



**RATLARDA BENDİOCARB'IN SEBEP OLDUĞU NEFROTOKSİSİTE
ÜZERİNE VİTAMİN C VE E'NİN KORUYUCU ROLÜ**

Çağlar ADIGÜZEL

**DOKTORA TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2020

Çağlar ADIGÜZEL tarafından hazırlanan “RATLARDA BENDİOCARB’IN SEBEP OLDUĞU NEFROTOKSİSİTE ÜZERİNE VİTAMİN C VE E’NİN KORUYUCU ROLÜ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Biyoloji Ana Bilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Yusuf KALENDER

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

Başkan: Prof. Dr. Zafer AYAŞ

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

Üye: Prof. Dr. Selami CANDAN

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

Üye: Doç. Dr. Meltem UZUNHİSARCIKLİ

Yaşlı Bakımı Programı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

Üye: Doç Dr. Fatma Gökçe APAYDIN

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

Tez Savunma Tarihi: 09/01/2020

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Doktora 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.

Çağlar ADIGÜZEL
09/01/2020

RATLARDA BENDİOCARB'IN SEBEP OLDUĞU NEFROTOKSİSİTE
ÜZERİNE VİTAMİN C VE E 'NİN
KORUYUCU ROLÜ
(Doktora Tezi)

Çağlar ADIGÜZEL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Ocak 2020

ÖZET

Karbamatlı bir pestisit olan bendiocarb yaygın olarak kullanılmakta ve başta memeliler olmak üzere hedef olmayan canlılar üzerinde toksik etki göstermektedir. Bu çalışmada ratlara vitamin C (VC) (100 mg/kg/gün), vitamin E (VE) (100 mg/kg/gün), VC+VE, bendiocarb (0,8 mg/kg/gün; LD₅₀ dozunun 1/50'si), bendiocarb +VC, bendiocarb +VE, bendiocarb +VC+VE gavaj yoluyla 28 gün boyunca verildi. Muameleden 28 gün sonra, kontrol grubu ile bendiocarb muameleli grup karşılaştırıldığında, malondialdehit (MDA) seviyesinde artış, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutation peroksidaz (GPx), ve glutation S-transferaz (GST) aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi. Bendiocarb muameleli grup ile bendiocarb+VC, bendiocarb+VE ve bendiocarb+VC+VE uygulanan gruplar karşılaştırıldığında SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Kontrol grup ile bendiocarb muameleli grup karşılaştırıldığında üre, ürik asit ve kreatinin seviyelerinde istatistiksel olarak bir artış gözlemlendi. Bendiocarb muameleli grup ile bendiocarb+VC, bendiocarb+VE ve bendiocarb+VC+VE uygulanan gruplar karşılaştırıldığında üre, ürik asit ve kreatinin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana geldi. Işık mikroskopunda yapılan incelemelerde bendiocarb muameleli ratların böbrek dokusunda tübüler dejenerasyon, infiltrasyon, ödem, nekroz ve glomerular atrofi gözlenirken, bendiocarb ile birlikte vitamin uygulanan gruplarda patolojik bulgular azaldı. Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde bendiocarb muameleli grupların böbrek hücrelerinin mitokondrilerinde şişme ve vakuolleşme gözlenirken, bendiocarb ile birlikte vitamin verilen gruplarda daha az patolojik etki gözlemlendi.

Bilim Kodu : 20317
Anahtar kelimeler : Bendiocarb, nefrotoksisite, oksidatif hasar, histopatoloji, elektron mikroskobu, antioksidanlar
Sayfa Adedi : 141
Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

PROTECTIVE ROLE OF VITAMIN C AND E
ON BENDIOCARB-INDUCED NEPHROTOXICITY
IN RATS

(Ph. D. Thesis)

Çağlar ADIGÜZEL

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

January 2020

ABSTRACT

Bendiocarb is a carbamate pesticide which is widely used and it caused toxic effects on non-target organisms, especially mammals. In this study, vitamin C (VC) (100 mg/kg/day), vitamin E (VE) (100 mg/kg/day), VC + VE, bendiocarb (0.8 mg/kg/day), bendiocarb + VC, bendiocarb + VE, bendiocarb + VC + VE were administered by gavage for 28 days. 28 days after the treatment, when the control group and the bendiocarb treated group were compared, an increase in malondialdehyde (MDA) level and a statistically significant decrease in superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) and glutathione S-transferase (GST) activities were observed. When the bendiocarb treated group and bendiocarb + VC, bendiocarb + VE and bendiocarb + VC + VE groups were compared, a statistically significant increase in SOD, CAT, GPx and GST activities was observed. When the bendiocarb treated group and bendiocarb + VC, bendiocarb + VE and bendiocarb + VC + VE groups were compared, a statistically significant increase in SOD, CAT, GPx and GST activities was observed. When the control group and the bendiocarb treated group were compared, a statistically significant increase was observed in urea, uric acid and creatinine levels. Bendiocarb-treated group and the bendiocarb + VC, bendiocarb + VE and bendiocarb + VC + VE groups were compared, a statistically significant decrease in urea, uric acid and creatinine levels occurred. In light microscopy examinations, tubular degeneration, cell infiltration, edema, necrosis and glomerular atrophy were observed in the kidney tissue of bendiocarb treated rats, and pathological findings were decreased in the bendiocarb plus vitamins groups. In studies of electron microscopy observed swelling and vacuolization of mitochondria of kidney cells of bendiocarb treated groups, whereas less pathological effects were observed in the bendiocarb plus vitamins groups.

Science Code : 20317

Keywords : Bendiocarb, nephrotoxicity, oxidative damage, histopathology, electron microscopy, antioxidants

Page number : 141

Supervisor : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması süresince bilgi ve önerileriyle beni yönlendiren, ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e tüm içtenliğimle teşekkür ederim. Tez izleme komisyonumda bulunan, bilgi ve deneyimleriyle tezime katkı ve yön veren değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Zafer AYAŞ'a (Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü) ve Doç. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN'a (Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü) teşekkür ederim. Hayatım boyunca bana destek olup, bugünlere gelmemde büyük emek harcayan sevgili aileme ve de bu tez çalışması boyunca verdiği manevi destek ile sürekli yanımda yer alan sevgili arkadaşım Nazlı KOLSUZ'a içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL METOD	49
2.1. Hayvanlar	49
2.2. Kimyasallar	49
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı.....	49
2.3.1. Kontrol grubu	50
2.3.2. Grup: Vitamin C uygulanacak grup.....	50
2.3.3. Grup: Vitamin E uygulanacak grup.....	51
2.3.4. Grup: Vitamin C+Vitamin E uygulanacak grup.....	51
2.3.5. Grup: Bendiocarb uygulanacak grup.....	51
2.3.6. Grup: Bendiocarb+Vitamin C uygulanacak grup.....	51
2.3.7. Grup: Bendiocarb+Vitamin E uygulanacak grup	51
2.3.8. Grup: Bendiocarb+Vitamin C+Vitamin E uygulanacak grup	51
2.4. Malondialdehit Miktarının Belirlenmesi	52
2.5. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi	52
2.5.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesinin belirlenmesi	52
2.5.2. Katalaz enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	53

Sayfa

2.5.3. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	53
2.5.4. Glutasyon-S-transferaz enzim aktivitesinin belirlenmesi	53
2.6. Serum Üre, Ürik Asit ve Kreatinin Düzeyinin Ölçümü.....	53
2.7. Işık Mikroskobu İncelemeleri	54
2.8. Elektron Mikroskobu İncelemeleri.....	54
2.9. Verilerin Değerlendirilmesi.....	54
3. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	55
3.1. MDA Miktarının Değerlendirilmesi.....	55
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	55
3.2.1. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin değerlendirilmesi	55
3.2.2. Katalaz (CAT) enzim aktivitesinin değerlendirilmesi.....	56
3.2.3. Glutasyon peroksidaz aktivitesinin değerlendirilmesi	57
3.2.4. Glutasyon S-transferaz aktivitesinin değerlendirilme.....	58
3.3. Serum Böbrek Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi.....	59
3.3.1. Serum üre miktarının değerlendirilmesi	59
3.3.2. Serum ürik asit miktarının değerlendirilmesi	60
3.3.3. Serum kreatinin miktarının değerlendirilmesi.....	61
3.4. Işık Mikroskobu Bulguları	62
3.5. Elektron Mikroskobu Bulguları	71
4. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	85
KAYNAKLAR	103
ÖZGEÇMİŞ	141

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Uygulamada oluşturulan gruplar ve bu gruplara verilen madde miktarları.....	50
Çizelge 3.1. Böbrek yapısındaki histopatolojik değişikliklerin derecelendirilmesi	84

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Karbamatlı pestisitlerin genel yapısı	9
Şekil 1.2. Bendiocarb genel yapısı.....	22
Şekil 3.1. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek MDA düzeyleri.....	55
Şekil 3.2. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek SOD düzeyler	56
Şekil 3.3. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek CAT düzeyleri.....	57
Şekil 3.4. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek GPx aktiviteleri	58
Şekil 3.5. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek GST aktiviteleri.....	59
Şekil 3.6. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının serum üre düzeyleri	60
Şekil 3.7. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının serum ürik asit düzeyleri	61
Şekil 3.8. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının serum kreatinin düzeyleri	62

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların böbrek histolojik yapısı	63
Resim 3.2. Vitamin C grubu ratların böbrek histolojik yapısı	64
Resim 3.3. Vitamin E grubu ratların böbrek histolojik yapısı	64
Resim 3.4. Vitamin C+vitamin E grubu ratların böbrek histolojik yapısı	65
Resim 3.5. Bendiocarb grubu ratların böbrek histolojik yapısı	65
Resim 3.6. Bendiocarb grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı	66
Resim 3.7. Bendiocarb grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı	66
Resim 3.8. Bendiocarb grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı	67
Resim 3.9. Bendiocarb+vitamin C grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı	67
Resim 3.10. Bendiocarb+vitamin C grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı	68
Resim 3.11. Bendiocarb+vitamin C grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı	68
Resim 3.12. Bendiocarb+vitamin E grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı	69
Resim 3.13. Bendiocarb+vitamin E grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı	69
Resim 3.14. Bendiocarb+vitamin E grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı	70
Resim 3.15. Bendiocarb+vitamin C+vitamin E grubu ratların böbrek histolojik yapısı	70
Resim 3.16. Bendiocarb+vitamin C+vitamin E grubu ratların böbrek histolojik yapısı	71
Resim 3.17. Bendiocarb+vitamin C+vitamin E grubu ratların böbrek histolojik yapısı	71
Resim 3.18. Kontrol grubundaki ratların böbrek proksimal kanalının elektron mikroskobu görüntüsü	73
Resim 3.19. Kontrol grubundaki ratların böbrek distal dalgalı kanal hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	74
Resim 3.20. Vitamin C grubu ratların böbrek proksimal kanal hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	74
Resim 3.21. Vitamin C grubu ratların böbrek distal kanal hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	75
Resim 3.22. Vitamin E grubundaki ratların böbrek proksimal kanal hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	75

Resim	Sayfa
Resim 3.23. Vitamin E grubundaki ratların böbrek distal kanal hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	76
Resim 3.24. Vitamin C+vitamin E grubu ratların böbrek proksimal kanal hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	76
Resim 3.25. Vitamin C+vitamin E grubu ratların böbrek distal kanal hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	77
Resim 3.26. Bendiocarb uygulanan ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	77
Resim 3.27. Bendiocarb uygulanan ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	78
Resim 3.28. Bendiocarb uygulanan ratların böbrek distal kanal hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	78
Resim 3.29. Bendiocarb uygulanan ratların böbrek distal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	79
Resim 3.30. Bendiocarb uygulanan ratların böbrek distal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	79
Resim 3.31. Bendiocarb+vitamin C uygulanan ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	80
Resim 3.32. Bendiocarb+vitamin C uygulanan ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	80
Resim 3.33. Bendiocarb+vitamin C uygulanan ratların böbrek distal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	81
Resim 3.34. Bendiocarb+vitamin E uygulanan ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	81
Resim 3.35. Bendiocarb+vitamin E uygulanan ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	82
Resim 3.36. Bendiocarb+vitamin E uygulanan ratların böbrek distal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	82
Resim 3.37. Bendiocarb+vitamin C+vitamin E uygulanan ratların proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	83
Resim 3.38. Bendiocarb+vitamin C+vitamin E uygulanan ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	83
Resim 3.39. Bendiocarb+vitamin C+vitamin E uygulanan ratların böbrek distal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklamalar
α-tokoferol-O	Alfa tokoferoksil
H⁺	Hidrojen iyonu
H₂O	Su
H₂O₂	Hidrojen peroksit
Kg	Kilogram
L.	Lipid radikali
LD₅₀	Ortalama öldürücü doz
mg	Miligram
O₂	Oksijen molekülü
O₂⁻	Süperoksit
·OH	Hidroksil radikali

Kısaltmalar	Açıklamalar
Ach	Asetilkolin
AchE	Asetilkolinesteraz
ALT	Alanin amino transferaz
ASN	Aldicarb sulfon
AST	Aspartat amino transferaz
ASX	Aldicarb sulfoxide
CAT	Katalaz
DDT	Dikloro-difenil-trikloro ethan

Kısaltmalar	Açıklamalar
DHA	Dehidroaskorbik asit
GPx	Glutasyon peroksidaz
GSH	Glutasyon
GSSG	Okside glutasyon
GST	Glutasyon S-transferaz
LDH	Laktaz dehidrogenaz
LOO.	Lipid peroksit
LOOH	Lipid hidroperoksi
LPO	Lipid peroksidasyonu
MDA	Malondialdehit
ROOH	Lipid hidroperoksit
ROT	Reaktif oksijen türleri
SOD	Süperoksit dismutaz
TBARS	Tiyobarbitürik asit
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
V.A.	Vücut ağırlığı

1. GİRİŞ

Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütüne göre, pestisit terimi pestlerin yok edilmesi, kontrolü ya da önlenmesi için kullanılan kimyasal ve biyolojik madde veya maddelerin karışımı olarak tanımlanır. Pestler, insan ve hayvanlarda hastalık vektörleri ile istenmeyen bitki türlerini içermekte olup hayvan yemlerinin, ahşap ürünlerinin, tarımsal hammaddelerin ve gıda ürünlerinin, taşınması, depolanması ve üretimi esnasında bu maddelere müdahale ederek zarara yol açan canlılar olarak tanımlanmıştır. Bu durumdan dolayı pestleri kontrol altına almak için onların yapıları veya vücutları üzerine çeşitli maddeler uygulandığı belirtilmiştir (FAO, 2005).

Pestisitlerin tarımsal üretim sektöründe, pestler tarafından meydana gelen ürün kaybını azaltmak ve önlemek için sıklıkla kullanılmaktadır (Oerke ve Dehne, 2004, Cooper ve Dobson, 2007).

Tarihte pestisit kullanımının milattan önce 1500'lü yıllara dayandığı ifade edilmekte olup, bit, pire ve eşek arıları ile mücadelede insektisitlerin nasıl hazırlandığını gösteren belgelerin olduğu belirtilmiştir. 4500 yıl önce Mezopotamya Bölgesinde Sümerler tarafından kullanılan ilk pestisit kükürt tozu olduğu bilinmektedir. 15. yüzyıla gelindiğinde kurşun ve civa gibi toksik maddelerin kullanıma sokulmaya başlandığı, 19. yüzyılda ise krizantem bitkisinden elde edilen doğal pestisit pire otunun kullanılmaya başlandığı yapılan araştırmalarla gösterilmiştir (Altıkat ve diğerleri, 2009).

Ülkemizde pestisit kullanımı 1960'lı yıllarda yaygınlaşmaya başlamıştır ve günümüzde yılda ortalama 40 bin ton kullanıldığı ifade edilmiştir (Yeşil ve Öğür, 2011).

Pestisit kullanımının faydalarının yanında yoğun ve sürekli kullanımlarından kaynaklanan olumsuz özelliklerinin olduğu, doğaya ve insan sağlığına zarar verdiği gözlenmektedir. Bu olumsuz etkilerinden ötürü bu tür kimyasalların zirai amaçlı kullanımları belli kurallar ile sınırları belirlenmiştir. Pestisitlerin toksikolojik açıdan tehlikeli ve kanserojen olduğu, sinir sisteminde de negatif etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (Akman ve diğerleri, 2004).

Yoğun pestisit kullanımının ekosistemi bozduğu ve halk sağlığı üzerinde tehlikeli sonuçlar doğurduğu, kullanılan pestisitlerin parçalanma sürecinde yan ürünlerinin de toksik veya ana

maddeden daha tehlikeli olabildiği gösterilmiştir. Pestisitlerin buharlaşabilme özelliklerinden dolayı atmosferi kirlettikleri, aşırı kullanımlarının hedef organizmada direnç geliştirdiği, aynı zamanda hedef olmayan canlıları da öldürebildiği ve bunun sonucu olarak da daha büyük sorunlar meydana getirdiği belirtilmiştir (Tiryaki ve diğerleri, 2010).

Pestisitlerin bilinçli veya bilinçsiz kullanımlarının akut ya da kronik zehirlenmelere yol açtığı bu tarz durumların genel olarak mesleki olmayan zehirlenmeler olarak adlandırıldığı ifade edilmiştir (Vural, 2005). Endüstriyel ülkelerde ve endüstrileşmeye devam eden ülkelerde ise mesleki zehirlenmelere rastlanıldığı gösterilmiştir (Ecobichon, 1991). Hindistan'da karbamat sınıfına ait bir pestisit türünün üretiminin yapıldığı bir fabrikada üretim tankının kaza sonucu sızdırma yapması ile bu toksik maddeye maruz kalan çevredeki 2500 kişinin ölümüne neden olduğu belirtilmiştir (Vural, 2005). Yapılan bir çalışmada birçok memeli hayvanda karaciğer, böbrek, beyin ve üreme sistemlerinde pestisit kalıntılarından kaynaklanan ölümler gözlemlendiği ve toksik birikimler olduğu tespit edilmiştir (Preziosi, 1998).

Doğada yoğun şekilde bulunabilen pestisitlerden insanların farklı yollarla etkilendikleri ve bu pestisitlerin vücuda, solunum yoluyla, dermal yolla ve ağız yoluyla girdiği gösterilmiştir (Maroni, 1983). Vücut içine giren pestisitlerin absorbe edilmesinde izlenen ana rotaların endüstri işçileri ile bu kimyasalları uygulayan tarım işçilerinin arasında farklılık olduğu gözlenmiştir. Tarım alanında çalışanlarda deri yoluyla maruziyet yaygınken, üretim ya da endüstri işinde çalışanlarda solunum yoluyla maruziyetin daha yaygın olarak ortaya çıktığı ifade edilmiştir (Maroni ve diğerleri, 2000). Bu kimyasalların yoğun kullanımı sadece insanların zarar görmesine neden olmamakla beraber doğadaki başka canlıların da yaşam düzenini bozduğu ve besin piramidinde kopmalar meydana getirdiği vurgulanmıştır (Delen ve diğerleri, 2005).

Canlı vücuduna giren kimyasalların enzimler vasıtasıyla tepkimeye girerek yapılarını değiştirdikleri gösterilmiştir. Reaksiyon sonrası bu kimyasallardan oluşan metabolitler ya vücut dışına atılır, ya da vücut içinde depolanır. Yine vücuda alınan kimyasallardan bir kısmı metabolizma edilme esnasında değişmeden kalabilirken, bir kısmı da çok çabuk ayrışabilir ve canlı vücudunda zarara yol açmadan dışarı atılır. Vücutta kalıp çeşitli organlarda birikme yapabilen metabolitlerin toksik etki meydana getirdiği gözlemlenmiştir. Toksisitenin derecesi kimyasalın dozuna, özelliğine ve canlının hassasiyetine bağlı olduğu belirtilmiştir (Gül, 2007).

Pestisitlerin yapısını temel bileşenler oluşturur. Pestisit içinde bulunan öldürücü ana unsur etken maddedir. Etken maddeyi taşıyan ve herhangi bir kimyasal bileşikle tepkimeye girmeyen ise dolgu maddesidir. Pestisitlerin etkinliğini ve dayanıklılığını arttıran ise yardımcı madde olarak adlandırıldığı ifade edilmiştir (Açar, 2015). Genel olarak pestisitlerin hedef türlere uygulamaları ve kimyasal yapıları göz önünde bulundurularak sınıflandırma yapıldığı vurgulanmıştır (Chau ve Afghan, 1982). Tiryaki ve diğerleri, (2010) tarafından pestisitlerin sınıflandırılması:

- İnsektisit
- Herbisit
- Fungisit
- Akarisit
- Rodentisit
- Nematisit
- Bakterisit
- Virisit olarak yapılmıştır.

Yapılan bir çalışmada tarım ilaçlarının kandaki eritrosit ve lökositler üzerinde toksik etki yaptığı, eritrositlerde membran bozulmalarına yol açtığı gösterilmiştir (Weizman ve Sofer, 1992).

Pestisitler üzerine yapılan deneysel çalışmalarda tarım ilaçlarının canlılardaki antioksidan enzim sistemlerini bozduğu (Blasiak ve diğerleri, 1991), asetilkolinesteraz aktivitesini değiştirerek beyin fonksiyonlarının çalışmasını engellediği ve bunun sonucu olarak da canlı ölümlerine yol açtığı belirtilmiştir (Datta ve diğerleri, 1992).

Tarım ilaçları ile ilgili başka çalışmalarda bu kimyasalların kas sisteminde değişikliklere neden olduğu (Izushi ve Ogata, 1990), insanlarda böbrek ve karaciğer toksisitesi meydana getirdiği gözlemlenmiştir (Browwer ve diğerleri, 1991).

Tarım işçileri ile yapılan bir çalışmada pestisit uygulamalarına maruz kalan işçilerden kan örneklerinin alınarak incelendiği, araştırmalar sonucunda karaciğerlerindeki enzim aktivitelerinde anlamlı bir artış olduğu ve pestisit uygulamasının karaciğerde toksisite meydana getirdiği ifade edilmiştir (Çömelekoğlu ve diğerleri, 1999).

Çoğu pestisit insan ve hayvanlarda karsinogen ve endokrin bozucu olarak davrandığı belirtilmiştir (Bahador ve diğerleri, 2015; Blair ve diğerleri, 2015). Sinir sistemi çeşitli sınıflarda yeralan pestisitlerin çoğuna özellikle hassastır. Birçok çalışmada, prenatal ve bebeklik dönemde, pestisit maruziyetinin nörogelişimi olumsuz etkilediği ifade edilmiştir (Munoz Quezada ve diğerleri, 2013).

Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda pestisit maruziyetinin karsinogenik etki yaptığı (Petrakis ve diğerleri, 2017) ayrıca akciğer, prostat ve lenfatik sistemi de içeren farklı kanser türlerine neden olduğu bildirilmiştir (Bonner ve diğerleri, 2017).

Mesleki olarak pestisitlere maruz kalan bireylerden alınan idrar ve kan örneklerinin, incelenip kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, pestisitlere maruz kalan bireylerin, hematokrit değerleri ve kırmızı kan hücre sayılarının düştüğü, üre değerlerinin ise yükseldiği belirtilmiştir (Neghab ve diğerleri, 2018).

İnsektisitler pestisitlerin bir alt sınıfı olarak zararlı böceklerle mücadelede yoğun olarak kullanıldığı belirtilmiş olup (Aydın ve Mammadov, 2017), hem zirai üretimde verimi arttırmada hem de halk sağlığının korunması açısından önemli yer teşkil ettiği ifade edilmiştir (Özkaya ve diğerleri, 2013). Bu tarım ilaçlarının üretimi ve kullanımı esnasındaki maruziyette ya da yaygın kullanıma denk olarak koruyucu ekipmanların kullanılmaması gibi etmenlerden dolayı insektisit zehirlenmelerinin meydana geldiği gösterilmiştir (Özkaya ve diğerleri, 2013). Kimyasal insektisitler nörotoksik olup hedefteki böcek veya organizmadaki sinir sistemini inhibe ettiği tespit edilmiştir (Vural, 2005).

Toksik etkilerine ve kimyasal özelliklerine göre insektisitler, organoklorlular, organofosfatlılar, piretroitler, karbamatlar ve diğer insektisitler olarak sınıflandırılmıştır (Özkaya ve diğerleri, 2013).

Organoklorlu pestisitler dünyada büyük miktarda kullanılan uzun bir tarihe sahiptir. Yüksek kararlılık ve aşırı düşük ayrışma özelliklerinden dolayı bu bileşiklerin çevrede kalıcı oldukları, hayvanlarda, bitkilerde ve su çökeltilerinde biriktikleri belirtilmiştir (Agrawal ve Sharma, 2010). Organoklorlu pestisitler temel olarak karbon, hidrojen ve kloran oluşur (Wandiga, 2001). Molekül yapıları hidrofobik olduğu gibi hidrofilik de olabildiği

gösterilmiştir. Bu pestisitlerin türevleri, dikloro difenil trikloroethan (DDT), dikolfol, aldrin, heptaklor, dieldrin, endosülfan, mireks ve diğerlerini içerir (Agrawal ve Sharma, 2010).

DDT 1940'lı yıllarda geliştirilmiş olup küresel çapta tarım ürünlerini arttırmada pestlerin kontrolü için yaygınca kullanılmıştır. Malarya kontrolü için etkin bir silah olmuştur. İlerleyen yıllarda birçok ülkede DDT kullanımı yasaklanmıştır (Wandiga, 2001). DDT merkezi sinir sisteminde değişikliklere neden olup sodyum potasyum geçirgenliğini bozar, ayrıca nöronal ATPazı inhibe ederek kalsiyum etkinliğini değiştirir (Evangelista de Duffard ve Duffard, 1996). DDT maruziyetinin sersemlik, bulantı, kusma, bitkinlik, yürüme bozukluğu, anemi, titreme ve bilinç kaybına neden olduğu belirtilmiştir (Crinnion, 2009).

Organoklorlular geniş yelpazede hem akut hem de kronik sağlık sorunlarına neden olup, kanser, nörolojik değişiklikler ve doğum bozukluklarına yol açtığı gözlemlenmiştir. Ayrıca endokrin bozukluklar meydana getirdiği bildirilmiştir. Organoklorlu pestisitlerin çoğu lipofilik özelliklerinden dolayı adipoz dokuda birikirler (Agrawal ve Sharma, 2010).

Tekrarlanan maruziyetlerden sonra konsantrasyonları kritik düzeyi aşarsa merkezi sinir sisteminin indüklemesi veya sinaptik bağlantılardaki nörotransmitterlerin düzeyinin değişmesi ile hastalık gelişimini başlatırlar (Agrawal ve Sharma, 2010).

Subakut olarak yürütülen bir çalışmada organoklorlu pestisitler ratlara uygulanmış ve ratlardan elde edilen serumda tiyobarbitürik asit (TBARS) düzeyinin yükseldiğini ve kırmızı kan hücrelerinde süperoksit dismutaz aktivitesinin arttığını göstermişlerdir (Koner ve diğerleri, 1998).

Endosülfan ile yapılan başka bir çalışmada rat kalbi incelenmiş ve antioksidan enzim aktivitelerinin arttığı belirtilmiştir (Jalili ve diğerleri, 2007).

Organoklorlu pestisitlerin fare makrofaj hücrelerinde toksisiteye neden olduğu ve onları apoptoza yönlendirdiği gözlemlenmiştir (Selen ve Misra, 2006; Zhao ve diğerleri, 2009).

Piretroidler olarak adlandırılan pestisitler krizantem (*Chrysanthemum cinerariifolium*) bitkisinden elde edilip yaygınlaştırılmıştır. Daha sonra çeşitli sentetik piretroid pestisitler üretilmeye başlamıştır. Bu pestisitler genel olarak iki sınıfa ayrılır. Tip I piretroidler fenotrin, piretrin ve bioalletrin olup kimyasal olarak karboksilik asitin esterleridir. Tip I pestisitlere

siyano grubu eklenerek Tip II piretroidler elde edilir. Tip II sınıfında ise sipermetrin, deltametrin ve fenvalerat sayılabilir (Proudfoot, 2005). Piretroidlerin toksik etki mekanizması sodyum kanallarının çalışmasını değiştirmesi ile olduğu gözlemlenmiştir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarının normalden daha fazla açık kalmasına neden olarak sinir sisteminin sürekli uyarılmasına, bunun da titremeye, nöbete, salivasyona ve kas tonusunda artmaya neden olduğu, ileri derecede ise koma durumu meydana geldiği belirtilmiştir (Bradberry ve diğerleri, 2005). Zehirlenme yolları oral, dermal ve inhalasyon ile olduğu ifade edilmiştir. Absorbe olan kimyasallar karaciğerde metabolize olarak, oluşan metabolitler idrar ile dışarı atıldığı gösterilmiştir (Klassen, 2001).

Piretroidli pestisit sipermetrinin ratlara uygulanması ile gerçekleştirilen çalışmada, sipermetrinin rat eritrositlerindeki membran akışkanlığını bozduğu ve antioksidan düzeyini azalttığı gözlemlenmiştir (Gabbianelli ve diğerleri, 2002).

Yapılan bir çalışmada piretroidli pestisit ratlara uygulanması ile ratlarda oksidatif stres meydana geldiği, beyinde ve eritrositlerde lipid peroksidasyonunu arttırdığı belirtilmiştir (Abdollahi ve diğerleri, 2004).

Sentetik piretroidli pestisit lambda cyhalothrin ile yapılan bir çalışmada ratlara uygulanan bu kimyasalın rat böbreğinde toksisiteye neden olduğu, böbrek biyokimyasını değiştirdiği ve patolojik bulgulara sebep verdiği ifade edilmiştir (Fetoui ve diğerleri, 2010).

Kolinerjik sistemin, merkezi ve çevresel sinir sistemi arasındaki uyarıların taşınmasında görev aldığı ve farklı bileşenlerden oluştuğu belirtilmiştir. Kolinasetiltransferaz, asetilkolin, kolinesterazlar ve kolinerjik reseptörler bu sistemin komponentleridir (Kayaalp, 2000).

Kolinasetiltransferaz, asetilkolinin sentezinde görev almaktadır (Kayaalp, 2000). Mitokondrilerdeki hücresel solunum sonucu meydana gelen asetil koenzim A ile yağların yakılmasında işlev gören kolinin birleşmesi sonucu meydana gelen asetilkolin (Ach) aksonlar ile çizgili kaslar arasında iş yapan bir nörotransmitter olup aynı zamanda otonom sinir sisteminde görev yapmaktadır (Baykal, 2014).

Asetilkolin sempatik ve parasempatik nöronlardan sinaptik boşluğa salınır ve post sinaptik membranda asetilkolin reseptörleri yer alır. Bu reseptörlere kolinerjik reseptörler denir.

Kolinerjik reseptörler muskarinik ve nikotinik reseptörler olarak iki ana sınıfa ayrılır (Baykal, 2014).

Muskarinik reseptörlerin beyinde, kalpte ve salgı bezlerinde yoğun olarak bulunduğu belirtilmiştir. Muskarinik reseptörler M1, M2, M3, M4, M5 olarak beş alt gruba ayrılır (Sulak ve Malas, 2002). Kalpteki muskarinik reseptörler potasyum (K^+) kanallarına bağlıdır ve kalbin parasempatik sinirlerinden salınan Ach ile hiperpolarize olan K^+ kanalı kalbin ritmik çalışmasını düzenler (Baykal, 2014).

İskelet kasındaki nikotinik reseptörler otonom sinir sisteminin gangliyonlarında ve çizgili kas hücrelerinde bulunur (Sulak ve Malas, 2002). Nikotinik Ach reseptörü çizgili kasta sodyum (Na^+) kanallarına bağlıdır. Uyarı olduğu zaman Na^+ kanallarının açıldığı, kas liflerinin hızla depolarizasyon olduğu ve kasta kasılmaların meydana geldiği ifade edilmiştir (Baykal, 2014).

Yapılan çalışmalarda asetilkolinesteraz (AChE) için asıl görev, asetilkolin sinaptik boşluğa bırakıldığında meydana gelen sinyali bir an önce bloke edip o sinyali bitirmeye çalışmasıdır. Asetilkolini asetat ve kolin olarak hidrolize ederek sinaptik boşluktaki Ach impulsunu ortadan kaldırır (Schumacher ve diğerleri, 1986). Asetilkolinesteraz aynı zamanda nöroblastların ve osteoblastların tabana tutunması ile adezyon işlevi gördüğü, apoptozda rol oynadığı, spermin hareket yeteneklerini arttırdığı ve yumurtanın olgunlaşmasında görev aldığı gösterilmiştir (Scholl ve Scheiffele, 2003; Sharma ve diğerleri, 2001; Jin ve diğerleri, 2004; Falugi, 1993).

Organofosfat terimi birçok organizmada nörotransmisyonu kolaylaştıran asetilkolinesteraz enziminin üzerine etki eden sinir ajanı veya insektisit grubu olarak adlandırılır. Kimyasal olarak karbon-fosfat bağı içerdiğinden dolayı organofosfatlı bileşikler denir. Organofosfatlı bileşikler asetilkolinesterazı geri dönüşümsüz olarak inaktivite eder. Toprak, hava ve güneş ışığına maruziyette organofosfatlı bileşiklerin hızlıca hidroliz olduğu ifade edilmiştir (Agrawal ve Sharma, 2010).

Organoklorlulara göre organofostlı bileşikler çevrede daha hızlı parçalandıklarından dolayı onları daha iyi bir alternatif durumuna getirmiştir, ancak organofosfatlı bileşiklere aşırı maruziyet olduğunda insanların zehirlenme riskinin fazlasıyla arttığı ve toksisiteye neden

olduğu gösterilmiştir. Yaygın olarak kullanılan organofosfatlı pestisitler, malathion, parathion, metil paration, chlorpyrifos, diazinon, dichlorvos ve diğerleridir (Agrawal ve Sharma, 2010).

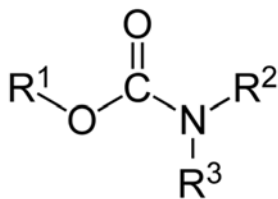
Organofosfatlıların toksisitesinde akut fazın sınırının olmadığı ancak kronik etkilerini uzun olduğu not edilmiştir. Zehirlenme semptomları salya, göz yaşı, idrar tutamama, diare ve göz bebeği büzülmesi olduğu gözlemlenmiştir (Agrawal ve Sharma, 2010).

Yapılan bir çalışmada organofosfatlıların etkileri incelenmiş ve antioksidan enzim düzeylerinin düştüğü, lipid peroksidasyonunun arttığı ayrıca asetilkolinesterazın etkinliğinin inhibe olduğu belirtilmiştir (Mashali ve diğerleri, 2005).

Subletal dozda chlorpyrifos uygulanan ratların karaciğer, böbrek, dalak ve beyinde toksisite meydana geldiği, chlorpyrifosun rat dokularındaki biyokimyasal parametrelerde değişikliğe sebep olduğu ifade edilmiştir (Verma ve diğerleri, 2007).

Chlorpyrifos ile yapılan çalışmalarda farelerin böbrek dokusunda toksisite oluşturduğu, infiltrasyon, hemoraji ve ödem meydana getirdiği (Tripathi ve Srivastava, 2010), vücut ağırlığında azalmaya yol açtığı ve oksidatif stresi arttırdığı belirtilmiştir (Deng ve diğerleri, 2016).

Bu tez çalışmasında kullanılan karbamatlı insektisitler tarım zararlılarının yok edilmesinde kullanılırlar (Agrawal ve Sharma, 2010). Karbamatlar ya da diğer adıyla ürethanlar, -NH[CO]O- (Şekil 1.1) genel yapısına sahip olup, yaygın bir fonksiyonel yapıyı paylaşan organik bileşik grubudur (Danko ve diğerleri, 2005). Karbamatlar köken olarak kalabar baklası, *Physostigma venenosum* tohumunun özütünden çıkarılır. Batı Afrikada doğal olarak büyümekte olan bu baklanın özütü physostigmine içermekte olup bir metil karbamat esteridir (Hayes ve diğerleri, 1991).



Şekil 1.1. Karbamatlı pestisitlerin genel yapısı, (Dhouib ve diğerleri, 2016).

Çevrede karbamatlıların kalıcılığı bileşiğin yapısına ayrıca çevredeki toprak ve suyun özelliğine göre değişiklik gösterip, birkaç saatten, birkaç güne kadar sürdüğü ifade edilmiştir. Ayrıca organofosfatlılara göre daha az toksik olduğu belirtilmiştir (Agrawal ve Sharma, 2010).

Karbamatlı insektisitler, asetilkolin esteraz enzimini inhibe ederek sinir impulsunun aktarımını etkilerler (Jensen ve diğerleri, 2009). Asetilkolinesterazın inhibe olması, sinir dokuda ve efektör organlarda nöral impulsların kimyasal aktarımcısı asetikolinin birikmesine neden olur. Nörotransmisyonun inhibe olması canlılarda fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler meydana getirir. (Agrawal ve Sharma, 2010).

Karbamatlı insektisitlerin organizmaya giriş rotaları esas olarak solunum ya da sindirim yoluyla olur. Dermal yolla giriş sekonder olarak gerçekleşmektedir (Agrawal ve Sharma, 2010). Karbamat zehirlenmesinin klinik yolu çocuklarda (1-8 yaş) ve yetişkinlerde (17-41 yaş) kıyaslandığı zaman çocuklarda daha etkili olduğu gözlenmiştir. Çocuklarda zehirlenme belirtileri depresyon, kas tonusunun azalması ve en yaygın muskarinik etki diyare olurken, yetişkinlerde ise göz bebeği küçülmesi ve kasların demetler halinde diziliş gösterip fasküler bir hal alması olduğu belirtilmiştir (Lifshitz ve diğerleri, 1997). Yapılan birçok çalışmada karbamatların oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir (Kamboj ve diğerleri, 2006a; Gupta ve diğerleri, 2007).

Absorbe olan karbamatların karaciğerde hidrolize olduğu ve oluşan metabolitlerin yapılan çalışmaların birçoğunda ana bileşikden daha az toksik ve daha zayıf kolinesteraz inhibitörü olduğu gözlemlenmiştir. Karbamatların metabolizması oldukça karışık olup, biyotransformasyon genelde aril ya da alkali oksidasyondan başlar ve devam eden reaksiyonlarla oluşan konjugatlar ve degradasyon ürünleri böbrek aracılığıyla organizmadan atılır. Atılımın yüzde sekseni idrarla geri kalanı feces ile meydana gelir (Maroni ve diğerleri, 2000).

Karbamatlı insektisitler birçok türü olup bunlardan bazıları aldicarb, bendiocarb, propoxur, karbaril, primicarb, benomyl, methomyl, carbofuran, carbosulfan ve diğerleri olarak sayılabilir (Maroni ve diğerleri, 2000).

Karbamatlı insektisitlerin bir türevi olan aldicarb ile yapılan bir çalışmada ratlar üzerine uygulanan bu pestisit, rat ağırlıklarında azalma meydana getirdiği ve kan plazmasındaki

kolinesteraz aktivitesinde inhibisyona neden olduğu gözlemlenmiştir (Weil ve Carpenter, 1963).

Ratlar üzerine uygulanan karbamatlı insektisit karbarilin, halsizliğe, solgunluğa ve çırpınmaya neden olduğu, böbreklerde tübüler kanallarının dejenerasyonuna konjesyona ve hemorajiye, karaciğerde ise sinüzoidal konjesyona yol açtığı bildirilmiştir (Boyd ve Boulanger, 1968).

Başka bir karbaril çalışmasında ratlara uygulanan bu pestisit ratların endokrin sisteminde toksisite meydana getirdiği, asetilkolinesterazı inhibe ettiği, hipofiz bezinin yapısında ve fonksiyonunda değişikliklere yol açtığı gözlenmiştir. Testis yapısında dejeneratif bozulmalar oluşturduğu belirtilmiş olup, sperm canlılığını düşürdüğü, spermatosit ve spermatit sayısında azalmalar ile spermin germinal epitelinde dökülmeler ve bozulmalar oluşturduğu tespit edilmiştir. Böbrek üstü bezi hücrelerinde ise mitotik aktiviteleri arttırdığı ayrıca çift nükleuslu veya geniş nükleuslu yapılar meydana getirdiği ifade edilmiştir (Shtenberg ve Rybakova, 1968).

Mesleki karbaril maruziyetinin spermelerde şekil bozukluğuna ve sperm sayısında azalmaya neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Wyrobeck ve diğerleri, 1981).

Mancozeb karbamatlı bir insektisit olup, bu kimyasala maruz kalan işçilerin periferik kan lenfositlerinin kardeş kromatit değişikliklerinde mutasyonlar meydana geldiği ve genotoksik etkiler gözlemlendiği bildirilmiştir (Jablonicka ve diğerleri, 1989).

Aldicarbın immünolojik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada balıklara uygulanan aldicarb, toksik etki meydana getirdiği, eritrosit ve monosit sayısında azalmalar oluşturduğu ifade edilmiştir (Gill ve diğerleri, 1991).

Karbandazim uygulamasının ratlarda toksikolojik değişikliklere yol açtığı, total sperm sayısını azalttığı, epididimdeki anormal sperm sayısını arttırdığı gösterilmiştir (Nakai ve diğerleri, 1992).

Benomyl yıkıcı sistemik aktiviteye sahip karbamatlı bir insektisittir. Üriner yolla atılımında iki ana metaboliti olarak karbandazim ve metil-karbamat bileşenleri ölçüldüğü ifade edilmiştir (WHO, 1993). Benomyl üzerine yapılan çalışmalarda bu pestisit sitotoksik ve

hepatotoksik olduğu (Styles ve Gorner, 1974), ayrıca erkek ve dişi farelerde hepatosellüler karsinomları ve neoplazileri indüklediği bildirilmiştir (Extension Toxicology Network, 1993). Albino ratlar üzerine 40 ile 600 mg/kg değişen dozlar aralığında benomyl uygulamasının karaciğer hücrelerinde ödem ve şişlik meydana getirdiği, hepatositlerde morfolojik yapıyı değiştirdiği, portal ve periportal alanda kaogüle nekrozu oluşturduğu ayrıca lipid peroksidasyonuna neden olarak hepatoksisiteyi meydana getirdiği vurgulanmıştır (Igbedioh ve Akinyele, 1992).

Hücre kültüründe insan lökosit hücrelerine karbamatlı insektisit uygulanmış ve hücrelerde sitotoksisiteye neden olarak apoptoza yol ağtığı, antioksidan enzimler glutatyon ve katalazın seviyelerinde azalma meydana getirdiği tespit edilmiştir (Kanno ve diğerleri, 2003). Bu pestisit rat timus bezlerindeki timosit hücrelerine uygulandığında ise hücre büzülmesine, kromatin kırıklıklarına, antioksidan seviyelerinde azalmaya ve sonunda hücre lizisine neden olduğu belirtilmiştir (Nobel ve diğerleri, 1995).

Erkek ratlara uygulanan karbarilin üreme sisteminde toksisiteye neden olduğu belirtilmiştir. Yapılan incelemede karbaril maruziyetinin testis, epididimis ve seminal veziküllerde ağırlık artışına neden olduğu, sperm canlılığı ile sperm hareketini azalttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca karbarilin sperm başı, boyun ve kuyruk kısımlarında katlanma, eğrilik, ayrılma ve çift başlılık gibi anormalliklere yol ağtığı bildirilmiştir (Pant ve diğerleri, 1996).

Mancozeb uygulamasının erkek ratlarda sperm sayısını azalttığı, anormal sperm başına sahip hücre sayısında artışa neden olduğu ifade edilmiştir (Khan ve Sinha, 1996).

Farklı çalışmalarda karbendazim uygulamasının spermatogenezin bozulmasına yol ağtığı bildirilmiştir (Nakai ve Hess, 1997).

Erkek ratların tiroid bezlerine uygulanan mancozebin, diareye, burun kanamasına, nefes darlığına neden olduğu, patomorfolojik değişiklikler meydana getirdiği, ışık mikroskopundaki incelemelerde folikül hücrelerinde akışkanlık kaybına, hiperplazi ve hipertrofiye yol ağtığı, tiroid bezindeki protein düzeyinde azalmaya ve tiroid T4 hormonunun yavaş salgılanmasına sebep verdiği gösterilmiştir (Kackar ve diğerleri, 1997).

Genç çocuk ve yetişkinler üzerinde karbamat zehirlenmesinin geçmişe yönelik klinik yolu değerlendirmesi yapılmış ve hastaların tümünde kolinesteraz inhibisyonu gözlemlendiği, çocuklarda koma, uyuşukluk ve diyare meydana gelip kalp atım hızında azalma olduğu, yetişkinlerde ise bulanık görme ile kalp atım hızında azalma bulgularına rastlanıldığı ifade edilmiştir (Lifshitz ve diğerleri, 1997).

Laktaz dehidrogenaz glikolizde önemli rol oynayan laktaz ve pirüvatın birbirine dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. Bu enzimin normal seviyeden yüksekliği veya düşüklüğü hücre ya da doku hasarının göstergesi olduğu gözlemlenmiştir. Yürüyen kedi balığına (*Clarias bateachus*) uygulanan carbofuranın karaciğer, kalp ve böbrek dokusunda toksisite meydana getirdiği, total protein içeriğini ve laktaz dehidrogenaz aktivitesini düşürdüğü belirtilmiştir (Singh ve Sharma, 1998).

Yürüyen kedi balığına (*Clarias bateachus*) uygulanan karbarilin karaciğer dokusunda toksisite oluşturduğu ve biyokimyasal parametrelerde değişikliğe yol açtığı gözlemlenmiştir. Yapılan incelemelerde total protein ve glukoz değerlerinin düştüğü, kolesterol ve laktik asit değerlerinin arttığı bildirilmiştir (Sharma, 1999).

Etil karbamat uygulanmak suretiyle fareler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada farelerin dalak ve timus ağırlıklarında kontrol grubuna göre belirgin bir azalma olduğu, lenfosit hücre sayısında düşme meydana geldiği, histopatolojik bulgulara ise dalak hücrelerinde atrofi gözlemlendiği belirtilmiştir (Cha ve diğerleri, 2000).

Aldicarb hayvan ve memelilerde hızlıca metabolize edilir. Bu pestisitini iyi bilinen metabolitleri aldicarb sulfoxide (ASX) ve aldicarb sulfondur (ASN) (Pelekis ve Krishan, 1997). Yapılan birkaç çalışmada aldicarbın balıklar üzerindeki ölüm oranı diğer hayvanlara olan oranından daha fazla olduğu gösterilmiştir, ayrıca aldicarb sulfoxide için kedi balıkları üzerine olan toksisitesi, ana bileşiği aldicarbdan 200 kat fazla olduğu belirtilmiştir (Perkins ve diğerleri, 1999). Kedi balığı ile yapılan bir çalışmada aldicarb uygulanan balıkların sinir sisteminde nörotoksisite meydana geldiği ve beyin asetilkolinesterazını inhibe ettiği bildirilmiştir (Perkins ve Schlenk, 2000).

Carbofuranın memelilerde yüksek toksisiteye sebep olduğu ayrıca teratojenik ve embriyotoksik olduğu bildirilmiştir. Farelere uygulanan carbofuranın kromozom

aberasyonlarına yol açarak mikronükleuslu hücrelerin oluşumuna neden olduğu, mitozu inhibe ettiği, sperm morfolojisi üzerine yapılan incelemelerde kıvrılmış, katlanmış, çift başlı, kuyrukda öbek olmuş spermlere rastlandığı gözlemlenmiştir (Chauhan ve diğerleri, 2000).

Pestisitler üzerine yapılan bir çalışmada ratlara uygulanan karbarilin kalp ve akciğerlerde inflamator infiltrasyona neden olduğu ifade edilmiştir (Tos-Luty ve diğerleri, 2001).

Ratlar üzerinde yapılan çalışmada etil karbamatin gebe ratlara uygulanması sonucu fetüsün beyin gelişiminde bozucu etkiler meydana getirdiği ve beyindeki bazı bölgelerde aşırı büyümeye sebep olduğu gösterilmiştir (Thompson ve Wasterlain, 2001).

Erkek ratlara oral olarak verilen karbendazimin testislerde toksik etkiye neden olduğu, spermelerin canlılığını inhibe ettiği, sperm başlarının kamçıdan uzaklaşıp bükülmelerine yol açtığı ayrıca sperm morfolojisini değiştirdiğini gözlemlemişler (Akbarsha ve diğerleri, 2001).

Ratlara uygulanan karbamatlı insektisitler propoxur ve primicarb, karaciğer ve dalakta toksisite meydana getirdiği, kromozom aberasyonlarına yol açtığı ve dalaktaki immün hücre sayısını azalttığı vurgulanmıştır (Siroki ve diğerleri, 2001).

Karbendazimin endokrin bezler ve onların hormonlarının üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ratlara uygulanan karbendazim, tiroid bezi dokusundaki folikül hücrelerinin öbikleşip zarar görmesine, birçok folikülde genişlemeye, bazofilik sitoplazmaya, konjesyon ve lenfoid hücre infiltrasyonuna, paratiroid bezinde, amiloid lezyonlara ve hücrel dejenerasyonlara, adrenal dokuda lipid damlalarına ve ödeme yol açtığı belirtilmiş olup, T₃/T₄ hormon dengesinin bozulmasına ve büyüme hormonunun daha fazla salgılanmasına neden olduğu ifade edilmiştir (Barlas ve diğerleri, 2002).

Ratlara uygulanan mancozebin, dişi ratlarda kısırlığı indüklediği, östrous döngüsünü değiştirdiği, sağlıklı folikül sayısında azalmaya neden olduğu, ovaryum büyüklüğünde küçülmeye sebep verdiği tespit edilmiştir (Bindali ve Kaliwal, 2002). Mancozebin balıklara uygulandığı başka bir çalışmada ise endokrin sistemi etkileyip değişikliklere yol açtığı belirtilmiştir (Bisson ve Hontela, 2002).

Ratlar üzerinde mancozebin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, mancozebin total malign tümör sayısını, malign meme tümörlerini ve hepatokarsinomları arttırdığı ayrıca multipotent bir karsinom ajanı olduğu belirtilmiştir (Belpoggi ve diğerleri, 2002).

Çin hamsterlarının ovaryumlarına uygulanan karbamat türevli pestisit toksisite meydana getirdiği, zarar görmüş hücre sayısını arttırdığı ve DNA zincirinde çok sayıda hasar oluşturduğu gözlemlenmiştir (Gonzalez ve diğerleri, 2003).

Karbamatlı insektisitlerin (propoxur, aldicarb, karbaril ve bendiocarb) rat beyni üzerine etkileri incelenmiş ve bu pestisitlerin hepsinin asetilkolinesterazı inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Bunlar arasındaki bendiocarbın diğer karbamatlı pestisitlere göre daha toksik olduğu ve uzun süreli karbamatlı pestisitlerin kullanımının rat sinir sisteminde değişikliklere neden olduğu ifade edilmiştir (Smulder ve diğerleri, 2003).

Karbamatlı insektisitler ile indüklenen oksidatif stresin kanser mutasyonunu geliştirebileceği ve DNA'nın zarar görmesine neden olabileceği vurgulanmıştır (Klauning ve Kamendulis, 2004).

Rodentler ile yapılan bir çalışmada etil karbamatın doza bağlı artışı ile uygulanması sonucu rodent karaciğer ve akciğerlerinde adenom ve karsinomlar meydana geldiği gözlemlenmiştir (Beland ve diğerleri, 2005).

Rohu balığı (*Labeo rohita*) üzerine uygulanan carbofuranın balık karaciğerinde toksisiteye neden olduğu, histopatolojik incelemelerde ise karaciğer hepatositlerinde nekroz ve vakuolizasyon ayrıca hepatositlerin kordal düzenlenmesinde bozukluk ve hiperplazi meydana getirdiği belirtilmiştir (Sarkar ve diğerleri, 2005).

Yapılan bir çalışmada Çin hamsterinin ovaryum hücreleri üzerine uygulanan karbamatlı insektisitlerin (aldicarb, propoxur, primicarb, aldicarb sulfone, aldicarb sulfoxide) toksisiteye neden oldukları gözlemlenmiş olup, bu karbamatlı pestisitlerin ovaryum hücrelerinin yaşam sürelerini kısalttığı bildirilmiştir. Ayrıca uygulanan bu pestisitler arasında en toksik olanının aldicarb olduğu ifade edilmiştir (Ruiz ve diğerleri, 2006).

Gönüllü insanlar üzerinde yapılan karbaril çalışmasında 2 mg/kg'dan daha az, tek doz karbaril uygulamasının tolere edilebildiği ve çalışmaya katılan insanların %27'sinde

asetilkolinesterazı inhibe ettiği gözlemlenmiştir (May ve diğerleri, 1992). Yine biyolojik indikatörlerde karbaril maruziyetinin ölçümü yapılmış ve üriner yol ile atılımında ana metabolitin 1-naphthol olduğu belirtilmiştir. Bu bileşik insanlarda karbarilin ana metabolitidir (WHO, 1994). Ratlara uygulanan karbamatlı pestisit karbaril rat testislerinde histopatolojik değişikliklere yol açmış olup, spermatogenez döngüsünün bozulmasına, bazal membrandan germ hücrelerinin ayrılmasına sperm kaybına, seminifer tübüllerinin dejenerasyonuna, tübül lümeninde birikmelere ve Leyding hücrelerinde bozulmayla beraber dokular arası alanda ödemlere neden olduğu bildirilmiştir (Archana ve diğerleri, 2007).

Birçok çalışmada carbofuranın güçlü bir endokrin bozucu olduğu, aşırı düşük dozlarında bile hayvan sistemlerindeki ve insanlardaki testosteron, progesteron ve kortizol konsantrasyonlarında geçici değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (Goad ve diğerleri, 2004; Lau ve diğerleri, 2007).

Tarım alanında çalışanların sağlıkları üzerine yapılan araştırmada, karbamatlı pestisit karbarile belli bir süre maruz kalan işçilerde, akciğer kanserinin görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir (Mahajan ve diğerleri, 2007).

Çakıl balığı (*Pseudorasbora parua*) üzerine uygulanan methomyl pestisiti, balıkta akut toksisiteye neden olduğu, ölüme yol açtığı, beyin asetilkolinesteraz enzimini inhibe ettiği ve hepatik enzimlerde değişiklik meydana getirdiği bildirilmiştir (Li ve diğerleri, 2008).

Karbamatlılar sınıfından olan carbofuranın yürüyen kedi balığı (*Clarias batrachus*) üzerine uygulanması ile balık solungaçlarında ve böbreklerinde total protein seviyesinde azalmaya neden olduğu, total aminoasit seviyesinde ve amonyak miktarında ise artışa sebep verdiği vurgulanmıştır (Begum, 2008).

Karbamat zehirlenmesinin klinik takibi yapılmış ve karbamatlı pestisite maruz kalmış bir vakanın gözlemlenmesi sonucu ilk birkaç saatte kusma, terleme, göz bebeklerinin küçülmesi rapor edilirken, ilerleyen saatlerde nefes darlığı ve kalp atımının bloke olduğu belirtilmiştir (Siegal, 2009).

Karbaril karbamatlı insektisitler içinde en yaygın şekilde kullanılanlardan biridir. Ratlara uygulanan karbaril karaciğer dokusunda toksisiteye neden olduğu, hepatosit çaplarında

kontrol grubuna göre b z lmeler ve genişlemeler olduğu, sinüzoidlerde dilatasyona yol açtığı hemoraji ve infiltrasyon meydana getirdiği ifade edilmiştir. Ayrıca dejenaratif ve hipertrofik hepatositlere rastlandığı bildirilmiştir (Munglang ve diğerleri, 2009).

Yapılan bir çalışmada Wistar ratlara uygulanan carbofuranın serumdaki lipid seviyelerinde değişiklik meydana getirmiş olup, trigliserit, total kolestrol ve düşük yoğunluklu lipid düzeyini arttırırken, yüksek yoğunluklu lipid düzeyini d ş rd ğu ifade edilmiştir (Rai ve diğerleri, 2009b).

Ev sıçanı (*Rattus rattus*)  zerine uygulanan karbamatlı pestisit karbendizim fare tiroit bezinde dejenerasyona ve atrofiye neden olduğu, adrenal bezdeki hücre nükleuslarında piknotik değişikliklere sebep olduğu hipertrofik ve vakuolize hücreler oluşturduğu tespit edilmiştir (Gawande ve diğerleri, 2010).

Etil karbamatın kromozom fragmentlerine ve kromozom setlerine zarar vererek toksisite oluşturduğu, hücre kontrol sistemi ve DNA tamir sisteminde bozulmalara yol açıp hücreleri apoptoza sürüklediği vurgulanmıştır (Terradas ve diğerleri, 2010).

Carbofuranın deniz levreği üzerinde toksisiteye neden olup, lipid peroksidasyonunu arttırdığı, asetilkolinesteraz enzimini inhibe ettiği ve levrek balığı üzerinde davranış değişikliklerine yol açarak yüzme hızında azalma meydana getirdiği bildirilmiştir (Hernandez-Moreno ve diğerleri, 2011).

Wistar ratlar üzerindeki karbaril uygulmasının,  rin metabolitleri üzerinde kayda değer değişikliklere neden olduğu, asetilkolinesteraz enzimini inhibe ettiği, kreatin, alanin, valin ve glutamin gibi değerlerin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (Wang ve diğerleri, 2011).

Hayvan deneylerinde propoxurun lethal dozunun (LD₅₀) 1/10'unun tek bir doz halinde uygulanmasının kolinesteraz aktivitesini %60 oranında azalttığı, bu durumun sinir fonksiyonlarında daha yüksek oranda olduğu belirtilmiştir (Thiesen ve diğerleri, 1999). Yapılan bir çalışmada ratlara uygulanan propoxur, oksidatif stres oluşturarak rat karaciğerinde biyokimyasal ve histopatolojik değişikliklere yol açtığı ifade edilmiştir. Karaciğer hepatositlerinde vakuolleşmiş sitoplazmik nükleusa ve hücre çekirdeğinin sıvı

metaryalini kaybederek büzölüp, küçülmesi ile oluşan karyopiknoz çekirdeklere rastlanıldığı bildirilmiştir. Serumda laktaz, alanin, sitrat, ve yağ asit oksidasyonunun son ürünü asetatin seviyesinde belirgin bir artış olduğu gözlemlenmiştir (Liang ve diğerleri, 2012).

Ürethan (etil karbamat), insanlarda teratojenik ve potansiyel kansorejen olduğu bildirilmiştir (Nomura, 1975). Etil karbamatın fareler üzerine uygulandığı çalışmada akciğer kanserinin gelişimini tetiklediği, bronşiyal alveolar adenoma neden olduğu belirtilmiştir (Pandey ve Gupta, 2012). Etil karbamatın fare akciğer hücrelerindeki mitokondriler üzerinde fonksiyonel bozukluklara yol açtığı ve hücre proliferasyonunu baskılayarak mitokondri DNA'larını elimine ettiği ifade edilmiştir (Du ve diğerleri, 2013). Ayrıca etil karbamat maruziyeti sonucu fare akciğerlerinde inflamator hücrelerin infiltrasyonuna ve reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimine neden olduğu vurgulanmıştır (Chun ve diğerleri, 2013).

Yapılan bir araştırmada karbamatlı insektisitlerin (bendiocarb, propoxur) malaria kontrolünde kullanıldığı, bu pestisitlerin asetilkolinesterazı yavaşlattığı, malaria üzerinde nörotoksik etkiye neden olduğu, aynı zamanda tarımsal amaçlı kullanımının sonucu olarak yaban türler üzerinde besin tüketiminde, üremede ve vücut sıcaklığında değişikliğe neden oldukları gözlemlenmiştir (Jiang ve diğerleri, 2013).

Sığır kenesi (*Rhipicephalus microplus*) üzerine yapılan çalışmada bu kene türünü kontrol altına almak için karbamatlı pestisitler kullanılmış ve çalışma sonunda, düşük dozlarda karbamatlı pestisitlere maruziyette, kontrol grubuna göre dişi kenelerde yumurtadan çıkma yüzdesinin azaldığı, yüksek dozlarda ise tamamen inhibe olduğu gözlemlenmiştir. Fiziksel olarak karbamatlı pestisitlerle işlem görmüş yumurtaların daha koyu, daha kuru ve daha hafif olduğu belirtilmiştir (Prado-Ochoa ve diğerleri, 2013).

Karbendizim mikrotübül oluşumunu ve mayoz hücre bölünmesini bozan karbamatlı bir insektisittir (Can ve Albertini, 1997). Ratlara uygulanan karbendizimin karaciğer dokusunda ağırlık artışına neden olduğu, serumda aspartat ve alanin düzeylerini yükselttiği, hepatik ve testis dokusunda lipid peroksidasyonu oluşturduğu, antioksidan enzimlerden glutatyonun seviyesini düşürdüğü, histopatolojik açıdan hepatositlerde piknotik çekirdek, nekrotik değişiklikler ve sinüzoidlerde hemoraji oluşturduğu, böbrek glomerulusunda ise atrofi meydana getirdiği bildirilmiştir (Prakash ve diğerleri, 2013).

Tavşanlara uygulanan karbamatlı insektisit propoxurun karaciğer ve böbrek dokularında lokal inflamasyona ve fibrozise neden olduğu, antioksidan enzim seviyesini düşürdüğü, lipid peroksidasyonu oluşturduğu, karaciğer ve böbrek hücrelerinde DNA zararına yol açarak telomeraz enziminin aktivitesini arttırdığı gözlemlenmiştir (Tsitsimpikou ve diğerleri, 2013).

Carbosulfan diğer karbamatlılar gibi balıklara karşı yüksek toksisite içerir ve onun toksisitesi asetilkolinesterazın inhibisyonu aracılığıyla olur (Chandrasekara ve Pathiratne, 2007). Carbosulfana maruz kalan gökkuşağı alabalığında huzursuzluk, denge kaybı ve beslenme bozukluğu gözlemlendiği, karaciğer antioksidan enzim aktivitelerinde artış olduğu, histopatolojik yönden karaciğer hepatositlerinde hücre içi ödem, sinüzoidal boşluklarda genişleme, nekrotik hücre ve piknotik çekirdekler gözlemlendiği bildirilmiştir (Capkin ve Altinok, 2013).

Metil ve etil karbamatlı insektisitlerin dişi keneler üzerinde yumurtlamaya etkisi incelenmiş ve bu pestisitler artan dozlarda kenelere uygulanmış. Çalışma sonucunda orta düzey dozda karbamata maruz kalan dişi kenelerin yumurtaları, daha koyu, kuru, opak ve daha az yapışkan olduğu görülmüşken, yüksek dozda karbamatlı pestisitlere maruz kalan kenelerde ise yumurtadan çıkmanın inhibe olduğu ve embriyo gelişiminin engellendiği ifade edilmiştir (Perez-Gonzales ve diğerleri, 2014).

Afrika kedi balığına uygulanan carbofuranın biyokimyasal ve genotoksik değişikliklere yol açtığı, eritrosit ve total protein sayısında azalma meydana getirdiği, eritrositlerde şekil bozukluğu, solgun, sivri uçlu yapılar oluşturduğu belirtilmiştir (Harabawy ve Ibrahim, 2014). Carbofuranın Afrika kedi balığı üzerine uygulandığı bir başka çalışmada ise carbofuranın kandaki kortizol değerini yükselttiği, TSH değerini düşürdüğü, antioksidan enzim seviyelerini azalttığı, DNA fragment sayısında artış meydana getirdiği vurgulanmıştır (Ibrahim ve Harabawy, 2014).

Carbosulfanın embriyonik dönemdeki etkilerini incelemek için hamile ratlara uygulanan carbosulfanın yavru ratlarda oksidatif strese neden olarak malondialdehit (MDA) seviyesini yükselttiği, protein içeriğinde artışa neden olduğu, nöral gelişimi bozarak, purkinje hücre tabakasına zarar verdiği ve purkinje hücrelerinin bütünlüğünü değiştirdiği bildirilmiştir (Banji, 2014).

Sığır kenesi (*Rhicephalus microplus*) üzerine yapılan çalışmada karbamatlı pestisitlerin iki yeni türevinin uygulandığı ve sığır kenelerinde asetilkolinesteraz aktivitesinde azalma olduğu, ovaryum gelişiminin düştüğü bildirilmiştir. Histolojik incelemelerde ise ovaryumdaki germinatif vezikülün şeklinde bozulma ve kayıplar gözlemlendiği, koryon birikiminde azalma meydana geldiği, nükleolar kırılmalar olduğu ve sitoplazmik vakuollerde artmalar olduğu belirtilmiştir (Prado-Ochoa ve diğerleri, 2014a).

Wistar ratlara uygulanan carbofuranın vücut ağırlıklarında ve serumdaki alanin amino transferaz (ALT) ve aspartat amino transferaz (AST) değerlerinde azalmaya yol açtığı, histopatolojik incelemelerde karaciğer dokusunda, hepatosit dejenerasyonuna neden olduğu, portal ve merkez venlerde konjesyon meydana getirdiği, hücre infiltrasyonu ve hepatik nekrozis oluşturduğu, hücre proliferasyonunu tetiklediği, genotoksik olarak kemik iliğindeki polikromatik nükleuslu eritrosit sayısını arttırdığı belirtilmiştir (Gbadegesin ve diğerleri, 2014).

Karbamatlı insektisit karbarilin rat testislerine uygulanması sonucu testislerde toksik etkiler olduğu ve patomorfolojik değişiklikler gözlemlendiği görülmüştür. Işık mikroskobu incelemelerinde seminifer tübüllerinin çoğunda büzülme ve düzensizlik meydana geldiği, dokular arası alanda ödem, interstisyel doku bağlantısında incelleme, tübüllerdeki nükleus sayısında azalma, seminifer lümeninde çöküntü ile birlikte, lümen içine immatüre germ hücrelerinin döküldüğü gözlemlenmiştir (Munglang ve Nagar, 2014).

Etil karbamatın ratlar üzerine uygulanması ile oluşturulan bir çalışmada etil karbamat verilen ratların, kontrol grubuna göre ağırlıklarında azalma olduğu gözlemlendiği, karaciğer hepatositlerinde konjesyon, vakuolar dejenerasyon ve koagüle nekrozu görüldüğü, böbrek dokusunda ise renal korteksde hiyalin dejenerasyonu ve piknotik çekirdeklere rastlanıldığı ifade edilmiştir (Prado-Ochoa ve diğerleri, 2014b).

Rat karaciğeri üzerine uygulanan, karbamatlı insektisitlerden carbosulfanın ratlarda toksisiteye neden olarak karaciğer dokusunda inflamasyonlara yol açtığı, karaciğer enzim metabolizmasını bozarak, alanin, aspartat gibi sebest amino asit sayısında artış meydana getirdiği, lipid peroksidasyonuna neden olarak, antioksidan seviyelerinde azalmaya sebep verdiği belirtilmiştir (Dhouib ve diğerleri, 2015).

Güvercinlere uygulanan karbarilin toksik etki yaparak birçok dokuda histopatolojiye sebep olduğu gözlenmiştir. Yapılan incelemelerde karaciğerde vakuolleşmiş hepatositlere ve hemorajiye, pankreasda konjesyona, böbrekde bowman kapsülü ile glomerülüsün dilatasyonuna, konjesyona ve tübül dilatasyonuna, akciğerlerde inflamasyona ve kalpte konjesyon ile vakuolleşmiş miokardiyal kas hücrelerine rastlanıldığı bildirilmiştir (Khudair, 2015).

Gece kurbağası (*Bufo variabilis*) üzerine uygulanan karbaril histopatolojik değişikliklere yol açmış olup, karaciğerde konjesyona, sinüzoidal genişlemeye, hücre infiltrasyonuna, nekroza ve vakuolizasyona, böbreklerde ise glomerüler büzülmeye, karyolize, nekroza, fibrozlaşmaya, hipertrofik Bowman kapsülüne ve hemorajiye neden olduğu belirtilmiştir (Çakıcı, 2015).

Karbamatlı insektisitler pirimicarb ve zinebin Çin hamstırının ovaryum hücrelerine uygulandığı bir çalışmada, pestisitlerin hücrelerde canlılığı inhibe ettikleri ve apoptozu tetikledikleri ifade edilmiştir (Soloneski ve diğerleri, 2015).

Erkek ratlara uygulanan carbosulfanın karaciğer üzerinde lipid peroksidasyonuna neden olduğu ve plazmadaki amino asit miktarında artışa sebep verdiği gösterilmiştir (Dhouib ve diğerleri, 2015a).

Karbatmaların işlevselliği hücre membranı boyunca artmış geçirgenlik ve kimyasal kararlılıkları ile ilişkilendirilmiştir. Bu özelliklerinden dolayı hücre içine kolayca nüfus edip yapı ve işlevlere zarar verdiği vurgulanmıştır (Ghosh ve Brindisi, 2015). Zebra balığı embriyo modeli üzerinde yapılan bir çalışmada karbamatlı pestisit embriyoya uygulanması ile embriyoda büyümenin yavaşladığı, kalp atım hızının azaldığı, albino pigmentleşmeye yol açtığı ve nöral döngü bozukluklarını ortaya çıkardığı ifade edilmiştir (Fisher ve diğerleri, 2015).

Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada etil karbamatın ratlarda toksisiteye sebep olduğu, hücrede yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri indüklediği, genotoksik zararlara yol açıp lenfosit hücrelerinde şekil değişikliklerine neden olduğu belirtilmiştir. Histolojik incelemede etil karbamatın rat karaciğer dokusunda damarlarda genişlemeye, morfolojisi değişmiş

nükleus tiplerine (piknoz ve karyoheksiz) yol açtığı ifade edilmiştir (Prado-Ochoa ve diğerleri, 2016).

Ratlar üzerinde yapılan deneysel çalışmada karbamatlı insektisitler, aldicarb ve carbofurana maruz kalan ratların karaciğer, böbrek ve akciğer dokularında, konjesyon, hemoraji, kan damarlarında ise dejenerasyon gibi histopatolojik bulguların gözlemlendiği tespit edilmiştir (Siqueira ve diğerleri, 2016).

Etil karbamatın hücre kültür ortamında karaciğer hepatositlerine etkisi araştırılmış ve etil karbamatın hepatosit hücrelerinde sitotoksisiteye neden olduğu, hücre canlılığını azalttığı, kromatin organizasyonunu ve protein modifikasyonunu değiştirdiği, DNA replikasyonuna hasar verdiği ifade edilmiştir. Ayrıca metabolik yolları değiştirerek farklı son ürünlerin oluşumuna yol açtığı, amino asit metabolizmasını etkileyerek valin, tirozin, fenilalanin gibi amino asitlerin birikimine yol açtığı ve de lipit peroksidasyonunu arttırdığı belirtilmiştir (Liu ve diğerleri, 2017).

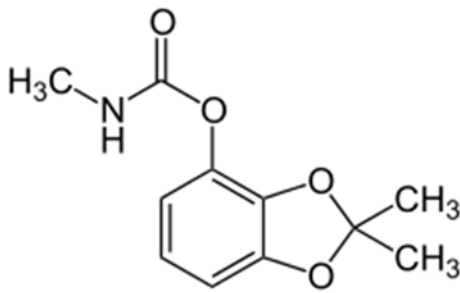
İplik kurdu (*Caenorhabditis elegans*) üzerindeki çalışmada, karbamatlı insektisit türevi karbarile maruz kalan *C. Elegans* suşlarının antioksidan enzim seviyelerinin aktivitelerinde ve antioksidan enzim mRNA gen anlatımlarında artış olduğu bildirilmiştir (Han ve diğerleri, 2017).

Li ve diğerleri, (2018)'nin yaptığı çalışmada ratlara uygulanan etil karbamatın rat karaciğer hücrelerinde, toksisiteye neden olduğu, reaktif oksijen türlerinde artış meydana getirdiği, hepatosit hücreleri DNA'sında kırılmalar oluşturduğu belirtilmiştir. Ayrıca karaciğer hepatosit hücrelerinin mitokondrilerinde membran bozulmaları ile oksidatif zarar gözlemlendiği tespit edilmiştir. Etil karbamata karşı antioksidan olarak anti inflamator, anti obezite ve anti kanser özellikleri olan siyah ve beyaz erik özütü uygulandığında sitotoksitenin azaldığı, hepatosit hücrelerinin membranlarında iyileşmeler oluştuğu ifade edilmiştir.

Aldicarb, insektisit ve nematosit kontrolünde sıklıkla kullanılan yüksek toksik etkiye sahip karbamatlı insektisittir (Rawn ve diğerleri, 2006). Aldicarb nörotoksik etkisinin yanı sıra böbrek, karaciğer, kalp ve akciğer gibi dokulara olumsuz etkisinin olduğu bildirilmiştir (Fiore ve diğerleri, 1986). Hücrel redoks sistemini bozduğu, oksidatif stres yaptığı,

protein, karbonhidrat ve nükleik asit gibi bileşiklere zarar verdiği ayrıca insan lenfositlerinin DNA yapısındaki kırılmaları ve bozulmaları indüklediği gözlemlenmiştir (Ray ve diğerleri, 2012; Gao ve diğerleri, 2019). Farelere uygulanan aldicarbın karaciğerde toksik etki yaptığı, protein yapılarını bozduğu, lipid peroksidasyonunu arttırdığı, moleküler incelemelerde ise DNA parça kırıklıkları meydana getirdiği ifade edilmiştir. Beyin dokusu üzerine yapılan incelemelerde ise beyin enerji metabolizmasında aksaklıklar oluşturduğu, glikoz düzeyi ile bazı serbest yağ asitlerinin seviyelerinde azalmalara yol açtığı belirtilmiştir (Gao ve diğerleri, 2019).

Bu tez çalışmasında kullanılan bendiocarb (Şekil 1.2), vektör hastalıklarını, sivrisinekler ile sinekleri ayrıca evde ve tarımda zararlı böcekleri kontrol etmek için kullanılan geniş spektrumlu bir insektisittir (Danko ve diğerleri, 2005; Holeckova ve diğerleri, 2009). Diğer karbamatlı insektisitler gibi bendiocarb da asetikolinesterazın inhibe olmasına neden olduğu, sinir sistemi için gerekli bir enzim olan ve nörotransmisyonunda önemli rol oynayan asetilkolinin parçalanmayıp birikmesine yol açtığı tespit edilmiştir. Bendiocarb insanlara maruziyetinde tüm normal yollar aracılığıyla absorbe edilir. Ancak dermal yolla absorpsiyon özellikle hızlıdır (Whyatt ve diğerleri, 2003). Karbamatlı insektisit bendiocarbın genel olarak atılımı hızlıdır ve memeli dokularında kolay kolay birikme yapmazlar, hem kendiliğinden hidroliz olurlar (özellikle yüksek pH 'da) hem de hidrolazlar tarafından enzimatik ayrışmaya tabii olurlar (Sogorb ve diğerleri, 2002).



Şekil 1.2. Bendiocarb genel yapısı, (Boujelbane ve diğerleri, 2010).

Bendiocarb metabolizması ile ilgili bir çalışma 0,12 mg/kg'lık bendiocarb dozu tek seferde ağızdan gönüllü insanlar ile ratlara uygulanarak yapılmıştır. Bu doz miktarı hızlı ve kapsamlı bir şekilde absorbe olup tamamı metabolize olmuştur. İnsanlarda %99'dan daha fazlası 22 saatte ürün ile dışarı atılırken, ratlarda %86'dan biraz daha fazlası ürün olarak, %3-8'i feçal yolla ve %1-3'de karbon dioksit olarak 24 saatte atılımının yapıldığı belirtilmiştir. İnsanlarda

ester hidrolizi, bendiocarb degradesyonu için önemli bir adımdır. Hidrolizin meydana geldiği en önemli kısım, karbamat ester bağı olup, bu hidrolizde 2,2-dimetilbenzo-1,3-dioxol-4-ol bendiocarb fenolünün oluştuğu bildirilmiştir. Bu metabolitin sülfat ve glukuronid konjugatından meydana geldiği gösterilmiştir. Ratlarda ise bendiocarb metabolizması daha karmaşık olup başlıca fenol metabolitlerinin yanında farklı minor metabolitlerinin rat üründe bulunduğu ifade edilmiştir (Challis ve Adcock, 1981).

Bendiocarb bazı tarım pestleri üzerine oldukça etkilidir. Bendiocarb konsantrasyonunun 0,1%'i siyah bağmaymuncuğu (*Otiorynchus sulcatus*) üzerine uygulanmış ve bu böcek türünde 100% ölüme sebep olduğu gözlemlenmiştir (Nielsen, 1983). Memelilerdeki bendiocarb zehirlenmesinin ise böceklerle göre daha az hassasiyet taşıdığı bildirilmiş olup, ratlarda akut oral LD₅₀ dozu 40-64 mg/kg arası, dermal toksisitesi ise çok düşük olup 570-600 mg/kg olduğu belirtilmiştir (Hsin, 1984).

Bendiocarbın zehirlenme semptomları, zayıflık, bulanık görme, baş ağrısı, bulantı, karın kasıntısı, göğüs ağrısı, göz bebeği küçülmesi, terleme, kas sarsıntısı ve nabızda azalma olduğu gözlenmiştir. Eğer ciddi zehirlenme var ise ani vücut hareketleri, baş dönmesi, tedirginlik, kas koordinasyonsuzluğu, düşük kan basıncı ve refleks zayıflığı gözlenebilir. Akciğerlerin kasılıp gevşeme yoğunluğu ve solunum sistemindeki kas paralizi sonucu ölüm meydana gelebilir (Smulders ve diğerleri; 2003, Jkanovic, 2009).

Bendiocarbın toksik etkisi yalnızca asetilkolinesteraz inhibisyonu değil aynı zamanda reaktif oksijen türleri (ROT) üretimine de neden olmaktadır (Sobekova ve diğerleri, 2009). Bendiocarb maruziyeti devam etmezse eğer kolinesteraz inhibisyonu ve semptomları hızlıca düzelir. Uzun süreli maruziyet asetilkolin birikimine yol açar (Jkanovic, 2009).

İki yıl süren bir çalışmada ratlara uygulanan bendiocarbın, organ ağırlıkları ile kan ve ürün bileşenlerini değiştirdiği, midede ve gözde lezyonlar oluşturduğu ifade edilmiştir (Baron, 1991).

Yapılan bir çalışmada bendiocarbın hamile hayvanlarda ve kadınlarda toksik etki yaptığı ve bendiocarb toksisitesinin fetüse geçtiği belirtilmiştir (Whyatt ve diğerleri, 2003).

Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından bendiocarbın akut toksisite gösteren maddeler arasında ikinci sınıfta yer aldığı gösterilmiş olup, deri aracılığıyla absorbe edildiğinde veya

sindirim yoluyla alındığında insanlara bir dereceye kadar zararlı olduğu bildirilmiştir (WHO, 2004).

İngiliz Nubi cinsi keçilere uygulanan bendiocarbın, hayvanlarda ağırlık kaybına neden olduğu, huzursuzluk, bel ağrısı, ön ve arka ayakların paralizi, iştahsızlık ve diare tespit edildiği ifade edilmiştir. Retikülosit sayısında azalma meydana geldiği, muhtemel doku hasarından dolayı plazmada aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) aktivitesinin arttığı, karaciğerde merkezi kanal ve sinüzoidlerde çeşitli derecelerde konjesyon ve nekroz, böbrek glomeruluslarında büzülme ve yıkım, renal tübüllerde ise genişleme gözlemlendiği ifade edilmiştir (Gahelnabi ve diğerleri, 2000).

Yine tavşanlar üstündeki bir araştırmada uzun dönem bendiocarb maruziyetinin tavşan timusunda yapısal değişikliğe neden olduğu ve immün sistem farklılıklarına neden olduğu ifade edilmiştir (Fleserova ve diğerleri, 2007).

Tavuk embriyosu üzerinde yapılan bendiocarb uygulamasında, karaciğer ve merkezi sinir sistemindeki kaspaz aktivitesinin harekete geçerek, hücreleri apoptoza götürdüğü vurgulanmıştır (Petrovova ve diğerleri, 2009a).

Birçok çalışmada bendiocarbın lenforetiküler tümörlere, lenfosarkomalara ve miyeloid lösemiye neden olduğu gösterilmiştir (Petrovova ve diğerleri, 2009b).

Bendiocarbın tavşan lenfoid dokuları üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, bendiocarb uygulanan tavşanların total eritrosit ve lökosit hücre sayısının azaldığı, eritrosit hücrelerinin çaplarında ise bir artış meydana geldiği belirtilmiştir (Petrovova ve diğerleri, 2010).

Bendiocarbın tavşanlara ağızdan uygulandığı bir çalışmada, bendiocarbın tavşanların kan değerlerinde değişime neden olduğu, potasyum, sodyum, kalsiyum gibi önemli mineral değerlerinde azalmaya yol açtığı belirtilmiştir (Capcarova ve diğerleri, 2010).

Tavşan dalağına uygulanan bendiocarb dalak yapısında, yapısal ve immün değişikliklere neden olmuş, dalaktaki beyaz pulpa alanını azalttığı, kırmızı pulpa alanını arttırdığı bildirilmiştir (Petrovova ve diğerleri, 2011).

Tavşanların testisleri üzerine yapılan bir çalışmada, bendiocarb uygulanan tavşanların testis yapılarında ve fonksiyonlarında değişimler meydana geldiği, seminifer tübüllerinin lümeninde genişleme ve epitel tabakasında incelme olduğu, sperm gelişimini etkilediği ve sperm hareketini dikkate değer biçimde düşürdüğü ifade edilmiştir (Krockova ve diğerleri, 2012).

Hücre kültürlerinde yapılan çalışmada rat karaciğeri ve tavşan böbreği üzerine uygulanan bendiocarbın hücre proliferasyonunu ciddi biçimde baskıladığı belirtilmiştir (Pollakova ve diğerleri, 2012).

Bendiocarbın tavşanlarda, kan parametrelerini değiştirdiği, total lökosit, lenfosit ve nötrofil sayısını azalttığı ayrıca fagositik aktiviteyi baskıladığı gösterilmiştir (Mojzisoğlu ve diğerleri, 2012).

Bendiocarb için LD₅₀ dozu tavşanlarda 35-40 mg/kg, ratlarda 34-156 mg/kg, kuşlarda 3,1-16 mg/kg olduğu gösterilmiştir (Rosman ve diğerleri, 2009). Karbamatlı insektisit bendiocarb oral olarak tavşanlara uygulanmış ve tavşan testislerinde yapısal değişikliklere yol açmış olup, testis ağırlığında ve seminifer tübüllerinin çapında azalmalar meydana getirdiği, sertoli hücreleri ile diğer hücrelerin sitoplazmasında vakuol oluşumlarına neden olduğu ayrıca Leyding hücreleri ile nükleuslarında büzölmeler oluşturduğu gösterilmiştir (Almasioğlu ve diğerleri, 2012).

Tavşanlara uygulanan bendiocarbın, karaciğer hepatositlerinde toksisiteye neden olduğu, sinüzoidlerde genişlemeye, iki çekirdekli hücrelere, inflamator hücrelerin infiltrasyonuna, vakuol sayısının artmasına, hepatositlerde lipid birikimine ve morfolojisinde değişikliğe, kaspaz aktivitesinde artışa, hücrelerde ve hücreleri saran alandaki kollojen fibril artışına neden olduğu ifade edilmiştir (Petrovova ve diğerleri, 2013).

Bendiocarbın tavşanlar üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada oral yolla verilen bendiocarb dozunun karaciğer hepatositlerinin sitoplazmasında lipid damlacıklarının ve peroksizomların sayısında artışa, sinüzoidal kanallarda genişlemeye, nekrotik hücrelere, morfolojisi değişmiş mitokondri ve granüllü endoplazmik retikulumlara neden olduğu, lipid peroksidasyonunu arttırdığı, glutatyon peroksidaz aktivitesini önemli derecede azalttığı gözlemlenmiştir (Holovska ve diğerleri, 2014).

Oral olarak uygulanan bendiocarb dozunun tavşan böbreğinde dejeneratif değişiklikler oluşturduğu, proksimal ve distal tübüldeki epitel hücrelerinin sitoplazmalarında vakuol sayısında artış meydana getirdiği, bazal katlanmalarda kısaltmalar, tübüler yapılarda nekrotik hücreler ve mitokondrilerde şişmeler oluşturduğu belirtilmiştir (Almasiova ve diğerleri, 2014).

Serbest radikaller, pestisitlerin ve çevresel kimyasalların toksisitelerinde önemli rol oynarlar. Pestisitler, oksidatif strese, serbest radikal üretimine, antioksidanlarda değişime yol açabilirler (Kehrer, 1993).

Serbest radikal, hücre savunması esnasında gerekli olmakla beraber, yüksek seviyelere ulaştığında dokularda hasar ve hücrelerde ölüme neden olduğu ifade edilmiştir (Ozbek, 2012).

Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok aktif moleküller olarak tanımlanır. Çoğu olayda serbest radikal üretimi, patoloji mekanizmasının bir parçası olduğu kabul edilmiştir (Abdollahi ve diğerleri, 2004). Serbest radikaller elektron transfer zincirindeki elektronların transferi ile meydana gelebildiği gibi diğer bir oluşum şekli de moleküldeki bağların homolitik olarak parçalanması sonucu elektronlardan her birinin farklı atomlar üzerinde kalmasıyla da oluşabilir (Cherubini ve diğerleri, 2005).

Serbest radikaller lipid, protein gibi biyomoleküllerle reaksiyona girerek hücrelerde fonksiyonel ve yapısal bozukluklara yol açtıkları gösterilmiştir (Mansour ve Mossa, 2009).

Biyolojik sistemlerde önemli serbest radikallerin birçoğu oksijene dayalı olarak meydana gelmektedir. Hücreler hasta veya yaşlı olduklarında aşırı miktarda serbest radikal üretirler (Mc Cord, 1993). Oksijenden oluşan serbest reaktif türleri (ROT) de aynı zamanda en etkili olanlardır (Ozbek, 2012).

Süperoksit (O_2^-) radikali moleküler oksijenin indirgenmesinde ara basamaktır. Bu radikalin moleküler düzeyde önemli özelliği sekonder olarak ürettiği radikallerdir. Süperoksit bir serbest radikal olmakla beraber kendisi direkt olarak aşırı zarar vermez. Onu önemli kılan

H₂O₂ kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (Memişoğulları ve diğerleri, 2003).

Hidrojen peroksit (H₂O₂) aslında radikal değildir. Fakat olduğu bölgede kalan süperoksitin aksine, membranları geçip sitozolde yayılarak uzun ömürlü bir oksidan olarak hareket eder. Bu nedenle süperoksitin ulaşmadığı, membranla korunan yapılara kolaylıkla ulaşabilir ve süperoksitle reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici radikal olan hidroksili oluşturur (Vincent ve diğerleri, 2004).

Hidroksil ($\cdot$ OH) radikali son derece reaktif bir oksidan radikali olup olduğu yerde büyük hasara yol açar. Yarılanma süresi çok kısadır. Aminoasitler, nükleik asitler, fosfolipitler ve şekerler gibi biyokimyasal maddelerle çok kolay reaksiyona girerler (Cherubini ve diğerleri, 2005; Young ve Woodside, 2001).

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidan sistem lehine bozulması lipid peroksidasyonu ve serbest radikal ürünlerinin oluşması ile organizmada hücrel hasar meydana gelmesidir. Oksidatif strese karşı organizmadaki savunma mekanizmaları yetersiz olursa, hücrelerdeki oksidatif stresten kaynaklı zararlar yayılır ve hücrelerdeki işleyiş hasar alır. Oksidatif stres yaşlanma, karaciğer hastalıkları, kanser ve böbrek yetmezliği gibi birçok hastalığın arkasındaki neden olduğu belirtilir (Gutteridge, 1993).

Serbest oksijen radikalleri hücrelerde metabolik bozukluklara yol açarak oksidatif hasar oluşumuna yol açarlar. Çoğu enzimin aktivitesini de olumsuz yönde etkilerler. Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi hücrel yapılarda istenmeyen farklılıklara yol açtığı, membrandaki poliansatüre yağ asitlerinde lipid peroksidasyonu oluşturduğu, DNA ve proteinlerde modifikasyonlar meydana getirdiği ve antioksidan savunma sisteminde baskılanmaya neden olduğu belirtilmiştir (Baş ve diğerleri, 2013).

Serbest radikallerin hücrelerdeki proteinlerin sülfidril yapıları ile reaksiyona girme aktivitelerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Hücrelerdeki radyasyon kaynaklı iyonlardan oluşan serbest radikallerin DNA'ya zarar verdiği, ayrıca lipid ve karbonhidrat gibi bileşiklerde hasara yol açtığı belirtilmiştir. Mitokondrilerdeki aerobik solunumu ve kapiller

permeabiliteyi bozdukları ve hücrede potasyum kaybına neden oldukları bildirilmiştir (Akkuş, 1995).

Membran lipidlerinde oluşan peroksidasyonun doku hasarına neden olduğu bildirilmiştir (Possamai ve diğerleri, 2007). Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir ve oldukça zararlıdır. Eşitlik 1.1’de olduğu gibi kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (Akkuş, 1995).



Üç veya daha fazla çift bağ içeren çoklu doymamış yağ asitlerinin bölünmesiyle lipid peroksidasyonun en önemli göstergelerinden biri olan üç karbonlu malondialdehit (MDA) oluşur (Freeman ve Crapo, 1982). Biyolojik olarak birçoğu faal olan bu aldehitler ya hücresel düzeyde metabolize edilir ya da tesir ettikleri alandan yayılarak hücrenin geri kalan kısmına hasarı genişletirler (Akkuş, 1995).

MDA, hücre membranlarında iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına ve enzim aktivitesinin değişmesine neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA’nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik olduğu, hücre kültürleri için de karsinogenik olduğu tespit edilmiştir (Niki, 1987).

Oluşan MDA’nın, tiyobarbutirik asit reaktif maddeleri olarak ölçülebildiği gösterilmiştir. Bu metodun lipid peroksit seviyesini ölçmede sıklıkla kullanıldığı belirtilmiştir (Akkuş, 1995).

Reaktif oksijen türlerinin yararlı ve zararlı etkileri arasındaki denge önem arz etmektedir. Organizmalarda serbest radikal çeşitlerinin meydana gelişini ve bu radikallerin neden olduğu zararları engellemek için hücrelerde oldukça fazla savunma mekanizmaları ortaya çıkmıştır (Valko ve diğerleri, 2007). Antioksidan olarak adlandırılan bu savunma sistemleri, düşük konsantrasyonlarda oksidan maddelerle karşılaşır ve bu maddelerin ya reaksiyonunu geciktirirler ya da o maddeyi inhibe ederler (Gutteridge, 1995).

Antioksidan savunmasında yer alan enzimler serbest radikalleri indirgeyerek oluşacak hasarı azalttıkları veya önledikleri ifade edilmiştir (Kleczkowski ve diğerleri, 2003).

Antioksidanların oksidanları etkisiz hale getirme mekanizmaları:

- 1) Scavenging (temizleme) etkisinde oksidanlar enzimler tarafından zayıf bir moleküle çevirilir.
- 2) Quencher (baskılama) etkisinde vitaminler ve flavonoidler tarafından oksidanlara bir hidrojen eklenerek etkisiz hale getirilir.
- 3) Onarma etkisi
- 4) Zincir koparma etkisinde, oksidanları bağlayarak fonksiyonları engellenir. Vitamin E tarafından yapılır (Sözmen, 2002; Taysi ve diğerleri, 2002).

Organizmalarda serbest radikallere karşı savunma sisteminde antioksidan olarak tanımlanan maddelerden öncelikle hücrelerdeki enzim sistemleri sorumludur. Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) ve glutatyon S-transferaz (GST) serbest radikallerin oluşması ve birikmesi ile lipid peroksidasyonunun meydana gelmesini engelleyen enzimatik antioksidanlardır. Enzimatik olmayan antioksidanlar ise alfa tokoferol (Vitamin E), askorbik asit (Vitamin C), Vitamin A, glutatyon (GSH) ve diğer antioksidanlardır. Normal şartlarda organizmada antioksidanların miktarları ve aktiviteleri arasındaki mevcut denge organizmanın hayatını sürdürmesi ve sağlıklı kalması için önemlidir (Gutteridge, 1995; Halliwell ve Gutteridge, 1999; Kleczkowski ve diğerleri, 2003). Yapılan bir çalışmada antioksidan enzimlerin reaktif oksijen türlerini hücre varlığında temizlemede önemli bir yerleri olduğu belirtilmiştir (Kalender ve diğerleri, 2015).

Süperoksit dismutaz enzimi, Eşitlik 1.2’de gösterildiği üzere süperoksitin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyerek antioksidan savunma hattının ilk adımını meydana getirir. Hücrelerdeki süperoksit seviyelerinin yükselmesini engelleyerek toksisiteyi önler (Akkuş, 1995).



Süperoksit dismutazın üç önemli çeşidi vardır. Bakır (Cu) çinko (Zn) ve magnezyum (Mg) içeren birer enzim ökaryotik hücrelerde bulunmuştur. Cu-Zn içeren sitoplazmada, Mg içeren

esas olarak mitokondridedir. Üçüncü tip demir (Fe) içeren SOD ise birçok bakteride bulunmuştur (Susan ve diğerleri, 1980).

Enzimin fizyolojik özelliği oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksitlere karşı korumaktır. Ayrıca SOD fagozite edilmiş bakterilerin intraselüler öldürülmesinde önemli rol oynadığından SOD'un granülosit fonksiyonu için çok önemlidir (Akkuş, 1995).

Katalaz (CAT) her biri bir prostetik grup olan ve yapısında Fe^{+3} bulunduran dört hem grubundan oluşmuş bir hemoproteindir. Peroksizomlarda lokalizedirler. Eşitlik 1.3'de olduğu gibi süperoksit dismutazın oluşturduğu hidrojen peroksiti, katalaz su ve oksijene dönüştürür. Katalaz çoğunlukla eritrositler, karaciğer ve böbrekte bulunur (Cherubini ve diğerleri, 2005; Young ve Woodside, 2001).



Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) her bir molekülünde dört atom selenyum içeren sitozolik bir enzimdir. Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Eş. 1.4 ve Eş. 1.5'de olduğu gibi GPx redükte glutatyonu (GSH) yükseltirken, H_2O_2 'i de suya çevirir. Bunun sonucu olarak membran lipidlerini ve hemoglobini oksidatif strese karşı korumuş olur (Akkuş ve diğerleri, 1996).



Membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yeterli olmadığında, membranı peroksidasyona karşı korur. Eritrositlerde glutatyon peroksidaz oksidan strese karşı en etkili antioksidan olup GPx seviyesinde herhangi bir azalma olduğu zaman H_2O_2 'nin seviyesinde yükselme olduğu ayrıca eritrositlerde hücre zedelenmesi meydana geldiği belirtilmiştir (Chao ve diğerleri, 2002; Jialal ve Grundy, 1993).

Glutatyon S-transferazlar lipid peroksitlerine karşı bir savunma hattı oluşturur. Hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı görevleri vardır. Yabancı maddeleri glutatyondaki sisteine ait -SH grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini

nötralize ederler ve oluşan yapının suda daha fazla çözünmesini sağlayarak canlıdan daha kolay atılmasını sağlarlar (Akkuş, 1995). GST'ler bu özellikleri ile daha az toksik formların meydana gelmesine olanak verirler (El-Gendy ve diğerleri, 2010).

Karbatlı pestisitlerin kullanıldığı bir fabrikada çalışan işçilerin üzerinde yapılan bir araştırmada karbamat türevli pestisitlere maruz kalan işçilerin total antioksidan kapasitesinde azalma olduğu, MDA düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (Ranjbar, 2002).

Ratlara uygulanan karbamatlı insektisit benomyl, serumda lipid peroksidasyonunu yükselttiği ve karaciğer dokusundaki önemli bir antioksidan olan glutatyonun (GSH) düzeyinde azalmaya sebep olduğu gözlemlenmiştir (Banks ve Soliman, 1997).

Propoxur zehirlenmesine maruz kalmış insanlar üzerinde yapılan bir incelemede serumlarındaki lipid peroksidasyonunun arttığı, eritrosit ve lökositlerindeki antioksidan enzim aktivitesinin yükseldiği, asetilkolinesteraz aktivitelerinin düştüğü gösterilmiştir (Banerjee ve diğerleri, 1999).

Farelere uygulanan karbamatlı insektisit aldicarbın eritrosit hücrelerindeki antioksidan (SOD, CAT ve GPx) aktivitelerini azalttığı, plazmadaki malondialdehit (MDA) seviyesini aşırı derece yükselttiği gösterilmiştir (Yarsan ve diğerleri, 1999).

Propoxur tarımda ve halk sağlığı programlarında geniş ölçekte kullanılmaktadır. Onun evlerdeki kullanımı ile veya havada spreylemeyle etrafa dağıldığı belirtilmiştir. Propoxur maruziyeti, mikrozomal enzim aktivitesinde artışa, idrar torbasında hiperplaziye, karaciğer toksisitesine, mutasyona ve kanser oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir (Seth ve diğerleri, 2000). Yapılan bir çalışmada propoxura maruz bırakılan ratların serumlarında malondialdehit düzeyi belirgin şekilde yükseldiği, eritrositlerdeki antioksidan enzimlerin SOD, CAT ve GPx'in aktivitesinde ise artış meydana geldiği ifade edilmiştir (Seth ve diğerleri, 2001).

Karbamatlı insektisit propoxurun ratlara uygulanması ile oksidatif stres meydana geldiği, immün sistemi baskılayıp, antikor seviyesini düşürdüğü antioksidan enzimler CAT, SOD ve GPx aktivitelerinde azalmalara yol açtığı, ayrıca lipid peroksidasyonu ürünü olan MDA düzeyinde artış meydana getirdiği bildirilmiştir (Suke ve diğerleri, 2006).

Carbofuranın memeliler için yüksek toksisite içerdiği ve hedef organlarının beyin, karaciğer, iskelet kasları ve kalp olduğu belirtilmiştir (Gupta, 1994a). Sitokrom P450s çeşitli fonksiyonlarından dolayı geniş bir monooksijenaz enzim grubudur. Onlar ilaç ve endojen molekülleri içeren lipofilik kimyasalları, hidrofilik bileşiklere ayrıştırmak ve değiştirmekle sorumludur (Ghosh ve diğerleri, 2000). Ratlara uygulanan carbofuranın, rat karaciğerinde toksisiteye neden olduğu, asetilkolinesteraz aktivitesini inhibe ettiği, antioksidan enzim aktivitesini arttırdığı, lipid peroksidasyonunun yükselmesine sebep verdiği ve sitokrom P450s aktivitesinde artışa neden olduğu gözlemlenmiştir (Kaur ve Sandhir, 2006).

Carbofuran maruziyetinin nörotransmitter konsantrasyonunu değiştirdiği gösterilmiştir (Gupta ve diğerleri, 1991). Carbofuran için hedef organlar arasında karaciğer, beyin, iskelet kasları ve kalp olduğu belirtilmiştir (Gupta ve diğerleri, 1994b). Lipofilik doğası gereği kronik maruziyetinde membran yapısı ve fonksiyonlarında bozukluğa yol açar (Kamboj ve diğerleri, 2006b). Yapılan bir çalışmada ratlara uygulanan carbofuranın rat beyinde toksisiteye yol açtığı lipid peroksidasyonunu arttırdığı, antioksidan enzimler SOD ve CAT'ın aktiviteleri ile total protein seviyesinde azalma meydana getirdiği ifade edilmiştir (Rai ve Sharma, 2007).

Nil Tilapyası (*Oreochromis niloticus*) üzerine uygulanan karbarilin balık karaciğerinde oksidatif strese neden olduğu, antioksidan enzimler SOD, CAT ve GSH aktivitelerinde artış meydana getirdiği tespit edilmiştir. Histopatolojik incelemeler sonucunda ise hepatosit hücrelerinde nekrotik çekirdeklere rastlandığı belirtilmiştir (Matos ve diğerleri, 2007).

Ratlara uygulanan carbofuranın rat beyinde oksidatif stresi arttırarak nörokimyasal ve nörodavranışsal değişikliklere yol açtığı belirtilmiştir (Kamboj ve diğerleri, 2006a).

Carbofuran uygulamasının yapıldığı başka bir çalışmada rat beyinde oksidatif stresin aşırı düzeyde arttığı, mitokondrial solunum zinciri fonksiyonlarını bozduğu bunun sonucu olarak da değişen sinir sistemi fonksiyonlarının, nöronal bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir (Kamboj ve diğerleri, 2008).

Hücre kültürü ile oluşturulmuş deney çalışmasında karbatmatlı bileşikler aldicarb ve propoksurun 24 saatlik maruziyeti ile hücrelerdeki GSH, GSSG ve GSH/GSSG antioksidan

düzeyleri incelenmiş olup, bu pestisitlerin önemli oranda antioksidan enzim miktarlarını azalttığı belirtilmiştir (Maran ve diğerleri, 2009).

Arı poleni yüksek düzeyde protein, amino asit, lipid ve vitamin içerir. Bu bileşenler bal arılarının hem yaşamını devam ettirmede, hem de aktivitelerini sürdürmede önem arz etmektedir. Polenler zengin flavonoid ve fenolik bileşikler olmalarının yanı sıra serbest radikalleri temizleyen antioksidan özellikleri vardır (Sahinler, 2000; Campos ve diğerleri, 2003). Ratlara uygulanan karbarilin toksik etki yaptığı, plazma, karaciğer, böbrek ve kalpte MDA seviyesini arttırdığı, eritrositlerde, karaciğer, böbrek ve kalpte antioksidan enzimler CAT, SOD ve Gpx düzeyini azalttığı, serumda total protein seviyesini düşürüp, AST, ALT, kreatin, bilirubin ve ürik asit değerlerini yükselttiği ifade edilmiştir. Koruyucu olarak arı poleni özütü verildiğinde gözlemlenen parametrelerde iyileşme olduğu belirtilmiştir (Eraslan ve diğerleri, 2009a).

Propoxur kolinesteraz enzimini inhibe ederek toksik bir etki gösterir bu özelliğinden dolayı hamam böcekleri, sineklere ve pirelere karşı sıklıkla kullanılmaktadır (Shukla ve diğerleri, 1998). Propoxur insanlara ve evcil hayvanlara ılımlı toksik etki yaparken, kuşlara, balıklara ve bal arılarına yüksek toksik etki gösterir (Kidd ve James, 1991). Yapılan bir çalışmada ratlara uygulanan propoxur plazmadaki MDA seviyesini belirgin bir derecede arttırmıştır. Eritrositlerde karaciğerde, beyinde ve kalpde, antioksidan enzimler olan SOD, CAT ve GPx değerlerini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca total protein ve albumin değerlerinin düştüğü, kolesterol, glukoz, kreatin, potasyum ve bilirubin değerlerinin arttığı bildirilmiştir. Çalışmada zengin miktarda protein, mineral ve vitamin içerdiği bilinen antioksidan özellikteki bal arısı poleni özütü verildiğinde gözlemlenen parametrelerde iyileşme olduğu ifade edilmiştir (Eraslan ve diğerleri, 2009b).

Karbamatlı insektisitler, aldicarb ve propoxur Çin hamsterinin ovaryumlarına uygulanmış ve ovaryum membranında lipid peroksidasyonuna neden olduğu, malondialdehit (MDA) seviyesinde artış gözlemlendiği ve antioksidanlardan glutatyonun seviyesinde azalışa neden olduğu ifade edilmiştir (Maran ve diğerleri, 2010).

Karbamatlı pestisit methiocarbın evlerde, bahçelerde ve tarım alanlarında sıklıkla kullanıldığı ifade edilmiştir (Ozden ve Alpertunga, 2010). Rat dokuları üzerindeki pestisit etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ratlara uygulanan methiocarb, karaciğer, böbrek, beyin

ve testis dokularında oksidatif strese neden olarak lipid peroksidasyonunu arttırdığı, antioksidan enzim olan GSH düzeyini önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir (Ozden ve Alpertunga, 2010).

Rat beyni üzerine yapılan bir çalışmada carbofuranın uygulanması sonucu ratlarda asetilkolinesteraz enziminin inhibe olduğu, oksidatif stres meydana geldiği, MDA seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir. Antioksidan enzimler CAT ve SOD'un aktivitesinde artış olduğu gözlemlenirken, çalışmada antioksidan özellikleri olan *Cynodon dactylon* bitki özütü uygulandığında oluşan toksisitede azalma meydana geldiği ifade edilmiştir (Rai ve diğerleri, 2011).

İnsan eritrositlerinden elde edilen kültürle yapılan çalışmada, carbofuran maruziyetine bırakılan eritrositlerde lipid peroksidasyon ürünü olan MDA seviyesinin arttığı, GSH düzeyinin düştüğü, Na^+ , K^+ , ATPase aktivitesinin yavaşladığı, eritrositlerde hemolize neden olduğu bildirilmiştir (Sharma ve diğerleri, 2012a).

Carbofuranın rat böbrekleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, carbofuran üre ve kreatin düzeyini arttırdığı, asetilkolinesteraz aktivitesini önemli düzeyde inhibe ettiği, antioksidan enzim seviyesini düşürdüğü, lipid peroksidasyonunu arttırdığı belirtilmiştir (Kaur ve diğerleri, 2012).

Methomyl böcek ve örümceklerin kontrolü için yaygınca kullanılan karbamatlı bir insektisittir (WHO, 1996). Farelere uygulanan methomyl, fare böbreklerinde toksisiteye neden olduğu, antioksidan enzimler GSH, SOD ve CAT düzeylerinde azalma meydana getirdiği, lipid peroksidasyonu oluşturduğu ayrıca böbrek glomerüler kapillerin endotel hücre hattının aşırı şişmesine, konjesyona ve infiltrasyon oluşmasına yol açtığı ifade edilmiştir (El- Demerdash ve diğerleri, 2013).

Deniz yaşamı üzerine karbendizmin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada deniz midyesine (*Donax faba*) karbamatlı pestisit karbendizim uygulanmış ve midye solungaçlarında toksisiteye neden olduğu, lipid peroksidasyonunu arttırdığı, antioksidan enzimler olan, CAT, SOD ve GPx seviyesinde düşmeye neden olduğu ayrıca yapılan genotoksik testlerde DNA yapısına zarar verdiği bildirilmiştir (Janakidevi ve diğerleri, 2013).

Karbamatlı pestisitlerin bir çeşidi olan, aktif içeriğinde ditiyokarbamat içeren tattoo fungusit Japon balığına uygulanmış ve bu balıktaki karaciğer, böbrek ve beyin dokusundaki oksidatif stres durumu incelenmiştir. Çalışma sonucunda Japon balığındaki karaciğer, böbrek ve beyin dokusundaki lipid peroksidasyonunun seviyesinde artış olduğu, antioksidan enzimlerin (SOD, CAT, GPx,) seviyesinde ise azalma olduğu gözlemlenmiştir (Atamaniuk ve diğerleri, 2013).

Karbamatlı pestisit mancozebin araştırmalarda karsinojenik ve teratojenik olduğu gösterilmiş olup (Calviello ve diğerleri, 2006), insanlara maruziyeti genelde deri ve solunum yoluyla olmaktadır (Aprea ve diğerleri, 1998). İnsan eritrosit hücreleri üzerine uygulanan mancozebin eritrosit hücrelerindeki GPx, CAT ve SOD değerlerini düşürdüğü, LPO seviyesini arttırdığı, eritrositleri lizise uğrattığı ve sayılarını azalttığı bildirilmiştir (Balaji ve diğerleri, 2014).

Karbendizmin mikrotübülleri bozduğu ve mitozu inhibe ettiği ifade edilmiştir (Burland ve Gull, 1984). Tavşanlara uygulanan karbendizmin lipid peroksidasyonuna neden olduğu ve antioksidan enzim seviyesini düşürdüğü gözlemlenmiştir (Daundkar ve Rampal, 2014).

Methomyl karbamatlı pestisitler ailesine ait bir insektisittir ve endokrin bozukluğuna etki eder (WHO, 1996). Nil tilapyasına (*Oreochromis niloticus*) uygulanan metomil balık karaciğerinde antioksidan enzim aktivitesinde artışa neden olduğu ve oksidatif stres oluşturduğu bildirilmiştir (Meng ve diğerleri, 2014).

Carbofuranın aşırı uygulanmasının hedef organizmaların dışına yayıldığı ve onun varlığının maternal plazmada, göbek bağında ve yeni doğan bebeklerde belirlendiği ayrıca carbofuranın lipofilik doğası gereği, hayvan sistemlerinde yağ dokusunda biriktiği ve farklı organlar içinde toksik etki yarattığı vurgulanmıştır (Jaiswal ve diğerleri, 2013b). Rat beynine uygulanan carbofuranın MDA seviyesini arttırdığı, GSH, SOD ve CAT seviyelerini düşürdüğü ve rat beynindeki Na^+ , K^+ -ATPase aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (Jaiswal ve diğerleri, 2014).

Karbamatlı insektisitler sınıfından olan karbaril, toprak salyangozuna (*Cantareus apertus*) uygulanmış ve karbarilin oluşturduğu toksisiteden dolayı, lipid peroksidasyonunun arttığı, antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon

peroksidaz (GPx) aktivitelerinde artışlar gözlemlendiği, asetilkolinesteraz aktivitesinde ise azalma olduğu bildirilmiştir (Leomanni ve diğerleri, 2015).

Carbofuranın ratlara uygulanması ile rat karaciğerinde aspartat aminotransferazın (AST) ve alanin aminotransferazın (ALT) değerlerinde azalmaya neden olduğu, total kolestrol düzeyinde artış meydana getirdiği, malondialdehit (MDA) seviyesini yükselttiği, koruyucu olarak limon (*Citrus limon*) ekstratı verildiğinde ise oluşan toksisitede azalma olduğu vurgulanmıştır (Jaiswal ve diğerleri, 2015).

Farelerin akciğerleri üzerine üretan içeren karbamatlı insektisit uygulanmış ve çalışma sonunda fare akciğerlerinde, atipik yuvarlıkta ve oval şekilde epitel hücreler, eozinofilik sitoplazma, hiperkromatik nükleus ve DNA kırıklıkları gözlemlenmiştir. Antioksidan kapasite (süperoksit dismutaz ve katalaz) oranları düşmüş, lipid peroksidaz düzeyleri yükselerek oksidatif zararlara yol açmıştır. Çalışmada koruyucu madde olarak Caryocaraceae familyasına ait Brezilya savanlarında yetişen antioksidan özellikleri güçlü yerel bir meyve *Caryocar brasiliense camb* özütü uygulanmış üretanın yapmış olduğu toksisiteyi azalttığı belirtilmiştir (Colombo ve diğerleri, 2015).

Rat beynine uygulanan carbofuranın, oksidatif strese neden olduğu, lipid peroksidasyonu son ürünü olan MDA seviyesini yükselttiği, antioksidan enzimler olan GSH, CAT ve SOD düzeylerinde azalma meydana getirdiği ifade edilmiştir (Jaiswal ve diğerleri, 2016).

Hücre kültüründe insan epitel hücresi (CaCo-2) kullanılarak yapılan çalışmada hücrelerin etil karbamata maruz bırakılmasıyla sitotoksosite oluştuğu, hücre canlılığında azalma gözlemlendiği, mitokondri fonksiyonlarında bozulmalar olup, membranında çökmeler meydana geldiği ve lipid peroksidasyonunda artış olduğu belirtilmiştir. Etil karbamatın bu etkilerine karşı antioksidan özelliğiyle bilinen böğürtlen özütünün hücrelere uygulanması ile sitotoksositeyi ve lipid peroksidasyonu azalttığı hücrelerde belirgin bir iyileşme olduğu ifade edilmiştir (Chen ve diğerleri, 2016a).

Laktat dehidrogenaz (LDH) ATP metabolizmasında pürivik asitin fazlasını laktik asite çevirmede aktif rol oynar. Pestisit etkisi altında, ATP üretiminde meydana gelen düzensizlik, pürivik asit/laktik asit konsantrasyonunda önemli değişikliklere neden olabilir (Griffaton ve diğerleri, 1978). Ratlara uygulanan carbofuranın, karaciğer ve beyinde toksik etki yaptığı,

LDH düzeyinin karaciğerde azaldığı, beyin dokusunda arttığı gözlemlenmiş olup ayrıca total protein düzeyinin serumda, karaciğerde ve beyin dokusunda azalma gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmada antioksidan olarak, oksidatif DNA zararlarına karşı koruyucu özelliği ve tümör başlangıcını baskıladığı raporlarda gösterilmiş olan kurkumin verildiğinde oluşan parametrelerde iyileşmeler olduğu ifade edilmiştir (Jaiswal ve diğerleri, 2018).

Organizmaların ksenobiyotiklere maruziyeti sonucu genellikle toksik etki meydana gelir. Bu ksenobiyotikler canlıdaki tüm yapılar üzerinde olumsuz etkiler oluştursa da çoğu kimyasalın oluşturduğu toksik etki bazı organlarda daha etkilidir. İşte bu organlara hedef organlar denir. Böbrek de bu hedef organlardan biri olup ksenobiyotiklerin ana bileşimini ara ürünlere dönüştürürler. Bu ara ürünler daha az toksik olabildiği gibi ana üründen daha da kuvvetli toksik etki yaratabilirler. Oluşan metabolitler canlı bünyesindeki makromoleküllere, membranlara ya da diğer işlevsel yapılara bağlanarak oksidatif hasar meydana getirirler (Pfaller ve Gstraunthaler, 1998).

Böbrekler vücuttaki su, elektrolitler ve gerekli olan metabolitleri tutup, metabolizma ürünü artıkları uzaklaştırırlar. Ekstraselüler sıvının içeriğinin düzenlenmesinde, vücut sıvılarının asit-baz dengesinin sağlanmasında görev alırlar. Böbrekler yüksek düzeyde vasküler organ olup, kardiyak çıktının %25'ini alırlar. Böbrek glomerulusundan çıkan filtrat böbrek kanallarındaki geri emilim aracılığıyla ve salgılama yoluyla idrarı üretir (Baykal, 2014).

Böbrekler aynı zamanda endokrin organ görevi görürler. Kan oksijen düzeyi azaldığı zaman kemik iliği üzerine etki ederek eritrosit oluşumunu sağlayan eritropoetin hormonunu salgırlar. Yine kan basıncından sorumlu olan renin enzimini üreterek anjiyotensinojenini, anjiyotensin I'e dönüştürür ve kan hacmini kontrol altında tutarlar (Baykal, 2014).

Böbrekdeki en küçük birim nefronlardır. Nefronlar canlıdaki dolaşım yoluyla böbreğe gelen kanın tübüllerden geçip ihtiyaç duyulmayan kısmının atılımını sağlar, yeniden absorbe edilen maddeleri dolaşıma verir ayrıca oksijen ve metabolik ürünleri nefrona dağıtır (Vural, 2005). Nefron renal korpüskülünden ve tübül sisteminden oluşur. Renal korpüskül glomerülüs denen kapiller ağ ve onu çevreleyen çift tabakalı epitel Bowman kapsülünden oluşur. Glomerülüsden geçen kan filtrasyona uğramış olur ve ultrafiltrat oluşur. Daha sonra tübül sistemleri denen kısma gelen filtrat ilk olarak proksimal tübüle geçer, burada absorbe edilecek maddeler emilir geri kalan filtrat henle kulpuna oradan da distal tübüle geçer ve son

olarak toplama kanalına boşalır (Baykal, 2014). Kapiller ağdan geçen kanın süzülüp tübüllere gelmesi, absorbe edilecek olan maddelerin emilip atılacak olanın toplama kanalına geçmesi nefronların yüksek fonksiyonları sayesinde olur. Nefronların bu önemli fonksiyonlarının yapılan çalışmalarda nefrotoksinlerin etkisinden dolayı hasar gördükleri veya işlevlerini yitirdikleri ifade edilmiştir (Vural, 2005).

Nefrotoksisitede önemli olan toksik maddeye maruziyet düzeyi ve süresi ile o maddenin toksikodinamiği ve toksikokinetiğidir (Elseviers ve DeBroe, 1999; Lamieire ve diğerleri, 2005). Yine hücrelerin metabolik süreçlerinde ortaya çıkan hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi serbest radikallerden de nefrotoksinler meydana gelip böbrek hasarları olduğu belirtilmiştir (Parlakpınar ve diğerleri, 2012).

Kırmızı kan hücrelerinin üretimine katılıp, kalsiyum dengesinde ve karbonhidrat metabolizmasında görev alan böbreklerin dolaşımdan gelen yüksek hacimli kan akışından ve filtre edilmiş çok miktardaki toksinlerin tübüllerde konsantre edilmesinden dolayı ksenobiyotiklere yüksek hassasiyeti vardır. Böbrekler toksik maruziyete kalmaya devam ederse eğer ihtiyaç duyulan hormon sentezinin azalmasına, vücuttaki sıvı ve elektrolit dengesinin bozulmasına ve vücuttaki artıkların uzaklaşmayıp birikmesine neden olarak sistemik toksisite meydana getirirler (Finn, 1977).

Böbrek proksimal tübülünün epitel hücreleri sahip oldukları taşıma sistemlerinden dolayı toksik kimyasallara en hassas yerdir (McFarlane ve diğerleri, 1989). Filtre edilen zararlı bileşiklere ilk maruz kalan yer proksimal tübüllerdir (Madden ve Fowler, 2000).

Kimyasalların dolaşım yoluyla böbreklere gelip burada biyotransformasyon yoluyla oluşturdukları metabolitler hücre hasarına ya da ölümüne yol açabilirler. Toksik maddenin yapısına ve etkisine göre oluşan hasar reversibl veya irreversibl olabilir (Vural, 2005).

Tübül yapılarındaki hücrelerin ksenobiyotiklerin oluşturduğu oksidatif zararlara karşı kendilerini yenileme yeteneği hızlıdır. Medulla ve glomerül yapılarında yenileme olayı çok yavaştır. Böbreğin medulla ve glomerül kısımlarında meydana gelen vakalarda veya tekrarlayan maruziyetlerde kronik böbrek hastalıkları çok sık görülür (Pfaller ve Gstraunthaler, 1998).

Organoklorlu pestisit cypermethrin sıçan böbreğindeki glomerulus ve tübüllerde dilatasyona, kapiller damarın sayısında artışa, endotel hücre dejenerasyonuna ve distal tübül hücrelerinde mikrovillüs kaybına sebep olduğu belirtilmiştir (Karabay Yavaşoğlu ve diğerleri, 2000).

Carbofuranın balıklarda akut etkiye sahip olup yüksek ölüm oranlarına yol açtığı gözlemlenmiştir. Yürüyen kedi balığı (*Clarias batrachus*) üzerine uygulanan carbofuranın bu balık türünde toksik etki meydana getirdiği, böbrek dokusunda total lipid ile serbest yağ asiti sayısında artışa neden olduğu ifade edilmiştir (Begum ve Vijayaraghavan, 2001).

Pest kontrolünde sıklıkla kullanılan propoxurun ratlara uygulandığı bir çalışmada, nefrotoksisiteye neden olduğu, böbrek ağırlıklarında azalma meydana getirdiği ve immün yanıtı düşürdüğü gözlemlenmiştir (Institoris, 2001).

Diazinonun balıklara uygulanması sonucu böbrek dokularında toksisite meydana geldiği, histopatolojik incelemelerde nekroz, tübüler dejenerasyon, piknotik çekirdek ve hücre infiltrasyonu olduğu gözlemlenmiştir (Rahman ve diğerleri, 2002).

Antimitotik etkili ve mikrotübül yapılarını bozucu etkiye sahip bir pestisit olan benomyl, ratlara uygulanmış ve böbrek dokusunda toksisiteye neden olduğu, lökosit ile kırmızı kan hücre sayısında azalma meydana getirdiği gösterilmiştir (Balkan ve Aktaş, 2005).

Fenitrothion memeli dokularında hızlıca absorbe olup yine hızlıca eliminasyona uğrayan organofosfatlı kimyasallardan biridir. Wistar ratlara uygulanan bu bileşiğin rat böbreğinde toksikolojik etki yaptığı gözlemlenmiştir. Histopatolojik incelemelerde, renal tübüllerde hücre dejenerasyonu, korteks ve medulla bölgesinde ise hemoraji, tübüler dilatasyon ve konjesyon meydana geldiği gösterilmiştir (Afshar ve diğerleri, 2008).

Ratlara uygulanan carbofuranın böbrek dokusunda toksisiteye neden olduğu, böbrek ağırlığında ve asetilkolinesteraz aktivitesinde azalmaya yol açtığı, lökosit sayısında ise kontrol grubuna göre ciddi bir düşüş oluşturduğu belirtilmiştir. Histopatolojik incelemede ise tübüllerde dejenerasyon ve dilatasyon ayrıca ödem meydana geldiği bildirilmiştir (Brkic ve diğerleri, 2008).

Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada organoklorlu pestisitler malathion ve endosülfanın uygulandığı hayvanların böbreklerinde patolojik yapılar meydana geldiği, glomeruluslarda ve tübüllerde dejenerasyonlar olduğu ayrıca hücre infiltrasyonu gözlemlendiği ifade edilmiştir (Kayhan ve diğerleri, 2009).

Böbrek dokusu üzerine yapılan bir çalışmada organokloridli pestisit uygulanan kişilerde oksidatif stres meydana geldiği ve lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA seviyesinde artışa yol açtığı ifade edilmiştir (Siddharth ve diğerleri, 2012).

Biyokimyasal parametrelerin doğru teşhis koymada, riski değerlendirmede ve tedavinin doğru alınmasında önemli rol oynadığı belirtilmiştir. Renal fonksiyon parametreleri olarak üre, kreatin ve ürik asitin rutin analizler için kullanıldığı ifade edilmiştir (Ramachandran, 2006).

Üre, amino asit ve protein katabolizmasının azotlu son ürünüdür. Karaciğer dokusu tarafından üretilen üre hücre içi ve hücre dışı sıvı boyunca dolaşımını yapar (Corbett, 2008). Üre idrardaki azot içeriğinin yaklaşık %90'nını oluşturur. Molekül yapısında bulunan azotlardan bir tanesini serbest amanyoktan diğerini aspartattan alırken, oksijenleri ise karbondioksitten (CO_2) temin eder. Üre sentezinin bir kısmı mitokondride bir kısmı ise sitozolde meydana gelir (Ulukaya, 2007). Üre böbreklerde kandan glomeruluslar aracılığıyla süzülür ve kısmen su ile beraber yeniden absorbe olur (Corbett, 2008).

Böbrek fonksiyonunu değerlendirmede en sık kullanılan klinik endeksler serumdaki üre konsantrasyonuna bağlıdır. Kandaki artmış azot-kreatin oranının böbrekler üzerindeki durumunu anlamada ve akut böbrek bozukluğunun teşhisini ayırt etmede bu indeksden yararlanılır (Mitchell ve Kline, 2006). Kandaki üre seviyesindeki artışın sebepleri arasında, böbrek hastalığı, böbrek taşları tarafından üriner yolların tıkanması, konjestif kalp bozukluğu, dehidrasyon, ateş, şok ve sindirim yolundaki kanamalar sayılabilir. Ayrıca yüksek kan üre düzeyi hamilelik döneminde veya proteince zengin besinlerle beslenildiği zamanlarda da meydana gelebilir. Kan üre seviyesi sağlıklı yetişkin bir insanda 100 mg/dl'den daha fazla ise ciddi böbrek hasarını işaret eder. Düşük düzeyleri ise travmada, kötü beslenmede ve anabolik steroid kullanımında görüldüğü belirtilmiştir (Pagana, 1998).

Kreatinin kastaki kreatin fosfatın parçalanma ürünü olup, çoğunlukla kasın kütlesine bağlı olarak vücutta sabit bir oranda üretilen yüksek enerjili bir bileşiktir (Zuo ve diğerleri, 2008). Karaciğerde sentezlenen kreatinin arjinin ve glisinden meydana gelmekte olup yıkımı ise spontan olarak yavaş yavaş ama sabit bir düzeyde gerçekleştiği gösterilmiştir (Ulukaya, 2007).

Kreatinin böbrek fonksiyonunun belirteci olarak sıklıkla kullanılır. Normal kreatinin aralığı erkeklerde dakikada 110-150 ml, kadınlarda ise dakikada 100-130 ml'dir (Corbett, 2008). Renal hastalıkların gelişiminin izlenmesinde kullanılan serum kreatinin düzeyi normal aralığın üst sınırından daha yüksek olduğu zaman genellikle böbrek hasarı veya böbrek yetmezliği olabileceğinden şüphelenilir. Kreatinin değeri yükseldiğinde anemi, kas distrofi felci, lösemi ve hipertiroid gibi hastalıklar meydana gelirken, düşüklüğünde ise glomerülonefrit, konjestif kalp yetmezliği, tübüler nekroz, şok ve dehidrasyon gibi durumların ortaya çıktığı belirtilmiştir. Kronik böbrek hastalıklarının genelinde ve üremide, glomerulus ile proksimal ve distal tübüllerin her iki kısmında kreatinin atılımında azalma meydana geldiği ifade edilmiştir (Edmund ve David, 2006).

Kreatinin üretimi sadece basit bir kas kütlesi ürünü olmayıp aynı zamanda sağlık durumundan, beslenmeden, aktiviteden, kas kompozisyonundan ve kas fonksiyonundan etkilenebildiğinden dolayı kreatinin üretim değerlerinin değişebileceği belirtilmiştir (Banfi ve Del, 2006).

Ürik asit, pürin nükleotitleri adenin ile guanin katabolizmasının son ürünüdür. Endojen ve ekzojen kaynaklı olmak üzere ikiye ayrılır. Karaciğer, böbrek ve kas endojen kaynakları, hayvansal gıdalar ise ekzojen kaynağı oluşturur (Maiuolo ve diğerleri, 2016, Chaudhary ve diğerleri, 2013). Ürik asit canlı vücudu için normal değerler arasında antioksidan özelliğe sahip olmakla beraber diğer bir özelliği de büyüme faktörlerinin salgılanmasını arttırmasıdır. Yapılan araştırmalarda oksidatif strese karşı canlıyı koruduğu ifade edilmiştir. Ürik asit normalden daha yüksek olduğu zaman kristalize olup birikme özelliğine sahip olduğu gösterilmiştir. Böbrek ve eklem gibi dokularda çökeltme yapması ile gut hastalığına neden olduğu gözlemlenirken yine aynı zamanda metabolik bozukluklara, diyabete ve kalp hastalıklarına yol açtığı gösterilmiştir (Maiuolo ve diğerleri, 2016).

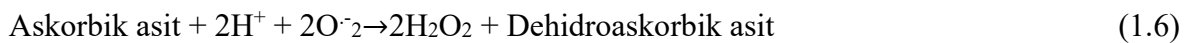
Ürik asitin atılımının büyük bölümü böbreklerden, geri kalanı ise gastrointestinal sistem ile meydana geldiği ayrıca böbrek hastalıklarında veya bozukluklarında ürik asitin düzeyinde genellikle yükselme olduğu ifade edilmiştir (Maiuolo ve diğerleri, 2016).

Organofosfatlı bileşik fenthion ile yapılan bir çalışmada ratlara uygulanan bu kimyasalın böbrek dokusunda biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikler meydana getirdiği gözlemlenmiştir. Asetilkoliesterazı inhibe ettiği, kreatinin, ürik asit ve üreyi yükselttiği gözlemlenirken, histopatolojik olarak tübüler dilatasyona, atrofiye ve hücre infiltrasyonuna neden olduğu belirtilmiştir (Kerem ve diğerleri, 2007).

Diazinon asetilkolinesterazı inhibe eden organofosfatlı bileşiklerden biridir. Sinek, bit ve böcek kontrolünde sıklıkla kullanılmaktadır (Pena-Llopis, 2005). Diazinonun immün sistemi, hematolojik ve biyokimyasal sistemi etkilediği gösterilmiştir (Neishabouri, 2004). Ratlar üzerine uygulanan diazinonun antioksidan enzim sistemini zayıflattığı, lipid peroksidasyonu ile kreatinin, üre ve ürik asit düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (El-Demerdash ve Nasr, 2014).

Vitami C (Askorbik asit) moleküler oksijen, nitrat, sitokrom a ve c gibi bileşiklerin indirgenmesine neden olan ve sulu ortamlarda serbest radikallerle reaksiyona girebilme yeteneğinde olan suda eriyen bir vitamindir. Plazmada oksidan radikallere karşı ilk savunma hattını oluşturur. Kollojen sentezinde, tirozin yıkımında, epinefrin sentezinde ve diğer hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici ajan olarak rol alır (Cherubini ve diğerleri, 2005; Chao ve diğerleri, 2002; Van Haaften ve diğerleri, 2001).

Güçlü indirgeyici özelliğinden dolayı hem süperoksit radikalleri hem de hidroksil radikalleri ile reaksiyona girerek bu radikalleri yok eder ve bir ara ürün olan metaboliti dehidroaskorbik asiti (DHA), Eş. 1.6'da olduğu gibi semidehidroaskorbat yoluyla oluşturur (Sinclair ve diğerleri, 1990).



Vitamin C'nin diğer özelliği antioksidan etkisinin yanında oksitan etki de göstermesidir. Fe^{+3} 'ü, Fe^{+2} 'ye indirgeyen $\text{O}_2^{\cdot-}$ 'dışındaki tek hücresel ajandır. Bu özelliğinden dolayı C

vitamini serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalistidir (Cameron ve diğerleri, 1979, Akkuş, 1995).

Vitamin C'nin fagositoz için önemli olduğu, oksidatif patlama sırasında nötrofillerin vitamin C'yi aldığı ve vitamin C'nin konsantrasyonunu azalttığı ifade edilmiştir (Hinds ve diğerleri, 1984).

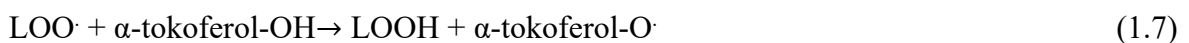
Askorbik asit düzeyinin düşüklüğü kronik inflamatuvar hastalıklarında ve lipit peroksitasyonunun arttığı durumlarda önemli rol oynar. Kronik inflamasyonlarda vitamin katabolizmasının arttığı belirtilmiştir (Halliwell ve Gutteridge, 1989).

Vitamin E tokoferol yapısında olup ilk olarak Evans tarafından 1938 yılında bulunmuştur. Safra tuzları ile yağlarda, vitamin E'nin absorpsiyonunun daha hızlı ve daha kolay olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Hemen hemen tüm hücre ve hücrealtı membranlarda ayrıca lipoproteinlerde bulunduğu gösterilmiştir. Vitamin E'nin α , β , γ ve δ olarak adlandırılan dört tokoferol çeşidi vardır. Antioksidan etkisi en güçlü olan α tokoferoldür (Chao ve diğerleri, 2002; Singh ve Jialal, 2004; Akkuş, 1995; Vinson ve diğerleri, 1994).

α -Tokoferol (vitamin E) dokularda değişik konsantrasyonlarda bulunmakla beraber en çok hücrenin mitokondrisinde bulunur. Miyokard membranlarındaki miktarı da bir hayli fazla olduğu belirtilmiştir. Bitkisel yağlar ve tohumlar vitamin E açısından zengindir (Balcıoğlu, 1993).

Vitamin E yağ dokusunda depolanır. Antioksidan aktiviteleri çok yüksek olan α -Tokoferoller hücre membranındaki doymamış yağ asitlerini serbest radikallerden koruyarak ilk savunma basamağını oluşturur (Akkuş, 1995; Balcıoğlu, 1993). GSH-Px ile vitamin E'nin birbirilerini tamamlayıcı bir etki gösterdikleri ifade edilmiştir. GSH-Px oluşmuş peroksitleri temizlerken, vitamin E de bu peroksitlerin oluşumunu engeller (Vinson ve diğerleri, 1994).

Vitamin E, Eş. 1.7'de olduğu gibi lipid peroksit radikallerini ($\text{LOO}\cdot$) yıkarak lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırdığından zincir kırıcı bir antioksidan olduğu belirtilmiştir (Akkuş, 1995).



Serbest radikallerin kanserin başlamasında rol aldığı ve vitamini E'nin de antikanserojen etki gösterip kanserin gelişmesini ve yayılmasını önlediği bildirilmiştir (Packer, 1984).

Erkek ratlara uygulanan dimetil karbamatin karaciğer ve böbreklerde lipid peroksidasyonuna neden olduğu, total lipid ve total kolestrol seviyesini arttırdığı, total proteini, kırmızı kan hücrelerini ve hemoglobin düzeyini azalttığı gözlemlenirken, koruyucu olarak vitamin E uygulamasının ise oluşan toksisitede azalma meydana getirdiği bildirilmiştir (Zaahkoug ve diğerleri, 2000).

Ratlarda kemik iliği üzerine üzerine uygulanan aldıcarbın toksisite meydana getirdiği ve kromozom aberasyonlarına yol açtığı ifade edilmiştir. Bu çalışmada antioksidan olarak verilen vitamin C'nin oluşan toksisiteyi azalttığı gözlemlenmiştir (Hamam ve Foda, 2004).

Mancozeb uygulanan ratların fibroblastlarında ve periferik kan hücrelerinin nükleuslarında DNA kırıklıkları meydana geldiği, reaktif oksijen türlerinde artışa neden olduğu, doza bağlı artış ile hücreleri apoptoza sürüklediği, nekrotik hücreler gözlemlendiği, protein ekspresyonunda değişiklikler olduğu tespit edilmiştir. Koruyucu olarak alfa tokoferol verildiğinde ise mancozebin oluşturmuş olduğu toksik etkinin azalmış olduğu belirtilmiştir (Calviello ve diğerleri, 2006).

Ratlar üzerine uygulanan karbamat türevli pestisit rat testislerinde histopatolojik sonuçlara yol açtığı, seminifer tübüllerinin büyüklüğünde azalmaya, multi nükleuslu dev hücrelere, dokular arası alanda genişlemeye ve Leyding hücrelerinde dağılmaya ayrıca hipertrofiye neden olduğu gözlemlenmiştir. Koruyucu olarak vitamin E verildiğinde ise oluşan toksisitede azalma olduğu belirtilmiştir (Rajeswary ve diğerleri, 2007).

Nörotoksik bir pestisit olan propoxurun ratlar üzerine uygulandığı bir çalışmada beyin dokusunda toksisite oluşturduğu, ratların bilişsel davranışları yaparken kontrol grubuna göre yavaş hareket ettiği, biyokimyasal incelemelerde ise, lipid peroksidasyonunda artışa, protein tiyollerinde ise azalmaya neden olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada koruyucu olarak verilen vitamin C'nin propoxur uygulamasıyla oluşan toksisiteyi azalttığı bildirilmiştir (Gupta ve diğerleri, 2009).

Vitamin E desteğinin karaciğer ve dalakta lipid peroksidasyonunu temizlediği ve daha az zararlı yapılara dönüştürdüğü (Bjorneboe ve diğerleri, 1990) yine lipid peroksidasyonunu indükleyen kanserojenler ile ksenobiyotiklerin vitamin E tarafından inhibe edildiği ifade edilmiştir. (Brien, 1988). Ratlar üzerindeki methomyl uygulamasının lipid peroksidasyonunu yükselttiği, antioksidan enzimler CAT ve GPx aktivitesini yavaşlattığı, lökosit sayısını azaltıp, morfolojik yapısında değişiklik meydana getirdiği belirtilmiştir. Vitamin E desteğinin gözlemlenen değerlerde iyileşmeye yol açtığı vurgulanmıştır (Garg ve diğerleri, 2008).

Albino ratlara verilen methiocarbın rat karaciğer ve böbreklerinde toksisiteye neden olduğu, antioksidan değerlerde azalmaya, lipid peroksidasyonunda yükselmeye sebep olduğu bildirilmiştir. Histolojik incelemelerde karaciğer dokusunda sinüzoidal genişlemeler ve bazı damarların etrafında kollajen birikimleri meydana geldiği; böbreklerde ise tübüler kanallar ile dokular arası alanda farklılıklar gözlemlendiği, sitoplazmik çöküntüler, nükleusda döküntüler, proksimal tübülde genişlemeler ve nekrotik alanlar tespit edildiği belirtilmiştir. Çalışmada vitamin E koruyucu olarak uygulandığında ise gözlemlenen parametrelerde iyileşmeler olduğu gösterilmiştir (Ozden ve diğerleri, 2009).

Karbamatlı pestisit methiocarbın ratlar için yüksek toksisite içerdiği ifade edilmiştir (Ozden ve diğerleri, 2012). Pestisitler ile ilgili yapılan bir çalışmada ratlara uygulanan methiocarbın, rat karaciğerinde ve böbreklerinde toksisiteye neden olduğu, lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) seviyesinde yükselme meydana getirdiği, antioksidan enzimler CAT, SOD ve GPx'in aktivitelerinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Işık mikroskopundaki histolojik incelemelerde ise patomorfolojik değişimler tespit edildiği, karaciğerde hiperemi, sinüzoidal genişleme, vakuolizasyon ve damar etrafında kollajen fiber birikimi meydana geldiği, böbreklerde ise Bowman kapsülünün iç ve dış yapısı arasında genişleme, fırçamsı kenarda kısılma, stoplazmik çöküntü ve proksimal tübülün genişleyen lümeninde çekirdek döküntüleri olduğu gözlenmiştir. Koruyucu olarak vitamin E uygulandığında ise bu histopatolojik ve biyokimyasal parametrelerde düzelmelerin meydana geldiği ifade edilmiştir (Ozden ve diğerleri, 2012).

İn vitro ortamda insan lökositleri üzerine uygulanan carbofuranın, genotoksik etkiye neden olup, lenfosit canlılığında ciddi azalmalara sebep olduğu, DNA yapısına zarar verip

kırılmalar oluşturduğu gözlemlenirken, koruyucu olarak vitamin C ve E verildiğinde oluşan toksisitede azalmalar meydana getirdiği ifade edilmiştir (Sharma ve Bechan Sharma, 2012b).

Rat kalbi üzerine uygulanan carbofuranın oksidatif strese neden olduğu, asetilkolinesterazı inhibe ettiği, lipid peroksidasyonunu arttırdığı, antioksidan enzimler GSH, SOD ve CAT aktivitelerini etkilediği ifade edilirken, koruyucu olarak vitamin C verildiğinde ise ortaya çıkan olumsuz bulgulara azalma olduğu bildirilmiştir (Jaiswal ve diğerleri, 2013a)

İnsan epitel hücre kültürü ile yapılan bir çalışmada etil karbamata maruz kalan kültürdeki hücrelerin canlılık oranlarının önemli derecede azaldığı, oksidatif stresin arttığı, ve antioksidan enzim sisteminde azalmalar meydana geldiği gözlemlenmiştir. Çalışmada antioksidan olarak serbest radikal temizleyicisi ahududu özütü verildiğinde ise etil karbamatin neden olduğu toksisiteyi büyük ölçüde yok ettiği gösterilmiştir (Chen ve diğerleri, 2016).

Etil karbamatin çeşitli hayvan çalışmalarında sitotoksisiteyi ve genotoksisiteyi indüklemeye potansiyeline sahip olduğu ayrıca kanser gelişimine yol açtığı ifade edilmiştir (Nettleship ve Henshaw, 1943). Karadut zengin flavonoid içeren, antioksidan, antiobezite ve anti inflamator etkiye sahip bir meyve olduğu belirtilmiştir (Peng ve diğerleri, 2011; Lim ve diğerleri, 2013; Bao ve diğerleri, 2016). İnsan karaciğer dokusundan elde edilen hücrelere etil karbamatin uygulandığı bir çalışmada etil karbamatin sitotoksiste meydana getirdiği gözlemlenmiştir. Yapılan incelemede hücre canlılığında azalma olduğu, mitokondri membranında çökmeler meydana geldiği belirtilmiştir. Ayrıca reaktif oksijen türlerinde ve lipid peroksidasyonunda artış, antioksidan enzim seviyesinde ise azalma gözlemlendiği bildirilmiştir. Çalışmada antioksidan olarak uygulanan karadut özütünün ise oluşan toksisiteyi azalttığı gösterilmiştir (Chen ve diğerleri, 2017).

Carbofuranın reaktif oksijen türlerinin aşırı üretiminden kaynaklı miyopatiye neden olduğu tespit edilmiştir (Bertsias ve diğerleri, 2004). Vitamin C suda çözülebilir bir antioksidandır ve carbofuran tarafından neden olan serbest radikal zararını azaltır (Rai ve diğerleri, 2009a). Rat karaciğerine uygulanan carbofuranın antioksidan enzimler süperoksit dismutaz ve katalazın seviyelerinde azalmaya sebep olduğu, vitamin C verildiğinde ise oluşan toksisitede azalma meydana geldiği bildirilmiştir (Jaiswal ve diğerleri, 2017).

Ratlar üzerine bendiocarbın uygulandığı bir çalışmada rat karaciğerinde histopatolojik değişiklikler ve antioksidan enzim aktivitesinde azalmalar meydana geldiği belirtilmiştir. Karaciğerde lipid peroksidasyonunda yükselmeler gözlemlendiği, antioksidan enzimlerin (SOD, CAT, GST ve GPx) aktivitelerinde azalmalar olduğu gösterilmiştir. Hepatosit hücre membranlarının zarar görmesinden dolayı, aspartat aminotransferazın (AST), alanin aminotransferazın (ALT) ve laktat dehidrogenazın (LDH) dolaşım içine sızıp, kandaki değerlerinin yükseldiği ifade edilmiştir. Ayrıca total protein düzeyinde azalma olduğu ve total kolesterolün seviyesinde artış meydana geldiği bildirilmiştir. Karaciğer dokusunda sinuzoidlerin genişlediği, vasküler konjesyon, hemoraji ve nekroz gibi patolojik sonuçlar gözlemlendiği belirtilmiştir. Koruyucu olarak vitamin C ve vitamin E verildiğinde ise biyokimyasal ve patolojik sonuçlarda iyileşmeler olduğu ifade edilmiştir (Apaydın ve diğerleri, 2017).

Oral yolla ratlara uygulanan bendiocarb dozunun, kan parametrelerinde değişikliklere yol açtığı, rat eritrosit ve lökositlerindeki antioksidan enzim aktivitelerini azalttığı, lipid peroksidasyonunun göstergesi malondialdehit seviyesini yükselttiği gözlemlenirken, koruyucu olarak vitamin C ve vitamin E verildiğinde ise bu hematolojik göstergelerde düzelmeler meydana geldiği gösterilmiştir (Apaydın ve diğerleri, 2018).

Bu tez çalışmasında karbamatlı pestisitlerden biri olan bendiocarbın rat böbrek dokusu üzerine olan etkisi ile antioksidan özelliklere sahip vitamin C ve vitamin E'nin, bendiocarbın böbrek dokusu üzerinde oluşturduğu nefrotoksik etkilerine karşılık koruyucu özelliklerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Araştırmada sadece malondialdehit düzeyi ile antioksidan enzim aktivitesindeki parametreler ölçülmemiştir, bunlarla beraber böbrek dokusunda meydana gelen histopatolojik değişiklikler incelenmiş ve böbrek biyokimyasında fonksiyon bozukluğunun önemli göstergeleri olan serumdaki üre, kreatin ve ürik asit düzeyleri ölçülmüştür.

2. MATERİYAL METOD

2.1. Hayvanlar

Bu tez çalışmasının gerçekleştirilebilmesi için Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (G.Ü. ET-15.042). Çalışmada yaklaşık 300-320 gr ağırlığında 48 tane erkek Wistar rat kullanılmış olup bu ratlar Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden (GÜDAM) temin edilmiştir. Ratlar özel kafesler içerisinde (her kafeste 6 rat olacak şekilde) standart laboratuvar diyeti ve su ile beslenmişlerdir. Ratlara 18-22 °C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık fotoperiyodu uygulanmıştır. Hayvan deneyleri Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde, deneysel çalışmalar ve incelemeler ise G.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

2.2. Kimyasallar

Deneylerde ratlara 4 tane madde uygulanmıştır.

- Bendiocarb
- Vitamin C
- Vitamin E
- Distile su

Deney esnasında kullanılan bendiocarb Dr Ehrenstorfer'den, vitamin C ve vitamin E ise Sigma'dan temin edilmiştir.

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Ratlar, kontrol grubu (n=6) ve uygulama grup (n=42) olarak ikiye ayrılmıştır. Bu tez çalışmasında deneylerde oluşturulan gruplar ve bu gruplardaki hayvanlara uygulanan kimyasal maddelerin dozları Çizelge 2.1.'de gösterilmiştir. Uygulamalar sabah saatlerinde (09.00–11.00 arasında) aç olmayan ratlara yapılmıştır. Kimyasalların uygulanacağı ilk gün deneyin 0. günü olarak kabul edilmiştir. Uygulamalar 4 hafta (28 gün) devam etmiştir.

Deney kapsamındaki kimyasal maddeler ratlara her gün bir sefer olmak üzere gavaj yoluyla uygulanmıştır.

Çizelge 2.1. Uygulamada oluşturulan gruplar ve bu gruplara verilen madde miktarları

Grup No	Gruplar	Hayvan sayısı	Uygulanacak madde miktarı	Uygulama süresi
1	Kontrol grubu	6	1 ml/kg v.a distile su	(28 gün boyunca günde bir kez)
2	Vitamin C grubu	6	100 mg/kg v.a. vitamin C	
3	Vitamin E grubu	6	100 mg/kg v.a. vitamin E	
4	Vitamin C+ Vitamin E grubu	6	100 mg/kg v.a. vitamin C +100 mg/kg v.a. vitamin E	
5	Bendiocarb grubu	6	0,8 mg/kg v.a. Bendiocarb	
6	Bendiocarb+Vitamin C grubu	6	0,8 mg/kg v.a. Bendiocarb+100 mg /kg v.a. vitamin C	
7	Bendiocarb+Vitamin E grubu	6	0,8 mg/kg v.a. Bendiocarb+100 mg /kg v.a. vitamin E	
8	Bendiocarb+Vitamin C+ Vitamin E grubu	6	0,8 mg/kg v.a. Bendiocarb+100 mg /kg v.a. vitamin C+100 mg/kg v.a. vitamin E	

2.3.1. Kontrol grubu

Kontrol grubu ratlara 1 ml/kg v.a. distile su verilmiştir. Ratlar normal besin ve su (*ad libitum*) ile beslenmişlerdir.

2.3.2. Grup: Vitamin C uygulanacak grup

Her bir rata günlük 100 mg/kg v.a. vitamin C distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.3. Grup: Vitamin E uygulanacak grup

Her bir rata günlük 100 mg/kg v.a. vitamin E mısır yağı içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.4. Grup: Vitamin C+Vitamin E uygulanacak grup

Her bir rata günlük 100 mg/kg v.a. vitamin C distile su (1 ml/kg v.a.) ve 100mg/kg vitamin E mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.5. Grup: Bendiocarb uygulanacak grup

Her bir rata günlük 0,8 mg/kg v.a. (1/50 LD₅₀) bendiocarb distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.6. Grup: Bendiocarb+Vitamin C uygulanacak grup

Her bir rata günlük 100 mg/kg v.a. vitamin C, distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilecektir. Vitamin C uygulamasından yarım saat sonra ratlara 0,8 mg/kg v.a. Bendiocarb distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.7. Grup: Bendiocarb+Vitamin E uygulanacak grup

Her bir rata günlük 100 mg/kg v.a. vitamin E mısır yağı içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilecektir. Vitamin E uygulamasından yarım saat sonra ratlara 0,8 mg/kg v.a. bendiocarb distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.8. Grup: Bendiocarb+Vitamin C+Vitamin E uygulanacak grup

Her bir rata günlük 100 mg/kg v.a. vitamin C distile su (1 ml/kg v.a.) ve 100 mg/kg vitamin E mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilecektir. Vitamin uygulamasından yarım saat sonra ratlara 0,8 mg/kg v.a. bendiocarb distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

Uygulamadan 4 hafta sonra her grupta bulunan 6 rat, ketamin (45mg/kg) + xylazin (5 mg/kg) kombinasyonu ile intramuskular (i.m) olarak bayıltılarak disekte edilmiştir. Disekte edilen ratlardan öncelikle böbrek biyokimyasal parametreleri kreatinin, üre ve ürik asit incelemeleri için kalplerinden jelli steril tüplere kanları alınmıştır. Sonrasında her bir ratdan ışıık mikroskobu incelemeleri için böbrek dokuları alınmıştır. Doku örnekleri öncelikle tamponda yıkanmış daha sonra da formaldehit fiksatiflerinin içerisinde alınmıştır. Ayrıca lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) seviyesini ve antioksidan enzim (SOD, CAT, GPx, ve GST) aktivitelerinin araştırılması için yine ratlardan böbrek dokusu örnekleri alınmıştır. Daha sonra çalışmak üzere -80 °C’de saklanmaya alınmıştır.

Bu tez çalışmasında malondialdehit seviyesi ile antioksidan enzimler süperoksit dismutazın, katalazın, glutatyon peroksidazın ve glutatyon s-transferazın aktivitelerini araştırmak için alınan böbrek dokuları ve -80 °C’lik buzdolabında tutulan numuneler pH 7.4’lük homejenizasyon tamponunda Heidolph Silent Crusher M marka homojenizatör ile homojenize edilmiştir. Malondialdehitin miktarını ve antioksidan enzimlerin aktivite düzeyini Shimadzu UV-1700 model spektrofotometre ile örneklerin absorbansı ölçülerek yapılmıştır. Protein içeriği, Lowry ve diğerlerinin (1951) geliştirdiği yöntem ile tespit edilmiş olup tüm prosedür 4 °C’de gerçekleştirilmiştir.

2.4. Malondialdehit Miktarının Belirlenmesi

Bu yöntem Ohkawa ve diğerleri (1979) tarafından geliştirilmiş olup, tiyobarbitürik asit (TBA) ile lipid peroksidasyonunun reaksiyona girmesi ile son ürün olarak meydana gelen malondialdehitin miktarı ölçülmüştür. MDA ölçümü için hazırlanan karışıma tiyobarbitürik asit eklenmiş olup, karışım spektrofotometrede 532 nm’de absorbansı okunmuştur. Yapılan hesaplamadan sonra oluşan malondialdehit miktarı nmol/mg protein olarak gösterilmiştir.

2.5. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi

2.5.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesinin belirlenmesi

Süperoksit dismutaz enzim aktivitesini belirlemek için Marklund ve Marklund’un (1974) geliştirdiği yöntemden yararlanılmıştır. Ölçüm için plastik küvetlere Tris-EDTA, pyrogallol, enzim örneği ve distile su konarak sırayla spektrofotometrede 440 nm’de 3 dakika boyunca

absorbans ölçümü yapılmıştır. Yapılan hesaplamalardan sonra SOD aktivitesi U/mg protein olarak gösterilmiştir.

2.5.2. Katalaz enzim aktivitesinin belirlenmesi

Katalaz aktivitesini tayin etmek için Aebi (1984) tarafından belirlenen yöntem kullanılmıştır. Hayvanlardaki katalaz enzimi öncelikle peroksizomlarda bulunur. Bu enzimi ölçmek için quartz küvetlere numune örneği, Triton-X-100 distile su ve fosfat tamponu eklenerek 240 nanometrelik absorbansda ölçümü yapılmıştır. Yapılan hesaplamalardan sonra katalazın enzim aktivitesi nmol/mg protein olarak gösterilmiştir.

2.5.3. Glutatyon peroksidaz enzim aktivitesinin belirlenmesi

Paglia ve Valentine (1987) tarafından ortaya konan yöntem ile glutatyon peroksidazın (GPx) aktivitesi tayin edilmiştir. Sitoplazma ve mitokondrilerde bulunan katalaz enziminin aktivitesini ortaya çıkarmak için cam küvetlere numune, glutatyon redüktaz, redükte glutatyon, Tris HCl ve nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat (NADPH) eklenerek 340 nanometrede absorbans ölçümü yapılmıştır. Yapılan hesaplamalardan sonra glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi nmol/mg protein olarak gösterilmiştir.

2.5.4. Glutatyon-S-transferaz enzim aktivitesinin belirlenmesi

Habig ve diğerlerinin (1974) geliştirdiği yöntem ile glutatyon s-transferaz enzim aktivitesi tayin edilmiştir. Ksenobiyotik biyotransformasyonunda görev alan bu enzimin aktivitesinin belirlenmesi için cam küvetlere redükte glutatyon, fosfat tamponu, 1-chloro-2,4dinitrobenzen (CDNB) ve numune ilave edilerek 340 nanometrede absorbans ölçümü yapılmıştır. Yapılan hesaplamalardan sonra glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi μ mol/mg protein olarak gösterilmiştir.

2.6. Serum Üre, Ürik Asit ve Kreatinin Düzeyinin Ölçümesi

GÜDAM'daki deneylerin sonunda anestezi ile disekte edilen ratların kalbinden kan örnekleri alınmış ve santrifüj edilmiştir. Ticari kitler (Thermo Trace-BECGMAN, Almanya) kullanılarak üre, ürik asit ve kreatinin parametrelerinin ölçümü otomatik analiz cihazında yapılmıştır (Bayer ope-RA).

2.7. Işık Mikroskobu İncelemeleri

Böbrek histolojisinin patoloji çalışmaları için örnekler ratlar disekte edildikten sonra muhafaza edilmiştir. Dokular %10'luk formaldehitte tutulmuş olup, su ve alkolün farklı konsantrasyondaki karışımlarında dehidrasyon işlemine tabii tutulmuşlardır. Örnekler ksilol ile temizlenmiş ve parafine gömülmüştür. Parafin bloklar halinde gömülen dokulardan mikrotom aracılığıyla 5-6 mikron kalınlığında kesitler alınmıştır. Daha sonra doku kesitleri standart histolojik boyama metodu olan hemotoksilen-eozin ile boyanmış ve Olympus BX-51 ışık mikroskobu ile doku örnekleri incelenmiştir. İncelenen preparatlardan ışık mikroskobuna entegre Olympus-E-330 kamera ile bu doku örneklerinin fotoğrafları çekilmiştir. Tüm kesitler farklı histolojik değişiklikler açısından değerlendirilmiştir. Her gruptaki böbrek dokusu preparatları patolojik bulguların şiddetine göre yok (-), az (+), orta (++), çok (+++) olarak belirtilmiştir. Her gruptan en az 20 adet ışık mikroskobu preparatı incelenmiştir.

2.8. Elektron Mikroskobu İncelemeleri

Elektron mikroskobu incelemelerinde böbrek dokuları sodyum fosfat tamponunda (200 mM, pH, 7.4) hazırlanmış %3'lük glutaraldehit (Agar. Sci. Ltd England) içinde 4°C'de 3 saat ilk fiksasyonu yapılmıştır. Daha sonra örnekler aynı tamponda yıkanmıştır. Sonraki aşamada sodyum fosfat tamponunda hazırlanmış %1'lik osmiyum tetraoksit ile 1 saat son fiksasyonu yapılmıştır. Doku örnekleri aynı tamponda 3 saat yıkanmıştır. Daha sonra yükselen alkol serilerinde dehidrasyon işlemi yapılmıştır. Örnekler AralditCY212 içine gömülerek, ultramikrotom (Leica, EM UC6, Leica Co, Austria) ile ince kesitler alınmıştır. Örnek kesitler %1'lik uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyanmıştır. Boyanan kesitler JEOL-JEM-1400 transmisyon elektron mikroskobu ile incelenmiş ve 80 kV'de fotoğrafları çekilmiştir.

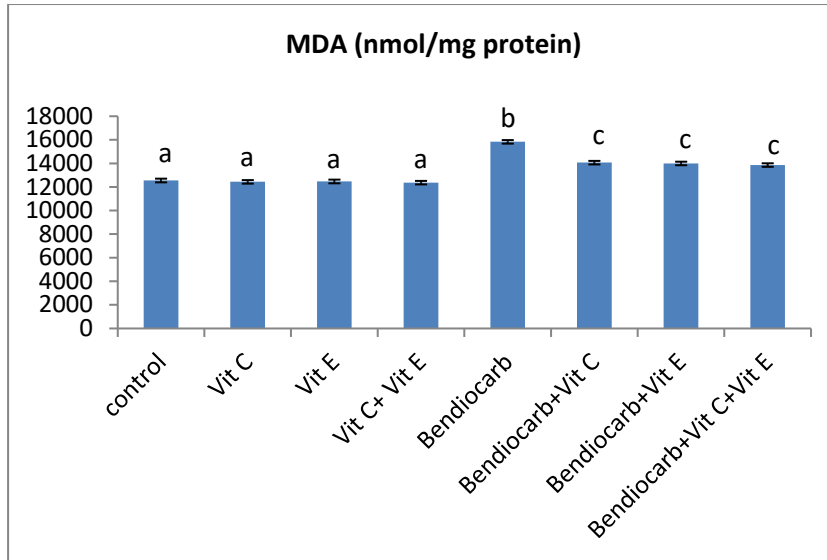
2.9. Verilerin Değerlendirilmesi

SPSS bilgisayar programı kullanılarak kontrol grubu ile uygulamalı gruplar kıyaslanmıştır. Anova ve Tukey testleri ile değerlendirme yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata ortalaması ($P < 0.05$) olarak verilmiştir.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. MDA Miktarının Değerlendirilmesi

Malondialdehit (MDA) miktarlarında, vitamin C, vitamin E ve vitamin C + E ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Şekil 3.1), Bendiocarb muameleli grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında MDA seviyesinde istatistiksel olarak belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir. Bendiocarb + vitamin C, bendiocarb + vitamin E ve bendiocarb + vitamin C + vitamin E grupları bendiocarb uygulanan grup ile karşılaştırıldığında MDA seviyesinde anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.1),



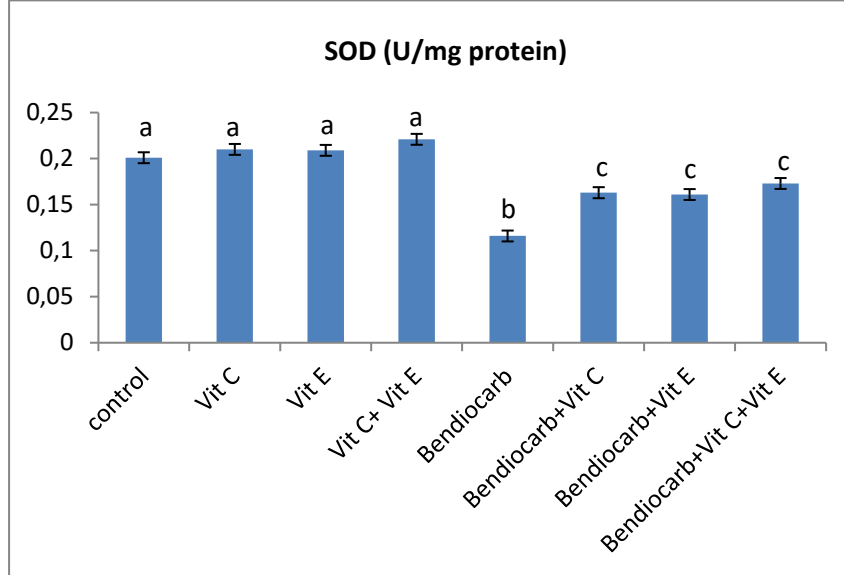
Şekil 3.1. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek MDA düzeyleri. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.

3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

3.2.1. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin değerlendirilmesi

Ratların böbrek dokularında, vitamin C, vitamin E ve vitamin C + E grupları ile kontrol grubu arasında SOD aktivitesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (Şekil 3.2). Bendiocarb uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında SOD aktivitesinde istatistiksel olarak belirgin bir azalma olduğu görülmüştür. Bendiocarb+vitamin C, bendiocarb+vitamin E ve bendiocarb+vitamin C ve E grupları

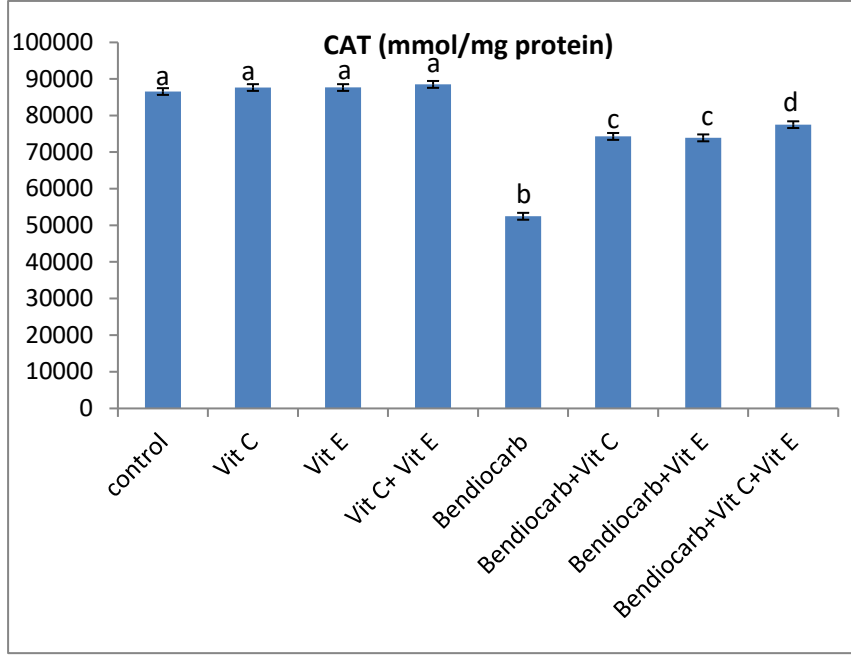
bendiocarb uygulanan grup ile karşılaştırıldığında SOD aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görülmüştür (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek SOD aktiviteleri. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır

3.2.2. Katalaz (CAT) enzim aktivitesinin değerlendirilmesi

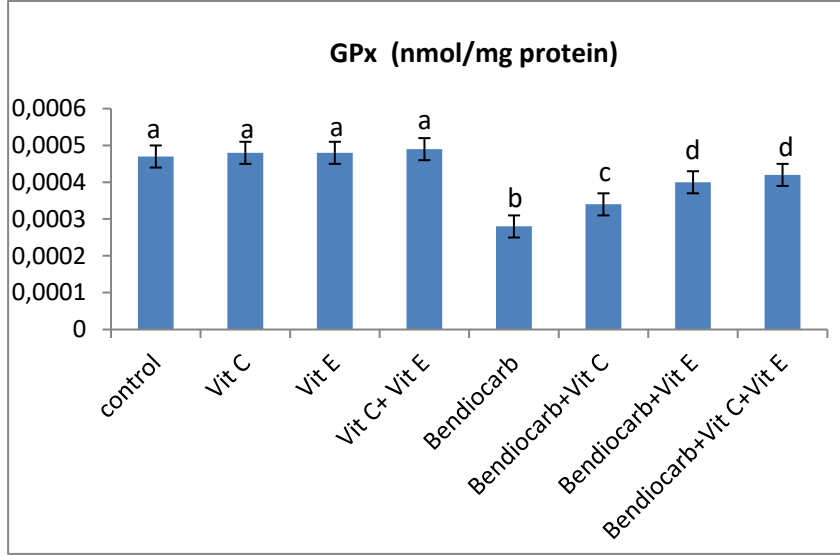
Ratların böbrek dokuları katalaz aktivitesi bakımından değerlendirildiğinde, vitamin C, vitamin E ve vitamin C+E grupları ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (Şekil 3.3). Bendiocarbın uygulandığı rat grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise katalaz aktivitesinin bendiocarb grubunda istatistiksel olarak belirgin bir şekilde azaldığı gözlenmiştir (Şekil 3.3). Bendiocarb + vitamin C, bendiocarb + vitamin E ve bendiocarb + vitamin C + E rat grupları bendiocarb uygulanan grup ile karşılaştırıldığında katalaz aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görülmüştür (Şekil 3.3). Katalaz aktivitesi bakımından, bendiocarb + vitamin C + E grubu ile bendiocarb + vitamin C ve bendiocarb + vitamin E muameleli gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek CAT aktiviteleri. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır

3.2.3. Glutasyon peroksidaz aktivitesinin değerlendirilmesi

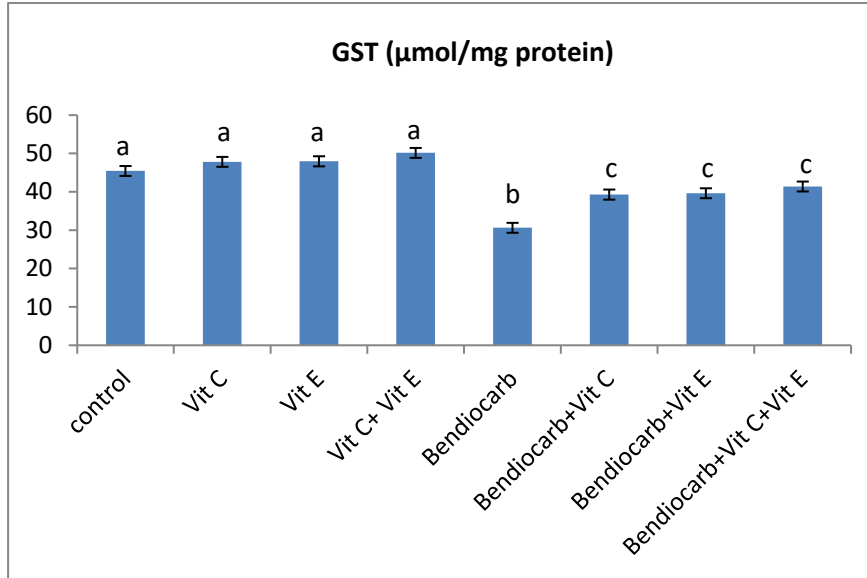
Böbrek dokusundaki glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesi değerlendirildiğinde vitamin C, vitamin E ve vitamin C + vitamin E grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Şekil 3.4). Bendiocarb uygulanan grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise GPx aktivitesinde anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi (Şekil 3.4). Bendiocarb + vitamin C, bendiocarb + vitamin E ve bendiocarb + vitamin C + E grupları bendiocarb uygulanan grup ile karşılaştırıldığında GPx aktivitesinde istatistiksel olarak belirgin bir artış olduğu görülmüştür. Ancak bendiocarb + vitamin E ile bendiocarb + vitamin C + vitamin E gruplarındaki GPx aktivitesinin artışı bendiocarb + vitamin C grubundaki GPx aktivitesinin artışına göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek GPx aktiviteleri. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır

3.2.4. Glutasyon S-transferaz aktivitesinin değerlendirilme

Deney gruplarındaki böbrek dokularından alınan örneklerde yapılan çalışmalar sonucunda Glutasyon S- transferaz (GST) enzim aktiviteleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Glutasyon S- transferaz aktivitesi bakımından, vitamin grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Vitamin C ve E uygulanan grupta her ne kadar GST enzim aktivitesi diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek görülse de, kontrol grubu, vitamin C grubu ve vitamin E muameleli grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 3.5). Bendiocarb muameleli grup ile kontrol grubu kıyaslandığında, GST aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür (Şekil 3.5). Bendiocarb + vitamin C, bendiocarb + vitamin E, bendiocarb + vitamin C + E grupları bendiocarb uygulanan grup ile karşılaştırıldığında GST aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.5). GST enzim aktivitesi bakımından, en fazla düşüş bendiocarb uygulanan grupta gözlenmiştir (Şekil 3.5).

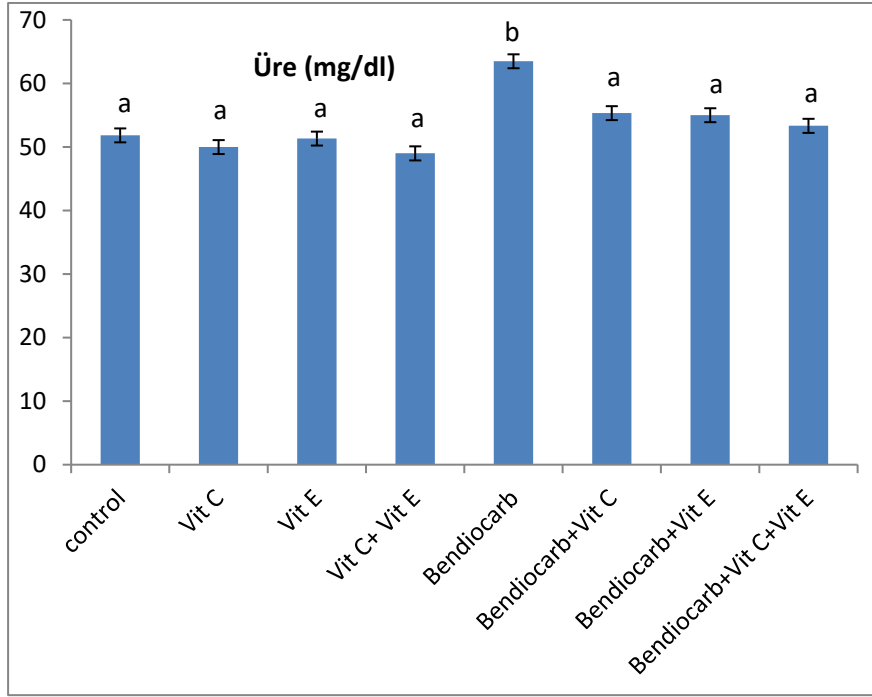


Şekil 3.5. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek GST aktiviteleri. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır

3.3. Serum Böbrek Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

3.3.1. Serum üre miktarının değerlendirilmesi

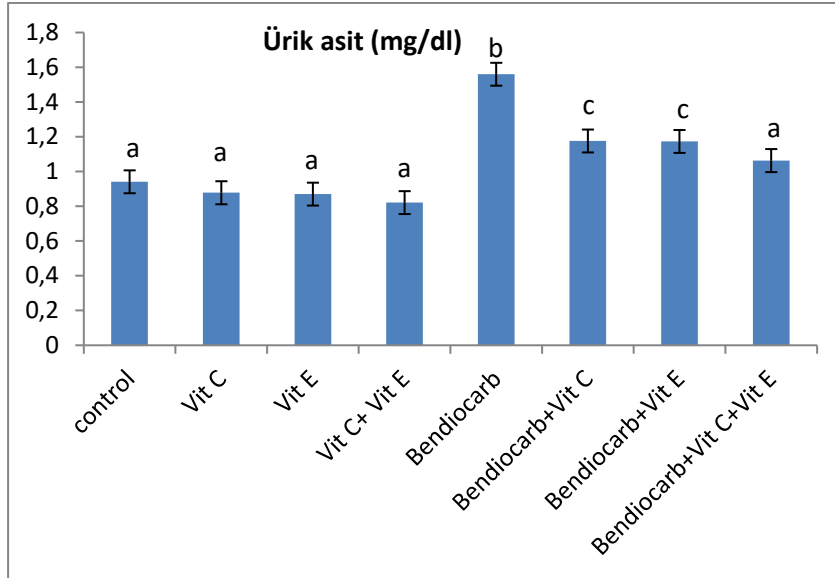
Deney hayvanlarından alınan kan örnekleri, üre düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında, vitamin C, vitamin E ve vitamin C + E grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (Şekil 3.6). Bendiocarb uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bendiocarb grubundaki üre düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olduğu görülmüştür. Bendiocarb + vitamin C, bendiocarb + vitamin E ve bendiocarb + vitamin C + E grupları ile bendiocarb grubu karşılaştırıldığında ise üre düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir (Şekil 3.6). Bendiocarb + vitamin C, bendiocarb + vitamin E ve bendiocarb + vitamin C + E grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının serum üre düzeyleri. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır

3.3.2. Serum ürik asit miktarının değerlendirilmesi

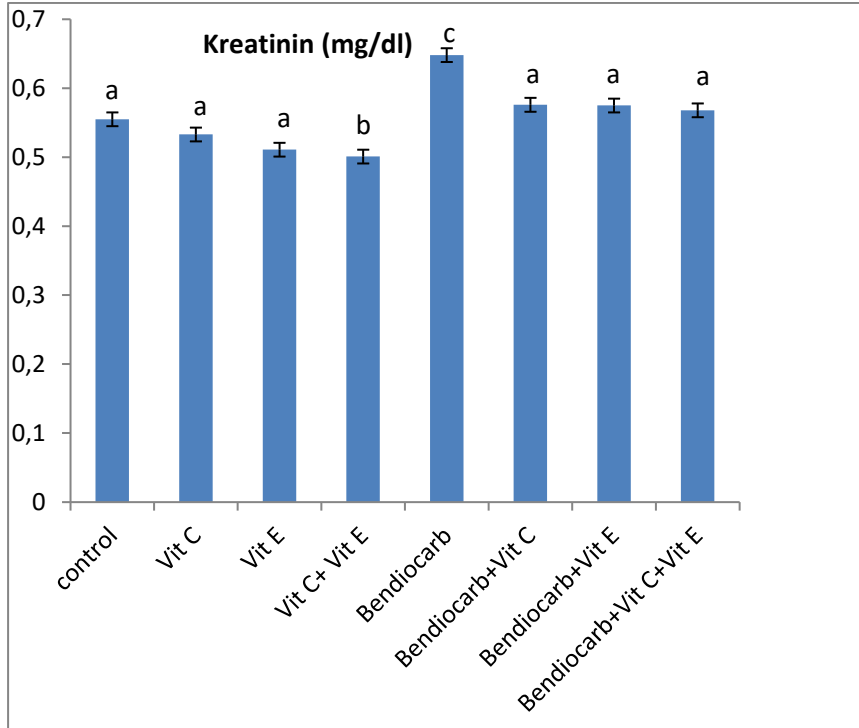
Deney gruplarından alınan kan örneklerindeki ürik asit düzeyleri karşılaştırıldığında, vitamin grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı görülmüştür (Şekil 3.7). Bendiocarb uygulanan grup, kontrol grubu ile kıyaslandığında, bendiocarb grubu ratların serum ürik asit düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği gözlenmiştir (Şekil 3.7). Bendiocarb + vitamin C, bendiocarb + vitamin E ve bendiocarb + vitamin C + vitamin E grupları bendiocarb uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ürik asit düzeyinde istatistiksel olarak belirgin bir azalma olduğu görülmüştür. Bendiocarb + vitamin C + E grubu ile bendiocarb + vitamin C ve bendiocarb + vitamin E grupları ürik asit düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında bendiocarb + vitamin C + E muameleli grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının serum ürik asit düzeyleri. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır

3.3.3. Serum kreatinin miktarının değerlendirilmesi

Deney hayvanlarının kan serum örneklerinde kreatinin düzeyi incelendiğinde, vitamin C, ve vitamin E muameleli gruplar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farkı olmadığı, ancak vitamin C + E muameleli grup, kontrol grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.8). Bendiocarb uygulanan grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise bendiocarb grubundaki kreatinin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu belirlenmiştir (Şekil 3.8). Bendiocarb + vitamin C, bendiocarb + vitamin E ve bendiocarb + vitamin C + E grupları, bendiocarb uygulanan grup ile kıyaslandığında kreatinin düzeyinde istatistiksel olarak belirgin bir azalma olduğu gözlenmiştir (Şekil 3.8). Kontrol grubu ile bendiocarb + vitamin C, bendiocarb + vitamin E ve bendiocarb + vitamin C + E grupları karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının serum kreatinin düzeyleri. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.

3.4. Işık Mikroskobu Bulguları

Dört haftalık deney çalışmasının sonunda ışık mikroskobu altındaki incelemelerde kontrol grubundaki ratların böbrek dokularında herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır. Bowman kapsüllerinin, glomeruluslarının proksimal ile distal tübüllerinin ve kan damarlarının histolojik görünümünün normal yapıda olduğu görülmüştür (Resim 3.1).

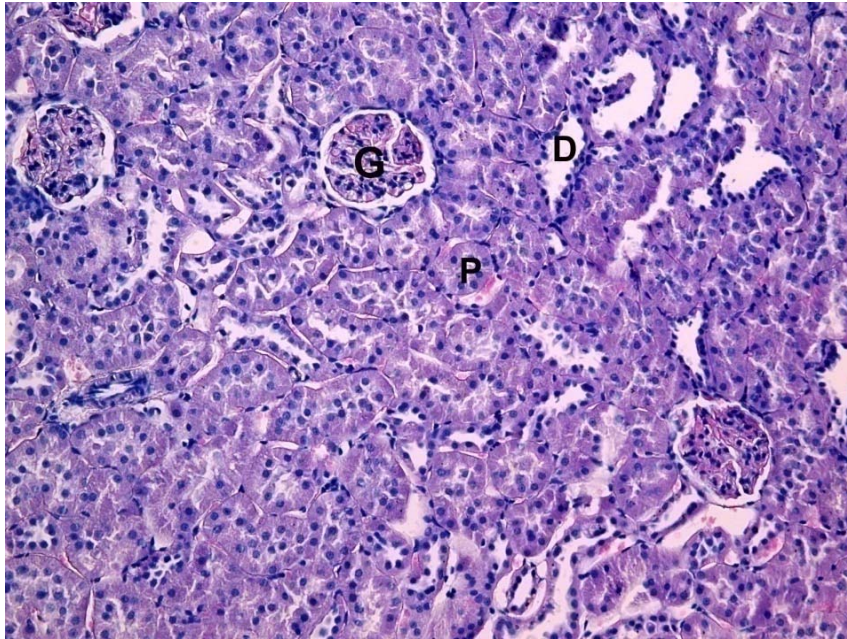
Vitamin C grubu, vitamin E grubu ve vitamin C+E gruplarının, Bowman kapsüllerinin, glomerulusların, proksimal ile distal tübüllerinin ve kan damarlarının da histolojik yapılarının kontrol grubu ile aynı görünümde olduğu tespit edilmiştir (Resim 3.2-3.4).

Bendiocarb muameleli ratlarda çeşitli ve oldukça şiddetli histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. Yapılan incelemelerde glomerular atrofi (Resim 3.5-3.6), tübüler dejenerasyon (Resim 3.5 ve Resim 3.7), Bowman kapsülünde genişleme (Resim 3.5-3.8), hücre infiltrasyonu (Resim 3.6 ve Resim 3.8), glomerular dejenerasyon (Resim 3.7) nekroz ve ödem (Resim 3.8) görülmüştür.

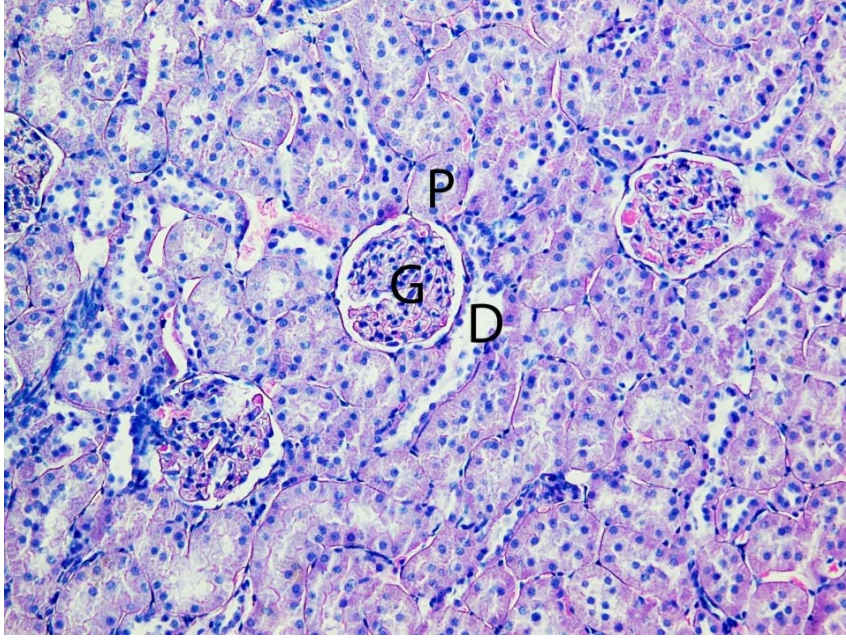
Bendiocarb+vitamin C uygulanan ratların böbrek dokularında glomerular atrofi (Resim 3.9 ve Resim 3.10), tübüler ve glomerular dejenerasyona rastlanılmıştır (Resim 3.11).

Bendiocarb+vitamin E dozlarının uygulandığı gruplardaki histopatolojik değişikliklerin Bowman kapsülünde genişleme (Resim 3.12), tübüler dejenerasyon ile inflamatuvar hücre infiltrasyonu (Resim 3.13) ayrıca glomerular atrofi (Resim 3.14) olduğu tespit edilmiştir.

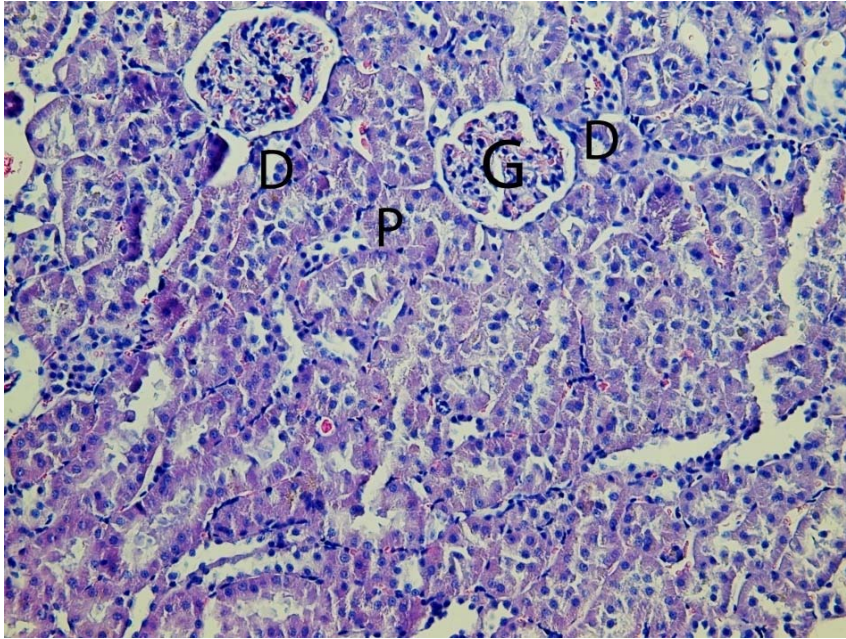
Bendiocarb + vitamin C + vitamin E grubunda gözlenen patolojilerin, glomerular atrofi ve tübüler dejenerasyon (Resim 3.15-3.16), Bowman kapsülünde genişleme ve ödem olduğu belirlenmiştir (Resim 3.17). Histopatolojik değişiklikler çizelge 3.1.'de sınıflandırılmış ve derecelendirilmiştir.



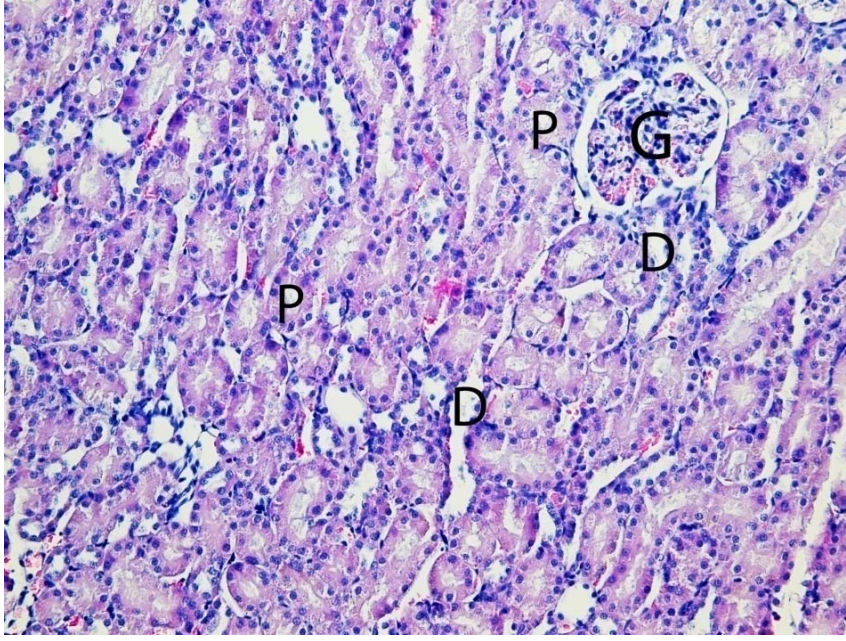
Resim 3.1. Kontrol grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Glomerulus: G, Proksimal tübül: P, Distal tübül: D



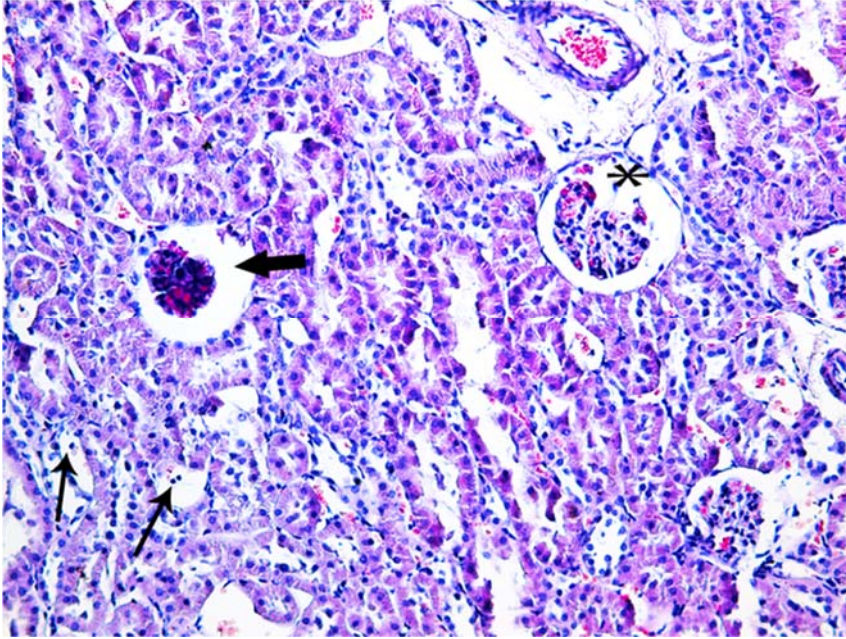
Resim 3.2. Vitamin C grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Glomerulus: G, Proksimal tübül: P, Distal tübül: D



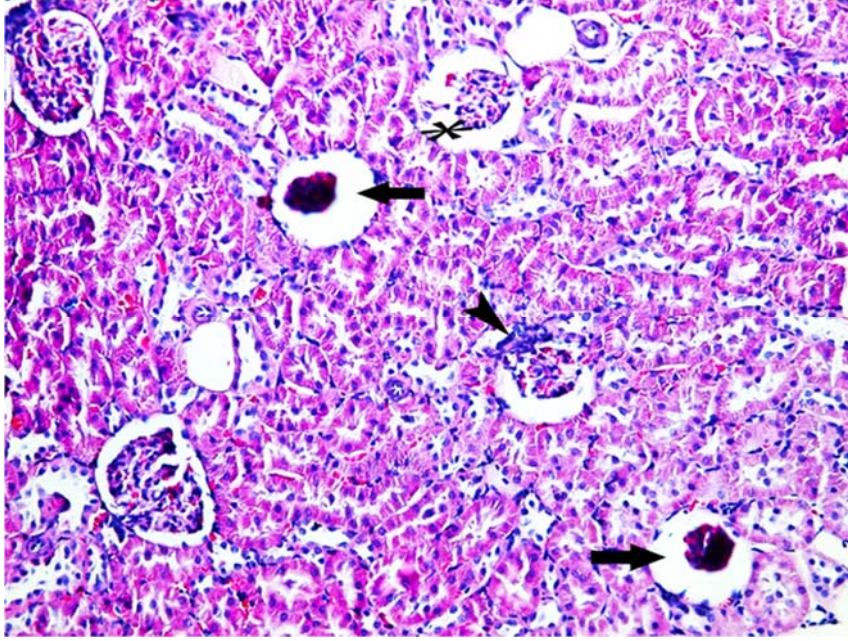
Resim 3.3. Vitamin E grubu ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Glomerulus: G, Proksimal tübül: P, Distal tübül: D



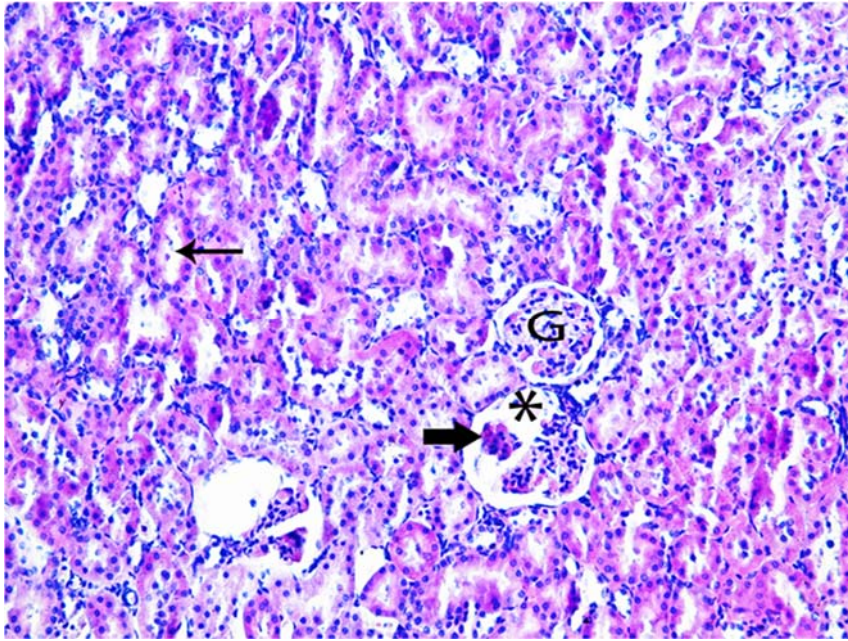
Resim 3.4. Vitamin C+vitamin E grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E.
Glomerulus: G, Proksimal tübül: P, Distal tübül: D



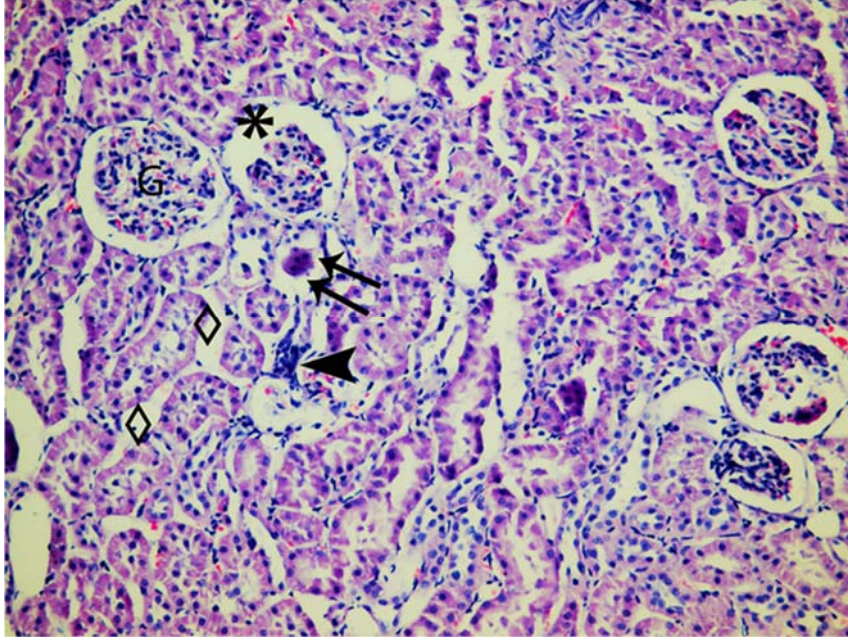
Resim 3.5. Bendiocarb grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E.
Glomerular atrofi (➡), tübüler dejenerasyon (➡), Bowman kapsülünde genişleme (*).



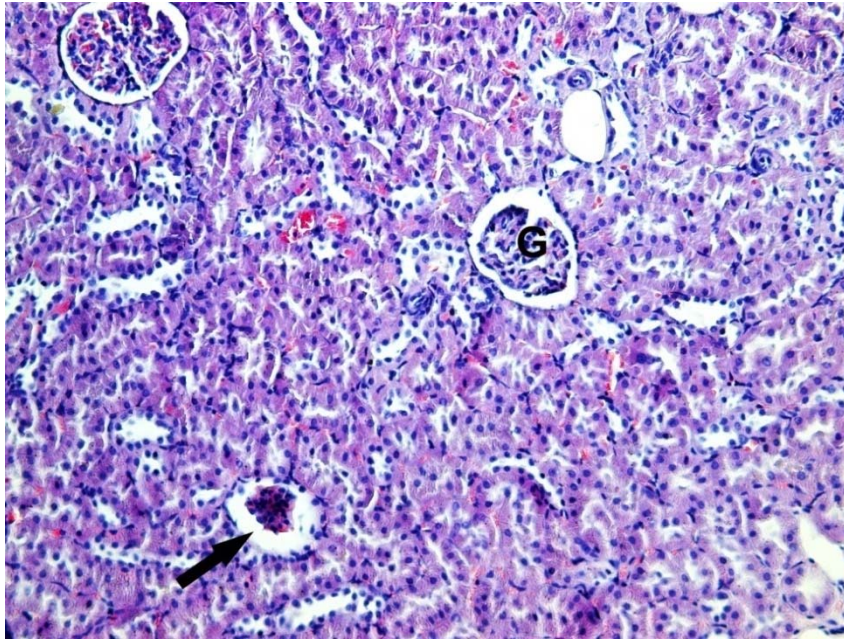
Resim 3.6. Bendiocarb grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Glomerular atrofi (➡), Bowman kapsülünde genişleme (*), hücre infiltrasyonu (➡)



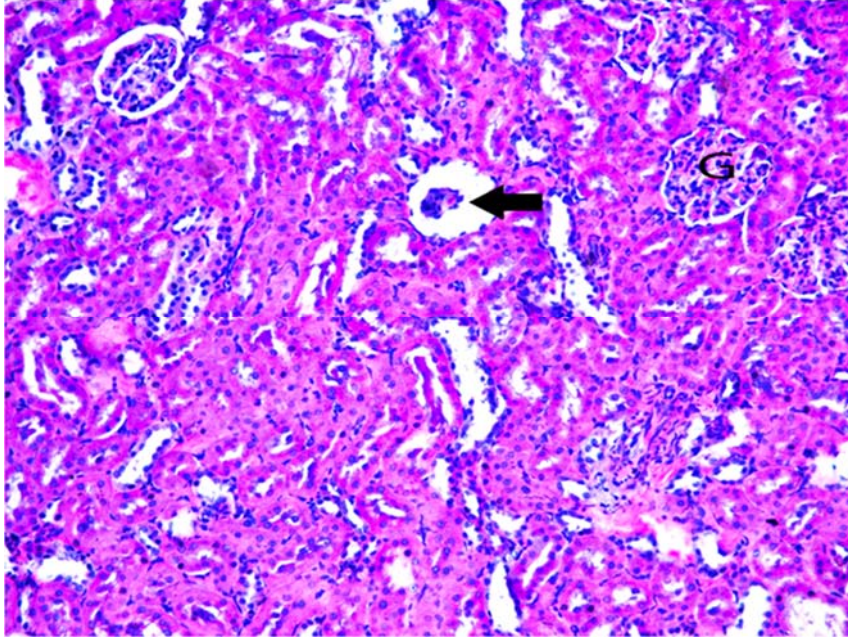
Resim 3.7. Bendiocarb grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Tübüler dejenerasyon (➡), Bowman kapsülünde genişleme (*) ve glomerular dejenerasyon (➡), G: Glomerulus



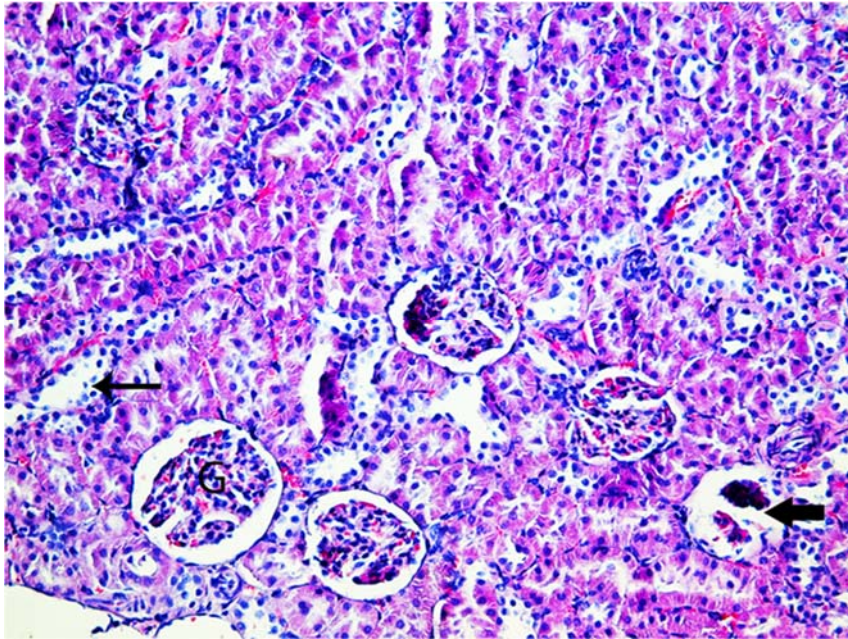
Resim 3.8. Bendiocarb grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Bowman kapsülünde genişleme (*), hücre infiltrasyonu (►), nekroz (⇌), ödem (◇), G: Glomerulus



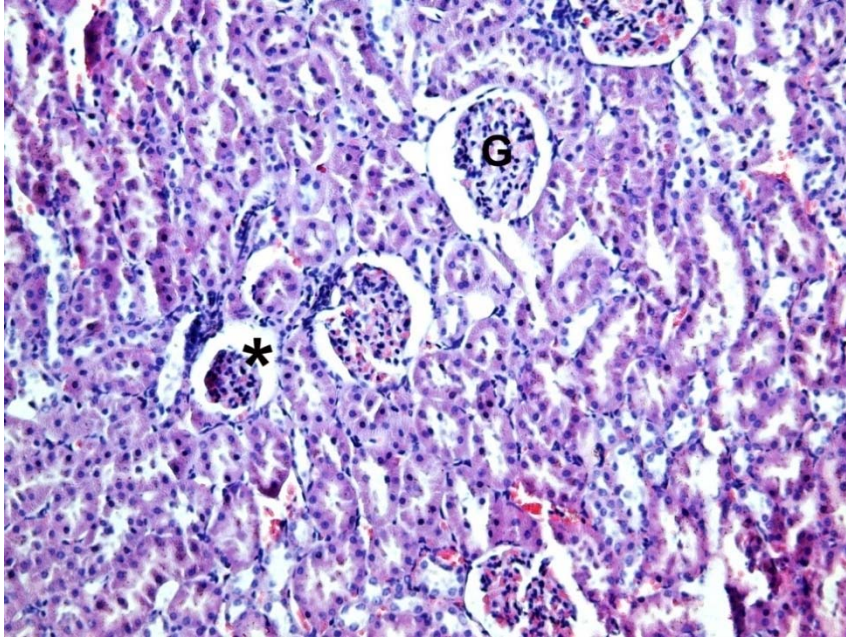
Resim 3.9. Bendiocarb+vitamin C grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Glomerular atrofi (►)



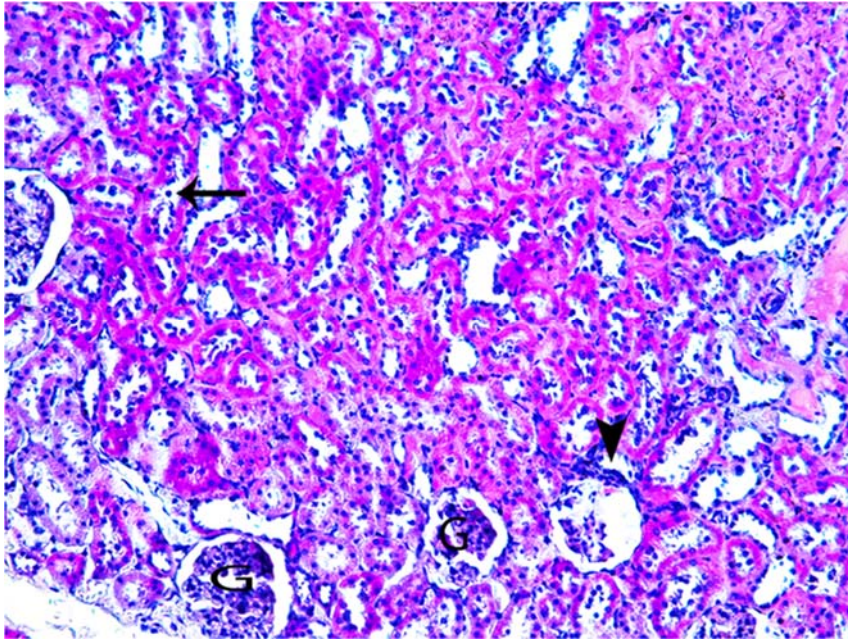
Resim 3.10. Bendiocarb+vitamin C grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Glomerular atrofi (➡), G: Glomerulus



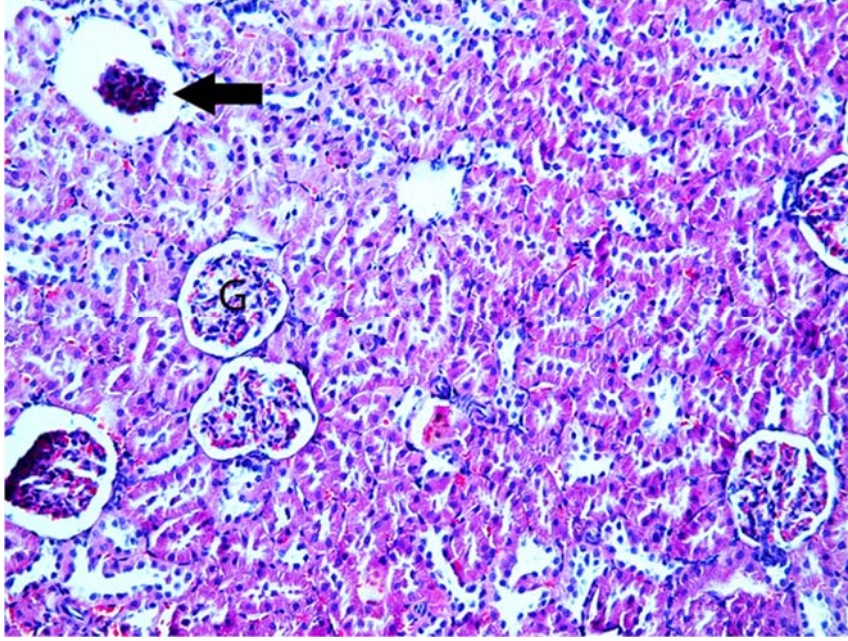
Resim 3.11. Bendiocarb+vitamin C grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Tübüler dejenerasyon (➡) ve glomerular dejenerasyon (➡), G: Glomerulus



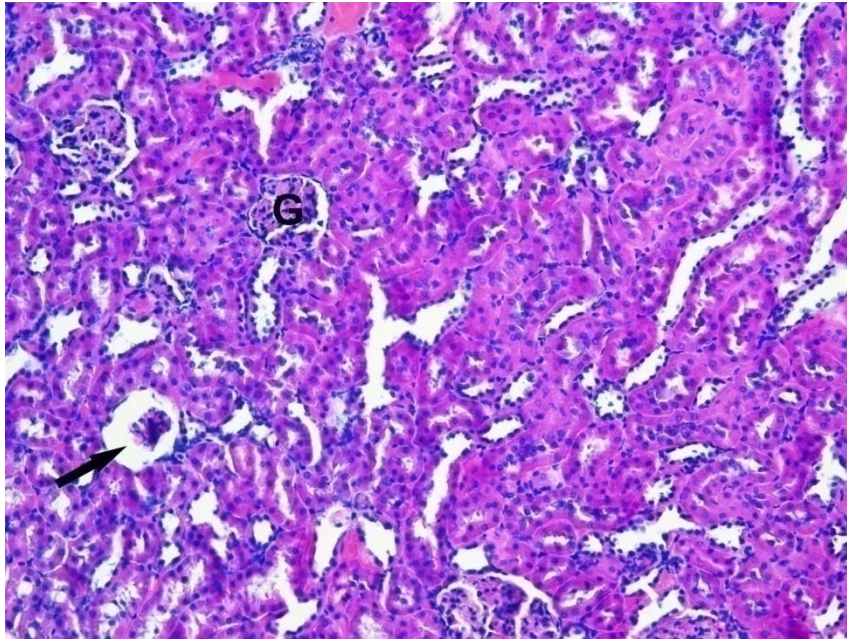
Resim 3.12. Bendiocarb+vitamin E grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Glomerulus: G, Bowman kapsülünde genişleme (*)



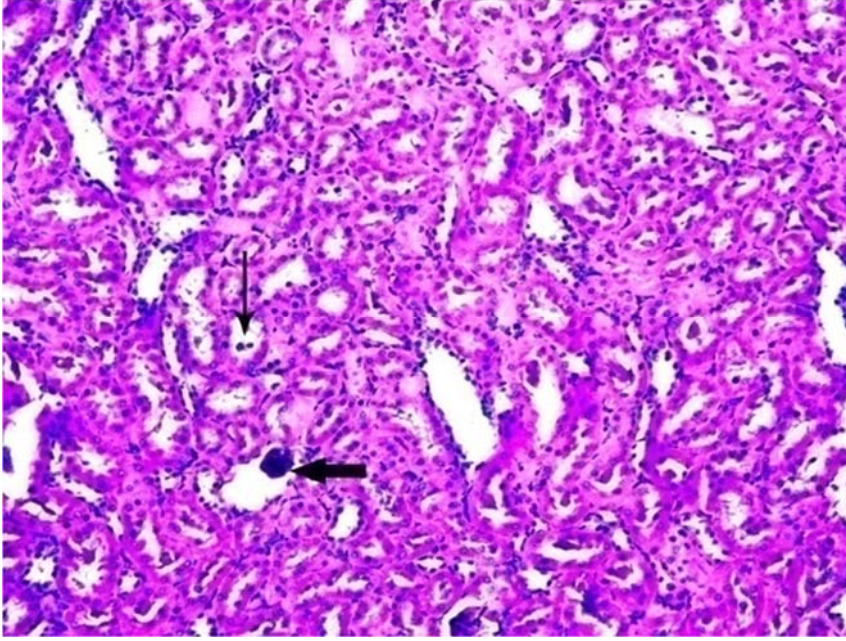
Resim 3.13. Bendiocarb+vitamin E grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Tübüler dejenerasyon (→), hücre infiltrasyonu (➤)



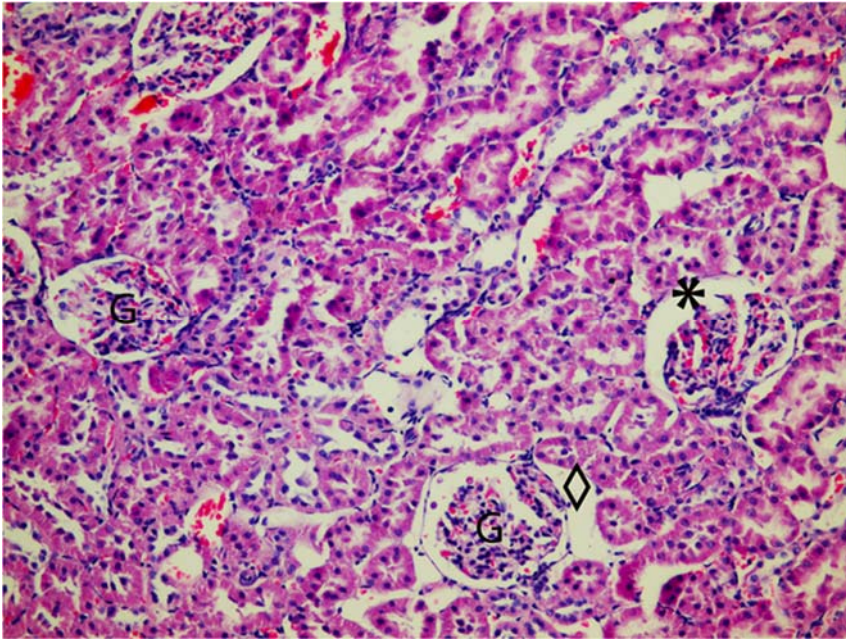
Resim 3.14. Bendiocarb+vitamin E grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Glomerular atrofi (➡), G: Glomerulus



Resim 3.15. Bendiocarb+vitamin C+vitamin E grubu ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Glomerulus: G, Glomerular atrofi (➡)



Resim 3.16. Bendiocarb+vitamin C+vitamin E grubu ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Tübüler dejenerasyon (→), glomerular atrofi (➤)



Resim 3.17. Bendiocarb+vitamin C+vitamin E grubu ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Bowman kapsülünde genişleme (*), ödem (◊), G: Glomerulus

3.5. Elektron Mikroskobu Bulguları

Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde kontrol grubu ratların böbrek dokularında herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Proksimal dalgalı kanalı astarlayan epitel hücrelerinin çekirdekleri genellikle ortaya yakın yerde yer almaktadır. Sitoplazmalarında

yoğun bir şekilde mitokondri ve lizozom bulunmaktadır. Proksimal hücreler, apikal yüzeylerinde çok sayıda mikrovillusla sahiptirler. Bu mikrovilluslar lümeneye doğru uzanarak lümenin daha dar görülmesine neden olmaktadır (Resim 3.18). Kontrol grubuna ait ratların böbreklerinde bulunan distal dalgalı kanal hücreleri de normal yapıda görülmektedir. Hücrelerin çekirdekleri, mitokondrileri ve diğer yapılar da herhangi patolojik bulguya rastlanmamıştır. Apikal yüzeylerinde, proksimal kanal epitelyum hücreleriyle karşılaştırıldığında çok daha nadir ve daha kısa mikrovilluslara sahiptirler. Bu nedenle distal kanalın lümenleri proksimal kanala nazaran daha geniş bir yapıda gözlenmiştir (Resim 3.19).

Vitamin C uygulanan grup, vitamin E uygulanan grup ve vitamin C+vitamin E uygulanan grupların böbrek dokuları elektron mikroskopuyla incelendiğinde ve kontrol grup ile karşılaştırıldığında herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Hücrelerin çekirdekleri, mikrovillusları, bazal zarları ve bazal lamina, mitokondrileri başta olmak üzere diğer organeller normal yapıda gözlenmiştir (Resim 3.20-3.25).

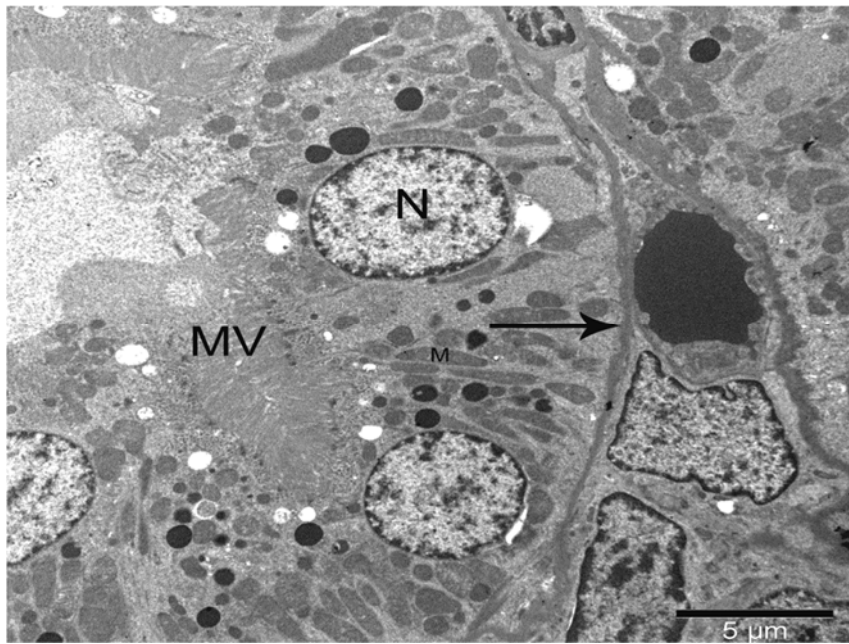
Bendiocarb uygulanan ratların böbreklerindeki proksimal dalgalı kanalı astarlayan epitel hücrelerinin özellikle bazal sitoplazmalarında büyük çaplı vakuoller meydana gelmiştir (Resim 3.26). Aynı zamanda hücrelerin mitokondrilerinde şişme ve vakuolleşmeler gözlenmiştir. Bu mitokondrilerin bazılarının matriksinde miyelinimsi yapılara benzer artık yapıların olduğu dikkati çekmektedir (Resim 3.27). Hücrelerin çekirdeklerinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Bendiocarb uygulanan ratların böbreklerindeki distal dalgalı kanalı astarlayan epitelyum hücrelerinin mitokondrilerinde şişme ve vakuolleşmeler meydana gelirken (Resim 3.28-3.29) bazı distal tübül hücrelerinde de ödem tespit edilmiştir (Resim 3.30).

Bendiocarb+vitamin C uygulanan ratların böbreklerindeki proksimal hücrelerin bazal sitoplazmalarında büyük çaplı vakuoller gözlenmiştir (Resim 3.31). Bu hücrelerin mitokondrilerinde de şişmeler olduğu dikkati çekmektedir (Resim 3.32). Bu grupta bulunan distal dalgalı kanal hücrelerinin bazı mitokondrilerinde ise şişme ve vakuolleşme olduğu gözlenmiştir (Resim 3.33).

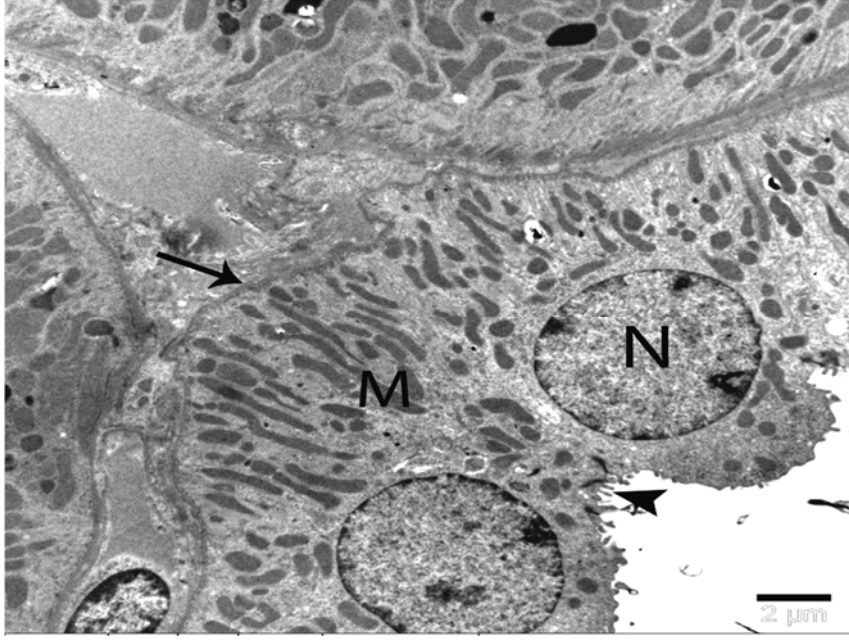
Bendiocarb+vitamin E uygulanan ratların böbrek dokusunda da Bendiocarb+vitamin C uygulanan ratların böbrek dokularında görülen benzer patolojik bulgulara rastlanmıştır (Resim 3.34-3.36). Bu gruptaki bazı proksimal kanal hücrelerinin sitoplazmalarında

vakuoller meydana gelirken (Resim 3.34), bazı proksimal kanal hücrelerinin mitokondrilerinde şişmelerin olduğu gözlenmiştir (Resim 3.35). Bendiocarb+vitamin E uygulanan ratların distal kanal hücrelerinin mitokondrilerinde de şişme ve vakuolleşmelerin olduğu dikkati çekmektedir (Resim 3.36).

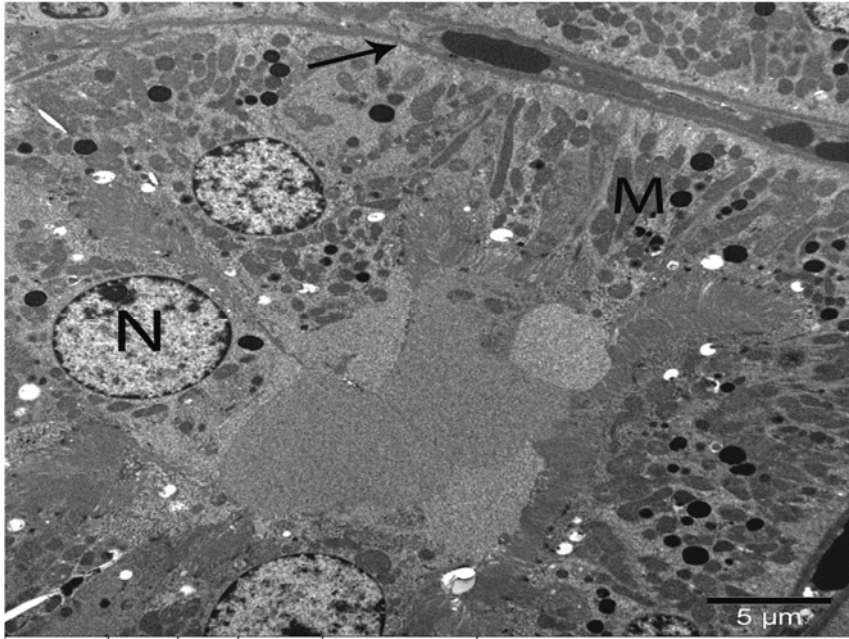
Bendiocarb+vitamin C+vitamin E uygulanan ratların böbrek dokusunda da yine aynı şekilde bendiocarb+vitamin C ile bendiocarb+vitamin E uygulanan ratların böbrek dokularında gözlenen patolojik bulgulara rastlanmıştır (Resim 3.37-3.39). Bu gruptaki ratların böbrek dokularındaki bazı proksimal kanal hücrelerinin sitoplazmasındaki mitokondrilerde şişme (Resim 3.37), bazı proksimal kanal hücrelerinin stoplazmasındaki mitokondrilerde ise vakuolizasyon ve şişme meydana geldiği gözlenmiştir (Resim 3.38). Bendiocarb+vitamin C+vitamin E uygulanan ratların böbrek dokularının distal kanal hücrelerinin sitoplazmasındaki mitokondrilerde de şişme ve vakuolizasyona rastlanılmıştır (Resim 3.39).



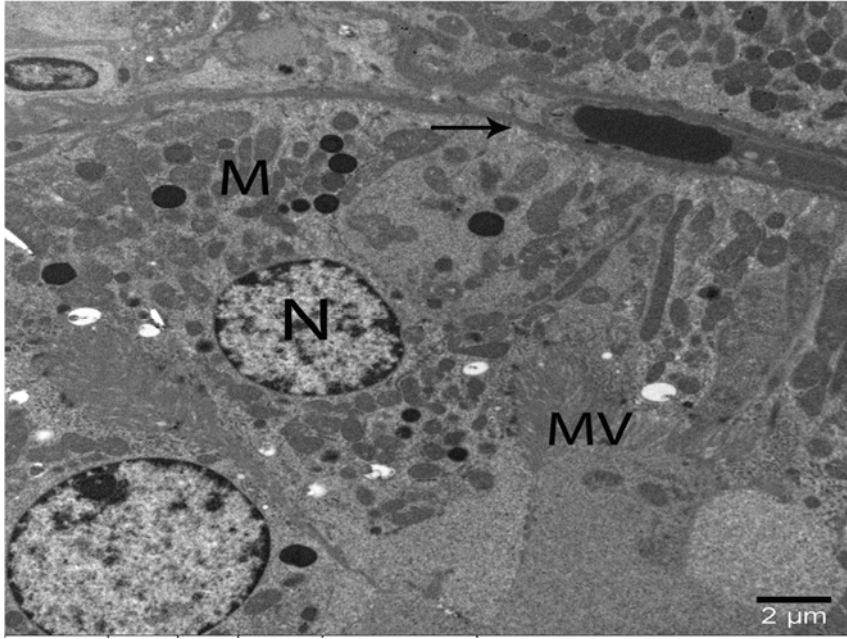
Resim 3.18. Kontrol grubundaki ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü, N: Nükleus, M: Mitokondri, MV: Mikrovillus, Bazal zar: (→)



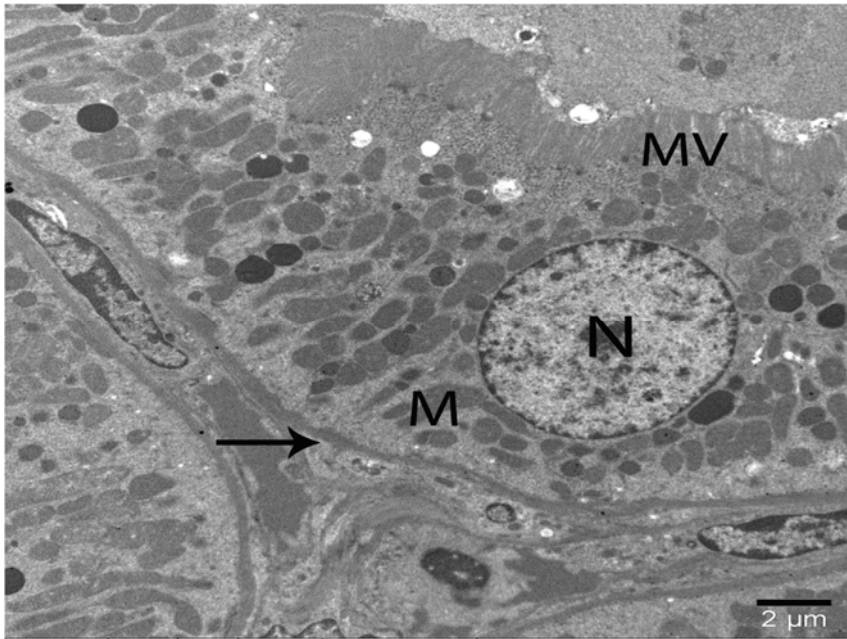
Resim 3.19. Kontrol grubundaki ratların böbrek distal dalgalı kanal hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü, N: Nükleus, M: Mitokondri, Bazal zar: (→), Mikrovillus: (➤)



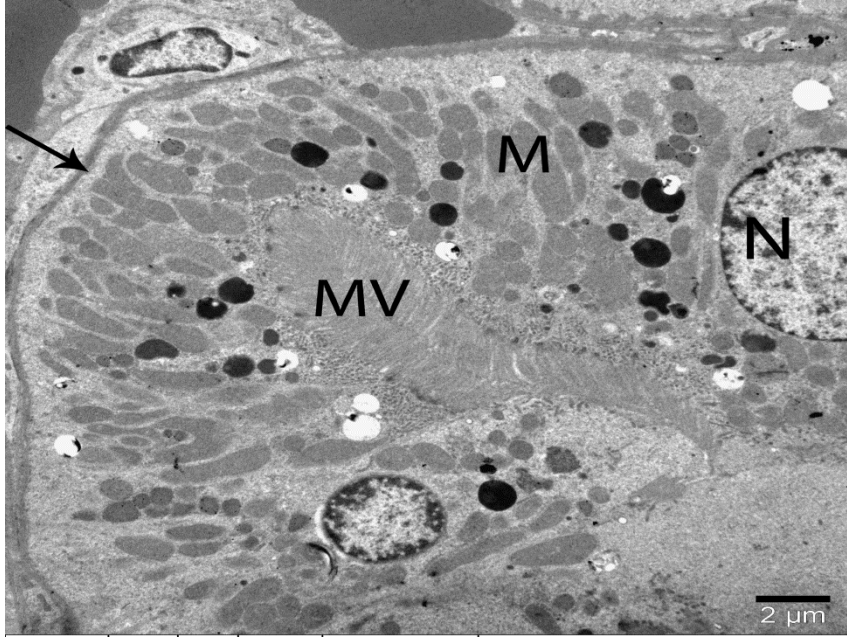
Resim 3.20. Vitamin C grubu ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü, N: Nükleus, M: Mitokondri, Bazal zar: (→)



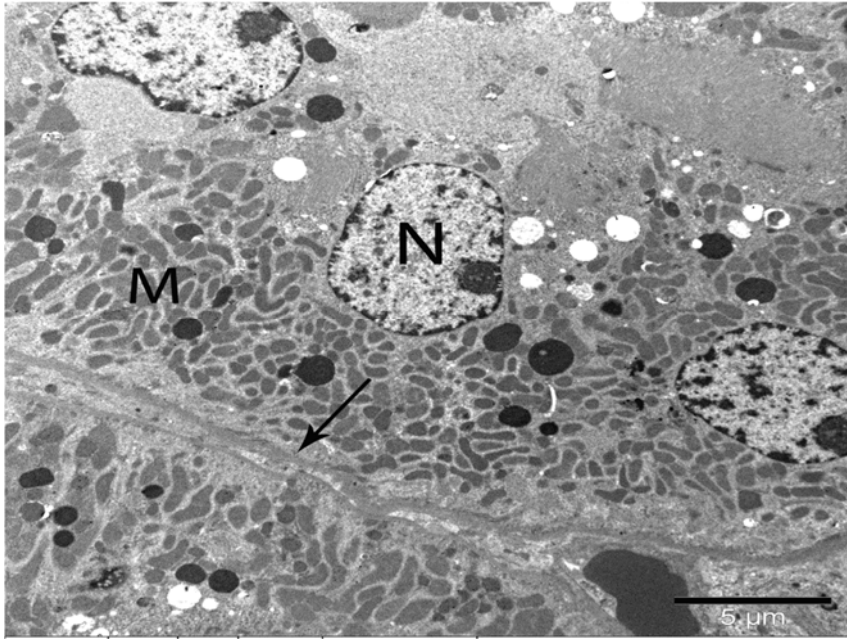
Resim 3.21. Vitamin C grubu ratların böbrek proksimal kanal hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü, N: Nükleus, M: Mitokondri, MV: Mikrovillus, Bazal zar: (→)



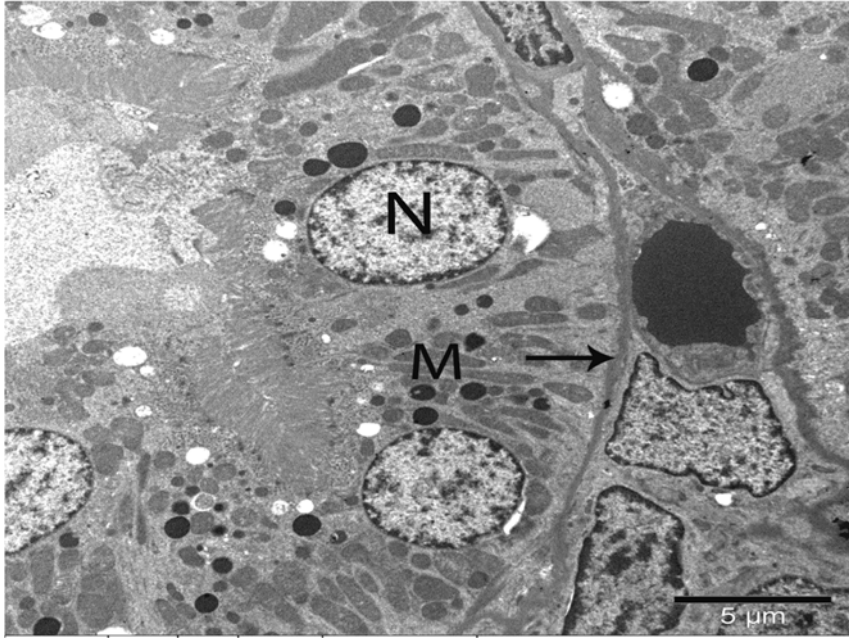
Resim 3.22. Vitamin E grubundaki ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü, N: Nükleus, M: Mitokondri, MV: Mikrovillus, Bazal zar: (→)



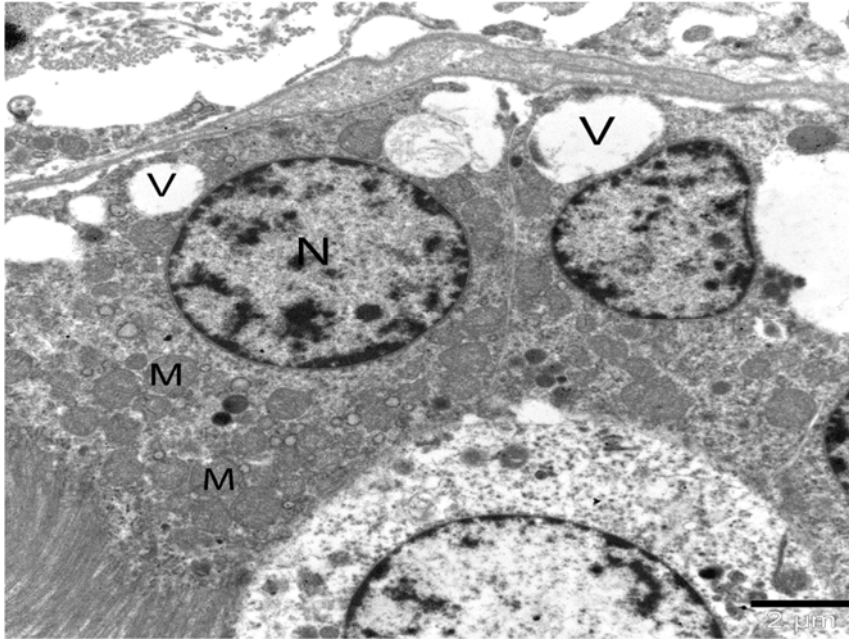
Resim 3.23. Vitamin E grubundaki ratların böbrek proksimal kanal hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü, N: Nükleus, M: Mitokondri, MV: Mikrovillus, Bazal zar: (→)



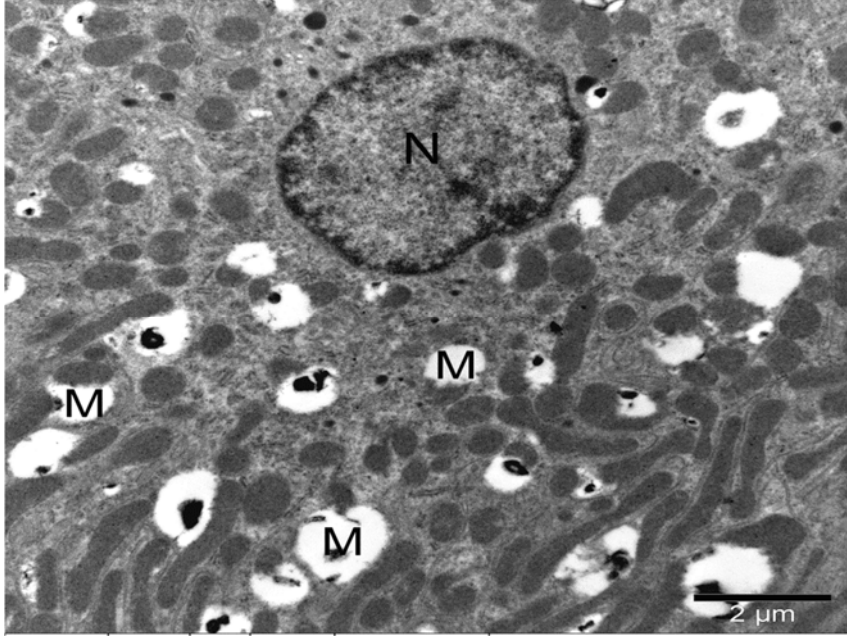
Resim 3.24. Vitamin C+vitamin E grubu ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü, N: Nükleus, M: Mitokondri, Bazal zar: (→)



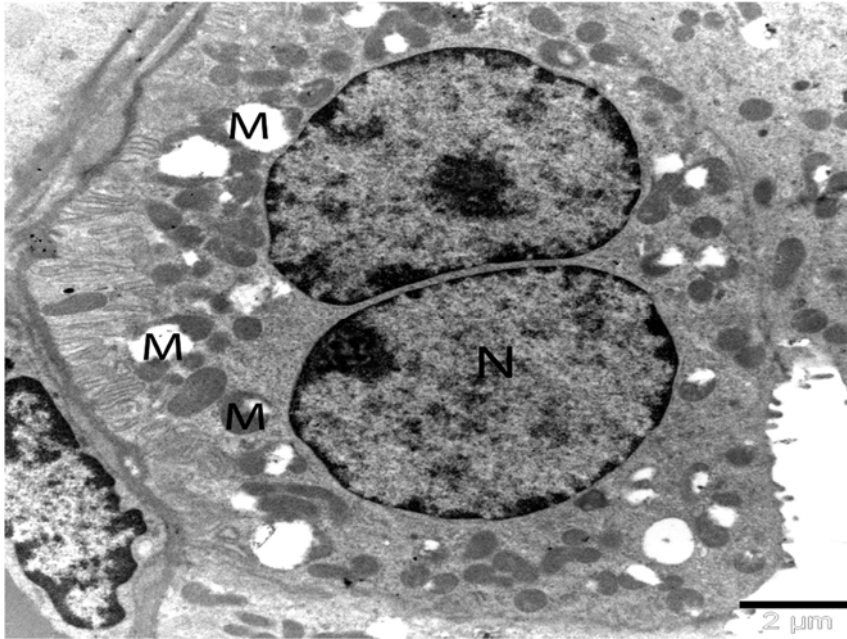
Resim 3.25. Vitamin C+vitamin E grubu ratların böbrek proksimal kanal hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü, N: Nükleus, M: Mitokondri, Bazal zar: (→)



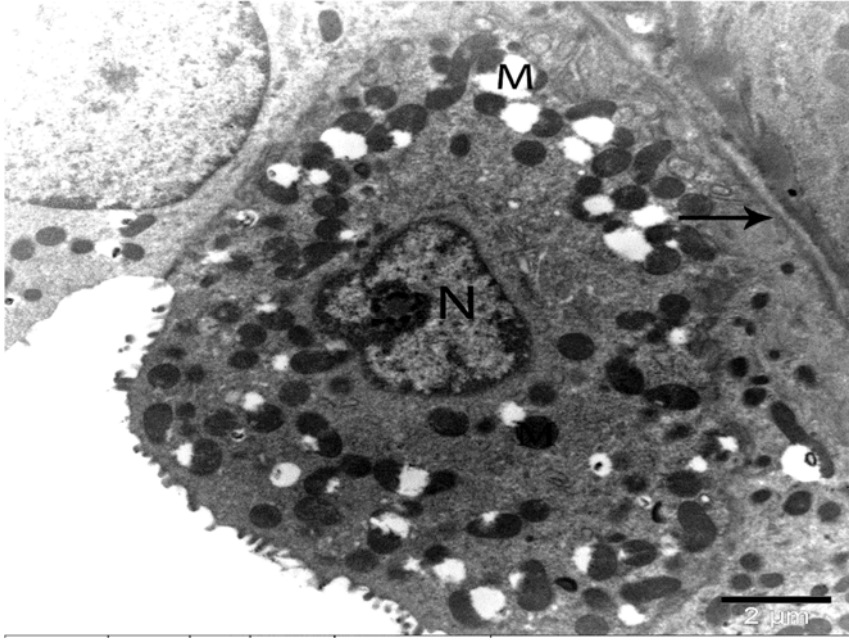
Resim 3.26. Bendiocarb uygulanan ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü. Mitokondrilerde (M) şişme, proksimal kanalı hücrelerinin sitoplazmalarında vaküolizasyon (V), N: Nükleus



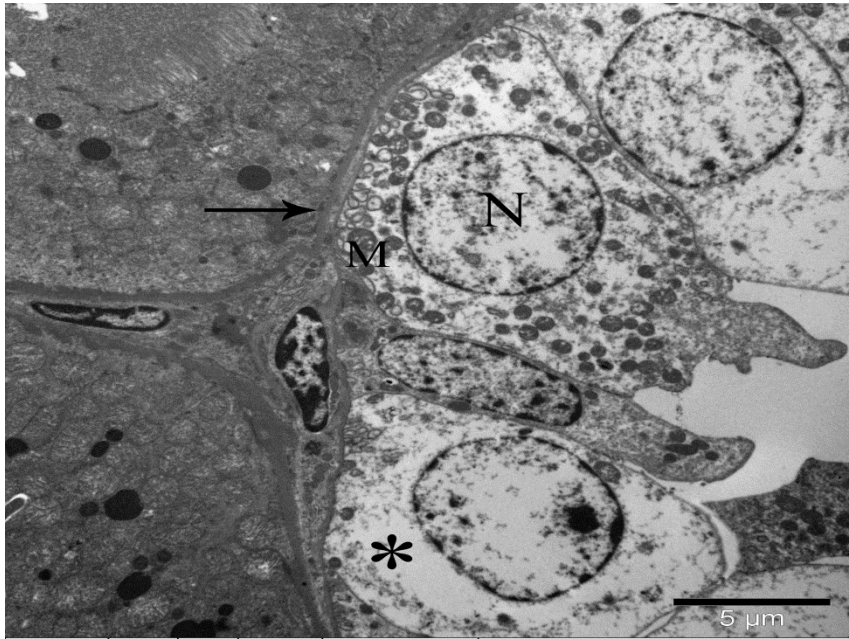
Resim 3.27. Bendiocarb uygulanan ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü. Mitokondrilerde (M) vaküolizasyon, N: Nükleus



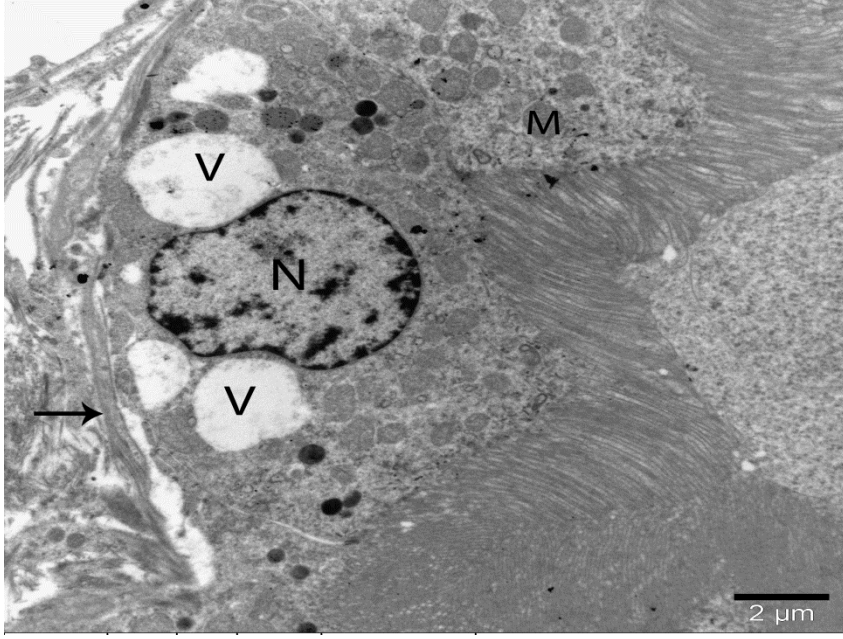
Resim 3.28. Bendiocarb uygulanan ratların böbrek distal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü. Mitokondrilerde (M) vaküolizasyon ve şişme, N: Nükleus



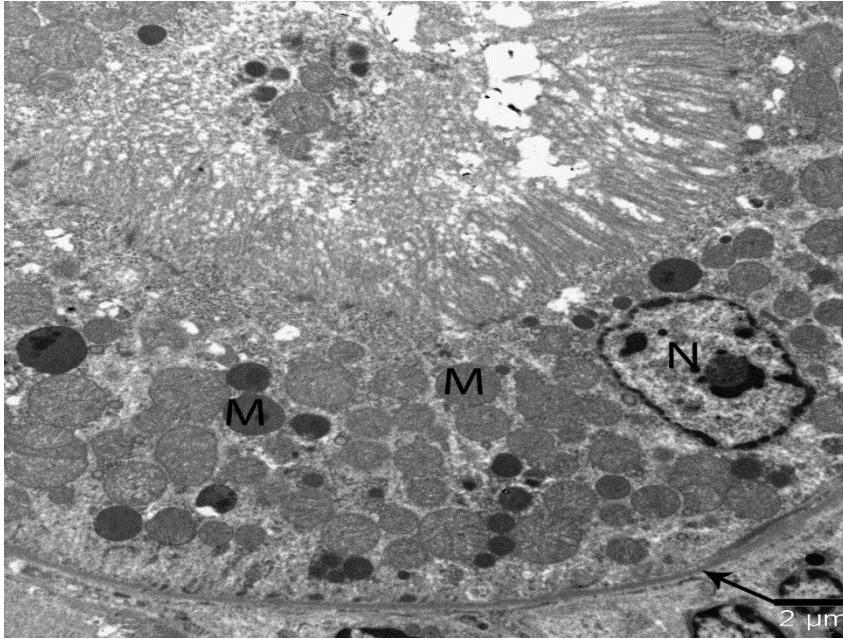
Resim 3.29. Bendiocarb uygulanan ratların böbrek distal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü. Mitokondrilerde (M) şişme ve vaküolizasyon, N: Nükleus, bazal zar: (→)



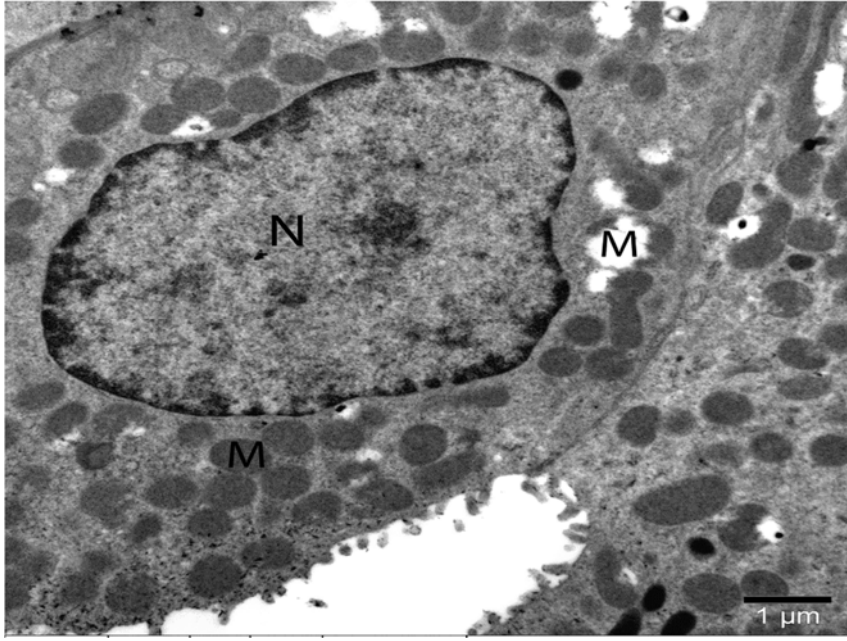
Resim 3.30. Bendiocarb uygulanan ratların böbrek distal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü. Mitokondrilerde (M) şişme, ödem: (*), bazal zar: (→), N: Nükleus



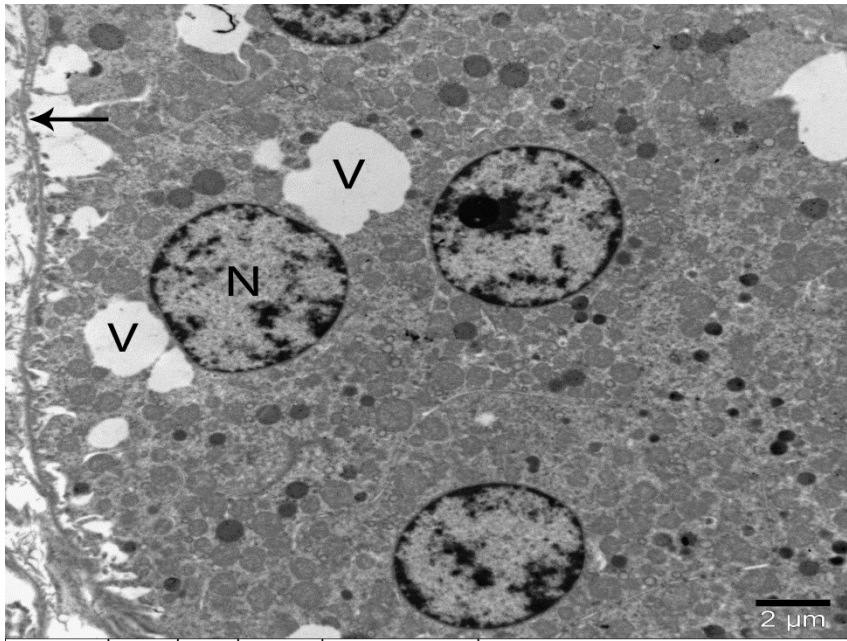
Resim 3.31. Bendiocarb+vitamin C uygulanan ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü. Tübül hücrelerinin sitoplazmalarında vakuolizasyon (V) ve mitokondrilerde (M) şişme, bazal zar: (→), N: Nükleus



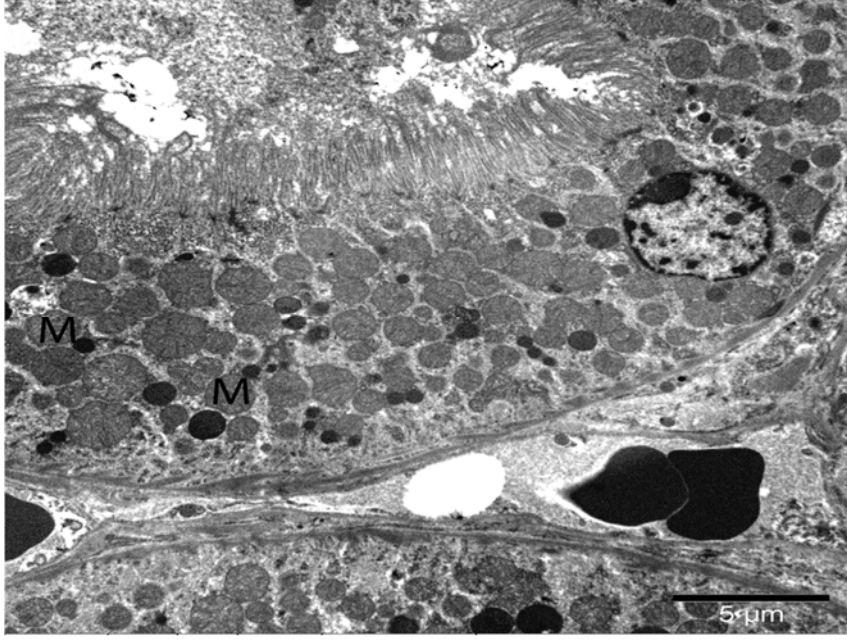
Resim 3.32. Bendiocarb+vitamin C uygulanan ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü. Mitokondrilerde (M) şişme, bazal zar: (→), N: Nükleus



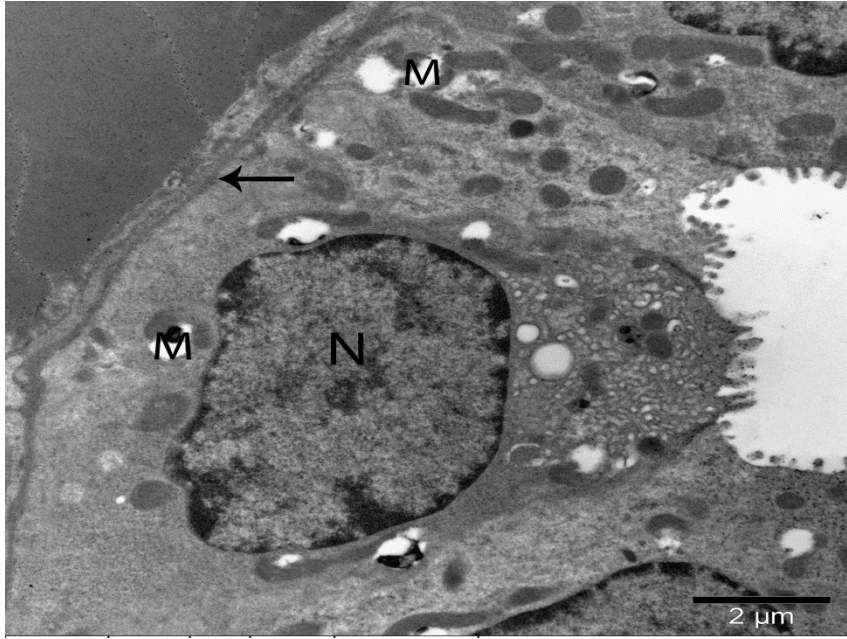
Resim 3.33. Bendiocarb+vitamin C uygulanan ratların böbrek distal dalgalı kanal hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü. Mitokondrilerde (M) şişme ve vaküolizasyon, N: Nükleus



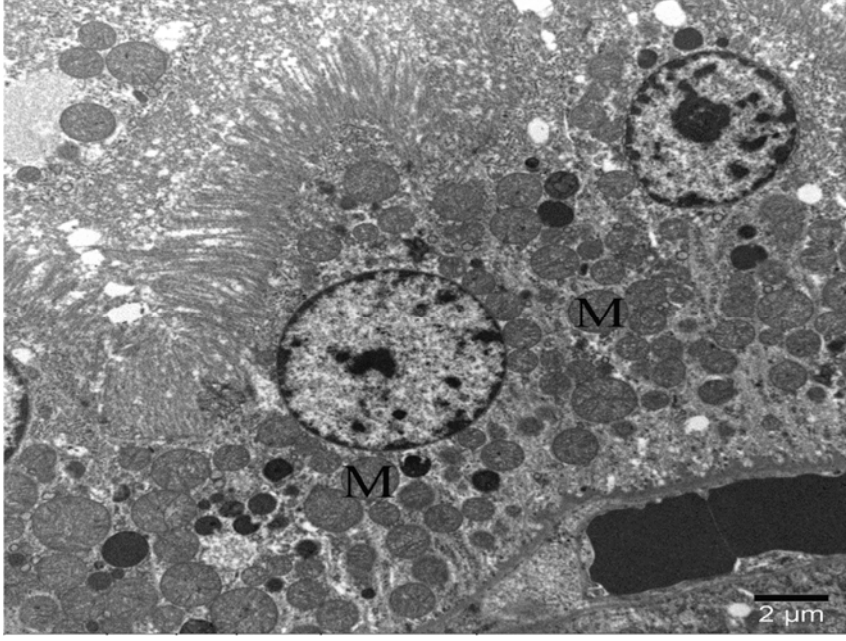
Resim 3.34. Bendiocarb+vitamin E uygulanan ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü. Tübül hücrelerinin sitoplazmalarında vaküolizasyon (V), Nükleus: N, Bazal zar: (→)



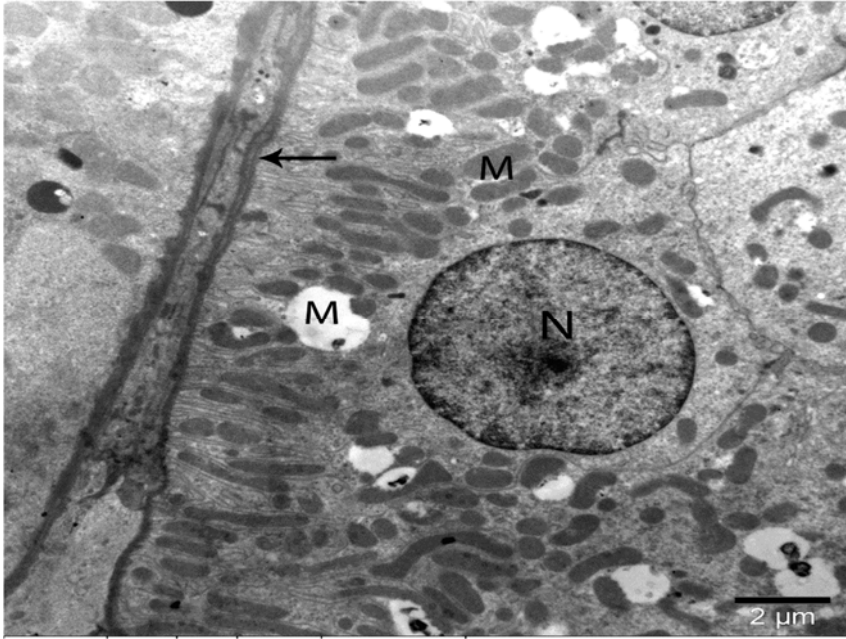
Resim 3.35. Bendiocarb+vitamin E uygulanan ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü. Mitokondrilerde (M) şişme



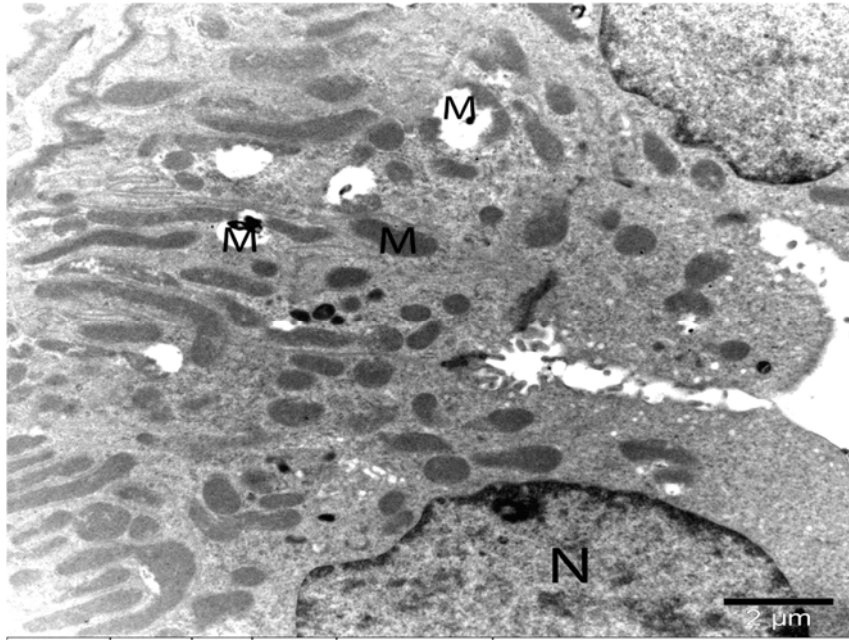
Resim 3.36. Bendiocarb+vitamin E uygulanan ratların böbrek distal kanalını astarlayan epitel hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü. Mitokondrilerde (M) şişme ve vakuolleşme. N: Nükleus, Bazal zar: (→)



Resim 3.37. Bendiocarb+vitamin C+vitamin E uygulanan ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü. Mitokondrilerde (M) şişme



Resim 3.38. Bendiocarb+vitamin C+vitamin E uygulanan ratların böbrek proksimal kanalı hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü. Mitokondrilerde (M) şişme ve vaküolizasyon, N: Nükleus, Bazal zar: (→)



Resim 3.39. Bendiocarb+vitamin C+vitamin E uygulanan ratların böbrek distal tübül hücrelerinin elektron mikroskobu görüntüsü. Mitokondrilerde (M) şişme ve vaküolizasyon, N: Nükleus

Çizelge 3.1. Böbrek yapısındaki histopatolojik değişikliklerin derecelendirilmesi

Gruplar	Tübüler dejenerasyon	İnfiltrasyon	Glomerular atrofi	Ödem	Nekroz	Bowman kapsülü genişlemesi
Kontrol	-	-	-	-	-	-
Vitamin C	-	-	-	-	-	-
Vitamin E	-	-	-	-	-	-
Vitamin C ve E	-	-	-	-	-	-
Bendiocarb	++	++	+++	++	+	++
Vitamin C ve Bendiocarb	+	+	++	+	-	+
Vitamin E ve Bendiocarb	+	+	++	+	-	+
Vitamin C ve E ve Bendiocarb	-	-	+	-	-	+

Skorlama şu şekilde yapıldı: yok (-), az (+), orta (++) ve şiddetli (+++)

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pestisitler çevreye girip yaygınlaştığından beri sahip oldukları birtakım özellikler ile diğer kimyasallardan kendilerini ayırt ettikleri belirtilmiştir. Pestisitlerin çevredeki kalıcılık düzeyleri, populasyonlar üzerindeki maruziyetleri ve de yüksek biyolojik aktivitelerinden dolayı bu kimyasallar önem arz etmektedir. Toksik etkileri türden türe spesifikleşmiş olup, pestisitlerin hem insan sağlığına hem de ev ve vahşi yaşamdaki hayvanlara zarar verdikleri ifade edilmiştir (Weiss ve diğerleri, 2004). Avrupa Birliğindeki ülkelerin gıda ürünlerine uyguladıkları pestisit miktarı yıllık 140 000 tonu aşmış olup, kıta içinde kişi başına 280 gr pestisit düştüğü gösterilmiştir (Bjorling-Poulsen ve diğerleri, 2008).

Karbamatlar dokularda birikme yapmadıklarından dolayı maruziyet geçer geçmez canlıdaki aksiyon eski normal haline döner. Karbamatlar lipitlerdeki çözünürlüklerinden ötürü, sitoplazmik membranları geçerek diğer dokulara kolayca ulaşırlar. Karaciğerde dönüşüme uğrayıp feçes veya idrar ile dışarı atılırlar (Sogorb ve Vilanova, 2002). Karbamatların ana etkisi nörotoksisite olmakla beraber (Sobekova ve diğerleri, 2009, Mojzisoğlu ve diğerleri, 2012) ayrıca homeostazi ve diğer önemli organ yapılarını (karaciğer, böbrek, timus, dalak) da değiştirdikleri belirtilmiştir (Petrovova ve diğerleri, 2010, Almasioğlu ve diğerleri, 2012, Holovska ve diğerleri, 2011).

Karbamatlı insektisitlerin hücredeki önemli metabolik süreçleri negatif etkileyebildikleri, sitoplazma, peroksizom ve mitokondri gibi organeller ile birlikte protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasını içeren enzimatik yolları bozabildikleri gösterilmiştir (Karami-Mohajeri ve Abdollahi, 2011; Amanullah ve Hari, 2011). Karbamatların akut toksik etkisi, miosis, ürinyasyon, diare, gözyaşı salgılama ve merkezi sinir sisteminin uyarılmasıdır (O'Malley, 1997).

Kronik karbamatlı insektisit maruziyeti üzerine çalışmalar ve uzun dönemli raporların belirsiz sonuçlar verdiği ifade edilmiştir (Smulders ve diğerleri, 2003). İnsan maruziyetindeki veri eksikliğinden dolayı, bu kimyasalların insan sağlığı üzerine olan potansiyel tehlikeleri hakkındaki önemli bilgilerin büyük çoğunluğunun hayvan doz çalışmalarındaki cevaplardan alınarak elde edildiği belirtilmiştir (Petrovova ve diğerleri, 2009a).

Bendiocarbın toksikokinetiği farklı hayvan türlerinin de kullanıldığı oral çalışmalarda sıklıkla araştırılmış olup bendiocarbın hızlı metabolize olduğu ve birikme yapmadığı gözlemlenmiştir (Aly ve Domenech, 2009). Bendiocarbın biotransformasyonunda ve atılımında karaciğerin önemli rol oynadığı ayrıca metabolizma ya da biotransformasyon sürecinde ana bileşikden mutlaka daha az toksik konjugatlarının oluşması diye bir durumun söz konusu olmadığı gösterilmiştir. Çeşitli metabolitlerin ve ayrışma ürünlerinin oranı çok sayıda faktöre (insektisit dozuna, tipine ve uygulama aralığına, organizmanın bir sonraki maruziyetteki hassasiyetine ve çevresel ayrışmaya) bağlıdır (Holovska ve diğerleri, 2014).

Daha önceki çalışmalarda bendiocarbın oral LD₅₀ dozu ratlarda 34-156 mg/kg, tavşanlarda 35-40 mg/kg iken ratlar için dermal LD₅₀ dozu 566 mg/kg olduğu ifade edilmiştir (Hayes ve Laws, 1990). Bu tez çalışmasında 0,8 mg/kg v.a. dozunda bendiocarb 28 gün boyunca gavaj aracılığıyla ratlara uygulanmıştır. Uygulanma periyodunda ratların hiçbirinde ölüm meydana gelmemiş ancak bendiocarb ve bendiocarb ile birlikte vitamin verilen ratlarda bir süre sonra huzursuz ve saldırgan davranışlar gözlenmiştir. Bu durumun bendiocarbın sinir sistemine etkisi ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir.

Böbrek dokusunun birçok faktörden dolayı çeşitli toksik maddelere karşı hassas olduğu çoğu kez ifade edilmiştir. Bu hassasiyet genellikle yüksek hacimli renal kan akışından, maddeleri konsantre edebilme yeteneğinden ve ana bileşiklerin toksik metabolitlere transformasyonundan dolayı kaynaklandığı belirtilmiştir. Böbrek dokusunda, karaciğer dokusunun yerine getirdiği, yüksek düzeyde ksenobiyotikleri metabolize eden enzimlere sahip olmamasına rağmen yine de birçok enzimatik reaksiyonun meydana geldiği gözlenmiştir (Mohssen, 2001).

Pestisitler reaktif oksijen türlerinin üretimini canlandırabilir ve birçok farklı molekülün oksidatif zarar oluşturmaya yol açabilir (Narendra ve diğerleri, 2007; Zhu ve diğerleri, 2016). Bu reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi antioksidan mekanizmalar tarafından yeterli şekilde nötralize edilmezse eğer potansiyel doku hasarına yol açabilir (Mansour ve Mossa, 2009).

Ksenobiyotikler canlı sistemlerinde dokuların ve hücrelerin zarar görmesine yol açarak patolojik durumların oluşmasına neden olabilirler (Fahmy ve diğerleri, 2008). Histopatoloji çeşitli organlarda rahatsız veya tahriş edici unsurların etkilerini belirlemede işlevsel bir

metot olarak hizmet eder (Johnson ve diğerleri, 1993). Canlıların kimyasal kontaminantlara maruziyeti ile farklı organlarda birçok lezyon oluşması muhtemeldir (Bucke ve diğerleri, 1996). Böbrek ve karaciğer kimyasalların zararlı etkilerini belirlemede histolojik çalışmalar için uygun organlardır (Bucher ve Hofer, 1993). Bu sebeple böbrek dokusunun fonksiyonu ve yapısı hakkında veri elde edebilmek için biyokimyasal parametrelerin (kreatinin, üre ve ürik asit) yanında histolojik çalışmaların da yapıldığı ifade edilmiştir (Jortner, 2008).

Karbamat grubuna ait karbarilin güvercinler üzerine uygulandığı bir çalışmada visseral organlarda toksisite meydana getirdiği, karsinojenik etki oluşturduğu, karaciğer, böbrek ve ince bağırsakta histopatolojik değişikliklere neden olduğu ifade edilmiştir (Sinha ve diğerleri, 1991).

Erkek ratlara uygulanan karbamatlı pestisit mikroskopik çalışmalar sonucunda testislerde morfolojik değişikliklere neden olduğu, hücre bölünmesini engellediği ve immatüre hücrelerin dökülmesine yol açtığı (Hess ve diğerleri, 1991), seminifer tübüllerinde atrofi, sertoli ve germinal hücrelerinde vakuolizasyon ile dökülmeler meydana getirdiği gözlenmiştir (Nakai ve Hess, 1994; Mahgoub ve El-Madany, 2000).

Histopatolojik çalışmalarda karbamat uygulamasının fare böbreklerinde ciddi anormalliklere yol açtığı, glomerulus ve proksimal tübül dejenerasyonları meydana geldiği ifade edilmiştir (El-Demerdash ve diğerleri, 2013). Carbosulfan başka bir karbamatlı pestisit uygulamasının karaciğer dokusunda histolojik ve fizyolojik bozukluklara yol açarak kötü etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (Ksheerasagar ve Kaliwal, 2006).

Karbamatlı insektisitler ile yapılan çalışmalarda renal doku hasarlarıyla beraber başka organlarda da patolojik durumların meydana geldiği ve biyokimyasal değişikliklerin gözlemlendiği birçok çalışmada teyit edilmiştir. Karbamatlı insektisit methiocarb uygulamasının balıkların böbrek, dalak ve beyinlerinde hasara yol açtığı, solungaçlarında yaralanmalar meydana getirerek oksijen tüketimini azalttığı, böbrek dokusunda hücresel ve humoral bağışıklığı bozduğu ve hematopoetik sistemde değişiklikler meydana getirdiği gösterilmiştir (Altınok ve Çapkın, 2007).

Carbofuran üretiminin yapıldığı bir iş yerinde çalışanlardan alınan kan örnekleri incelenmiş ve carbofuran solunumu sonucu lenfositlerde apoptotik hücrelerin arttığı, kandaki

kolinesteraz aktivitesinin belirgin bir şekilde düştüğü ve nekrotik hücrelerin gözlemlendiği belirtilmiştir (Zeljezic ve diğerleri, 2008).

Tavşanlara uygulanan bendiocarb dozunun iskelet sistemi üzerinde toksisite oluşturduğu, ultrasüktürel değişiklikler meydana getirdiği, miyofibril genişlemesine, sarkomer yapısında bozulmalara, mitokondrilerde şişmeye ve krista kaybına yol açtığı gözlenmiştir (Holovska ve diğerleri, 2017).

Bu tez çalışması kapsamında bendiocarb dozunun uygulandığı rat grubundaki böbrek dokularının ışık mikroskopunda incelenmesi sonucu, glomerular atrofi, tübüler dejenerasyon, Bowman kapsülünde genişleme, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, nekroz ve ödem meydana geldiği gözlenmiştir. Bendiocarb dozunun uygulandığı böbrek dokuları elektron mikroskopunda incelendiğinde ise proksimal ve distal kanalların sitoplazmasında vakuolleşme, mitokondrilerde şişme ve vakuolleşme ayrıca ödem gözlemlendiği tespit edilmiştir.

Bu tez çalışmasında bendiocarb uygulanan rat grubunun böbrek dokularında yapılan mikroskopik incelemeler sonucunda histopatolojik değişiklikler olduğu ortaya konmuştur. Bu veriler bendiocarb dozunun böbrek dokusu üzerinde toksisite oluşturduğunu göstermektedir. Karbamatlı bir insektisit olan bendiocarbın oluşturmuş olduğu bu patolojik durumların, artmış olan reaktif oksijen türlerinden ve yetersiz kalmış antioksidan enzim savunmasından kaynaklandığı söylenebilir (Hamadouche ve diğerleri, 2009; Haleagrahara ve diğerleri, 2010).

Bendiocarbın toksik etkisi yalnızca asetilkolinesterazın inhibe olmasına neden olmaz aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin üretimine de neden olur (Sobekova ve diğerleri, 2009). Bendiocarbın homeostaziye değiştirdiği (Capcarova ve diğerleri, 2010), böbrek, karaciğer ve timus gibi farklı organlarda morfolojik değişiklikleri indüklediği gösterilmiştir (Flesarova ve diğerleri, 2007; Almasiova ve diğerleri, 2014; Holovska ve diğerleri, 2014).

Renal hastalıkların patofizyolojik sürecinde reaktif oksijen türleri (ROT) önemli rol oynar. Oksidatif stres durumunda ROT konsantrasyonu artar ve çoklu doymamış yağ asitlerinin fazlalığı böbreği ROT ataklarına özellikle hassas bir organ yapar (Kubo ve diğerleri, 1997). Oksidatif stres geniş kapsamda akut böbrek yetmezliğinden, kronik böbrek rahatsızlıklarına,

glomerüler zararlar, hiperlipidemiye, hemodiyalize ve nefropatiye aracılık yapar (Paller ve diğerleri, 1998; Barrouillet ve diğerleri, 1999; Vanholder ve diğerleri, 2000; Sakatsume ve diğerleri, 2001). Oksidatif stresin çok sayıda renal hastalığın oluşum mekanizmasını ve gelişimini tetiklediği bildirilmiştir. Bu yüzden artmış lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'nın çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarda glomerüler, tübüler ve endotelial değişikliklere neden olduğu belirtilmiştir (Martin-Mateo ve diğerleri, 1999).

Lipid peroksidasyonu reaktif oksijen türleri ile ilişkili bir mekanizmaya sahip olup çeşitli böbrek hasarlarının ve yaralanmalarının patolojisinde yer alır. En çok kullanılan lipid peroksidasyonu belirteci tiyobarbitürik asit çalışmalarında analiz edilen MDA oluşumudur. Karbamat grubu pestisitlerin böbrek ve karaciğer gibi dokularda lipid peroksidasyonu ürünü MDA'nın düzeyini arttırdığı belirtilmiştir (Ozden ve diğerleri, 2009).

Karbamatlı insektisitlerin ve onların ayrışma ürünlerinin ana toksik etkisinden birinin reaktif oksijen türleri olduğu düşünülür ve artan ROT'un lipid bileşiklerinin oksidasyonuna neden olup MDA ürününün artışına neden olduğu ayrıca hücre membranının karakteristiğini değiştirdiği ifade edilmiştir. Lipid peroksidasyonunun hücre membranındaki fosfolipitlerin hidrolizine neden olarak hidroperoksit oluşmasına yol açtığı gözlenmiştir (Mekkawy ve diğerleri, 2013; Banerjee ve diğerleri, 1999; Yarsan ve diğerleri, 1999; Grosicka-Maciag ve diğerleri, 2008).

Oksidatif stresin apoptozu tetiklediği birçok çalışmada gösterilmiştir (Shen ve Liu, 2006). Oksidatif stres kaynaklı LPO hücre membran yapısının yanı sıra nükleusdaki DNA içeriğine de ataklar yaptığı belirtilmiştir. Karbamatlı pestisitlerin de yapılan çalışmalarda doku gruplarındaki DNA fragmentasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (İbrahim ve Harabawy, 2014).

Biyokimyasal ve histopatolojik çalışmalarda karbamatlı insektisitlerin lipid peroksidasyonunu indükleyerek MDA içeriğinde artışa neden olduğu ve rat böbreğinde doku dejenerasyonuna yol açtığı ifade edilmiştir (Ozden ve diğerleri, 2009). Yapılan başka çalışmalarda böbrek dokusunun LPO ile oluşmuş oksidatif strese karşı diğer organlara göre daha hassas olduğu gösterilmiştir (Subramanian ve diğerleri, 2000). Reaktif oksijen türlerinin böbrek dokusunda toksisite meydana getirebildiği, inflamasyona yol açabildiği, bunun sonucu olarak da Bowman kapsülünde genişlemelere, proksimal tübülde sitoplazmik

çöküntülere, hücre infiltrasyonlarına ve nekrotik alanlara sebep olabildiği belirtilmiştir (Rodrigo ve Bosco, 2006; Ozden ve diğerleri, 2009).

Bu tez çalışmasındaki 28 gün boyunca, bendiocarb dozunun uygulandığı rat gruplarının böbrek dokusundaki MDA düzeyinin, kontrol grubundaki ratların MDA düzeyinden oldukça yüksek olduğu ve gözlemlediğimiz histopatolojik bulgularla paralellik gösterdiğini ifade edebiliriz. Oluşan bu durumun reaktif oksijen türlerinden kaynaklanan hücre hasarına bağlayabiliriz.

Antioksidan moleküller, hem enzimatik hem de nonenzimatik olanlar serbest radikallerle indüklenmiş toksisiteye karşı ilk savunma hattını oluştururlar. Antioksidanlar ve prooksidanlar arasındaki bir redoks dengesi normal hücrel fonksiyonlar için gereklidir (Nordberg ve Arner, 2001). Aynı zamanda bu enzimler çoğu faktöre hassastır, çeşitli çevresel streslere karşı farklı cevaplar gösterirler (Storey, 1996). Ökaryotik organizmaların tüm hücreleri güçlü antioksidan enzimler içerir. Bunlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon S-transferaz (GST) olup oksidatif stres aracılığıyla oluşan toksisiteye karşı hücreyi koruyan enzimler oldukları gösterilmiştir (McCord ve Fridovich, 1970; Dixit ve diğerleri, 2012). Ilımlı stres durumunda bu enzimlerin aktiviteleri artarken, yoğun stres altında aktivitelerinin azaldığı belirtilmiştir (Rodriguez ve diğerleri, 2004).

Karbamatlı insektisitlerin yaptığı önemli etkilerden biri prooksidan/antioksidan dengesini bozmalarıdır (Pena-Llopis ve diğerleri, 2001; Pena ve diğerleri, 2000). Karbamatlar reaktif oksijen türlerinin artışına neden olarak antioksidan enzimlerin inhibe olmasına neden olurlar (Maran ve diğerleri, 2009). ROT'a karşı dokuları korumada önemli bir bariyeri oluşturan antioksidanların kimyasal strese karşı oldukça kırılgan oldukları belirtilmiştir (Lushchak, 2011, Storey, 1996). Birçok çalışmada pestisit kaynaklı ROT artışının böbrek, karaciğer ve beyinde oksidatif hasar meydana getirdiği (Yu ve diğerleri, 2008), hedef hücrelerde stres artışına yol açarak antioksidan kapasiteyi bozduğu belirtilmiştir (Badgujar ve diğerleri, 2015).

Glutatyon peroksidaz (GPx) hidrojen peroksidaz ve lipid detoksifikasyonunda önemli görev yapmakla beraber, glutatyonun eşlik eden oksidasyonu ile beraber fizyolojik metabolizma ve fagositoz esnasında hızlıca üretilir. GPx ve CAT hidrojen peroksitin eliminasyonunda

tamamlayıcı role sahiptir (Wu ve diğerleri, 2011). Aktif bölgesinde selenyum içermekle beraber katalitik reaksiyonlara katılır, böylece trigliseritlerin, fosfolipidlerin ve kolesterolün artan lipofilitesine karşı peroksitleri azaltarak radikal zarara karşı koruma sağlar (Flohe ve diğerleri, 1993). Bu tez çalışmamızda bendiocarb dozunun uygulandığı rat gruplarındaki GPx aktivitesinde azalma olduğu gözlenmiştir. Bu azalmanın sebebi glutatyon peroksidazın aktif merkezinde yer alan selenyum ile bendiocarb ve onun konjugatlarının yer değiştirmesi sonucu ortaya çıktığı söylenebilir. Aynı şekilde artan lipid peroksidasyonu toksisitesinin sadece glutatyon peroksidazın aktivitesinde değil, diğer antioksidan enzimler katalazın, süperoksit dismutazın ve glutatyon S-transferazın da aktivitelerinde azalmalara yol açtığı tespit edilmiştir.

GST böbrek, karaciğer ve diğer dokuların kimyasallarla indüklenmiş zararlarından bu dokuların hücrelerini korumakta ve hücre detoksifikasyonda görev almakta olan çok önemli bir enzimdir (Siddiqui ve diğerleri, 1993). Lipid peroksidasyonunun aldehit şeklindeki ürünlerinin eliminasyonunda direkt görev alır (Maran ve diğerleri, 2009). Ayrıca birçok in vivo çalışmada kolinesterazı inhibe eden pestisit maruziyetinden sonra GST'nin koruyucu etkisi olduğu ortaya çıkarılmıştır (Pena-Llopis ve diğerleri, 2001). GST elektrofilik grupları GSH ile katalizleyerek ksenobiyotiklerin sentetik konjugatlarını sentezler ve daha fazla polar grubun ilavesi ile kimyasalların atılımını hızlandırır. Bu yüzden GST homeostazide önemli bir rol oynar ve ciddi oksidatif hasardan dokuları korur (Luo ve diğerleri, 2006).

GST'nin böbreklerin proksimal ve distal tübüllerindeki epitelyum hücrelerinde bol miktarda bulunduğu, bundan dolayı renal yaralanmaların değerlendirilmesinde uzun zamandır kullanılan proteinler arasında olduğu ifade edilmiştir (Woods ve diğerleri, 2008). Bu tez çalışmasında bendiocarb dozunun uygulandığı grupların, GST aktivitesinde azalma olduğu gözlenmiştir. Bunun sebebinin karbamatlı pestisit bendiocarb ve onun konjugatlarının sülfidril gruplarını etkileyerek, enzimin -SH grubuna bağlanmalarından kaynaklanıyor olduğu düşünülmektedir.

SOD süperoksit radikalini (O_2^-), hidrojen peroksit ve moleküler oksijene katalizleyen aynı zamanda ROS'a karşı ilk savunma hattını oluşturan antioksidandır (Young ve Woodside, 2001). SOD'un, bakır ve çinko içeren süperoksit dismutaz (Cu/Zn SOD) sitozolde, manganez içeren süperoksit dismutaz (Mn SOD) mitokondride ve ekstrasellüler sıvıda bulunan süperoksit dismutaz (EC SOD) olmak üzere üç türü vardır (Karabulut ve Gülay, 2016). Cu/Zn içeren SOD iki alt üniteden oluşur ve her bir alt ünite bir tane Cu atomu, bir

tane Zn atomu vardır. Mn SOD dört alt üniteden oluşmaktadır ve aktif bölgesinde Mn^{+3} bulundurmaktadır. Ekstrasellüler süperoksit dismutaz ise dimer ya da homotetramer yapısında bulunabilir ve alt ünitesinde bir Cu atomu ve bir Zn atomu içerir (Mruk ve diğerleri, 2002; Fridovich, 1995; Gao ve diğerleri, 2008). Bu tez çalışmasındaki dört haftalık bendiocarb dozunun uygulandığı gruplardaki ratların SOD aktivitesinin, kontrol grubundaki ratlara göre düştüğü tayin edilmiştir. Bu antioksidanın aktivitesindeki düşüş, bendiocarbın, SOD enzimindeki iyonların yerine geçmesine bağlanmaktadır.

CAT, hidrojen peroksiti moleküler oksijene ve suya çevirir (Doonan ve diğerleri, 2008). Katalaz antioksidanı daha çok peroksizomlarda bulunur (Limon-Pacheco ve Gonsebatt, 2009). CAT, dört alt birimden oluşup, her birim bir tane hem grubu, bir tane de NADPH taşır (Young ve Woodside, 2001; Kirkman ve diğerleri, 1987). Bu tez çalışmasında bendiocarb dozunun uygulandığı ratların böbrek dokusundaki katalaz aktivitesinin, kontrol grubundaki ratların böbrek dokusundaki katalaz aktivitesine göre belirgin bir azalma olduğu belirlenmiştir. Bu azalmanın, bendiocarb uygulaması sonucu düzeyi artan lipid peroksidasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tavşanlara uygulanan bendiocarb dozunun karaciğer, böbrek ve dalakta toksisite meydana getirdiği, karaciğer ve dalakta lipid peroksidasyonunu yükselttiği, böbrek dokusunda ise antioksidan enzimler CAT, SOD ve GPx'in aktivitelerinde azalmaya yol açtığı ifade edilmiştir (Sobekova ve diğerleri, 2005).

Ratlara uygulanan carbofuranın iskelet kaslarında hiperaktiviteye neden olduğu, kaslarda lipid peroksidasyonu ürünlerini ve nitrik oksit düzeyini arttırdığı gözlenmiştir (Milatovic ve diğerleri, 2005).

Birçok lipofilik pestisitinin genel toksik mekanizmasından dolayı, ROT artışına neden olduğu ve oksidatif stres yarattığı gözlemlenmiştir. Karbamatlı pestisitler üzerine yapılan birçok çalışmada da aşırı miktarda, reaktif oksijen türleri üretimi olduğu ve toksik etkisinin kolinesteraz inhibesinin ötesine geçtiği, hücresel hedefleri içine aldığı ifade edilmiştir (Milatović ve diğerleri, 2006; Regoli ve diğerleri, 2006).

Karbamatlı insektisit karbarilin sümüklü böcek üzerine uygulandığı bir çalışmada oksidatif hasar meydana geldiği, hücresel düzeyde lizozomların membran yapılarında bozulmalar ve yağ damlacıkları oluştuğu belirlenmiştir (Leomanni ve diğerleri, 2015).

Yapılan birçok çalışmada pestisit maruziyetinin, hücre membranları üzerinde MDA içeriğini arttırdığı, antioksidan enzim aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (Kaur ve Sandhu, 2008; Uzun ve Kalender, 2013). Bu tez çalışmasında bendiocarb dozunun uygulandığı gruplardaki ratlardan elde edilen sonuçlarda antioksidan enzim aktivitesinde azalmaya, LPO miktarında ise artışa neden olduğu ve daha önceden yapılmış birçok benzer çalışma ile paralellik gösterdiği gözlenmiştir.

Birçok pestisit böbrek dokusu üzerine bazı toksik etkiler yapabilir (Elhalwagy ve diğerleri, 2008). Üre, ürik asit ve kreatinin düzeyleri böbrek fonksiyon parametreleridir (Mansour ve Mossa, 2010; Yearout ve diğerleri, 2008; Yousef ve diğerleri, 2006). Bu parametrelerden böbrek hasarının saptanmasında yararlanır. Herhangi bir renal bozuklukta ya da hasarda kandaki düzeyleri yükselmeye başladığı vurgulanmıştır (Garba ve diğerleri, 2007).

Kreatinin düzeyi kronik böbrek rahatsızlıkları için iyi bir risk belirteçidir (Yearout ve diğerleri, 2008; Karahan ve diğerleri, 2005). Kreatinin atılımı çoğunlukla glomerüler filtrasyon sürecine bağlı olup, tübüler sekresyon katkısının az olduğu ifade edilmiştir. Bu tez çalışmasında bendiocarb uygulanan gruptaki ratların serum kreatinin düzeyinde bir artış meydana geldiği gözlenmiştir. Yükselen kreatinin düzeyi glomerüler fonksiyonun bozulduğunu ve tübüler sekresyonun zarar gördüğünün göstergesi olabilir (Kassirer, 1971; Varley ve diğerleri, 1980).

Üre protein katabolizmasının son ürünüdür. Kandaki artan üre oranı memeli vücudunda protein katabolizmasının yükseldiğinin ve böbreklerde fonksiyon bozukluğu olduğunun göstergesi olduğu ifade edilmiştir (Yousef ve diğerleri, 2006; El Demerdash, 2004). Aynı zamanda yüksek kan üre düzeyi, artmış doku hasarından veya bozulmuş idrar atılımından kaynaklandığı gösterilmiştir (Yousef ve diğerleri, 2006). Üre döngüsü karaciğerde sınırlı olduğundan dolayı üre plazma seviyesindeki yükselme, üre enzimlerinin aktivitesindeki artışa atfedilebilir. Bu enzimler ornitin karbomil transferaz ve arginazdır (Woodman, 1980). Ayrıca yüksek üre, düşük kan hacmi ile de ilişkilendirilebilir. Böbreklerdeki eritropoeitin üretiminin azalmasının düşük kan hacminin oluşmasına bunun da yüksek üre miktarının

meydana gelmesine sebep olduğu, sonuç olarak da bu durumun, böbreklerde hasar oluşturabileceği vurgulanmıştır (Ezzati ve Kammen, 2001). Bu tez çalışmasındaki 4 haftalık bendiocarb uygulamasının sonucu olarak ratların serum üre düzeyleri, kontrol grubundaki ratların serum üre düzeyleri ile karşılaştırılmış ve bendiocarb grubundaki ratların serum üre düzeylerinin kontrol grubuna göre ciddi bir artış gösterdiği saptanmıştır.

Üre ve kreatinin serum düzeyindeki artışlarının önemli bir gösterge olduğu birçok çalışmada daha önce gösterilmiştir. Çünkü bu parametreler nefronun farklı parçalarının fonksiyonel kapasitesini ve böbrekdeki aktif lezyonların yokluğunu ya da varlığını göstermede önem arz etmekte olduğu ifade edilmiştir (Panda, 1999). Üre ve kreatinin vücuttan böbrek aracılığıyla dışarı atıldığından dolayı herhangi bir hücresel zarar olduğu anda üre ve kreatinin kanda tutulmaya başlar ve yeniden emilimi yapılmaz (Mulla ve diğerleri, 2001). Yapılan çalışmalarda üre seviyesi dehidrasyon, antidiüretik ilaçlar ve diyet gibi birçok faktör ile artabilirken, kreatinin böbrek için daha spesifik olduğu gözlenmiştir. Çünkü böbrek hasarı serum kreatinin seviyesini artıran tek önemli faktör olduğu belirtilmiştir (Cheesbrough, 1998).

Ürik asitin normal referans aralıklarında, insan vücudu için yararlı bir molekül olduğu, antioksidan ve proinflamatuvar özellikler içerdiği ayrıca büyüme faktörleri ile sitokinlerin salgılanmasını teşvik ettiği belirtilmiştir. Ürik asitin bu önemli pozitif özellikleri eşik değer düzeyi 7 mg/dl'yi geçtiği zaman negatif bir duruma döndüğü, çeşitli böbrek rahatsızlıklarına sebep olduğu gösterilmiştir (Ayyıldız, 2016). Böbrek yetmezliği vakalarında serum ürik asit düzeylerindeki artış sıklıkla gözlenen bir bulgudur (Şengül ve diğerleri, 2011). Yapılan çalışmalarda ürik asit yüksekliğinin böbrek hasarını ilerlettiği ifade edilmiştir (Borges ve diğerleri, 2010). Çeşitli kimyasalların glomerüler filtrasyonda azalmaya neden olduğu, böbrek rahatsızlıkları oluşturduğu ve hiperürisemi meydana getirdiği belirtilmiştir (Choudhary ve diğerleri, 2013; Su ve diğerleri, 2014). Hiperürisemi nedeniyle ürik asit kristelleri meydana geldiği bunun da böbrek taşı oluşumuna yol açtığı (Skladanowski ve diğerleri, 1996), renal vasküler yapıyı ve renal kan akışını bozabildiği ve oksidatif stres oluşturabileceği gözlenmiştir (Maiuolo ve diğerleri, 2016). Bu tez çalışmasında karbamatlı pestisit bendiocarbın uygulandığı gruptaki ratların serum ürik asit düzeylerinde, kontrol grubuna göre kayda değer bir artış olduğu gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda olduğu gibi, daha önceden yapılmış çalışmalarda da üre, ürik asit ve kreatinin düzeylerinde, deney hayvanlarına uygulanan pestisitler ile artış meydana geldiği ve bizim çalışmalarımızla paralel sonuçlar ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Ratlara uygulanan karbamatlı insektisit rat böbreğinde ve karaciğerinde biyokimyasal değişikliklere neden olduğu, kreatin, üre ve ürik asit düzeylerinde yükselme meydana getirdiği ifade edilmiştir (Selmanoğlu ve diğerleri, 2001). Başka bir çalışmada piretroidli pestisit uygulanan ratların böbrek dokusunda histopatolojik ve biyokimyasal değişiklikler gözlemlendiği, üre ve kreatinin düzeylerinde artış olduğu, tübüler ve glomerüler yapının hasar aldığı belirtilmiştir (Garba ve diğerleri, 2007). Yine karbamat ailesine ait bir pestisit olan metiramın uygulandığı ratların böbrek fonksiyonlarında değişiklik meydana getirdiği, böbrek hasarını indüklediği, üre ve kreatinin düzeylerinde kayda değer artış oluşturduğu gösterilmiştir (Sakr ve diğerleri, 2013).

Bu tez çalışmasında karbamatlı insektisit bendiocarbın uygulandığı ratlardan elde ettiğimiz sonuçlara göre serum kreatinin, üre ve ürik asit düzeylerindeki yükselişin böbrek dokusunda gözlemlediğimiz patolojik değişikliklerden kaynaklandığını ifade edebiliriz. 28 günlük bendiocarb uygulamasından sonra rat böbreklerinde histopatolojik değişiklikler meydana geldiğini gözlemledik. Böbrek dokusu nefronlarındaki glomerüllerde ve tübüllerde oluşan patolojik yapılardan dolayı, serum kreatin, üre ve ürik asit düzeyini yükselttiğini tespit ettik. Biyokimyasal verilere bakarak bendiocarbın, böbrek dokusuna hasar verdiğini ve oksidatif stresi meydana getirdiğini belirtebiliriz.

Çeşitli sağlık bozukluklarının histopatolojisinde ve patofizyolojisindeki etkisinden dolayı oksidatif stresi önlemede bir strateji olarak doğal antioksidanların rolü giderek büyümekte ve birçok çalışmada çalışılmaktadır (Shireen ve diğerleri, 2008; Budin ve diğerleri, 2011). Antioksidanlar arasında askorbik asit (vitamin C) ve tokoferol (vitamin E) hemen hemen tüm biyolojik sistemlerde gerekli bileşenler olup, besin takviyesi olarak kullanılırlar (Magdy ve diğerleri, 2016).

Vitamin C canlı dokulardaki en önemli doğal antioksidanlardan biridir. Diğer memelilerin aksine insanlar vitamin C'yi, D-glukozdan sentezleyemez ve bu durumu besin takviyesi ile telafi eder (Ginter, 1982). Vitamin C'nin insanlar için önemi onun biyokimyasal fonksiyonlarındaki etkinliğinde yatmaktadır. Mikrozomal hidroksilasyon enzimlerini

etkileyerek ve özellikle oksijen kaynaklı serbest radikallerle reaksiyona girerek, ksenobiyotiklerin transformasyonunu etkiler (Ginter ve diğeri, 1983). Bir elektron vericisi gibi davranarak sitokrom P450'nin aktivitesini attırır ve mikrozomal hidroksilasyon prosesini hızlandırır. Bu sayede ksenobiyotiklerin çözünebilirliğini arttırarak idrar ile atılımını sağlar (Sram ve diğeri, 2012).

Oksidatif stresin yaşlanma sürecini hızlandıran önemli bir faktör olduğu ifade edilmiştir. Yapılan çalışmalarda belli dozlarda vitamin C alımının kanser ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı, oksidatif stresi ve patolojik değişiklikleri önlemede yardımcı olabileceği gözlenmiştir (Padayatty ve diğeri, 2003).

Vitamin C'nin takviye gıda olarak düzenli alımının mutajenik kimyasallara karşı, antimutajenik etki gösterdiği, mutasyon sıklığını ve kromozom aberasyon sıklığını azalttığı gösterilmiştir (Lo ve Stich, 1978; Dion ve diğeri, 1982; Shamberger ve diğeri, 1973). İnsan lenfositleri ile yapılan bir çalışmada, in vitro ortamda ışına maruz bırakılan lenfositlerdeki DNA kırıklarının arttığı, vitamin C uygulanan lenfositlerdeki DNA kırıklarının ise azaldığı gözlenmiştir (Duthie ve diğeri, 1996).

Karbamatlı insektisit thiodicarb ile yapılan bir uygulamada ratlardaki biyokimyasal parametrelerde değişiklikler gözlemlendiği, thiodicarbın oluşturduğu toksisiteden dolayı, üre, kreatinin, ALT, AST, total lipid ve kolesterol seviyelerinde yükselme meydana geldiği bildirilmiştir. Serbest radikal hasarlarına karşı önleyici özelliği olan vitamin C uygulaması yapıldığında ise bu parametrelerde kontrol grubuna yakın değerler gözlemlendiği belirtilmiştir (Al-Shinnawy, 2008).

Piretroidler, memelilerde hızla metabolize edilen pestisitlerdir. Ratlara uygulanan piretroidli pestisit karaciğer dokusunda toksisite meydana getirdiği, histopatolojik açıdan, dejenere hepatositler, sinüzoidlerde vasküler genişleme ve dilatasyon oluşturduğu, antioksidan enzim aktivitesinde azalmaya, MDA miktarında ise artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Çalışmada koruyucu olarak vitamin C verildiğinde ise, lipid peroksidasyonunun azaldığı, antioksidanların aktivitesinde ise iyileşme olduğu ifade edilmiştir (Fetoui ve diğeri, 2009).

Organofosfatlı insektisitler tarım alanında seçici toksik etkisinden dolayı sıklıkla kullanılırlar ancak memelilere de yüksek tehlike oluşturdukları gözlenmiştir. Erkek farelere uygulanan

organofosfatlı pestisit chlorpyrifos fare karaciğerinde toksisiteye neden olduğu, lipid peroksidasyonu ürünü MDA'nın miktarında artışa yol açtığı, antioksidan enzim GSH düzeyinde ise azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Çalışmada koruyucu olarak verilen vitamin C'nin LPO kaynaklı toksisiteyi azalttığı, GSH seviyesini ise normale döndürdüğü belirtilmiştir (Aly ve diğerleri, 2010).

Erkek farelere uygulanan karbamatlı insektisit carbofuranın testis dokusunda histopatolojik değişiklikler yaptığı gözlenmiştir. Yapılan incelemelerde birbirinden ayrılmış seminifer tübülleri, spermatogoniumlarda piknotik çekirdekler ve seminifer tübül çapında küçülmeler meydana gelmiştir. Oluşan testiküler hasarın, vitamin C uygulaması ile azaldığı, seminifer tübüllerinde normal bir görünüm meydana geldiği ve spermatogenik hücrelerde aktivasyon artışı gözlemlendiği gösterilmiştir (Al-Amoudi, 2012).

Methomil antikolinesteraz aktivitesine sahip olmakla beraber, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yüksek tehlikeli olarak sınıflandırılan, merkezi sinir sistemi üzerine aşırı toksik etkisi olan karbamatlı bir pestisittir. Ratlara uygulanan methomilin karaciğer dokusunda toksisite oluşturduğu, biyokimyasal parametreler ALT ve AST değerlerinde yükselme, LPO seviyesinde artma ve antioksidan enzimlerin aktivitesinde düşme olduğu belirtilmiştir. Koruyucu olarak verilen vitamin C'nin methomil kaynaklı toksisiteyi azalttığı, biyokimyasal parametreleri normale döndürdüğü ifade edilmiştir (Djeffal ve diğerleri, 2015).

Yapılan çalışmalarda vitamin C'nin hem doku protein içeriğini koruduğu hem de oksidatif stres kaynaklı hücresel hasarlardan DNA ve protein gibi biyomolekülleri koruduğu belirtilmiştir (Shalaby ve Abbassa, 2004; Konopacka, 2004). Bu tez çalışmasında bendiocarb uygulanan rat gruplarının böbrek dokularında gözlenen patolojik değişikliklerin vitamin C uygulamasından sonra hafiflediği gözlenmiştir.

Vitamin C'nin, karbamatlı insektisitlerin ratlara uygulandığı çalışmalarda, oksidatif stresden kaynaklanan böbrek, karaciğer ve beyin gibi dokulardaki MDA ve serbest radikal artışını azalttığı ifade edilmiştir (Jaiswal ve diğerleri, 2017). Bu tez çalışmasında da bendiocarb dozunun uygulandığı ratların böbrek dokusundaki MDA miktarının vitamin C uygulamasından sonra belirgin bir şekilde azaldığı gözlenmiştir.

Bu tez çalışmasındaki biyokimyasal sonuçlara göre vitamin C uygulamasının serum kreatinin, ürik asit ve üre düzeylerindeki bendiocarb uygulamasından kaynaklanan yükselişleri kayda değer şekilde düşürdüğü görülmüştür. Bu parametrelerdeki gözlenen iyileşmenin sebebi bendiocarb toksisitesinden dolayı oluşan renal hasarın, vitamin C'nin böbreklerdeki histolojik yönden yaptığı pozitif etkiye bağlanmaktadır. Bu çalışmadaki vitamin C'nin yaptığı olumlu etkinin sonuçları, diğer çalışmalardaki bulgular ile uyumludur (Saoudi ve diğerleri, 2011).

Aynı zamanda vitamin C, pestisitler tarafından oluşturulan oksidatif tehditleri engellemekte ve hücrelerdeki antioksidan kapasiteyi korumakta ve arttırmaktadır (Djeffal ve diğerleri, 2015; Messarah ve diğerleri, 2013). Bu tez çalışmasında bendiocarb dozunun uygulamasından sonra aktiviteleri azalmış olan SOD, CAT, GPx ve GST antioksidanları, vitamin C uygulaması ile aktivitelerinde kayda değer bir artış olmuştur. Bu artışın sebebi, bendiocarb kaynaklı serbest radikal artışının vitamin C tarafından inhibe edildiğine bağlanmaktadır.

Vitamin E küçük ama lipoproteinlerin ve hücre membranlarının lipid bileşenleri arasında bol miktarda bulunan bir moleküldür (Wang ve Quinn, 1999). Vitamin E fizyolojik ve biyokimyasal özellikleri yapılan çalışmalarla açıklanmıştır. Elektron taşıma zincirinde bir katılımcı olarak, selenyum içeren proteinlerin koruyucusu olarak, gen düzenleyicisi, immün cevapta aksiyon düzenleyicisi, hem içeren proteinlerin aktivitesinin ve biyosentezinin düzenlenmesinde görev aldığı belirtilmiştir (Patnaik ve Nair, 1977).

Vitamin E'nin hücrelerde öncelikli iki fonksiyonu vardır. Birincisi dokularda ve özellikle doymamış yağlardaki serbest radikal zararını önlemek için antioksidan olarak görev yapmasıdır. Antioksidan aksiyonunda aktif oksijen radikallerini ve tekli oksijeni temizlediği gösterilmiştir (Liebler, 1993, Mukai, 1993). Diğer görevi de dokulardaki ve hücrelerdeki amfipatik dengenin sağlanmasında, yardımcı olmak ve stabilizasyonun korunmasına katılmaktır (Wang ve Quinn, 1999). Vitamin E içsel ve dışsal kaynaklı oksidanlara karşı hücresel savunma mekanizmalarının gerekli bileşenlerini oluşturur. Öncelikli görevi lipid peroksidasyonunun ilerlemesini ve lipid oksidasyonunu ilerleten zincirlerin temizlenmesini sağlamaktır (Liebler, 1993; Wang ve Quinn, 1999).

Birçok biyokimyasal anormallikler vitamin E eksikliğiyle ilişkilendirilir ve çeşitli metabolik lezyonları önleyen bu vitamin vücutta karaciğer ve yağ dokularında depo edilir (Tappel, 1972). Ayrıca serbest radikal temizleme özelliğinin yanında mikrozomal enzimlerin aktivitesinde değişiklik yaparak ksenobiyotik metabolizmasını ayarladığı belirtilmiştir (Chow ve Gairola, 1984). Vitamin E eksikliğinin ratlarda doku hasarına yol açtığı ve plazmada kreatinin artışına sebep olduğu ifade edilmiştir (Chow, 1990).

Organaklorlu ve organofosfatlı pestisitler tarım alanında sıklıkla kullanılan kimyasallardır. Aşırı kullanımlarının çevreye ve canlılara zarar verdiği belirtilmiştir. Dimethoate ve malathion ile yapılan bir çalışmada ratlara uygulanan bu pestisitlerin eritrositlerde toksisite meydana getirdiği, LPO'yu arttırdığı, antioksidan GST'yi inhibe ettiği ve eritrositlerdeki asetilkolinesterazın aktivitesini düşürdüğü ifade edilmiştir. Vitamin E uygulamasının ise pestisitlerin oluşturduğu toksisiteyi azalttığı, incelenen parametrelerde iyileşmeye neden olduğu belirtilmiştir (John ve diğerleri, 2001).

Ratlara uygulanan endosülfanın rat kalbinde toksisite oluşturduğu, lipid peroksidasyonunun artışına yol açtığı gözlenmiştir. Yapılan histolojik incelemelerde miyokard hücrelerinde sitoplazmik ödem, mitokondrilerde ise vakuolizasyon ve şişme meydana geldiği vurgulanmıştır. Vitamin E uygulamasının ise LPO'yu düşürdüğü, doku hasarını azalttığı ifade edilmiştir (Kalender ve diğerleri, 2004).

Fipronil insektisiti yarı ömrü uzun, çevrede aylarca kalabilen phenylpyrazole sınıfına ait bir pestisittir. Ratlara uygulanan fipronilin karaciğer ve böbrek dokularında toksisite oluşturduğu, ALT, AST, üre ve kreatinin değerlerini aşırı derecede yükselttiği, LPO ürünü olan MDA'nın miktarında artışa, antioksidan enzimler CAT, SOD, GPx ve GST'nin aktivitelerinde ise azalmaya yol açtığı gözlenmiştir. Histolojik açıdan karaciğerde hepatosit dejenerasyonu, piknotik çekirdekler ve konjesyon, böbreklerde ise tübüler ve glomerüler dejenerasyon meydana geldiği ifade edilmiştir. Çalışmada koruyucu olarak uygulanan vitamin E biyokimyasal parametrelerde düzelmeler meydana getirdiği ve fibronil toksisitesini azalttığı gösterilmiştir (Abdel-Daim ve Abdeen, 2018).

Yapılan çalışmalarda vitamin E desteğinin antioksidan savunma sistemini güçlendirdiği, protein oksidasyonunu ve lipid peroksidasyonunu baskılayarak hem hücre membranını koruduğu hem de bozulmuş veya hasar görmüş dokuların onarımında görev aldığı

belirtilmiştir (Shirpoor ve diğerleri, 2009). Bu tez çalışmasında bendiocarb dozunun uygulandığı rat grubunda gözlenen histopatolojik değişikliklere karşı koruyucu olarak verilen vitamin E'nin bu hasarı azalttığı, iyileştirici etki yaptığı tespit edilmiştir.

Vitamin E genellikle hücre membranlarında mevcut olup en önemli lipofilik antioksidanlardan biridir ayrıca membran stabilitesinin sürdürülmesine yardımcı olur. Karbamatların ve diğer insektisit türlerinin oluşturduğu ROT ve lipid peroksidasyonu zincirlerini kırarak toksisiteyi ortadan kaldırır (Sies ve Murphy, 1991). Bu tez çalışmasında ratlara uygulanan bendiocarbın neden olduğu LPO ürünü MDA'nın miktarını büyük oranda düşürmüştür.

Bu tez çalışmasındaki elde edilen biyokimyasal verilere göre vitamin E uygulamasının, bendiocarb doz uygulamasından kaynaklanan serum kreatinin, ürik asit ve üre düzeylerindeki yükselişleri belirgin bir şekilde düşürdüğü gözlenmiştir. Böbreklerdeki durumun önemli bir göstergesi olan bu parametrelerdeki iyileşmenin sebebi bendiocarb ve onun konjugatlarının toksisitesinden dolayı oluşan renal yaralanmaların, vitamin E'nin uygulanması ile histolojik yönden böbrekler üzerine olumlu etki yaptığına bağlanmaktadır. Bu tez çalışmasındaki vitamin E'nin yaptığı etkiler, daha önceden pestisitlerle oluşturulmuş toksisiteye karşı vitamin E'nin koruculuğu üzerine yapılan çalışmaların sonuçları ile paralellik göstermektedir (Sutcu ve diğerleri, 2006).

Vitamin E'nin pestisit toksisitesine karşı reaktif oksijen türlerinin üretimini ve lipid peroksidasyonu ürünlerini azalttığı, hücre içi savunma sistemlerini oluşturan antioksidan aktiviteyi arttırdığı yapılan çalışmalarla belirtilmiştir (Güney ve diğerleri, 2007). Bu tez çalışmasında bendiocarb dozunun uygulamasından sonra aktiviteleri azalmış olan SOD, CAT, GPx ve GST antioksidan enzimlerinin, vitamin E uygulaması ile aktivitelerinde önemli bir artış olduğu tespit edilmiştir. Bu artışın sebebi, bendiocarb kaynaklı lipid peroksidasyonları ürünlerinin ve serbest radikallerin vitamin E tarafından temizlendiğine bağlanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda vitamin E'nin hem antioksidan fonksiyonu olarak hem de gereksinim olarak vitamin C ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (Bendich ve diğerleri, 1986; Chow, 1991). Birçok çalışmada vitamin E ile vitamin C arasındaki kimyasal ilişkinin çok kompleks olduğu ifade edilmiştir. Vitamin C suda çözünabilir önemli bir antioksidan olarak, sülfidril

gruplarını indirgenmiş bir şekilde tutabilir ve birçok redoks reaksiyonuna katılarak serbest radikalleri temizleyebilir (Chou ve Khan, 1983; Jurczuk ve diğerleri, 2007). Vitamin C ayrıca vitamin E'nin antioksidan özelliklerinin yenilenmesinde görev aldığı böylece vitaminin E'nin tokoferoksil radikallerini geri dönüştürebildiği gösterilmiştir (Serbecic ve Beutelspacher, 2005). Bu yüzden vitamin C'nin, vitamin E üzerine sinerjik etki yapabildiği ifade edilmiştir (Chow, 1991). Yapılan birçok çalışmada vitamin C ve E uygulamasının pestisit ile oluşturulmuş toksisiteyi azalttığı tespit edilmiştir (Kalender ve diğerleri, 2010).

Malathionun erkek ratlara uygulandığı bir çalışmada, testislerde biyokimyasal ve histolojik değişiklikler gözlemlendiği, sperm sayısında ve canlılığında azalma, anormal morfolojiye sahip sperm sayısında artış olduğu, plazma FSH, LH ve testesteron düzeyinin düştüğü, testis histolojisinde, seminifer tübüllerinde nekroz ve dokular arası alanda ödem meydana geldiği belirtilmiştir. Vitamin C+E uygulamasının malathion kaynaklı hasarı kayda değer ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Uzun ve diğerleri, 2009). Yine malathion ile yapılan başka bir çalışmada rat böbreklerinde malathionun toksisite oluşturduğu, serum üre, ürik asit ve kreatinin değerlerini ciddi şekilde arttırdığı, böbrek dokusundaki histolojik incelemede glomerüler atrofi ve hücre infiltrasyonu gözlemlendiği ifade edilmiştir. Çalışmada malathion toksisitesine karşı koruyucu olarak verilen vitamin C+E'nin biyokimyasal parametrelerde iyileşmeler yaptığı gösterilmiştir (Uzun ve Kalender, 2011).

Parathion organofosfatlı bir pestisit olup hedef olmayan organizmalar üzerinde ciddi etkileri olan, nörotoksik bir insektisittir (Wu ve diğerleri, 2007). Ratlara uygulanan metil parathionun karaciğerde toksisite oluşturduğu, vücut ağırlıklarında ve total protein içeriğinde azalma meydana getirdiği, ALT, AST ve total kolesterolde artışa yol açtığı, yapılan histolojik incelemelerde ise hepatosit dejenerasyonlarına, şişmiş mitokondrilere, lipid damlacıklarına ve piknotik çekirdeklere rastlanıldığı belirtilmiştir. Çalışmada koruyucu olarak verilen vitamin C+E kombinasyonun, parathionun oluşturduğu toksisiteyi azalttığı ifade edilmiştir (Uzunhisarcikli ve Kalender, 2011).

Vitamin C ve E'nin sinerjistik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Bu durum onların antioksidan özelliklerini yansıtmada bu iki vitaminin bir arada kullanılmasını daha verimli hale getirir. Ayrıca günlük diete antioksidan ilavesi oksidatif stresi azalttığı ve serbest radikal temizliğini arttırdığı gösterilmiştir (Chappell ve diğerleri, 2002). Bendiocarb+vitamin C+vitamin E uygulamasının bu çalışmadaki histopatolojik hasarı azalttığı ama tamamen

iyileştirmediği tespit edilmiştir. Yine bu tez çalışmasında böbrek dokusundaki bendiocarb ile oluşturulmuş toksisite üzerine uygulanan vitamin C+E'nin iyileştirici etkisi antioksidan ve biyokimyasal parametrelerde gözlenmiştir. Ayrıca çalışmadaki vitamin C+E kombinasyonunun biyokimyasal parametrelerdeki ürik asit düzeyi üzerine etkisinin, üre ve kreatinin üzerine olan etkisinden, antioksidan parametrelerdeki CAT ve GPx aktiviteleri üzerine olan etkisi, GST ve SOD aktiviteleri üzerine olan etkisinden daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ancak vitamin C+E'nin bu sinerjistik etkisi lipid peroksidasyonu ürünü olan MDA üzerinde görülmemiştir.

Sonuç olarak bu tez çalışmasından elde edilen veriler ışığında bendiocarb doz uygulamasının rat böbreklerindeki biyokimyasal parametreler serum üre, kreatinin ve ürik asit seviyelerini yükselttiği ve enzimatik savunma hattını oluşturan antioksidan enzimlerin (CAT, SOD, GPx ve GST) aktivitelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Böbrek dokusu üzerinde olumsuz etkiler meydana getirdiği, ayrıca lipid peroksidasyonu ürünü olan malondialdehit miktarını arttırdığı tespit edilmiştir. Çalışmada koruyucu olarak uygulanan vitamin C ve vitamin E'nin, bendiocarb dozunun oluşturduğu istenmeyen etkilere karşı, toksisiteyi azalttıkları ancak tam bir koruma sağlamadıkları gözlenmiştir. Bu sebeple hem bendiocarbın taşınmış olduğu negatif özellikler göz önüne alınarak hem de bendiocarbın dahil olduğu pestisit sınıfının diğer türevlerinin olumsuz özellikleri göz önüne alınarak, bu kimyasalların çevreyle etkileşimlerine karşı tedbirler alınmalıdır. Yine bendiocarb içeren pestisitlerin evlerde, iş yerlerinde ve tarım arazilerindeki kullanımında dikkatli olunmalıdır. Vitamin C ve vitamin E'nin hem bendiocarbın ve diğer karbamatlı pestisitlerin oluşturduğu serbest radikal toksisitesi üzerine olan güçlü etkilerinden dolayı, hem de sağlıklı bir yaşam sürdürmede günlük ihtiyaç açısından, bu vitaminleri içeren besinlerin tüketilmesine özen gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Daim, M. M. and Abdeen, A. (2018). Protective effects of rosuvastatin and vitamin E against fipronil-mediated oxidative damage and apoptosis in rat liver and kidney. *Food and Chemical Toxicology*, 114, 69-77.
- Abdollahi, M., Ranjbar, A., Shadnia, S., Nikfar, S. and Rezaie, A. (2004). Pesticides and oxidative stres: a review. *Medical Science Monitor*, 10, 141-147.
- Açar, Ö. Ç. (2015). *Pestisit Analizleri*. T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Ulusal Gıda Referans Laboratuvarı, Ankara, 6.
- Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, 105, 121-126.
- Afshar, S., Farshid, A. A., Heidari, R. and Ilkhanipour, M. (2008). Histopathological changes in the liver and kidney tissues of Wistar albino rat exposed to fenitrothion. *Toxicology and Industrial Health*, 24, 581-586.
- Agrawal, A. and Sharma, B. (2010). Pesticides induced oxidative stress in mammalian systems. *International Journal of Biological and Medical Research*, 1(3) 90-104.
- Akbarsha, M. A., Kadalmani, B., Girija, R., Faridha, A. and Shahul, H. K. (2001). Spermatotoxic effect of carbendazim. *Indian Journal of Experimental Biology*, 39, 921-924.
- Akkuş, I. (1995). Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınevi*, Konya, 32-73.
- Akkuş, I., Kalak, S., Vural, H., Çağlayan, O., Menekşe, E. and Can, G. (1996). Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin C levels of patients with type II diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta*, 244, 221-227.
- Akman, Y., Ketenoğlu, O., Kurt, L., Düzenli, S., Güney, K. and Kurt, F. (2004). *Çevre Kirliliği (Çevre Biyolojisi)*. Palme Yayıncılık, Ankara, 312.
- Al-Amoudi, W. M. (2012). Protective effect of vitamin C against carbofuran-induced testicular toxicity in albino mice. *Journal of American Science*, 8(1), 335-341.
- Almasiova, V., Holovska, K. and Cigankova, V. (2014). Structural and ultrastructural study of the rabbit kidney exposed to carbamate inseticide. *Acta Veterinaria Brno*, 83, 295-298.
- Almasiova, V., Holovska, K., Tarabova, L., Cigankova, V., Lukacinova, A. and Nistiar, F. (2012). Structural and ultrastructural study of the rabbit testes exposed to carbamate insecticide. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 47(9), 1319-1328.

- Al-Shinnawy, M. S. Ab. Ab. (2008). Vitamin C as ameliorative agent Against thiodicarb toxicated Male albino rats (*rattus norvegicus*). *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences*, 1(2), 177-187.
- Altıkat, A., Turan, T., Ekmekyapar, T. F. and Bingöl, Z. (2009). Türkiye’de Pestisit Kullanımı ve Çevreye Olan Etkileri. *Ataturk University Journal of the Agricultural Faculty*, 40(2), 87-92.
- Altınok, İ. and Capkın, E. (2007). Histopathology of rainbow trout exposed to sublethal concentrations of methiocarb or endosulfan. *Toxicologic Pathology*, 35, 405-410.
- Aly, H.A. A. and Domenech, O. (2009). Cytotoxicity and mitochondrial dysfunction of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in isolated rat hepatocytes. *Toxicology Letters*, 191, 79-87.
- Aly, N., El-Gendy, K., Mahmoud, F. and El-Sebae, A. K. (2010). Protective effect of vitamin C against chlorpyrifos oxidative stress in male mice. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 97, 7-12.
- Amanullah, M. and Hari, B. Y. (2011). Evaluation of carbamate insecticides as chemotherapeutic agents for cancer. *Indian Journal of Cancer*, 48(1), 74-79.
- Apaydın, F. G., Baş, H., Kalender, S. and Kalender, Y. (2017). Bendiocarb induced histopathological and biochemical alterations in rat liver and preventive role of vitamins C and E. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 49, 148-155.
- Apaydın, F. G., Pandır, D., Kalender, S., Baş, H. and Kalender, Y. (2018). Hematoprotective effect of vitamins C and E against subchronic toxicity of bendiocarb: Biochemical evidences. *Journal of Food Biochemistry*, e12659.
- Apra, C., Sciarra, G., Sartorelli, P., Mancini, R. and Di Luca, V. (1998). Environmental and biological monitoring of exposure to mancozeb, ethylenethiourea and dimethoate during industrial formulation. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part-A*, 53(4), 263-281.
- Archana, R., Sahai, A., Srivastava, A. K. and Anita, R. (2007). Carbaryl induced histopathological changes in the testis of albino rats. *Journal of the Anatomical Society of India*, 56(1), 4-6.
- Atamaniuk, T. M., Kubrak, O. I., Husank, V. V., Storey, K. B. and Lushchak, V. I. (2013). The mancozeb-containing carbamate fungicide tattoo induces mild oxidative stress in goldfish brain, liver and kidney. *Environmental Toxicology*, 29, 1227-1235.
- Aydın, Ç. and Mammadov, R. (2017). İnsektisit aktivite gösteren bitkisel sekonder metabolitler ve etki mekanizması. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21, 30-37.

- Ayyıldız, S. N. (2016). Ürik asit yüksekliğinin analizi. *Journal of Academic Research in Medicine*, 6, 74-77.
- Badgujar, P. C., Pawar, N. N., Chandratre, G. A. and Telang, A. G. (2015). Fipronil induced oxidative stres in kidney and brain of mice: Protective effect of vitamin E and vitamin C. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 118, 10-18.
- Bahadar, H., Abdollahi, M., Maqbool, F., Baeri, M. and Niaz, K. (2015). Mechanistic overview of immune modulatory effects of environmental toxicants. *Inflammation. Allergy DrugTargets* 13, 382–386
- Balaji, B., Rajendar, B. and Ramanathan, M. (2014). Quercetin protected isolated human erythrocytes against mancozeb-induced oxidative stres. *Toxicology and Industrial Health*, 30(6), 561-569.
- Balcıoğlu, A. (1993). Nitrik oksit: Yeni biyolojik ikincil haberci. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 13, 31-45.
- Balkan, S. and Aktaş, T. (2005). Study on the liver functions in rats exposed to benomyl. *Journal of Biological Sciences*, 5(5), 666-669.
- Banerjee, B. D., Seth, V., Bhattacharya, A., Pasha, S. T. and Chakraborty, A. K. (1999). Biochemical effects of some pesticides on lipid peroxidation and free-radical scavengers. *Toxicology Letters*, 107, 33-47.
- Banfi, G. and Del, F. (2006). Serum creatinine values in elite athletes competing in 8 different sports: comparison with sedentary people. *Clinical Chemistry*, 52, 330-331.
- Banji, D., Banji, O. J. F., Ragini, M. and Annamalai, A. R. (2014). Carbosulfan exposure during embryonic period can cause developmental disability in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 38, 230-238.
- Banks, D. and Soliman, M. R. I. (1997). Protective effects of antioxidants against benomyl-induced lipid peroxidation and glutathione depletion in rats. *Toxicology*, 116, 177-181.
- Bao, T., Xu, Y., Gowd, V., Zhao, J., Xie, J., Liang, W. and Chen, W. (2016). Systematic study on phytochemicals and antioxidant activity of some new and common mulberry cultivars in China. *Journal of Functional Foods*, 25, 537-547.
- Barlas, N., Selmanoglu, G., Koçkaya, A. and Songür, S. (2002). Effects of carbendazim on rat thyroid, parathyroid, pituitary and adrenal glands and their hormones. *Human&Experimental Toxicology*, 21, 217-221.
- Baron, R. L. (1991). Carbamate insecticides. In W. J., Hayes, E. R., Laws, (Eds), *Handbook of Pesticide Toxicology*. Academic Press. New York, 3-6.

- Barrouillet, M. P., Moiret, A. and Cambar, J. (1999). Protective effects of polyphenols against cadmium-induced glomerular mesangial cell myocontracture. *Archives of Toxicology*, 73, 485-488.
- Bas, H., Kara, Ö., Kara, M. and Pandır, D. (2013). Protective effect of vardenafil on ischemiareperfusion injury in rat ovary. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 43, 684-689.
- Baykal, B. (Editör). (2014). *Histoloji konu anlatımı ve atlas*. Ankara: Palme Yayıncılık, 362.
- Begum, G. (2008). Assessment of biochemical markers of carbofuran toxicity and recovery response in tissues of the freshwater teleost, *Clarias batrachus* (linn). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 81, 480-484.
- Begum, G. and Vijayaraghavan, S. (2001). Carbofuran toxicity on total lipids and free fatty acids in air breathing fish during exposure and cessation of exposure in vivo. *Environmental Monitoring and Assessment*, 70, 233-239.
- Beland, F. A., Benson, R. W., Mellick, P. W., Kovatch, R. M., Roberts, D. W., Fang, J. L. and Doerge, D. R. (2005). Effect of ethanol on the tumorigenicity of urethane (ethyl carbamate) in B6C3F1 mice. *Food and Chemical Toxicology*, 43, 1-19.
- Belpoggi, F., Soffritti, M., Guarino, M., Lambertini, L., Cevolani, D. and Maltoni, C. (2002). Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of ethylene-bis-dithiocarbamate (mancozeb) in rats. *New York Academy of Sciences*, 982, 123-136.
- Bendich, A., Machlin, L. J., Scandurra, O., Burton, G. W. and Wayer, D. D. M. (1986). The antioxidant role of vitamin C. *Advances in Free Radical Biology & Medicine*, 2, 419-444.
- Bertsias, G. K., Katonis, P., Tzanakakis, G. and Tsatsakis, A. M. (2004). Review of clinical and toxicological features of acute pesticide poisonings in Crete (Greece) during the period 1991-2001. *Medical Science Monitor*, 10 (11), CR622-627.
- Bindali, B. B. and Kaliwal, B. B. (2002). Anti-implantation effect of a carbamate fungicide mancozeb in albino mice. *Industrial Health*, 40, 191-197.
- Bisson, M. and Hontela, A. (2002). Cytotoxic and endocrine-disrupting potential of atrazine, diazinon, endosulfan and mancozeb in adrenocortical steroidogenic cells of rainbow trout exposed in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 180, 110-117.
- Bjorling-Poulsen, M., Andersen, H. R. and Grandjean, P. (2008). Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. *Environmental Health*, 7(50), 1-22.
- Bjorneboe, A., Bjorneboe, G. E. A. and Drevon, C. A. (1990). Absorption, transport and distribution of vitamin E. *The Journal of Nutrition*, 120, 233-242.

- Blair, A., Ritz, B., Wesseling, C. and Freeman, L.B. (2015). Pesticides and human health. *Occupational and Environmental Medicine*, 72, 81–82
- Blasiak, J., Walter, Z. and Bawronska, M. (1991). The changes of osmotic fragility of pig organophosphorus insecticides. *Acta Biochimica Polonica*, 38 (1) 75-80.
- Bonner, M. R., Freeman, L. E., Hoppin, J. A., Koutros, S., Sandler, D. P. and Lynch, C. F. (2017). Occupational exposure to pesticides and the incidence of lung cancer in the agricultural health study. *Environmental Health Perspectives*, 125, 544–551.
- Borges, R. L., Ribeiro, A. B., Zanelle, M. T. and Batista, M. C. (2010). Uric acid as a factor in the metabolic syndrome. *Current Hypertension Reports*, 12, 113-119.
- Boujelbane, F., Oueslati, F. and Ben-Hamida, N. (2010). A rapid determination and extraction of three carbamate insecticides using LC-ESI-MS/MS: Application to their identification in a real river water sample. *Desalination*, 250, 473-478.
- Boyd, E. M. and Boulanger, M. A. (1968). Augmented susceptibility to carbaryl toxicity in albino rats fed purified casein diets. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 16(5), 834-838.
- Bradberry, S. M., Cage, S. A., Proudfoot, A. T. and Vale, J. A. (2005). Poisoning due to pyrethroids. *Toxicological Reviews*, 24: 93-106.
- Brien, P. J. (1988). Radical formation during peroxidase catalyzed metabolism of carcinogenesis and xenobiotics. The reactivity of these radicals with GSH, DNA, and unsaturated lipid. *Free Radical Biology and Medicine*, 4, 169-183.
- Brkic, D. V., Vitorovic, S. Lj., Gasic, S. M. and Neskovic, N. K. (2008). Carbofuran in water: Subchronic toxicity to rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 25, 334-341.
- Brovwer, E. J., Evelo, C. T., Verplanke, A. J., van Welie, R. T. and de Wolf, F. A. (1991). Biological effect monitoring of occupational exposure to 1,3 dichloropropene effects on liver and renal function and on glutathione conjugation. *British Journal of Industrial Medicine*, 48 (3), 167-172.
- Bucher, F. and Hofer, R. (1993). The effects of treated domestic sewage on three organs (gills, kidney, liver) of brown trout (*Salmo trutta*). *Water Research*, 27, 255–261.
- Bucke, D., Vethaak, D., Lang, T. and Møllergaard, S. (1996). *Common diseases and parasites of fish in the North Atlantic: Training guide for identification*. Copenhagen International Council for the Exploration of the Sea Techniques in Marine Environmental Sciences.

- Budin, S. B., Han, K. J., Jayusman, P. A., Taib, I. S., Ghagali, A. R. and Mahamed, J. (2011). Antioxidant activity of tocotrienol rich fraction prevents fenitrothion-induced renal damage in rats. *Journal of Toxicologic Pathology*, 26, 111-118.
- Burland, T. and Gull, K. (1984). Molecular and cellular aspects of the interaction of benzimidazole fungicides with tubulin and microtubules. In Trinci, A. P. J., Ryley, J. F. (Eds.), *Mode of Action of Antifungal Agents*. New York. Cambridge University Press, pp. 300-320.
- Calviello, G., Piccioni, E., Boninsegna, A., Tedesco, B., Maggiano, N. and Serini, S. (2006). DNA damage and apoptosis induction by the pesticide mancozeb in rat cells: involvement of the oxidative mechanism. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 211(2), 87-96.
- Cameron, E., Pauling, L. and Leibovitz, B. (1979). Ascorbic acid and cancer: A review. *Cancer Research*, 39, 663-681.
- Campos, M. G., Webby, R. F., Markham, K. R., Mitchell, K. A. and Da Cunha, A. P. (2003). Age-induced diminution of free radical scavenging capacity in bee pollens and the contribution of constituent flavonoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, 742-745.
- Can, A. and Albertini, D. E. (1997). Stage specific effects of carbendazim (MBC) on meiotic cell cycle progression in Mouse oocyte. *Molecular Reproduction and Development*, 46, 351-362.
- Capcarova, M., Petrovova, E., Flesarova, S., Dankova, M., Massanyi, P. and Danko, J. (2010). Bendiocarbamate induced alterations in selected parameters of rabbit homeostasis after experimental peroral administration. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 98, 213-218.
- Capkin, E. and Altinok, I. (2013). Effects of chronic carbosulfan exposure on liver antioxidant enzyme activities in rainbow trout. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 36, 80-87.
- Cha, W. S., Gu, H. K., Lee, P. K., Lee, H. M., Han, S. S. and Jeong, C. T. (2000). Immunotoxicity of ethyl carbamate in female BALB/c mice: role of esterase and cytochrome P450. *Toxicology Letters*, 115, 173-181.
- Chao, J. C., Huang, C. H., Wu, S. J., Yang, S. C., Chang, N. C., Shieh, M. J. and Lo, P. N. (2002). Effects of beta-carotene, vitamin C and E on antioxidant status in hyperlipidemic smokers. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13, 427-434.
- Challis, I. R. and Adcock, J. W. (1981). The metabolism of the carbamate insecticide bendiocarb in the rat and in man. *Journal of Pesticide Science*, 12, 638-644.

- Chappell, L. C., Seed, P. T., Kelly, F. J., Briley, A., Hunt, B. J., Charnock-Jones, S. and Poston, L. (2002). Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 187, 777-784.
- Chaudhary, K., Malhotra, K., Sowers, J. and Aroor, A. (2013). Uric acid-key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Medicine*, 3, 208-220.
- Chandrasekara, L. W. and Pathiratne, A. (2007). Body size-related differences in the inhibition of brain acetylcholinesterase activity in juvenile Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) by chlorpyrifos and carbosulfan. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 67, 109-119.
- Chau, A. S. Y and Afghan, B. K. (1982). *Analysis of Pesticides in Water, Vol I, II, III*. Florida, Boca Raton: CRC Press Incorporated, 1, 25-225.
- Chauhan, L. K. S., Pant, N., Gupta, S. K. and Srivastava, S. P. (2000). Induction of chromosome aberrations, micronucleus formation and sperm abnormalities in mouse following carbofuran exposure. *Mutation Research*, 465, 123-129.
- Cheesbrough, M. (1998). *Clinical Chemistry Tests in: District Laboratory Practice in Tropical Countries Cambridge* (new edition part I). United Kingdom, Cambridge: Cambridge University press, 331-363.
- Chen, W., Li, Y., Bao, T. and Gowd, V. (2017). Mulberry fruit extract affords protection against ethyl carbamate-induced cytotoxicity and oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, article ID, 1594963.
- Chen, W., Xu, Y., Zhang, L., Su, H. and Zheng, X. (2016a). Blackberry subjected to in vitro gastrointestinal digestion affords protection against ethyl carbamate induced cytotoxicity. *Food Chemistry*, 212, 620-627.
- Chen, W., Xu, Y., Zhang, L., Li, Y. and Zheng, X. (2016). Wild raspberry subjected to simulated gastrointestinal digestion improves the protective capacity against ethyl carbamate-induced oxidative damage in Caco-2 cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, article ID 3297363.
- Cherubini, A., Ruggiero, C., Polidori, M. C. and Mecocci, C. (2005). Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology and Medicine*, 39, 841-852.
- Chou, P. T. and Khan, A. U. (1983). L-Ascorbic acid quenching of singlet delta molecular oxygen in aqueous media: generalized antioxidant property of vitamin C. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 115, 932-937.
- Chow, C. K. (1990). Effect of dietary vitamin E and selenium on rats: Pyruvate kinase, glutathione peroxidase and oxidative damage. *Nutrition. Research*, 10, 183-194.

- Chow, C. K. (1991). Vitamin E and oxidative stres. *Free Radical Biology & Medicine*, 11, 215-232.
- Chow, C. K. and Gairola, C. (1984). Influence of dietary vitamin E and selenium on metabolic activation of chemicals to mutagens. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 32, 443-447.
- Chun, S., Cha, Y. N. and Kim, C. (2013). Urethane increases reactive oxygen species and activates extracellular signal regulated kinase in RAW 264.7 macrophages and A549 lung epithelial cells. *Archives of Pharmacal Research*, 36(6), 775-782.
- Colombo, N. B. R., Rangel, M. P., Martins, V., Hage, M., Gelain, D. P., Barbeiro, D. F., Grisolia, C. K., Parra, E. R. and Capelozzi, V. L. (2015). *Caryocar brasiliense* camb protects against genomic and oxidative damage in urethane-induced lung carcinogenesis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 48(9), 852-862.
- Crinnion, W. J. (2009). Chlorinated pesticides: threats to health and importance of detection. *Alternative Medicine Review*, 14, 347-59.
- Cooper, J. and Dobson, H. (2007) The benefits of pesticides to mankind and the environment. *Crop Protection*, 26, 1337-1348.
- Corbett, J. V. (2008). *Laboratory tests and diagnostic procedures with nursing diagnoses* (7th edition). University of San Francisco, Pearson, 90–107.
- Çakıcı, Ö. (2015). Histopathologic changes in liver and kidney tissues induced by carbaryl in *Bufo variabilis* (Anura: Bufonidae). *Experimental and Toxicologic Pathology*, 67, 237-243.
- Çömelekoğlu, Ü., Mazmancı, B. and Arpacı, A. (1999). Pestisitlerin kronik etkisine maruz kalan tarım işçilerinde karaciğer fonksiyonlarının incelenmesi. *Turkish Journal of Biology*, 24, 461-466.
- Danko, J., Lesnik, F. and Jenca, A. (2005). *Xenobiotics and Their Relation to Health*. University of Veterinary Medicine, Kosice, 107
- Datta, C., Gupta, J., Sarkar, A. and Sengupta, D. (1992). Effects of organophosphorus insecticide phosphomidon on antioxidant defence components of human erythrocyte and plasma. *Indian Journal of Experimental Biology*, 30(1) 65- 67.
- Daundkar, P. S. and Rampal, S. (2014). Evaluation of ameliorative potential of selenium on carbendazim induced oxidative stres in male goats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 38, 711-719.

- Delen, N., Durmuşoğlu, E., Güncan, A., Güngör, N., Turgut, C. and Burçak, A. (2005). *Türkiyede pestisit kullanımı, kalıntı ve organizmalarda duyarlılık azalışı sorunları*. Türkiye Ziraat Mühendisliği 6. Teknik Kongresinde sunuldu, 35-45.
- Deng, Y., Zhang, Y., Lu, Y., Zhao, Y. and Ren, H. (2016). Hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by the chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl metabolite, 3, 5, 6-trichloro-2pyridinol, in orally exposed mice. *Science of the Total Environment*, 544, 507–514.
- Dhouib, I. B., Annabi, A., Jallouli, M., Marzouki, S., Gharbi, N., El-Fazaa, S. and Lasram, M. M. (2016). Carbamates pesticides induced immunotoxicity and carcinogenicity in human: A review. *Journal of Applied Biomedicine*, 14, 85-90.
- Dhouib, I. E. B., Annabi, A., Lasram, M. M., Gharbi, N. and El-Fazaa, S. (2015a). Anti-inflammatory effects of N-acetylcysteine against carbosulfan induced hepatic impairment in male rats. *Recent Advances in Biology and Medicine*, 1, 29-40.
- Dhouib, I. E. B., Lasram, M. M., Annabi, A., Gharbi, N. and El-Fazaa, S. (2015). A comparative study on toxicity induced by carbosulfan and malathion in Wistar rat liver and spleen. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 124, 21-28.
- Dion, P. W., Bright-See, E. B., Smith, C. C. and Bruce, W. R. (1982). The effect of dietary ascorbic acid and alpha-tocopherol on fecal mutagenicity. *Mutation Research*, 102, 27-37.
- Dixit, A. K., Bhatnagar, D., Kumar, V., Chawla, D., Fakhruddin, K. and Bhatnagar, D. (2012). Antioxidant potential and radioprotective effect of soy isoflavone against gamma irradiation induced oxidative stres. *Journal of Functional Foods*, 4, 197-206.
- Djeffal, A., Messarah, M., Boumendjel, A., Kadeche, L. and El-Feki, A. (2015). Protective effects of vitamin C and selenium supplementation on methomyl-induced tissue oxidative stress in adult rats. *Toxicology and Industrial Health*, 31(1), 31-43.
- Doonan, R., McElwee, J. J., Matthijssens, F., Walker, G. A., Houthoofd, K., Back, P., Matscheski, A., Vanfleteren, J. R. and Gems, D. (2008). Against the oxidative damage theory of aging: superoxide dismutases protect against oxidative stres but have little or no effect on life span in *Caenorhabditis elegans*. *Genes and Development*, 22(23), 3236-3241.
- Du, G., Sun, T., Zhang, Y., Lin, H., Li, J., Liu, W. and Liu, Y. (2013). The mitochondrial dysfunction plays an important role in urethane induced lung carcinogenesis. *European Journal Pharmacology*, 715(1-3), 395-404.
- Duthie, S. J., Ma, A., Ross, M. A. and Collins, A. R. (1996). Antioxidant supplementation decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Cancer Research*, 56, 1291-1295.

- Ecobichon, D. S. (1991). Toxic effects of pesticides. In M. O., Amdur, J. Donl, C. D. Klassen (Eds), *Casarett and Doull's Toxicology*, 4 th. Ed, Pergamon press, New York, 2-18.
- Edmund, L. and David, J. (2006). Kidney function tests. In Carl AB, Edward R, David E(editors), *Tietz Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*.4th edition. New Delhi Elsevier Incorporated, 797-808.
- El-Demerdash, F. M. (2004). Antioxidant effect of vitamin E and selenium on lipid peroxidation, enzyme activities and biochemical parameters in rats exposed to aluminium. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 18, 113-121.
- El-Demerdash, F., Dewer, Y., El-Mazoudy, R. H. and Attia, A. A. (2013). Kidney antioxidant status, biochemical parameters and histopathological changes induced by methomyl in CD-1 mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65, 897-901.
- El-Demerdash, F. and Nasr, H. M. (2014). Antioxidant effect of selenium on lipid peroxidation, hyperlipidemia and biochemical parameters in rats exposed to diazinon. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28, 89-93.
- El-Gendy, K. S., Aly, N. M., Mahmoud, F. H., Kenawy, A. and El-Sebae, A. K. H. (2010). The role of vitamin C as antioxidant in protection of oxidative stress induced by imidacloprid. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 215-221.
- Elhalwagy, M. E. A., Darwish, N. S. and Zaher, E. M. (2008). Prophylactic effect of geen tea polyphenols against liver and kidney injury induced by fenitrothion insecticide. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 91, 81-89.
- Elseviers, M. M. and DeBroe, M. E. (1999) Analgesic nephropathy: Is it caused by multi-analgesic abuse or single substance use? *Drug Safety*, 20, 15–24.
- Eraslan, G., Kanbur, M. and Silici, S. (2009a). Effect of carbaryl on some biochemical of bee polen in rats: The ameliorative effect of bee polen. *Food and Chemical Toxicology*, 47, 86-91.
- Eraslan, G., Kanbur, M., Silici, S., Liman, B. C., Altınordulu, Ş. and Sarıca, Z. S. (2009b). Evaluation of protective effect of bee polen against propoxur toxicity in rat. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72, 931-937.
- Evangelista de Duffard, A. M. and Duffard, R. (1996). Behavioral toxicology, risk assessment and chlorinated hydrocarbons. *Environmental Health Perspectives*, 104(2), 353-60.
- Extension Toxicology Network, (1993). *Pesticide information profile of benomyl*. Cooperative Extension Offices of Oregon, State University of California and Michigan State University.

- Ezzati, M. and Kammen, D. M. (2001). Quantifying the effects of exposure to indoor air pollution from biomass combustion on acute respiratory infections in developing countries. *Environmental Health Perspectives*, 109, 481-488.
- Fahmy, M.A., Hassan, N.H.A., Farghaly, A. A. and Hassan, E.E. S. (2008). Studies on the genotoxic effect of beryllium chloride and the possible protective role of selenium/vitamins A, C and E. *Mutation Research*, 652, 103-111.
- Falugi, C. (1993). Localization and possible role of molecules associated with the cholinergic system during non-nervous developmental events. *European Journal of Histochemistry*, 37(4), 287-294.
- Fetoui, H., Garoui, M. and Zeghal, N. (2009). Lambda-cyhalothrin-induced biochemical and histopathological changes in the liver of rats: Ameliorative effect of ascorbic acid. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 61, 189-196.
- Fetoui, H., Makni, M., Garoui, M. and Zeghal, N. (2010). Toxic effects of lambda cyhalothrin a synthetic pyrethroid pesticide on the rat kidney: Involvement of oxidative stress and protective role of ascorbic acid. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62, 593-599.
- Finn, W. F. (1977). Renal responses to environmental toxins. *Environmental Health Perspectives*, 20, 15-26.
- Fiore, M. C., Anderson, H. A., Hong, R., Golubjatnikov, R., Seiser, J. E., Nordstrom, D., Hanrahan, L., and Belluck, D. (1986). Chronic exposure to aldicarb contaminated groundwater and human immune function. *Environmental Research*, 41, 633-645.
- Fisher, A., Wolman, M., Granato, M., Parsons, M., McCallion, A. S., Proescher, J. and English, E. (2015). Carbamate nerve agent prophylactics exhibit distinct toxicological effect in the zebrafish embryo model. *Neurotoxicology and Teratology*, 50, 1-10.
- Flesarova, S., Lukac, N., Danko, J. and Massanyi, P. (2007). Bendiocarbamate induced structural alterations in rabbit thymus after experimental peroral administration. *Journal of Environmental Science and Health*, 42 329-334.
- Flohe, L., Aumann, K. D. and Brigelius-Flohe, R. (30 June-3 July 1993). *The selenium containing peroxidases. How they work and what they might be good for?* Paper presented at the First International Symposium on Antioxidants and Disease Prevention. Biochemical, Nutritional and Pharmacological Aspects, Stockholm, Sweden, 32.
- Food and Agriculture Organization (FAO), (2005). *International Code of Conduct on the Distribution and Use of Pesticides*. Rome. 1-36.
- Freeman, B. A. and Crapo, J. D. (1982). Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation*, 47, 412-426

- Fridovich, I. (1995). Superoxide radical and superoxide dismutase. *Annual Review of Biochemistry*, 64, 97-112.
- Gabbianelli, R., Falcioni, G., Nasuti, C. and Contalamessa, F. (2002). Cypermethrin-induced plasma membrane perturbation on erythrocytes from rats: reduction of fluidity in the hydrophobic core and in glutathione peroxidase activity. *Toxicology*, 175, 91-101.
- Gahelnabi, M. A., Mousa, H. M. and Ali, B. H. (2000). Comparative toxicity of the carbamate insecticides bendiocarb and propoxur in Nubian goats. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 3(12), 2193-2196.
- Gao, B., Chi, L., Tu, P., Gao, N. and Lu, K. (2019). The Carbamate aldicarb altered the gut microbiome, metabolome, and lipidome of C57BL/6J mice. *Chemical Research in Research*, 32, 67-79.
- Gao, F., Kinnula, V. L., Myllärniemi, M. and Oury, T. D. (2008). Extracellular superoxide dismutase in pulmonary fibrosis. *Antioxidants & Redox Signaling*. 10(2), 343-354.
- Garba, S.H., Adelaiye, A. B. and Mshelia, L. Y. (2007). Histopathological and biochemical changes in the rats kidney following exposure to a pyrethroid based mosquito coil. *Journal of Applied Sciences Research*, 3, 1788-1793.
- Garg, D. P., Kiran, R., Bansal, A. K., Malhotra, A. and Dhawan, D. K. (2008). Role of vitamin E in mitigating methomyl induced acute toxicity in blood of male Wistar rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 31(4), 487-499.
- Gawande, M. R., Murali, N., Binjhade, A. and Shrivastava, V. (2010). Carbendazim induced histopathological changes in adrenal, thyroid glands and some enzyme activities in adrenal gland of *Rattus rattus*. *International Journal of Biological Technology*, 1(2), 38-43.
- Gbadegesin, M. A., Owumi, S. E., Akinseye, V. and Odunola, O. A. (2014). Evaluation of hepatotoxicity and clastogenicity of carbofuran in male Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 65, 115-119.
- Ghosh, A. K. and Brindisi, M. (2015). Organic carbamates in drug design and medicinal chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58, 2895-2940.
- Ghosh, M. C., Ghosh, R. and Ray, A. K. (2000). Induction of CYP1A by carbofuran in primary culture of fish hepatocytes. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 14, 204-209.
- Gill, T. S., Pande, J. and Tewari, H. (1991). Hemopathological changes associated with experimental aldicarb poisoning in fish (*Puntius conchonius* Hamilton). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 47, 628-633.

- Ginter, E. (1982). Optimum intake of vitamin C for the human organism. *Nutrition Health*, 1, 66–77.
- Ginter, E., Hudecova, A., Kosinova, A., Madaric, A. and Vejmolova, J. (1983). Cytochrome P-450 cycle and vitamin C. *Voprosy. Pitaniia*, 4, 5-10.
- Griffaton, G., Lowy, R., Ardouin, B., Dupuy, F. and Plumas, B. (1978). Cellular energy metabolism in rats receiving diets contaminated with lindane. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 32, 111-128.
- Grosicka-Maciag, E., Kurpios, D., Czczot, H., Szumilo, M., Skrzycki, M. and Suchocki, P. (2008). Changes in antioxidant defense systems induced by thiram in V79 Chinese hamster fibroblasts. *Toxicology In Vitro*, 22, 28-35.
- Goad, R. T., Goad, J. T., Atieh, B. H. and Gupta, R. C. (2004). Carbofuran induced endocrine disruption in adult male rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 14(4), 233-239.
- Gonzalez, M., Soloneski, S., Reigosa, M. A. and Larramendy, M. L. (2003). Effect of dithiocarbamate pesticide zineb and its commercial formulation, azzurro IV. DNA damage and repair kinetics assessed by single cell gel electrophoresis (SCGE) assay on Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Mutation Research*, 534, 145-154.
- Gupta, R. C. (1994a). Carbofuran toxicity. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 43, 383-418.
- Gupta, R. C., Goad, J. T. and Kadel, W. L. (1991). Carbofuran induced alterations (in vivo) in high-energy phosphates, creatine kinase (CK) and CK isoenzymes. *Archives of Toxicology*, 65, 304–310.
- Gupta, R. C., Goad, J. T. and Kadel, W. L. (1994b). Cholinergic and noncholinergic changes in skeletal muscles by carbofuran and methyl parathion. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 43, 291–304.
- Gupta, R. C., Milatovic, S., Dettbarn, W. D., Aschner, M. and Milatovic, D. (2007). Neuronal oxidative injury and dendritic damage induced by carbofuran: protection by memantine. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 219 97–105
- Gupta, S., Garg, G. R., Bharal, N., Mediratta, P. K., Banerjee, B. D. and Sharma, K. K. (2009). Reversal of propoxur induced impairment of step down passive avoidance, transfer latency and oxidative stress by piracetam and ascorbic acid in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 28, 403-408.
- Gutteridge, J. M. C. (1993). Free radicals in disease processes: A compilation of cause and consequence. *Free Radical Research Communications*, 19(3), 141-158.
- Gutteridge, J. M. C. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry*, 41, 1819-1828.

- Gül, H. (2007). *Türkiye 'de kullanılan zirai ilaçların sağlığa etkileri*. Tezsiz yüksek lisans tezi, Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı Nevşehir, 3-14.
- Güney, M., Oral, B., Demirin, H., Take, G., Giray, S. G., Altuntas, I. and Mungan, T. (2007). Fallopian damage induced by organophosphate insecticide methyl parathion and protective effect of vitamin E and C on ultrastructural changes in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 23(7), 429-438.
- Habig, W. H., Pabst, M. J. and Jakoby, W. B. (1974). Glutathione-S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *The Journal of Biological Chemistry*, 249, 7130-7139.
- Haleagrahara, N., Jackie, T., Chakravarthi, S., Rao, M. and Pasupathi, T. (2010). Protective effects of *Etlingera elatior* extract on lead acetate-induced changes in oxidative biomarkers in bone marrow of rats. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 2688-2694.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. C. (1989). *Free Radicals in Biology and Medicine* (Second Edition). Oxford, Clarendon press 22-266.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. C. (1999). *Free Radicals in Biology and Medicine* (Third edition). New york: Oxford University press, 246-351.
- Hamadouche, N. A., Slimani, M., Merad-Boudia, B. and Zaoui, C. (2009). Reproductive toxicity of lead acetate in adult male rats. *American Journal of Scientific Research*, 3, 38-50.
- Hamam, F. M. and Foda, I. H. (2004). Mutagenic studies on the effect of Aldicarb “Temik” and vitamin C as antioxidant agent on the white rat: (Chromosomal aberrations and Micronucleus tests). *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 17, 143-154.
- Han, J., Song, S., Wu, H., Zhang, J. and Ma, E. (2017). Antioxidant enzymes and their role in phoxim and carbaryl stres in *Caenorhabditis elegans*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 138, 43-50.
- Harabawy, A. S. A. and Ibrahim, A. Th. A. (2014). Sublethal toxicity of carbofuran pesticide on the African catfish *Clarias gariepinus* (Burchell, 1822): Hematological, biochemical and cytogenetic response. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 103, 61-67.
- Hayes, W. J. and Laws, E. R. (Eds) (1991). *Handbook of Pesticide Toxicology*, 3th edition. Academic Press, New York, 303.
- Hayes, W. J. and Laws, E. R. (Eds) (1990). Classes of Pesticides. In *Handbook of Pesticide Toxicology*, Academic Press, New York, 3, 1576.

- Hernandez-Moreno, D., Perez-Lopez, M., Soler, F., Gravato, C. and Guilhermino, L. (2011). Effects of carbofuran on the sea bass (*Dicentrarchus labrax L.*): Study of biomarkers and behaviour alterations. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74, 1905-1912.
- Hess, R. A., Moore, B. and Forrer, L. R. E. (1991). The fungicide benomyl [methyl 1-(butylcarbomyl)-2-benzimidazole carbamate] causes testicular dysfunction by inducing the sloughing of germ cells and occlusion of efferent ductules. *Fundamental and Applied Toxicology*, 17, 733-745.
- Hinds, M. W., Kolonel, L. N., Hankin, J. H. and Lee, J. (1984). Dietary vitamin A, carotene, vitamin C and risk of lung cancer in Hawaii. *American Journal of Epidemiology*, 119(2), 227-237.
- Holeckova, B., Siviková, K. and Dianovsky, J. (2009). Effect of N-methylcarbamate pesticide bendiocarb on cattle lymphocytes after in vitro exposure. *Acta Biologica Hungarica*, 60, 167-175.
- Holovska, K., Almasiova, V. and Cigankova, V. (2014). Ultrastructural changes in the rabbit liver induced by carbamate insecticide bendiocarb. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 49, 616-623.
- Holovska, K., Almasiova, V., Tarabova, L. and Cigankova, V. (2011). Effect of xenobiotics on the structure of the rabbits liver. *Folia Veterinaria*, 55, 69-72.
- Holovska, K., Almasiova, V., Tarabova, L. and Cigankova, V. (2017). Effect of the bendiocarb on the ultrastructure of rabbit skeletal muscle. *Acta Veterinaria Brno*, 86, 219-222.
- Hsin, C. Y. (1984). *Metabolism of isofenphos and bendiocarb in southern corn rootworms*, Doctoral Dissertation, Iowa State University, Iowa, 12-15.
- Ibrahim, A. Th. A. and Harabawy, A. S. A. (2014). Sublethal toxicity of carbofuran on the African catfish *Clarias gariepinus*: Hormonal, enzymatic and antioxidant responses. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 106, 33-39.
- Igbedioh, S. and Akinyele, I. (1992). Effect of benomyl toxicity on some liver constituents of albino rats. *Archives of Environmental Health*, 47, 314-317.
- Institoris, L., Siroki, O., Undeger, U., Basaran, N., Banerjee, B. D. and Desi, I. (2001). Detection of the effects of repeated dose combined propoxur and heavy metal exposure by measurement of certain toxicological, haematological and immune function parameters in rats. *Toxicology*, 163, 185-193.
- Izushi, F. and Ogata, M. (1990). Hepatic and muscle injuries in mice treated with heptachlor. *Toxicology Letters*, 54 (1), 47-54.

- Jablonicka, A., Polakova, H., Karellova, J. and Vargova, M. (1989). Analysis of chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in peripheral blood lymphocytes of workers with occupational exposure to the mancozeb-containing fungicide Novozir Mn80. *Mutation Research*, 224, 143-146.
- Jaiswal, S. K., Gupta, V. K., Ansari, Md. D. and Siddiqi, N. J. (2017). Vitamin C acts as a hepatoprotectant in carbofuran treated rat liver slices in vitro. *Toxicology Reports*, 4, 265-273.
- Jaiswal, S. K., Gupta, V. K., Siddiqi, N. J., Pandey, R. S. and Sharma, B. (2015). Hepatoprotective effect of *Citrus limon* fruit extract against carbofuran induced toxicity in Wistar rats. *Chinese Journal of Biology*, Article ID, 686071, 10 pages.
- Jaiswal, S. K., Siddiqi, N. J. and Sharma, B. (2013a). Carbofuran induced oxidative stress in rat heart: Ameliorative effect of vitamin C. *ISRN Oxidative Medicine-Hindawi*, Article ID, 824102, 10 pages.
- Jaiswal, S. K., Sharma, A., Gupta, V. K., Singh, R. K. and Sharma, B. (2016). Curcumin mediated attenuation of carbofuran induced oxidative stress in rat brain. *Biochemistry Research International*, Article ID, 7637931, 7 pages.
- Jaiswal, S. K., Siddiqi, N. J. and Sharma, B. (2013b). Carbofuran imbalances of the redox status in rat brain: amelioration by vitamin C. *International Journal of Biochemistry Research and Review*, 1(4), 36-43.
- Jaiswal, S. K., Siddiqi, N. J. and Sharma, B. (2014). Carbofuran induced oxidative stress mediated alterations in Na⁺-K⁺-ATPase activity in rat brain: amelioration by vitamin E. *Journal of Biochem Molecular Toxicology*, 28(7), 320-327.
- Jaiswal, S. K., Siddiqi, N. J. and Sharma, B. (2018). Studies on the ameliorative effect of curcumin on carbofuran induced perturbations in the activity of lactate dehydrogenase in wistar rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25(8), 1585-1592.
- Jalili, Sh., Ilkhanipour, M., Heydari, R., Farshid, A. A. and Salehi, S. (2007). The effects of Vitamin E on endosulfan induced oxidative stress in rat heart. *Pakistan Journal of Nutrition*, 6, 375-380.
- Janakidevi, V., Nagarani, N., Yokeshbabu, M., Kumaraguru, A. K. and Ramakritinan, C. M. (2013). A study of proteotoxicity and genotoxicity induced by the pesticide and fungicide on marine invertebrate (*Donax faba*). *Chemosphere*, 1158-1166.
- Jensen, B. H., Petersen, A. and Christensen, T. (2009). Probabilistic assessment of the cumulative dietary acute exposure of the population of Denmark to organophosphorus and carbamate pesticides. *Food Additives and Contaminants*. 26 1038–1048

- Jialal, I. and Grundy, S. M. (1993). Effect of combined supplementation with alpha-tocopherol, ascorbate and beta carotene on low-density lipoprotein oxidation. *Circulation*, 88, 2780-2786.
- Jiang, Y., Swale, D., Carlier, P. R., Harstel, J. A., Ma, M., Ekström, F. and Bloomquist, J. R. (2013). Evaluation of novel carbamate insecticides for neurotoxicity on on-target species. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 106(3), 156-161.
- Jin, Q. H., He, H. Y., Shi, Y. F. and Zhang, X. J. (2004). Overexpression of acetylcholinesterase inhibited cell proliferation and promoted apoptosis in NRK cells. *Acta Pharmacologica Sinica*, 25(8), 1013-1021.
- John, S., Kale, M., Rathore, N. and Bhatnagar, D. (2001). Protective effect of vitamin E in dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 12, 500-504.
- Johnson, L. L., Stehr, C. M., Olson, O. P., Myers, M. S., Pierce, S. M., Wigren, C. A., McCain, B. B., and Varanasi, U. (1993). Chemical contaminants and hepatic lesions in winter flounder (*Pleuronectes americanus*) from the Northeast Coast of the United States. *Environmental Science and Technology*, 27, 2759-2771.
- Jokanovic, M. (2009). Medical treatment of acute poisoning with organophosphorus and carbamate pesticides. *Toxicology Letters*, 190 107-115
- Jortner, B. S. (2008). Effect of stress at dosing on organophosphate and heavy metal toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 233(1), 162-167.
- Jurczuk, M., Brzoska, M. M. and Moniuszko-Jakoniuk, J. (2007). Hepatic and renal concentrations of vitamins E and C in lead and ethanol exposed rats. An assessment of their involvement in the mechanisms of peroxidative damage. *Food and Chemical Toxicology*, 45, 1478-1486.
- Kackar, R., Srivastava, M. K. and Raizada, B. (1997). Studies on rat thyroid after oral administration of mancozeb: Morphological and biochemical evaluations. *Journal of Applied Toxicology*, 17(6), 369-375.
- Kalender, S., Apaydin, F. G., Baş, H. and Kalender, Y. (2015). Protective effects of sodium selenite on lead nitrate induced hepatotoxicity in diabetic and non diabetic rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40, 568-574.
- Kalender, S., Uzun, F. G., Durak, D., Demir, F. and Kalender, Y. (2010). Malathion induced hepatotoxicity in rats: the effects of vitamins C and E. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 633-638.
- Kalender, S., Kalender, Y., Ögütçü, A., Uzunhisarcıklı, M., Durak, D. and Açıkgöz, F. (2004). Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: the protective effect of vitamin E. *Environmental Toxicology*, 202, 227-235.

- Kamboj, S. S., Kiran, R. and Sandhir, R. (2006a). Carbofuran-induced neurochemical and neurobehavioral alterations in rats: attenuation by N-acetylcysteine. *Experimental Brain Research*, 170(4), 567-575.
- Kamboj, A., Kiran, R. and Sandhir, R. (2006b). N-acetylcysteine ameliorates carbofuran induced alterations in lipid composition and activity of membrane bound enzymes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 286, 107–114.
- Kamboj, S. S., Kumar, V., Kamboj, A. and Sandhir, R. (2008). Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in rat brain induced by carbofuran exposure. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 28(7), 961-969.
- Kanno, S. I., Matsukawa, E., Miura, A., Shouji, A., Asou, K. and Ishikawa, M. (2003). Diethyldithiocarbamate-induced cytotoxicity and apoptosis in leukemia cell lines. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26(7), 964-968.
- Karabay Yavaşoğlu, Ü., Sayım, F., Uyanıkgil, Y., Aktuğ, H. and Yavaşoğlu, A. (2000). Sipermetrinin erkek sıçanların böbrek ve böbreküstü bezi üzerine histopatolojik etkisi. *Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 2, 19-26.
- Karabulut, H. and Gülay, M. Ş. (2016). Antioksidanlar. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 1(1), 65-76.
- Karahan, I., Atessahin, A., Yilmaz, S., Ceribasi, A. O. and Sakin, F. (2005). Protective effect of lycopene on gentamicin-induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. *Toxicology*, 215, 198-204.
- Karami-Mohajeri, S. and Abdollahi, M. (2011). Toxic influence of organophosphate, carbamate and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates. *Human and Experimental Toxicology*, 30(9), 1119-1140.
- Kassirer, J. P. (1971). Clinical evaluation of kidney function. *The New England Journal of Medicine*, 285, 385.
- Kaur, B., Khera, A. and Sandhir, R. (2012). Attenuation of cellular antioxidant defense mechanisms in kidney of rats intoxicated with carbofuran. *Journal of Biochem Molecular Toxicology*, 26(10), 393-398.
- Kaur, M. and Sandhir, R. (2006). Comparative effects of acute and chronic carbofuran exposure on oxidative stress and drug-metabolizing enzymes in liver. *Drug and Chemical Toxicology*, 29, 415-421.
- Kaur, R. and Sandhu, H. S. (2008). In vivo changes in antioxidant system and protective role of selenium in chlorpyrifos-induced subchronic toxicity in *Bubalus bubalis*. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 26, 45-48.
- Kayaalp, O. (2000). *Tıbbi Farmakoloji cilt 2*. Ankara: Hacettepe TAŞ, 1111-1226.

- Kayhan, F. E. B., Koç, N. D., Contuk, G., Muslu, M. N. and Sesal, N. C. (2009). Sıçan böbrek dokusunda endosülfan ve malathionun oluşturduğu yapısal değişiklikler. *Journal of Arts and Sciences*, 12, 43-52.
- Kehrer, J. P. (1993). Free radical as mediator of tissue injury and disease. *Critical Reviews in Toxicology*, 23: 21-48.
- Kerem, M., Bedirli, N., Gürbüz, N., Ekinçi, Ö., Bedirli, A., Akkaya, T., Şakrak, Ö. and Paşaoğlu, H. (2007). Effects of acute fenthion toxicity on liver and kidney function and histology in rats. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 37(5), 281-288.
- Khan, P. K. and Sinha, S. P. (1996). Ameliorating effect of vitamin C on murine sperm toxicity induced by three pesticides (endosulfan, phosphamidon and mancozeb). *Mutagenesis*, 11, 33-36.
- Khudair, Z. W. (2015). Toxicologic pathology of carbaryl in pigeons in Basrah/ Iraq. *International Journal of Emerging Trends in Science and Technology*, 2(11), 3364-3369.
- Kidd, H. and James, D. R. (1991). *The Agrochemicals Handbook*, (Third edition). Cambridge, United Kingdom: Royal Society of Chemistry Information Services, (as updated), 3-11.
- Kirkman, H. N., Galiano, S. and Gaetani, G. F. (1987). The function of catalase-bound NADPH. *The Journal of Biological Chemistry*, 262(2), 660-666.
- Klaunig, J. E. and Kamendulis, L.M. (2004). The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annual Review Pharmacology and Toxicology*, 44, 239-267.
- Klaassen, C. D. (Eds). (2001) *The basic science of poisons*. New York: McGraw-Hill, 763-810.
- Kleczkowski, M., Klucinski, W., Sikora, J., Zdanowicz, M. and Dziekan, P. (2003). Role of antioxidants in the protection against oxidative stress in cattle nonenzymatic mechanism. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 6, 301-308.
- Koner, B. C., Banerjee, B. D. and Ray, A. (1998). Organochlorine pesticide induced oxidative stress and immune suppression in rat. *Indian Journal of Experimental Biology*, 36, 395-398.
- Konopacka, M. (2004). Role of vitamin C in oxidative DNA damage. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 58, 343-348.
- Krockova, J., Massanyi, P., Toman, R., Danko, J. and Roychoudhury, S. (2012). In vivo and in vitro effect of bendiocarb on rabbit testicular structure and spermatozoa motility. *Journal of Environmental Science and Health Part A*, 47, 1301-1311.

- Ksheerasagar, R. L. and Kaliwal, B. B. (2006). Histological and biochemical changes in the liver of albino mice on exposure to insecticide, carbosulfan. *Caspian Journal of Environmental Sciences*, 4, 67-70.
- Kubo, K., Saito, M., Tadocoro, T. and Maekawa, A. (1997). Changes in susceptibility of tissues to lipid peroxidation after ingestion of various levels of docosahexanoic acid and vitamin E. *British Journal of Nutrition*, 78, 655-669.
- Lamieire, N. H., Flombaum, C. D. and Moreau, D. (2005). Acute renal failure in cancer patients. *Annals of Medicine*, 37, 13–25.
- Lau, T. K., Chu, W. and Graham, N. (2007). Degradation of the endocrine disruptor carbofuran by UV, O₃ and O₃/UV. *Water Science and Technology*, 55(12), 275-280.
- Leomanni, A., Schettino, T., Calisi, A., Gorbi, S., Mezzelani, M., Regoli, F. and Lionetto, M. G. (2015). Antioxidant and oxidative stress related responses in the Mediterranean land snail *Cantareus apertus* exposed to the carbamate pesticide carbaryl. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*, 168, 20-27.
- Li, H., Jiang, H., Gao, X., Wang, X., Qu, W., Lin, R. and Chen, J. (2008). Acute toxicity of the pesticide methomyl on the topmouth gudgeon (*Pseudorasbora parva*): mortality and effects on four biomarkers. *Fish Physiology and Biochemistry*, 34, 209-216.
- Li, Y., Bao, T. and Chen, W. (2018). Comparison of the protective effect of black and white mulberry against ethyl carbamate-induced cytotoxicity and oxidative damage. *Food Chemistry*, 243, 65-73.
- Liang, Y. J., Wang, H. P., Long, D. X. and Wu, Y. J. (2012). HNMR-based metabonomic profiling of rat serum and urine to characterize the subacute effects of carbamate insecticide propoxur. *Biomarkers*, 17(6), 566-574.
- Liebler, D. C. (1993). The role of metabolism in the antioxidant function of vitamin E. *Critical Reviews in Toxicology*, 23(2), 147-169.
- Lifshitz, M., Shakak, E., Bolotin, A. and Sofer, S. (1997). Carbamate poisoning in early childhood and in adults. *Clinical Toxicology*, 35(1), 25-27.
- Lim, H. H., Lee, S. O., Kim, S. Y., Yang, S. J. and Lim, Y. (2013). Anti-inflammatory and anti obesity effects of mulberry leaf and fruit extract on high fat diet induced obesity. *Experimental Biology and Medicine*, 238(10), 1160-1169.
- Limon-Pacheco, J. and Gonshebat, M. E. (2009). The role of antioxidants and antioxidant related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutation Research*, 674, 137-147.

- Liu, H., Cui, B., Xu, Y., Hu, C., Liu, Y., Qu, G., Li, D., Wu, Y., Zhang, D., Quan, S. and Shi, J. (2017). Ethyl carbamate induces cell death through its effect on multiple metabolic pathways. *Chemico-Biological Interactions*, 277, 21-32.
- Lo, L. W. and Stich, H. F. (1978). The use of short-term tests to measure the preventive action of reducing agents on formation and activation of carcinogenic nitroso compounds. *Mutation. Research*, 57, 57-67.
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the folin reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 19, 265-275.
- Luo, Y., Su, Y., Lin, R. Z., Shi, H. H. and Wang, X. R. (2006). 2-Chlorophenol induced ROS generation in fish *Carassius auratus* based on the EPR method. *Chemosphere*, 65(6), 1064-1073.
- Lushchak, V. I. (2011). Environmentally induced oxidative stress in aquatic animals. *Aquatic Toxicology*, 101, 13-30.
- Madden, E. and Fowler, B. (2000). Mechanisms of nephrotoxicity from metal combinations: a review. *Drug and Chemical Toxicology*, 23(1), 1-12.
- Magdy, B. W., El-Sayed, M. F., Amin, A. S. and Rana, S. S. (2016). Ameliorative effect of antioxidants (vitamin C and E) against abamectin toxicity in liver, kidney and testis of male albino rats. *The Journal of Basic & Applied Zoology*, 77, 69-82.
- Mahajan, R., Blair, A., Coble, J., Lynch, C. F., Hoppin, J. A., Sandler, D. P. and Alavanja, M. C. R. (2007). Carbaryl exposure and incident cancer in the agricultural health study. *International Journal of Cancer*, 121, 1799-1805.
- Mahgoub, A. A. and El-Madany, A. H. (2000). Evaluation of subchronic exposure of the male rats reproductive system to the insecticide methomyl. *Saudi Journal Biological Sciences*, 7, 138-145.
- Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., Muscoli, C. and Mollace, V. (2016). Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*, 213, 8-14.
- Mansour, S. A. and Mossa, A. H. (2010). Oxidative damage, biochemical and histopathological alterations in rats exposed to chlorpyrifos and the antioxidant role of zinc. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 96, 14-23.
- Mansour, S. A. and Mossa, A. H. (2009). Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and protective effect of zinc. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 93, 34-39.
- Maran, E., Fernandes, M., Barbieri, P., Font, G. and Ruiz, M. J. (2009). Effect of four carbamate compounds on antioxidant parameters. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72, 922-930.

- Maran, E., Fernandes, M., Font, G. and Ruiz, M. J. (2010). Effects of aldicarb and propoxur on cytotoxicity and lipid peroxidation in CHO-K1 cells. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 1592-1596.
- Marklund, S. and Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European Journal of Biochemistry*, 47, 469-474.
- Maroni, M., Colosio, C., Ferioli, A. and Fait, A. (2000). Biological monitoring of pesticide exposure: a review. *Toxicology*, 143(1), 1-118.
- Maroni, M. (1983). *Recent acquisitions in biological monitoring of human exposure to chloroorganic and organophosphate pesticides*. Paper presented at the Proceedings of the International Conference on Environmental Hazards of Agrochemicals in Developing Countries, 1, 345-371.
- Martin-Mateo, M. C., Sanchez-Portugal, M., Iglesias, S., de Paula, A. and Bustamante, J. (1999). Oxidative stress in chronic renal failure. *Renal Failure*, 21, 155-167.
- Mashali, A. A., Nounou, H. A., Sharara, G. M., Manal, H. and Azizi A. (2005). Role of oxidative stress and apoptosis in acute organophosphorus intoxicated patients. *Journal of International Medical Research*, 26, 255-263.
- Matos, P., Fontainhas-Fernandes, A., Peixoto, F., Carrola, J. and Rocha, E. (2007). Biochemical and histological hepatic changes of Nile tilapia *Oreochromis Niloticus* exposed to carbaryl. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 89, 73-80.
- May, D. G., Naukam, R. J., Kambom, J. R. and Branch, R. A. (1992). Cimetidine-carbaryl interaction in humans: evidence for an active metabolite of carbaryl. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 262(3), 1057-1061.
- McCord, J. M. (1993). Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clinical Biochemistry*, 26(5), 351-357.
- McCord, J. M. and Fridovich, I. (1970) The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions. II. The mechanism of the mediation of cytochrome c reduction by a variety of electron carriers. *Journal of Biological Chemistry*, 245, 1374-1377.
- McFarlane, M., Foster, R. J. and Gibson, G. G. (1989). Cysteine conjugate β -lyase of rat kidney cytosol characterisation, immunocytochemical localization, and correlation with hexachlorobutadiene nephrotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 98, 185-197.
- Mekkawy, I. A. A., Mahmoud, U. M. and Mohammed, R. H. (2013). Protective effects of tomato paste and vitamin E on atrazine-induced hematological and biochemical characteristics of *Clarias gariepinus* (Burchell, 1822). *Global Advanced Research Journal*, 2, 11-21.

- Memişoğulları, R., Taysi, S., Bakan, E. and Çapoğlu, I. (2003). Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochemistry and Function*, 21, 291-296.
- Meng, S. L., Chen, J. Z., Hu, G. D., Song, C., Fan, L. M., Qiu, L. P. and Xu, P. (2014). Effects of chronic exposure of methomyl on the antioxidant system in liver of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 101, 1-6.
- Messarrah, M., Amamra, W., Boumendjel, A., Barkat, L., Bouasla, I. and Abdenmour, C. (2013). Ameliorating effects of curcumin and vitamin E on diazinon-induced oxidative damage in rat liver and erythrocytes. *Toxicology Industrial Health*, 29(1), 77-88.
- Milatovic, D., Gupta, R. C. and Aschner, M. (2006). Anticholinesterase toxicity and oxidative stress. *The Scientific World Journal*, 6, 295-310.
- Milatovic, D., Gupta, R. C., Dekundy, A., Montine, T. J. and Dettbarnand, W. D. (2005). Carbofuran-induced oxidative stress in slow and fast skeletal muscles: prevention by memantine and atropine. *Toxicology*, 208, 13-24.
- Mitchell, H. R. and Kline, W. (2006). Core curriculum in nephrology, renal function testing. *American Journal of Kidney Diseases*, 47, 174-183.
- Mohssen, M. (2001). Biochemical and histopathological changes in serum creatinine and kidney induced by inhalation of Thimet (Phorate) in male swiss albino mouse, *Mus musculus*. *Environmental Research Section A*, 87, 31-36.
- Mojzisova, J., Massanyi, P., Danko, J., Trbolova, A., Petrovova, E., Mazensky, D., Vdoviakova, K., Luptakova, L. and Torma, N. (2012). Changes of the immunological and haematological parameters in rabbits after bendiocarbamate application. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 47, 1244-1248.
- Mruk, D. D., Silvestrini, B., Meng-Yun, M. O. and Cheng, C. Y. (2002). Antioxidant superoxide dismutase - a review: Its function, regulation in the testis, and role in male fertility. *Contraception*, 65(4), 305-311.
- Mukai, K. (1993). *Vitamin E in health and disease*. In L. Packer and J. Fuchs (Eds). New York. Marcel Dekker, 97-119.
- Mulla, M.S., Thavara, U., Tawatsin, A., Kong-Ngamsuk, W. and Champoosri, J. (2001). Mosquito burden and impact on the poor; measures and costs for personal protection in some, communities in Thailand. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 17, 153-159.
- Munglang, M. and Nagar, M. (2014). Effect of insecticide carbaryl on histomorphology of testis and fertility index. *Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technology*, 8(10), 1-5.

- Munglang, M., Nagar, M. and Prakash, R. (2009). Liver in carbaryl treated rats a morphological and morphometric study. *Journal of the Anatomical Society of India*, 58(1), 6-9.
- Munoz-Quezada, M. T., Lucero, B. A., Barr, D. B., Steenland, K., Levy, K. and Ryan, P. B. (2013). Neurodevelopmental effects in children associated with exposure to organophosphate pesticides: a systematic review. *Neurotoxicology* 39, 158–168
- Nakai, M. and Hess, R. A. (1997). Effects of carbendazim (methyl 2-benzimidazole carbamate: MBC) on meiotic spermatocytes and subsequent spermiogenesis in the rat testis. *The Anatomical Record*, 247, 379-.
- Nakai, M. and Hess, R. A. (1994). Morphological changes in the rat sertoli cell induced by the microtubule poison carbendazim. *Tissue and Cell*, 26, 917-927.
- Nakai, M., Hess, R. A., Moore, B. J., Guttroff, R. F., Strader, L. F. and Linder, R. E. (1992). Acute and long term effects of a single dose of the fungicide carbendazim (methyl 2-benzimidazole carbamate) on the male reproductive system in the rat. *Journal of Andrology*, 13, 507-518.
- Narendra, M., Bhattacharyulu, N., Padmavathi, P. and Varadacharyulu, N. (2007). Prallethrin induced biochemical changes in erythrocyte membrane and red cell osmotic haemolysis in human volunteers. *Chemosphere*, 67(6), 1065-1071.
- Neghab, M., Jalilan, H., Taheri, S., Tatar, M. and Zadeh, Z. H. (2018). Evaluation of hematological and biochemical parameters of pesticide retailers pational exposure to a mixture of pesticide. *Life Sciences*, 202, 182-187.
- Neishabouri, E. Z., Hassan, Z. M., Azizi, E. and Ostad, S. N. (2004). Evaluation of immunotoxicity induced by diazinon in C57b1/6 mice. *Toxicology*, 196, 173-179.
- Nettleship, A. and Henshaw, P. S. (1943). Induction of pulmonary tumors in mice with ethyl carbamate (urethane). *Journal of the National Cancer Institute*, 4, 309-319.
- Nielsen, D. G. (1983). Comparative toxicities of insecticides to adult black vine weevils under laboratory conditions. *Journal of the Georgia Entomological Society*, 18, 50-53.
- Niki, E. (1987). Antioxidant in relation to lipid peroxidation. *Chemistry and Physics of Lipids*, 44, 227-253.
- Nobel, C. I., Kimland, M., Lind, B., Orrenius, S. and Slater, A. F. (1995). Dithiocarbamates induce apoptosis in thymocytes by raising the intracellular level of redox-active copper. *Journal of Biological Chemistry*, 270(44), 26202–26208.
- Nomura, T. (1975). Urethan (ethyl carbamate) as a cosolvent of drugs commonly used parenterally in humans. *Cancer Research*, 35, 2895-2899.

- Nordberg, J. and Arner, E. S. (2001). Reactive oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(11), 1287-1312.
- Oerke, E. C. and Dehne, H. W. (2004). Safeguarding production-losses in major crops and the role of crop protection. *Crop Protection*, 23, 275-285.
- Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95, 351-358.
- O'Malley, M. (1997). Clinical Evaluation of Pesticide Exposure and Poisonings. *The Lancet*, 349, 1161-1166.
- Ozbek, E. (2012). Induction of oxidative stress in kidney. *International Journal of Nephrology*, Article ID 465897, 9 pages
- Ozden, S. and Alpertunga, B. (2010). Effects of methiocarb on lipid peroxidation and glutathione level in rat tissues. *Drug and Chemical Toxicology*, 33(1), 50-54.
- Ozden, S., Catalgol, B., Gezginci-Oktayoglu, S., Arda-Pirincci, P., Bolkent, S. and Alpertunga, B. (2009). Methiocarb-induced oxidative damage following subacute exposure and the protective effects of vitamin E and taurine in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 47, 1676-1684.
- Ozden, S., Catalgol, B., Gezginci-Oktayoglu, S., Karatug, A., Bolkent, S. and Alpertunga, B. (2012). Acute effects of methiocarb on oxidative damage and the protective effects of vitamin E and taurine in the liver and kidney of Wistar rats. *Toxicology and Industrial Health*, 29(1), 60-71.
- Özkaya, G., Çeliker, A. and Koçer-Giray, B. (2013). İnsektisit zehirlenmeleri ve Türkiye'deki durumun değerlendirilmesi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 70(2), 75-102.
- Packer, L. (Eds) (1984). *Methods in enzymology*. Orlando, Florida, Oxygen radicals in biology systems, Academic press, 105, 47-53.
- Padayatty, S. J., Katz, A., Wang, Y., Eck, P., Kwon, O., Lee, J. H., Chen, S., Corpe, C., Dutta, A., Dutta, S. K. and Levine, M. (2003). Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the American College of Nutrition*, 22, 18-35.
- Pagana, K. D. (1998). *Manual of diagnostic and laboratory tests*. Williamsport, Pennsylvania, St. Louis C. V. Mosby Company, 120-980.
- Paglia, D. E. and Valentine, W. N. (1987). Studies on the quantative and qualitative characterization of glutathione peroxidase. *Journal Laboratory Medicine*, 70, 158-165.

- Paller, M. S., Weber, K. and Patten, M. (1998). Nitric oxide-mediated renal epithelial cell injury during hypoxia and reoxygenation. *Renal Failure*, 20, 459-469.
- Panda, N. C. (1999). *Kidney in: Textbook of Biochemistry and Human Biology* (2th edition). India: Prentise Hall, 290-296.
- Pandey, M. and Gupta, K. P. (2012). Involment of STAT3, NF-kB and associated downstream molecules before and after the onset of urethane induced lung tumors in mouse. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 34(2), 502-511.
- Pant, N., Shankar, R. and Srivastava, S. P. (1996). Spermatotoxic effects of carbaryl in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 15, 736-738.
- Parlakpınar, H, Örü, M. H. and Acet, A. (2012). Kafeik Asit Fenetil Ester (KAPE) ve Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon (Mİ/R) Hasarı. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1, 10-5.
- Patnaik, R. N. and Nair, P. P. (1977). Studies on the binding of d-alpha-tocopherol to rat liver nuclei. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 178(2), 333-341.
- Pelekis, M. and Krishnan, K. (1997). Determination of the rate of aldicarb sulphoxidation in rat liver, kidney, and lung microsomes. *Xenobiotica*, 27, 1113-1120.
- Pena, S., Pena, J. B., Rios, C., Sancho, E., Fernandes, C. and Ferrando, M. D. (2000). Role of glutathione in thiobencarb resistance in the European eel *Anguilla anguilla*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 46, 51-56.
- Pena-Llopis, S. (2005). Antioxidants as potentially safe antidotes for organophosphorus poisoning. *Current Enzyme Inhibition*, 1, 147-156.
- Pena-Llopis, S., Pena, J. B., Sancho, E., Fernandes-Vega, C. and Ferrando, M. D. (2001). Glutathione-dependent resistance of the European eel *Anguilla anguilla* to the herbicide molinate. *Chemosphere*, 45, 671-681.
- Peng, C. H., Liu, L. K., Chuang, C. M., Chyau, C. C., Huang, C. N. and Wang, C. J. (2011). Mulberry water extracts possess an anti-obesity effect and ability to inhibit hepatic lipogenesis and promote lipolysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59, 2663-2671.
- Perez-Gonzalez, I. E., Prado-Ochoa, M. G., Munoz-Guzman, M. A., Vazquez-Valadez, V. H., Velazquez-Sanchez, A. M., Avila-Suarez, B. L., Cuenca-Verde, C., Angeles, E. and Alba-Hurtado, F. (2014). Effect of new ethyl and methyl carbamates on *Rhipicephalus microplus* larvae and adult ticks resistant to conventional ixodicides. *Veterinary Parasitology*, 199, 235-241.

- Perkins, E. J., El-Alfy, A. and Schlenk, D. (1999). In vitro sulfoxidation of aldicarb by hepatic microsomes of channel catfish, *Ictalurus punctatus*. *Toxicological Sciences*, 48, 67–73.
- Perkins, E. J. and Schlenk, D. (2000). In vivo acetylcholinesterase inhibition, metabolism, and toxicokinetics of aldicarb in channel catfish: Role of biotransformation in acute toxicity. *Toxicological Sciences*, 53, 308-315.
- Petrakis, D., Vassilopoulou, L., Mamoulakis, C., Psycharakis, C., Anifantaki, A. and Sifakis, S. (2017). Endocrine disruptors leading to obesity and related diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(10), 1282-1299.
- Petrovova, E., Massanyi, P., Capcarova, M., Zivcak, J. and Stodola, L. (2011). Structural alterations in rabbit spleen after bendiocarb administration. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 46, 788-792.
- Petrovova, E., Mazensky, D., Luptakova, L., Holovska, K., Spalekova, E., Massanyi, P., Haladova E. and Toth, T. (2010). Alterations in the rabbit lymphoid tissue after bendiocarb administration. *Journal of Environmental Science and Health Part B*, 45, 718-727.
- Petrovova, E., Purzyc, H., Mazensky, D., Luptakova, L., Torma, N., Sopoliga, I. and Sedmera, D. (2013). Morphometric alterations, steatosis, fibrosis and active caspase-3 detection in carbamate bendiocarb treated rabbit liver. *Environmental Toxicology*, 30, 212-222.
- Petrovova, E., Sedmera, D., Lesnik, F. and Luptakova, L. (2009a). Bendiocarb effect on liver and central nervous system in the chick embryo. *Journal of Environmental Science and Health Part B*, 44, 383-388.
- Petrovova, E., Sedmera, D., Misek, I., Lesik, F. and Luptakova, L. (2009b). Bendiocarbamate toxicity in the chick embryo. *Folia Biologica (Praha)*, 55, 61-65.
- Pfaller, W. and Gstraunthaler, G. (1998). Nephrotoxicity testing in vitro what we know and what we need to know. *Environmental Health Perspectives*, 106, 559-569.
- Pollakova, J., Kovalkovicova, N., Csank, T., Pistl, J., Kocisova, A. and Legath, J. (2012). Evaluation of bendiocarb cytotoxicity in mammalian and insect cell cultures. *Journal of Environmental Science and Health Part B*, 47, 538-543.
- Possamai, F. P., Fortunato, J. J., Feier, G., Agostinho, F. R., Quevedo, J., Filho, D. W. and Dal-Pizzol, F. (2007). Oxidative stress after acute and sub-chronic malathion intoxication in Wistar rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 23, 198-204.
- Prado-Ochoa, M. G., Gutierrez-Amezquita, R. A., Abrego-Reyes, V. H., Velazquez-Sanchez, A. M., Munoz-Guzman, M. A., Ramirez-Noguera, P., Angeles, E. and Alba-

- Hurtado, F. (2014b). Assessment of acute oral and dermal toxicity of 2 ethyl-carbamates with activity against *Rhipicephalus microplus* in rats. *BioMed Research International*, Article ID, 956456, 10 pages.
- Prado-Ochoa, M. G., Munoz-Guzman, M. A., Abrego-Reyes, V. H., Velazquez-Sanchez, A. M., Lara-Rocha, M., Cuenca-Verde, C., Angeles, E. and Alba-Hurtado, F. (2013). Effect of new ethyl and methyl carbamates on biological parameters and reproduction of the cattle tick *Rhipicephalus microplus*. *Veterinary Parasitology*, 194, 49-57.
- Prado-Ochoa, M. G., Munoz-Guzman, M. A., Vazquez-Valadez, V. H., Velazquez-Sanchez, A. M., Salazar, A. M., Ramirez-Noguera, P., Angeles, E. and Alba-Hurtado, F. (2016). Genotoxicity and cytotoxicity assessment of new ethyl-carbamates with ixodocidal activity. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 807, 8-14.
- Prado-Ochoa, M. G., Ramirez-Noguera, P., Diaz-Torres, R., Garrido-Farina, G.I., Vazquez-Valadez, V. H., Velazquez-Sanchez, A. M., Munoz-Guzman, M. A., Angeles, E. and Alba-Hurtado, F. (2014a). The action of two ethyl carbamates on acetylcholinesterase and reproductive organs of *Rhipicephalus microplus*. *Veterinary Parasitology*, 199, 215-224.
- Prakash, N., Prashantkumar, W., Lokesh, L. V., Pavithra, B. H., Pawar, A., Girish, M. H. and Sharanagouda, H. (2013). Curcumin ameliorate carbendazim induced toxicopathological changes in male wistar rats. *International Journal of Pharmacology and Toxicology Science*, 3(1), 22-31.
- Preziosi, P. (1998). Natural and antropogenic environmental oestrogens: The scientific basis for risk assessment. Endocrine distruptors as environmental signalers. *Pure and Applied Chemistry*, 70, 1617-1631.
- Proudfoot, A. T. (2005). Poisoning due to pyrethrins. *Toxicological Reviews*, 24, 107-13.
- Rahman, M. Z., Hossain, Z., Mollah, M. F. A. and Ahmed, G. U. (2002). Effect of Diazinon 60 EC on *Anabas testudineus*, *Channa punctatus* and *Barbodes gonionotus*. *Naga The ICLARM Quarterly*, 25(2), 8-12.
- Rai, D. K. and Sharma, B. (2007). Carbofuran-induced oxidative stres in mammalian brain. *Molecular Biotechnology*, 37, 66-71.
- Rai, D. K., Sharma, R. K., Rai, P. K., Watal, G. and Sharma, B. (2011). Role of aqueous extract of *Cynodon dactylon* in prevention of carbofuran induced oxidative stres and acetylcholinesterase inhibition in rat brain. *Cellular and Molecular Biology*, 57(1), 135-142.
- Rai, D. K., Rai, P. K., Gupta, A., Watal, G. and Sharma, B. (2009b). Cartap and carbofuran induced alterations in serum lipid profile of Wistar rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 24(2), 198-201.

- Rai, D. K., Rai, P. K., Rizvi, S. I. Watal, G. and Sharma, B. (2009a). Carbofuran induced toxicity in rats: protective role of vitamin C. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 61(6), 531-535.
- Rajeswary, S., Mathew, N., Akbarsha, M. A., Kalyanasundram, M. and Kumaran, B. (2007). Protective effect of vitamin E against carbendazim-induced testicular toxicity-histopathological evidences and reduced residue levels in testis and serum. *Springer*, 81, 813-821.
- Ramachandran, S. V. (2006). Biomarkers of cardiovascular disease molecular basis and practical considerations. *Circulation*, 113, 2335-2362.
- Ranjbar, A., Pasalar, P. and Abdollahi, M. (2002). Induction of oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in organophosphorous pesticide manufacturing workers. *Human and Experimental Toxicology*, 21, 179-182.
- Rawn, D. F., Roscoe, V., Trelka, R., Hanson, C., Krakalovich, T. and Dabeka, R. W. (2006). N-methyl carbamate pesticide residues in conventional and organic infant foods available on the Canadian retail market, 2001-03. *Food Additives and Contaminants*, 23, 651-659.
- Ray, P. D., Huang, B. W. and Tsuji, Y. (2012). Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cellular Signalling*, 24, 981-990.
- Regoli, F., Gorbi, S., Fattorini, D., Tedesco, S., Notti, A., Machella, N., Bocchetti, R., Benedetti, M. and Piva, F. (2006). Use of the land snail *Helix aspersa* as a sentinel organism for monitoring ecotoxicology effects of urban pollution: an integrated approach. *Environmental Health Perspectives*, 114, 63-69.
- Rodriguez, C., Mayo, J. C., Sainz, R. M., Antolin, I., Herrera, F., Martin, V. and Reiter, R. J. (2004). Regulation of antioxidant enzymes: A significant role for melatonin. *Journal of Pineal Research*, 36, 1-9.
- Rodrigo, R. and Bosco, C. (2006). Oxidative stress and protective effects of polyphenols: Comparative studies in human and rodent kidney. A review. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology*, 142, 317-327.
- Rosman, Y., Makarovskiy, I., Bentur, Y., Shrot, S., Dushnitsky, T. and Krivoy, A. (2009). Carbamate poisoning: treatment recommendations in the setting of a mass casualties event. *American Journal of Emergency Medicine*, 27, 1117-1124.
- Ruiz, M. J., Festila, L. E. and Fernandez, M. (2006). Comparison of basal cytotoxicity of seven carbamates in CHO-K1 cells. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 88(2), 345-354.
- Sahinler, N. (2000). Arı ürünleri ve insan sağlığı açısından önemi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 5, 139-148.

- Sakatsume, M., Kadomura, M., Sakata, I., Imai, N., Kondo, D., Osawa, Y., Shimada, H., Uedo, M., Miida, T. and Nishi, S. (2001). Novel glomerular lipoprotein deposits associated with apolipoprotein E2 homozygosity. *Kidney International*, 59, 1911-1918.
- Sakr, S., El-Kenawy, A. and El-Sahra, D. (2013). Metiram-induced nephrotoxicity in albino mice: Effect of licorice aqueous extract. *Environmental Toxicology*, 28(7), 372-379.
- Saoudi, M., Messarah, M., Boumendjel, A., Jamoussi, K. and El Feki, A. (2011). Protective effects of vitamin C against haematological and biochemical toxicity induced by deltamethrin in male Wistar rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74, 1765-1769.
- Sarkar, B., Chatterjee, A., Adhikari, S. and Ayyappan, S. (2005). Carbofuran and cypermethrin induced histopathological alterations in the liver of *Labeo rohita* (Hamilton) and its recovery. *Journal of Applied Ichthyology*, 21, 131-135.
- Scholl, F. G. and Scheiffele, P. (2003). Making connections: cholinesterase domain proteins in the CNS. *Trends in Neurosciences*, 26(11), 618-624.
- Schumacher, M., Camp, S., Maulet, Y., Newton, M., MacPhee-Quigley, K., Taylor, S. S., Friedmann, T. and Taylor, P. (1986). Primary structure of *Torpedo californica* acetylcholinesterase deduced from its cDNA sequence. *Nature*, 319, 407-419.
- Selen, O. and Misra, H. (2006). Pesticides induced oxidative stress in thymocytes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 290, 137-144.
- Selmanoglu, G., Barlas, N., Songür, S. and Koçkaya, E. A. (2001). Carbendazim-induced haematological, biochemical and histopathological changes to the liver and kidney of male rats. *Human and Experimental Toxicology*, 20, 625-630.
- Serbecic, N. and Beutelspacher, S. C. (2005). Anti-oxidative vitamins prevent lipid-peroxidation and apoptosis in corneal endothelial cells. *Cell and Tissue Research*, 320, 465-475.
- Seth, V., Banerjee, B. D., Bhattacharya, A. and Chakraborty, A. K. (2000). Lipid peroxidation, antioxidant enzymes and glutathione redox system in blood of human poisoning with propoxur. *Clinical Biochemistry*, 33, 683.
- Seth, V., Banerjee, B. D. and Chakraborty, A. K. (2001). Lipid peroxidation, free radical scavenging enzymes and glutathione redox system in blood of rats exposed to propoxur. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 71, 133-139.
- Shalaby, A. M. and Abbassa, A. H. (2004). *The opposing effect of ascorbic acid (vitamin C) on ochratoxin toxicity in Nile tilapia (Oreochromis niloticus)*. Paper presented at 6th international symposium on Tilapia in aquaculture. Manila, Philippines, pp. 209-221.

- Shamberger, R. J., Baughman, F. F., Kalchert, S. L., Willis, C. S. and Hoffman, G. C. (1973). Carcinogen induced chromosomal breakage decreased by antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 70, 1461-1463.
- Sharma, B. (1999). Effect of carbaryl on some biochemical constituents of the blood and liver of *Clarias batrachus* a fresh water teleost. *The Journal of Toxicological Sciences*, 24(3), 157-164.
- Sharma, K. V., Koenigsberger, C., Brimijoin, S. and Bigbee, J. W. (2001). Direct evidence for an adhesive function in the noncholinergic role of acetylcholinesterase in neurite outgrowth. *Journal of Neuroscience Research*, 63, 165-175.
- Sharma, R. K., Jaiswal, S. K., Siddiqi, N. J. and Sharma, B. (2012a). Effect of carbofuran on some biochemical indices of human erythrocytes in vitro. *Cellular and Molecular Biology*, 58(1), 103-109.
- Sharma, R. K. and Sharma, B. (2012b). In-vitro carbofuran induced genotoxicity in human lymphocytes and its mitigation by vitamins C and E. *DiseaseMarkers*, 32, 153-163.
- Shen, H. M. and Liu, Z. G. (2006). Signalling pathway is a key modification in cell death mediated by reactive oxygen and nitrogen species. *Free Radical Biology and Medicine*, 40, 928-939.
- Sies, H. and Murphy, M. E. (1991). Role of tocopherols in protection of biological systems against oxidative damage. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 8, 211-224.
- Shireen, K. F., Pace, R. D., Mahboob, M. and Khan, A. T. (2008). Effects of dietary vitamin E, C and soybean oil supplementation on antioxidant enzymes activated in liver and muscles of rats. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 3290-3294.
- Shirpoor, A., Salami, S., Khadem-Ansari, M. H., Ilkhanizadeh, B., Pakdel, F. G. and Khademvatani, K. (2009). Cardioprotective effect of vitamin E: rescues of diabetes induced cardiac malfunction, oxidative stress and apoptosis in cat. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 23, 310-316.
- Shtenberg, A. I. and Rybakova, M. N. (1968). Effect of carbaryl on the neuroendocrine system of rats. *Food and Cosmetics Toxicology*, 6, 461-467.
- Shukla, Y., Baqar, S. M. and Mehrotra, N. K. (1998). Carcinogenicity and co-carcinogenicity studies on propoxur in mouse skin. *Food and Chemical Toxicology*, 36, 1125-1130.
- Siddharth, M., Datta, S. K., Bansal, S., Mustafa, M., Banerjee, B. D., Kalra, O. P. and Tripathi, A. K. (2012). Study on organochlorine pesticide levels in chronic kidney disease patients: association with estimated glomerular filtration rate and oxidative stress. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 26(6), 241-247.

- Siddiqui, M. K. J., Mahboob, M., Anjum, F. and Mustafa, M. (1993). Alterations in extra hepatic glutathione S-transferase activity in pigeon exposed to dimethoate, piperonyl butoxide and DDT. *Indian Journal of Experimental Biology*, 31, 278-279.
- Siegal, D., Kotowycz, M. A., Methot, M. and Baranchuk, A. (2009). Complete heart block following intentional carbamate ingestion. *Canadian Journal of Cardiology*, 25, 288-290.
- Sinclair, A. J., Barnet, A. H. and Lunec, J. (1990). Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *British Journal of Hospital Medicine*, 43, 334-344.
- Singh, U. and Jialal, I. (2004). Anti-inflammatory effects of alpha-tocopherol. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1031, 195-203.
- Singh, R. K. and Sharma, B. (1998). Carbofuran induced biochemical changes in *Clarias batrachus*. *Journal of Pesticide Science*, 53, 285-290.
- Sinha, N., Lal, B. and Singh, T. B. (1991). Carbaryl induced thyroid dysfunction in the fresh water catfish *clarias batrachus*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 21, 240-247.
- Siroki, O., Undeger, U., Institoria, L., Nehez, M., Basaran, N., Nagymajtenyi, L. and Desi, I. (2001). A study on geno and immunotoxicological effects of subacute propoxur and primicarb exposure in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 50, 76-81.
- Siqueira, A., Rodrigues, K. B. A., Gonçalves-Junior, V., Calefi, A. S., Fukushima, A. R., Cuevas, S. E. C., Spinosa, H. S. and Maiorka, P. C. (2016). Exhumation of Wistar rats experimentally exposed to the carbamate pesticides aldicarb and carbofuran: A pathological and toxicological study. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 68, 307-314.
- Skladanowski, A. C., Smolenski, R. T., Tavenier, M., de Jong, J. W., Yacoub, M. H. and Seymour, A. M. (1996). Soluble forms of 5'-nucleotidase in rat and human heart. *American of Physiology*, 270, 1493-1500.
- Smulders, C. J. G. M., Bueters, T. J. H., Van Kleef, R. G. D. M. and Vijverberg, H. P. M. (2003). Selective effects of carbamate pesticides on rat neuronal nicotinic acetylcholine receptors and rat brain acetylcholinesterase. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 193, 139-146.
- Sobekova, A., Holovska, K., Lenartova, V. and Flesarova, S. (2005). The effect of bendiocarbamate on the activities of antioxidant enzymes in some organs of rabbits. *Folia Veterinaria*, 49(1), 10-14.
- Sobekova, A., Holovska, K., Lenartova, V., Flesarova, S. and Javorsky, P. (2009). The another toxic effect of carbamate insecticides. *Acta Biologica Hungarica*, 60 45-54

- Sogorb, M. A. and Vilanova, E. (2002). Enzymes involved in the detoxification of organophosphorus, carbamate and pyrethroid insecticides through hydrolysis. *Toxicology Letters*, 128, 215–228
- Soloneski, S., Kujawski, M., Scuto, A. and Larramendy, M. L. (2015). Carbamates: A study on genotoxic, cytotoxic and apoptotic effects induced in Chinese hamster ovary (CHO-K1) cells. *Toxicology in Vitro*, 29, 834-844.
- Sözmen, E. Y. (2002). Yaşlanma biyokimyası. In T. Onat, K. Emerk, E. Y. Sözmen, (Eds), *İnsan Biyokimyası*. Ankara. Palme yayıncılık, 665-674.
- Sram, R. J., Binkova, B. and Jr. Rossner, P. (2012). Vitamin C for DNA prevention. *Mutation Research*, 733, 39-49.
- Storey, K. B. (1996). Oxidative stres: Animal adaptations in nature. *Brazilian Journal of Biology*, 29, 1715-1733.
- Styles, J. and Garner, R. (1974). Benzimidazol ecarbamate methyl ester evaluation of its effects in vivo and in vitro. *Mutation Research*, 26, 177-187.
- Su, J., Wei, Y., Liu, M., Liu, T., Li, J. and Ji, Y. (2014). Anti hyperuricemic and nephroprotective effects of *Rhizoma Dioscoreae septemlobae* extracts and its main component dioscin via regulation of mOAT1, mURAT1 and mOCT2 in hypertensive mice. *Archives of Pharmacal Research*, 37, 1336-1344.
- Subramanian, P., Sivabalan, S., Venugopal, P. M. and Vasudevan, K. (2000). Influence of chronic zinc supplementation on biochemical variables and circadian rhythms in Wistar rats. *Nutrition Research*, 20, 413-425.
- Suke, S. G., Kumar, A., Ahmed, R. S., Chakrabarti, A., Tripathi, A. K., Mediratta, P. K. and Banerjee, B. D. (2006). Protective effect of melatonin against propoxur-induced oxidative stres and suppression of humoral immune response in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 44, 312-315.
- Sulak, O. and Malas, M. A. (2002). Kolinerjik sistemin morfogenetik olaylarda ve kanser oluşumundaki rolü. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 9(3), 14-17.
- Susan, M., Deneke, D., Barry, L. and Fanburg, M. D. (1980). Normobaric oxygen toxicity of the lung. *The New England Journal of Medicine*, 303, 76-86.
- Sutcu, R., Altuntas, I., Yildirim, B., Karahan, N., Demirin, H. and Delibas, N. (2006). The effects of subchronic methidathion toxicity on rat liver: role of antioxidant vitamins C and E. *Cell Biology and Toxicology*, 22(3), 221-227.
- Şengül, E., Binnetoğlu, E. and Yılmaz, A. (2011). Kronik böbrek hastalarında serum ürik asit düzeyi ile glukoz, HbA1c, lipid profili, vücut kitle indeksi ve kan basıncı arasındaki ilişki. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 25, 163-8.

- Tappel, A. L. (1972). Vitamin E and free radical peroxidation of lip- iris. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 203, 12-28.
- Taysi, S., Polat, F., Gul, M., Sari, R. A. and Bakan, E. (2002). Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants and enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 21(5), 200-204.
- Terradas, M., Martin, M., Tussell L. and Genesca, A. (2010). Genetic activities in micronuclei is the DNA entrapped in micronuclei lost for the cell? *Mutation Research*, 705, 60-67.
- Thiesen, F. V., Barros, H. M., Tannhauser, M. and Tannhauser, S. L. (1999). Behavioral changes and cholinesterase activity of rats acutely treated with propoxur. *Japanese Journal of Pharmacology*, 79, 25–31.
- Tiryaki, O., Canhilal, R. and Horuz, S. (2010). Tarım ilaçları kullanımı ve riskleri. *Erciyes University Journal of the Institute of Science and Technology*, 26(2), 154-169.
- Thompson, K. W. and Wasterlain, C. G. (2001). Urethane anesthesia produces selective damage in the piriform cortex of the developing brain. *Developmental Brain Research*, 130(2), 167-171.
- Tos-Luty, S., Prezbirowska, D., Latuszynska, J. and Takarska-Rodak, M. (2001). Histological and ultrastructural studies of rats exposed to carbaryl. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 8, 137-144.
- Tripathi, S. and Srivastav, A. K. (2010). Nephrotoxicity induced by long term oral administration of different doses of chlorpyrifos. *Toxicology and Industrial Health*, 26, 439–447.
- Tsitsimpikou, C., Tzatzarakis, M., Fragkiadaki, P., Kovatsi, L., Stivaktakis, P., Kalogeraki, A., Kouretas, D. and Tsatsakis, A. M. (2013). Histopathological lesions, oxidative stress and genotoxic effects in liver and kidneys following long term exposure of rabbits to diazinon and propoxur. *Toxicology*, 307, 109-114.
- Ulukaya, E. (Editör). (2007). *Biyokimya*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 250-305.
- Uzun, F. G., Kalender, S., Durak, D., Demir, F. and Kalender, Y. (2009) Malathion induced testicular toxicity in male rats and the protective effect of vitamins C and E. *Food and Chemical Toxicology*, 47, 1903-1908.
- Uzun, F. G. and Kalender, Y. (2011). Protective effect of vitamins C and E on malathion induced nephrotoxicity in male rats. *Gazi University Journal of Science*, 24(2), 193-201.

- Uzun, F. G. and Kalender, Y. (2013). Chlorpyrifos induced hepatotoxicity and hematological changes in rats: the role of quercetin and catechin. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 549-556.
- Uzunhisarcikli, M. and Kalender, Y. (2011). Protective effects of vitamins C and E against hepatotoxicity induced by methyl parathion in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74, 2112-2118.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M., Mazur, M. and Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 39, 44-84.
- Van Haaften, R. I., Evelo, C. T., Penders, J., Eijnwachter, M. P., Haenen, G. R. and Bast, A. (2001). Inhibition of human glutathione S-transferase P1-1 by tocopherols and alpha-tocopherol derivatives. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1548, 23-28.
- Vanholder, R., Sever, M. S., Ereke, E. and Lameire, M. (2000). Rhabdomyolysis. *Journal of American Society of Nephrology*. 11, 1553-1561.
- Varley, H., Gowenlock, A. H. and Bell, M. (1980). *Practical Clinical Biochemistry* (Vol I, 5. Edition). London: William Heinmann Medical Books Ltd.
- Verma, R. S., Mehta, A. and Srivastava, N. (2007). In vivo chlorpyrifos induced oxidative stress. Attenuation by antioxidant vitamins. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 88, 191-196.
- Vincent, A. M., Russell, J. W., Low, P. and Feldman, E. L. (2004). Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine Reviews*, 25, 612-628.
- Vinson, J., Hsu, C., Possanza, C., Drack, A., Pane, D., Davis, R., Klock, C., Graser, K. and Wang, X. (1994). Lipid peroxidation and diabetic complications: Effect of antioxidant vitamins C and E. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 366, 430-432.
- Vural, N. (2005). *Toksikoloji*. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 73, 342-390.
- Wandiga, S. O. (2001). Use and distribution of organochlorine pesticides. The future in Africa. *Pure and Applied Chemistry*, 73, 1147-1155.
- Wang, H. P., Liang, Y. L., Zhang, Q., Long, D. X., Li, W., Yang, L., Yan, X. Z. and Wu, Y. J. (2011). Changes in metabolic profiles of urine from rats following chronic exposure to anticholinesterase pesticides. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 101, 232-239.
- Wang, X. and Quinn, P. J. (1999). Vitamin E and its function in membranes. *Progress in Lipid Research*, 38, 309-336.

- Weil, C. S. and Carpenter, C. P. (1963). Results of three months of inclusion of compound 21149 in the diet of rats. *Mellon Institute* (unpublished report), 26-47.
- Weiss, B., Amler, S. and Amler, R. W. (2004). Pesticides. *Pediatrics*, 4, 1030-1036.
- Weizman, Z. and Sofer, S. (1992) Acute pancreatitis in children with anticholinesterase insecticide intoxication. *Pediatrics*, 204-206.
- Whyatt, R. M., Barr, D. B., Camann, D. E., Kinney, P. L., Barr, J. R., Andrews, H. F., Hoepner, L. A., Garfinkel, R., Hazi, Y., Reyes, A., Ramirez, J., Cosme, Y. and. Perera, F. P. (2003). Contemporary-use pesticides in personal air samples during pregnancy and blood samples at delivery among urban minority mothers and newborns. *Environmental Health Perspectives*. 111 749–756
- Woodman, D. D. (1980). Assessment of hepatic function and damage in animal species. A review of the current approach of the academic, governmental and industrial institutions represented by the Animal Clinical Chemistry Association. *Journal of Applied Toxicology*, 8(4), 249-254.
- Woods, J. S., Martin, M. D., Leroux, B. G., De Rouen, T. A., Bernardo, M. F., Luis, H. S., Leitao, J. G., Kushleika, J. V., Rue, T. C. and Korpak, A. M. (2008). Biomarkers of kidney integrity in children and adolescents with dental amalgam mercury exposure: findings from the Casa Pia children's amalgam trial. *Environmental Research*, 108, 393-399.
- World Health Organization (WHO), (1993). *Environmental health criteria no. 148: Benomyl*. Geneva: World Health Organization/International Chemical Safety, 22.
- World Health Organization (WHO), (1994). *Environmental health criteria no. 153: Carbaryl*. Geneva: World Health Organization/International Chemical Safety, 358.
- World Health Organization (WHO), (1996). *Methomyl environmental health criterion no. 178*. Geneva: World Health Organization/International Chemical Safety, 74.
- World Health Organization (WHO), (2004). *The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification*. WHO press, Geneva: World Health Organization, 1-10.
- Wu, H. H., Zhang, R., Liu, J. Y., Guo, Y. P. and Ma. E. B. (2011). Effects of malathion and chlorpyrifos on acetylcholinesterase and antioxidant defense system in *Oxya chinensis* (Thunberg), (Orthoptera: Acrididae). *Chemosphere*, 83(4), 599-604.
- Wu, J., Lin, L., Luan, T., Gilbert, Y. S. C. and Lan, C. (2007). Effects of organophosphorus pesticides and their ozonation byproducts on gap junctional intercellular communication in rat liver cell line. *Food and Chemical Toxicology*, 45, 2057-2063.

- Wyrobeck, A. J., Watchmaker, G., Gordon, L., Nang, K., Moore, D. I. I. and Whorton, D. (1981). Sperm shape abnormalities in carbaryl-exposed employees. *Environmental Health Perspectives*, 40, 255-265.
- Yarsan, E., Tanyuksel, M., Celik, S. and Aydin, A. (1999). Effects of aldicarb and malathion on lipid peroxidation. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 63, 575-581.
- Yearout, R., Game, X., Krumpe, K. and McKenzie, C. (2008). Impacts of DBCP on participants in the agricultural industry in a third world nation (an industrial health, safety case study of a village at risk). *International Journal of Industrial Ergonomics*, 38, 127-134.
- Yeşil, S. and Öğür, E. (2011, 26-27 Kasım). *Zirai Mücadelede Pestisit Kullanımının Türkiye’de ve Konya Ölçeğinde Değerlendirilmesi ve Pestisit Kullanımının Olası Sakıncaları*. TMMOB, Konya İl Koordinasyon Kurulu, I. Konya Kent Sempozyumunda sunuldu.
- Young, I. S. and Woodside, J. V. (2001). Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology*, 54(3), 176-186.
- Yousef, M. I., Awad, T. I. and Mohamed, E. H. (2006). Deltamethrininduced oxidative damage and biochemical alterations in rat and its attenuation by vitamin E. *Toxicology*, 227, 240-247.
- Yu, F., Wang, Z., Ju, B., Wang, Y., Wang, J. and Bai, D. (2008). Apoptotic effect of organophosphorus insecticide chlorpyrifos on Mouse retina in vivo via oxidative stress and protection of combination of vitamin C and E. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 59, 415-423.
- Zaahkouk, S. A. M., Helal, E. G. E., Abd-Rabo, T. E. I. and Rashed, S. Z. A. (2000). Carbamate toxicity and protective effect of vit. A and vit. E on some biochemical aspects of male rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 1, 60-77.
- Zeljezic, D., Vrdoljak, A. L., Kopjar, N., Radic, B. and Kraus, S. M. (2008). Cholinesterase-inhibiting and genotoxic effects of acute carbofuran intoxication in man: a case report. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 103, 329-335.
- Zhao, M., Zhang, Y., Wang, C., Fu, Z., Liu, W. and Gan, J. (2009). Induction of macrophage apoptosis by an organochlorine insecticide acetophenate. *Chemical Research in Toxicology*, 22, 504-510.
- Zhu, E. H., Chen, N., Liu, M. Y., Li, J., Li, D., Yang, Y. S., Zhang, Y. and He, D. F. (2016). Isomers and their metabolites of endosulfan induced cytotoxicity and oxidative damage in SH-SY5Y cells. *Environmental Toxicology*, 31(4), 496-504.

- Zuo, Y., Wang, C., Zhou, J., Sachdeva, A. and Ruelos, V. C. (2008). Simultaneous determination of creatinine and uric acid in human urine by high performance liquid chromatography. *Analytical Science*, 24, 1589-1592.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : Adıgüzel, Çağlar
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 11.04.1988, Ankara
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 0 (555) 615 70 81
 e-mail : cglr.adiguzel@gmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi / Biyoloji	Devam ediyor
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi / Biyoloji	2014
Lisans	Gazi Üniversitesi / Biyoloji	2010
Lise	Divriği Lisesi	2005

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2016-2019	Sağlık Bakanlığı	Biyolog

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Adiguzel, C., Kalender, Y. (2015). Lead nitrate induced toxic effects on small intestine tissues in diabetic and non-diabetic rats: Role of sodium selenite. *Gazi University Journal of Science*, 28(4), 541-544.

Hobiler

Futbol, Sinema, Kitap okuma



GAZİ GELECEKTİR..