Journal of Nanoscience Nanotechnology*, 18, 564-575.
- Akhgari, M., Abdollahi, M., Kebryaezadeh, A., Hosseini, R., & Sebzevari, O. (2003). Biochemical evidence for free radical induced lipid peroxidation as a mechanism for subchronic toxicity of malathion in blood and liver of rats. *Human and Experimental Toxicology*, 22, 205-211.
- Alp, H., Aytakin, I., Atakişi, O., & Ögün, M. (2011). The effects of caffeic acid phenethyl ester and ellagic acid on oxidative stress created by acute malathion toxicity in rat. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 6(2), 117-124.
- Alp, H., Sak, M.E., Evsen, M.S., Fırat, U., Evliyaoğlu, O., Penbegül, N., Sancaktutar, A.A., Söylemez, H., & Tuzcu, M. (2012). Effects of malathion in fetal kidney tissues in pregnant rats: teratogenic effects induced by different doses. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18, 221-226.
- Anwar, J., Spanevello R.M., Thomé, G., Stefanello, N., Schmatz, R., Gutierrez, J., Vieira, J., Baldissarelli, J., Carvalho, F.B., Rosa, M.M., Rubin, M.A., Fiorenza, A., Morsch, V.M., & Schetinger, M.R.C. (2012). Effects of caffeic acid on behavioral parameters and on the activity of acetylcholinesterase in different tissues from adult rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 103, 386-394.
- Aviram, M., Rosenblat, M., Billecke, S., Erogul, J., Sorenson, R., Bisgaier, C.L., Newton, R.S., & La Du, B.N. (1999). Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 26, 892-904.
- Banskota, A.H., Tezuka, Y., & Kadota, S. (2001). Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytotherapy Research*, 15, 561-571.
- Bogen, K.T., & Singhal, A. (2017). Malathion dermal permeability in relation to dermal load: Assessment by physiologically based pharmacokinetic modeling of in vivo human data. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 52(2), 138-146.
- Borrelli, F., Maffia, P., Pinto L., Ianaro, A., Russo, A., Capasso, F., & Ialenti, A. (2002). Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia*, 73, 53-63.
- Byung, P.Y. (1994). Cellular defenses against damage from reactive species. *Physiological Reviews*, 74(1), 139-172.
- Castaldo, S., & Capasso, F. (2002). Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, 73, 1-6.
- Çoban, F.K., İnce, S., Küçükkurt, İ., Demirel, H.H., & Hazman, Ö. (2015). Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 38(4), 391-399.
- Çoban, F.K., Bulduk, İ., Liman, R., İnce, S., Cigerci, İ., & Hazman, Ö. (2016). Oleuropein alleviates malathion-induced oxidative stress and DNA damage in rats. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 98(1), 101-108.
- Deveci, H.A., Karapehlivan, M., Kaya, I., Kükürt, A., & Alpay, M. (2015). Akut klorprifos-etil zehirlenmesine karşı kafeik asit fenetil ester'in koruyucu etkisi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 62, 255-260.
- Deveci, H.A., Ünal, S., Karapehlivan, M., Ayata, M.K., Gaffaroğlu, M., Kaya, İ., & Yılmaz, M. (2017). Effects of glyphosate (herbicide) on serum paraoxonase activity, high density lipoprotein, total antioxidant and oxidant levels in Kars Creek Transcaucasian Barbs (*Capoeta capoeta* [Guldenstaedt, 1773]). *Fresenius Environmental Bulletin*, 26(5), 3514-3518.
- Deveci, H.A., & Karapehlivan, M. (2018). Chlorpyrifos-induced parkinsonian model in mice: Behavior, histopathology and biochemistry. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 144, 36-41.
- Doğan, D., Deveci, H.A., Nur, G. (2021). Manifestation of oxidative stress and liver injury in Clothianidin exposed *Oncorhynchus mykiss*. *Toxicology Research*, 10: 501-510,
- Eaton, D.L., Daroff, R.B., Atrup, H., Bridges, J., Buffler, P., Costa, L.G., Coyle, J., McKhann, G., Mobley, W.C., Nadel, L., Neubert, D., Schulte-Hermann, R., & Spencer, P.S. (2008). Review of the toxicology of chlorpyrifos with an emphasis on human exposure and neurodevelopment. *Critical Reviews in Toxicology*, 38, 1-125.
- Eckerson, H.W., Romson, J., Wyte, C.M., & La Du, B.N. (1983). The human serum paraoxonase polymorphism: Identification of phenotypes by their response to salts. *American Journal of Human Genetics*, 35, 214-227.
- El-Demerdash FM. (2011). Lipid peroxidation, oxidative stress and acetylcholinesterase in rat brain exposed to organophosphate and pyrethroid insecticides. *Food and Chemical Toxicology*, 49, 1346-1352.
- Elelaiymy, I.A., Ibrahim, H.M., Ghaffar, F.R.A., & Alawthan, Y.S. (2012). Evaluation of sub-chronic chlorpyrifos poisoning on immunological and biochemical changes in rats and protective effect of eugenol. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(6), 51-61.
- Eyer, P., Sznitz, L., Thiermann, H., Worek, F., & Zilker, T. (2007). Testing of antidotes for organophosphorus compounds: Experimental procedures and clinical reality. *Toxicology*, 233, 108-119.

- Hazarika, A., Sarka, S.N., Hajare, S., Kataria, M., & Malik, J.K. (2003).** Influence of malathion pretreatment on the toxicity of anilofos in male rats: a biochemical interaction study. *Toxicology*, 185, 1-8.
- Hosseini, S.A., Saidijam, M., Karimi, J., Azari, R.Y., Hosseini, V., & Ranjbar, A. (2019).** Cerium oxide nanoparticle effects on paraoxonase-1 activity and oxidative toxic stress induced by malathion: a potential antioxidant compound, yes or no? *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 34, 336-341.
- İnce, S., Arslan-Acaröz, D., Demirel, H.H., Varol, N., Özyurek, H.A., Zemheri, F., & Küçükürt İ. (2017).** Taurine alleviates malathion induced lipid peroxidation, oxidative stress, and proinflammatory cytokine gene expressions in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 96: 263-268.
- Jaouad, L., Milochevitch, C., & Khalil, A. (2003).** PON1 paraoxonase activity is reduced during HDL oxidation and is an indicator of HDL antioxidant capacity. *Free Radical Research*, 37, 77-83.
- John, S., Kale, M., Rathore, N., & Bhatnagar, D. (2001).** Protective effect of vitamin E in dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes. *Journal of Nutrition and Biochemistry*, 12, 500-504.
- Kalender, S., Uzun, F.G., Durak, D., Demir, F., & Kalender, Y. (2010).** Malathion-induced hepatotoxicity in rats: the effects of vitamins C and E. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 633-638.
- Karami-Mohajeri, S., & Abdollahi, M. (2011).** Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: A systematic review. *Human & Experimental Toxicology*, 30(9), 1119-1140.
- Kaya, S., Pirinçci, İ., & Bilgili, A. (2002).** Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. *Medisan Yayinevi*, 414-415.
- Khalifa, K., & Alkhalaf, M.I. (2020).** Effects of black seed and thyme leaves dietary supplements against malathion insecticide-induced toxicity in experimental rat model. *Journal of King Saud University-Science*, 32, 914-919.
- Khan, S.M., Sobti, R.C., & Kataria, L., (2005).** Pesticide-induced alteration in mice hepatooxidative status and protective effects of black tea extract. *Clinica Chimica Acta*, 358, 131-138.
- Mackness, M.I., Arrol, S., Abbott, C.A., & Durrington, P.N. (1993).** Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis*, 104, 129-35.
- Mansour, S.A., & Mossa, A.H. (2009).** Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and the protective effect of zinc. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 93, 34-39.
- Meyuhas, S., Assali, M., Huleihil, M., & Huleihel, M. (2015).** Antimicrobial activities of caffeic acid phenethyl ester. *Journal of Molecular Biochemistry*, 4, 21-31.
- Miranda, K.M., Espey, M.G., & Wink, D.A. (2001).** A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*, 5, 62- 71.
- Mohammadzadeh, L., Abnous, K., Razavi, B.M., & Hosseinzadeh, H. (2020).** Crocin-protected malathion-induced spatial memory deficits by inhibiting TAU protein hyperphosphorylation and antiapoptotic effects. *Nutritional Neuroscience*, 23, 221-236.
- Nili-Ahmadabadi, A., Pourkhalili, N., Fouladdel, S., Pakzad, M., Mostafalou, S., Hassani, S., Baeri, M., Azizi, E., Ostad, S.N., Hosseini, R., Sharifzadeh, M., & Abdollahi, M. (2013).** On the biochemical and molecular mechanisms by which malathion induces dysfunction in pancreatic islets in vivo and in vitro. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 106, 51-60.
- Nur, G., & Deveci, H.A. (2018).** Histopathological and biochemical responses to the oxidative stress induced by glyphosate-based herbicides in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Journal of Cellular Neuroscience and Oxidative Stress*, 10(1), 656-665.
- Nur, G., Husunet, M.T., Güler, I., Deveci, A., Koç, E., Nur, O., & Kilic, P.A. (2018).** The effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on hepatic histopathology and oxidative stress in rats treated with malathion. *Medicine Science* 7(3), 604-609.
- Nur, G., Deveci, H.A., & Koç, E. (2021).** Preservation of Vitamin-E against Nephrotoxic Effect Induced by Subacute Dichlorvos Application. *Fresenius Environmental Bulletin*, 30(7), 8651-8659.
- Öktem, F., Özgüner, F., Sulak, O., Olgar, S., Aktürk, O., Yılmaz, H.R., & Altuntaş, I. (2005).** Lithium induced renal toxicity in rats: protection by a novel antioxidant caffeic acid phenethyl ester. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 77(1-2), 109-115.
- Peter, J.V., Moran, J.L., & Graham, P. (2006).** Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: An evaluation using meta-analytic techniques. *Critical Care Medicine*, 34, 502-510.
- 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 Clinical and Laboratory Science*, 27, 196-208.
- Tabakoğlu, E., & Durgut, R. (2013).** Veteriner Hekimlikte Oksidatif Stres ve Bazı Önemli Hastalıklarda Oksidatif Stresin Etkileri, *AVKAE Derg.* 3(1), 69-75.
- Ullah, S., Li, Z., Hasan, Z., Khan, S.U., & Fahad, S. (2018).** Malathion induced oxidative stress leads to histopathological and biochemical toxicity in the liver of rohu (*Labeo rohita*, Hamilton) at acute concentration. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 161, 270-280.
- Ural, M.Ş. (2013).** Chlorpyrifos-induced changes in oxidant/antioxidant status and haematological parameters of *Cyprinus carpio carpio*: Ameliorative effect of lycopene. *Chemosphere*. 90, 2059- 2064.
- Uzun, F.G., & Kalender, Y. (2013).** Chlorpyrifos induced hepatotoxic and hematologic changes in rats: The role of quercetin and catechin. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 549-556.



- Varol, S., Başarslan, S.K., Fırat, U., Alp, H., Uzar, E., Arıkanoğlu, A., Evliyaoğlu, O., Acar, A., Yücel, Y., Kıbrıslı, E., & Gökalp, O. (2015).** Detection of borderline dosage of malathion intoxication in a rat's brain. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19, 2318–2323.
- Vural, N. (1996).** Toksikoloji. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları*, 73, 342-373.
- Watson, A.D., Berliner, J.A., Rama, S.Y., La Du, B.N., Faul, K.F., Fogelman, A.M., & Navab, M. (1995).** Protective effect of high density lipoprotein associated Paraoxonase: Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *Journal of Clinical Investigation*, 96, 2882-2891.
- Yoshioka, T., Kawada, K., Shimada, T., & Mori, M. (1979).** Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated oxygen toxicity in the blood. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 135, 372-376.