

Metil Paratasyon Uygulanan Sıçanlarda *Nigella Sativa* L. Ekstraktının Karaciğer Koruyucu, Toplam Oksidan (TOS) ve Toplam Antioksidan (TAS) Kapasite Üzerine Etkisinin Araştırılması

Investigation of The Effect of Nigella Sativa L. Extract on The Liver Protective, Total Oxidant and Total Antioxidant Capacity in The Methyl Parathion Administered Rats

Muhammet Faruk Yiğit^{*1}, Tahir Kahraman²

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Van, Türkiye

² Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

Atıf: Yiğit MF, Kahraman T. (2025). Metil Paratasyon Uygulanan Sıçanlarda *Nigella Sativa* L. Ekstraktının Karaciğer Koruyucu, Toplam Oksidan (TOS) ve Toplam Antioksidan (TAS) Kapasite Üzerine Etkisinin Araştırılması. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 18(1),40-49.

ABSTRACT

Objective: This study was planned to evaluate the protective effect of *Nigella sativa* L. extract on acute and chronic toxicity of methyl parathion.

Material and Method: In this study, 56 adult male Albino Wistar rats were used and randomly divided into 4 groups. In group 1, animals were given 1 mL distilled water and were considered as control group. In Group 2, 1/50 lethal dose of methyl parathion was given orally at 0.28 mg/kg/day for 28 days. In Group 3, 300 mg/kg/day *Nigella sativa* L. extract was given orally for 28 days. In group 4, 300 mg/kg/day *Nigella sativa* L. extract was administered orally 2 hours after 0.28 mg/kg/day methyl parathion was administered. Serum liver enzymes, total oxidant/antioxidant capacity, antioxidant vitamins (A, C, E), albumin, total cholesterol, triglyceride, total protein and liver histopathology were analysed.

Results: Serum aspartate aminotransferase (AST), alanine amino transferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP) and total cholesterol levels increased statistically in methyl parathion-treated group 2 compared to the other groups (especially group 4) and serum albumin and vitamin E levels decreased statistically ($p<0.05$). In addition, lactate dehydrogenase (LDH), gamma glutamyl transferase (GGT), VLDL cholesterol and total oxidant capacity levels increased, but this increase was not statistically significant ($p>0.05$). In group 2, serum total protein, total triglyceride, total antioxidant capacity, vitamin A and C levels decreased ($p>0.05$), this decrease was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: The protective effect of *Nigella sativa* L. extract on the liver was found to be statistically significant. *Nigella sativa* L. extract can be given as a food supplement for protective purposes against methyl parathion-like toxicities.

Keywords: Methyl parathion, *Nigella sativa*, Total antioxidant/oxidant Capacity, Liver histopathology

ÖZET

Giriş: Bu çalışma, metil paratasyonun akut ve kronik toksisitesi üzerine *Nigella sativa* L. ekstraktının koruyucu etkisinin değerlendirilmesi amacıyla planlandı.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada 56 yetişkin erkek Albino Wistar sıçan kullanıldı ve rastgele 4 gruba ayrıldı. Grup 1’de hayvanlara 1 mL distile su verildi ve kontrol grubu olarak değerlendirildi. Grup 2’de hayvanlara metil paratasyonun 1/50 letal dozu 0,28 mg/kg/gün, 28 gün süreyle oral yolla verildi. Grup 3’te hayvanlara, 28 gün süreyle 300 mg/kg/gün *Nigella sativa* L. ekstraktı oral yolla verildi. Grup 4’te hayvanlara 0,28 mg/kg/gün metil paratasyon verilmesinden 2 saat sonra 300 mg/kg/gün *Nigella sativa* L. ekstraktı oral yolla verildi. Serum karaciğer enzimleri, toplam oksidan/antioksidan kapasite, antioksidan vitaminler (A, C, E), albumin, total kolesterol, trigliserit, total protein ve karaciğer histopatolojisi incelendi.

Bulgular: Metil paratasyon uygulanan grup 2’de serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), alkalik fosfataz (ALP) ve toplam kolesterol diğer gruplara göre (özellikle grup 4) istatistiksel olarak arttı aynı zamanda serum albumin ve vitamin E düzeyleri istatistiksel olarak azaldı ($p<0.05$). Ayrıca, laktat dehidrogenaz (LDH), gama glutamyl transferaz (GGT), VLDL kolesterol ve toplam oksidan kapasite düzeyleri artış gösterdi, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Grup 2’de serum toplam protein, toplam trigliserit, toplam antioksidan kapasite, vitamin A ve C düzeyleri azaldı ($p>0.05$), bu azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: *Nigella sativa* L. ekstraktının karaciğer üzerine koruyucu etkisi istatistiksel önemde tespit edildi. *Nigella sativa* L. ekstraktı metil paratasyon benzeri toksisitelere karşı koruyucu amaçlı gıda takviyesi olarak verilebilir.

Anahtar kelimeler: Beslenme, beslenme alışkanlıkları, üniversite öğrencileri

* Sorumlu yazar: Muhammet Faruk Yiğit. E-mail: muhammetfarukyigit@yyu.edu.tr

ORCIDS: Muhammet Faruk Yiğit: 0000-0002-3803-6063, Tahir Kahraman: 0000-0003-4238-8528

Geliş: 22.09.2024, Kabul: 13.03.2025 ve Basım: 30.04.2025



GİRİŞ

Besinlerin üretimi, tüketimi ve depolanmaları esnasında, besin değerini düşüren ve besinleri yok eden, zararlı haşereleri, mikroorganizmaları ve diğer zararlıları ortadan kaldırmak amacıyla kullanılan kimyasal maddelerine pestisit denir. Pestisitlerin kullanılmasıyla tarımda büyük yararlar sağlanmaktadır. Pestisitlerin çevre kirliliği oluşturması nedeniyle toprakta ve suda uzun süre kalarak zehirli etkiler oluşturdıkları bilinmektedir (Vural, 1996).

Metil paratyon, organofosforlu bir pestisittir, düşük fiyat ve yüksek aktivitesi nedeniyle tarımsal üretimde yaygın olarak kullanılmaktadır (Govindasamy ve ark., 2017). Çiftliklerde ve tarım alanlarına yakın yaşayan bireylerin organofosforlu pestisitlere maruz kalma riskleri bulunmaktadır. Bu pestisitler su, hava, toprak ve gıdalar yoluyla insan vücuduna girebilir (Bian ve ark., 2010).

Organik fosforlu pestisitler grubunda yer alan en fazla kullanılan beş pestisitten biri olan metil paratyonun moleküler formülü $C_{10}H_{14}NO_5PS$ olup, yüksek toksisiteye sahip ve moleküler ağırlığı 291,26 g/mol'dur. Zehirlenme vakalarında en önemli organ olan karaciğer, pestisitlere ve kimyasal maddelere karşı çok duyarlıdır. Bunun nedeni, vücuda alınan pestisitlerin ve bütün kimyasal maddelerin vücut içerisine alındıktan sonra biyotransformasyona uğradığı ilk organın karaciğer olmasıdır. İnsektisitlerin ve kimyasal maddelerin aktivasyonu ile aktif metabolitler hepatotoksik maddelere dönüşerek karaciğer bozukluklarının patolojisine ve etiyojisine neden olurlar (Kalender ve ark., 2007).

Nigella sativa, Ranunculaceae familyasından olup önemli tıbbi ve aromatik bir bitkidir. *Nigella* cinsi ülkemizde 12 çeşidi ile temsil edilmektedir, bunlar içerisinde ülkemizde tarımı yapılan çeşidi *Nigella sativa* L. türüdür (Turan, 2014). *Nigella sativa* L. tohumlarının yapısında, uçucu yağlar, sabit yağlar, proteinler, tanenler, amino asitler, saponinler, alkaloidler, lifler, mineraller, karbonhidratlar, tiamin, pridoksin, niasin, askorbik asit ve folik asit bulunmaktadır. Sabit yağın yapısında doymamış yağ asitlerinden oleik asit, linoleik asit, Eikosenoik ve arşidonik asit bulunurken, doymuş yağ asitlerinden ise stearik asit, palmitik asit ve miristik asit bulunmaktadır. Uçucu yağın yapısında ise karvakrol, nigellon, p-cymene, β-pinen ve d-limonen'in yanında farmakolojik olarak aktif temel bileşenlerden olan timol, timokinon, timohidrokinon ve ditimokinon yer alır (Randhawa ve Al Ghamdi, 2002).

Bu çalışmada; Metil paratyonun sıçan karaciğeri üzerindeki toksisitesinin histopatolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilerek metil paratyonun kaynaklı hepatotoksik hasara karşı *Nigella sativa* L. ekstraktının koruyucu etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

MATERYAL ve METOT

Çalışmada, Van YYÜ Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen elli altı (56) adet erkek Wistar-Albino sıçanlar (300-350g) kullanıldı. Deney hayvanları; özel kafeslerde tutuldu ve standart sıçan yemi ile beslendi. 12 saat ışık/karanlık periyodunda ve 18-22 °C'de muamele edildi. Her kafeste, 14 sıçan yer aldı, uygulama öncesi 15 gün boyunca deneme hayvanları karantinaya alındı. Çalışma, Van YYÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 05.09.2014 tarih ve 2014/10 sayılı izin ile gerçekleştirildi.

Deneme gruplarının oluşturulması

Gruplar, her grupta 14 sıçan yer alacak şekilde rastgele;

1.Grup; Kontrol grubu (K)

2.Grup; Metil paratyon grubu (MP)

3.Grup; *Nigella sativa* L. ekstraktı grubu (NS)

4.Grup; Metil paratyon+*Nigella sativa* L. ekstraktı grubu (MP+NS) oluşturuldu.

Deneme gruplarına metil paratyon uygulanması

Karaciğer toksikasyonu oluşumu ve *Nigella sativa* L.' ekstraktının koruyucu etkisini tespit amacıyla, 2. grupta (metil paratyon) ve 4. grupta (metil paratyon+*Nigella sativa* L.) yer alan sıçanların her birine günlük 0,28 mg/kg (1/50 LD₅₀) dozunda metil paratyon (%99 saflıkta) mısır özü yağı içinde çözündürülerek intragastrik gavaj yoluyla verildi (Kalender ve ark., 2007).

Nigella sativa L. ekstraktı hazırlanması ve deneme gruplarına uygulanması

Nigella sativa L. tohumu, elektrikli değirmende toz haline getirildi, kullanıma kadar +4 °C'de saklandı. Sokslet ekstraksiyon düzeneği ile yeterli miktarda %96'lık etanolde ekstrakte edildi. Etanol 40-50 °C'de düşük basınç altında uçuruldu ve elde edilen ekstrakt +4 °C'de saklandı (Hadjzadeh ve ark., 2007).

Nigella sativa L. ekstraktı %5 sodyum karboksimetil selüloz (Na-CMC) distile su içinde çözündürülerek homojen solüsyon haline getirildi. 3. grupta (*Nigella sativa* L. grubu) yer alan sıçanların her birine *Nigella sativa* L. ekstraktı intragastrik gavaj yoluyla verildi. 4. grupta (metil paratyon+*Nigella sativa* L. grubu) yer alan sıçanların her birine, metil paratyon uygulamasından iki saat sonra günlük 300 mg/kg/gün dozda intragastrik gavajla verildi (Hadjzadeh ve ark., 2007).

1. Grup (Kontrol grubu): Birinci gün distile su verildikten 24 saat sonra 7 adet sıçan uyutuldu ve geri kalan 7 adet sıçana 28 gün boyunca distile su intragastrik gavaj yoluyla verildi.

2. Grup (Metil paratyon grubu): Birinci gün metil paratyon intragastrik gavaj yoluyla verildi. 24 saat sonra 7 adet sıçan uyutuldu ve geri kalan 7 adet sıçana 28 gün boyunca metil paratyon ağızdan günlük 0,28 mg/kg (1/50 LD₅₀) dozunda mısır özü yağı içinde çözündürüldü, intragastrik gavaj yoluyla verildi.

3. Grup (*Nigella sativa* L. grubu): Birinci gün *Nigella sativa* L. ekstraktı intragastrik gavaj yoluyla verildikten 24 saat sonra 7 adet sıçan uyutuldu ve geri kalan 7 adet sıçana 28 gün boyunca günlük %5'lik CMC çözeltisi içerisinde hazırlandı. *Nigella sativa* L. ekstraktı 300 mg/kg/gün dozda olmak üzere intragastrik gavaj yoluyla verildi.

4. Grup (Metil paratasyon + *Nigella sativa* L. grubu): Birinci gün metil paratasyon ve 2 saat sonra *Nigella sativa* L. ekstraktı ağız yoluyla verildi, 24 saat sonra 7 adet sıçan uyutuldu ve geri kalan 7 adet sıçana 28 gün boyunca ağızdan günlük 0,28 mg/kg (1/50 LD 50) dozunda mısır özü yağı içinde çözölmüş metil paratasyon ve 2 saat sonrasında %5'lik Na-CMC çözeltisinde çözödürölen *Nigella sativa* L. ekstraktı 300 mg/kg/gün dozda intragastrik gavaj yoluyla verildi.

Örneklerin ve dokuların toplanması

Birinci gün uygulamasından 24. saat ve 28. gün uygulama gruplarında yer alan 7 adet sıçanın anestezi altında kalplerinin sol ventrikölünden serum tüplerine kan alındı. Kanlar 3000 devirde +4 C'de 10 dakika santriföj edildi ve elde edilen serumlar analizlere kadar -20 °C'de saklandı. Toplam antioksidan seviye (TAS), toplam oksidan seviye (TOS), antioksidan vitaminler (A, C ve E) ve biyokimyasal parametreler elde edilen serumlarda analiz edildi.

Yapılan analizler

Toplam antioksidan seviye (TAS) ve toplam oksidan seviye (TOS) analizi: Toplam antioksidan/oksidan seviye, rel assay ticari kitleri ile analiz edildi (Erel, 2004; Erel, 2005). Analiz öncesi serum örnekleri, oda ısısına getirildi. TAS ve TOS düzeyi, Van YYÜ Veteriner Faköltesi Biyokimya Laboratuvarında Eliza cihazında (Anthos zenyth 200rt) kolorimetrik olarak analiz edildi.

Vitamin A ve vitamin E'nin HPLC'de analizi: Analiz öncesi oda ısısına getirilen serumlar ve Vitamin A ve Vitamin E analizleri için 200 µL serum plastik tüplere aktarıldı. Üzerine 200 µL etanol eklenerek 1 dakika süre boyunca vorteks cihazıyla karıştırıldı. 800 µL n-hekzan eklendi ve tekrardan 1 dakika süre ile vorteks cihazı ile karıştırıldı ve 2000 rpm'de 10 dakika boyunca santriföje edildi. Oluşan hekzan fazından 600 µL alındı ve azot gazı altında kurutulma işlemi yapıldı. Oluşan kalıntı 500 µL metanol içerisinde çözödüröldü ve 20 µL viyollere alınarak analiz için kullanıldı. Serum Vitamin A ve Vitamin E düzeyleri; Van YYÜ Bilimsel Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda Termo marka HPLC ile analiz edildi. Standart olarak, vitamin A ve vitamin E standartları kullanıldı. Hazırlanan ekstraktlar, HPLC viyallerine aktarıldı. Kromatografinin otosamplerından 20 µL alındı ve sıvı kromatografisi kolonuna enjekte edildi. Vitamin A ve Vitamin E analizleri, 325 ve 290 nm dalga boylarında Diode-Array Detector (DAD) yapıldı. Mobil faz olarak, metanol-su (98:2) karışımı, 1.5 mL/dk akış hızına

ayarlandı. C18 HPLC kolonu (4,6 mm x 25 cm) kullanıldı. Hesaplamalar vitamin A ve vitamin E düzeyleri, standartlarının pik alan ve konsantrasyonlarına göre hesaplandı (Zaspel ve ark., 1983).

Vitamin C (Dinitrofenilhidrazin ile) kolorimetrik analizi: Serum vitamin C analizi için oda ısısında getirilen 0.4 mL serum üzerine 1.6 mL %10 triklorasetik asit kondu. İyice karıştırıldıktan sonra 5 dakika bekletildi ve 2000 devirde santriföj edildi. Test tüpüne 1 mL filtrat alındı ve üzerine 0.4 mL dinitrofenilhidrazin (DNPH) ayırıcı ilave edildi. Tüpün ağzı kapatılarak 37 °C'de 3 saat inhibe edildi. Buz içinde soğutuldu ve 1.6 mL soğuk %65 H₂SO₄ kondu ve iyice karıştırıldı. Oda ısısında 30 dakika bekletildi. Blenk 1 mL %10 TCA ile kan serumu gibi hazırlandı. Standart ise 0.4 mL %1 mg'lık askorbik asit çözeltisi ile serumun tabi tutulduğı işleme tabi tutularak hazırlandı (Akkuş, 2007). Vitamin C düzeyi; Van YYÜ Veteriner Faköltesi Biyokimya Laboratuvarında Eliza cihazında (Anthos Zenyth 200rt) kolorimetrik olarak analiz edildi.

Biyokimyasal parametrelerin analizleri: Serum toplam protein, albumin, ALT, AST, ALP, GGT, LDH, toplam trigliserit, toplam kolesterol, VLDL kolesterol düzeyleri Van YYÜ Dursun Odabaş Tıp Merkezi Biyokimya Laboratuvarında kitle otoanalizör cihazında kolorimetrik olarak analiz edildi.

Histopatolojik analizler: Metil paratasyon ve *Nigella sativa* L. ekstraktının deneme gruplarına uygulamasından 24 saat ve 28 gün sonra, her gruptan 7'er sıçan karaciğeri histopatolojik değışiklikler açısından incelendi. Uygulamadan 24 saat ve 28. gün sonraki gruplarda yer alan sıçanların karaciğeri anestezi altında formaldehid içeren doku kaplarına alındı. Histopatolojik inceleme için alınan karaciğer dokuları, %10'luk formalin'de 48-72 saat tespit sonrasında, çeşme suyu ile 6-8 saat yıkama işlemine alındı. Rutin dokuların takibinde alkol (70°, 80°, 90°, 96° ve 100°) ve ksilol serilerinden geçirildikten sonra parafinde bloklandı. Bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Histopatolojik inceleme amaçlı alınan kesitler hematoksilin-eozin ile boyandıktan sonra ışık mikroskopunda incelendi.

İstatistik analiz

Çalışma sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistikler; ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Deneme gruplarının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Farklı grupları belirlemede, Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. 24. saat ile 28. gün arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Wilcoxon testi yapıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı (13.0) kullanıldı.

BULGULAR

Tablo 1’de serum TAS düzeyleri; 24 saat ve 28. gün sonra düzeylerinin incelenmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). Metil paratyon uygulanan grup 2’de serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), alkalın fosfataz (ALP) ve toplam kolesterol diğer gruplara göre (özellikle grup 4) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu aynı zamanda serum albumin ve vitamin E düzeylerinde

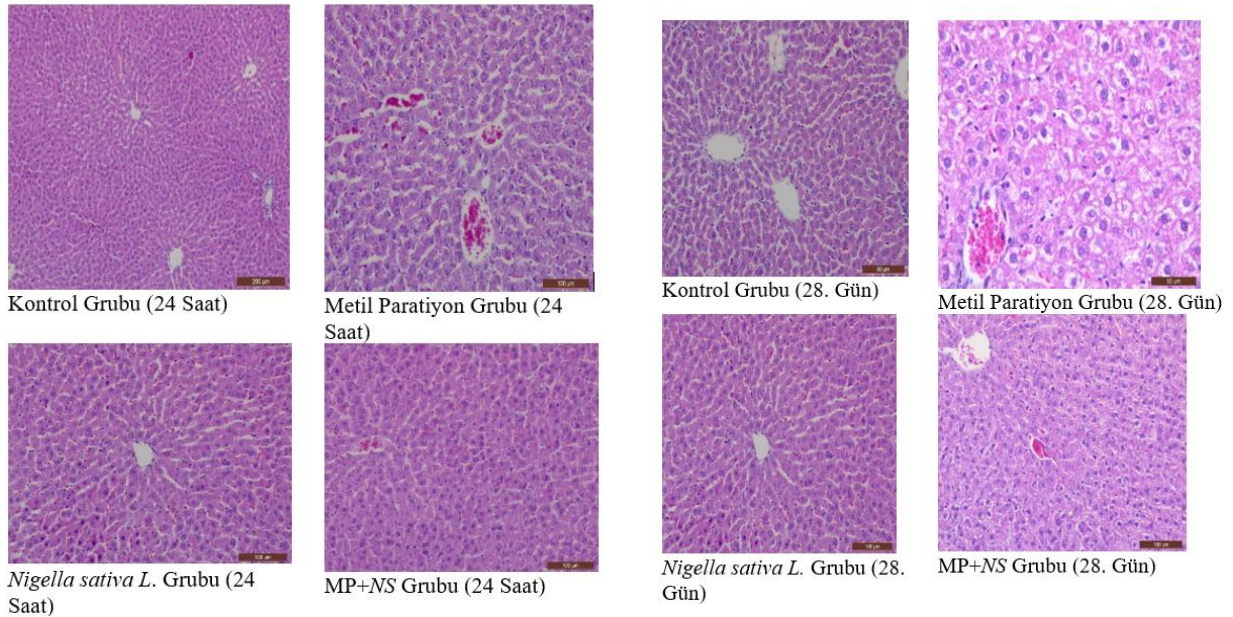
istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Ayrıca, laktat dehidrogenaz (LDH), gama glutamil transferaz (GGT), VLDL kolesterol ve toplam oksidan kapasite düzeylerinde artış olduğu ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). Grup 2’de serum toplam protein, toplam trigliserid, toplam antioksidan kapasite, vitamin A ve C düzeylerinde azalma olduğu ancak bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$).

Tablo 1. Deneme gruplarının 24. saat ve 28. gün serum biyokimyasal parametre düzeyleri

		Kontrol (S±SD)	Metil Paratyon (S±SD)	<i>Nigella sativa L.</i> (S±SD)	MP+NS L. (S±SD)
TAS (mmol/L)	24 Saat	1,25±0,68	0,96±0,26	1,28±0,52	1,18±0,59
	28. Gün	0,96±0,58	0,69±0,36	0,97±0,41	0,95±0,09
TOS (µmol/L)	24 Saat	9,95±0,76	11,39±1,64	8,18±1,52	10,13±3,61
	28. Gün	6,65±1,30	8,91±1,53	5,19±3,52	7,78±0,84
A vitamini (ug/mL)	24 Saat	0,52±0,05 ^{ab}	0,34±0,20 ^{ab}	0,42±0,22 ^b	0,56±0,13 ^a
	28. Gün	0,59±0,28 ^b	0,57±0,30 ^{ab}	0,89±0,17 ^a	0,88±0,33 ^a
E vitamini (ug/mL)	24 Saat	1,61±0,12 ^a	0,57±0,29 ^b	0,50±0,22 ^b	0,77±0,20 ^b
	28. Gün	1,46±0,32 ^b	0,69±0,30 ^{ab}	0,87±0,23 ^a	0,93±0,33 ^a
C vitamini (ug/mL)	24 Saat	0,16±0,04	0,11±0,03	0,13±0,03	0,16±0,09
	28. Gün	0,16±0,11	0,12±0,01	0,11±0,03	0,13±0,03
AST (U/L)	24 Saat	120,17±26,39 ^{ab}	160,80±66,87 ^a	115,29±24,69 ^{ab}	108,20±10,40 ^b
	28. Gün	92,86±13,12 ^a	96,20±19,02 ^a	92,80±9,31 ^a	93,75±6,95 ^a
ALT (U/L)	24 Saat	33,80±1,64 ^{ab}	35,50±2,89 ^a	31,60±1,14 ^a	30,60±3,65 ^b
	28. Gün	39,83±5,27 ^a	43,40±4,62 ^a	39,57±2,57 ^a	41,86±5,18 ^a
GGT (U/L)	24 Saat	1,63±0,98 ^a	2,70±0,85 ^a	1,97±0,70 ^a	1,96±1,00 ^a
	28. Gün	2,07±0,69 ^{ab}	2,95±1,41 ^a	1,23±0,54 ^b	2,22±0,94 ^{ab}
LDH (U/L)	24 Saat	1018,83±529,77	1286,6±377,93	1133,2±375,69	903,00±219,20
	28. Gün	755,20±218,93	831,80±208,55	688,33±173,19	805,20±128,35
ALP (U/L)	24 Saat	260,50±34,04 ^a	260,60±39,87 ^{ab}	207,33±53,56 ^b	271,75±32,91 ^a
	28. Gün	247,17±65,60 ^{ab}	327,33±101,35 ^a	213,57±65,22 ^b	222,80±25,58 ^b
Albumin (g/dL)	24 Saat	3,13±0,21 ^a	2,95±0,05 ^b	3,10±0,06 ^a	3,17±0,08 ^a
	28. Gün	3,17±0,17 ^a	3,02±0,08 ^a	3,01±0,09 ^{ab}	3,07±0,16 ^b
Kolesterol (mg/dL)	24 Saat	61,20±7,92 ^a	63,00±7,78 ^a	56,29±8,83 ^a	62,14±12,64 ^a
	28. Gün	50,67 ±5,50 ^{ab}	63,00±5,24 ^a	56,67±5,50 ^{ab}	51,00±6,56 ^b
VLDL- Kolesterol (mg/dL)	24 Saat	12,96±2,75 ^b	14,05±1,23 ^a	14,05±1,23 ^a	13,00±3,66 ^a
	28. Gün	17,60±5,62 ^a	17,20±6,13 ^a	18,29±3,74 ^a	12,69±3,93 ^a
Trigliserit (mg/dL)	24 Saat	70,86±16,49	63,20±11,90	77,17 ±9,06	65,40±16,09
	28. Gün	96,83±23,38	73,60±17,04	91,43±18,69	76,75±12,09
T. Protein (mg/dL)	24 Saat	6,13±0,23	5,78±0,29	6,17±0,15	6,07±0,23
	28. Gün	6,14±0,23	5,93±0,21	6,17±0,26	6,00±0,29

Satırlar arasında farklı harfler istatistik açıdan önemlidir ($p<0.05$).

*: Aynı sütunda farklı küçük harfi olan grup ortalamaları arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).



Şekil 1. Deneme gruplarının 24. saat ve 28. gün karaciğer dokusu histopatolojik bulguları

Şekil 1’de Deneme gruplarına ait 24 saat sonraki Karaciğer dokularının ışık mikroskopunda histopatolojik incelenmesinde; kontrol grubu ve *Nigella Sativa L.* grubu karaciğer dokuları normal histolojik yapıda tespit edildi. Metil paratyon grubuna ait karaciğer dokularının histopatolojik incelenmesinde, hepatositlerin şişkin, sitoplazmalarının bulanık ve granüler görünümde oldukları, sitoplazma membranlarının yer yer ortadan kalktığı, hücre yapılarının normal yapısının bozulduğu, sinüzoidlerde konjesyon durumunun belirgin olduğu tespit edildi. Metil paratyon+*Nigella sativa L.* grubunda karaciğer dokularının histopatolojik incelenmesinde ise bulgular metil paratyon grubuyla aynı olmakla birlikte ancak lezyonların şiddetinin metil paratyon grubuna göre biraz daha hafif olduğu gözlemlendi.

Şekil 1’de Deneme gruplarına ait 28 gün sonraki Karaciğer dokularının ışık mikroskopunda histopatolojik incelenmesinde; kontrol grubu ve *Nigella Sativa L.* grubu karaciğer dokuları normal histolojik yapıda tespit edildi. Metil paratyon grubuna ait karaciğer dokularının histopatolojik incelenmesinde; hepatositlerin şişkin, sitoplazmalarında çok şiddetli hidropik dejenerasyon gözlenmekte hepatosit kordonlarının düzeninin bozulduğu ve sinüzoidlerde konjesyon durumunun belirginleştiği tespit edildi. Metil paratyon+*Nigella sativa L.* grubunda karaciğer dokularının histopatolojik incelenmesinde ise; bulgular metil paratyon grubuyla aynı olmakla birlikte lezyonların şiddeti daha hafif, bazı kesitlerin portal alanlarında hafif mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlendi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada; metil paratyonun sıçan karaciğeri üzerine akut ve kronik toksisitesi biyokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirilerek ortaya konulmaya çalışılmış ve metil paratyon kaynaklı karaciğer toksisitesi üzerine *Nigella sativa L.* ekstraktının iyileştirici etkisi araştırılmıştır.

Çalışmada serum TAS düzeyleri; 24 saat ve 28. gün sonra düzeylerinin incelenmesinde, grupların istatistik analizinde gruplar arası farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Metil paratyon verilen grupta TAS düzeyi aritmetik olarak en düşük düzeyde, *Nigella sativa L.* grubunda ise en yüksek düzeyde tespit edilmiştir. 28. Gün verilerinin birbirlerine aritmetik olarak daha yakın olduğu görülmektedir. Metil paratyon+*Nigella sativa L.* grubunda ise ekstrakt verilmesi sonrası verilerin aritmetik olarak kontrol grubu verilerine yaklaştığı tespit edilmiştir. Ayrıca serum TOS düzeyleri; 24 saat ve 28. gün sonra düzeylerinin incelenmesinde grupların istatistik analizinde gruplar arası farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). TOS düzeylerinin aritmetik olarak 24 saat sonra *Nigella sativa L.* grubunda en düşük düzeyde, metil paratyon grubunda ise en yüksek düzeyde olduğu görülmektedir. Ancak *Nigella sativa L.* ekstraktı uygulanması ile TOS düzeyinin tamamen olmasa da kısmi olarak iyileşmeye kontrol grubu verilerine yaklaştığı görülmektedir.

Metil paratyonun nefrotoksik etkisinin araştırıldığı çalışmada, metil paratyon uygulanması sonucu, vücut ve böbrek ağırlığında önemli ölçüde azalma, böbrek dokusunda lipid peroksidasyon göstergesi malondialdehit (MDA) düzeyinde artış saptanmıştır (Kalender ve ark., 2007).

Organofosfatlı insektisitlerin biyolojik sistemlerde serbest radikal artışına neden oldukları, dokularda ve biyolojik sistemlerde serbest radikal üretimi sonucu oksidatif hasar oluşturduğu ve lipid peroksidasyonuna yol açtığı tespit edilmiştir (Hazarika ve ark., 2003; Vidyasagar ve ark., 2004; Verma ve ark., 2007).

Karbontetraklorür (CCl₄)'ün oluşturduğu karaciğer fibrozisinin engellenmesinde *Nigella sativa* L.'nin rolünün araştırıldığı çalışmada, MDA düzeyleri CCl₄'ün neden olduğu hepatotoksik sıçanlarda kontrol grubu ile karşılaştırma yapıldığında istatistik olarak yüksek bulunmuştur (p<0.05). Ortalama eritrosit SOD ve GPx düzeyleri CCl₄'ün indüklediği grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük olduğu görülmüş ve *Nigella sativa* L. tedavisinden sonra bu düzeylerin istatistiksel olarak arttığı tespit edilmiştir (İlhan ve Seçkin, 2005). El-Saleh ve ark. (2004), sıçanlarda *Nigella sativa* L. yağını uyguladıkları çalışmalarında, TAS düzeyinde önemli oranda artış tespit etmişlerdir.

Araştırmada, serum TAS ve TOS düzeylerinde metil paratasyon uygulanan sonrası istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunamamasına rağmen aritmetik olarak metil paratasyon verilen grupta TAS düzeyinde düşüş, TOS düzeyinde artış tespit edilmiştir. Yukarıda pestisitlerin etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda, pestisit uygulanan gruplara ait antioksidan enzim, TAS düzeylerinde artış, lipid peroksidasyon ürünü MDA ve TOS düzeylerinde azalma olduğu bildirilmekte, bizim çalışmamızda elde edilen serum TAS ve TOS düzeyleri yapılan bu çalışmalarla uyum gözlenmiştir.

Çalışmada elde edilen serum vitamin A, C ve E düzeyleri; 24 saat ve 28. gün sonrası metil paratasyon uygulanan grupta aritmetik olarak en düşük düzeyde tespit edilmiştir. E vitamini düzeyleri 28. Gün sonrası metil paratasyon grubunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda düştüğü tespit edildi (p<0.05). Metil paratasyon grubundaki vitamin düzeylerindeki (A ve C) düşüşler aritmetik düzeyde kalmıştır. Metil paratasyon nedenli hasara karşı koruyucu amaçla *Nigella sativa* L. ekstraktı verilen grupta vitamin düzeylerinde aritmetik olarak artış saptandı.

Deneyssel diyabet oluşturulan sıçanlarda, katalaz, glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzim ile vitamin C ve vitamin E düzeylerini önemli ölçüde azaldığı, *Nigella sativa* L.'nin uygulanması sonucunda antioksidan enzim ve vitamin düzeylerinde artış olduğu belirtilmiştir (Sankaranarayanan ve Pari, 2011). Yine benzer şekilde deneyssel diyabet oluşturulan sıçanlarda likopenin koruyucu etkisinin araştırıldığı çalışmada, diyabet grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak TAS, Vitamin A ve Vitamin E düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir (Yüztaş ve ark., 2014).

Çalışmada elde edilen serum karaciğer enzim düzeylerinin incelenmesinde, metil paratasyon uygulamasından 24 saat sonrasında serum AST ve ALT düzeylerinde; metil paratasyon uygulamasından 28 gün sonrasında serum ALP düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık tespit edilmiştir (p<0.05). Çalışmada metil paratasyon uygulamasının 24 saat ve 28 gün sonrasında, metil paratasyon uygulanan gruba ait serum karaciğer enzim düzeyleri (GGT, LDH) aritmetik olarak artmıştır. Serum karaciğer enzimlerinde artışlar 24 saat sonrasında daha belirgin düzeydedir. Metil paratasyon+*Nigella sativa* L. ekstraktı verilen gruptaki serum karaciğer enzim düzeylerinin metil paratasyona göre daha az yükseldiği, *Nigella sativa* L.'nin karaciğer iyileştirici etkisini ortaya koyduğu kanaatindeyiz.

Yang ve Deng (2007) çalışmalarında CCl₄ ile oluşturulan toksisite sonrasında AST, LDH ve ALT düzeylerinin 24 saat içinde anlamlı bir şekilde arttığını bildirmişlerdir. Mansour ve ark. (2001), CCl₄ ile oluşturdukları karaciğer hasarına karşı *Nigella sativa* L.'nin aktif bileşeni timokinonun etkisini araştırmışlar, tek doz CCl₄ uygulanan grupta karaciğer enzimleri AST, ALT ve LDH değerlerinde anlamlı bir artış, timokinon enjekte edilen grupta, serum enzim düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Yıldız ve arkadaşları (2006), yaptıkları çalışmada metil paratasyon uygulanan sıçanların plazma laktat dehidrojenaz (LDH) enzim aktivitesinde metil paratasyon uygulanan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark olmadığını tespit etmişlerdir. Nagi ve arkadaşları (2010), çalışmalarında Asitaminofen nedenli hepatotoksitenin önlenmesinde timokinonun ağız yoluyla uygulanması ile serum ALT aktivitesinde düşüş kaydedilmiştir.

Sayed-Ahmed ve ark. (2010), deney hayvanlarına dietilnitrozamin uygulandıkları çalışmada sonrası karaciğerde ALT ve ALP aktivitelerinde artış saptamışlar ve timokinon uygulaması ile karaciğerde bu enzim düzeylerinde düzelme tespit etmişlerdir. Altuntas ve Delibas (2002), albino sıçanlara organofosfatlı bir insektisit fenthion uygulamasının lipid peroksidasyonu ve karaciğer enzimlerinden ALP, AST, LDH ve GGT seviyelerini önemli ölçüde artırdığını, ALT aktivitelerini önemli ölçüde azalttığını tespit etmişlerdir. Meral ve ark. (2001), Deneyssel diyabet oluşturulan tavşanlarda *Nigella sativa* tedavisinin lipid peroksidasyonunu önlediğini, antioksidan savunma sisteminin aktivitesini arttırdığını ve karaciğer hasarından koruduğunu tespit etmişlerdir.

Çalışmadaki metil paratasyon uygulaması sonrası serum karaciğer enzim düzeylerindeki artışlar, yukarıda bildirilen karaciğer hasarı üzerine yapılan çalışmalardaki sonuçlarla paralellik arz etmektedir.

Çalışmadaki serum toplam kolestrol düzeyleri 24 saat sonra metil paratyon ve metil paratyon+Nigella sativa L. grubunda aritmetik olarak yüksek düzeyde olduğu görülürken 28. günün sonunda en yüksek düzeyin metil paratyon grubunda olduğu saptandı. Metil paratyon grubu toplam kolesterol düzeyi 28. gün verilerinin metil paratyon+Nigella sativa L. uygulanan grup arasında istatistiksel olarak önemlilik söz konusudur ($p<0.05$).

Çalışma serum VLDL kolestrol düzeylerinde 24 saat sonra metil paratyon uygulanan grupta kontrol grubuna göre artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Yalnız MP+NS grubuna göre istatistiksel açıdan farklılık yoktur. Metil paratyon uygulaması sonrası Nigella sativa L. ekstraktı verilmesi serum VLDL kolesterol düzeyini kontrol grubu verilerine yaklaştırmıştır. Serum VLDL-kolesterol düzeylerinin 28. gün verilerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0.05$).

Serum trigliserit düzeylerinde 24. saat ve 28. gün verileri arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Serum trigliserit düzeylerinin 24. saat ve 28. gün verilerinin incelenmesinde metil paratyon grubunda en düşük düzeyde olduğu saptanmıştır. Metil paratyon sonrası Nigella sativa L. uygulanan grubun kontrol grubuna doğru yaklaştığı tespit edilmiştir.

Öğütçü ve ark. (2008), organofosfatlı insektisitlerin toplam lipid ve toplam kolesterol seviyelerinde artışa neden olduğu belirtilmiştir. Uzunhisarcıklı ve Kalender (2011), yaptıkları bir çalışmada pestisit maruziyeti sonucu karaciğerde lipid metabolizmasının bozulduğunu ve serum kolesterol düzeyinin arttığını tespit etmişlerdir. Joshi ve ark. (2003), yaptıkları çalışmada, 30 mg/kg dozunda metil paratyon uygulaması sonucu sıçanlarda serum toplam kolesterol ve trigliserit düzeyinin arttığını bildirmişlerdir. Deneysel olarak hiperkolesterolemi oluşturulmuş sıçanlarda, Nigella sativa L. uygulanmasının, plazma toplam kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin önemli oranda azalttığı tespit edilmiştir (İsmail ve ark., 2010).

Timokinon uygulanmasının kandaki lipid yapılı bileşikler üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada; serum toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (El-Dakhakhny ve ark., 2000). Kolesterolden zenginleştirilmiş diyetlere koruyucu olarak timokinon ilave edildiği çalışmada; trigliserit, toplam kolesterol düzeylerinin sadece kolesterol verilen grupta arttığı, timokinon verilen gruplarda ise serum toplam kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (Ragheb ve ark., 2008). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada timokinonun; trigliserit, kolesterol düzeylerini azalttığı saptanmıştır (Bamosa ve ark., 2002).

Çalışma serum albümin düzeylerin 24 saat sonra metil paratyon uygulanan grubun diğer gruplarla karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanırken ($p<0.05$), 28. gün sonunda verilerinin incelenmesinde bu düşüş aritmetik düzeyde kalmıştır ($p>0.05$). Serum toplam protein düzeylerinde 24. saat ve 28. gün verileri incelendiğinde metil paratyon uygulanan grupta diğer gruplara nazaran aritmetik bir düşüş gözlenmiş olup, metil paratyon sonrası Nigella sativa L. verilen grupta anlamlı bir yükseliş görüldü. MP+NS grubunda toplam protein düzeyleri kontrol grubuna aritmetik olarak yakın değerler tespit edilmiştir.

Pestisitlere maruz kalan hayvanlarda plazma proteininde azalma olduğu tespit edilmiş ve bu azalmanın karaciğer fonksiyonundaki düzensizlik nedeniyle meydana geldiği öngörülmüştür (Uzunhisarcıklı ve Kalender, 2011).

Çalışmada 24 saat sonraki karaciğer dokularının histopatolojik incelenmesinde; hepatositlerin şişkin, sitoplazmalarının bulanık ve granüler görünümde oldukları, sitoplazma membranlarının yer yer ortadan kalktığı, hücre yapılarının normal yapısının bozulduğu, sinüzoidlerde konjesyon durumunun belirgin olduğu tespit edildi. 28 gün sonraki Karaciğer dokularının histopatolojik incelenmesinde; kontrol grubu ve Nigella sativa L. grubu karaciğer dokuları normal histolojik yapıda tespit edildi. Metil paratyon grubuna ait karaciğer dokularında hepatositlerin şişkin, sitoplazmalarında çok şiddetli hidropik dejenerasyon, hepatosit kordonlarının düzeninin bozulduğu ve sinüzoidlerde konjesyon durumunun belirginleştiği tespit edildi.

Dimethoatın etkisinin incelendiği bir çalışmada, dimethoat muamelesi yapılan sıçanların karaciğerinde hepatositlerde şişme, hepatositlerde bölgesel nekroz, portal inflamasyon ve yağlı değişime sebep olduğunu gözlemişlerdir (Sharma ve ark., 2005). Kalender ve ark. (2005) Diazinon uygulanan gruplarda hepatositlerin endoplazmik retikulumlarında ve mitokondrilerinde şişme, çekirdeğin kromatin yoğunluğunda kayıp ve mitokondriyal kristalarda kırılmalar olduğu gözlenmiştir. Tripathi ve Srivastav (2010), Organofosfatlı pestisit olan klorprifosla yaptıkları çalışmada sıçanların karaciğerinde hepatositlerde dejenerasyon, hepatik vakuolizasyon, hiperkromatik ve hipertrofi olmuş çekirdek, kupffer hücrelerin sayısında artış, fokal nekroz ve sinüzoidal dilatasyon şeklinde histopatolojik değişimler görülmüştür. Yalçın ve ark. (2020), sıçanlarda Siklofosamid uygulamasının karaciğerde konjesyon, ödem, dejenerasyon ve nekroz oluşumuna neden olduğunu tespit etmişlerdir.

Turkdogan ve arkadaşları (2003), *Nigella sativa* L.'nin CCl₄ hepatotoksitesine karşı koruyucu etkisini araştırmış, CCl₄ muamelesi yapılan grupta periasinar bölgelerde koagülasyon nekrozu hidropik dejenerasyon ve portal kanallarda fibröz görülmüştür. CCl₄ ile *Nigella sativa* L. sabit yağı ve CCl₄ ile *Nigella sativa* L. uçucu yağı ile muamele edilen gruplarda periasinar bölgelerde seyrek nekroz koagülasyonu dışında ciddi histopatolojik bulguların hiçbirisi saptanmamıştır. Berköz ve ark. (2019), *Nigella sativa* L. ekstraktının Metil Paratasyonun neden olduğu karaciğer hasarında antiinflamatuvar ve antioksidatif fonksiyonu olduğunu tespit etmişlerdir. Karsinogenik bir bileşik olan dietilnitrozamin uygulandıktan sonra karaciğerde histopatolojik olarak hasar meydana gelmiştir, buna karşın *Nigella sativa* L.'dan izole edilen timokinonun uygulanmasından sonra karaciğerde meydana gelen bütün histopatolojik değişiklikleri geri çevirdiği ve kontrole yaklaştırdığı tespit edilmiştir (Sayed-Ahmed ve ark., 2010).

Çalışmada metil paratasyon ve *Nigella sativa* L. uygulaması sonrası karaciğer dokusunda meydana gelen değişiklikler yukarıda bildirilen çalışma sonuçları ile paralellik arz etmektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda deney hayvanlarına literatürdeki veriler referans alınarak, metil paratasyonun uygulama dozu olarak 1/50 LD₅₀ dozu belirlenmiş, 0.28 mg/kg verilmiştir. Metil paratasyon hasarına karşı *Nigella sativa* L. ekstraktı verilen gruplarda metil paratasyon hasarına karşı bütün parametrelerdeki artma ve azalmalara karşı iyileştirici etkiler tespit edilmiştir. Bu etkiler, karaciğerin akut ve kronik histopatolojisinde daha belirgin olarak görülmüştür. Çalışmada metil paratasyon uygulaması sonrasında *Nigella sativa* L. ekstraktının iyileştirici etkisi açık ve belirgin bir şekilde tespit edilmiştir.

Teşekkür: Araştırma, yüksek lisans tezinden özetlenmiş, Van YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2015-SBE-YL018 no'lu proje olarak desteklenmiştir. Karaciğer histopatoloji analizlerinde; Prof. Dr. Fatma İLHAN'a, vitamin analizlerinde; Prof. Dr. İbrahim Hakkı YÖRÜK ve deneysel çalışmalarda; Doç. Dr. Mehmet BERKÖZ'e desteklerinden dolayı teşekkür ederiz. 2nd International Congress on Applied Biological Sciences, Sarajevo, Bosna-Hersek, 27-31 Mayıs 2016 tarihinde özet bildiri olarak sunulmuştur.

Çıkar Çatışması: Bu araştırma herhangi bir kurum ya da kuruluşla çıkar çatışması içermemektedir.

Etik Onay

Çalışma, Van YYÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 05.09.2014 tarih ve 2014/10 sayılı izin ile gerçekleştirildi.

KAYNAKLAR

- Akkuş İ. Klinik Biyokimya El Kitabı (Hematoloji ve Seroloji Laboratuvarları İlaveli), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2007.
- Altuntas I, Delibas N. (2002). The effects of fenthion on lipid peroxidation and some liver enzymes: The possible protective role of vitamins E and C. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 32, 293-297.
- Bamosa AO, Ali BA, Al-Hawsawi ZA (2002). The effect of thymoquinone on blood lipids in rats. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 46(2), 195-201.
- Berköz M, Kahraman T, Yildirim M, Yigit MF, Allahverdiyev O. (2019). Hepatoprotective effect of *Nigella sativa* L. extract in methyl parathion exposed rats. *Fresenius Environmental Bulletin*, 28(10), 7079-7087.
- Bian Y, Li C, Li H. (2010). Para-Sulfonatocalix [6] arene-modified silver nanoparticles electrodeposited on glassy carbon electrode: Preparation and electrochemical sensing of methyl parathion. *Talanta*, 81, 1028-1033.
- El-Dakhakhny M, Mady NI, Halim MA (2000). N sativa L oil protects against induced hepatotoxicity and improves serum lipid profile in rats. *Arzneimittelforschung*, 50, 832-836.
- El-Saleh C, Al-Sagair OA, Al-Khalaf MI. (2004). Thymoquinone and *Nigella sativa* oil protection against methionine-induced hyperhomocysteinemia in rats. *International Journal of Cardiology*, 93(1), 19-23.
- Erel Ö. (2004). A novel automated direct measurement method for toplam antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277-285.
- Erel Ö. (2005). A new automated colorimetric method for measuring toplam oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103-1111.
- Govindasamy M, Sakthinathan S, Chen SM, Chiu TW, Sathiyar A, Merlin JP. (2017). Reduced graphene oxide supported cobalt bipyridyl complex for sensitive detection of methyl parathion in fruits and vegetables. *Electroanalysis*, 29(8), 1950-1960.
- Hadjzadeh MA, Khoei A, Hadjzadeh Z, Parizady M. (2007). Ethanolic extract of *Nigella sativa* L seeds on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Urology Journal Spring*, 4(2), 86-90.

- Hazarika A, Sarkar SN, Hajare S, Kataria M, Malik JK. (2003). Influence of malathion pretreatment on the toxicity of anilofos in male rats: a biochemical interaction study. *Toxicology*, 185(1), 1-8.
- Ismail M, Al-Naqeepa G, Wei Chan K. (2010). *Nigella sativa* thymoquinone-rich fraction greatly improves plasma antioxidant capacity and expression of antioxidant genes in hypercholesterolemic rats. *Free Radical Biology and Medicine*, 48(5), 664-672.
- İlhan N, Seçkin D. (2005). Protective effect of *Nigella sativa* seeds on CCl₄-induced hepatotoxicity. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 19(3), 175-179.
- Joshi SC, Mathur R, Gajraj A, Sharma T. (2003). Influence of methyl parathion on reproductive parameters in male rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 14(3), 91-98.
- Kalender S, Kalender Y, Durak D, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Cevrimli BS et al. (2007). Methyl parathion induced nephrotoxicity in male rats and protective role of vitamins C and E, pestisit. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 88(2), 213-218.
- Kalender S, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Acikgoz F, Durak D, Ulusoy Y et al. (2005). Diazinon-induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes. *Toxicology*, 211(3), 197-206.
- Mansour MA, Ginawi OT, El-Hadiyah T, El-Khatib AS, Al-Shabanah OA, Al-Sawaf HA. (2001). Effects of volatile oil constituents of *Nigella sativa* on carbon tetrachloride -induced hepatotoxicity in mice: Evidence for antioxidant effects of thymoquinone. *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology*, 110(3-4), 239-251.
- Meral I, Yener Z, Kahraman T, Mert N. (2001). Effect of *Nigella sativa* on glucose concentration, lipid peroxidation, anti-oxidant defence system and liver damage in experimentally-induced diabetic rabbits. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 48(10), 593-599.
- Nagi MN, Almakki HA, Sayed-Ahmed MM, Al-Bekairi AM. (2010). Thymoquinone supplementation reverses acetaminophen-induced oxidative stress, nitric oxide production and energy decline in mice liver. *Food and Chemical Toxicology*, 48(8-9), 2361-2365.
- Öğütücü A, Suludere Z, Kalender Y. (2008). Dichlorvos-induced hepatotoxicity in rats and the protective effects of vitamins C and E. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 26(3), 355-361.
- Ragheb A, Elbarbry F, Prasad K, Mohamed A, Ahmed MS, Shoker A. (2008). Attenuation of the development of hypercholesterolemic atherosclerosis by thymoquinone. *International Journal of Angiology*, 17(4), 186-192.
- Randhawa MA, Al-Ghamdi MS. (2002). A review of the pharmaco-therapeutic effects of *Nigella sativa*. *Pakistan Journal Medicine Research*, 41(2), 77-83.
- Sankaranarayanan C, Pari L. (2011). Thymoquinone ameliorates chemical induced oxidative stress and β -cell damage in experimental hyperglycemic rats. *Chemico-biological Interactions*, 190(2-3), 148-154.
- Sayed-Ahmed MM, Abdel Aziz M Al-Essa, Salim S Al-Rejaie, Abdulaziz A. (2010). Thymoquinone attenuates diethylnitrosamine induction of hepatic carcinogenesis through antioxidant signaling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3(4), 254-261.
- Sharma Y, Bashir S, Irshad M, Datta Gupta S, Dogra TD. (2005). Effect of acute dimethoate administration on antioxidant status of liver and brain of experimental rats. *Toxicology*, 206(1), 49-57.
- Tripathi S, Srivastav AK. (2010). Liver profile of rats after long-term ingestion of different doses of chlorpyrifos. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 97(1), 60-65.
- Turan YS. (2014). Fosfor Dozlarının Çörek Otunun (*Nigella sativa* L.) Verim ve Kalitesine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Turkdogan MK, Ozbek H, Yener Z, Tuncer I, Uygan I, Ceylan E, 2003. The role of *Urtica dioica* and *Nigella sativa* in the prevention of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Phytotherapy Research*, 17(8), 942-946.
- Uzunhisarcikli M, Kalender Y. (2011). Protective effects of vitamins C and E against hepatotoxicity induced by methylparathion in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74(7), 2112-2118.
- Verma RS, Mehta A, Srivastava N. (2007). In vivo chlorpyrifos induced oxidative stress: Attenuation by antioxidant vitamins. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 88(2), 191-196.
- Vidyasagar J, Karunakar N, Reddy MS, Rajnarayana K, Surender T, Krishna DR. (2004). Oxidative stress and antioxidant status in acute organophosphorus insecticide poisoning. *Indian Journal of Pharmacology*, 36(2), 76-79.
- Vural N, 1996. Toksikoloji, J Fac Pharm, No, 73, Ankara.

- Yalçın A, Keleş H, Kahraman T, Bozkurt MF, Aydın H. (2020). Kemoterapiye bağlı hepatotoksisiteye karşı ellagik asidin koruyucu etkileri. *Düzce Tıp Dergisi*, 22(2), 124-130.
- Yang C, Deng J. (2007). Intermediate syndrome following organophosphate insecticide poisoning. *Journal of the Chinese Medical Association*, 70(11), 467-472.
- Yıldız D, Öztaş H, Dalkılıç S. (2006). Metil paratyon ile muamele edilen rat dokularında sülfidril grubu konsantrasyonu değişimlerinin tespit edilmesi. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 16(7), 347-352.
- Yüztaş E, Değer Y, Yörük IH. (2014). Deneysel diyabet oluşturulan ratlarda prooksidan toplam antioksidan durumu ve vitamin düzeyleri üzerine likopenin etkisi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 25(3), 71-75.
- Zaspel BJ, Csallany AS. (1983). Determination of alpha-tocopherol in tissues and plasma by high-performance liquid chromatography. *Analytical Biochemistry*, 1,130(1), 146-150.