



**DİMETHOATIN RAT AKCİĞER DOKUSU ÜZERİNE TOKSİK ETKİSİ VE
FERULİK ASİT İN KORUYUCU ROLÜ**

Bürge ŞİRİN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2020

Bürge ŞİRİN tarafından hazırlanan “ DİMETHOAT’IN RAT AKCİĞER DOKUSU ÜZERİNE TOKSİK ETKİSİ VE FERULİK ASİT’İN KORUYUCU ROLÜ ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Biyoloji Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Yusuf KALENDER

Biyoloji, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Başkan : Prof. Dr. Zafer AYAŞ

Biyoloji, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye : Prof. Dr. Hakkı TAŞTAN

Biyoloji, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Tez Savunma Tarihi: 09/01/2020

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Sena YAŞYERLİ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Bürge ŞİRİN

09/01/2020

DİMETHOATIN RAT AKCİĞER DOKUSU ÜZERİNE TOKSİK ETKİSİ VE FERULİK ASİTİN KORUYUCU ROLÜ

(Yüksek Lisans)

Bürge ŞİRİN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2020

ÖZET

Organofosfatlı bir pestisit olan dimethoat (O,O-dimetil-S-N-metilkarbamoilmetil fosforoditioat) böceklerin ve akarların kontrolünde kullanılmaktadır. Tarım alanlarında dimethoat, özellikle elma, armut ve diğer meyveler, tütün ve yaprak biti kontrolünde sıklıkla tercih edilmektedir. Fenolik bileşikler ise bitkilerde fazla miktarda bulunan sekonder metabolitlerdir. Bu çalışmada kullanılan ferulik asit bir polifenol bileşiğidir. Bu çalışmada 28 gün boyunca (subakut) dimethoat, 3 mg/kg v.a. (vücut ağırlığı) (1/100LD₅₀, düşük doz) ve 30 mg/kg v.a. (1/10LD₅₀, yüksek doz) dozu şeklinde iki ayrı dozda ve ferulik asit 30 mg/kg v.a. dozlarında ratlara gavaj yoluyla verilmiştir. Ferulik asit, düşük ve yüksek dozda dimethoat ile birlikte ratlara verilmiştir. Bu çalışmada oksidatif stres parametreleri olan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-S-transferaz (GST) enzim aktiviteleri ile lipid peroksidasyonun belirteci olan malondialdehit (MDA) seviyesi araştırılmıştır. Deneylerin sonunda kontrol grubu ratlarla, düşük ve yüksek doz dimethoat uygulanan gruplar karşılaştırıldığında SOD, CAT, GPx, GST enzim aktiviteleri ve MDA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olduğu gözlenmiştir. Düşük ve yüksek doz dimethoat uygulanan gruplarla, ferulik asit+dimethoat uygulanan gruplar karşılaştırıldığında MDA seviyesinde ve SOD, CAT, GPx, GST enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelmiştir. Histopatolojik çalışmalarda düşük ve yüksek doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu, interalveolar septumda kalınlaşma, hemoraji, kongesyon ve alveolar keselerde daralma gibi patolojik bulgular gözlenmiştir. Ferulik asit+dimethoat uygulanan ratlarda patolojik bulguların azaldığı tespit edilmiştir.

Bilim Kodu : 20317

Anahtar Kelimeler : Pestisit, Dimethoat, Antioksidanlar, Oksidatif stres, Ferulik asit

Sayfa Adedi : 50

Danışman : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

TOXIC EFFECT OF DIMETHOAT ON RAT LUNG TISSUE AND PROTECTIVE
ROLE OF FERULIC ACID

(M. Sc. Thesis)

Bürge ŞİRİN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

January 2020

ABSTRACT

Dimethoate (O, O-dimethyl-S-N-methylcarbamoylmethyl phosphorodithioate), an organophosphate pesticide, is used for the control of insects and mites. In agriculture, dimethoate is often preferred, especially in the control of apples, pears and other fruits, tobacco and aphids. Phenolic compounds are secondary metabolites that are abundant in plants. The ferulic acid used in this study is a polyphenol compound. In this study, two doses of dimethoate, 3 mg/kg v.a. (body weight) (1/100LD₅₀, low dose) and 30 mg/kg v.a. (1/10LD₅₀, high dose) in and ferulic acid 30 mg/kg v.a. rats were given by gavage throughout 28 days. Ferulic acid has rats with low and high doses of dimethoate. In this study, oxidative stress parameters, superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione-s-transferase (GST) enzyme activities and malondialdehyde (MDA) levels, which are indicative of lipid peroxidation, were investigated. At the end of the experiments, there was a statistically significant increase in SOD, CAT, GPx, GST enzyme activities and MDA levels, when control group rats were compared with low and high dose dimethoate groups. There was a statistically significant decrease in MDA level and SOD, CAT, GPx, GST enzyme activities when low and high dose dimethoate groups were compared with dimethoate plus ferulic acid treated groups. Histopathological studies showed pathological findings such as cell infiltration in the lung tissues, thickening of the interalveolar septum, hemorrhage, congestion and alveolar sacs in rats administered low and high doses of dimethoate. The pathological findings were decreased in dimethoate plus ferulic acid treated rats.

Science Code : 20317

Key Words : Pesticide, Dimethoate, Antioxidants, Oxidative stress, Ferulic acid

Page Number : 50

Advisor : Prof . Dr. Yusuf KALENDER

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim süresince her türlü desteğini hissettiren yardımını esirgemeyen hocam, değerli danışmanım Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını eksik etmeyen değerli hocalarım Doç.Dr. Fatma Gökçe APAYDIN'a ve Doç. Dr. Hatice BAŞ'a en içten saygı ve sevgilerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca daima yanımda olan annem Ayşe Şükran ŞİRİN'e ve babam Alparslan ŞİRİN'e kardeşlerim Seyra ŞİRİN GÜVEN ve Mert Bora ŞİRİN'e, hayattaki en değerli varlıklarım canım dayım İhsan ŞİRİN'e ve teyzem Fatma ŞİRİN'e çok teşekkür ederim.

Yüksek Lisans eğitimim boyunca her türlü desteği gösteren Yusuf Tolga ALTUNTAŞ'a çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM	15
2.1. Hayvanlar	15
2.2. Kimyasallar.	15
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı	15
2.3.1. Grup: kontrol grubu	16
2.3.2. Grup: ferulik asit uygulanan grup	16
2.3.3. Grup: düşük dimethoat uygulanan grup	16
2.3.4. Grup: yüksek dimethoat uygulanan grup	16
2.3.5. Grup: düşük dimethoat ve ferulik asit uygulanan grup	16
2.3.6. Grup: yüksek dimethoat ve ferulik asit uygulanan grup.....	17
2.4. Biyokimyasal İncelemeler	17
2.4.1. Malondihaldehit miktarının belirlenmesi	17
2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi.....	17
2.5. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması	19

	Sayfa
2.6. İstatistiksel Analizler	19
3. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	21
3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi.....	21
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi.....	22
3.2.1. Katalaz enzim aktivitesi	22
3.2.2. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi	23
3.2.3. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi	24
3.2.4. Glutasyon –S- Transferaz Enzim aktivitesi	25
3.3. Işık Mikroskobu Bulgularının Değerlendirilmesi	26
4. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
KAYNAKLAR	45
ÖZGEÇMİŞ	50

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Deney gruplarının ışık mikroskobu ile incelenmesi sonucu görülen patolojik bulgular.	36

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Ferulik asitin kimyasal formülü.....	121
Şekil 1.2. Dimethoatın kimyasal fotmülü	14
Şekil 3.1. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların MDA seviyeleri..	211
Şekil 3.2. Ferulik asit grubu ratların akciğer histolojik yapısı.....	222
Şekil 3.3. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların GPx seviyeleri.	233
Şekil 3.4. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların SOD seviyeleri.	244
Şekil 3.5. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların GST seviyeleri..	255

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların akciğer histolojik yapısı	27
Resim 3.2. Kontrol grubu ratlara ait akciğer dokusu.....	27
Resim 3.3. Ferulik asit uygulanan ratların akciğer dokusunda herhangi bir patolojik bulgu görülmemektedir.....	28
Resim 3.4. Düşük doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda alveolar duvarda kalınlaşma ve alveolar keselerde daralma	28
Resim 3.5. Düşük doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu	29
Resim 3.6. Düşük doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda kongesyon...	29
Resim 3.7. Düşük doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda kongesyon ve hücre infiltrasyonu	30
Resim 3.8. Düşük doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda kongesyon...	30
Resim 3.9. Yüksek doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusundaki alveolar keselerin sayısında azalma ve hücre infiltrasyonu	30
Resim 3.10. Yüksek doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu	33
Resim 3.11. Yüksek doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu ve kongesyon.....	33
Resim 3.12. Yüksek doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu ve hemoraji.....	33
Resim 3.13. Yüksek doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusundaki alveol keselerin sayısında azalma, hücre infiltrasyonu ve hemoraji	33
Resim 3.14. Yüksek doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu ve kongesyon	33
Resim 3.15. Düşük doz dimethoat ve ferulik asit uygulanan ratların akciğer dokusunda kongesyon	34
Resim 3.16. Düşük doz dimethoat ve ferulik asit uygulanan ratların akciğer dokusundaki alveolar duvarda kalınlaşma ve alveolar keselerde daralma	34
Resim 3.17. Düşük doz dimethoat ve ferulik asit uygulanan ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu	34

Resim	Sayfa
Resim 3.18. Yüksek doz dimethoat ve ferulik asit uygulanan ratların akciğer dokusunda hemoraji	35
Resim 3.19. Yüksek doz dimethoat ve ferulik asit uygulanan ratların akciğer dokusunda kongesyon	35

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

μ	Mikron
μg	Mikrogram
mg	Miligram
μl	Mikrolitre

Kısaltmalar

Açıklamalar

CAT	Katalaz
GPx	Glutasyon peroksidaz
GST	Glutasyon-S-transferaz
MDA	Malondialdehit
SOD	Süperoksit dizmutaz
ROS	Reaktif Oksijen türleri
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri
DDT	Dikloro Difenil Trikloroethan
HCH	Heksaklorosikloheksan

1. GİRİŞ

Çevre, canlıların dünyaya geldiği ve sürekli olarak ilişkide bulunduğu dış ortam olarak adlandırılır. İnsan çevresiyle bir bütün halinde yaşarken biyolojik, fiziksel, sosyal çevrelerinden ayrı olarak ele alınamazlar. İnsan sağlığı ise çevre sağlığı ile doğru orantılıdır. Bir insanın sağlık durumu ile ilgili bilgiler ele alınırken yaşadığı ortamı değerlendirmemek sağlıklı bir sonuç doğurmaz (Koren ve Bisesi, 1996; Akın ve Güler; 2006).

İnsan sağlığını olumlu veya olumsuz etkileyen sebepler arasında fiziksel, çevresel ve temel madde eksiklikleri yer alırken bunların haricinde kimyasal ve biyolojik etmenleri de unutmamak gerekir. Fiziksel etkenleri hava-su kirliliği, atıklar, içme suları ve iklim koşulları oluşturur. Kimyasal etkenleri ise zehirler ve kimyasal maddeler oluşturmaktadır. İnsan sağlığının sağlıklı bir şekilde devam edebilmesi için dışarıdan alması gereken vitaminler, aminoasitler ve mineraller de vardır. Çevre ve insanın etkileşimi bu kadar çokken çevrenin insana her iki yönlü etkisini değerlendirmemiz gerekmektedir. Bu özellikler dikkate alındığında aslında çevre hastalıkların oluşumuna zemin oluşturan, bazı hastalıkların seyrini değiştirebildiği gibi yayılmasına da sebep olabilmektedir (Güler ve Çobanoğlu, 1997; Taylor, 1992).

Kimyasal maddeleri incelediğimizde canlılar üzerine etkisi için tarım alanlarında ilaç olarak adlandırılan pestisitler grubunu ele almamız gerekmektedir. İlk başta da tarım ilaçlarını neden kullanmamız gerektiğini bilmemiz gerekir.

Dünya nüfusunun hızlı ve kontrolsüz artışıyla doğru orantılı olarak gıda tüketimi de artmaktadır. Bu tüketimi karşılayabilmek ise pek mümkün olmamaktadır. Bu sorunun giderilmesi için gıda üretiminde ki amaç daha verimli ve kalitesi yüksek olan ürünler elde etmektir. Tarım alanında ki ürünlerin daha verimli ve kaliteli olması için çeşitli tarım ilaçları kullanabilmek mümkündür. İlaçları kullanırken de çevre kirliliğinin olmamasını sağlayabilmek gerekmektedir. Ürün artışını sağlayabilmek için tarım alanlarında zararlılara karşı kullanılan kimyasal maddelere pestisit denir (Aktaş, 2017).

Pestisit kullanımı sayesinde; tarım ürünlerinde üretim aşamasından depolamaya; depolamadan da tüketim aşamasına kadar ürünlere zarar veren ve besin değerlerini düşüren olaylar azalmaktadır.

Yüzyıllar önce insanlar mikroorganizmalar, böcekler, hayvanlar ve yabani otlar yüzünden ciddi oranda besin kaybı yaşamıştır. Pestisit kullanımıyla birlikte ürün kaybı aza indirilmiş, besin değerleri korunmuş, uzun süre ürünlerin kullanabilmesinde etkin bir çözüm olmuştur. Pestisitlerin kullanılması ile birlikte ürün miktarlarında artış gözlemlenmektedir (Aktaş, 2017).

M.Ö 2000 den beri mahsüllerini korumak için insanlar pestisit kullanıyorlardı. İlk bilinen pestisit kükürttür ve Antik Sümerler tarafından 4.5000 yıl öncesinde kullanılmaya başlanmıştır (Ranga ve ark., 2007).

Dünya yiyecek tüketiminin fazlaşmasıyla birlikte İkinci Dünya Savaşından sonra pestisit kullanımı artış göstermiştir. Endüstriyel ürünlerin kullanımının artışıdan meydana gelen kirlilik besinlerin, suyun ve toprağın etkilenmesine; pestisitlerin kullanımıyla beraber çevre kirliliklerine sebep olmuştur (Ahmed, 2001).

Organoklorlu pestisit olan DDT'yi keşfeden Paul Müller insektisit pazarında hakimiyet kurmuştur (Jurgens ve ark., 2016). 1950 yılına kadar arsenik bazlı pestisitler kullanılıyordu. 1975'li yıllarda Birleşmiş milletlerde organofosfatlı ve karbamatlı pestisitler kullanılmaya başlayınca DDT' nin kullanımı eski gücünü kaybetmiş oldu. Sonrasında Pyrethrin bileşikleri kullanılmaya başlanılarak baskın bir insektisit halini aldı. 1960'larda herbisitler triazin ve diğer nitrojen bazlı bileşikler olan 2,4-diklorofenoksiasetikasit gibi karboksilik asitler baskın olmuştur (Ritter, 2009).

Pestisitlerin ekolojik sistemin dengesini bozmasının sebebi doğal parçalanmaya dayanıklı olmaları nedeniyle hava, toprak ve su kirlenmelerine neden olur. Pestisitler kullanılarak hedef olan canlılara zarar verirken hedef olmayan insanlara ve çevredeki diğer canlılara da zarar vermektedir. Yağ dokularında çözünebilen ve doğal parçalanmaya karşı direnç gösteren organoklorlu pestisitler biyo ekosistemde birikir ve tüm canlılar için zarar verebilmektedir (Ahmed, 1998; Demircan, 1998).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) farklı alınma miktarlarına bağlı olarak zararlı etkilerini araştırıp bir sınıflandırma yapmıştır. Bu sınıflandırma öldürücü doz ve öldürücü yoğunluk olarak ifade edilmiştir. Öldürücü doz LD₅₀ deney hayvanlarının %50'sini öldürmek için gerekli olan miktar olup, LC₅₀ ise öldürücü yoğunluk olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflandırmaya test hayvanının vücut ağırlığının her bir kilosuna karşılık gelen pestisit miligramının (mg/kg) hesaplanması lazımdır. LD₅₀- LC₅₀ değeri bu hesaplamayı ortaya koyar. Farklı etken maddelerin ve aynı etken maddeyi içeren farklı formülasyonların toksisitesini karşılaştırmak açısından oldukça önemlidir (Damalas ve Eleftherohorinos, 1998).

Canlılar pestisitlere düşük dozlarda olsa bile uzun süre maruz kalırlarsa genotoksik etkiler ve kanser görülebilir. Bu sebepten ötürü pestisitlerin yaygın kullanımı halk sağlığı için endişe vericidir. Pestisitlerle çalışan işçilerin, mesleki maruziyet hakkında bilgilendirilmesi için toksikoloji açısından pestisitlerin solunum yoluyla meydana getirecekleri tehlikeler ve oluşabilecek deri kontaminasyonu hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir. Genotoksik hasarın izlenmesi için bu bilgiler önem arz etmektedir. Pestisitlerle yapılan çalışmaların sayısı pestisit kullanımı arttığı için önem kazanmaktadır (Prince ve ark., 2001).

Kullanılan pestisitlerde amacımız aslında istemediğimiz organizmalar üzerinde toksisite gösterirken, zararsız organizmalar üzerinde de minimum toksisite göstermesidir. Ne yazık ki her pestisit toksisitesi olduğu için sağlık açısından tam güvenceli bir pestisit yoktur. Bu amaç doğrultusunda ilk sentez edilen maddelerin ikinci ve üçüncü jenerasyonları yapılmış olup daha az toksik olan pestisitler sentezlenmeye çalışılmıştır (Vural, 1996).

Verimi arttırmak için kullanılan tarım ilaçları uzun süreler boyunca bozulmadan kaldıkları için zararları da ortaya çıkmaktadır. Bu kullanım etkin denetimden yoksun ve aşırı miktarlarda uygulanması halinde insan dâhil olmak üzere canlılarda zehirlenmelere hatta ölümlere bile yol açabilmektedir.

Pestisitler aynı zamanda suda, toprakta, meyve ve sebzelerin üzerinde kalarak besin kirlenmesine, hava kirliliğine ve ekosistemlere zarar vermektedir. Toprak ve bitkilere pestisit uygulaması yapıldıktan sonra toprak yüzeyinde kalan pestisit kalıntıları su kaynaklarına çeşitli yollardan süzülerek ulaşır. Bunun sonucunda pestisitler uygulandığı bölgedeki toprak tipi ve yağış miktarına bağlı olarak çevreye yayılır. Çevreye bu kalıntılar

yayıldıktan sonra birçok su organizmasının ve balıkların ve ölmesine sebep olmaktadır. Bu organizmalar canlılar tarafından kullanılan besinler ise canlılara geçmekte ve kirlenen suların içilmesiyle de kronik bir toksisite oluşmasına sebep olmaktadır (Hansoy, 2010).

Uzun vadede insanlarda ve hayvanlarda zararlı etkileri ise şu şekilde ortaya çıkmaktadır. Pestisitlerin besin zincirine katılması, havadan suya geçerek de gerçekleşir. Sudaki pestisit kalıntıları hayvanlara geçip, bu hayvanların da insan tarafından yenmesi ile ortaya çıkmaktadır (Ural ve ark., 2006). Böylelikle besin zinciri ve hava yoluyla canlılara da zararları ulaşabilmektedir.

Pestisitlerin, uygulamasında püskürtülerek yapılıyorsa bir kısmı buharlaşma ve dağılma ile kaybolurlar ve kalan kısmı bitkiler üzerinde ve toprakta birikintilere neden olmaktadır. Havaya karışan pestisitler rüzgar ile taşınarak yağmur, sis veya kar yağışıyla tekrar yeryüzüne dönmektedir. Çevreye karışan pestisitler kullanım amacı doğrultusundan çıkmış olup hedef olmayan diğer organizmalara da ulaşmıştır. Bu canlılar üzerinde ise toksisiteye ve kalıntılara sebep olmaktadır (<http://bys.trakya.edu.tr/file/open/47906710>).

Organofosfat zehirlenmeleri hemen hemen her ülkede aynı sıklıkta görülmektedir. Bu zehirlenme çeşitleri endüstri alanlarında, evlerde, tarım alanlarında ve böcek alanlarında çalışanlarda görülmektedir. Zehirlenmeler sadece kullanırken değil pestisitlerin taşınması ve üretim aşamasında da görülmektedir. Bu tür zehirlenmelere mesleki maruziyetten dolayı erkeklerde daha sık rastlanır. Küçük çocuklarda kaza sonucu olmasına karşı ciddi zehirlenme insidansı yüksektir (Sarıtaş ve ark., 2007).

Organofosfatlı zehirlenmelerle ilgili olarak her yıl Amerika Birleşik Devletlerinde 20.000 vaka bildirilmektedir. 1998 yılından beri Amerika Kontrol Merkezine 4332 toksik karbamat maruziyeti sonucu 1 ölüm rapor edilmişken, 16392 toksik organofosfat maruziyetinden dolayı ise 11 ölüm rapor edilmiştir. Tokyo metrosunda 20 Mart 1995 yılında organofosfatlı sarin gazı kullanılarak yapılan terörist saldırısında ise 13 kişi ölmüştür (Sarıtaş ve ark., 2007).

Tarım, hayvancılık, ev ve iş yerleri gibi yaşam alanlarında böcekleri öldürmek için kullanılan bileşiklerin genel adına pestisit denir. En sık sistemik hastalıklara sebep olan insektisitler; karbamatlar ve organofosfatlardır. İnsektisitler kolinesterazı inhibe ettikleri

için yüksek oranda maruz kalınması çok fazla toksik etki yaratmaktadır. OC=ON bağlantısı olanlara karbamat adı verilirken, fosfor içerenler organik fosforlu bileşiklerdir. Organik fosforlu bileşikler orten malation, paration, diazinin ve kloripirofostur (Sarıtış ve ark., 2007).

Pestisitler ülkemizde bilinçsizce ve koruma önlemleri alınmadan kullanıldığında vücutta serbest radikal oluşumuna neden olmaktadır. Antioksidan sistemi bu radikallerin uzaklaştırılmasını ve vücut dengesini sağlamasına yardım etse de pestisitlere maruz kalınmasıyla katalaz enzim aktivitesini azaltarak hücrelerde peroksidasyona yol açar. Bu durum pestisitlere maruz kalan canlıların çeşitli kalp hastalıkları, kanser, erken yaşlanma, artrit, katarakt gibi reaktif oksijen türevlerinin de rol oynadığı hastalıkların oluşmasına sebebiyet verebilmektedir (Çömelekoğlu ve Mazmancı, 2000).

Biyolog Rachel Carson ilk ciddi eleştiri Silent Spring adlı eserinde pestisitlerden bahsederek yapmıştır. İnsan ve hayvanların yağ dokularında birikime sebep olmasını, hedef olan ve olmaması gereken türler üzerindeki toksik etkiyi, DDT ve klorlu hidrokarbonların kalıcılığının ne kadar zararlı olduğundan bahsetmiştir (McLaughlin, 2012).

DDT nin kullanımı Amerika'da 1972 yılında yasaklanırken 1982 yılında Türkiye' de organoklorlu pestisit etken maddelerinden olan DDT, endosülfan, taksofenin, quitozen, heptaklor ve HCH kısıtlama getirilmiştir. 1985 endosülfan, quitozen, heptaklor dışındaki pestisitlerin kullanımı yasaklanmış olup; 1989 yıllarında taksofen kullanımı tamamen yasaklanmıştır (Vural, 1996).

Gelişmiş ülkelerde %70- 75 oranında pestisit kullanımı mevcutken gelişmekte olan ülkelerde de durum farksız değildir (Miller, 2004).

Pestisitlerin diğer anlamı ise bitki koruma ürünü olarak değerlendirilir. Tarım ilaçlarının bu denli yaygın olmasının sebebi ise budur. Başka bir sebebi ise tarım dışı amaçlarla da kullanılmasıdır. Tarım dışı amaçlar ise şunlardır: böcek büyüme düzenleyici, nematosit, mollusit, balık öldürücü, kuş öldürücü, böcek savar, fungusit, hayvansavar, dezenfektan türlerini içerir (Randall ve ark.,2013).

Ekosistemlerden tarımsal olanlar, doğal ekosistemlerin aksine insanların üretimini arttırmak amacıyla yapaylaştırılmaya gidilmiştir. Pestisit ve gübre gibi maddeler birçok enerji katkısıyla ekosistemde kullanılır. Tarımsal ekosistemler ürün kaybına neden olan zararlı hastalıklı ve yabancı otlara karşı olan ilaçlamalarda hedef organizmayı az etkileyip çevrede hedef olmayan organizmalara toprağa ulaşarak doğal ekosistemlere de sürüklenmektedir. Oluşturdukları kalıntı nedeniyle de kimyasal kirleticiler olarak değerlendirilebilirler (Weber ve ark., 2003).

Pestisitler sofralarımızdaki besin maddeleri aracılığıyla bizlere ulaşırlar. Besin halkasının son kısmı predatördür. Bu besin halkasının son kısmında kalıntı konsantrasyonu fazla olacağından predatörler çok etkilenen kısımdır. Kullanılan pestisitler topraktan su kütleleri aracılığıyla sucul canlılara ve diğer organizmalara taşınabilir. Pestisitler besin maddelerinin korunmasında ve ekonomik yararı olsa bile zararları atlanılmamalıdır. Sadece pestisitler tarımda kullanılmayıp yapıstırıcılarda, çadır yapımında kullanılan kumaşlarda, ahşap koruyucularda endüstride kullanımı oldukça fazladır (Benedetti ve ark., 2013; Soares ve ark., 2012).

Ülkelerde Pestisit kullanımı ve satışı devlet kurumunun onayı ile olur. Bu kullanım yönetmelikleri ülkeden ülkeye değişiklik gösterse bile kullanılan ürünlerin ticaretinde bir sınırlılık mevcuttur. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım örgütü (GTÖ) tarafından yapılan konferansda, Pestisitlerin Dağıtımı ve Kullanımı hakkında Uluslararası davranış Kurallarını 1985 yılında kabul etmişlerdir. Bu kuralların kabulü ile birlikte ülkeler arasındaki düzenlemelerin tutarsızlığı ve farklı ülkelere yönelik pestisit düzenlenmesinin gönüllü standartlarını oluşturmak istenmiştir. Bu örgüt pestisit kullanımıyla oluşan tehlikelerin farkındalığının arttırdığını ve bilinçsiz kullanan ülke sayılarında azalma olduğunu iddia etmektedir (Gaurav, 2013).

Pestisitleri biyolojik ve botanik türevleri veya alternatiflerini de içeren yeni pestisitler geliştirilmeye teşvik edilip; kontroller ve uygulayıcılarla ilgili yöntemlere teşvik edilmelidir. Pestisitler çevreye duyarlı olabilecek şekilde oluşturulabilir (Reynolds, 1997).

Pestisitlerin sınıflandırılması

Pestisitler etki ettiği zararlıların türlerine göre sınıflandırılır. Mikroplar ve diğer canlılar tarafından zararsız bileşiklere parçalanarak biyolojik olarak bozunabilir, parçalanmadan aylarca hatta yıllarca kalıcı olabilen haşere ilaçları olarak da düşünülebilir. Pestisitlerin böcek ilacı olduğu da bir söylenebilir (Cook ve ark., 2007).

Sınıflandırmalardan bazıları şunlardır:

Organofosfatlı Bileşikler: Asetilkolin dediğimiz nörotransmitter maddeyi düzenleyen asetilkolinesteraz enziminin aktivitesini bozar ve bu bozulmayla sinir sistemini etkiler. Bu grupların çoğu insektisittir. İnsanları ve böcekleri etkileyen bu organofosfatlı bileşikler oldukça zehirlidir ama kalıcı değildir (Marrazza, 2014).

Organoklorlu insektisitler: Bu grup organofosfatlı pestisitlerle karşılaştırıldığında daha zararlı olan gruplardır. Geçmiş yıllarda çok yaygın kullanılan insektisitler (DDT, chlordane, toxaphene) kalıcılıklarından çevreye ve insana olan zararlarından dolayı yasaklanmıştır (Se-A Kim ve ark., 2015; Kim ve ark., 2015).

Karbamatlı Pestisitler: Bu tür pestisitlerin etkileri düzeltilebilecek düzeydedir. Asetilkolini düzenleyen bir enzim aktivitesini bozar ve sinir sistemini etkiler (Metcalf, 2005).

Biyopestisitler: Birçok doğal maddeden elde edilen hayvanlar, bitkiler, bakteriler ve çeşitli mineraller gibi zararlılarla mücadelede kullanılan ürünlerdir.

Biyopestisitlerin temelinde yararlı böcekler, endopatojenik nematodlar, mikroorganizma, yabancı ot patojenlerini kullanılmasına dayanır. Biyopestisitlerin sınıflandırılması üç grupta yapılır. Bunlar, mikrobiyal pestisitler, bitki pestisitler ve biyokimyasal pestisitlerdir.

Serbest radikaller:

Serbest radikaller hücrelerde metabolik yollarla meydana gelen reaksiyonlarda ara ürün olarak ortaya çıkmaktadır. Oluşan ara ürünler enzimleri etkiler ve aktif olan bölgeler sızar. Bu bölgelerde kazara olsa da moleküllerle birleşir ve serbest oksijen radikallerini meydana

getirir. Bu oluşan oksijen radikalleri vücudun antioksidan savunma mekanizması sayesinde ortamdan uzaklaştırılır (Wu ve ark., 2013).

Serbest radikaller son yörüngesinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran atom veya moleküllere denir. Bu eşlenmemiş elektronlardan dolayı kararlı bir yapısı bulunmamaktadır. Kararlı olabilmek için diğer maddelerle reaksiyona girerek kararlı duruma geçmek ister. Bu serbest radikaller nitrojen ve oksijen kaynaklıdır ve endojen, eksojen kaynaklar tarafından meydana getirilir (Karabulut ve Gülay, 2016).

Endojen kaynak olarak en önemli üretim yeri mitokondridir. Eksojen kaynağa örnek ise çeşitli kimyasallar ve UV ışınlarıdır. Serbest radikallerden oksijen kaynaklı olanlar süperoksit, hidroksil, peroksil, lipid peroksil ve alkoksil radikalleri sayılabilir. Serbest radikallerden nitrojen kaynaklı olanlar ise nitrik oksit ve nitrojen dioksittir (Fang ve ark., 2002; Halliwell ve Gutteridge, 1999; Pham-Huy ve ark., 2008; Valko ve ark., 2007).

Serbest radikaller yoğunluğu düşük olduğu zamanlar etkileri yararlı olabilmektedir. Düşük yoğunluktaki radikaller enfeksiyonlara karşı savunma, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu ve kanser hücrelerinin öldürülmesi gibi görevlerde rol alır. Bununla birlikte hücrel sinyallerin aktivasyonu yani intrasellüler depolardan kalsiyum salınımı , büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu, tirozin aminoasitin fosfotlama aktivasyonlarında da görev alır (Devasagayam ve ark., 2004; Droge, 2002; Fang ve ark., 2002; Lander, 1997; Schreck ve Baeuerle, 1991; Valko ve ark. 2007).

Düşük yoğunlukta olan reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) yararlı etkilerinden bahsedilebilir. Bazı hücreler etkilerini göstermek için ROS ve RNS ye ihtiyaç duyarlar çünkü salınım sistemini bunlar uyarır. Reaktif nitrojen türleri ve reaktif oksijen türleri sitotoksik lenfositler fagositoz aracılığıyla enfeksiyonlara karşı savunma kanser hücrelerini makrofajlar tarafından öldürülmesi, sitokrom p 450 tarafından ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu , mitokondride ATP üretimi gibi olaylara neden olmayı sağlar (Devasagayam ve ark., 2004; Droge, 2002; Fang ve ark., 2002; Lander, 1997; Schreck ve Baeuerle, 1991; Valko ve ark., 2007).

Hücre içi organellerin membranlarında yer alan lipidler serbest radikallerin hasarlarına karşı son derece hassastır. Lipitler serbest radikallerle reaksiyona girerken lipid

peroksidasyon şekillenir ve son derece zararlı etkilere sebep olur. Oluşan lipit peoksidasyon, toksik yan ürünlerin fazla miktarda üretilmesine sebep olup ikinci haberci gibi hareket eder. Üretilen bölgeden uzak bölgelere etki ederler (Devasagayam ve ark., 2003).

Hücre membranının akışkanlığını, geçirgenliğini lipit peroksidasyon bozar ve membrana zarar verir. Lipit peroksidasyonun başlangıcı metilen grubundan (CH_2) bir hidrojen (H) atomunun uzaklaştırılmasıyla birlikte karbon atomu(CH) üzerinde eşlenmemiş bir elektron oluşmasıyla sonuçlanır. Böylelikle karbon radikali konjuge diene moleküllerin yeniden düzenlenmesiyle sabitlenir. Sonrasında sabitlenen karbon radikali oksijen molekülü ile reaksiyona girer ve peroksil radikali (LOO) oluşur. Lipit molekülleri ile daha fazla hidrojen atomlarının ayrılmasıyla reaksiyona girerler. Böylelikle de lipit hidroperoksitler oluşur (LOOH) (Devasagayam ve ark., 2003; Devasagayam ve ark., 2004; Fang ve ark., 2002; Sarma ve ark., 2010; Valko ve ark., 2007).

Serbest radikallerin etkiledikleri bir diğer kısım ise proteinlerdir, etkilenme derecesini amino asit içerikleri belirler. Tirozin, fenil alanin, metionin, histidin, triptofan sistein gibi proteinler bunlar doymamış bağ ve sülfür içerdiklerinden serbest radikallerle daha rahat reaksiyona girerler. Bu serbest radikaller enzim aktivitesini yapısal fonksiyonlarını etkiledikleri için protein hasarına sebep olabilir (Devasagayam ve ark., 2004; Sarma ve ark., 2010).

DNA ile etkileşime geçen RNS ve ROS oksidatif hasara yol açar. OH gibi serbest radikaller tarafından DNA hasara uğratılabilir. Bu radikaller DNA ile reaksiyona girerek şeker parçasından hidrojen atomlarının kaybına veya eklenmesine neden olurlar (Devasagayam ve ark., 2004; Fang ve ark., 2002; Kuraoka ve ark., 2001; Sarma ve ark., 2010).

Hyaluronik asit gibi önemli moleküllerin kırılmaların gerçekleşmesi için serbest radikallerden hidroksil gibi olanlar karbonhidratlarla reaksiyona girerek karbon merkezli radikal üretirler. Bu üretilen serbest radikal kırılmalara yol açar. (Devasagayam ve ark., 2004; Fang ve ark., 2002; Kuraoka ve ark., 2001; Sarma ve ark., 2010).

Süperoksit dismutaz (SOD) bu enzimatik bir antioksidandır. Görevi hücrede süperoksit miktarını dengede tutmasıdır. Bu enzimin görevi süperoksiti hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürür böylelikle kontrol altında tutar.

SOD insanda iki form halinde bulunur. Sitozolde bulunan ve dimerik yapıda olan, Cu ve Zn ihtiva eden izomer (Cu-Zn SOD). Mitokondride yer alan ve tetramerik yapıda olan Mn ihtiva eden izomerlerdir (Mn SOD). Hücrede daha fazla bulunan SOD formu sitozolik Cu-Zn dir.

Katalaz (CAT) bir hemoproteindir ve dört tane hem grubu bulundurur. Katalaz esas olarak peroksizomlarda olmak üzere endoplazmik retikulum ve sitozolde yoğundur. Bu enzimin görevi hidrojen peroksiti, oksijen ve suya parçalamaktır.

Glutasyon peroksidaz, dört protein alt biriminden oluşur. Her bir alt birimde selenyum atomu taşır. Glutasyon peroksidazın görevi H_2O_2 'den kaynaklanan oksidatif hasarı minimal seviyeye çekmektir. Glutasyonu (GSH) elektron kaynağı olarak kullanır. GSH, hidrojen peroksiti ve organik hidroperoksitleri metabolize eden bir enzimdir (Karabulut, Gülay, 2016).

Glutasyon (GSH), glisin, sistein ve glutamik asitli üç amino asitten oluşup ;düşük molekül ağırlıklı bir bileşiktir. Tüm bitki ve hayvan hücrelerinde mevcuttur. Pek çok farklı dokuda fizyolojik olarak sentezlenir. Ancak en yoğun bulunduğu yer hepatositlerdir (Mironczuk-Chodakowska, Witkowska, Zujko, 2018).

Antioksidan terimi dediğimiz meydana gelen serbest radikallerin vücuda zararını engellemek için kullanılan maddelerdir. Antioksidanların sınıflandırılması enzimatik ve non- enzimatik olarak yapılır. Birinci derece olan enzimatlara örnek süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutasyon peroksidaz (GSH-Px) örnek verilir. İkinci derece olan enzimatlara ise glutasyon redüktaz ve glukoz 6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) örnek verilebilir (Pellegrini ve ark., 2009; Ratnam, 2006).

Non-enzimatik olanlara örnek olarak mineraller (Se, Zn) vitamin (A,C,Kve E) polifenoller, organosülfür bileşikleri, düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar, antioksidan ko-faktörleri verilebilir (Pellegrini ve ark. 2009; Cemeli ve ark., 2009).

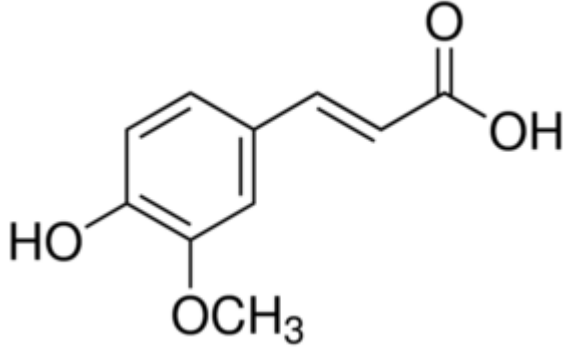
Fenolik bileşikler olarak adlandırılan fenolik antioksidanlar suda çözünebilen antioksidan gruplarının en önemlisidir. Meyve ve sebzelerde yüksek miktarda bulunur. Bu bileşenlerin yararları ise üremede ve büyümede patojenlere, olumsuz iç ve dış koşullara karşı koruyuculuk da sağlar (Bravo, 1998).

Fenolik bileşikler dediğimiz sekonder yapıdaki metabolitlerdir. Bitkilerde doğal olarak bulunup antioksidan özelliğe sahiptirler. Aromatik zincir halkasına bağlı bir veya daha fazla sayıda hidroksil grubu içerir. Fenolik bileşikler grubu yüksek oranda polimerize olmuş çok sayıda fenolik maddeleri içerir (Balasundram ve ark., 2006).

Fenolik bileşikler iki gruba ayrılır. Fenolik asitler ve flavonoidlerdir. Fenolik asit grubunun örneği olarak ferulik asit verilebilir. Flavonoidlerde ise fenolik bileşiklerde geniş bir yer kaplamaktadır. Fenolik asitler bitkilerde olup en basit fenolik bileşiklerdir. Fenolik asitlerinde iki alt grubu vardır. Bunlar; hidroksibenzoik asit ve hidroksisinamik asittir. Fenolik bileşiklerin yapısında radikal temizleme özelliği ve metal şelatlama özelliği vardır (Batista, 2014)

Dünya çapında artan bir ilgi söz konusudur antioksidanlara karşı, çünkü bunlar serbest radikalleri inaktive ederek oksidatif stres oluşumunu geciktirebilen veya önleyebilen bileşiklerdir. Sentetik antioksidan maddelerin istenmeyen etkilerinin olabileceğini gösteren çalışmalar olduğu için doğadan elde edilenlerin zararlı olmayacağı düşüncesi daha da yaygınlaşmıştır. Bu sebepten dolayı doğal antioksidan kaynakları olan sebze, meyve, baharat ve bitki çaylarının kullanımının artışına yol açmıştır. Ancak doğal olsada bitkilerin de içeriğinde pek çok biyoaktif bileşen bulunması, etkinlikleri ve toksisiteleri ile ilgili yeterli çalışma yapılmamış olmasından dolayı güvenilirlik konusunda yeterli olmamaktadır. Kontrollerinin yetersiz olması ve bitkilere kolayca erişebilme imkânının bulunması da güvenilirliği etkilemektedir (Balasundram ve ark., 2006). Bitkilerde fazla miktarda bulunan fenolik bileşikler sekonder metabolitlerdir. Bu bileşikler insan diyetinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. İnsan diyetindeki fenolik bileşiklerin ana kaynağı: meyve, sebze ve içeceklerdir (şarap, bira, çay vs.). Fenolik bileşiklerin antioksidan etkileri, serbest radikallerin neden olduğu reaksiyonları engelleyerek kanser, diyabet, Alzheimer ve kalp hastalıkları gibi pek çok hastalığın oluşumuna engel olur. Bitkisel kaynaklı fenolik yapıdaki bileşiklerin antioksidan özelliklerinin yanı sıra prooksidan özelliklerinin bulunduğu da mevcuttur (Balasundram ve ark., 2006).

Ferulik asit polifenoller grubunda yer almaktadır. Polifenoller; fenolik asitler ve flavonoidler şeklinde iki grup halindedir.



Şekil 1.1. Ferulik asitin kimyasal yapısı

Gallik asit ve ellajik asit, hidroksibenzoik asit grubuna, p-kumarik asit ve ferulik asit, hidroksisinnamik asit grubuna ve bu iki grup da fenolik asitlere dahildirler. Ferulik asitler mısıır pancar ve tek çenekli sebzelerde bulunurlar.

Organofosfatların bu kadar zararlı olmasının temelinde sinir sistemindeki kolinesteraz enziminin inhibisyonuna yol açması yatmaktadır. İki şekilde bulunur asetilkolinestereaz: Kırmızı kan hücresi asetilkolinesterazı ki bu sinir dokusundaki eritrositlerde bulunup gerçek asetilkolinesteraz olarak bilinir. İkincisi ise kalp, pankreas, beyin ve serumda bulunan kolinestereaz olup plazma kolinesterazı olarak geçer. Aynı zamanda da sinir sisteminde major nörotransmitterdir. Asetilkolinin iki tane inaktif komponenti vardır. Bunlar: kolin ve asetik asittir. Kolinesterazın rolü asetikolini hidrolize etmek ve bu inaktif komponentleri ortaya çıkarmaktır. (Robey ve ark., 2004; Worek ve ark.,1996)

Kolinesteraz görevi yerine getiremez yani durdurulursa (inhibisyon) asetil kolinin sinir sinapslarında ve nöromuskuler kavşaklarda artmasına yol açar. Buda asetilkolin reseptörlerinin aşırı uyarılmasına sebep olur. Asetilkolinin aşırı stimülasyonu sonucunda ise merkezi sinir sisteminde otonomik gangliyonlarda, parasempatik ve bazı sempatik sinir sonlarında ve somatik sinirlerde yaygın kolinerjik sinaptik paraliz oluşur. Böylelikle santral ve periferik klinik belirtiler meydana gelir. (Robey ve ark., 2004)

Organofosfatlı pestisitlerin canlılar üzerinde psikolojik ve mental değişikliklere sebep olduğu bilinmektedir (Güler ve Çobanoğlu, 1997). 2002 yılında yapılan Birleşik Krallık'ta

ki bir çalışmada kısa ve uzun dönem organofosfatlı pestisit kullanımının başta depresyon olmakla birlikte tüm psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Stolkin ve ark., 2012). 2014 yılında İngiltere’de çiftçiler üzerinde yapılan bir çalışmada organofosfatlı pestisit kullanımının demans, parkinsonizm, depresyon ve nöropati ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Povey ve ark., 2014) . Yapılan başka çalışmalarda çok düşük dozlarda bile organofosfatlı pestisit maruziyetinin psikoz semptomlarını gösterdiği rapor edilmiştir (sharp ve ark., 1986). Benzer şekillerde literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında pestisitlerle zehirlenen kişilerde bellek yeteneğinde ciddi azalmalar olduğu bildirilmektedir (Savage ve ark., 1988).

Pestisit maruziyeti bulunan çiftçilerde Parkinson hastalığı ile ilişkili olduğunu bildirilmektedir (Costello ve ark., 2009; Ascherio ve ark., 2006). Birleşik Krallık’ta 1998 yılında rotenon ve parakuat ile yapılan bir çalışmada pestisitlerin özellikle Parkinson hastalığı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Benzer şekilde, Tayvan’da parakuat içerikli pestisit maruziyetinin Parkinson hastalığı ile ilişkisinin daha ön planda olduğu ifade eden çalışmalar vardır (Goldman ve ark., 1998; Liou ve ark., 1997).

Avrupa’da 5 farklı ülkede (İsveç, Romanya, İtalya, Malta ve İskoçya) yapılan çok merkezli bir çalışmada da pestisit maruziyeti ile Parkinson hastalığının ilişkili olduğu bulunurken, diğer bir çalışmada da yüksek doz pestiside maruz kalanlarda düşük doz pestiside maruz kalanlara göre daha fazla Parkinson hastalığı saptanmıştır (Dick ve ark., 2007; Nelson ve ark., 2000).

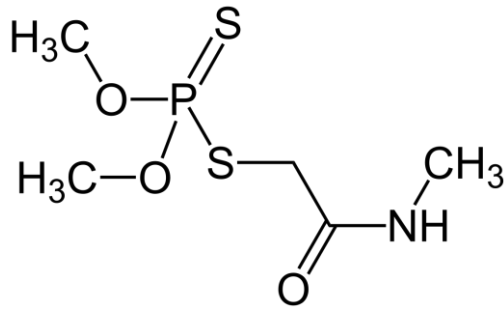
Fransa’da yapılan bir çalışmada erkeklerde pestisit maruziyetinin Alzheimer hastalığı ile ilişkisi olduğu belirlenmiştir (Baldi ve ark., 2003). Literatürde yapılan bazı çalışmalarda gösteriyor ki Alzheimer hastalarında asetilkolinesteraz enziminde ciddi bir düşüklük vardır. Özellikle pestisitler paration, fenitrothion ve karbamat içeren organofosfatlılar asetilkolinesteraz enzimini inhibe etmekte ve Alzheimer hastalığı gelişimini kolaylaştırmaktadır (Fukuto, 1990; Bardin ve ark., 1994).

Çeşitli epidemiyolojik araştırmalarda ve hayvan deneyleri pestisit maruziyeti ile Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalığının gelişimi arasında ilişki vardır. Ayrıca, Körfez Savaşı’nda organofosfat maruziyeti sonrasında kişilerde ALS sıklığında artış olduğu ifade edilmektedir (Elbaz ve ark., 2007; Horner ve ark., 2008).

Organofosfatlıların en önemlilerinden biri olan olan dimethoat (O, O-dietil S-metilkarbamoilmetil fosforoditioat) geniş bir kullanım alanına sahiptir. Böceklerle, akarlarla, meyveler için mantar hastalıklarına karşı kullanılan bir tarım ilacıdır. İç mekanlarda karasineklerin kontrolü içinde kullanılır. Hem hayvanlar hemde insanlar üzerinde etkisi, bu geniş kullanım alanı sebebiyle birçok hastalığada sebep olmaktadır.

Dimethoate pestisitinin kullanılmasıyla birçok organda insan ve memelilerde özellikle sinir sisteminde toksiteye yol açtığı araştırmalarla kanıtlanmıştır. İnsanlar için yüksek dimethoata maruz kalma riski olan gruplar arasında böcek ilacı üreticileri, böcek ilacı çalışanları ve çiftlik sahipleri vardır. Dimethoatın toksisitesinin akciğer, karaciğer, böbrek, beyin testisler ve pankreas gibi birçok organ üzerinde zararlı etkilere yol açtığı görülmüştür.

Dimethoatın moleküler formülü $C_5H_{12}NO_3PS_2$ bu şekildedir. Moleküler ağırlığı 229,25 gr/moldur. Fiziksel özellikleri saf karakteristik bir kokuya sahip olup görüntüsü renksiz kristal haldedir. Kimyasal tehlike olarak ısındığında azot oksitleri, fosfor oksitleri ve kükürt oksitleri içeren zehirli buharlar çıkarırlar. Erime noktası 51- 52 °C dir.



Şekil 1.2. Dimethoatın kimyasal yapısı

2. MATERİYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvanlar

Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM) gerçekleştirilmiş olup etik kurul onayı (G.Ü. ET-17.004) alınmıştır. Bu tez çalışmasında Wistar ratlar yaklaşık olarak 250- 330 gr ağırlığında olacak şekilde temin edildi. Her kafeste eşit sayıda rat bulunup deney süresi boyunca özel kafesler içerisinde yaşamlarını sürdürmüşlerdir. Beslenmeleri standart laboratuvar diyeti ve sınırsız su ile yapılmıştır. Ratlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık fotoperiyodu ve % 45 nem ortamında barındırıldı. Ortamın oda sıcaklığı ortalama 18-22 °C dir.

2.2. Kimyasallar

Dimethoat ve Ferulik asit kullanılmıştır. Tüm kimyasallar ratlara oral gavaj yoluyla uygulandı.

2.3. Hayvalara Uygulama Planı

Bu tez çalışmasında deney hayvanı olarak rat kullanılmıştır. Deney hayvanları 6 gruba ayrılmış ve her grup 6 rattan oluşmuştur. Ratlar, kontrol grubu (n=6) ve uygulama grubu (n=30) olarak ikiye ayrılmaktadır. Toplam da 36 adet rat kullanılmıştır.

Gruplar aşağıda sıralanmıştır.

- 1.Grup: Kontrol grubu
- 2.Grup: Ferulik asit grubu
- 3.Grup: Düşük doz dimethoat uygulanan grup (3 mg/kg vücutağırlığı (v.a. 1/100 LD₅₀)
- 4.Grup: Yüksek doz dimethoat uygulanan grup (30 mg/kg v.a.1/10 LD₅₀)
- 5.Grup: Ferulik asit ve düşük doz dimethoat uygulanan grup
- 6.Grup: Ferulik asit ve yüksek doz dimethoat uygulanan grup

Uygulamalar sabah saatlerinde (09.00–11.00 arasında) aç olmayan ratlara yapılacaktır. Kimyasalların uygulanacağı ilk gün deneyin 0. günü olarak kabul edilecektir.

4 hafta (28 gün) süren uygulamadan sonra tüm ratlar, ketamin ve ksilazin kombinasyonu ile intramuskular (i.m) yolla bayıltılarak disekte edildi. Ratlar disekte edildikten sonra histopatolojik incelemeler, antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx ve GST) ve MDA seviyelerinin belirlenmesi için akciğer dokuları alındı.

2.3.1. Grup: Kontrol grubu

Kontrol grubu ratlara herhangi bir işlem uygulanmayacak, ratlar normal besin ve serbest su (ad libitum) ile besleneceklerdir.

2.3.2. Grup: Ferulik asit uygulanacak grup

Her bir rata günlük 30 mg/kg vücut ağırlığı (v.a) ferulik asit distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilecektir.

2.3.3. Grup: Düşük doz dimethoat uygulanacak grup

Her bir rata günlük 3 mg/kg v.a dimethoat (1/100 LD₅₀) distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilecektir.

2.3.4. Grup: Yüksek doz dimethoat uygulanacak grup

Her bir rata günlük 30 mg/kg v.a dimehtoat (1/10 LD₅₀) distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilecektir.

2.3.5. Grup: Düşük doz dimethoat ve ferulik asit uygulanacak grup

Her bir rata günlük 30 mg/kg vücut ağırlığı (v.a) ferulik asit distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilecektir. Uygulamadan yarım saat sonra ratlara 3 mg/kg v.a dimethoat distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilecektir.

2.3.6. Grup: Yüksek doz dimethoat ve ferulik asit uygulanacak grup

Her bir rata günlük 30mg/kg (v.a) ferulik asit distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilecektir. Uygulamadan yarım saat sonra ratlara 30 mg/kg v.a dimethoat distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilecektir.

2.4. Biyokimyasal İncelemeler

Ratlardan disekte edilerek alınan akciğer dokuları sodyum fosfat tamponu (pH 7.2) kullanılarak yıkandı. Yıkanan dokular -80 °C’de analiz işlemi yapılana kadar saklandı. Homojenizasyon tamponu (pH 7.4) içinde teflon homojenizatör (Heidolph Silent Crusher M) kullanılarak dokular homojenize edildi. Elde edilen homojenatlar santrifüj edilerek SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktiviteleri ve MDA miktarının tayini için hazırlandı. Spektrofotometrede (Shimadzu UV 1700, Kyoto, Japan) örneklerin antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA miktarı ölçülerek absorbansları tespit edildi. Standart olarak protein konsantrasyonu 1951’ de Lowry ve diğerleri tarafından tanımlanan bovin serum albümin kullanılan metod ile belirlendi.

2.4.1. Malondihaldehit miktarının belirlenmesi

Okhawa ve arkadaşlarının (1979) kullandığı metot temel alınarak ratlardan alınan akciğer dokularında, 532 nm’de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona giren lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit miktarı ölçülerek belirlendi (nmol/mg protein).

2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi

Her gruptaki ratlardan alınan akciğer dokuları ile antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi için enzim deneyleri yapıldı.

Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzimi

Marklund ve Marklund (1974) metodu kullanılarak akciğer dokularındaki toplam SOD miktarının tayini için belirlendi. Spektrofotometrede 440 nm’de Pyrogallol’un 3 dakikada alkali ortamda otooksidasyonu ile yükselen absorbans ve pyrogallol’un otooksidasyonunun

%50 inhibisyonuna neden olan protein miktarı bir ünite toplam SOD miktarı olarak hesaplandı. Homojenattaki 1 mg protein başına toplam SOD aktivitesi U/mg protein olarak verildi.

Katalaz (CAT) Enzimi

CAT enziminin tayini Aebi (1984) tarafından belirlenen yöntemle yapıldı. %1'lik Triton X-100 eklenerek katalazı açığa çıkarmak amaçlandı. Enzimatik reaksiyonun başlatılması için hidrojen peroksit eklendi. 240 nm'de özel Quartz küvetlerde H_2O_2 'in parçalanmasını gösterip 3 dakika boyunca absorbans ölçümleri yapıldı. Enzim aktivitesi mmol/mg protein birimiyle verildi.

Glutasyon Peroksidaz (GPx) Enzimi

Paglia ve Valentine (1987) tarafından belirtilen yöntem ile GPx enzimi tayininde okside (GS-SG) ve Nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat (NADPH)'ı substrat olarak kullanan glutasyon redüktazın 340 nm'de NADPH'ı okside etmesi ile açığa çıkan absorbansın ölçülmesi esasına dayanan yöntem kullanıldı. Okside glutasyon, glutasyon peroksidaz tarafından NADPH oluşturuldu. GPx aktivitesi ile NADPH'ın azalması doğru orantılıdır. NADPH'ın Nikotinamid-adenin-dinükleotid fosfat (NADP)'a yükseltgenmesi 340 nm'de absorbansın azalmasına sebep olur. Böylece dolaylı olarak GPx'in aktivitesinin tespitinde kullanılmaktadır. Enzimatik reaksiyonun başlatılması için cam küvetlerdeki karışımın üzerine hidrojen peroksit eklenir. Eklendikten sonra 3 dakika boyunca 340 nm'de azalan absorbanslar okundu. GPx aktivitesi için 1 mg protein tarafından, 1 dakikada harcanan NADPH miktarı ile bu enzim aktivitesi hesaplanmış olur. GPx enzimin spesifik aktivitesi nmol/mg protein olarak verildi.

Glutasyon-S-Transferaz (GST) Enzimi

Glutasyon S-transferaz'ın bütün izozimleri için 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) substrat olarak kullanılmaktadır. GST enzimi tarafından CDNB, indirgenmiş glutasyon (GSH) ile konjuge edilerek glutasyonun oksidasyonuna bağlı olarak 340 nm'de yükselen absorbanslar okundu. Enzim aktivitesi 340 nm'de 1 dakikada süpernatantta bulunan 1 mg toplam

protein başına oluşturulan miktar olarak hesaplandı ve enzimin aktivitesi nmol/mg protein olarak verildi.

2.5. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması

Formaldehit içerisinde 24 saat tespit için akciğer dokuları, ışık mikroskopik incelemeleri için bekletilmiştir. Dokular yıkama ve dehidrasyon işlemleri yapılarak parafin blokların içerisine gömülmüştür. Bloklardan 6-7 µ kalınlığında Mikrotom (Microm marka) cihazı aracılığıyla kesitler alındı. Alınan kesitlerin mikroskopta incelenmesi için hemotoksilen-eozin boyası ile boyandı. Her bir hayvandan alınan akciğer dokusu örneklerinden 15 ve 20 preparat arasında incelemeye alındı. Fotoğraf makinesi ilaveli (Olympus E-330, Tokyo, Japan) mikroskopta kesitler incelenmiş olup fotoğrafları çekilmiştir.

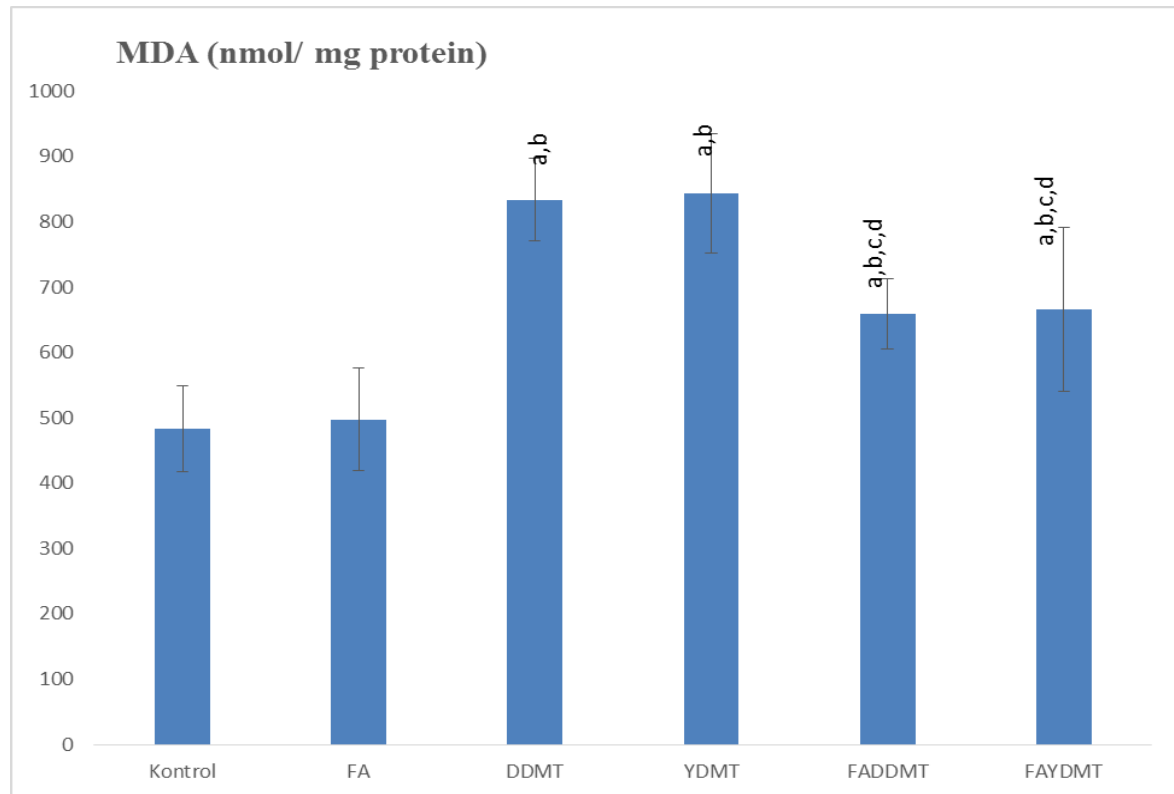
2.6. İstatistiksel Analizler

Windows SPSS 23 bilgisayar programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak tezde kullanılan istatistiksel veriler yorumlanmıştır. İstatistiksel olarak $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiş ve sonuçlara göre yorumlar yapılmıştır.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi

Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların akciğer dokularında ki Malondialdehit miktarları ölçüldü. Kontrol grubu ve Ferulik asit grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi. Düşük dimethoat ve yüksek dimethoat grupları kontrol grubuyla karşılaştırılınca bu grupların Malondialdehit miktarında artış olduğu gözlenmiştir ($P<0,05$). Ferulik asit ve düşük dimethoatın birlikte kullanıldığı grupla, düşük dimethoat grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma olduğu gözlemlenmektedir. Ferulik asit ve yüksek dimethoatın birlikte uygulandığı grup ile yüksek dimethoat grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir düşüş olduğu gözlemiştir ($P<0,05$) (Şekil 3.1).

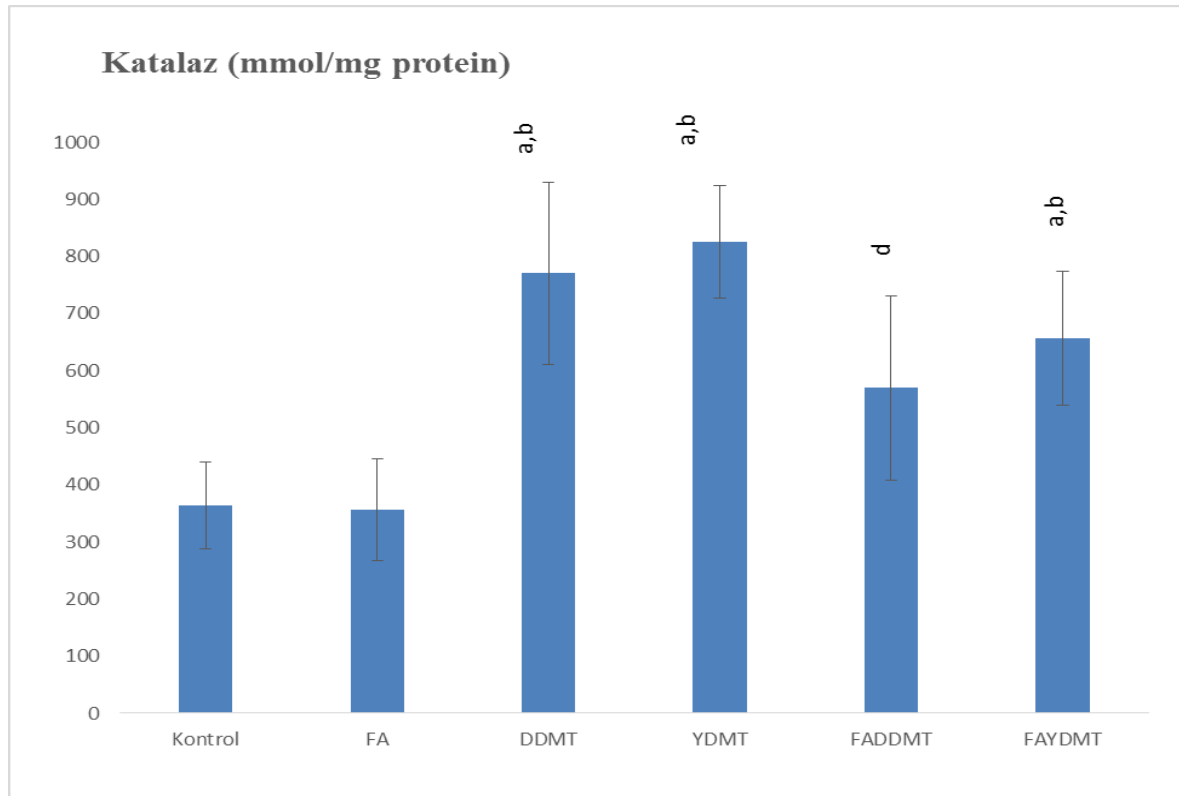


Şekil 3.1. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların MDA seviyeleri. a:Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. b:Ferulik asit muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. c:Düşük doz dimethoat muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması, d:Yüksek doz dimethoat muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama $\pm$ Standart Sapma ($P<0,05$).

3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

3.2.1. Katalaz enzim aktivitesi

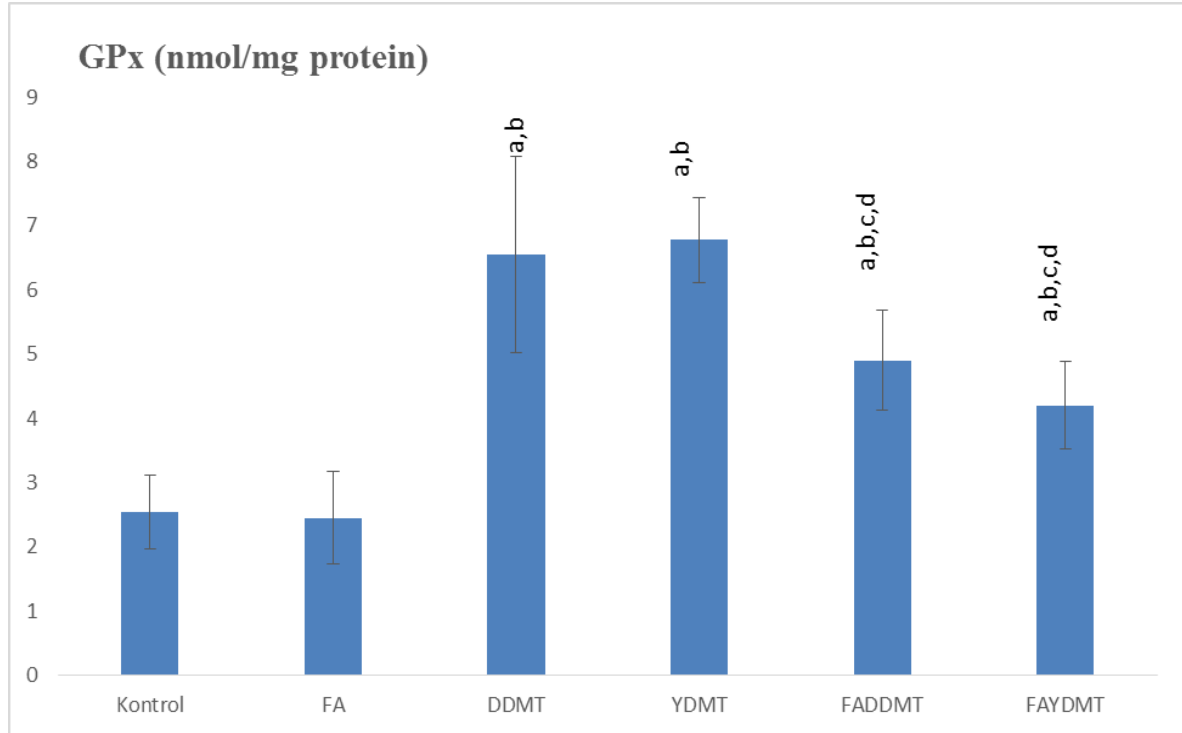
Deney sonunda akciğer dokularını içeren tüm grupların Katalaz enzim aktivitelerine bakılmış olup kontrol ve ferulik asit grupları arasında istatistiksel bir anlamlı değişiklik olduğu gözlenmiştir. Düşük dimethoat ve yüksek dimethoat grupları kontrol ve ferulik asit gruplarıyla karşılaştırılınca anlamlı bir artış olduğu gözlemlenmiştir ($P<0,05$). İkili uygulanan gruplardan ferulik asit düşük dimethoat grubu; düşük dimethoat grubuyla karşılaştırılınca ferulik asit sayesinde anlamlı bir düşüş olduğu gözlenmiştir ($P<0,05$). Yüksek dimethoat ve ferulik asitin uygulandığı grup ile sadece yüksek dimethoatın uygulandığı grup karşılaştırılınca bu grupta da bir düşüş olmuş ama düşük dimethoat grubu kadar bir düşüş olmadığı gözlenmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların Katalaz seviyeleri. a: Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. b: Ferulik asit muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. c: Düşük doz dimethoat muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması, d: Yüksek doz dimethoat muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. $n=6$, Ortalama $\pm$ Standart Sapma ($P<0,05$).

3.2.2. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi

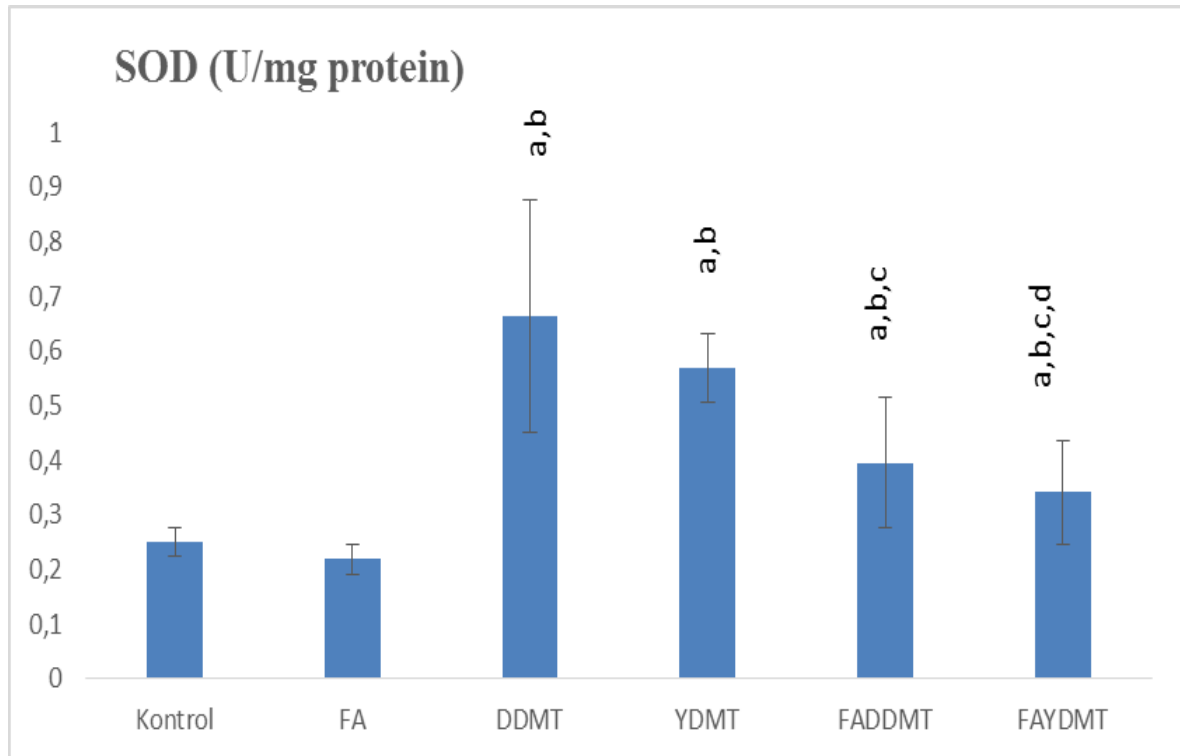
Akciğer dokusunda glutasyon peroksidaz enzim aktiviteleri bakımından kontrol ve ferulik asit grupları arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Dimethoat grubunun düşük doz uygulandığı grup ile yüksek doz uygulanan gruplar, kontrol grubuyla karşılaştırılınca anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi ($P<0,05$). Ferulik asit ile verilen düşük dimethoat grubu tek uygulanan düşük dimethoat grubuyla karşılaştırılınca GPx enzim aktivitesinde anlamlı bir düşüş olduğu gözlemlendi. Ferulik asitin yüksek dimethoat ile uygulandığı grupla yüksek dimethoat karşılaştırılınca, ferulik asit ve yüksek dimethoat grubunun GPx enzim aktivitesinde azalma olduğu gözlenmiştir (Şekil 3. 3).



Şekil 3.3. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların GPx seviyeleri. a:Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. b:Ferulik asit muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. c:Düşük doz dimethoat muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması, d:Yüksek doz dimethoat muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama $\pm$ Standart Sapma ($P<0,05$).

3.2.3. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi

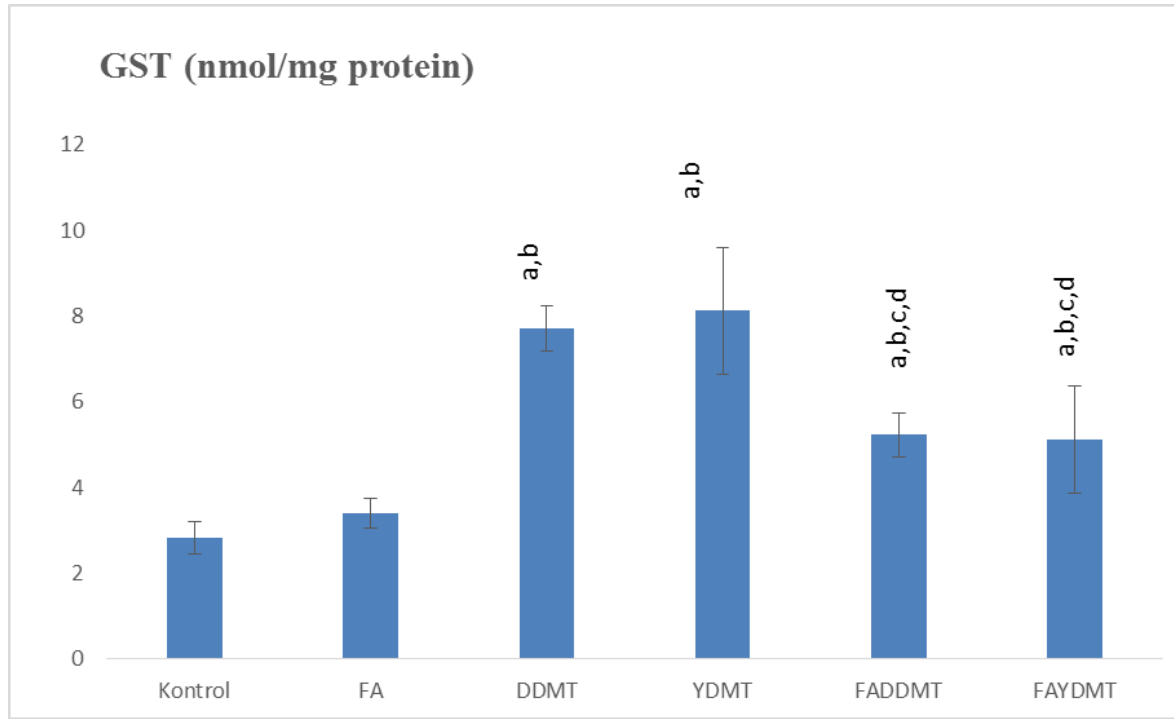
Akciğer dokularında SOD aktiviteleri bakımından kontrol, ferulik asit grupları arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Düşük dimethoat ve yüksek dimethoat grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü ($P<0,05$). Ferulik asit ile verilen düşük dimethoat grubu tek uygulanan düşük dimethoate grubuyla karşılaştırılınca SOD enzim aktivitesinde anlamlı bir düşüş olduğu gözlemlendi. Ferulik asitin yüksek dimethoat ile uygulandığı grupta yüksek dimethoat karşılaştırılınca, ferulik asit ve yüksek dimethoat grubunun SOD enzim aktivitesinde azalma olduğu gözlenmiştir. ($P<0,05$) (Şekil 3. 4.)



Şekil 3.4. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların SOD seviyeleri. a:Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. b:Ferulik asit muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. c:Düşük doz dimethoat muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması, d:Yüksek doz dimethoat muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama $\pm$ Standart Sapma ($P<0,05$).

3.2.4. Glutasyon –S-transferaz enzim aktivitesi

Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların akciğer dokularında ki GST miktarları ölçüldü. Kontrol grubu ve ferulik asit grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi. Düşük dimethoat ve yüksek dimethoat grupları kontrol grubuyla karşılaştırılınca bu grupların GST miktarında artış olduğu gözlenmemiştir ($P<0,05$). Ferulik asit ve düşük dimethoatın birlikte kullanıldığı gruba, düşük dimethoat grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma olduğu gözlemlenmektedir. Yüksek dimethoat grubu ile ferulik asit ve yüksek dimethoatın birlikte uygulandığı grup karşılaştırıldığında ferulik asitin yer aldığı grupta anlamlı bir düşüş olduğu gözlenmiştir ($P<0,05$) (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların GST seviyeleri. a:Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. b:Ferulik asit muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. c:Düşük doz dimethoat muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması, d:Yüksek doz dimethoat muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. $n=6$, Ortalama $\pm$ Standart Sapma ($P<0,05$).

3.3. Işık Mikroskobu Bulgularının Değerlendirilmesi

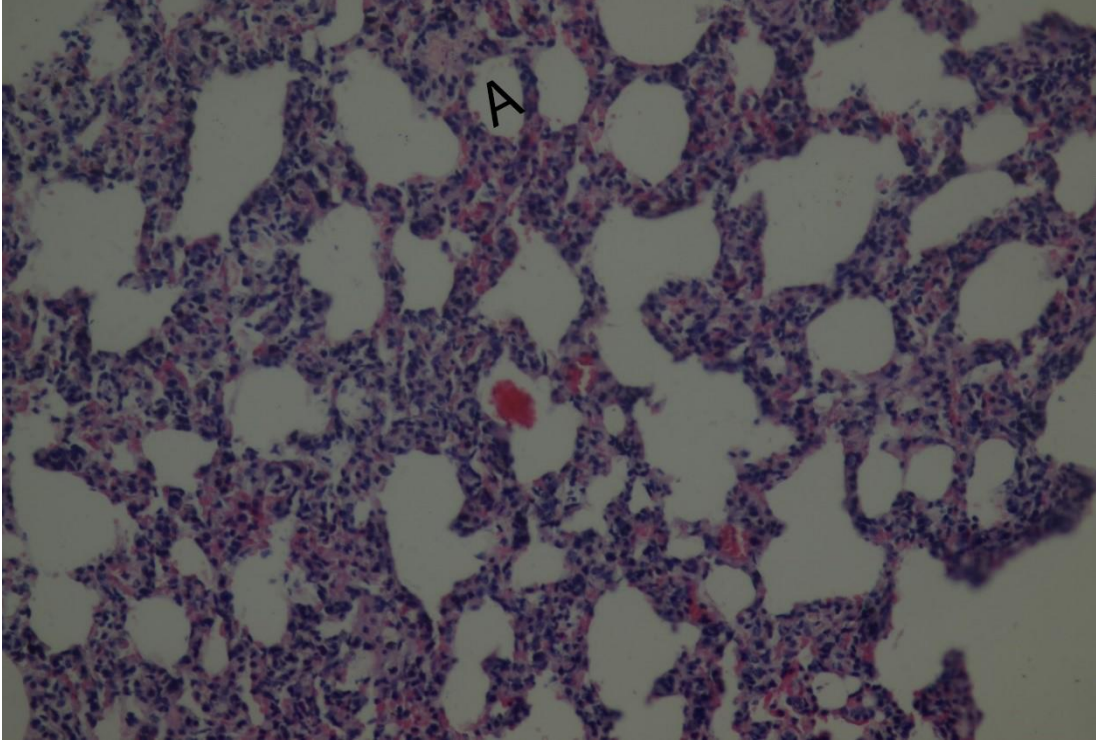
Işık mikroskobu ile akciğer dokuları incelendiğinde kontrol ve ferulik asit grubu ratların akciğerlerinde herhangi patolojik bir bulguya rastlanmamıştır. Alveolar kanal, alveolar kese ve interalveolar duvarların yapısı normal görünümde (Resim 3.1- 3.3).

Düşük doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda alveolar septumda kalınlaşma alveolar keselerde daralma (Resim 3.4), hücre infiltrasyonu (Resim 3.5), damar içi tıkanma (kongesyon) gözlemlenmiştir (Resim 3.6-3.8)

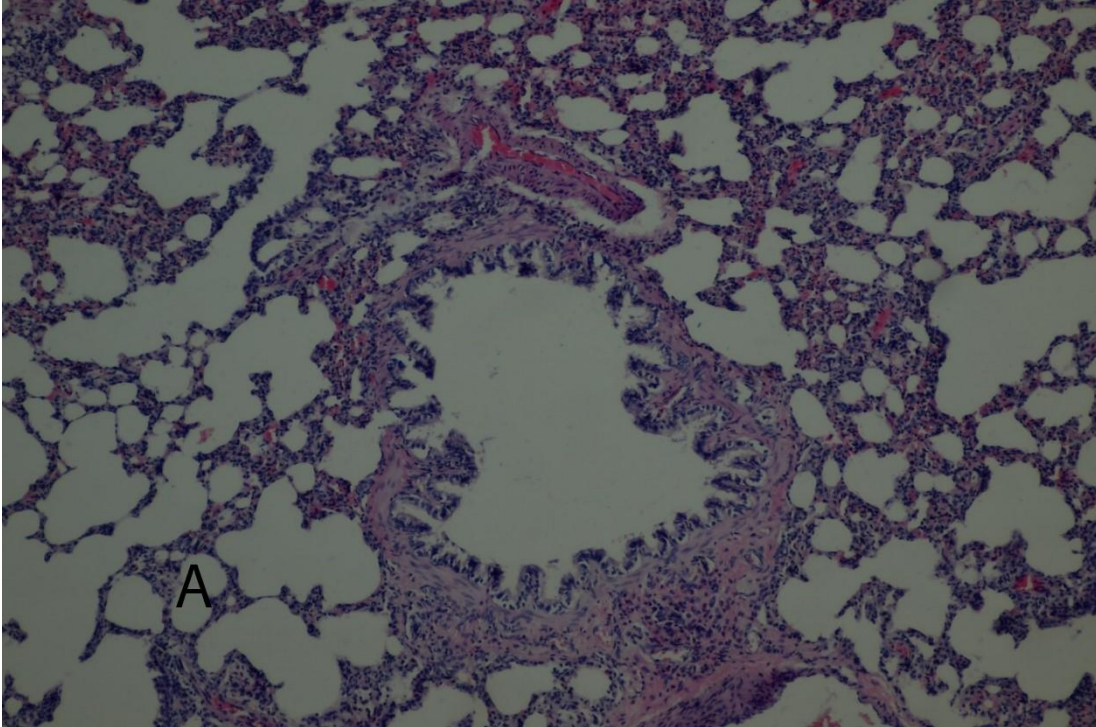
Yüksek doz dimethoat uygulanan grubun akciğer dokusunda alveolar keselerde azalma (Resim 3.9), yaygın olarak hücre infiltrasyonu (Resim 3.10-3.14), kongesyon ve hemorajiye rastlanmıştır (Resim 3.11-3.13).

Düşük doz dimethoat ve ferulik asitin uygulandığı ratların akciğer dokusunda kongesyon, (Resim 3.15), alveolar duvarda kalınlaşma (Resim 3.16) ve hücre infiltrasyonu gözlenmiştir (Resim 3.17).

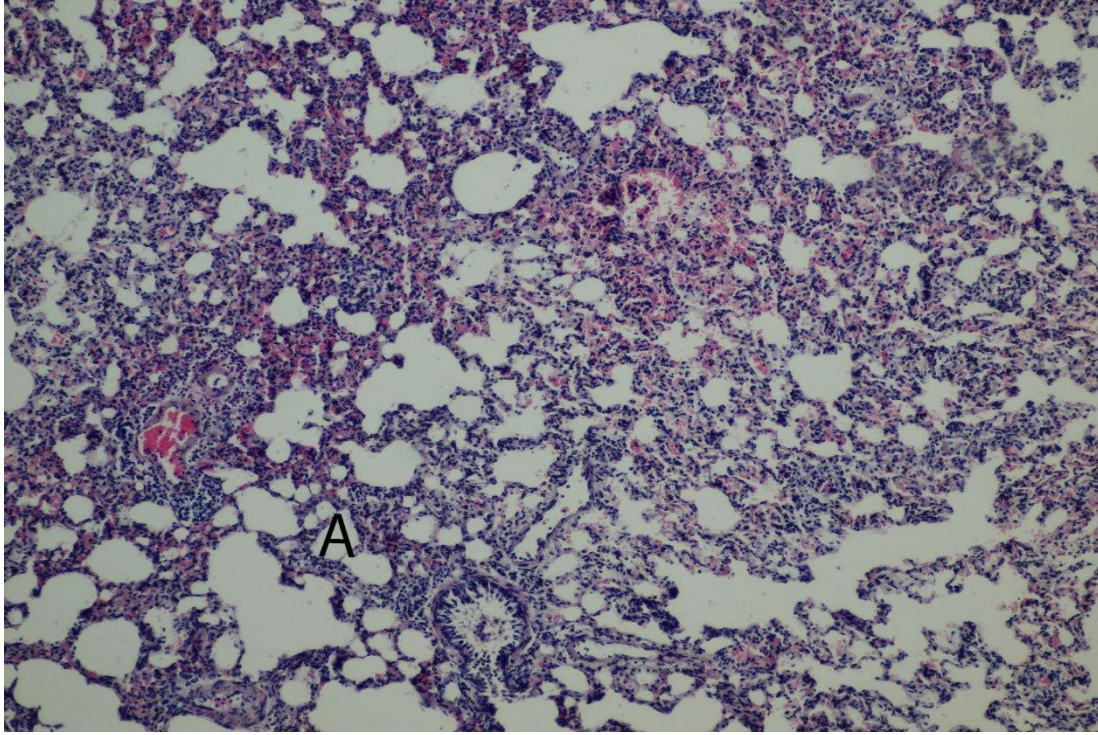
Yüksek doz dimethoat ve ferulik asit uygulanan ratların akciğer dokusunda alveolar duvarda kalınlaşma ve hemoraji (Resim 3.18), hücre infiltrasyonu ve kongesyon (Resim 3.19). Histopatolojik değerlendirmeler gruplar arasında karşılaştırmalı olarak Çizelge 3.1’de verilmiştir.



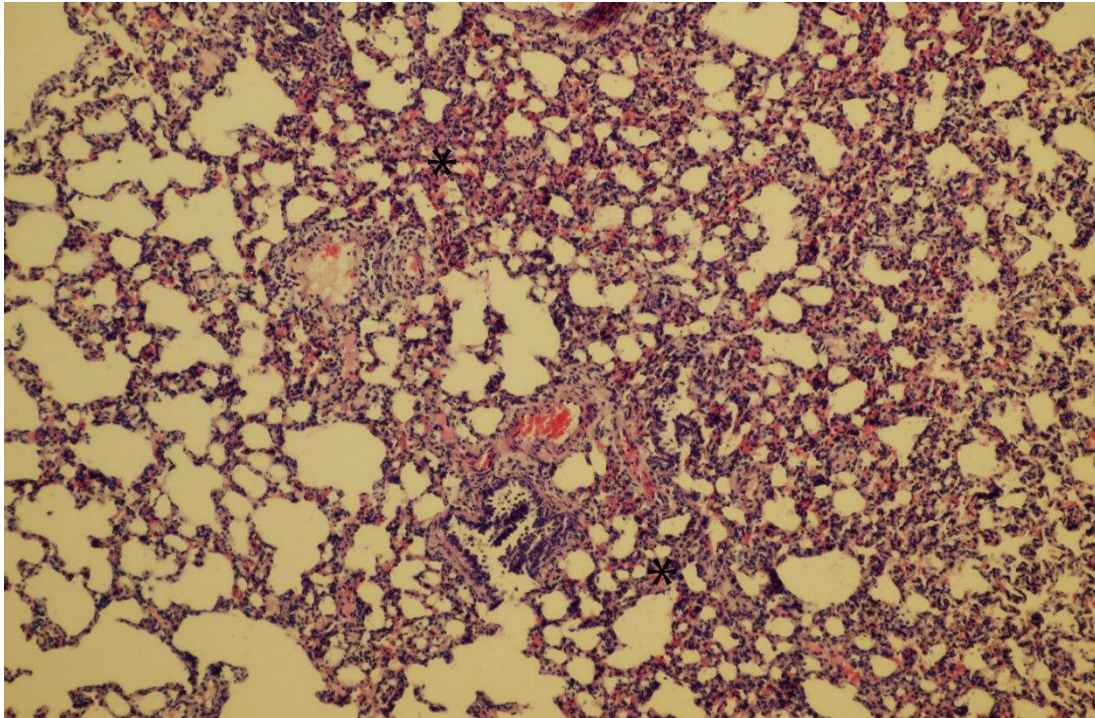
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların akciğer histolojik yapısı, A: Alveolar Kесе, X200.



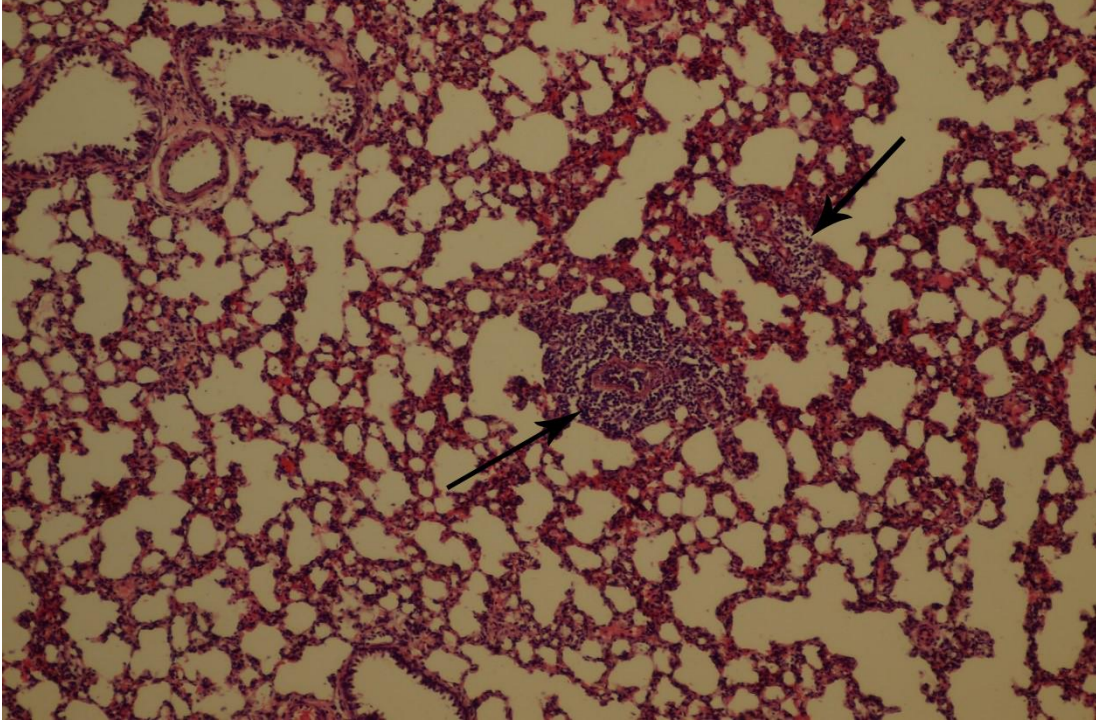
Resim 3.2. Kontrol grubu ratlara ait akciğer dokusu, A: Alveolar Kесе, X200.



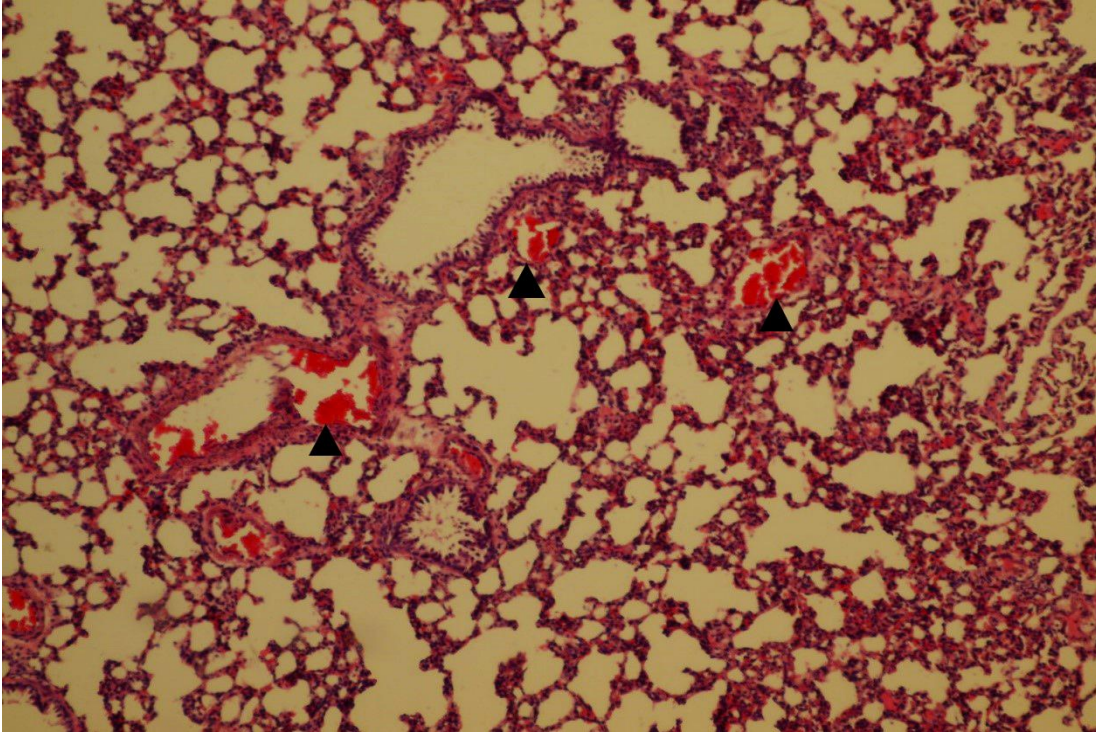
Resim 3.3. Ferulik asit grubu ratların akciğer histolojik yapısı, A: Alveolar Kese, X200.



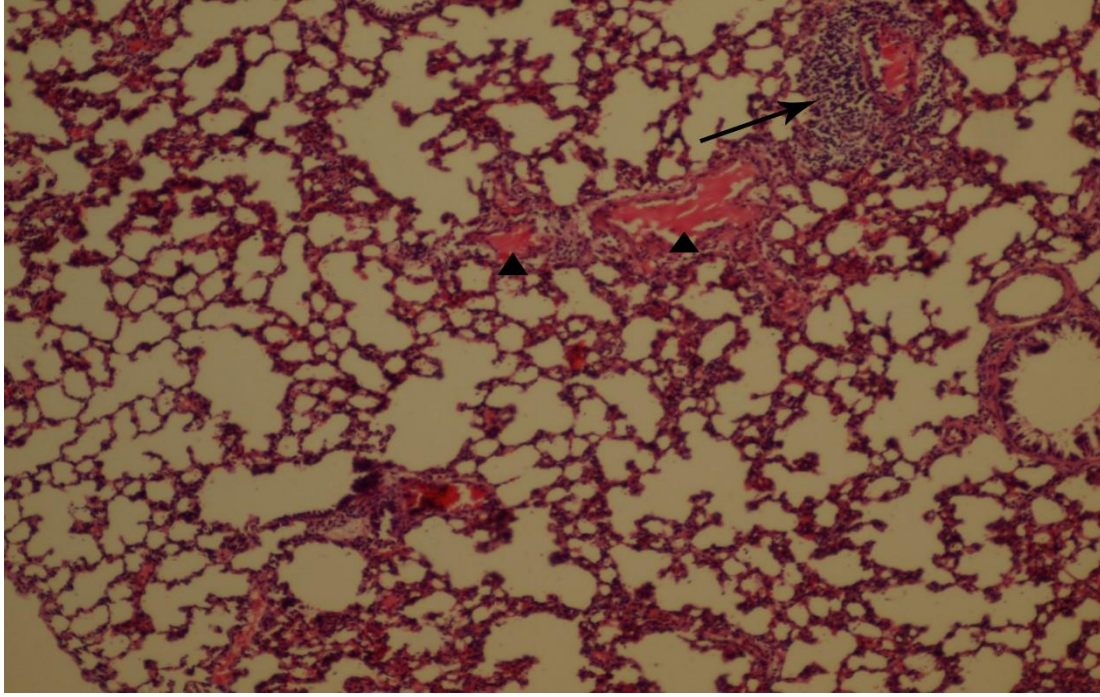
Resim 3.4. Düşük doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda alveolar duvarda kalınlaşma ve alveolar keselerde daralma (*), X200.



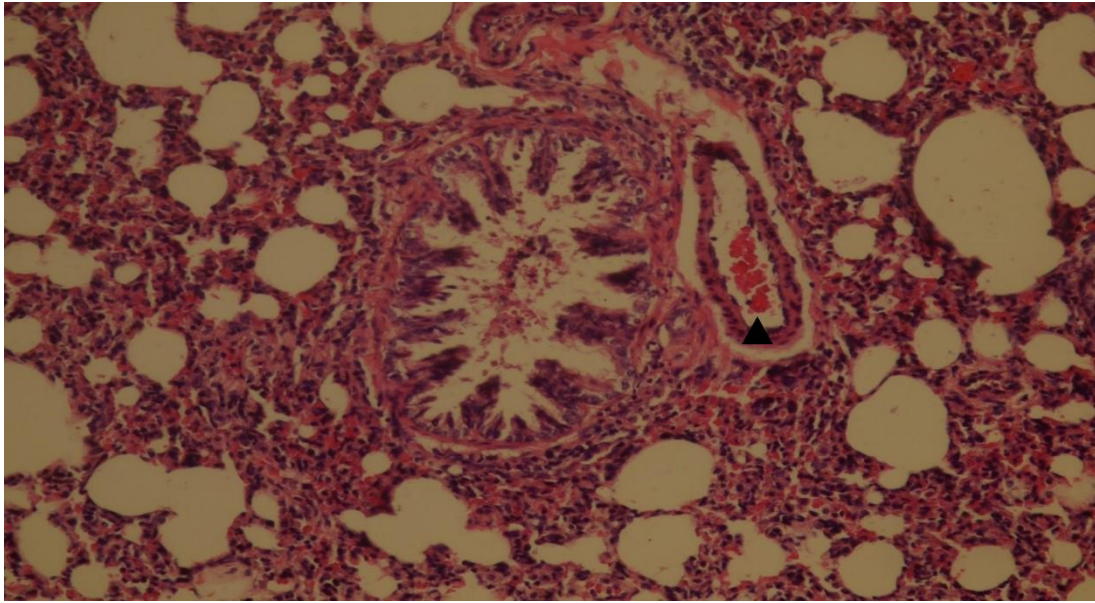
Resim 3.5. Düşük doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu (➡), X 200.



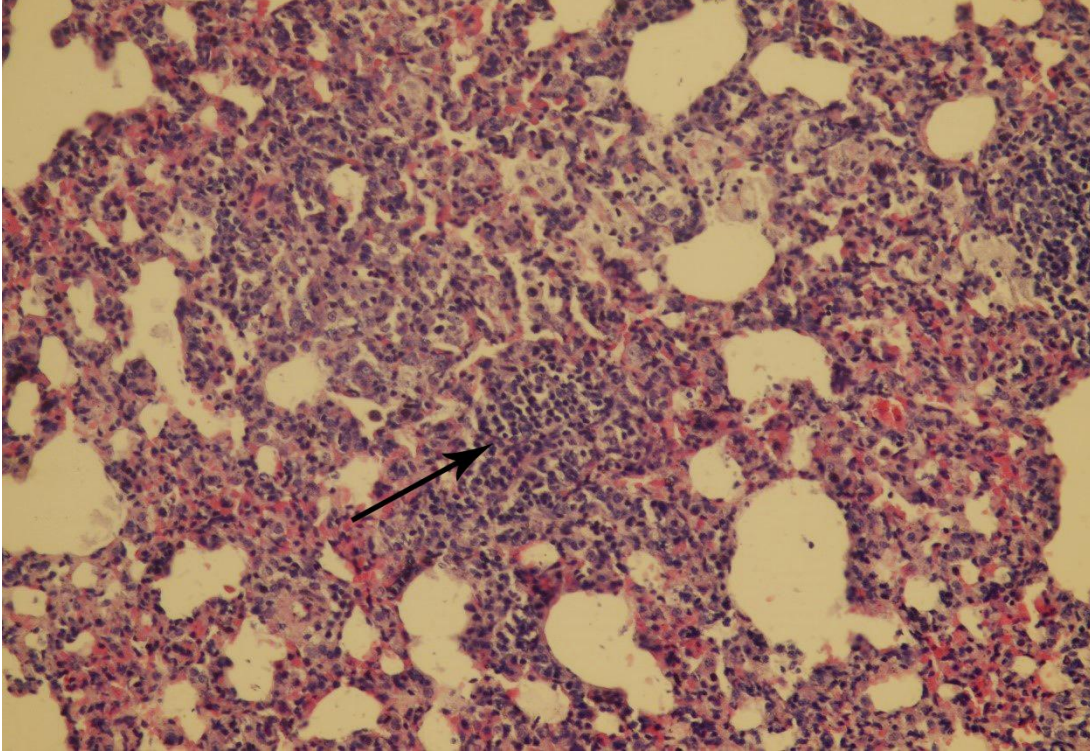
Resim 3.6. Düşük doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda kongesyon (▲), X200.



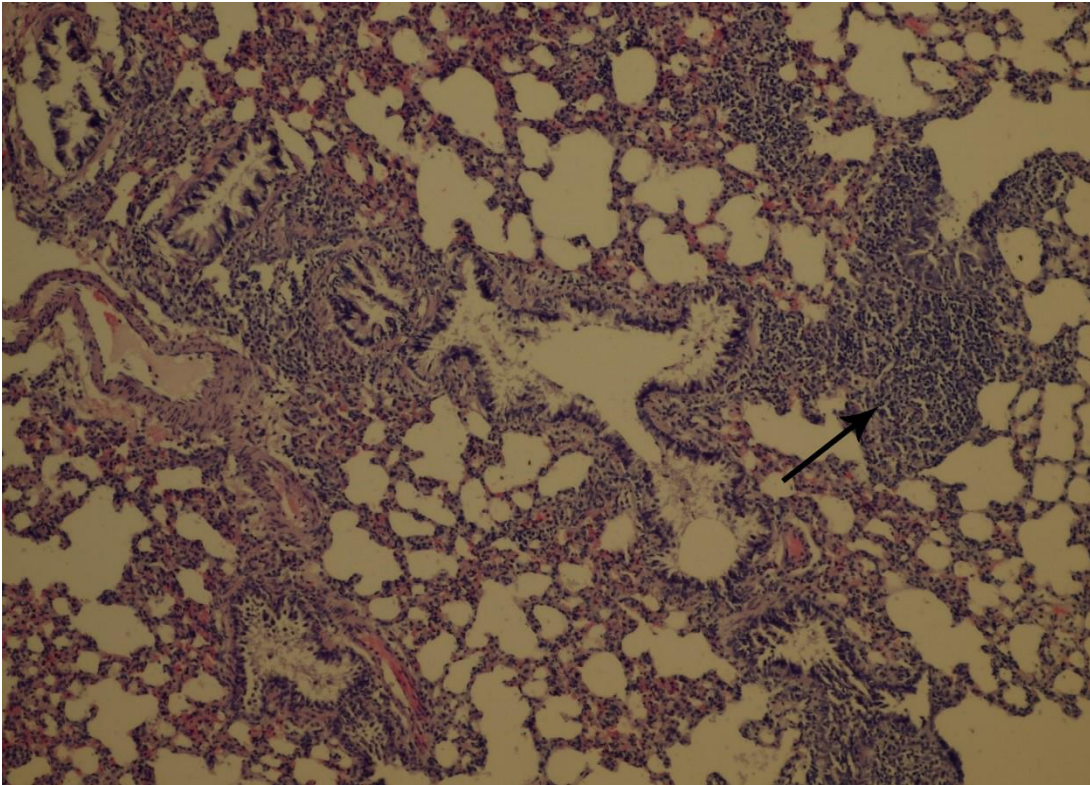
Resim 3.7. Düşük doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda kongesyon (▲) ve hücre infiltrasyonu (➤), X200.



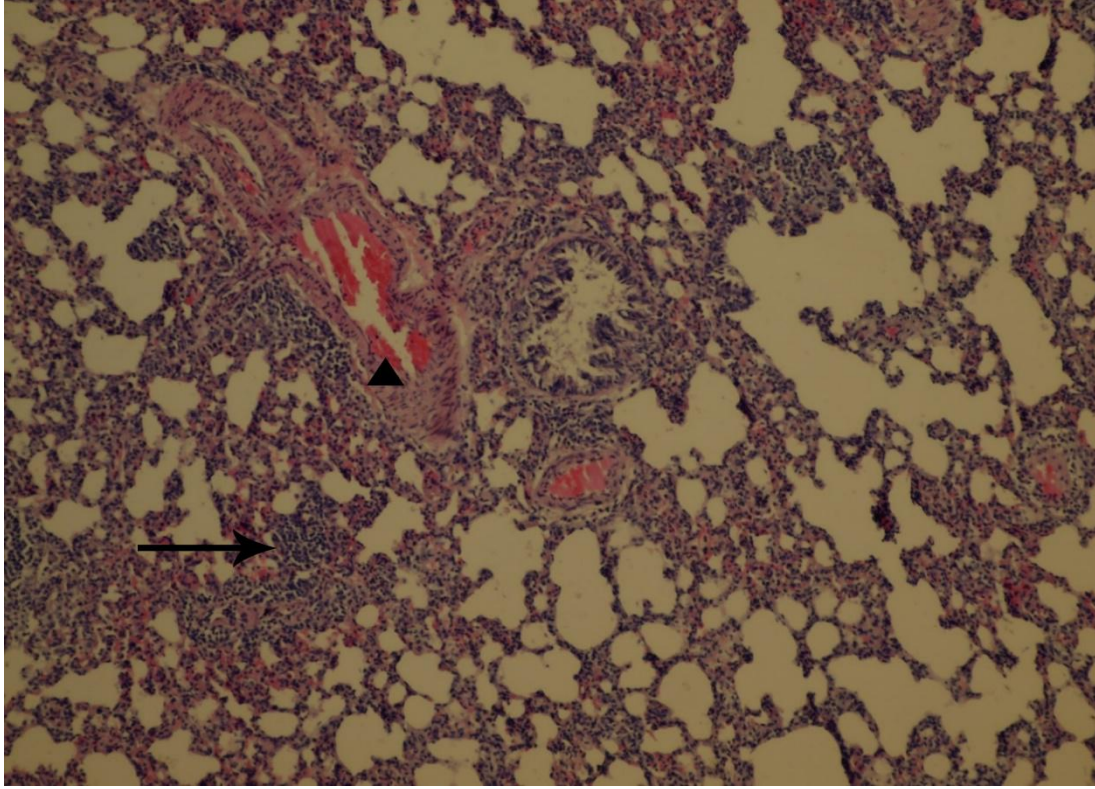
Resim 3.8 Düşük doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda kongesyon (▲), X200.



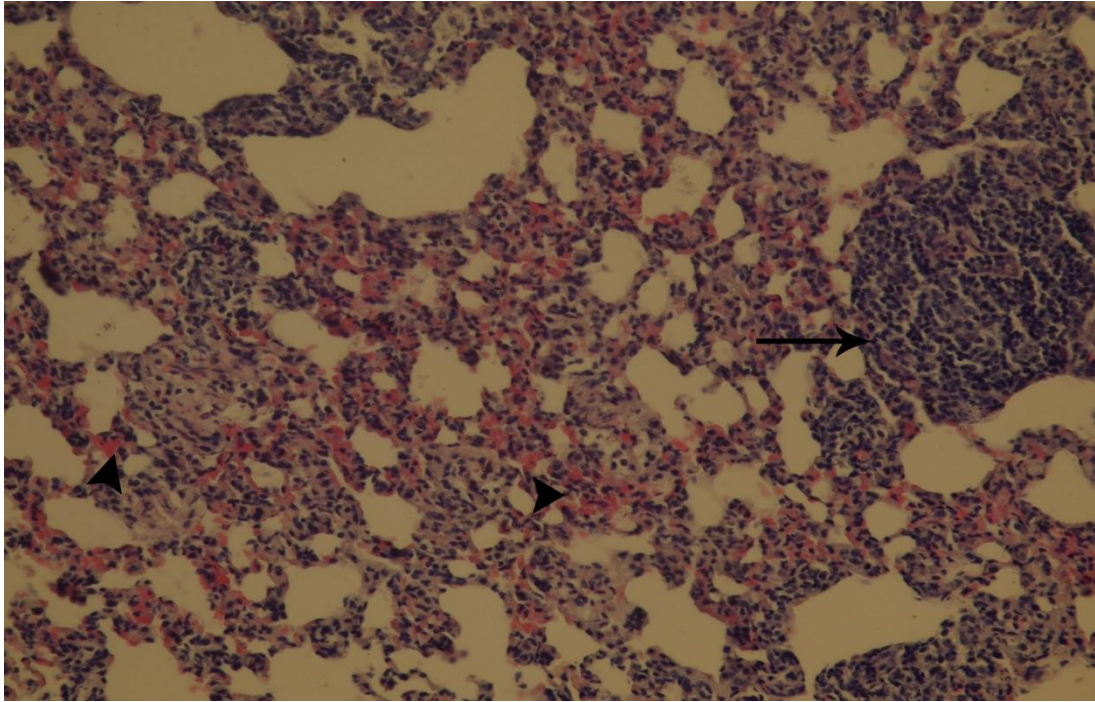
Resim 3.9. Yüksek doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusundaki alveolar keselerin sayısında azalma ve hücre infiltrasyonu (➡), X200.



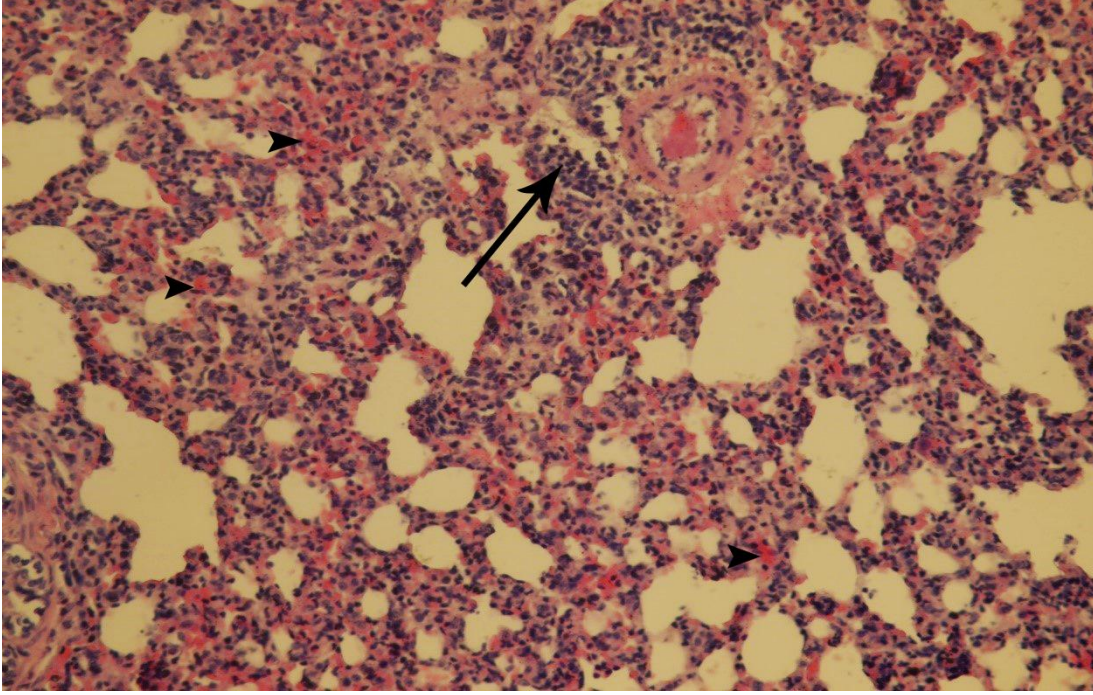
Resim 3.10. Yüksek doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu (➡), X200.



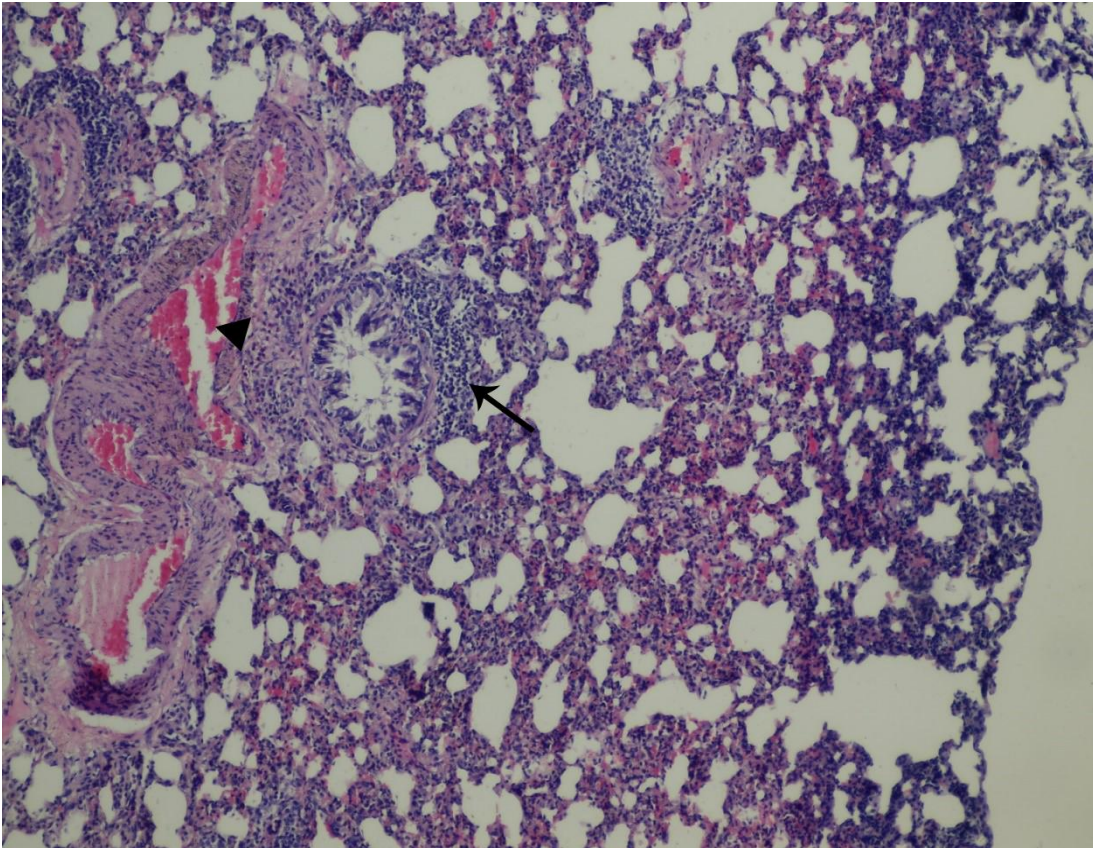
Resim 3.11. Yüksek doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu (➡) ve kongesyon (▲), X200.



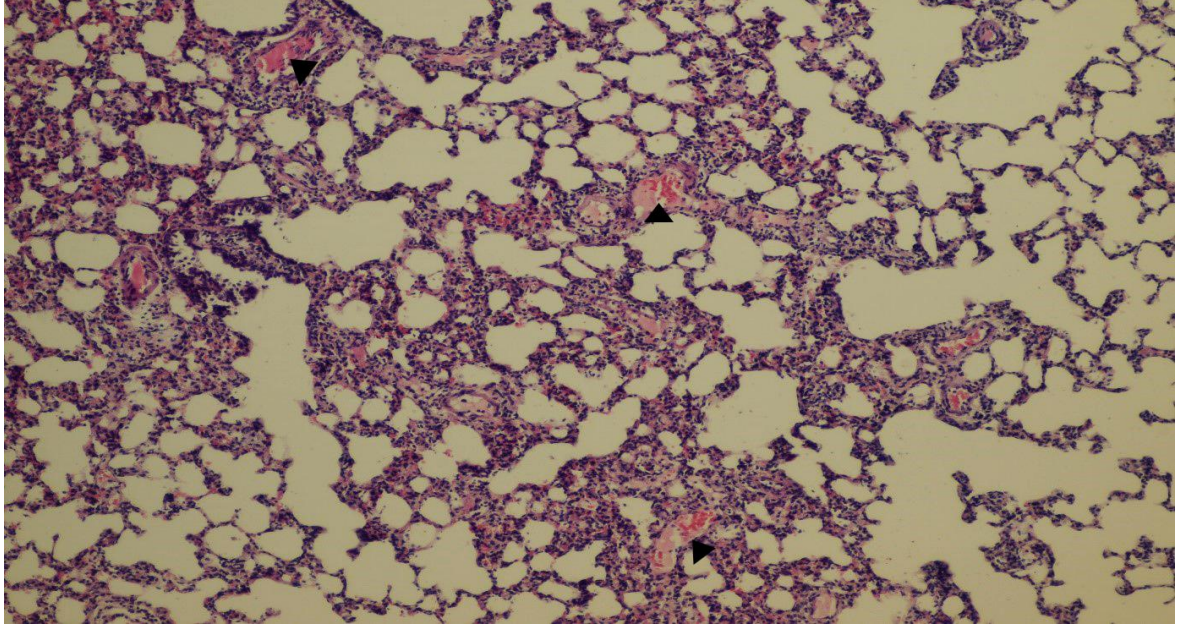
Resim 3.12. Yüksek doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu (➡) ve hemoraji (➤), X200.



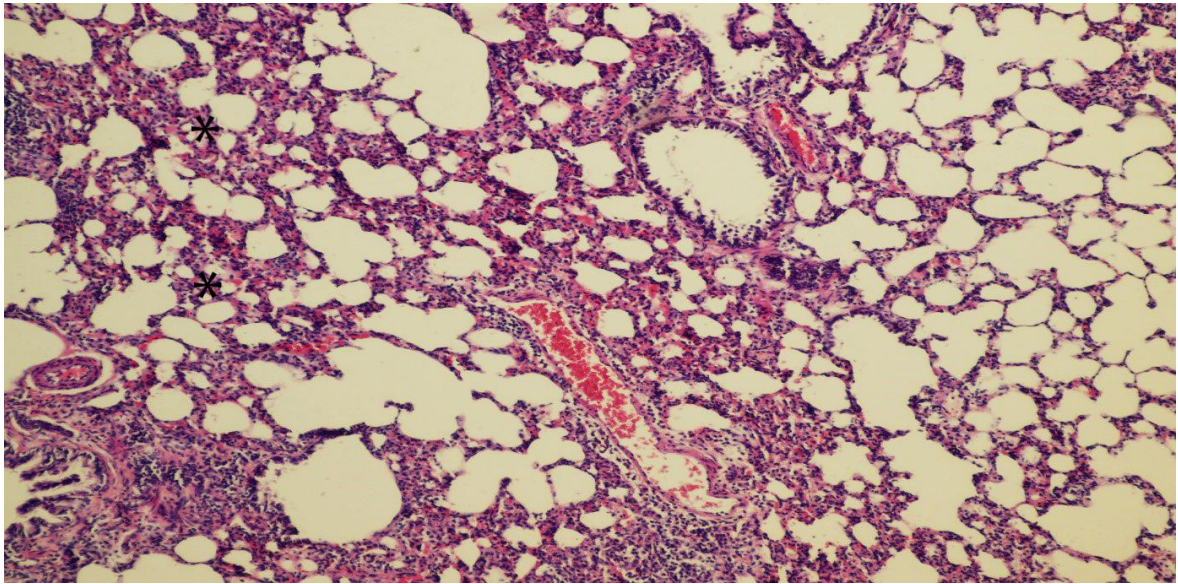
Resim 3.13. Yüksek doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusundaki alveol keselerin sayısında azalma, hücre infiltrasyonu (➡) ve hemoraji (➤), X200.



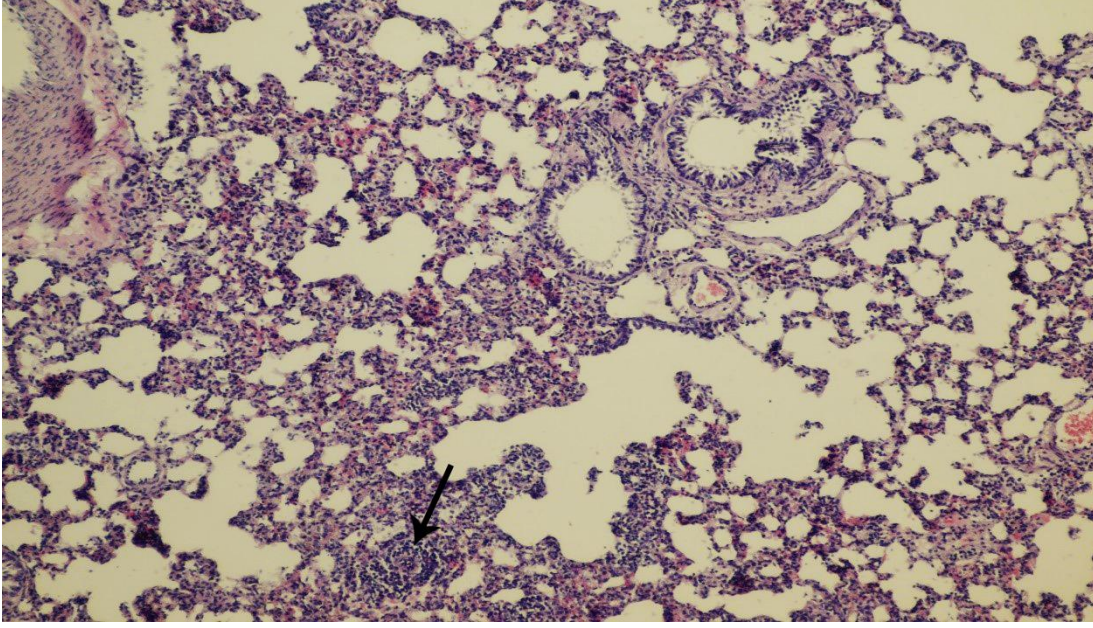
Resim 3.14. Yüksek doz dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu (➡) ve kongesyon (▲), X200.



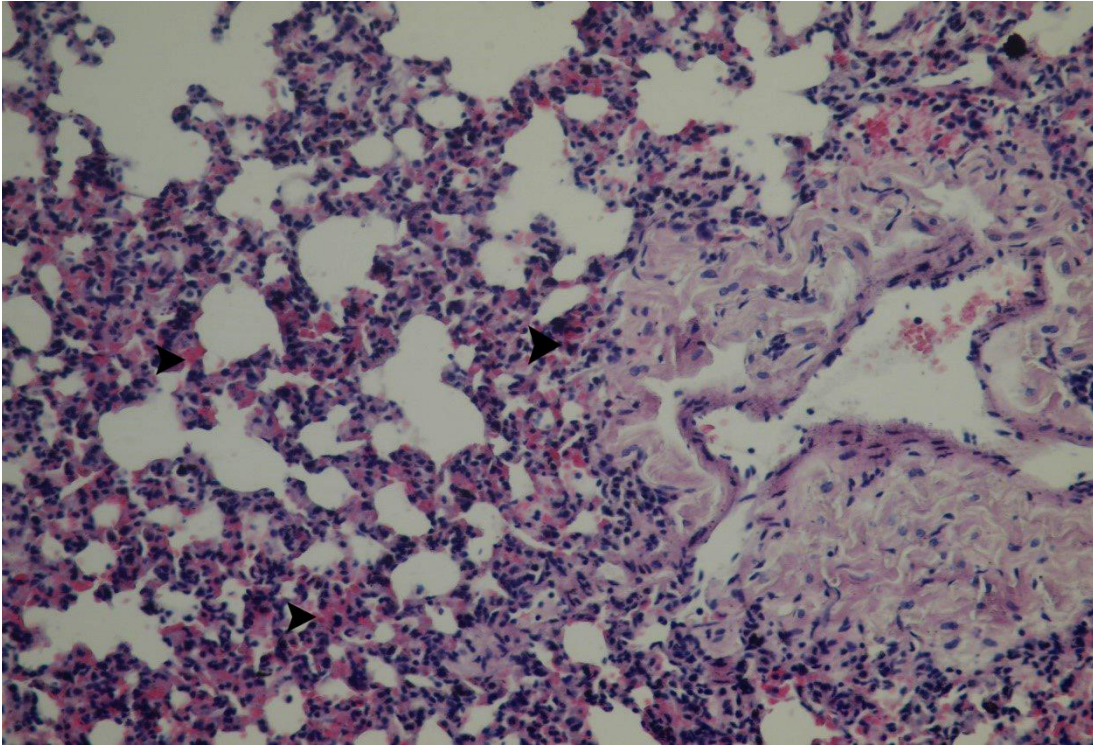
Resim 3.15. Düşük doz dimethoat ve ferulik asit uygulanan ratların akciğer dokusunda kongesyon (▲), X200.



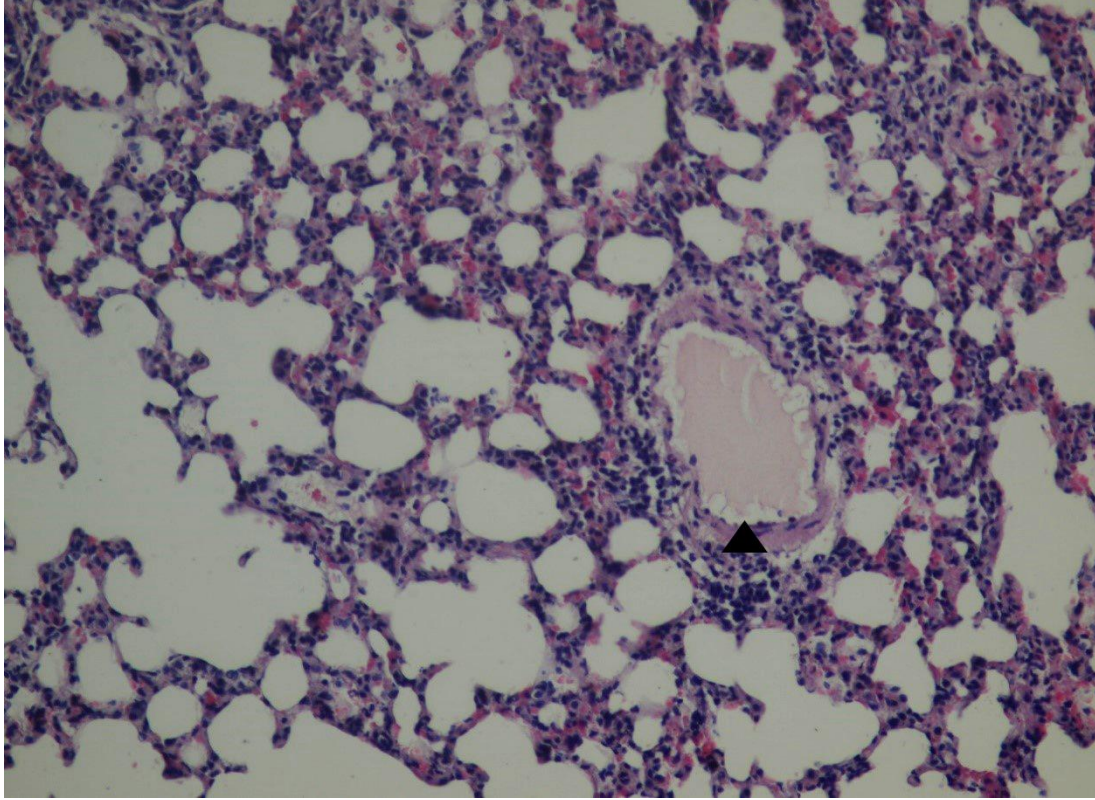
Resim 3.16. Düşük doz dimethoat ve ferulik asit uygulanan ratların akciğer dokusundaki alveolar duvarda kalınlaşma ve alveolar keselerde daralma (*), X200.



Resim 3.17. Düşük doz dimethoat ve ferulik asit uygulanan ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu (➡), X200.



Resim 3.18. Yüksek doz dimethoat ve ferulik asit uygulanan ratların akciğer dokusunda hemoraji (➡), X200.



Resim 3.19. Yüksek doz dimethoat ve ferulik asit uygulanan ratların akciğer dokusunda kongesyon (▲), X200.

Çizelge 3.1. Deney gruplarının ışık mikroskobu ile incelenmesi sonucu görülen patolojik bulgular (+: az, ++: orta, +++: çok)

	Mononükleer hücre infiltrasyonu	İnteralveoler Septum Kalınlaşması	Hemoraji	Kongesyon	Alveoler Keselerde Daralma
Kontrol grubu	-	-	-	-	-
Ferulik asit	-	-	-	-	-
Düşük Dimethoat	++	++	++	++	++
Yüksek Dimethoat	+++	+++	+++	+++	+++
Ferulik Asit+ Düşük Dimethoat	+	+	+	+	+
Ferulik Asit+ Yüksek Dimethoat	++	++	++	++	++

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Organofosfatların çoğu insekstir. 19. yy başlarında geliştirilmelerine rağmen etkileri 1932 yılında keşfedilmiştir. Etkileri, böceklerin yanı sıra insanlarda da görülen organofosfatlı pestisitler oldukça zehirlidir ancak kalıcı değildir. Organofosfatlar, bir nörotransmitter madde olan asetilkolini düzenleyen asetilkolinesteraz enziminin aktivitesini bozarak sinir sistemini etkisini gösterir.

Organofosfatlı bir insektisit olan dimethoat canlılar üzerinde pekçok olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir. Dimethoat [O, O-dimetil S- {2- (metilamino) -2-oksoetil} ditiofosfat] akarları öldürmek için kullanılan bir böcek ilacıdır. Bu tarım ilacı yaprak bitleri dahil çok çeşitli böceklere karşı kullanılır. Süs bitkileri, yoncalar, elmalar, mısır, pamuk, greyfurt, üzüm, limon, kavun, portakal, armut, cevizler, aspir, sorgum, soya fasulyesi, mandalina, tütün, domates, karpuz, buğday ve diğer sebzelerin korunması için de bu tarım ilacından yararlanılır (Sharma ve ark., 2014).

Deney hayvanlarına dimethoat uygulandıktan sonra dokulardaki antioksidan enzim aktivitesi ile ilgili çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. (Sharma ve ark., 2014; Al-Awthan ve ark., 2017). Dimethoat, deney hayvanlarında antioksidan enzimlerinden SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinde istatistiksel olarak bir değişikliğe neden olmuştur (Sharma ve ark., 2005; Salim ve ark., 2014; Al-Awthan ve ark., 2012). Mahjoubi-Samet (2008), ratlara dimethoat uyguladıktan sonra böbrek fonksiyon parametrelerine ve antioksidan enzim aktivitelerine araştırmıştır. Araştırmacı dimethoat uygulanan ratların böbrek dokularında SOD ve CAT enzim aktivitelerinde anlamlı bir azalma gözlerken, idrar miktarında bir artışın olduğunu ifade etmiştir. Bu çalışmalar organofosfatlı bir insektisit olan dimethoatın memli dokularında ciddi patolojik bulgular meydana getirdiğini göstermektedir. Bu tez çalışmasında da düşük ve yüksek doz dimethoat, deney hayvanlarının akciğer dokusunda SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak bir artışa neden olmuştur. Ferulik asit ile birlikte dimethoat uygulanan gruplarda ise düşük ve yüksek doz dimethoat uygulanan gruplara nazaran istatistiksel olarak bir azalma meydana gelmiştir. Ayrıca dimethoat, akciğer dokusunda MDA miktarında bir artışa neden olmuştur. MDA miktarındaki bu artış zar yapısının etkilendiğinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Al-Awthman ve ark (2017), deney hayvanlarına 80 mg/kg v.a. dimethoatı oral olarak uygulamışlardır. Araştırmacılar deney hayvanlarının karaciğer dokusunda ALT; AST ve ALP seviyelerinde istatistiksel olarak bir artışın geldiğini ifade etmişlerdir. Histopatolojik incelemeler sonucunda da karaciğer dokusunda sitoplazmik vakuoller, çekirdekte dejenerasyon ve Kupffer hücre sayısında bir artış gözlemiştir. Bu tez çalışmasında deney hayvanlarında herhangi bir ölüme rastlanmamıştır. Bu tez çalışmasında biyokimyasal değerlendirmeler sonucunda dimethoatın akciğer dokusundan reaktif oksijen radikallerinin (ROS) oluşmasına neden olduğu gözlenmiştir. Akciğer dokularında oluşan hasarın serbest radikallerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Düşük ve yüksek dozda dimethoat uygulanan ratların akciğer dokusunda çeşitli patolojik bulgulara rastlanmıştır. Bu bulgular solunum sistemini olumsuz yönde etkileyen bulgulardır. Özellikle alveolar kese sayısında azalma, oksijen miktarının azalmasına neden olacağından dolayı tüm sistemleri etkileyecek bir durum olarak değerlendirilebilir. Yine dimethoat uygulanan grupların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonuna sıklıkla rastlanması dimethoatın akciğerlerde hasar meydana getirdiğinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Sayım (2007), ratlara dimethoat uyguladıktan sonra karaciğer dokusunda biyokimyasal ve histopatolojik araştırmalar sonucunda, karaciğer dokusunda uygulanan dimethoat dozuna bağlı olarak ratların vücut ağırlığında bir azalma, total protein miktarında artış ve karaciğer kolinesteraz aktivitesinde bir azalmanın olduğu gözlenmiştir. Histopatolojik incelemelerde ise hepatositlerde vakuolleşme, sinüzotlerde genişleme ve dokuda hücre infiltrasyonu meydana geldiğini ifade etmiştir. Bu tez çalışmasında ratların vücut ağırlığına ve kolinesteraz aktivitesine bakılmamıştır. Ancak dimethoat uyguladıktan sonra ratlarda bir huzursuzluk, saldırganlık ve anlamsız hareket etme gibi eylemler gözlenmiştir. Bu gözlemlere dayanarak dimethoatın kas ve sinir sistemi üzerine de etkisi olduğunu söylemek mümkündür.

Sivapiriya ve ark., (2012) yaptığı çalışmada etanol ile kombinasyon halinde dimethoatın farelerde antioksidan durumu üzerine etkisi çalışılmıştır. Bu araştırmada 18 mg/ kg vücut ağırlığı dozunda dimethoatve 1 g/ kg ağırlığı dozunda etanol oral yolla farelere verilmiştir. Çalışma süresi 14 gün sürmüş olup subakut bir çalışmadır. Deney döneminden sonra karaciğer ve böbrek homojenatları ile çeşitli antioksidan enzimlerine bakılmıştır. Tek başına dimethoat uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hepatik sitokrom P450 ve lipid peroksidasyonunda bir artış olduğu gözlenmiştir. Süperoksit dismutaz,

glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz, glutasyon-S-transferaz ve karaciğerdeki glutasyonda azalma gözlenmiştir. Böbrekte de CAT, SOD, GR, GST ve GSH'da azalma gözlenmiştir. Erisositlerin asetil kolinesteraz aktivitesini arttırdığı, karaciğerdeki katalaz ve böbrekteki glutasyon peroksidazda belirgin bir değişiklik olmadığı gözlemlendi. Bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde dimethoat etanol ile birlikte kullanıldığında antioksidan durumunu bozduğu varsayılmıştır.

Gülçen ve ark., (2012) yaptığı çalışmada karbon tetraklorür pestisitinin akciğer dokusu üzerine toksisitesine bakılıp, melatonin hormonunun koruyucu etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada 24 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçanlar kullanılmış olup üç gruba ayrılmıştır. Birinci grup sıçanlar kontrol grubu olarak kullanılmış olup güneş ışığı subkutan saf zeytinyağı (1ml/kg) verilmiştir. İkinci gruptaki sıçanlara gün aşırı olarak derialtı yoluyla zeytinyağı içerisinde CCl₄ (0,5 ml/kg, sc) verilmiştir. Üçüncü gruptaki sıçanlara ise yine gün aşırı CCl₄ enjeksiyon ile birlikte aynı gün serum fizyolojik ile 1/10 oranında sulandırılmış 25mg/kg melatonin subkutan yolla verilmiştir.

Morowati'nin (1998) yaptığı çalışmada Forate adlı organofosfatlı pestisitinin inhalasyon yoluyla maruz bırakılıp psödokolinesteraz düzeyine ve hematolojisine bakılmıştır. Çalışmada erkek Swiss albino farelere vücut inhalasyon odalarında; Forate pestisiti ile muamele edilmiştir. Bu pestisit 2. ,4. , 6. ,8. ,10. Ve 12. haftalarda maruz bırakılmıştır. Bu pestisitinin maruziyetinden kaynaklı olarak deney süresi boyunca farelerde psödokolinesteraz seviyesinin depresyonu gözlenmiştir. İkinci haftada alınan akciğer dokularında bronsiyoller belirgin olsada; çoğu alveollerde tıkanmalar gözlenmiştir. Dördüncü haftada ki akciğer dokularında terminal bronsiyollerin etrafında hasarlı hücrelerin varlığı gözlenmiştir. Sekizinci haftada ki akciğer dokusunda enflamatuar hücrelerin birikmesi gözlenmiştir. Onuncu haftada akciğerde şiddetli amfizem görülmüştür.

Birçok çalışma dimethoatın memelilerde oksidatif streslerin zararlarını ortaya koymuştur (Zasadowski ve Spodniewska 2008; El-Saad ve Elgerbed 2010; Heikal ve ark., 2011). Reaktif oksijen radikallerinin birikimi vücutta fonksiyon bozukluklarına mitokondri hasarına yol açmaktadır. Bu hasar ve birikimler neticesinde apoptotik ölümüne neden olan proteolitik enzimlerle DNA parçalanması ve ATP üretiminde azalma meydana gelir. (Sharma ve ark., 2014).

Başka bir çalışmada deney süresince, kontrol grubundaki ve selenyum (SE) ve vitamin E ile tedavi edilen gruptaki fareler toksisite belirtisi göstermedi. Bununla birlikte, DM ile muamele edilmiş sıçanlar toplanma, depresyon, konjonktivit, hafif titreme, dikkat çekme, ishal ve nefes darlığı gibi çeşitli derecelerde klinik belirtiler göstermiştir. Gözlenen işaretler kolinerjik krizle ilişkiliydi. Se + DM, vitaminE + DM ve Se + vitaminE + DM - ile tedavi edilen hiçbir hastada önemli klinik belirtiler gözlenmedi (Amara ve ark., 2012)

Karayemiş meyvesinin dimethoata karşı koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; dimethoatın akciğer dokusu üzerinde inflamatuvar lökosit, alveollerde kanamaya, nekroz, alveolar ödeme yol açtığı gözlemlenmiştir. Bu patolojik bulguları iyileştirmeye yönelik olarak karayemiş meyvesi verilerek pestisit ratlar üzerinde etkisinin olup olmadığı gözlemlenmiştir. Karayemiş meyvesi veya vitamin C ile dimethoatın akciğer toksisitesini indüklediği ve toksisiteye karşı koruma sağlandığı görülmüştür.(Eken ve ark., 2017). Bu tez çalışmasında da dimethoat toksisitesini azaltmak amacıyla deney hayvanlarına ferulik asit verilmiştir. Ferulik asit akciğer dokusunda, düşük ve yüksek doz dimethoatın sebep olduğu toksisite üzerine kısmen koruyucu etki meydana getirmiştir. Histopatolojik incelemelerimizde, dimethoat uygulanan grupların akciğer dokusunda sıklıkla görülen hücre infiltrasyonu, alveolar duvarda kalınlaşma, hemoraji ve alveolar keselerde daralma gibi patolojik bulgular, ferulik asit ile birlikte dimethoat uygulanan gruplarda daha az gözlenmiştir.

Birçok araştırma dimethoat maruziyetine bağlı olarak çeşitli dokularda patolojik değişikliklerin meydana geldiğini ortaya koymuştur (Sharma ve ark., 2005; Sayim 2007; Amara ve ark., 2012; Al-Awthan ve ark., 2012). Dimethoat uygulanan ratların dokularında yapılan histopatolojik değerlendirmede, genellikle hücre infiltrasyonu, vakuol oluşumu, dokularda ödem başta olmak üzere çeşitli patolojik bulgular tespit edilmiştir. Bu tez çalışmasında da dimethoat deney hayvanlarında patolojik değişikliklere neden olmuştur. Özellikle yüksek doz dimethoat, düşük doz dimethoat uygulanmış gruba nazaran daha etkili olduğu ortaya konmuştur.

Sonuç olarak düşük doz ve yüksek doz dimethoat, ratların akciğer dokusunda hem histolojik olarak hem de biyokimyasal olarak tezimizde baktığımız parametrelerde istatistiksel olarak değişiklikler anlamlı değişikliklerin meydana gelmesine neden olmuştur. Ferulik asit ile birlikte verilen dimethoat uygulanan gruplarda da istatistiksel olarak anlamlı

değişiklikler gözlenmiştir. Bu tez çalışmasındaki bulguların ışığı altında dimethoatın, akciğer dokusunda toksik etki gösterdiğini ve ferulik asitin de dimoethoatın oluşturduğu toksik etkiyi azalttığını söylemek mümkündür.

KAYNAKLAR

- Ahmed, F. Analyses of pesticides and their metabolites in food and drinks. (2001). *Trends in Analytical Chemistry* 20(11), 649-661.
- Ahmed, M. T., Saad, M. M. and Mabrouk, S. S. (1998). Residues of some chlorinated hydrocarbon pesticides in rain water, soil and ground water, and their influence on some soil microorganisms. *Environment international* 24, 665-670.
- Aktaş, C. (2017). Luna Experience- SC 400 Fungusit'inin Sıçan Karaciğer ve Kan Dokularında Genotoksik Etkisinin ve Oksidatif Hasar Potansiyelinin Araştırılması . Mersin Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 1-8.
- Al-Awthan, Y., Al-Douis, M., El-Sokkary G., Aqlan, E.(2012). Dimethoate-induced Oxidative Stress and Morphological Changes in the Liver of Guinea Pig and the Protective efect of Vitamin C and E. *Asian Journal of biological Sciences*, 9-19.
- Al-Awthan, Y.H., Al-Duais, M.A., Hazeab, A.A. and Alril, W. A. (2017). Protective role of *Achillea biebersteinii* pretreatment on dimethoate induced oxidative stress in guinea pigs liver. *Pak. J. Biol. Sci.*, 20: 403-409.
- Amara, I.B., Soudani, N., Troudi, A., Hakım, A. (2012). Dimethoate Induced Oxidative Damage and Histopathological Changes in lung of Adult rats: Modulatory Effects of Selenium and /or Vitamin E. *Biomed Environ Sci.* 340-351.
- Balasundram, N., Sundram, K. ve Samman, S. (2006). Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chem*, 99(1), 191-203.
- Benedetti, D. et al. (2013). Genetic damage in soybean workers exposed to pesticides: evaluation with the comet and buccal micronukleus cytome assays. *Mutation research*, 752, 28-33.
- Bravo, L., (1998). Polyphenols: Chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. *Nutrition Reviews*, 56, 317- 333.
- Cemeli, E., Baumgartner, A. ve Anderson D. (2009). Antioxidants and the Comet assay. *Mutat Res*, 681, 51-67.
- Cook, S. M., Khan, Z. R. and Pickett, J. A. (2007). The use of push-pull strategies in integrated pest management. *Annu Rev Entomol*, 52, 375-400,
- Costello, S., Cockburn, M., Bronstein, J., Zhang, X., & Ritz, B. (2009). Parkinson's disease and residential exposure to maneb.
- Çömelekoglu, Ü. and Mazmancı, B. (2000). Pestisitlerin kronik etkisine maruz kalan tarım işçilerinde eritrosit süperoksit dismutaz ve katalaz aktiviteleri. *Turkish Journal of Biology*, 24, 483-488.

- Damalas, C. A. and Eleftherohorinos, I. G. (2011). Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. *International journal of environment research and public health*, 8, 1402-1419.
- Demircan, Z. (1998). Marmara Denizi İzmarit ve Mezgit Balıklarında Organoklorlu Pestisit Artıkları İle İlgili Bir Ön İnceleme. İstanbul Üniversitesi Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Devasagayam, T.P.A., Bloor K.K. ve Ramsarma T. (2003). Methods for estimating lipid peroxidation: Analysis of merits and demerits. *Indian J. Biochem. Biophys*, 40(5), 300-308.
- Devasagayam, T.P.A., Tilak J.C. ve Bloor K.K., ve ark. (2004). Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India*, 52, 794-804.
- Droge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* 82 (1), 47-95.
- Eken, A., Endirlik, B., Bakır, E., Yay, A.H., Baldemir, A. (2017). Dimethoat'ın Sıçan Akciğerlerine Olan Histopatolojik Etkisi ve Karayemiş Meyvesinin Koruyucu Rolü. *Journal of Health Sciences*, 211-215.
- El-Saad, A.M., Elgerbed, M. (2010). Dimethoate-Induced Hepatotoxicity in Rats and the Protective Roles of Vitamin E and N-Acetylcysteine. *Egypt. J. Exp. Biol.*, 219-230.
- Fang, Y.Z., Yang S., Wu G. (2002). Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. 18(10), 872-879.
- Goldman, L. R. (2007). Managing pesticide chronic health risks: U.S. policies. *J Agromedicine*, 12, 67-75.
- Gülcen, B., Karaca, Ö., Kuş, M.A., Çolakoğlu, S., Ögetürk, M. Ve Kuş, İ. (2012). Deneysel Karbon Tetraklorür Zehirlenmesinde Akciğer Doku hasarı ve Melatonin Hormonunun Koruyucu Rolü: Işık Mikroskopik ve Biyokimyasal Bir Çalışma. *Düzce Medical Journal*, 14(3)37-42.
- Halliwell, B., Gutteridge J.M.C. (1985). The Importance of Free Radicals and Catalytic Metal Ions In Human Diseases. *Mol. Aspects Med.* 8(2), 89-193.
- Heikal, T. M., Ghanem, H.Z., Soliman, M.S. (2011). Protective effect of green tea extracts against dimethoate induced DNA damage and oxidant/antioxidant status in male rats. *Biohealth Science Bulletin*, 3(1), 1-11.
- İnternet: Toksikoloji Ders Notları. Trakya Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü URL: <http://bys.trakya.edu.tr/file/open/47906710>). Son Erişim Tarihi: 05.11.2019
- Jurgens, M. D., Crosse, J., Hamilton, P. B., Johnson, A. C. and Jones, K. C. (2016). The long shadow of our chemical past - High DDT concentrations in fish near a former agrochemicals factory in England. *Chemosphere*, 162, 333-344.

- Karabulut, H., Gülay, M. Ş. (2016). Serbest radikaller. *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.* 4(1): 50-59.
- Kim, S. A., Lee, Y. M., Lee, H. W., Jacobs, D. R., Jr. and Lee, D. H. (2015). Greater cognitive decline with aging among elders with high serum concentrations of organochlorine pesticides. *Plos One*.
- Kuraoka, I., Robins P., Masutani C., ve ark. (2001). Oxygen free radical damage to DNA . Translesion synthesis by human DNA polymerase eta and resistance to exonuclease action at cyclopurine deoxynucleoside residues. *J Biol Chem.*, 276 (52) , 49283-49288.
- Lander, H.M. (1997). An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J.*, 11(2), 118-124.
- Marrazza, G. (2014). Piezoelectric Biosensors for Organophosphate and Carbamate Pesticides: a review. *Biosensors (Basel)* 4, 301-317.
- Mahjoubi-Samet, A., Fetoui, H., Zeghal, N. (2008). Nephrotoxicity induced by dimethoate in adult rats and their suckling pups. *Pesticide Biochemistry and Physicology*, 96-103.
- Metcalf, R. L.(2005) .Insect Control. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*.
- McLaughlin, D. Fooling with Nature. (2012). <http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/shows/nature/disrupt/sspring.html>.
- Morowati, M. (1998). Inhalation toxicity studies of Thimet in the male swiss albino Mouse, *Mus Musculus*: II. Lung histopatology, pseudocholinesterase level and haematological studies. *Environmental Pollution*, 309-315.
- Miller, G. T. (2004). Sustaning the Earth. What is a pesticide? 211-216.
- Mironczuk-Chodakowska, I., Witkowska, A.M., Zujko, M.E. (2018). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences*, 63,68–78.
- Prince, A., Fan, T., Skoczinski, B. and Bushway, R. (2001). Development of an immunoaffinitybased solid-phase extraction for diazinon. *Analytica Chimica Acta*, 444, 37-49.
- Pham-Huy, L.A., He H. ve Pham-Huyc C. (2008). Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Science*, 4(2), 89-96.
- Povey, A. C., McNamee, R., Alhamwi, H., Stocks, S. J., Watkins, G., Burns, A., & Agius, R. (2014). Pesticide exposure and screen-positive neuropsychiatric disease in British sheep farmers. *Environmental research*, 135, 262-270.
- Pellegrini, N., Miglio C., Del Rio D., et al. (2009). Effect of domestic cooking methods on the total antioxidant capacity of vegetables. *Int J Food Sci Nutr*; 60, 12–22.

- Ranga Rao, G. V., Rupela, O. P., Rao, V. R. and Reddy, Y. V. R. (2007). Role of Biopesticides in Crop Protection: Present Status and Future Prospects. *Indian Journal of Plant Protection*, 1- 9.
- Ratnam, D.V., Ankola D.D., Bhardwaj V., et al. (2006). Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *J Control Release*, 113: 189–207.
- Ritter, S. K. Pinpointing Trends In Pesticide Use. (2009). I. G. Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. *International journal of environmental research and public health* 8, 1402-1419,
- Robey, W.C ve Meggs, W.J. (2004) Insecticides, Herbicides and Rodenticides *Emergency Medicine: a Comprehensive Study Guide*. 1134–43.
- Randall, C., Hock, W., Crow, E., Hudak-Wise, C. and Kasai, J. (2013). National Pesticide Applicator Certification Core Manual. National association of State Departments of Agriculture Research Foundation, 1-17.
- Reynolds, J. D. (1997). International Pesticide Trade: Is There Any Hope For The Effective Regulation Of Controlled Substances. *Florida State University Journal of Land Use & Environmental Law*.
- Sarma, A.D., Mallick A.R., Ghost, A.K. (2010). Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Int J Pharm SCI Res*. 1 (3) , 185-192.
- Salim, B.A., Abou-Arab, A.A.K., Mohammed, S.R., Eldesouky, T.A. (2014). Influence of Pomegranate(*Punica granatum L.*)on Dimethoate Induced Hepatotoxicity in Rats.
- Sayim F. (2007). Dimethoate-induced biochemical and histopathological changes in the liver of rats. *Exp Tox Path*. 237-243.
- Savage, E. P., Keefe, T. J., Mounce, L. M., Heaton, R. K., Lewis, J. A., & Burcar, P. J. (1988). Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 43(1), 38-45.
- Se-A Kim, Y. M. L., Ho-Won Lee, David R. Jacobs, Jr., Duk-Hee Lee. (2015) Can Inconsistent Association between Hypertension and Cognition in Elders be Explained by Levels of Organochlorine Pesticides?. *Plos one*.
- Schreck, R., Baeuerle P.A. (1991). A role for oxygen radicals as second messengers. *Trends Cell Biology*, 1(2-3), 39-42.
- Sharp, D. S., Eskenazi, B., Harrison, R., Callas, P., & Smith, A. H. (1986). Delayed health hazards of pesticide exposure. *Annual Review of Public Health*, 7(1), 441-471.
- Sharma, Y., Bashir, S., Irshad, M., Nag, T.C., Dogra, T.D. (2005). Dimethoate-induced effects on antioxidant status of liver and brain of rats following subchronic exposure, 173-181.

- Slotkin, T. A., Oliver, C. A., & Seidler, F. J. (2005). Critical periods for the role of oxidative stress in the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and terbutaline, alone or in combination. *Developmental brain research*, 157(2), 172-180.
- Spodniewska, A., Zasadowski, A. (2008). Content of Glutathione and Vitamin C in the Liver of Rats Exposed to Dimethoate and Pyrantel Tartrate. *Acta Vet. BRNO*, 335-362.
- Sivapiriya, V., Jayanthisakthisekaran, Venkatraman, S. (2006). Effects of dimethoate and Ethanol in antioxidant status of liver and kidney of experimental mice. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 115-121.
- Soares, W. L. and Porto, M. F. (2012). Pesticide use and economic impacts on health. *Rev Saude Publica*, 46, 209-217.
- Ural, M., Özgüner, M., Büyükvanlı, B., Kuplay, H., Köylü, H. (2006). Akut diazinon toksisitesinin testis dokusunda oluşturduğu histolojik değişiklikler ve bu değişikliklere C vitamini ve E vitaminin etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Dergisi*, 13(2), 22-25.
- Vural, N. (1996). Toksikoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 344-379.
- Valko, M., Leibfritz D., Moncola J., Cronin, M.T. VE Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.*, 39, 44-84.
- Weber, K. and Goerke, H. (2003). Persistent organic pollutants (POPs) in antarctic fish: levels, patterns, changes. *Chemosphere*, 53, 667-678.
- Wu, J. Q., Kosten, T. R. and Zhang, X. Y. (2013). Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 46, 200-206.
- Worek, F., Kirchner, T., Backer, M. ve Szinicz, L. (1996). Reactivation by various oximes of human erythrocyte acetylcholinesterase inhibited by different organophosphorus compounds. *Arch Toxicol*, 70, 497-503.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ŞİRİN, Bürge
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 27.02.1989, Ankara
Medeni hali : Bekar
Telefon : 0 (532) 508 47 23
e-mail : burgesirin@gmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi / Biyoloji Bölümü	Devam ediyor
Yüksek lisans	Ankara Üniversitesi / Biyoloji Bölümü	2018
Lisans	Gazi Üniversitesi / Biyoloji Bölümü	2010

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2018-Halen	ODTÜ Teknokent- NANObiz Teknoloji	AR-GE personeli

Yabancı Dil

İngilizce

Hobiler

Yüzme, piyano, karakalem çizimi



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..