T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ

PROJE KESİN RAPORU

Ratlarda Methomyl'in Sebep Olduğu Toksisite Üzerine Kursumin'in Koruyucu Rolü

Doç. Dr. AYŞE ASLANTÜRK

Araştırmacıların İsmi

Prof. Dr. YUSUF KALENDER

Doç. Dr. ENVER KEREM DİRİCAN

Proje Kodu 21/2018-01

Başlama-Bitiş Tarhi

19.02.2018-19.02.2020

Rapor Tarihi

Mayıs 2020

Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu – Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

Ankara-"2020"

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KESİN RAPOR FORMU

İÇİNDEKİLER Sayfa

Özet 1

Abstract 2

Projenin Amacı ve Kapsamı 3

1. Projenin Materyal-Yöntemi 4

Projenin Bulguları 6

2. Projenin Sonucu ve Öneriler 13

3. Geleceğe İlişkin Öngörülen Katkılar 16

4. Kaynaklar 16

5. Ekler 18

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KESİN RAPOR FORMU

(Proje kesin raporu ekler hariç 15 sayfayı geçmemelidir. Projeler A4 formatında, Times New Roman karakterinde, 12 punto büyüklüğünde ve tek satır aralıkla yazılmadır Proje raporu aşağıdaki başlıklar dikkate alınarak hazırlanmalıdır)

Özet (Proje başlığı, özeti ve anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. (Proje özeti 250 kelimeyi geçmemelidir.)

Proje Adı: Ratlarda methomyl'in sebep olduğu toksisite üzerine kursumin'in koruyucu rolü

Proje Özeti:
Bu çalışmada kursumin'in sıçanlarda methomyle bağlı potansiyel böbrek toksisitesi, karaciğer toksisitesi ve testis toksisitesine karşı koruyucu etkisi araştırıldı. Bu amaçla 28 gün boyunca (subakut) kursumin (100 mg kg^{-1} bw), methomyl (0,8 mg kg^{-1} bw), methomyl+kursumin erkek ratlara oral yoldan verildi. Serum kan üre azotu (BUN), ürik asit, kreatinin konsantrasyonları ve serum alkalin fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrojenaz (LDH) aktiviteleri ve serum total protein, albumin, trigliserid, toplam kolesterol seviyeleri ve doku malondialdehit seviyeleri (MDA) ve antioksidan enzim (GPx, GST, SOD, CAT) aktiviteleri ve böbrek, karaciğer ve testis dokularındaki histopatolojik değişiklikler incelendi.
Methomyl BUN, kreatinin, ürik asit konsantrasyonları, AST, ALT, ALP, LDH aktiviteleri ve toplam kolesterol ve malondialdehit (MDA) seviyelerinde önemli artışlara neden oldu. Bununla birlikte, methomyl total protein, albumin, trigliserid seviyeleri, FSH, LH ve testosteron seviyeleri ve SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinde önemli ölçüde azalmaya yol açtı. Bununla birlikte, methomyl böbrek dokularında tübüler ve glomerüler dejenerasyonlara, karaciğer dokularında hepatositlerde dejenerasyon, kongesyon ve mononüklear hücre infiltrasyonu ve testis dokusunda ise seminifer tübüller ve intersitisiyel alanlarda dejenerasyonuna sebep oldu. Ayrıca, kursumin desteği methomyl'in sebep olduğu böbrek ve karaciğer toksisitesini azaltırken, üreme sisteminde koruma sağlamadı.Bu çalışmanın sonuçları, kursuminin sıçanlarda metomyl'e bağlı toksisiteyi azaltmaya yardımcı olabileceğini fakat tam olarak koruma sağlamadığını gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Böbrek; karaciğer; kursumin; methomyl; testis; toksisite.

Title: Protective role of curcumin on methomyl-induced toxicity in rats.

Abstract:

We investigated the protective effect of the curcumin against methomyl-induced potential kidney toxicity, liver toxicity and testis toxicity in rats. In the present study curcumin (100 mg kg^{-1} bw), methomyl (0,8mg kg^{-1} bw), methomyl plus curcumin were given to rats by oral for 28 days (subacute). Concentrations of blood urea nitrogen, uric acide, creatinine and activities of alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and lactate dehydrogenase (LDH) and serum levels of total protein, albumin, triglyceride, total cholesterol and malondialdehyde level (MDA) and activities of antioxidant enzyme (GPx, GST, SOD, CAT) and histopathological alterations in kidney, liver and testis tissues were studied. Methomyl caused significantly increment in the BUN, creatinine, uric acide concentrations, AST, ALT, ALP, LDH activities and total cholesterol and malondialdehyde (MDA) levels. However, methomyl induced importantly decrease in the total protein, albumin, triglyceride levels, FSH, LH and testosteron levels and SOD, CAT, GPx and GST activities. In addition to, tubular and glomerular degenerations in the kidney tissues, degeneration of hepatocytes, congestion and monunuclear cell infiltration in the liver tissues and degeneration of seminiferous tubules and interstitial tissue in testis tissue of methomyl-received rats. In addition, co-administration of curcumin with methomyl reduced the renal and liver toxicity methomyl-caused, but did not provide protection in the reproductive system. The results of this study showed that curcumin could help reduce methomyl-induced toxicity in rats, but not fully.

Keywords: Curcumin; kidney; liver; methomyl; testis; toxicity.

Projenin Amacı ve Kapsamı

Pestisitler zirai zararlıların yok edilmesi ile zirai üretiminin artırılmasında ayrıca hastalık yapıcı vektörlerin kontrolünde kullanılmaktadır (Djeffal ve ark. 2015). Pek çok pestisit büyük ölçüde seçici değildir ve insanları da içeren pek çok canlıda potansiyel sağlık tehlikelerine sebep olmaktadır (El-Demerdash ve ark. 2013; Heikal ve ark. 2014). Karbamat grubu insektisitler ziraatte, evlerde ve bahçelerde yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar (El- Demerdash ve ark. 2013). Methomyl vital bir enzim olan asetilkolinesterazı inhibe eden, meyveler ve sebzelerdeki çeşitli böcek türlerinin kontrolü için tüm dünyada yaygın olarak kullanılmakta olan geniş spektrumlu karbamat grubu bir insektisittir (Jamhour 2014). İnsanlar methomyl'e oral yol, solunum yolu ve dermal yol ile maruz kalmaktadırlar (Sakr ve ark. 2018). Methomyl'in ratlarda oral LD_{50} değeri 20mg/kg vücut ağırlığı olarak bulunmuştur (Shalaby ve ark. 2010). Methomyl'in ilk hedefi sinir sistemi olmasına rağmen boşaltım ve üreme sistemlerinde de hasara sebep olmaktadır (El-Demerdash ve ark. 2013). Ayrıca methomyl bir endokrin bozucu ve potansiyel bir genotoksik bir kimyasaldır (Mokhtar ve ark. 2013).

Pestisitler, hücre içi ve hücre dışı alanlarda aşırı reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açarak prooksidan/antioksidan dengesinin bozulmasına ve sonuç olarak oksidatif strese neden olmaktadırlar (Ogutcu ve ark. 2006; Djeffal ve ark. 2015). Oksidatif stres, hücre hasarına, yaşamsal moleküllerin serbest radikaller aracılı fonksiyon bozukluklarına yol açabilen ksenobiyotiklerin sebep olduğu toksisitenin muhtemel mekanizması olarak rapor edilmiştir (Ahmed ve ark. 2018). Endojen antioksidan enzimler organizmalarda serbest radikallere karşı ilk savunma hattını meydana getirmektedir. (Tamilsevan ve ark. 2013). Bununla birlikte çeşitli doğal ve sentetik bileşiklerin antioksidan özelliğe sahip oldukları ve pestisitlerin sebep olduğu hasar üzerinde koruyucu etki gösterdikleri rapor edilmektedir (Ogutcu ve ark. 2008; Apaydin ve ark. 2017). Kursumin *Curcuma longa* bitkisinin rizomlarında bulunan, yemeklerde renklendirici ve baharat olarak kullanılan doğal polifenolik bir bitkidir (Nariya ve ark. 2018). Kurkumin serbest radikal toplayıcı aktivitesi ile önemli bir antioksidandır ve peroksidatif hasara karşı biyomembranları korumaktadır (Gad El Hak ve Mobarak 2018; Abdel Diam ve ark. 2019). Pestisitlerin sebep olduğu toksik etkilere karşı kurkumin takviyesinin koruma sağladığı gösterilmiştir (Jaiswal ve ark. 2018; Abdel Diam ve ark. 2019).

Methomyl'in erkek sıçanların karaciğer, böbrek, testis dokularındaki etkisi üzerine antioksidan özelliğe sahip olan kursuminin potansiyel koruyucu rolü ile ilgili herhangi bir araştırmaya rastlanamamıştır. Bu çalışmada methomyl'in düşük dozda, ratların karaciğer, böbrek ve testis dokularındaki muhtemel toksik etkisi ve bu toksik etki üzerine antioksidan özelliğe sahip kursuminin olası koruyucu etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla methomyl'in karaciğer, böbrek ve testis dokularında oluşturduğu patolojik etki ışık mikroskobu ile incelenmiştir. Ayrıca antioksidan enzim aktivitelerinde [süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), ve glutatyon peroksidaz (GPx)] ve lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) seviyesinde, çeşitli biyokimyasal parametrelerde [kan üre azotu (BUN), ürik asit, kreatinin, alkalin fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT) ve laktat dehidrojenaz (LDH) aktiviteleri ve total protein, albumin, total kolesterol, trigliserid ve VLDL-kolesterol seviyeleri], bazı hematolojik parametrelerde (RBC, hemoglobin, WBC, MCH, MCV, MCHC ve trombosit sayısı) ayrıca bazı hormonal parametrelerde (LH, FSH, testosteron) ve üreme indeksi parametrelerinde (testikular sperm sayısı, epididimal sperm hareketliliği (%) ve epididimal anormal sperm morfolojileri (%)) meydana gelen değişiklikler ve bu değişiklikler üzerine kursuminin etkisi araştırılmıştır.

1- Projenin Materyal-Yöntemi

Hayvanlar

Çalışmada yaklaşık 200-300 gr. ağırlığında erkek Wistar ratlar kullanıldı. Ratlar özel kafesler içine (her kafeste 6 rat olacak şekilde) alınarak ve standart laboratuvar diyeti ve serbest miktarda su ile beslendi. Ratlar kontrollü sıcaklık (22 ± 3) ve 12 saat gündüz / 12 saat gece koşullarında muhafaza edildi. Bu çalışmadaki prosedürler Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (G.Ü. ET - 17.063).

Kimyasallar

Curcumin (Curcuma longa (Turmeric)) ve methomyl Sigma marka kullanıldı. Deneylerde ratlara distile su, zeytin yağı, kursumin, methomyl ve methomyl+kursumin 28 gün (4 hafta) boyunca uygulandı.

Hayvanlara Uygulama Planı

Ratlar kontrol grubu (n=12) ve uygulama grubu (n=18) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Deneylerde oluşturulan gruplar aşağıda tablo halinde verildi.

Grup No	Gruplar	Hayvan sayısı	Uygulanan madde miktarı	Uygulama Süresi
1	Kontrol su grubu	6	Distile su: 1ml/kg	28 gün
2	Yağ Kontrol Grubu	6	Zeytin yağı :1ml/kg	
3	Kursumin uygulanan grup	6	Kursumin: 100 mg/kg	
4	Methomyl uygulanan grup	6	Methomyl:0,8 mg/kg (1/25 LD50)	
5	Methomyl + Kursumin uygulanan grup	6	Methomyl: 0,8 mg/kg + Kursumin: 100 mg/kg	

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

1. Grup: Kontrol Grubu

Kontrol grubunda her bir rata günlük olarak 1ml/kg v.a (vücut ağırlığı) distile su oral gavaj yoluyla verildi.

2. Grup: Yağ Kontrol Grubu

Yağ kontrol grubunda her bir rata günlük olarak 1 ml/kg v.a (vücut ağırlığı) zeytin yağı oral gavaj yoluyla verildi.

3. Grup: Kursumin Grubu

Her bir rata günlük 100 mg/kg v.a. kursumin, zeytin yağı içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

4. Grup: Methomyl Grubu

Her bir rata günlük 0,8 mg/kg v.a. (1/25 LD50) methomyl distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

5. Grup: Methomyl+ Kursumin Grubu

Her bir rata günlük 100 mg/kg v.a. kursumin zeytin yağı içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi. Kursumin uygulamasından 1 saat sonra ratlara 0,8 mg/kg v.a. methomyl distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

28 gün süren uygulama periyodunun bitiminde her gruptan 6 rat, ketamin (45mg/kg) + xylazin (5 mg/kg) kombinasyonu ile intramuskular (i.m) olarak anesteziye alınarak sakrifiye edildi.

Disekte edilen ratların kalplerinden hematolojik incelemeler için antikoagulanlı tüplere, biyokimyasal ve hormonal incelemeler için steril tüplere kan alındı. Ayrıca disekte edilen her bir rattan karaciğer, böbrek ve testis dokuları alınarak lipid peroksidasyon seviyeleri ve antioksidan enzim aktivitelerini değerlendirmek için homojenize edildi. Ayrıca karaciğer, böbrek ve testis dokuları ışık mikroskobu incelemeleri için %10'luk formaldehit solusyonu içinde tespit edildi.

Vücut ve organ ağırlıklarının ölçülmesi

Vücut ağırlıkları deneyin 0. günü ve 28. günün sonunda hassas terazi ile (AND GX-600, Japan) tartıldı. Hayvanlar 28. günün sonunda anestezi altında sakrifiye edildi ve her bir rattan karaciğer, böbrek ve testis dokuları alınarak tartıldı. Nisbi organ ağırlıkları (%) gr/100 gram vücut ağırlığı olarak hesaplandı.

Hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi

Antikoagülanlı tüplere alınan kan örnekleri RBC, Hg, WBC, MCH, MCV, MCHC ve trombosit sayısı bakımından analiz edildi. Sysmex XN 1000 kan sayım cihazında çalışılmış olup, cihaz floresans-optik analiz metodu ile çalışmaktadır.

Hormonal ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirmeleri

4. haftanın sonunda ratların kalplerinden steril tüplere alınan kan örnekleri 3500 rpm/min 20 dakika için santrüj edilerek biyokimyasal ve hormonal parametreler için serumun ayrılması sağlanmıştır. Elde edilen serumlarda ALP, AST, ALT, GGT ve LDH aktiviteleri ve total protein, albumin, total kolesterol, trigliserid seviyeleri ve böbrek fonksiyon parametreleri olan BUN, ürik asit ve kreatinin seviyeleri ticari kitler kullanılarak Roche Cobas c501 otoanalizörde spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. Ayrıca elde edilen serumda FSH, LH ve testosteron seviyeleri ticari kitler kullanılarak analiz edildi.

Hematolojik, biyokimyasal ve hormonal analizlerden elde edilen veriler SPSS (sürüm 18.00) programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılıklar tek yönlü ANOVA, ardından Tukey'in çoklu karşılaştırma prosedürü kullanılarak analiz edildi. Tüm sonuçlar ortalama ±Standart Sapma olarak gösterildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Histolojik değerlendirme

Disekte edilen her bir rattan ışık mikroskobu incelemeleri için karaciğer, böbrek ve testis dokuları alındı ve formaldehit solüsyonu içinde tespit işlemi gerçekleştirildi. Tespit işleminin ardından bu dokular doku takip işlemlerine alındı. Doku takibinden sonra karaciğer, böbrek ve testis dokuları parafin içerisinde bloklandı. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom ile 5-7µ kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler Hematoksilen & Eozin boyası ile boyandı. Boyanan preparatlar entellan kapatılarak daimi preparat haline getirildi. Hazırlanan preparatlar Olympus LC30 kamera sistemi entegre Olympus CX43 mikroskop ile incelenerek fotoğrafları çekildi.

Oksidatif stresin değerlendirilmesi

MDA seviyesinin ve SOD, CAT, GST ve GPx aktivitelerinin araştırılması için ratların karaciğer, böbrek ve testis dokularından homojenizatör ile doku homojenatları hazırlandı.

Malondialdehit (MDA) seviyesi, Ohkawa ve ark. (1979) tarafından önerildiği gibi tiyobarbitürik asit reaktif türler ile ölçüldü. MDA seviyesi 532 nm'de UV spektrofotometre ile tespit edildi. MDA seviyesi nmol/mg protein olarak hesaplandı. Süperoksitdismutaz (SOD) aktivitesi Marklund ve Marklund (1974) prosedürüne göre analiz edildi. SOD aktivitesi U/mg protein olarak sunuldu. Katalaz (CAT) aktivitesi Aebi'nin yöntemine göre H_2O_2 hidrolizi analiz edilerek çalışıldı. (Aebi 1984). CAT aktivitesi mmol/mg protein olarak sunuldu. Glutatyon peroksidazın (GPx) aktivitesi, substrat olarak H_2O_2 kullanılarak analiz edildi (Paglia ve Valentine 1967). GPx'in aktivitesi, nmol/mg protein olarak ifade edildi. Glutatyon S-transferaz (GST) aktivitesi, Habig ve ark. (1974)'nın metoduna göre değerlendirildi. GST'nin aktivitesi, nmol/mg protein olarak sunuldu. Total protein seviyesi Lowry ve ark. (1951)'nın önerdiği şekilde BSA standart olarak kullanılarak hesaplandı.

Projenin Bulguları

1.Organ ve vücut ağırlıklarının değerlendirilmesi

28 günlük uygulama periyodu sonunda distile su, zeytin yağı, kursumin, methomyl ve methomyl + kursumin uygulanan ratlar arasında başlangıç ve final vücut ağırlıkları ve vücut ağırlığı kazanımındaki değişiklik %'leri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

Gruplar	Başlangıç vücut ağırlığı	Final vücut ağırlığı	Vücut ağırlığı kazanımında değişiklik (%)
1	249.00±22.38	285.50±19.20	12.11±2.03
2	246.67±20.65	276.5±18.28	11.43±1.15
3	243.17±22.95	269.0±23.85	9.73±3.43
4	245.33±22.39	264.5±18.77	7.32±3.77
5	245.5±13.66	262.0±17.47	6.77±4.66

Tablo 1. Kursumin, methomyl ve methomyl + kursumine maruz kalmanın başlangıç, final vücut ağırlığı ve vücut ağırlığı kazanımındaki (%) değişiklik üzerine etkisi.

28 günlük deneysel süreç sonunda distile su, zeytin yağı, kursumin uygulanan ratların böbrek, karaciğer ve testis ağırlıklarında istatistiksel olarak önemli değişiklikler meydana gelmedi. Bununla birlikte methomyl ve methomyl + kursumin uygulanan ratların böbrek ve testis ağırlıklarında diğer gruplardaki ratlara kıyasla istatistiksel olarak önemli azalma gözlenirken, karaciğer ağırlıklarında artma gözlendi. Ayrıca, böbrek, karaciğer ve testis ağırlıkları bakımından methomyl + kursumin uygulanan ratlar ile methomyl uygulanan ratlar kıyaslandığı zaman istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmadı (Tablo 2).

Gruplar	Böbrek ağırlığı (g)	Karaciğer ağırlığı (g)	Testis ağırlık (g)
1	2.16±0.215	9.68±1.19	3.046±0.28
2	2.09±0.072	9.42±1.08	3.069±0.18

3	2.13±0.13	8.12±0.62	3.075±0.17
4	1.85±0.09 [a,b,c]	11.96±1.99 [a,b,c]	2.707±0.09 [a,b,c]
5	1.78±0.12 [a,b,c]	11.84±1.05 [a,b,c]	2.740±0.11 [a,b,c]

Tablo 2. Kursumin, methomyl ve methomyl + kursumine maruz kalmanın organ ağırlıkları üzerine etkisi. Her grupta altı sıçan için, değerler ortalama ± SD'dir. Anlamlılık p <0.05. [a] Grup 1 ve diğer grupların kıyaslanması, [b] Grup 2 ve diğer grupların kıyaslanması, [c] Grup 3 ve diğer grupların kıyaslanması.

28 günlük deney süresi sonunda nisbi böbrek ve testis ağırlıkları bakımından distile su, zeytin yağı, kursumin, methomyl ve methomyl + kursumin uygulanan ratlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Bununla birlikte methomyl ve methomyl + kursumin ugulanan ratlarda diğer gruplara kıyasla nisbi karaciğer ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana geldi. Ayrıca, nisbi karaciğer ağırlığı bakımından methomyl + kursumin uygulanan ratlar ile yalnızca methomyl uygulanan ratlar kıyaslandığı zaman istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo3).

Gruplar	Nisbi Böbrek ağırlığı (g)	Nisbi Karaciğer ağırlığı (g)	Nisbi Testis ağırlık
1	0.76±0.10	3.42±0.57	1.07±0.11
2	0.76±0.04	3.43±0.42	1.11±0.05
3	0.80±0.08	3.04±0.33	1.16±0.15
4	0.7±0.05	4.54±0.8 [a,b,c]	1.03±0.07
5	0.69±0.09	4.52±0.2 [a,b,c]	1.05±0.07

Tablo 3. Kursumin, methomyl ve methomyl + kursumine maruz kalmanın nisbi organ ağırlıkları üzerine etkisi. Her grupta altı sıçan için, değerler ortalama ± SD'dir. Anlamlılık p <0.05. [a] Grup 1 ve diğer grupların kıyaslanması, [b] Grup 2 ve diğer grupların kıyaslanması, [c] Grup 3 ve diğer grupların kıyaslanması.

2. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirmesi

Serum kan üre azotu (BUN), kreatinin ve ürik asit konsantrasyonları böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için ölçüldü. 28 gün sonunda distile su, zeytin yağı, kursumin uygulanan ratlar arasında BUN, kreatinin ve ürik asit konsantrasyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bununla birlikte methomyl ve methomyl + kursumin uygulanan ratlarda diğer gruplara kıyasla BUN, kreatinin ve ürik asit konsantrasyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi. Aynı zamanda BUN, kreatinin ve ürik asit konsantrasyonları bakımından methomyl + kursumin uygulanan ratlar ile yalnızca methomyl uygulanan ratlar kıyaslandığı zaman istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu belirlendi (Tablo 4).

Gruplar	BUN (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	Ürik asit (mg/dL)
1	21.52±2.55	0.29±0.04	0.38 ±0.10
2	21.45±2.60	0.28±0.03	0.40±0.06
3	22.02±2.26	0.29±0.04	0.37±0.05
4	34.28±3.76 [a,b,c]	0.45±0.06 [a,b,c]	0.75±0.10 [a,b,c]
5	26.57±1.57 [a,b,c,d]	0.37±0.03 [a,b,c,d]	0.60±0.09 [a,b,c,d]

Tablo 4. Kursumin, methomyl ve methomyl + kursumine maruz kalmanın BUN, kreatinin ve ürik asit konsantrasyonları üzerine etkisi. Her grupta altı sıçan için, değerler ortalama ± SD'dir. Anlamlılık p <0.05. [a] Grup 1

ve diğer grupların kıyaslanması, [b] Grup 2 ve diğer grupların kıyaslanması, [c] Grup 3 ve diğer grupların kıyaslanması, [d] grup 4 ve diğer grupların kıyaslanması.

3. Karaciğer fonsiyonlarının ve lipid profillerinin değerlendirilmesi

Hepatik fonksiyon ve lipid profilindeki değişiklikleri değerlendirmek için hepatik biyokimyasal parametreler araştırıldı. 28 günlük deneysel süreç sonunda distile su, zeytin yağı, kursumin uygulanan ratlar arasında serum ALP, ALT, AST ve LDH aktiviteleri ve serum total kolesterol, trigliserid, total protein ve albumin seviyeleri bakımından istatistiksel olarak önemli bir değişiklik meydana gelmedi. Bunun yanı sıra methomyl ve methomyl + kursumin uygulanan ratlarda diğer gruplara kıyasla serum ALP, AST, ALT ve LDH aktivitelerinde ve serum total kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak önemli bir yükselme gözlenirken trigliserid, total protein ve albumin seviyelerinde istatistiki olarak anlamlı düşüş gözlendi. Aynı zamanda methomyl + kursumin uygulanan ratlarda, methomyl uygulanan ratlara kıyasla serum ALP, AST, ALT ve LDH aktivitelerinde ve serum total kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak önemli bir azalma meydana gelirken, trigliserid, total protein ve albumin seviyelerinde istatistiki olarak anlamlı artış gözlendi (Tablo 5).

Gruplar	1	2	3	4	5
Total Protein (g/dL)	8.16 ±0.28	7.86±0.26	8.21±0.26	5.9±0.27 [a,b,c]	7.06±0.14 [a,b,c,d]
Albumin (g/dL)	5.66±0.18	5.5±0.16	5.76±0.10	3.58±0.21 [a,b,c]	4.41±0.69 [a,b,c,d]
AST (IU/L)	92.33±30.2	82.83±22.57	84.33±12.24	163.83±17.46 [a,b,c]	110.23±37.30 [a,b,c,d]
ALT(IU/L)	54.5±13.75	44.83±9.10	52.66±7.33	96.50±9.81 [a,b,c]	72.6±6.87 [a,b,c,d]
ALP(IU/L)	90.0±9.03	89.5±9.02	89.16±15.11	164.0±12.75 [a,b,c]	122.83±14.07 [a,b,c,d]
LDH (IU/L)	290.0±36.7	284.50±61.71	264.0±38.946	555.0±65.03 [a,b,c]	390.16±80.19 [a,b,c,d]
Trigliserid(mg/dL)	86.33±12.97	85.00±16.34	85.66±14.78	40.83±7.38 [a,b,c]	62.17±7.93 [a,b,c,d]
Total kolesterol (mg/dL)	31.33±6.77	26.33±7.60	30.66±7.60	81.0±6.60 [a,b,c]	64.16±16.59 [a,b,c,d]

Tablo 5. Kursumin, methomyl ve methomyl + kursumine maruz kalmanın hepatik fonksiyon parametreleri ve lipid profilleri üzerine etkisi. Her grupta altı sıçan için, değerler ortalama ± SD'dir. Anlamlılık $p < 0.05$. [a] Grup 1 ve diğer grupların kıyaslanması, [b] Grup 2 ve diğer grupların kıyaslanması, [c] Grup 3 ve diğer grupların kıyaslanması, [d] grup 4 ve diğer grupların kıyaslanması.

Not: GGT (IU/L) seviyesi tüm serum örneklerinde <3 olduğundan ölçülememiş ve bu nedenle değerlendirilememiştir.

4. Hematolojik değerlendirme

Deneysel periyodun sonunda distile su, zeytin yağı, kursumin uygulanan ratlar arasında RBC, Hg, WBC, Hct, MCHC, MCV, MCH ve trombosit değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik meydana gelmedi. Hct, MCHC, MCH, MCV ve trombosit değerleri bakımından methomyl ve methomyl + kursumin uygulanan ratlar diğer ratlar ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli bir değişiklik meydana gelmezken RBC, Hg değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı. WBC değerleri ise yalnızca methomyl uygulanan grup ratlarda arttı. Bununla birlikte RBC, Hg değerleri bakımından methomyl ve methomyl + kursumin uygulanan ratlar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Table 6).

Gruplar	1	2	3	4	5
RBC (M/mm$^{3)}$	8.64±0.38	8.59±0.33	8.63±0.39	7.01±0.92^{a,b,c}	7.28±0.96^{a,b,c}
Hg (g/dL)	15.12±0.68	14.97±0.56	15.03±0.35	13.85±0.81 ^{a,b,c}	13.77±0.75 ^{a,b,c}
WBC (K/mm^3)	6.29±1.9	5.33±3.08	5.09±1.61	10.49±1.80^{a,b,c}	5.69±1.91^{d}
Hct %	46.62±1.66	47.4±3.54	46.35±1.08	40.03±6.80	40.03±5.71
MCHC (g/dL)	31.73±0.51	31.69±1.36	32.56±0.36	35.34±5.66	35.10±5.07
MCV(fL)	55.33±1.8	55.07±2.32	53.72±1.88	56.87±2.87	54.85±1.28
MCH (pg)	17.49±0.54	17.41±0.39	17.35±0.48	19.98±2.29	19.15±2.51
Trombosit (K/mm^3)	608.50±122.07	632.50±104.52	639.17±59.43	618.67±94.32	615.00±85.78

Tablo 6. Kursumin, methomyl ve methomyl + kursumine maruz kalmanın hematolojik parametreler üzerine etkisi. Her grupta altı sıçan için, değerler ortalama ± SD'dir. Anlamlılık p <0.05. [a] Grup 1 ve diğer grupların kıyaslanması, [b] Grup 2 ve diğer grupların kıyaslanması, [c] Grup 3 ve diğer grupların kıyaslanması, [d] grup 4 ve diğer grupların kıyaslanması.

5. MDA seviyesi ve antioksidan enzim aktivitelerinin değerlendirilmesi

28 günlük deney periyodunun sonunda distile su, zeytin yağı, kursumin uygulanan ratlar arasında böbrek, karaciğer ve testis dokularında MDA seviyeleri, SOD, CAT, GPx ve GST aktiviteleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. MDA, lipid peroksidayonunun son ürünüdür ve lipid peroksidasyon seviyesinin göstergesidir. Tüm araştırılan dokularda MDA seviyesi methomyl ve methomyl + kursumin uygulanan ratlarda diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli seviyede artarken SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktiviteleri istatistiki olarak anlamlı şekilde azaldı. Bununla birlikte yalnızca methomyl uygulanan ratlara kıyasla methomyl + kursumin uygulanan ratlarda karaciğer ve böbrek dokularında SOD, CAT, GPX ve GST enzim aktivieleri artarken MDA seviyesinin azaldığı izlendi (Tablo7-9).

Gruplar	Böbrek MDA (nmol/mg protein)	Böbrek SOD (U/mg protein)	Böbrek CAT (mmol/mg protein)	Böbrek GPx (nmol/mg protein)	Böbrek GST (nmol/mg protein)
1	0.81±0.14	13.79±1.48	9.53±0.76	19.46±2.29	28.91±4.12
2	0.77±0.13	13.48±1.90	9.67±0.77	18.90±2.85	28.73±3.07
3	0.81±0.20	14.31±2.05	9.45±0.60	19.64±3.42	29.56±2.64
4	1.55±0.24^{a,b,c}	5.48±0.97^{a,b,c}	4.39±0.66^{a,b,c}	10.17±1.45^{a,b,c}	10.08±1.69^{a,b,c}
5	1.19±0.17^{a,b,c,d}	8.80±1.01^{a,b,c,d}	6.30±0.43^{a,b,c,d}	14.27±1.28 ^{a,b,c,d}	16.50±1.69^{a,b,c,d}

Tablo 7. Kursumin, methomyl ve methomyl + kursumine maruz kalmanın böbrek dokusuna ait MDA seviyeleri ve antioksidan enzim aktiviteleri üzerine etkisi. Her grupta altı sıçan için, değerler ortalama ± SD'dir. Anlamlılık p<0.05. [a] Grup 1 ve diğer grupların kıyaslanması, [b] Grup 2 ve diğer grupların kıyaslanması, [c] Grup 3 ve diğer grupların kıyaslanması, [d] Grup 4 ve diğer grupların kıyaslanması.

Gruplar	Karaciğer MDA (nmol/mg protein)	Karaciğer SOD (U/mg protein)	Karaciğer CAT (mmol/mg protein)	Karaciğer GPx (nmol/mg protein)	Karaciğer GST (nmol/mg protein)
1	0.66±0.1	20.55±2.43	4.23±1.05	8.36±0.71	67.89±8.21
2	0.65±0.12	19.24±2.95	4.16±0.91	9.21±0.73	63.67±7.79
3	0.68±0.09	19.77±2.00	3.98±1.05	8.50±0.55	69.96±10.36
4	1.35±0.14 ^{a,b,c}	10.31±2.07 ^{a,b,c}	1.05±0.2 ^{a,b,c}	3.77±0.42 ^{a,b,c}	29.04±5.71 ^{a,b,c}
5	1.02±0.12 ^{a,b,c,d}	14.58±2.21 ^{a,b,c,d}	2.49±0.24 ^{a,b,c,d}	5.36±0.51 ^{a,b,c,d}	46.91±6.99 ^{a,b,c,d}

Tablo 8. Kursumin, methomyl ve methomyl + kursumine maruz kalmanın karaciğer dokusuna ait MDA seviyeleri ve antioksidan enzim aktiviteleri üzerine etkisi. Her grupta altı sıçan için, değerler ortalama ± SD'dir. Anlamlılık $p<0.05$. [a] Grup 1 ve diğer grupların kıyaslanması, [b] Grup 2 ve diğer grupların kıyaslanması, [c] Grup 3 ve diğer grupların kıyaslanması, [d] Grup 4 ve diğer grupların kıyaslanması.

Grup	Testis MDA (nmol/mg protein)	Testis SOD (U/mg protein)	Testis CAT (mmol/mg protein)	Testis GPx (nmol/mg protein)	Testis GST (nmol /mg protein)
1	0.35±0.05	10.28±1.61	1.61±0.39	5.03±0.91	17.69±2.20
2	0.38±0.05	8.92±1.48	1.54±0.12	6.02±1.17	16.06±2.13
3	0.34±0.08	9.11±0.70	1.43±0.10	4.95±0.67	16.58±2.67
4	$0.80\pm0.11^{a,b,c}$	$6.06\pm0.96^{a,b,c}$	$0.65\pm0.16^{a,b,c}$	$2.91\pm0.63^{a,b,c}$	$6.91\pm1.73^{a,b,c}$
5	$0.833\pm0.13^{a,b,c}$	$6.81\pm0.57^{a,b,c}$	$0.85\pm0.35^{a,b,c}$	$3.19\pm0.66^{a,b,c}$	$8.50\pm2.27^{a,b,c}$

Tablo 9. Kursumin, methomyl ve methomyl + kursumine maruz kalmanın testis MDA seviyeleri ve antioksidan enzim aktiviteleri üzerine etkisi. Her grupta altı sıçan için, değerler ortalama ± SD'dir. Anlamlılık $p<0.05$. Anlamlılık $p<0.05$. [a] Grup 1 ve diğer grupların kıyaslanması, [b] Grup 2 ve diğer grupların kıyaslanması, [c] Grup 3 ve diğer grupların kıyaslanması.

6. Üreme sistemine ait parametrelerin değerlendirilmesi

28 günlük deneysel uygulamalar sonunda FSH, LH ve testosteron konsantrasyonları bakımından distile su, zeytin yağı, kursumin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik meydana gelmedi. FSH, LH ve testosteron konsantrasyonları methomyl ve methomyl + kursumin uygulanan ratlarda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı. FSH, LH ve testosteron konsantrasyonlarında methomyl + kursumin uygulanan ratlar ile methomyl uygulanan ratlar kıyaslandığında anlamlı bir değişiklik meydana gelmedi.

Gruplar	FSH (ng/ml)	LH (ng/ml)	Testosteron (pg/ml)
1	9.66±0.90	1966.91±342.31	3951.31±629.84
2	10.28±1.68	1720.07±424.131	4131.80±1097.09
3	10.62±1.98	2094.54±457.61	3972.29±857.16
4	$6.95\pm1.43^{a,b,c}$	$632.52\pm72.18^{a,b,c}$	$11873.70\pm564.44^{a,b,c}$
5	$6.89\pm0.57^{a,b,c}$	$1165.0\pm75.88^{a,b,c}$	$2531.05\pm550.54^{a,b,c}$

Tablo 10. Kursumin, methomyl ve methomyl + kursumine maruz kalmanın FSH, LH ve testosteron seviyeleri üzerine etkisi. Her grupta altı sıçan için, değerler ortalama ± SD'dir. Anlamlılık $p<0.05$. [a] Grup 1 ve diğer grupların kıyaslanması, [b] Grup 2 ve diğer grupların kıyaslanması, [c] Grup 3 ve diğer grupların kıyaslanması.

28 günlük deney periyodu sonunda total sperm sayısı, epididimal sperm motilitesi (%) ve anormal sprem morfolojisi (%) bakımından distile su, zeytin yağı, kursumin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Sperm sayısı ve sperm motilitesi methomyl ve methomyl + kursumin uygulanan ratlarda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı değişme olmazken anormal sperm morfolojisi arttı. Toplam sperm sayısı, epididimal sperm motilitesi (%) ve anormal sperm morfolojisi (%) bakımından methomyl ve methomyl + kursumin uygulanan ratlar arasında anlamlı bir fark oluşmadı.

Gruplar	Toplam sperm sayısı ($x10^6$/ml)	Epididimal sperm motilitesi (%)	Anormal sperm morfolojisi (%)
1	18.83±1.72	12.0±4.24	1.67±0.52
2	19.67±2.66	10.16±2.71	1.33±0.52

3	18.17±2.93	9.5±2.26	1.5±0.55
4	15.83±1.83	8.67±2.25	2.83±0.41 [a,b,c]
5	17.00±2.44	9.17±2.32	2.67±0.82 [a,b,c]

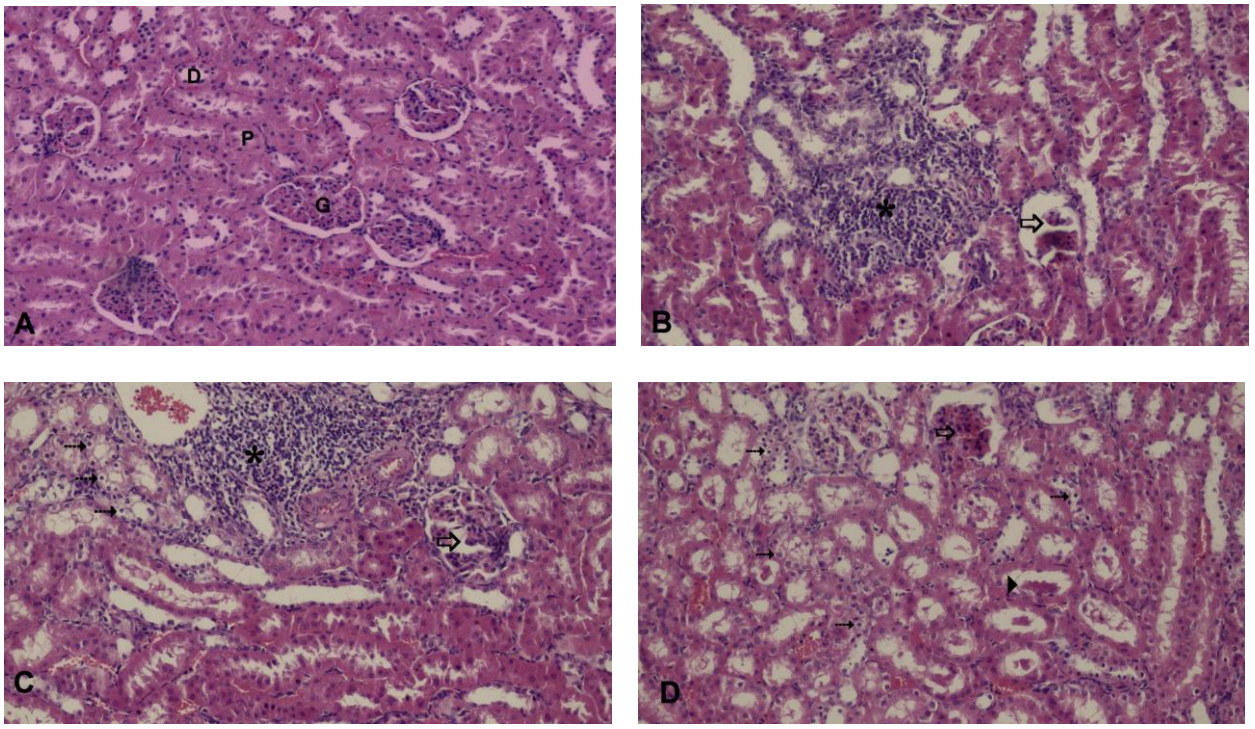
Tablo 11. Kursumin, methomyl ve methomyl + kursumine maruz kalmanın toplam sperm sayısı, epididimal sperm motilitesi ve anormal sperm morfolojisi üzerine etkisi. Her grupta altı sıçan için, değerler ortalama ± SD'dir. Anlamlılık p <0.05. [a] Grup 1 ve diğer grupların kıyaslanması, [b] Grup 2 ve diğer grupların kıyaslanması, [c] Grup 3 ve diğer grupların kıyaslanması.

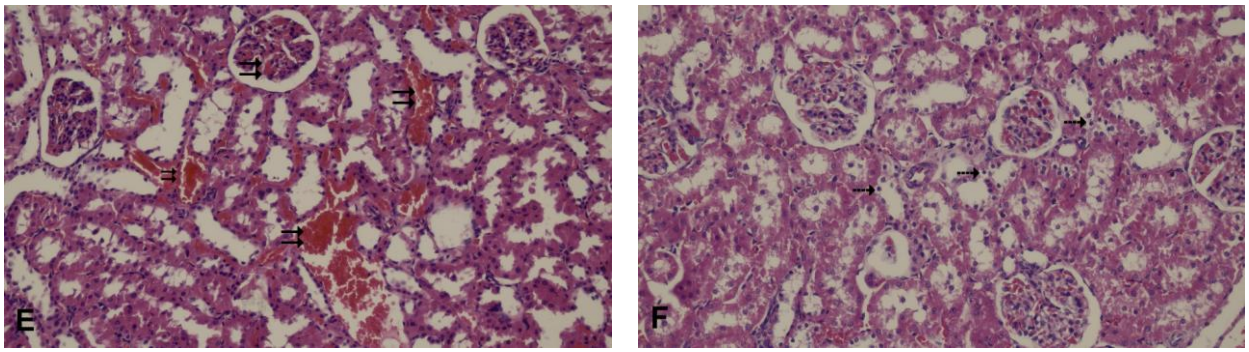
7. Histopatolojik Bulgular

Distile su, zeytin yağı, kursumin alan ratların böbrek dokularında yapılan mikroskobik incelemeler böbrek dokusunun normal histolojik yapısını gösterdi (Figür 1A). Methomyl uygulanan ratların böbrek dokularında tübüler ve glomerular dejenerasyon, kongesyon, tübüler lümende debris ve mononukleer hücre infiltrasyonu tespit edildi (Figürler 1B-E). Methomyl uygulanan ratlara kursumin verilmesi ile patolojik değişikliklerde hafifleme belirlendi. Methomyl + kursumin uygulanan ratlarda tubular ve glomerular dejenerasyon izlendi (Figür 1F).

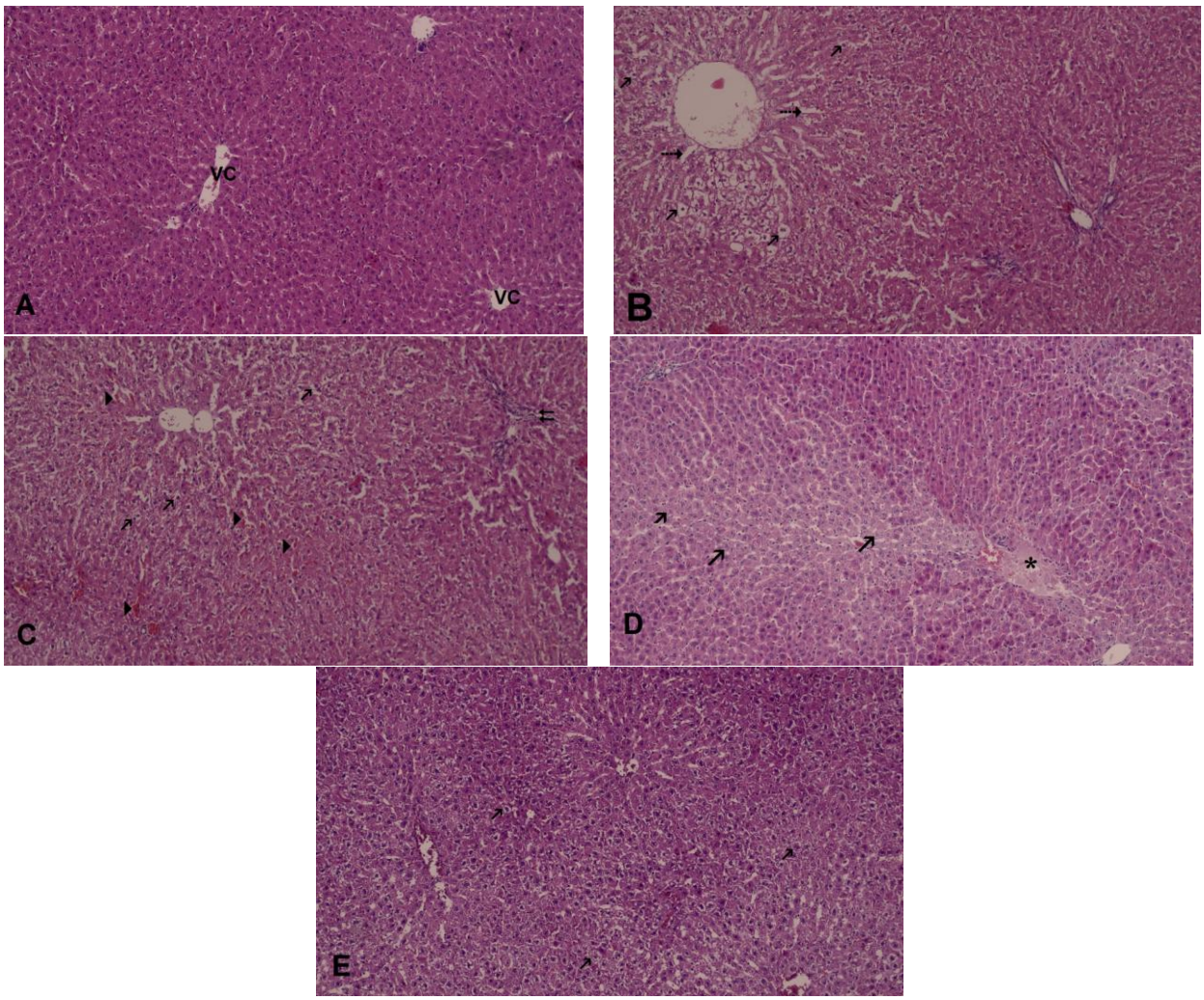
Distile su, zeytin yağı, kursumin alan ratların karaciğer dokuları ışık mikroskobu ile incelendiğinde karaciğer dokusunun normal histolojik yapıda olduğu izlendi (Figür 2A). Methomyl ile muamele edilen ratların karaciğer dokularında sinüzoidlerde genişleme, hepatositlerde dejenerasyon, kongesyon ve mononukleer hücre infiltrasyonu tespit edildi (Figürler 2B-D). Methomyl+kursumin verilen ratlarda hepatositlerde dejenerasyon belirlendi (Figür 2E).

Distile su, zeytin yağı, kursumin alan ratların testis dokuları ışık mikroskobu ile incelendiğinde testis dokusu normal histolojik yapı gösterdi (Figür 2A). Methomyl ile muamele edilen ratların testis dokularında seminifer tübüllerde dejenerasyon ve nekroz, hücre döküntüleri ve interstisyel alanda dejenerasyon gözlendi (Figürler 3B-D). Methomyl+kursumin verilen ratlarda seminifer tübüllerde dejenerasyon ve nekroz belirlendi (Figür 3 E).

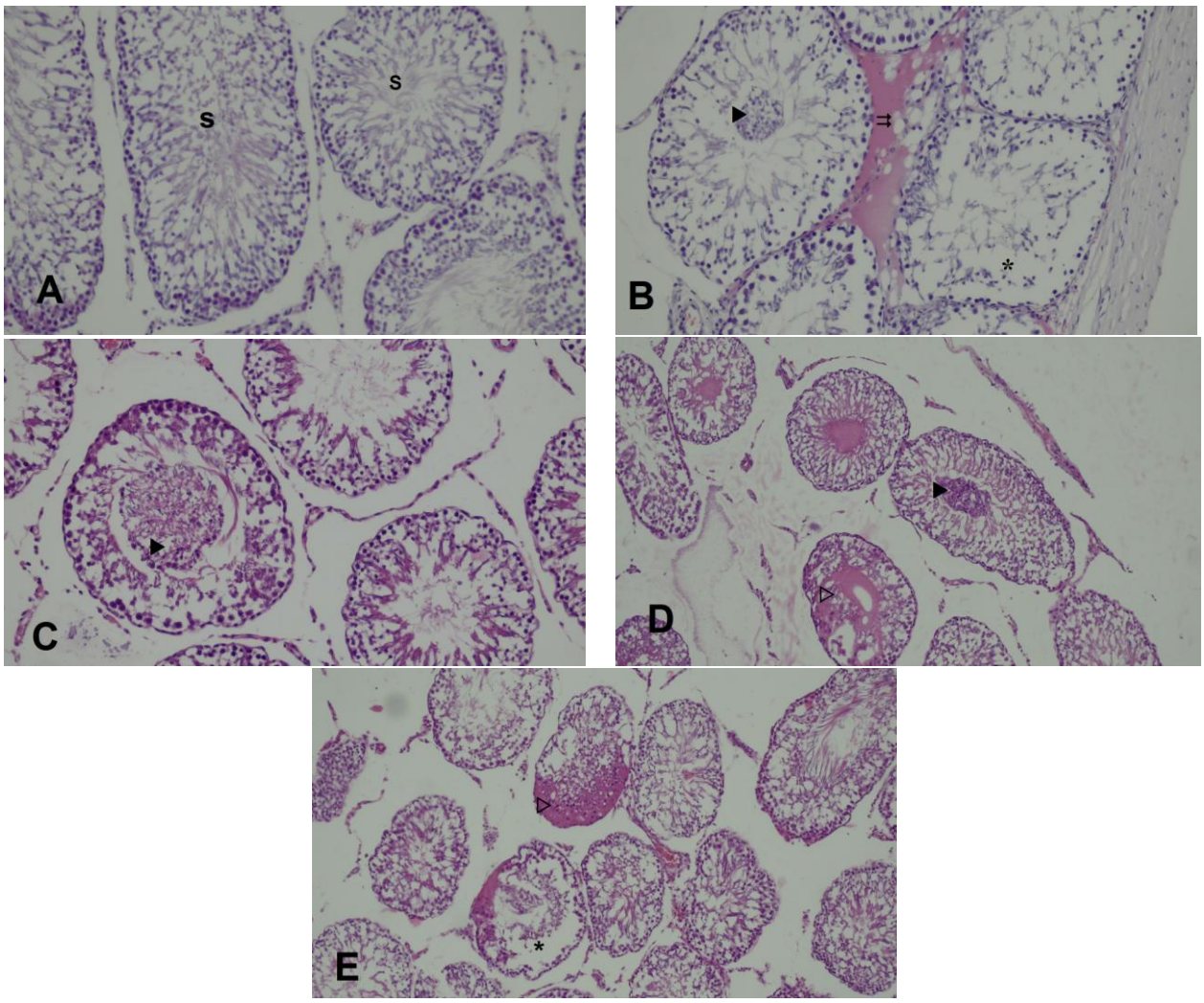




Figür 1. (A) Methomyl muamelesiz ratların böbrek kesiti: Proksimal tübüller (P), distal tübüller (D), glomerulus (G), **(B-E)** Methomyl muameleli ratların böbrek kesitleri: Mononüklear hücre infiltrasyonu (*****), glomerular dejenerasyon (⇨), tübüler dejeneration (⇢), tübüler debris (▶), konjesyon (⇉), **(F)** methomyl + kursumin muameleli ratların böbrek kesiti: tübüler dejenerasyon (⇢), X200 H&E.



Figür 2. (A) Methomyl muamelesiz ratların karaciğer kesiti: Vena sentralis (VC), **(B-D)** Methomyl muameleli ratların karaciğer dokuları: Hepatositlerde dejenerasyon(↗), mononüklear hücre infiltrasyonu (⇉), sinüzoidlerde genişleme (⇢),konjesyon (▶), nekroz (*****), **(E)** methomyl + kursumin muameleli ratların karaciğer kesiti: hepatositlerde dejenerasyon (↗), X200 H&E.



Figür 3. (A) Methomyl muamelesiz ratların testis kesiti: Seminifer tübüller (S), **(B-D)** Methomyl muameleli ratların testis dokuları: İnterstisyel alanda dejenerasyon (⇉), seminifer tübüllerde debris (▶), nekroz (*****), seminifer tübüllerde dejenerasyon (▷) X400 **(E)** methomyl + kursumin muameleli ratların testis kesiti: seminifer tübüllerde dejenerasyon (▷) ve nekroz (*****) X200 H&E.

2- Projenin Sonucu ve Öneriler

Toksikolojik çalışmalarda vücut ve organ ağırlıklarının değerlendirilmesi genel sağlık şartlarının göstergelerinden biridir (Uzunhisarcikli and Aslanturk 2019). Bu çalışmada böbrek ve testis ağırlıkları azalırken karaciğer ağırlığında artma meydana geldi. Ayrıca nisbi karaciğer ağırlığında da artma gözlendi. Karaciğer ağırlığındaki artma sitokrom p-450 enzim indüksiyonundan kaynaklanabilir (Amacher ve ark. 1998). Böbrek ağırlığındaki azalma glomerular ve tubular degenerasyondan , testis ağırlıklarındaki azalma ise seminifer tubul ve interstisyel alanlardaki hasardan kaynaklanabilir. Kursumin uygulaması ratların organ ağırlıklarında meydana gelen değişimler üzerinde koruyucu etki göstermedi.

Pestisitlere maruz kalma boyunca ve detoksifikasyon sürecinde karaciğer merkezi bir rol oynamaktadır (Mansour ve Mossa, 2010). Pestisitlere maruz kalmak karaciğer hücrelerine zarar vermekte ve hepatotoksisiteye yol açmaktadır. ALP, ALT, AST ve LDH gibi serum enzimleri esas olarak hepatik fonsiksiyon bozukluklarının ve karaciğer hasarının değerlendirilmesinde

kullanılmaktadır. Pestisitler ALP, ALT, AST ve LDH'nin enzimatik aktivitelerinde artışlara neden olabilir (Ogutcu ve ark. 2008). Bu enzimler esas olarak sitoplazmada lokalizedir ve hepatosit hücre membranları hasar gördüğünde ALP, AST, ALT ve LDH gibi enzimler kana salgılanır, böylece serumdaki seviyeleri artar (Ncibi ve ark. 2008). Bu çalışmada, methomyl verilen ratlarda karaciğer marker enzimlerinde (AST, ALP, ALT ve LDH) istatistiksel olarak anlamlı artma meydana geldi. Bu durum, methomyle maruz kalan ratların karaciğer dokularının ışık mikroskobu ile belirlenen patolojik hasarı ile tutarlıdır. Bu sonuçlar daha önce yapılan pestisit çalışmaların sonuçları ile uyumludur (Uzun ve Kalender 2013). Pestisitler genellikle lipit ve kolesterol seviyelerini yükseltmektedirler (Lasram ve ark. 2009). Yine bu çalışmada, methomyle maruz kalan ratların total kolesterol seviyesinde istatistiksel olarak önemli seviyede artma olduğu tespit edildi. Bu artma methomylin hepatositlerin hücre zarı geçirgenliği üzerindeki olumsuz etkisinden kaynaklanabildiği gibi kolesterolün ince bağırsağın duedonum kısmına salgılanmasını durduran veya azaltan hepatik safra kanallarının tıkanmasına da bağlı olabilir (Zaahkouk ve ark. 2000). Artmış kolesterol seviyeleri hepatik hasarın bir işareti olabilir. Yousef ve ark. (2003) ayrıca karaciğerde pestisit birikiminin lipit metabolizmasının bozulması ve serum kolesterolünün yükselmesi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. İnsektisitlerin trigliserid seviyelerinde azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir (Ogutcu ve ark. 2008). Karaciğer hastalıklarının trigliserid seviyelerindeki düşüşlerle bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Parankimal karaciğer hastalıklarının trigliserid düzeylerindeki azalma ile bağlantılı olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada, methomyl trigliserid seviyesinde istatistiksel olarak önemli seviyede azalmaya neden oldu. Ayrıca methomyle maruz kalan ratlarda albumin ve toplam protein seviyelerinde de azalma meydana geldi. Albumin, hepatik hücreler tarafından üretilir ve pek çok çalışma pestisitlerin albumin üretimini azaltılabileceğini göstermektedir. Albumin seviyelerindeki düşüşler genellikle hepatik hasarları düşündürdüğü için methomyl gibi pestisitlerin karaciğer hücrelerinde amino asit ve protein metabolizasında ve sentezinde değişikliklere sebep olması mümkündür. Bu sonuçlar, ışık mikroskobu ile görülen hepatik hücre hasarının varlığı ile uyumludur.

Bu çalışmada RBC sayısı ve Hg miktarı düşerken WBC artma gösterdi. WBC sayısındaki artma methomyl'in sebep olduğu doku hasarına yanıt olarak bağşıklık sisteminin uyarılması ile lökositozun indüklenmesinden kaynaklanabilir. Bu çalışmada kursumin uygulaması hematolojik parametrelerdeki değişiklikler üzerinde koruyucu etki göstermedi.

Pestisitlere maruziyet FSH, LH ve testosteron seviyelerinde önemli değişikliklere yol açmaktadır (Dirican ve Kalender 2012). Bu çalışmada methomyle maruz kalmak ratların serumundaki FSH, LH ve testosteron seviyelerinde azalmaya sebep oldu. Methomyl'in bu hormonların salgılanmasını baskıladığını söyleyebiliriz. Methomyl'in androjen reseptörleri üzerindeki antagonistik özelliği bu sonuçları açıklayabilir. Herhangi bir androjen reseptörü antagonisti gonadotropinlerin glikozilasyonunu değiştirebilir ve FSH ve LH seviyelerinin baskılanmasına neden olabilir (Naz, 1999). Ayrıca methomyl'in erkek üreme sisteminde sebep olduğu olumsuz etkiler oksidatif hasardan kaynaklı olabilir. Kursumin uygulaması bu değişiklikler üzerinde önemli bir koruyucu etki göstermedi.

Böbrekler yüksek kan akımından dolayı çevresel kirleticilere karşı oldukça hassas organlardır. Bu çalışmada methomyl muamelesi sonucu ratların serumlarında BUN, ürik asit ve kreatinin konsantrasyonları yükselmiştir ve bu açık şekilde böbrek fonksiyonlarının bozulduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın sonuçları önceki çalışmalar ile uyumludur (El-Demerdash ve ark. 2013). Kan üre azotu, protein katabolizmasının başlıca metabolik ürünüdür ve kreatinin, böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için ölçülen kreatin metabolizmasının metabolik bir ürünüdür

(Abdel Aziz ve Zabut 2014). Kan üre azot konsantrasyonundaki bir artış muhtemelen protein katabolizması ve hızlandırılmış amino asit deaminasyonuyla ilişkilidir. Artan BUN ve kreatinin konsantrasyonları, böbreklerin bu ürünleri kandan filtreleme ve idrar ile eliminasyon kabiliyetinin azaldığını kanıtlamaktadır (Kaur ve ark. 2012). Pürin metabolizması sırasında üretilen serum ürik asit, bu metabolizmanın bir son ürünüdür (Davies 1991). Artmış olan ürik asit konsantrasyonları, böbrek fonksiyonlarında ciddi hasar olduğunu göstermektedir. Ürik asitin yükselmesi, artmış pürin degredasyonuna veya böbreklerin atılım yeteneğinin azalmasına bağlı olabilir. Ayrıca, artmış serum ürik asit konsantrasyonu serbest radikal türlerinin aşırı üretimine bir metabolik yanıt olabilir. Çünkü ürik asit plazmada serbest radikal temizleyici olarak hareket eden önemli antioksidanlardan biridir (Hooper ve ark. 1998). Bu araştırmada, histolojik bulgularla birlikte BUN, ürik asit ve kreatinin konsantrasyonlarının artması methomyl'in renal disfonksiyon ve hasara neden olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, kursumin takviyesi BUN, ürik asit ve kreatinin konsantrasyonlarında düşüşe sebep oldu. Böbrek fonksiyon parametrelerinin iyileştirilmesi, kurkumin tarafından lipit peroksidasyonunun azaltılmasının bir sonucu olabilir.

Bu çalışmada methomyl MDA seviyesini karaciğer, testis ve böbrek dokularında önemli seviyede artırırken SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktivitelerini önemli ölçüde azalttı. Methomyl ve diğer karbamat grubu pestisitler ve onların metabolizma ürünleri MDA üretimine sebep olmaktadır (El-Demerdash et al. 2013). MDA seviyesi, pestisitlerin plazma membranlarının çoklu-doymamış yağ asitleri üzerindeki zararlı etkileri nedeniyle yükselebilir (Apaydin ve ark. 2017). GPx, SOD, CAT ve GST aktivitelerindeki değişiklikler reaktif oksijen türlerinin aşırı üretiminden kaynaklanabilir (Baş 2015). Çalışmamızda, methomyl ile muamele edilen ratlardaki yüksek MDA düzeyleri bu olasılığı desteklemektedir. Daha önceki araştırmalarda pestisitlerin antioksidan enzim aktivitelerinde azalmaya neden olduğunu bildirilmektedir (Apaydin ve ark. 2018).

Daha önce yapılan çalışmalar pestisitlerin histolojik değişikliklere neden olduğunu göstermektedir (Ogutcu ve ark. 2008; Abdel Diam ve ark. 2019). Yapılan mikroskobik incelemelerde methomyl böbrekte glomerüler ve tübüler dejenerasyon ve konjesyona, karaciğerde hepatositlerde ve sinüzoidal alanlarda hasara, mononükleer hücre infiltrasyonuna ve testiste seminifer tübüllerde ve interstitiyal alanlarda dejenerasyona yol açtığı gözlendi. Böbrek, karaciğer ve testis dokularındaki bu patolojik değişiklikler, methomyl maruziyeti ile artan lipit peroksidasyonundan kaynaklanabilir. Methomyl ile eşzamanlı verilen kursumin desteği karaciğer ve böbreklerdeki histopatolojik değişikliklerde hafiflemeye sebep olurken testis dokusunda koruyucu etki göstermedi.

Daha önce yapılan pek çok çalışmada pestisitlerin olumsuz etkilerinin antioksidanlar tarafından azaltıldığı gösterilmiştir (Ogutcu et al. 2006; Jaiswal et al. 2018). Kursumin süperoksit, hidroksil radikali, hidrojen peroksit ve nitrik oksit radikali gibi serbest radikalleri toplayıcı etkiye sahip bir antioksidandır. Ayrıca lipid peroksidasyon inhibitörüdür (Yonar 2018) ve ayrıca antienflamatuar ve antiproliferatif aktiviteye saip olduğu bilinmektedir (Hatcher ve ark. 2008; Prasad ve ark. 2014; Sindhu ve ark. 2014). Buna ilave olarak kursumin SOD, CAT, GPx, GST gibi antioksidan enzimlerinin ekspresyonunu indirek olarak indüklemektedir (Trujillo ve ark. 2013). Daha önceki çalışmalar pestisitler ve bazı çevresel kirleticilerin toksik etkilerine karşı kursuminin koruma sağladığını göstermektedir (Ali ve Ibrahim 2018; Uzunhisarcikli ve Aslanturk 2019). Bizim çalışmamızda methomyl karaciğer, böbrek ve testis dokularında lipid peroksidasyonunda artışa, antioksidan enzim aktivitelerinde düşüşe, karaciğer, böbrek fonksiyon bozukluklarına ve üreme parametrelerinde bozulmalara ve bu dokularda histopatolojik değişikliklere sebep oldu. Buna ilaveten kursumin desteği methomyl'in sebep olduğu toksisiteyi karaciğer ve böbrek dokularında

hafifletmeye yardımcı oldu. Sonuç olarak kursumin methomyl'in sebep olduğu toksisite üzerinde potensiyel koruyucu olarak önerilebilir.

3- Geleceğe İlişkin Öngörülen Katkılar

Yapılan literatür çalışmalarında, methomyl'in 0,8 mg/kg dozda karaciğer, böbrek ve testis dokularında potansiyel toksik etkileri ve kursuminin de olası olumsuz etkiler üzerindeki koruyucu etkisinin daha önce araştırılmadığı tespit edilerek bu çalışma gerçekleştirildi. Bu çalışmanın sonunda karbamat grubu bir pestisit olan 0,8 mg/kg v.a. (1/25 LD50) dozda methomyl'in 28 gün boyunca uygulandığı ratlarda karaciğer, böbrek ve testis dokularında hasara sebep olduğu anlaşıldı. Ayrıca serbest radikalleri toplayıcı etkiye sahip olduğu bilinen bir antioksidan olan kursuminin100 mg/kg dozda özellikle karaciğer ve böbrek dokusundaki hasarı azaltmaya yardımcı olduğu fakat tam olarak koruma sağlamadığı tespit edildi. Fakat aynı iyileştirici etkinin testiste ortaya çıkmadığı gözlendi. Kursuminin böbrek ve karaciğer dokularında tam olarak koruyucu etki göstermemesi ve testis dokusunda iyileştirici etkisininde olmaması kursuminin bu çalışmada kullanılan dozundan veya uygulama süresinden kaynaklanabilir. İleride yapılacak daha yüksek dozdaki veya daha uzun süreli kursumin uygulamaları bunu açıklayabilecektir.

4- Kaynaklar

Abdel Aziz IIS, Zabut BMH (2014) Alterations of blood indices associated with low-dose administration of methomyl insecticide for short times to albino rats. Egypt J Biol 16:17-23.

Abdel-Diam MM, Samak DH El-Sayed YS, Aleya L (2019) Curcumin and quercetin synergistically attenuate diazinon-induced inflammation and oxidative neurohepatic damage, and acetylcholinesterase inhibition in albino rats Environ Sci Pollut Res 26(4):3659-3665.

Aebi H (1984) Catalase in vitro. Method Enzymol 105:121-126.

Ali RI, Ibrahim MA (2018) Malathion induced testicular toxicity and oxidative damage in male mice: the protective effect of curcumin. Egypt J Forensic Sci 8:70.

Ahmed T, Goel V, Banerjee BD (2018) Propoxur-induced oxidative DNA damage in human peripheral blood mononuclear cells: protective effects of curcumin and α-tocopherol. Drug Chem Tox 41(2):128–134.

Amacher DE, Schamaker SJ, Burkhardt JE (1998) The relationship among microsomal enzyme induction, liver weight, and histological change in rat toxicological studies. Food Chem Toxicol 36, 831-839.

Apaydin FG, Bas , Kalender S, Kalender Y (2017). Bendiocarb induced histopathological and biochemical alterations in rat liver and preventive role of vitamins C and E. Environ Toxicol Pharmacol 49:148-155.

Apaydin FG, Pandir D, Kalender S, Bas H, Kalender Y (2018) Hematoprotective effect of vitamins C and E against subchronic toxicity of bendiocarb: Biochemical evidences. J Food Biochem 42 (6):1-9.

Baş H, Kalender Y, Pandir D, Kalender S (2015) Effects of lead nitrate and sodium selenite on DNA damage and oxidative stress in diabetic and non-diabetic rat erythrocytes and leucocytes. Environ Tox Pharm 39:019-1026.

Davies DM (1991). Text Book of Adverse Drug Reductions.(fourth ed),Oxford Medical Publications, Oxford.

Dirican EK, Kalender Y (2012) Dichlorvos-induced testicular toxicity in male rats and the protective role of vitamins C and E. Exp Toxicol Pathol 64 (7-8):821-30.

Djeffal A, Messarah M, Boumendjel A, Kadeche L, El Feki A (2015) Protective effects of vitamin C and selenium supplementation on methomyl-induced tissue oxidative stress in adult rats. Toxicol Ind Health 31 (1):31-43.

El-Demerdash F, Youssef DB, El Mazoudyc RH, Attia AA (2013) Kidney antioxidant status, biochemical parameters and histopathological changes induced by methomyl in CD-1 mice. Exp Tox Pathol 65:897-901.

Heikal TM, Mossa1 ATH, Khalil WKB (2014) Protective effects of vitamin C against methomyl-induced Injures on the testicular antioxidant status and apoptosis-related gene expression in rat. J Environ Analy Tox 5 (2): 1-7.

Gad El-Hak HN, Mobarak YM (2018) The ameliorative impacts of curcumin on copper oxychloride-induced hepatotoxicity in rats. JOBAZ 79(44):1-10.

Habig WH, Pabst MJ, Jokoby WB (1974) Glutathione S-transferase: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. J Biol Chem 249:7130-7139.

Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV (2008) Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. Cell Mol Life Sci 65:1631-1652.

Hooper DC, Spitsin S, Kean RB, Champion JM, Dickson GM, Chaudhry I, Koprowski H (1998) Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci 95:675-680.

Jaiswal SK, Siddiqi NJ, Sharma B (2018) Studies on the ameliorative effect of curcumin on carbofuran induced perturbations in the activity of lactate dehydrogenase in wistar rats. Saudi J Biol Sci 25:1585-1592.

Jamhour RMAQ (2014) Determination of Methomyl and Imidacloprid in Water by Adsorption on Ni-Al Hydrotalcite Using HPLC. Canadian Chemical Transactions 2(4):535-545.

Kaur B, Khrea A, Sandhir R (2012) Attenuation of cellular antioxidant defense mechanisms in kidney of rats intoxicated with carbofuran. J Biochem Mol Toxicol 26 (10):393-398.

Lasram MM, Annabi AB, Elj N, Selmi S, Kamoun A, El-Fazaa S, Gharbi N (2009). Metabolic disorders of acute exposure to malathion in adult Wistar rats. J Hazard Mater 163:1052-1055.

Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ (1951) Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem 9:265.

Mansour S, Mossa A(2010) Oxidative damage, biochemical and histopathological alterations in rats exposed to chlorpyrifos and the antioxidant role of zinc. Pestic Biochem Physiol 96(1):14-23.

Marklund S, Marklund G (1974) Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. EJB 47:469-474.

Mokhtar HI, Abdel-Latif HA, El Mazoudy RH, Abdelwahab WM, Saad MI (2013). Effect of methomyl on fertility, embryotoxicity and physiological parameters in female rats. J App Pharm Sci 3 (12):109-119.

Nariya A, Pathan A, Shah N, Chettiar S, Patel A, Dattani J, Chandel D, Rao M, Jhala D (2018) Ameliorative effects of curcumin against lead induced toxicity in human peripheral blood lymphocytes culture. Drug Chem Toxicol 41(1): 1-8.

Naz R. Endocrine disruptors, effects on male and female reproductive systems. Florida: CRC Press; 1999.

Ncibi S, Othman MB, Akacha A, Krifi MN, Zourgi L (2008). Opuntia ficus indica extract protects against chlorpyrifos-induced damage on mice liver. Food Chem Toxicol 46:797-802.

Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Kalender S, Durak D, Bayrakdar F, Kalender Y (2006) The effects of organophosphate insecticide diazinon on malondialdehyde levels and myocardial cells in rat heart tissue and protective role of vitamin E. Pest Biochem Phys 86 (2): 93-98.

Ogutcu A, Suludere Z, Kalender Y (2008) Diclorvos-induced hepatotoxicity in rats and the protective effects of vitamins C and E. Environ Toxicol Pharmacol 26 (3):355-361.

Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K (1979) Assay of lipid peroxidation in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem 95:351-358.

Paglia DE, Valentine WN (1967) Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocytes glutathione peroxidase. J Lab Clin Med 70:158-165.

Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB (2014) Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. Cancer Res Treat 46 (1):2-18.

Sakr S, Hassanien H, Bester MJ, Arbi S, Sobhy A, Negris H,' Steenkamp V (2018) Beneficial effects of folic acid on the kidneys and testes of adult albino rats after exposure to methomyl. Toxicol Res 7: 480-491.

Shalaby MA, El Zorba HY, Ziada RM (2010) Reproductive toxicity of methomyl insecticide in male rats and protective effect of folic acid. Food Chem Tox 48 (11):3221-3326.

Sindhu K, Rajaram A, Sreeram KJ, Rajaram R (2014) Curcumin conjugated gold nanoparticle synthesis and its biocompatibility. RSC Adv 4:1808-1918.

Tamilsevan P, Bharathiraja K, Vijayaprakash S, Balasubramanian MP (2013) Protective role of lycopene on bisphenol A induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stres in rats. Int J Pharm Bio Sci 4:131-143.

Trujillo J, Chirino YI, Molina-Jijón E, Andérica-Romero AC, Tapia E, Pedraza-Chaverrí J (2013) Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: recent findings. Redox Biol 17:448-456.

Uzun FG, Kalender Y (2013) Chloropyrifos-induced hepatotoxicity and hematological changes in rats: The role of quercetin and catechin. Food Chem Tox 55: 549-556.

Uzunhisarcikli M, Aslanturk A (2019) Hepatoprotective effects of curcumin and taurine against bisphenol A-induced liver injury in rats Environ Sci Pollut Res 26:37242-37253.

Yonar ME (2018) Chlorpyrifos-induced biochemicals changes in Cyprinus carpio: Ameliorative effet of curcumin. Ecotox Environ Safe 151:49-54.

Yousef MI, El-Demerdash FM, Kamel KI, Al-Salhen KS (2003) Changes in some hematological and biochemical indices of rabbits induced by isoflavones and cypermethrin. Toxicology 189:223-234.

Zaahkouk SAM, Helal EGE, Abd-Rabo TEI, Rashed SZA (2000) Carbamate toxicity and protective effect of vit. A and vit. E on some biochemical aspects of male albino rats. Egypt J Hosp Med 1:60-77.

5- Ekler

a. Proje Bütçesi (Harcamalar tablo halinde verilmelidir.)

Tarih	Harcama Kalemi	Miktar	Birim Fiyatı	Tutar
24/05/2018	Diğer Dayanıklı Mal.-Mlz.Alıml.	1,0	22.680,00	22.680,00
24/05/2018	Diğer Hizmet Alımları	1,0	840,00	840,00
24/05/2018	Lab. Malzemesi ile Kimyevi ve Temrinlik Malzeme Alımları	1,0	600,00	600,00
31/05/2018	Lab. Malzemesi ile Kimyevi ve Temrinlik Malzeme Alımları	1,0	507,40	507,40
13/06/2018	Diğer Hizmet Alımları	1,0	4.602,00	4.602,00
04/07/2018	Diğer Hizmet Alımları	1,0	4.531,68	4.531,68
Bütçe				35.453
Toplam Harcama				33.761
Kalan miktar				1.692

b. Makine –Teçhizatın Konumu, Anabilimdalı/ Bölüm/ Fakülteye Devir Bilgisi ve devir yapıldığına dair taşınır işlem fişi- Form19)

Evrak Tarih ve Sayısı: 15.05.2020-E.12394

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Müdürlüğü

Sayı : 80654271-809.02-
Konu : DİLEKÇE

Sayın AYŞE ASLANTÜRK

İlgi : 15.05.2020 tarihli, BİLA sayılı ve "DİLEKÇE" konulu yazı (Bila)

21/2018 - 01 kodlu proje kapsamında alınan ve üzerinize zimmetli olan Olympus CX43 marka mikroskop 15.05.2020 tarihinde Yüksekokulumuza projenizin tamamlandığına dair vermiş olduğunuz dilekçenize istinaden zimmetinizden düşülerek ortak kullanıma açılmıştır.
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Bahtiyar BAKIR
Müdür

Evrakı Doğrulamak İçin: https://belgedogrulama.gazi.edu.tr/BelgeDogrulama.aspx Pin: 56012
Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA Bilgi için :Durak Çelik
Tel:0 (312) 484 56 35 Faks:0 (312) 484 36 49 Bilgisayar İşletmeni
e-Posta :shmyo@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://www.shmyo.gazi.edu.tr/ Telefon No:03124845635/116

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

TAŞINIR TESLİM BELGESİ

Demirbaş, Makine ve Cihaz İçin

BELGE SIRA NO	2020/Z35			TARİH	15/05/2020
İL VE İLÇENİN	ADI	Ankara	KODU	06	
HARCAMA BİRİMİNİN	ADI	Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu	KODU	38.5.0.1.300	
KİME VERİLDİĞİ	- -				
NEREYE VERİLDİĞİ	05 - TIBBİ LABORATUVAR PROĞRAMI - KİMYA LABORATUVARI - 2.KAT - 415				

DEMİRBAŞ, MAKİNE ve CİHAZIN

SIRA NO	SİCİL NO	ESKİ SİCİL NO	MALZEME KODU	MALZEME ADI	ÖZELLİKLERİ	SERİ NO	İADE DURUMU	İADE TARİHİ	İADE ALAN	İMZA
1	253.3.5/180413		253.3.5.1.18-33	MİKROSKOPLAR	(TRİNOKÜLER MİKROSKOP VE GÖRÜNTÜLEME SİSTEMİ OLYMPUS CX43)					

Durak ÇELİK

Yukarıda sıra ve sicil numarası, adı, özellikleri, nereye veya kime verildiği yazılı olan demirbaş, makine ve cihaz teslim edilmiştir.

Kullanıcı kendi kusuru sonucunda doğacak zararları tazmin etmeyi kabul eder.

Yukarıdaki sicil numaraları belirtilen taşınırlardan teslim alınarak iade edenler kişi üzerinden düşürülmüştür.

Taşınır Mal Yönetmeliğinin 10 uncu maddesinin (g) bendinde; "(Değişik: 14/3/2016-20168646 K.) Dayanıklı Taşınırlar Listesi (Örnek: 8)': Bu Liste, Taşınır Kod Listesinin (B) bölümünde gösterilen taşınırlardan oda, büro, bölüm, geçit, ardiye, garaj ve servislere tahsis edilecekler için düzenlenir. Bunlar için Taşınır Teslim Belgesi düzenlenmez. Liste, istek yapan birim yetkilisi ve/veya varsa ortak kullanım alanı sorumlusu tarafından imzalanır" hükmüne yer verildiğinden bu belge sadece bilgi amaçlı olarak düzenlenmiştir.

T.C. Maliye Bakanlığı Muhasebat Genel Müdürlüğü
Dikmen Caddesi Meresim Sokak Dikmen Yolu Kara Harp Okulu Kavşağı 06100 Dikmen/ANKARA

5/15/20 1:27 PM

e. Yayınlar (Hakemli bilimsel dergiler, tam metni)

Bu proje çalışmasından üretilmiş olan makale ESPR-D-19-10484R1 Kodu ve "Methomyl-induced nephrotoxicity and protective effect of curcumin in male rats"başlığı ile "Environmental Science and Pollution Research" isimli SCI dergide şu an "Under Review" durumundadır. Bu makaleye ait reviewer görüşleri gelmiş ve revizyonu inceleme altındadır. Henüz kabulü gelmemiştir.