



**FENAMİFOS'UN SEBEP OLDUĞU AKCİĞER TOKSİSİTESİ ÜZERİNE
NARİNGENİN'İN KORUYUCU ROLÜ**

İlhan Dorukhan ÇOKER

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

EKİM 2024

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.

İlhan Dorukhan ÇOKER

16/10/2024

FENAMİFOS'UN SEBEP OLDUĞU AKCİĞER TOKSİSİTESİ ÜZERİNE NARİNGENİN'İN KORUYUCU ROLÜ

(Yüksek Lisans Tezi)

İlhan Dorukhan ÇOKER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ekim 2024

ÖZET

Fenamifos (FNP) ülkemiz ve dünya genelinde sıklıkla kullanılan organoforsfatlı bir tarım ilacıdır. Tarım alanlarında elma, portakal gibi birtakım ürünlerin ilaçlanmasında kullanılmaktadır. Naringenin (NAR), portakal, limon, bergamot ve domates gibi turuncgillerde bolca bulunan, antioksidan bir bileşiktir. Bu tez çalışmasında, sıçan akciğer dokusunda fenamifosun sebep olduğu toksikolojik etki üzerine naringenin koruyucu etkisi araştırılmıştır. Bu tez çalışmasında kullanılan deney hayvanları 4 eşit gruba ayrılmıştır. Bunlar; kontrol grubu, fenamifos (0,76 mg/kg/gün) uygulanan grup, naringenin uygulanan grup (50 mg/kg/gün) ve fenamifos (0,76 mg/kg/gün) + naringenin (50 mg/kg/gün) uygulanan gruptur. Kimyasal maddeler deney hayvanlarına günde bir defa olacak şekilde oral gavaj yoluyla 28 gün boyunca uygulanmıştır. Deney hayvanlarına uygulama sonunda sıçan akciğer dokularındaki malondialdehit (MDA) seviyeleri ve antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx ve GST) spektrofotometrik metotlarla belirlendi. MDA seviyeleri ve antioksidan enzim (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon S-transferaz) aktiviteleri belirlendiğinde kontrol grubuyla naringenin uygulanan gruptaki akciğer dokuları arasında belirleyici bir fark gözlenmemiştir. 4. hafta sonunda kontrol ile fenamifos uygulanan gruplar karşılaştırıldığında SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktivitelerinde düşüş gözlenirken MDA seviyelerinde yükselme belirlenmiştir. Fenamifos ve naringenin birlikte uygulandığı grupta ise araştırılan parametrelerde iyileşme gözlenmiştir. Fenamifos uygulanan grupların akciğer dokularında amfizematöz değişiklikler, mononükleer hücre infiltrasyonu, alveolar septada kalınlaşma, hemoraji ve alveolar dejenerasyonlar tespit edilmiştir. Fenamifos ve naringenin birlikte uygulandığı ratların akciğer dokularında daha az histopatolojik değişimler gözlenmiştir.

Bilim Kodu : 20317

Anahtar Kelimeler : Fenamifos, naringenin, akciğer, oksidatif stres, histopatoloji

Sayfa Adedi : 51

Danışman : Prof. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN

PROTECTIVE EFFECT OF NARINGENİN ON LUNG TOXICITY CAUSED BY
FENAMIPHOS

(M. Sc. Thesis)

İlhan Dorukhan ÇOKER

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

October 2024

ABSTRACT

Fenamiphos (FNP) is an organophosphate insecticide used to control many nematode pests in agricultural soils. It is preferred on plants such as oranges, apples, tobacco and some types of cereals. However, the significant negative ecological effects of fenamiphos have recently begun to attract attention. Naringenin (NAR) is a bitter and colorless compound found abundantly in citrus fruits such as lemon, orange, bergamot, clementine and tomato. In this thesis study, the protective effect of naringenin on fenamiphos-induced damage in rat heart tissue was examined. In the experiments conducted in this study, ethical standard protocols for the use of experimental animals were followed. Experimental animals were divided into 4 groups. These; control group, fenamifos (0.76 mg/kg/day) applied group, naringenin applied group (50 mg/kg/day) and fenamifos (0.76 mg/kg/day) + naringenin (50 mg/kg/day). is the applied group. Chemical substances were applied to the experimental animals by oral gavage once a day for 28 days. At the end of the application to the experimental animals, malondialdehyde (MDA) levels and antioxidant enzyme activities (SOD, CAT, GPx and GST) in the rat heart tissues were determined by spectrophotometric methods. When MDA levels and antioxidant enzyme (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione S-transferase) activities were determined, no significant difference was observed between the heart tissues of the control group and the naringenin applied group. When the control group was compared with the fenamifos-treated group at the end of the 4th week, a decrease was observed in SOD, CAT, GPx and GST enzyme activities, while an increase in MDA levels was determined. As a result, naringenin reduced the oxidative stress caused by fenamiphos. Emphysematous changes, mononuclear cell infiltration, thickening of alveolar septa, haemorrhage and alveolar degenerations were detected in the lung tissues of fenamiphos treated groups. Less histopathological changes were observed in the lung tissues of rats administered fenamiphos and naringenin together.

Science Code : 20317

Key Words : Fenamiphos, naringenin, lung, oxidative stress histopathology

Page Number : 51

Supervisor : Prof. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca değerli yardım, destek ve tecrübeleriyle beni yönlendiren, sürecin kolaylıkla geçmesi için desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN hocamıza en içten teşekkürlerimi sunarım. Süreç içerisinde her daim desteğini hissettiren Sayın Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e, tez çalışmam süresince katkı sunan değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Hatice KARABODUK ve Dr. Öğr. Üyesi Çağlar ADIGÜZEL'e teşekkür ederim. Ayrıca laboratuvar çalışmalarım esnasında yardımcı olan Refik Yasin ŞİMŞEK, Volkan ŞAHİN ve değerli laboratuvar arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasının deney hayvanları çalışmalarını destekleyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimine teşekkür ederim. Eğitim ve sosyal hayatımın her anında yanımda olup, bu başarının en büyük parçası olan aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	ix
RESİMLERİN LİSTESİ	x
HARİTALARIN LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL METOT.....	17
2.1. Deney Hayvanları.....	17
2.2. Kimyasal Maddeler	17
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı	17
2.3.1. Kontrol grubu	18
2.3.2. Fenamifos grubu.....	19
2.3.1. Naringenin grubu	19
2.3.1. Fenamifos+Naringenin grubu	19
2.4. Dokuların Elde Edilmesi	19
2.5. Malondialdehit (MDA) Seviyelerinin Belirlenmesi.....	20
2.6. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi	20
2.6.1. Süperoksit dismutaz (sod) enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	20
2.6.2. Katalaz (CAT) enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	20
2.6.3. Glutatyon peroksidaz (gpx) enzim aktivitesinin belirlenmesi	20

	Sayfa
2.6.4. Glutasyon s transferaz (gst) enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	21
2.7. Işık Mikroskobu İncelemeleri	21
2.8. Verilerin Değerlendirilmesi.....	21
3. ARAŞTIRMA VE BULGULAR	23
3.1. Malondialdehit Düzeylerinin Değerlendirilmesi	23
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi.....	23
4. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİŞ.....	51

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Deney grup ve kimyasalların uygulama çizelgesi	18

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Organosfosfatlı bir insektisit olan fenamifosun kimyasal yapısı.....	12
Şekil 1.2. Naringenin kimyasal yapısı	15
Şekil 3.1. Kontrol ve uygulamalı grupların akciğer dokularındaki MDA düzeyleri	23
Şekil 3.2. Kontrol ve uygulamalı grupların akciğer dokularındaki SOD düzeyleri.....	24
Şekil 3.3. Kontrol ve uygulamalı grupların akciğer dokularındaki CAT düzeyleri.....	24
Şekil 3.4. Kontrol ve uygulamalı grupların akciğer dokularındaki GPx düzeyleri	25
Şekil 3.5. Kontrol ve uygulamalı grupların akciğer dokularındaki GST düzeyleri	25

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Deneyde kullanılan sıçanların bulunduğu kafesler	17
Resim 2.2. Sıçanlara oral gavaj yoluyla uygulama yapılması	18
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların akciğer dokusunun normal histolojik yapısı	26
Resim 3.2. Kontrol grubu ratların akciğer dokusunun normal histolojik yapısı	27
Resim 3.3. Naringenin uygulanan gruptaki ratların akciğer dokusunun normal histolojik yapısı	28
Resim 3.4. Naringenin uygulanan gruptaki ratların akciğer dokusunun normal histolojik yapısı	29
Resim 3.5. Fenamifos uygulanan gruptaki ratların akciğer dokusunda dejenerasyon, konjesyon ve ödem	30
Resim 3.6. Fenamifos uygulanan gruptaki ratların akciğer dokusunda dejenerasyon ve nekroz	31
Resim 3.7. Fenamifos uygulanan gruptaki ratların akciğer dokusunda dejenerasyon, konjesyon ve ödem	32
Resim 3.8. Fenamifos uygulanan gruptaki ratların akciğer dokusunda dejenerasyon, konjesyon ve ödem	33

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklamalar
μmol	Mikromol
g	Gram
ha	Hektar
kg	Kilogram
km	Kilometre
l	Litre
mg	Miligram
ml	Mililitre
nm	Nanometre
nmol	Nanomol
U	Unit
FeSOD	Demir içeren SOD
FNP	Fenamifos

Kısaltmalar	Açıklamalar
FSO	Fenamifos sülfoksit
FSO₂	Fenamifos sülfon
GPx	Glutasyon peroksidaz
GR	Glutasyon redüktaz
GSH	İndirgenmiş glutasyon
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GSSG	Oksitlenmiş glutasyon
GST	Glutasyon S-transferaz
H₂O	Su molekülü
H₂O₂	Hidrojen peroksit
H&E	Hematoksilen ve eozin

Kısaltmalar**Açıklamalar****LD₅₀**

Letal doz

LPO

Lipid peroksidasyonu

MDA

Malondialdehit

MnSOD

Manganez içeren SOD

MRL

Maksimum kalıntı limitleri

NADPh

Nikotinamid adenindinükleotit

NAR

Naringenin

OH⁻

Hidroksil

OP

Organofosfat

O₂

Oksijen

TBA

Tiyobarbitürik asit

V.A

Vücut ağırlığı

WHO

Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Pestisitler, biyolojik organizmaların üzerinde veya etrafında yaşayan, gıda kaynaklarının üretilmesi, saklanması ve tüketilmesi esnasında besinlerin değerini azaltan ya da hasar veren yabani ot, mantar, böcek, kemirici gibi canlıların zararlı etkilerini azaltmak için kullanılan çeşitli kimyasal bileşenlerdir (Sataloğlu, Aydın ve Turla, 2007). Bitki koruma maksadıyla kullanılan her türlü ilaç ile preparatlar ve bunların üretiminde kullanılan maddeler bu gruba dahil edilmektedir (Altıkat ve diğerleri, 2009).

Pestisit kullanımının faydalı sonuçları, bu bileşikler küresel nüfusun hayat standardını iyiye götürmek ve korumak için önemli bir ürün haline getiriyor (Syafudin, Kristanti, Yuniarto, Hadibarata, Rhee, Al-onazi, Algarni, Almarri ve Al-Mohaimeed, 2021). Pestisitlerin, halk sağlığı programlarındaki vektör kontrol ajanları ile birlikte en yaygın kullanım alanlarını, bahçecilik ve tarım oluşturmaktadır. Önemli miktarlarda hayvancılık ve ormancılıkta da kullanılmaktadır (Dich, Zahm, Hanberg and Adami, 1997).

Ayrıca pestisitler tarımsal kullanımları haricinde, bahçelerde, evlerde, kırsal alanlarda yabani otlarla mücadelede, rodent ve sivrisineklere karşı resmi kuruluşlar tarafından da sık sık tercih edilmektedir. Ancak bilinen yararlı etkilerinin yanı sıra bıraktıkları kalıntılarla su, hava, toprak ve besin kirliliğine sebep olup ekolojik dengeyi olumsuz etkilemektedir. Pestisitlerin başta gelen olumsuz etkileri, canlılarda özellikle insan ve hayvanlarda sıklıkla görülen zehirlenmelere neden olmalarıdır. Bu tip zehirlenmeler, pestisitlerin üretilmeleri, uygulanmaları, saklanması ve taşınmaları esnasında görülebilmektedir (Alp, Karakuş, Çelik ve Başarslan, 2012). Bu nedenle bunları güvenli bir şekilde kullanmak ve uygun şekilde imha etmek gerekir (Yadav ve Devi, 2017).

Pestisitlerin yararlarının yanında uzun süreli kullanımları sonucunda ekosisteme ve insan sağlığına verdiği zararlar saptandığı için kimyasalların tarım amaçlı kullanımları bazı kurullarla sınırlandırılmıştır (Altıkat ve diğerleri, 2009). Çünkü pestisitlerle ilişkilendirilen çok sayıda olumsuz sağlık etkisi bulunmaktadır (Dhananjayan ve Ravichandran, 2018). Düşük dozlara uzun süre maruz kalmak bile insan sağlığı açısından risk oluşturabilir. (Maggi, Tang, Black, Marks ve McBratney, 2021) Bunlardan bir kısmı dermatolojik,

gastrointestinal, nörolojik, kanserojen, solunum ve üreme üzerine görülen olumsuz etkilerdir (Dhananjayan ve Ravichandran, 2018).

Pestisitlerin sınıflandırılması pek çok şekilde yapılmaktadır (Kurutaş ve Kılınç, 2003). Sınıflandırmada yaygın olarak kullanılan kriterler arasında; toksisitesi, hedef aldığı organizma, pestisit fonksiyonu, kimyasal içeriği, organizmaya giriş ve etki şekli, formülasyonları ve orijin kaynakları sayılabilir. Pestisitlerin farklı şekillerde sınıflandırılabilmesi, gıdaları saklamak veya daha iyi ürünler elde edebilmek için pestisitlerin risk faktörlerinin göz ardı edilmeden kullanılmasını mümkün kılar. Böylece pestisitlerin gereksiz ve fazla kullanımının önüne geçilmiş, kullanımları sırasında uygulayıcıların onlara maruz kalması önlenerek zararlı etkileri en aza indirilmiş olmaktadır (Polat, 2022). Pestisitlerin toksik etkisi, başlıca doz ve zaman olarak iki faktöre bağlıdır. Böylece, pestisitlerin kullanım süresi ve sıklığına göre, akut ve kronik toksisite olmak üzere iki farklı toksisite şekli ortaya çıkmaktadır (Polat, 2022).

Akut Toksisite: Akut toksisite, bir maddenin 24 saat içinde tek veya çoklu maruziyetinden sonra anında veya kısa bir zaman içinde ortaya çıkan istenmeyen etki veya etkiler şeklinde tanımlanır. Organizmanın genel işleyişini değiştirebilecek hasarlara veya organlardaki işlevsel bozukluklara ve/veya biyokimyasal lezyonlara sebep olabilir (Chinedu, Arome, Ameh, 2013). Yüksek akut toksisiteye sahip olan pestisitler, çok düşük miktarlarda bile ölümcül olabilir. Akut toksisite, akut oral toksisite veya akut dermal toksisite olarak da görünebilir (Polat, 2022).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, pestisitle temastan kaynaklanan akut zehirlenmelerden yaklaşık 1000,000 insan etkilenmektedir (Hassaan ve Nemr, 2020). Son derece yüksek akut toksisiteye sahip pestisitler de kolaylıkla metabolize edilebilir ve vücuttan atılabilir; Uzun süreli düşük maruz kalmanın ardından daha az toksik olabilirler ve kanserojen veya mutajenik özelliklere sahip olmayabilirler. Öte yandan, organik cıva bileşikleri ve bazı organoklorin bileşikleri gibi düşük akut toksisiteye sahip pestisitler vücutta birikebilir ve nispeten düşük dozlarda dahi uzun süreli maruz kalma sonrasında kronik toksisiteye sebep olabilir (Dich ve diğerleri, 1997).

Kronik toksisite, pestisitlere uzun müddet maruz kalınmasıyla gecikmiş zehir etkisi olaak bilinir. Genellikle, besin maddeleri, hava veya su yoluyla pestisitlerin düşük dozlarda fakat

uzun süreli alınması sonucunda veya pestisitlere direkt olarak maruz kalanlarda kronik toksisite meydana gelmektedir (Polat, 2022). Serbest radikallerin pestisitlerin ve çevresel kimyasalların toksisitesinde önemli bir rolü vardır. (Abdollahi, Ranjbar, Shadnia, Nikfar ve Rezaie, 2004). Pestisitlerin gruplandırılmasında kullanılan bir başka önemli faktörde LD50 (Lethal doz) kavramıdır. LD50 kavramı, gastrointestinal veya dermal yolla vücuda girdiği zaman, hedef popülasyondaki canlıların yarısını öldürmek için gereken pestisit miktarı şeklinde tanımlanmaktadır. % 50 öldürücü doz veya ortalama öldürücü doz şeklinde de bilinen lethal doz, hedeflenen organizmanın kilogram canlı ağırlığına miligram cinsinden verilmesi gereken insektisit miktarıdır. LD50 değeri insektisitlerin ne derece zehirli olduğuna dair bilgi verir ve değeri ne kadar küçükse maddenin zehir etkisi o kadar artmaktadır. Bundan dolayı LD50 değeri küçük ilaçların kullanılmasında hassas ve dikkatli olunması oldukça önem arz eder (Polat, 2022).

Bu gruptaki kimyasallar sinir sistemindeki sinaptik boşluklarda uyarıların iletiminden sorumlu asetilkolinin hidrolizini gerçekleştiren asetilkolinesteraz (AChE) enzimine bağlanarak inhibe etmekte ve sinir sisteminin işleyişinde sorun çıkarmaktadır. Bu yönleri aynı zamanda İkinci Dünya Savaşı esnasında savaş ajanı olarak kullanılmalarının temelini oluşturur (Kaur ve Singh, 2020; Mıstanoğlu, Uysal ve Devran, 2021).

Organofosfatlar, fosfor içeren asitlerin ester, tiol ester veya anhidrit türevleri olup, hanelerde, bahçecilikte veterinerlikte ve tarımda kullanılmaktadır ve günümüzde tarımda en sık kullanılan pestisit grubudur. Organofosfatlar oldukça zehirli olmalarına rağmen çoğunlukla çevrede kalıcı değildir; güneş ışığı, toprak ve havayla temas ettiklerinde hidroliz olup parçalanırlar. Organofosforlu pestisitler (OP'ler), hızlı bozulabilmeleri nedeniyle tarım ve bahçecilikte böcekleri kontrol altında tutmak amacıyla DDT, aldrin ve dieldrin gibi kalıcı organoklorlu pestisitler yerine alternatif olarak uygulanmaya başlanmıştır ve dünya çapında insektisit kullanımının %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır (Demirdöğen, 2010; Özdemir ve Kurt, 2022; Pawar ve Sanaye, 2020; Uzun ve Kalender, 2013).

Sinir iletiminde uyarıların sinir liflerinden düz kaslara ve iskelet kaslarına, salgı bezlerine ve otonom sinir düğümlerine, iletilmesinin düzgün işleminde asetilkolinesteraz enziminin önemli rolü vardır (Demirdöğen, 2010). Organofosfatların etki mekanizması asetilkolinesteraz enziminin inhibe edilmesine dayanır. Bir nörotransmitter olan asetilkolini, kolin ve asetik asite parçalayan asetilkolinesteraz, merkezi ve çevresel sinir sisteminde,

nöromusküler kavşaklarda ve eritrositlerde bulunmaktadır (Demirdöğen, 2010). Organofosfatlar, merkezi ve otonom sinir sisteminde, nöromusküler kavşakta ve eritrositlerde asetilkolinesteraz enzimine irreverzibl biçimde bağlanarak dokularda asetilkolin birikimine neden olur. Asetilkolin birikimiyle muskarinik ve nikotinik reseptörlerin fazla stimülasyonu sonucu artmış kolinerjik etkiler ortaya çıkar. Bu şekilde oluşturduğu nörotoksik etki ile akut veya kronik zehirlenmelere sebep olur. Organofosfatların olumsuz etkileri arasında akut solunum yetmezliği, karaciğer toksisitesi, nörotoksisitegenotoksisite, embriyotoksisite, akut pankreatitalivasyon artışı, kalp hasarı, hipoglisemi, psikiyatrik bozukluk, psiko-nörodejeneratif rahatsızlıklar ve uyku bozuklukları, cilt hastalığı gibi farklı sistemik etkiler bildirilmiştir (Alp ve diğerleri, 2012; Mukherjee ve Gupta, 2020; Ragnarsdottir, 2000).

Bitki koruma amaçlı böcek ilacı olarak yaygın şekilde kullanılan organofosforlu pestisitler, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından aşırı toksik kimyasal bileşik sınıfı olarak sınıflandırılmıştır (Kaur ve Singh, 2020). Ülkemizin kırsal bölgelerinde rastlanan zehirlenme vakalarında organofosfatlı pestisitler ilk sırada yer almaktadır (Alp ve diğerleri, 2012; Demirdöğen, 2010). Dünya çapında her yıl OP kimyasallarına maruz kalan yaklaşık 3 milyon insandan 300.000'inin OP toksisitesi nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir (Kaur ve Singh, 2020).

Organofosfatlar özellikle tarımsal üretim yapılan kesimlerde sağlık sektörü açısından ciddi sorun oluşturmaktadır. Organofosfat yapısındaki pestisitler 1937'den beri kullanılmaktadır (Ragnarsdottir, 2000). Organofosfatlar, böceklere karşı daha seçici toksisite ortaya koymaları ve sınır seviyede kalıntı oluşturmaları gibi türlü özelliklerinden dolayı dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Alp ve diğerleri, 2012).

Çok tercih edilen organofosfatlı insektisitlerden birisi de fenamifosdur (FNP). FNP (O-etil-O-(3-metil-4-metiltiyofenil)- izopropilamido fosfat) renksiz bir kristal formundadır ve katı bir pestisittir. FNP ve metabolitlerinin suda fazla çözünebilir olmaları özelliği yeraltı sularına kolaylıkla karışabilmelerine sebep olmaktadır (Caceres ve ark., 2010). Asetikolinesteraz inhibisyonuna sebep olan olan fenamifos, ananas, zencefil, domates, muz, gibi birçok ürünün zararlısı olan yeraltı nematodlarını kontrol etmek için sıklıkla tercih edilir. Ancak bu tarz insektisitlerin biyoaktivitesi, çözünürlüğü ve toksisitesi hakkında detaylı araştırmalar sınırlı kalmıştır (Wang ve ark., 2004). Suda yaşayan canlılarda uzun

müddet FNP maruziyetlerinde birikimlerin meydana geldiği gözlenmiştir. FNP maruziyeti birçok yolla olabilirken genellikle deri, akciğer ve kontamine gıda ve suların içilmesi ile gerçekleşmektedir (Qader ve ark., 2019).

Bu tez çalışmasında incelenen fenamifos (etil 4-metiltiyo m-tolil izopropilfosforamidat), renksiz kristal veya tabaklanmış mumsu bir katı olarak görünen organofosforlu bir pestisit ve böcek ilacı ve özellikle nematisit olarak ilk kez 1972'de tescillenmiştir (Logeshwaran, Krishnan, Naidu ve Megharaj, 2020; Qader ve diğerleri, 2021; Marquez, Domene, Tovar ve Anton, 2019).

Fenamifos pestisiti dünya çapında domates, yer fıstığı, pamuk ve turpun yanı sıra muz, ananas, turuncgiller, zencefil ve diğer birçok üründe yer altı nematodlarını kontrol etmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Wang, Tai ve Yen, 2003).

Bu pestisit, tarım ürünlerinde ekim öncesinde veya tohum yataklarında ve fidanlıklarda ektoparazitik, endoparazitik ve serbest yaşam süren nematodların kontrolünde kullanılabilir. Ürün formülasyonlarının kök büyüme bölgelerinde toprağa uygulanması etkili kontrol için önemlidir çünkü nematodlara maruz kalan kısım bitkilerin kökleridir. Fenamifos ağırlıklı olarak Amerika Birleşik Devletleri, Güney Amerika, Güney Afrika, İspanya, Avustralya, Kosta Rika ve İtalya'daki tropikal bölgelerde kullanılmaktadır (Caceres, Megharaj, Venkateswarlu, Sethunathan ve Naidu, 2010; Singh, Walker, Morgan ve Write, 2003).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) fenamifosu aşırı toksik olarak sınıflandırmıştır. Ortamda fenamifosun oksidasyonu, *Brevibacterium* sp. gibi toprak bakterileri tarafından, ana bileşik kadar veya en azından eşit seviyede toksik olan fenamifos sülfoksit (FSO) ve fenamifos sülfonun (FSO₂) oluşumuyla sonuçlanır. Fenamifosun yüzey ve yüzey altı topraklarındaki yarı ömrü sırasıyla 50 ve 140 gün olarak rapor edilmiştir (Logeshwaran ve diğerleri, 2018; Caceres, Megharaj ve Naidu, 2008). Fenamifosun sudaki yüksek çözünürlüğü (0,4 g/L) ve toprakta orta derecede adsorbe olma yeteneği sebebiyle, uygulama alanlarından yüzey ve yer altı su kütlelerine kolayca sızabilir. Bu nedenle, biyota üzerindeki hedef dışı etkileri de dahil olmak üzere bu bileşiğin su ortamındaki akıbeti hakkında önemli bir endişe mevcuttur (Caceres ve diğerleri, 2008).

Fenamifosun toksikoloji profili, fareler, sıçanlar, tavşanlar ve köpekler dahil olmak üzere test edilen tüm türlerde, diğer organofosfatlar gibi asetilkolinesteraz aktivitesiyle ilgili olduğunu göstermektedir (Cruz, 1999). Fenamifos, yüksek memeli toksisitesine sahiptir ve bu nedenle bu kimyasalın kontamine ortamlardan uzaklaştırılması önemlidir (Singh, Walker ve Wright, 2006). Fenamifos, diğer OP bileşiklerinde olduğu gibi, hedef zararlıdaki asetilkolinesteraz enzimini bloke eder (Caceres ve diğerleri, 2010). Laboratuvar koşullarında yapılan incelemeler sonucunda, metabolitleri fenamifos sülfoksit ve fenamifos sülfon, enzim üzerinde ana bileşiğe göre daha yüksek bir inhibisyon göstermiştir. Bu bileşikler deriden, mide-bağırsak kanalından emilebilir veya solunabilir (Caceres ve diğerleri, 2010). Fenamifos, yeraltı suları ve içme suları yoluyla alımında risk açısından değerlendirilmiş ve gıda yoluyla maruziyete oranla daha büyük bir etkiye neden olduğu görülmüştür (Cruz,1999).

Caceres ve diğerlerinin, (2010) yılında organofosfatlı pestisitler ve fenamifosun çevresel etki ve toksisitesi üzerine yayınladıkları bir derlemede fenamifosun farklı canlı örnekleri üzerinde akut ve kronik toksik etkileri incelenmiş ve raporlanmıştır. Bu araştırmacıların çalışmasında erkek ve dişi Wistar cinsi ratlara kilogram başına 0, 0.4, 1.6 ve 4 gram şeklinde tek seferlik fenamifos uygulamasından bir gün sonra değerlendirilen davranış testinde herhangi bir değişiklik gözlenmediği, 2 mg/kg canlı ağırlıktan oluşan tek bir oral doz fenamifos uygulamasından 12-15 saat içinde vücuttan atıldığı rapor edilmiştir. Esas olarak idrar yoluyla atılan metabolitlerin; fenamifos sülfoksit fenol sülfat, fenamifos sülfon fenol, fenamifos fenol sülfat, fenamifos sülfoksit fenol ve fenamifos fenol, fenamifos sülfoksit, 3-hidroksimetil fenamifos sülfon fenol sülfat ve desisopropil fenamifos sülfoksit gibi fenamifos bileşikleri olduğu belirtilmiştir. Aynı şekilde uygulamadan 50 dakika sonra yapılan plazma, kırmızı kan hücreleri ve beyin kolinesteraz aktiviteleri değerlendirmelerinde ratlarda uygulamaya bağlı herhangi bir değişiklik kaydedilmemiştir.

Daha yüksek dozda, uygulamadan sonraki 21 ve 31 dakika içinde ise fenamifos toksisitesi gözlemlendiğinde, kolinesteraz inhibisyonunun klinik belirtileri yaklaşık 2 saat boyunca devam ettiği raporlanmış ve kas fasikülasyonu, yürüyüş koordinasyonunda bozukluk, burun ve ağızda lekelenme, tükürük salgılama ve gözbebeği daralması, gözyaşı akması gibi ilgili etkiler de gözlemlenmiştir (Cruz, 1999).

2017 yılında *Glycine max* L. (soya) bitkisiyle, fenamifos ve bileşikleriyle kirlenmiş toprağın fitoremediasyonunu iyileştirmek üzerine yapılan bir çalışmada, fenamifos uygulanmış toprakta, fenamifos ve onun bozunma ürünlerinin varlığının bitkide toksik strese yol açtığı, bunun sonucunda hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen türlerinin oluşumuna ve peroksidaz aktivitesinde artışa yol açtığı görülmüştür (Romeh ve Hendawi, 2017).

Canlılar her daim reaktif oksijen türlerine (ROS) maruz kalmaktadır. Reaktif oksijen türleri, metabolik olayların yan ürünleri olarak olduğu gibi normal hücresel solunum esnasında ve ksenobiyotiklerin oto-oksidasyonu sırasında veya pek çok hastalık durumunda görülen oksidatif stresin bir sonucu olarak ortaya çıkar (Uzunbayır ve Apaydın, 2021).

Oksidatif stres, organizmada serbest radikal oluşumundaki artışa veya antioksidan savunma sistemindeki yetersizliğe bağlı olarak meydana gelir (Büyüksulu ve Yiğitbaşı, 2015). Serbest radikal, en az bir eşleşmemiş elektron bulunduran ve bir dereceye kadar bağımsızlık gösteren herhangi bir atom, molekül ya da bir atom veya molekülün bir bölümü şeklinde tanımlanır. Serbest radikaller, nötr bir atom veya moleküle bir elektronun eklenmesiyle ya da nötr bir atom veya molekülden bir elektronun ayrılmasıyla meydana gelebilir (Tvrda' ve Benko 2020).

Fenamifosun karaciğer ve böbrek toksisitesindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada FNP toplam antioksidan/oksidan durumunda değişikliklerle birlikte dokularda oksidatif strese neden olmuştur. FNP ile tedaviden sonra, AChE'nin hepatik ve renal seviyeleri önemli ölçüde azalırken, 8-OHdG ve IL-17 seviyeleri, kaspaz-3 ve TNF- α immünoreaktivitesi kontrol grubuna kıyasla artmıştır (Karaboduk, Adiguzel., · Apaydın., · Uzunhisarcıklı., Kalender S., Kalender Y. ., 2024).

Dünya nüfusunun giderek artması ile birlikte ortaya çıkan besin maddesi ihtiyacı mevcut tarım arazilerinden üst düzey verim alabilmek için zirai ilaçlar (pestisit) ve gübrelerin kullanımı mecburiyet haline gelmiştir. Günümüzde, dünyanın ya da Türkiye'nin herhangi bir yerinde tarımsal destekleyici maddeler uygulanmadığı sürece yeterli kalite ve miktarda üretim yapmak imkansıza yakındır (Doğan ve Karpuzcu, 2018). Artan gıda talebine bağlı olarak tarımda pestisit kullanımı da artmaktadır (Yiğit ve Velioğlu, 2019).

Antioksidanlar enzimatik olmayan antioksidanlar ve enzimatik antioksidanlar şeklinde iki gruba ayrılır. Enzimatik olmayan antioksidanlar arasında ürik asit, glutatyon, vitaminler (A, C, E), bilirubin, melatonin, mineraller, biyoflavonoidler (kersetin, mirisetin), karotenoidler (likopen, β -karoten, zeaksantin, lutein), flavonoidler (örneğin taksifolin), flavon (örn. apigenin, luteolin), flavan-3-oller (örneğin kateşin, epigallokateşin), flavanon (örneğin hesperetin, naringenin) sayılabilir. Enzimatik antioksidanlar arasında ise glutatyon peroksidazlar (GSH-Px), katalaz (CAT), (SOD) süperoksit dismutaz, peroksiredoksinler ve glutatyon S-transferaz ve Glutatyon peroksidaz bulunmaktadır. Bu enzimler ROS'un sebep olduğu hasarlara karşı savunma sağlar (Reena, Sundar, Sandhya, Dhanya ve Gopal, 2018; Ünsal ve diğerleri, 2021).

Serbest radikaller, en dış yörüngelerinde eşlenmemiş bir elektron bulunan kimyasal türlerdir. Yaşlanma, çeşitli işlevlerde bozulma ve "strese" yanıt verme yeteneğinde zayıflama ile karakterize edilen, bilinen ve kesin belirtileri olan, evrensel ancak karmaşık bir biyolojik süreçtir. Serbest radikaller yaşlanmaya ve pek çok hastalığın ortaya çıkmasına neden olur. Esasen serbest radikaller normal fizyolojik reaksiyonların temel ara maddeleridir (Reena ve diğerleri, 2018).

Antioksidanların ROS/RNS'ye karşı yüksek afinitesi vardır ve homeostaziyi korumak için bu molekülleri temizler. Antioksidan özelliklere sahip bileşikler etkilidir çünkü serbest elektronlarını bağışlayarak serbest radikallerin aktivitelerini azaltmak için serbest radikal temizleyiciler olarak hareket eder ve hücrel redoks dengesini korumak için kullanılırlar. Serbest radikal bir antioksidandan elektron alıp stabil duruma geldiğinde, artık hücreye saldırma gereği duymaz ve oksidasyonun zincir reaksiyonu bozulur. Bir elektron verdikten sonra antioksidan, serbest radikal haline gelse bile, reaktif hale gelmeden elektronlardaki değişime uyum sağlama yeteneği sebebiyle zararsız ve stabil kalır (Reena ve diğerleri, 2018; Tovar ve Muriel, 2019).

Flavonoidler, ortak bir benzo-gpiron yapısı ile karakterize edilen, geniş olarak dağılım gösteren polifenolik bir bileşik grubudur. 4.000'den fazla çeşit flavonoid tanımlanmış olup bunlar flavonoller, flavonlar, flavanonlar, izoflavonlar, kateşinler ve antosiyanidinler olarak gruplandırılmıştır. Meyve ve sebzelerde doğal olarak, esasen flavonoid glikozitler halinde bulunurlar ve bu nedenle insan diyetinin önemli bileşenleridirler (Felgines, Texier, Morand, Manach, Scalbert, Régerat ve Rémésy, 2000) Hesperidin ve naringin gibi flavanonlar diğer

flavonoid bileşiklere nispeten daha sınırlı bir dağılıma sahiptir ve turunçgillere özgüdür. Doğal olarak oluşan turunçgil flavonoidleri biyolojik aktivite açısından araştırılmış ve antikarsinojenik, antiinflamatuvar ve antitümör gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri kaydedilmiştir. Naringin (49,5,7-trihidroksiflavanon-7-rhamnoglukozit veya naringenin-7-rhamnoglukozit), greyfurtta (*Citrus paradisi*) (kuru ağırlığın %10'una kadar) baskın olan flavanondur ve greyfurt meyvesinin suyunun acılığından sorumludur (Felgines ve diğerleri, 2000; Karim, ve diğerleri. 2018).

Birçok bilimsel araştırma gıdaların iyi antioksidan kaynakları olduğunu, antiinflamatuvar etkilerini, aterosklerosis ve koroner akciğer hastalıklarından koruma yönünü ve fenolik bileşenler içinde önemli bir grup olduğunu ortaya koymaktadır (Atınç ve Kalkan, 2018).

Naringenin (2,3-dihidro-5,7-dihidroksi-2-(4-hidroksifenil)-4H-1-benzopiran-4-on), limon, portakal, bergamot, klementin ve domates gibi turunçgillerde bolca bulunan acı ve renksiz bir bileşiktir (Karim ve diğerleri, 2018; Tutunchi ve diğerleri. 2020).

Antioksidan, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu önleyen, bu moleküllerin neden olduğu hasarı önleyen ve detoksifikasyonu sağlayan vücudun savunma sistemini ifade eder. Biyolojik sistemlerde antioksidanlar enzimatik olmayan antioksidanlar ve enzimatik antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılır. Glutasyon S-transferaz (GST), glutasyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD), serbest radikal oluşumunu ve birikimini ve lipid peroksidasyonunu önleyen enzimatik antioksidanlardır. C vitamini (askorbik asit), glutasyon (GSH), E vitamini (α -tokoferol) ve A vitamini enzimatik olmayan antioksidanlardır (Uzun ve Kalender, 2013). Oksidatif hasara neden olan kimyasallara karşı aktive olan en yaygın antioksidan enzimler SOD, CAT ve GPx'tir (Apaydın ve diğerleri, 2016).

İnsan hücre dizilerinden faydalanan in vitro araştırmaların yanı sıra, sıçanları ve fareleri kapsayan hayvan araştırmaları, naringenin anjiyogenez, tümör gelişimi ve tümör büyümesi durumlarında karsinogenezi inhibe etme potansiyelini ortaya koymuştur. Naringenin aynı zamanda doza bağlı olarak çeşitli kanser hücre dizilerinde sitotoksik ve apoptotik etkilere neden olduğu da bildirilmiştir (Demirtaş E. ve Demirtaş H., 2023).

İlk savunma hattı antioksidanları, hücrelerde serbest radikallerin veya reaktif türlerin meydana gelmesini inhibe etmek veya önlemek için çalışan bir antioksidan sistemidir. Serbest radikale dönüşme potansiyeli olan herhangi bir molekülü veya başka radikallerin üretimini tetikleme becerisine sahip herhangi bir serbest radikali nötr hale getirmekte epey hızlıdır. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleri bu hattın başında bulunur. Bu enzimler sırasıyla süperoksit radikalini dismute eder, hidrojen peroksitleri ve hidroperoksitleri zararsız moleküllere (H_2O_2 /alkol ve O_2) indirger (Ighodaro ve Akinloye, 2017). Bu nedenle bir antioksidan aynı zamanda indirgeyici ajan olarak da isimlendirilebilir. Oksidatif stres sebebiyle ortaya çıkan serbest radikallerin verebileceği hasarla mücadelede antioksidanların oldukça önemli olduğu düşünülmektedir. İnsan vücudunun oksidatif strese karşı kendi savunması olmasına rağmen, bunlar yaşlanmayla veya hastalık durumunda zayıflar. Antioksidanlar, oksitlenebilir bir substratın oksidasyonunu önleyebilen veya yavaşlatabilen moleküllerdir. Canlı organizmalar, redoks durumlarını düzenlemek için vücut dokularında karışık antioksidan sistemlerine sahiptir. Bu antioksidanlar doğal olarak varlık gösterebilir (yani süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz ve indirgenmiş glutatyon [GSH]) veya beslenme yoluyla gıdalarla elde edilebilirler (örn. C vitamini, polifenoller, karotenoidler ve antosiyaninler) (Reena ve diğerleri, 2018; Tovar ve Muriel, 2019).

Süperoksit dismutaz (SOD); canlıların her hücresinde bulunan, endojen olarak üretilen en önemli hücre içi enzimdir. Hücresel SOD, bir grup metaloenzim tarafından temsil edilir. Biyolojik sistemlerde üç esas SOD formu bulunur: bakır-çinko içeren SOD (CuZnSOD), mangan içeren SOD (MnSOD, aynı zamanda SOD₂ olarak da bilinir) ve demir içeren SOD (FeSOD). Hücre dışı SOD, hücre dışı matriste bulunur. Karaciğer, dalakta, adrenal bez ve böbrekte yüksek miktarda SOD bulunur. SOD, ROS'u azaltarak ortadan kaldırma konusunda temel kabul edilir. Hidrojen peroksit ve oksijen meydana getirmek üzere protonlarla etkileşime girerek süperoksit radikalini uzaklaştırır. Negatif yüklü süperoksit anyonu enzim proteinine yaklaştığında, proteindeki pozitif yük onu çeker ve enzimlerin aktif bölgelerine kanalize eder. SOD aynı zamanda $O_2^{\cdot-}$ 'yi azaltarak ve $HO^{\cdot}$ oluşumunu destekleyerek antioksidan aktivite gösterir (Sharma G. N., Gupta ve Sharma P., 2018).

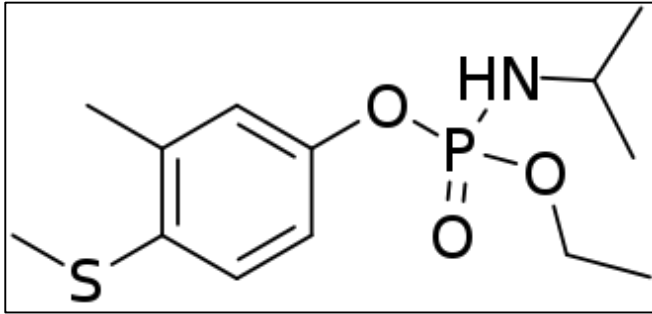
Katalaz (CAT); bitki, hayvan ve oksijenli solunum yapan bakteri hücrelerinde bulunan bir enzimdir. Esasen peroksizomlarda bulunan başlıca birincil antioksidan savunma enzimlerinden biridir, ancak aynı zamanda sitoplazmada ve mitokondride de az da olsa

bulunur. Karaciğer, böbrek ve eritrositlerde belirgin seviyede katalaz bulunur. Hücreyi, lipid peroksidasyonunun bir yan ürünü olan hidrojen peroksitin toksik etkilerinden korumada işlevseldir. CAT, glutatyon peroksidaz ile paylaşılan bir fonksiyon olan hidrojen peroksitin su ve oksijene ayrışımını katalize ederek etki gösterir ve CAT, üst düzey etkinlik için eser metal kofaktörü olarak demir bulundurur (Reena ve diğerleri, 2018; Sharma ve diğerleri, 2018).

Glutatyon Peroksidaz (GPx); Glutatyon peroksidazlar dört farklı selenoproteinden oluşur. Glutatyon peroksidaz enziminin iki formu bulunur; bunlardan biri selenyumdan bağımsızdır (glutatyon-S-transferaz, GST), diğeri ise selenyuma bağımlıdır (GPx). Bunlardan en önemlisi aynı zamanda mitokondri ve hücre dışı matrikste de var olan sitozolik GPx'tir. Diğerleri ise gastrointestinal GPx, selenyumdan bağımsız GPx ve fosfolipid hidroperoksit GPx'tir. GPx her yerde böbrek, karaciğer ve kırmızı kan hücrelerinde eksprese edilir. GPx enzimlerinin tümü, selenoller (Se-OH) oluşturarak peroksitleri azaltmak için iki adet elektron ekler. Bu selenol enzimlerinin antioksidan özellikleri, Fenton reaksiyonu için potansiyel substratlar olan peroksitleri yok etmelerine imkan tanır. GPx, indirgenmiş glutatyonu (GSH) oksitlenmiş glutatyon (GSSG) dönüştürerek hidrojen peroksiti uzaklaştırabilir. GSH'nin rejenerasyonu, bir redoks döngüsü oluşturan NADPH'ye bağımlı glutatyon redüktaz (GR) yoluyla gerçekleşir. GPx ayrıca lipid hidroperoksitleri plazma zarlarından uzaklaştırarak lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu da sona erdirebilir. Maksimum etkinlik gösterebilmesi için eser metal kofaktörü olarak selenyum bulundurur. (Krishnamurthy ve Wadhwani, 2012; Sharma ve diğerleri, 2018) Yapılan çalışmalara göre düşük GPx seviyeleri antioksidan sistemin bozulmasına sebep olur. Sonuçta, zar yağ asitleri ve fonksiyonel proteinlerde oksidatif hasar meydana gelmesi ve buna bağlı olarak nörotoksik hasarın gelişmesi ve nörodejenerasyon ile kalıcı hasarların ortaya çıkması antioksidan savunma sisteminin bozulduğuna işaret etmektedir (Aslankoç ve diğerleri, 2019).

Glutatyon (GSH); Tripeptidi indirgenmiş glutatyon (GSH), çok işlevli hücre içi, enzimatik olmayan bir antioksidandır. Hücre içi olarak sistein, glisin ve glutamattan sentezlenir. Esas olarak karaciğerde sentezlenir ve yaklaşık %40'ı safrada salgılanır. GSH redoks döngüsündeki substrat rolünün yanı sıra hidrojen peroksit, süperoksit, singlet oksijen ve hidroksil radikalleriyle de etkileşime girer. GSH, hidrojenperoksit bileşiklerinin indirgenmesini katalizleyerek memeli hücrelerini oksidatif hasara karşı korumada etkilidir. GSH'nin biyolojik rolü, bağırsak lümeninde beslenmedeki ksenobiyotiklere ve lipid

peroksidasyonuna karşı savunma yaparak bağırsak epitelini oksijen radikal saldırısından korumaktır. GSH'nin etkinliği, çok sayıda elektrofilik ve oksitleyici bileşikle etkileşerek hem nükleofil hem de etkili bir indirgeyici olarak hizmet etmesine imkan tanıyan kimyasal özelliklerinden kaynaklanır. Glutatyonun oksidatif strese karşı koruyuculuğu, oksidatif strese karşı çeşitli detoksifiye edici enzimlerin kofaktörü olan glutatyondan kaynaklanır. Plazma membranından amino asit taşınımına katılır, hidroksil radikalini ve tekli oksijeni doğrudan temizler, glutatyon peroksidazın katalitik etkisi ile hidrojen peroksit ve lipid peroksitleri detoksifiye eder ve C ve E vitaminlerini aktif formlarına tekrar dönüştürebilir (Krishnamurthy ve Wadhwani, 2012; Sharma ve diğerleri, 2018).



Şekil 1.1. Organosfosfatlı bir insektisit olan fenamifosun kimyasal yapısı (Wikipedia, 2019)

İkinci hat savunma antioksidanları genellikle süpürücü antioksidanlar olarak isimlendirilir. Zincir başlangıcını engellemek ve zincir reaksiyonlarını kırmak üzere aktif olarak hareket eden radikalleri temizlerler. Serbest radikallere elektron aktarımı yaparak nötralize eder veya süpürürler ve bu süreçte kendileri de serbest radikallere benzer davranırlar ancak nispeten daha az zararlı etkilere sahiptirler. Bu "yeni meydana gelen radikaller", gruptaki başka antioksidanlar tarafından kolayca nötralize edilir ve tam anlamıyla zararsız hale getirilir. Hidrofilik olarak glutatyon, askorbik asit, (C vitamini) ürik asit, lipofilik olarak ubiquinol, alfa tokoferol (E vitamini) gibi pek çok antioksidan bu sınıflandırmaya dahildir.

Üçüncü hatta bulunan antioksidanlar, ancak hücrede serbest radikal hasarı meydana geldikten sonra devreye girerler. Bu sınıf, serbest radikallerin biyomoleküllere verdiği hasarı onaran ve zarar görmüş hücre membranını onaran de novo enzimlere sahiptir. Hasar görmüş DNA, protein ve lipidlerin onarımında görev yapan bir gruptur. Vücut dokuları için zararlı olabilecek birikintileri engellemek için oksitlenmiş veya zarar görmüş proteinleri, lipidleri ve DNA'yı tanır, parçalarlar ve uzaklaştırarak bir tür 'temizlik görevi' yerine getirirler. Gruba

dahil olan en bilinen örnekler, memeli hücrelerinin hem sitozolünde hem de mitokondrisinde varlık gösteren DNA onarım enzim sistemlerini (polimerazlar, glikosilazlar ve nükleazlar), proteolitik enzimleri (proteinazlar, proteazlar ve peptidazlar) içerir.

Dördüncü hat antioksidan grubu temelde, serbest radikallerin ortaya çıkmasını veya işlevlerini önlemek amacıyla serbest radikal üretimi ve reaksiyonu için gerekli sinyalleri kullandıkları bir adaptasyon mekanizmasını bulundurur. Oluşan serbest radikalden üretilen sinyal, uygun bir antioksidanın oluşumunu ve doğru konuma taşınmasını teşvik eder (Ighodaro ve Akinloye, 2017).

ROS, reperfüzyon hasarının patogeneğinde oldukça yer alır. İskemik dokuda hasar, lizozomal zarın bozulması ve lizozomal sindirim enzimlerinin salınması ile karakterize edilen reperfüzyon süreci sırasında meydana gelir. Hasar, iskemik dokuya oksijen yeniden etkileştiğinde üretilen süperoksit radikallerinin akışından kaynaklanır. C vitamini lipid peroksidasyonunu hafifletir veya sınırlar ve açık kalp ameliyatı esnasında ve devamında miyokardı iskemi-reperfüzyon hasarından korur. Askorbik asit aynı zamanda postiskemik dokularda hücrel bütünlüğün ve ATP düzeylerinin korunmasında da etkinliğini ortaya koymaktadır (Sharma ve diğerleri, 2018).

Antioksidan savunma sistemleri, hücrelerin oksidatif stres durumlarına ve DNA metabolizma yollarına karşı yaşamsal fonksiyonlarını koruyabilmeleri ve sürdürebilmeleri için gereklidir. Bu sistemler, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi ana antioksidan enzimlerden oluşur. Ayrıca, glutatyon transferazlar (GST'ler), bileşikleri detoksifiye etmeye, suda çözünürlüklerini artırmaya ve idrar yoluyla atılımı basitleştirmeye yardımcı olur (Kalender ve diğerleri, 2015; Doukali ve diğerleri, 2017).

Reaktif oksijen türlerinin üretimini engeller ve bu maddelerin zarar görmesini engeller. Enzimlerin ana rolü. Oksijen metabolize eden hücrelerde süperoksit seviyelerini düşük tutmanın lipid peroksidasyonunu engellediği söylenir. SOD, hücreler oksidatif strese maruz kaldığında baskılanır. Ancak stres uzun sürdüğünde ve ROS üretimi arttığında enzimler tükenir ve konsantrasyonları düşer (Kasapçopur Özel ve Birdan, 2014).

SOD bir süperoksit radikal enzimidir ve süperoksit radikallerinin CAT'de kullanılan H_2O_2 'ye dismutasyonunu katalize eder. Bu nedenle SOD ve CAT, deneysel çalışmalarda oksidatif stres ve toksisiteyi belirlemek için yaygın olarak kullanılan parametreler. (Kasperczyk, 2012).

GPx, hücrelerin sitoplazmasında bulunan bir antioksidan selenoenzimdir. Bu enzimler ve glutatyon (GSH), esas olarak substrat olarak çözünür hidrojen peroksit ve alkil ile işlev görür. peroksidaz azaltır (Bebe ve Panemangalore, 2003; Demir, Uzun, Durak, Kalender, 2011). GPx, oksidatif glutatyon ve GPx, lipitleri hücre içi ortamda peroksidasyondan korur. Onu koruyan ana enzimdir (Süleyman, Gül ve Erhan, 2018).

GST, elektrofilik ve hidrofobik bileşiklerin glutatyona bağlanmasına izin verir. Glutatyonun daha kolay temizlenen ve daha az toksik metabolitlere dönüşümünü katalize eder. GST katalitik olabilir veya katalitik olmayabilir. Birçok görev var. Hücre içi taşıyıcılar ve bağlayıcı özellikler yoluyla detoksifiye eder (Mehana, Meki, Fazili, 2012; Kasapçopur Özel ve Birdane, 2014; Ashok ve diğerleri, 2014).

Malondialdehit, hücre içi oksidatif stres tarafından tetiklenen stabil bir metabolit ve lipid peroksidasyonudur MDA, lipit peroksidasyonunun en olası biyobelirteçlerden biridir (Şener ve diğerleri, 2007). ROS aşırı üretildiğinde, hücre içi yapılarda DNA, protein ve hücreyel antioksidan sistem modifikasyonları ve çoklu doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu (LPO) meydana gelir. LPO'nun son ürünü olması nedeniyle artan malondialdehit (MDA) içeriği LPO'nun önemli bir göstergesidir (Apaydın ve diğerleri, 2016).

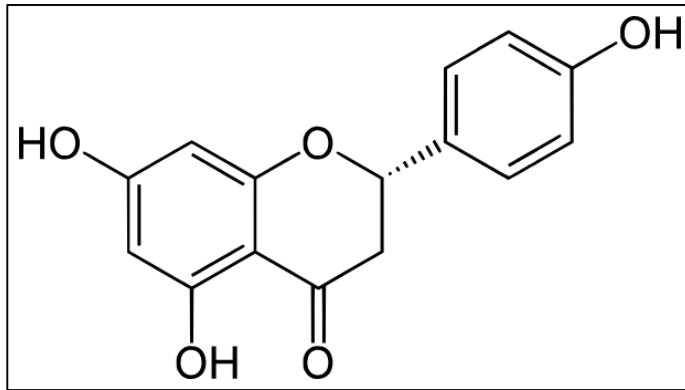
MDA, kimyasal veya fiziksel oksidatif stresin neden olduğu peroksidatif hücre zarı hasarının bir ürünüdür. Yüksek MDA seviyeleri, çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. MDA, lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılır ve MDA, serbest radikalleri ölçmek için dolaylı bir yöntem olarak kullanılır. Lipit peroksidasyonu da reaktiftir. Enzimleri ve diğer hücreleri engelleyen serbest radikalleri ve toksik aldehytleri serbest bırakır. (Erdurmuş ve diğerleri, 2011).

Vitaminler gibi enzimatik olmayan antioksidanlardan diğer önemli bir grup da flavonoidlerdir. Flavonoidlerin güçlü antioksidan ve metal şelasyon aktivitesi, fenolik doğalarından kaynaklanır. Ayrıca antialerjik, antihepatotoksik, antiinflamatuvar,

antikanserojen ve antitrombotik etkiler ortaya koydukları da bilinmektedir (Demirtaş E. ve Demirtaş H., 2023)

Flavonoidler, çiçekli bitkilerdeki sarı, kırmızı ve turuncu tonları gibi bitki bölümlerinin çeşitli renklerinden sorumlu olan bitkisel kaynaklı fitokimyasallar olarak bilinirler. Bu bileşikler, flavonoller, flavonlar, flavanonoller, flavanoller, flavanonlar ve izoflavonlar gibi 4.000'den fazla flavonoid rapor edilmiştir ve insanların beslenmesinde düzenli olarak tüketilmektedir. Meyve ve sebzelerde bulunan flavonoidlerin sağlık bakımından çeşitli faydaları bulunmaktadır. Flavonoidlerin biyosentezi, şikimik asit ve asilpolimalonat metabolik yollarının birlikteliği yoluyla gerçekleşir (Kiran, Rohini ve Bhagyasree, 2017).

Flavonoidler, ortak bir benzo-gpiron yapısı ile karakterize edilen, geniş olarak dağılım gösteren polifenolik bir bileşik grubudur. 4.000'den fazla çeşit flavonoid tanımlanmış olup bunlar flavonoller, flavonlar, flavanonlar, izoflavonlar, kateşinler ve antosiyanidinler olarak gruplandırılmıştır. Meyve ve sebzelerde doğal olarak, esasen flavonoid glikozitler halinde bulunurlar ve bu nedenle insan diyetinin önemli bileşenleridirler (Felgines, Texier, Morand, Manach, Scalbert, Régerat ve Rémésy, 2000) Hesperidin ve naringin gibi flavanonlar diğer flavonoid bileşiklere nispeten daha sınırlı bir dağılıma sahiptir ve turunçgillere özgüdür. Doğal olarak oluşan turunçgil flavonoidleri biyolojik aktivite açısından araştırılmış ve antikarsinojenik, antiinflamatuvar ve antitümör gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri kaydedilmiştir. Naringin (49,5,7-trihidroksiflavanon-7-rhamnoglukozit veya naringenin-7-rhamnoglukozit), greyfurtta (*Citrus paradisi*) (kuru ağırlığın %10'una kadar) baskın olan flavanondur ve greyfurt meyvesinin suyunun acılığından sorumludur (Felgines ve diğerleri, 2000; Karim, Jia, Zheng, Cui ve Chen 2018).



Şekil 1.2. Naringenin kimyasal yapısı (Wikipedia, 2009)

Naringenin (2,3-dihidro-5,7-dihidroksi-2-(4-hidroksifenil)-4H-1-benzopiran-4-on), limon, portakal, bergamot, klementin ve domates gibi turunçgillerde bolca bulunan acı ve renksiz (Karim ve diğeri, 2018; Tutunchi, Naeini, Ostadrahimi ve Hosseinzadeh-Attar, 2020).

Çeşitli araştırmalarda naringenin, lipid peroksidasyonunu dikkate değer seviyede azalttığı ve karaciğerdeki antioksidan savunma seviyelerini yenilediği rapor edilmiştir. Naringenin takviyesi aynı zamanda serum albümini ve toplam protein konsantrasyonlarını da tekrar kazandırmış ve farelerde dimetilnitrozamin kaynaklı hepatotoksistide malondialdehitin hepatik konsantrasyonunu düşürmüştür (Demirtaş E. ve Demirtaş H., 2023).

Naringenin bileşiği insan sağlığı açısından oldukça biyolojik etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalarda lipit peroksidasyon ürünlerini ve protein karbonilasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Antioksidan enzimleri yükselttiği, reaktif oksijen türlerini indirgediği çalışmalarda göstermiştir (Demirtaş E. ve Demirtaş H., 2023).

Bu tez çalışmasında, organofosfatlı bir insektisit olan fenamifosun, erkek Wistar albino sıçanlarının akciğer dokusu üzerindeki toksik etkisi ve antioksidan özellikleri bulunan naringenin koruyucu etkisi araştırılmıştır. Akciğer dokusundaki antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx, GST) ve lipid peroksidasyonun son ürünü ve önemli bir belirleyicisi olan MDA düzeylerindeki değişiklikler ve akciğer dokusundaki histopatolojik değişiklikler kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

2. MATERYAL METOT

2.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmadaki hayvan deneyleri için Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (G.U. ET-22.011). Deneylerde Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi tarafından sağlanan, ortalama 250-300 g ağırlığında 24 adet erkek Wistar sıçan (her grupta 6 adet olacak şekilde) kullanılmıştır. Hayvanlar oda sıcaklığında, 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık fotoperiyodunda, %40 bağıl nem koşullarında standart laboratuvar diyeti ve su ile beslenmiştir.



Resim 2.1. Deneyde kullanılan sıçanların bulunduğu kafesler

2.2. Kimyasal Maddeler

Çalışmada kullanılan kimyasallar olan fenamifos ve naringenin, sigma-aldrich firması tarafından sağlanmıştır.

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Bu araştırmada toplamda 24 adet sıçan kullanılmış ve her grupta 6 sıçan vardır. Uygulamalar sabah saat 09.00–11.00 arası, beslenmiş sıçanlara yapılmıştır. Sıçanlara yapılan uygulamanın ilk günü deneyin 0. günü olarak kabul edilmiştir. Deney 4 hafta (28 gün)

sürmüştür ve her gruba uygulanan maddeler sıçanlara günde bir defa oral (gavaj) yolla verilmiştir.

Çizelge 2.1. Deney grupları ve kimyasalların uygulama planı

Grup No	Gruplar	Hayvan Sayısı	Uygulanacak Madde Miktarı	Uygulama Süresi
1	Kontrol Grubu	6	1 ml/kg vücut ağırlığı (v.a) distile su	28 gün
2	Fenamifos uygulama grubu	6	0,76 mg/kg v.a. (1/25 LD ₅₀) fenamifos (distile su (1 ml/kg v.a.) içinde çözünmüş)	28 gün
3	Naringenin uygulama grubu	6	50 mg/kg v.a. naringenin (distile su (1 ml/kg v.a.) içinde çözünmüş)	28 gün
4	Fenamifos + naringenin uygulama grubu	6	0,76 mg/kg v.a. (1/25 LD ₅₀) fenamifos + 50 mg/kg v.a naringenin (distile su (1 ml/kg v.a.) içinde çözünmüş)	28 gün



Resim 2.2. Sıçanlara oral gavaj yoluyla uygulama yapılması

2.3.1. Kontrol grubu

Kontrol grubundaki sıçanlara 1 ml/kg vücut ağırlığı (v.a.) distile su gavaj yoluyla uygulanmıştır.

2.3.2. Fenamifos grubu

Fenamifos grubunda yer alan sıçanlara her gün 0,76 mg/kg v.a. (1/25 LD₅₀) fenamifos distile su (1 ml/kg v.a.) içinde çözülerek oral gavaj yoluyla uygulanmıştır.

2.3.3. Naringenin grubu

Naringenin grubunda yer alan sıçanlara her gün 50 mg/kg v.a. distile su (1 ml/kg v.a.) içinde çözülerek oral gavaj yoluyla uygulanmıştır.

2.3.4. Fenamifos + Naringenin grubu

Bu grupta bulunan sıçanlara günlük 0,76 mg/kg v.a. fenamifos ve 50 mg/kg v.a. naringenin birlikte distile su (1 ml/kg v.a.) içinde çözülerek oral gavaj yoluyla uygulanmıştır.

2.4. Dokuların Elde Edilmesi

Tüm gruplardaki sıçanlar 28 günün bitiminde, ketamin (45 mg/kg) + ksilazin (5 mg/kg) anestezi madde karışımı ile intramuskular şekilde anestezi etkisi altına alındıktan sonra disekte edilmiştir. Daha sonra, disekte edilen sıçanlardan alınan akciğer dokuları öncelikle tamponda yıkanmış, sonrasında nötral formalin içerisinde alınarak ışık mikroskopunda incelenmek üzere hazırlanmıştır. MDA seviyesinin ve antioksidan enzimleri olan SOD, CAT, GST ve GPx enzim aktivitelerinin de değerlendirilebilmesi için akciğer dokusundan örnekler temin edilmiştir. Biyokimyasal analiz için alınan bu örnekler, sıvı azot içerisinde dondurulduktan sonra -80°C’de saklanmıştır.

Bu çalışmada MDA seviyeleri ile antioksidan enzim aktivitelerini (SOD, CAT, GPx ve GST) incelemek için elde edilmiş olan akciğer dokuları homojenizatör (Heidolph Silent Crusher M) cihazı kullanılarak, 7.4 pH değerine sahip homejenizasyon tamponunda homojenize edilmiştir. MDA seviyeleri ve antioksidan enzimlerin aktiviteleri, spektrofotometre cihazı (Shimadzu UV-1700) kullanılarak ölçülmüştür. Protein seviyeleri ise 4 °C sıcaklıkta, Lowry ve arkadaşları (1951) tarafından belirlenen yöntem izlenerek (Lowry, Rosebrough, Farr ve Randall, 1951) tespit edilmiştir.

2.5. Malondialdehit (MDA) Seviyelerinin Belirlenmesi

Dokulardaki MDA düzeylerinin tespiti, Ohkawa, Ohishi ve Yagi (1979) tarafından belirlenen teknik kullanılarak yapılmıştır. Bu teknik esasında tiyobarbitürik asitin (TBA) reaksiyona girerek renk değişimi ortaya koyduğu, lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA miktarı tespit edilir. Spektrofotometre cihazında 532 nm dalga boyunda ölçüm yapılmış ve çıkan sonuçların ifadesi nmol/mg protein şeklinde yapılmıştır.

2.6. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi

2.6.1. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin belirlenmesi

Total SOD enzim aktivitesi tespit edilirken Marklund ve Marklund (1974) metodu kullanılmıştır. Pyrogallol'un 3 dakika süreyle alkali ortamda otooksidasyonu ile yükselen absorbans ölçülmüştür. Toplam SOD aktivitesi homojenattaki 1 mg protein başına toplam SOD aktivitesi U/mg protein olarak belirtilmiştir.

2.6.2. Katalaz (CAT) Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi

Katalaz enziminin aktivite ölçümü yapılırken Aebi (1984) tarafından belirtilen metot kullanılmıştır. Öncelikle elde edilen süpernatanta peroksizomlardaki katalazı açığa çıkarmak adına Triton X-100 ilave edilmiş ve üzerine hidrojen peroksit eklenerek enzimatik reaksiyon başlatılmıştır. Üç dakika süresince 240 nm'de H_2O_2 'in parçalandığını ifade eden, azalan absorbans belirlenmiştir. Belirlenen katalaz enzim aktivitesi nmol/mg protein birimiyle ifade edilmiştir.

2.6.3. Glutasyon peroksidaz (GPx) enzim aktivitesinin belirlenmesi

GPx enzim aktivitesinin ölçümünde Paglia ve Valentine (1987) tarafından belirlenmiş olan metoddan faydalanılmıştır. Okside glutasyon (GSSG) ve nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfatı (NADPH) substrat olarak kullanan glutasyon redüktazın 340 nm'de NADPH'ı okside etmesi sonucunda meydana gelen absorbansın ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Enzimin spesifik aktivitesi nmol/mg protein olarak ortaya konmuştur.

2.6.4. Glutasyon S Transferaz (GST) Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi

GST enzim aktivitesinin ölçülmesinde Habig, Pabst ve Jakoby (1974) tarafından geliştirilen teknik kullanılmıştır. Bu yöntemde göre 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) GST'nin bütün izozimleri için substrat olarak kullanılmıştır. CDNB GST enzimi tarafından, indirgenmiş glutasyon (GSH) ile konjuge edilerek GSH'ın oksidasyonuna bağlı olarak 340 nm'de absorbans ölçülmüştür. Hesaplamalar yapıldıktan sonra spesifik enzim aktivitesi nmol/mg protein olarak gösterilmiştir.

2.7. Işık Mikroskobu İncelemeleri

Dokuların histopatolojik incelemeleri için sıçanların disekte edilmesiyle alınan akciğer dokuları %10'luk nötral formalin içerisinde tespit edilmiştir. Daha sonra dokular yükselen alkol serilerinden geçirilip dehidre edilerek parafin blok haline getirilmiştir. Parafin bloklardan 5-7 µ kalınlığında kesitler alınıp hemotoksilen-eozin boyası ile boyanarak entellan ile daimî preparat haline getirilmiştir. Kesit alınıp boyanan preparatlar Olympus BX-51 ışık mikroskobu ile incelenerek Olympus-E-330 kamera ile fotoğraflanmıştır.

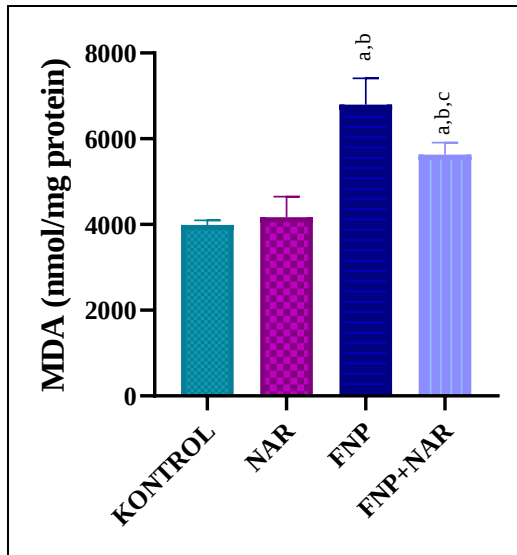
2.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Bu araştırmadaki gruplar, IBM SPSS Statistics 23 programıyla incelenmiştir. Tukey ve Anova testleriyle yapılan değerlendirmelerde ortalama, $\pm$ standart hata ortalaması ($P < 0.05$) olarak alınmıştır.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Değerlendirilmesi

MDA düzeyi incelendiğinde, kontrol ve naringenin uygulanan grupların akciğer dokularında istatistiksel düzeyde anlamlı bir fark meydana gelmemiştir. Kontrol grubu ve naringenin uygulanan grup ile fenamifos ve fenamifos+naringenin uygulanan gruplar karşılaştırıldığında ise, akciğer dokularındaki MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Fenamifos uygulanan grup ile fenamifos + naringenin uygulanan grup karşılaştırıldığında MDA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma kaydedilmiştir ($P<0.05$) (Şekil 3.1).

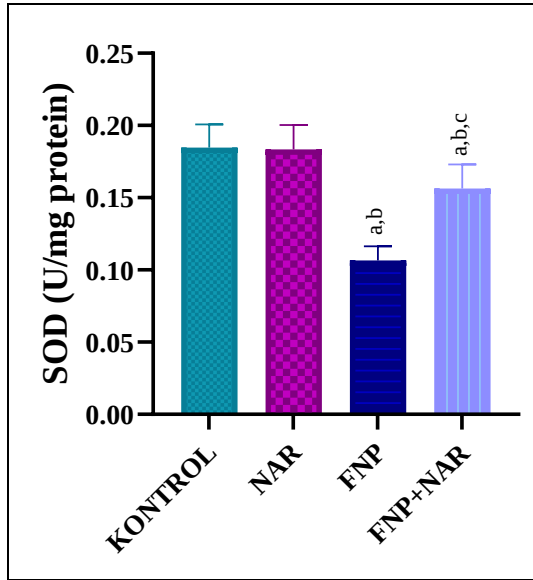


Şekil 3.1. Kontrol, naringenin (NAR), fenamifos (FNP) ve fenamifos+naringenin (FNP+NAR) uygulanan grupların akciğer dokularındaki MDA düzeyleri. Sütunlar üzerinde bulunan harfler, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunduğunu ifade etmektedir. ^a kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark, ^b NAR ile diğer gruplar arasında anlamlı fark, ^c FNP ile diğer grup arasında anlamlı bir fark olduğunu gösterir.

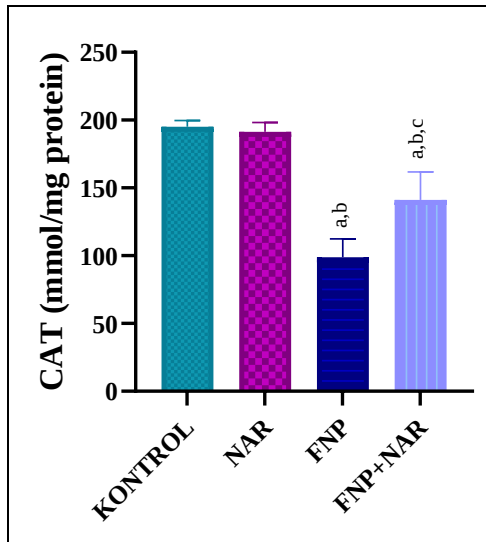
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktiviteleri yönünden, kontrol ve naringenin uygulanan grupların akciğer dokularında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Kontrol grubu ile fenamifos ve fenamifos+naringenin uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, akciğer dokularındaki SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı

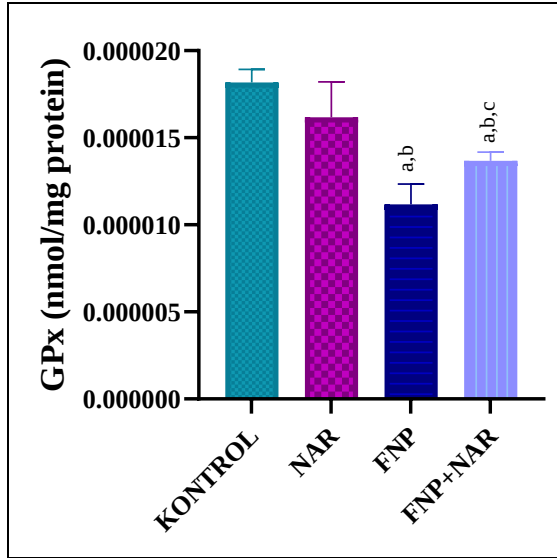
bir azalma meydana gelmiştir. Fenamifos muamele edilen grup ile fenamifos+naringenin uygulanmış grup karşılaştırıldığında SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($P<0.05$) (Şekil 3.2-3.5).



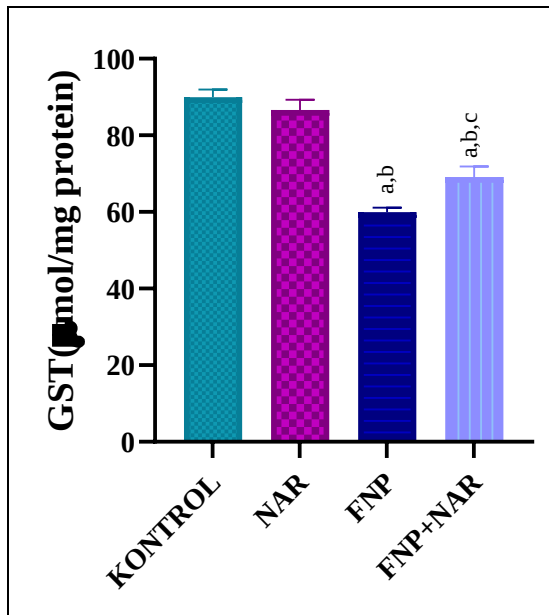
Şekil 3.2. Kontrol, naringenin (NAR), fenamifos (FNP) ve fenamifos+naringenin (FNP+NAR) uygulanan grupların akciğer dokularındaki SOD enzim düzeyleri. Sütunlar üzerindeki harfler, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunduğunu ifade etmektedir. ^a kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark, ^b NAR ile diğer gruplar arasında anlamlı fark olduğunu belirtir.



Şekil 3.3. Kontrol, naringenin (NAR), fenamifos (FNP) ve fenamifos+naringenin (FNP+NAR) uygulanan grupların akciğer dokularındaki CAT enzim düzeyleri. Sütunlar üzerindeki harfler; ^a kontrol grubu ile diğer gruplar arasında, ^b NAR ile diğer gruplar arasında, ^c FNP ile diğer grup arasında anlamlı fark olduğunu belirtir.



Şekil 3.4. Kontrol, naringenin (NAR), fenamifos (FNP) ve fenamifos+naringenin (FNP+NAR) uygulanan grupların akciğer dokularındaki GPx enzim düzeyleri. Sütunlar üzerindeki harfler; ^a kontrol grubu ile diğer gruplar, ^b NAR ile diğer gruplar, ^c FNP ile diğer grup arasında anlamlı fark olduğunu belirtir.

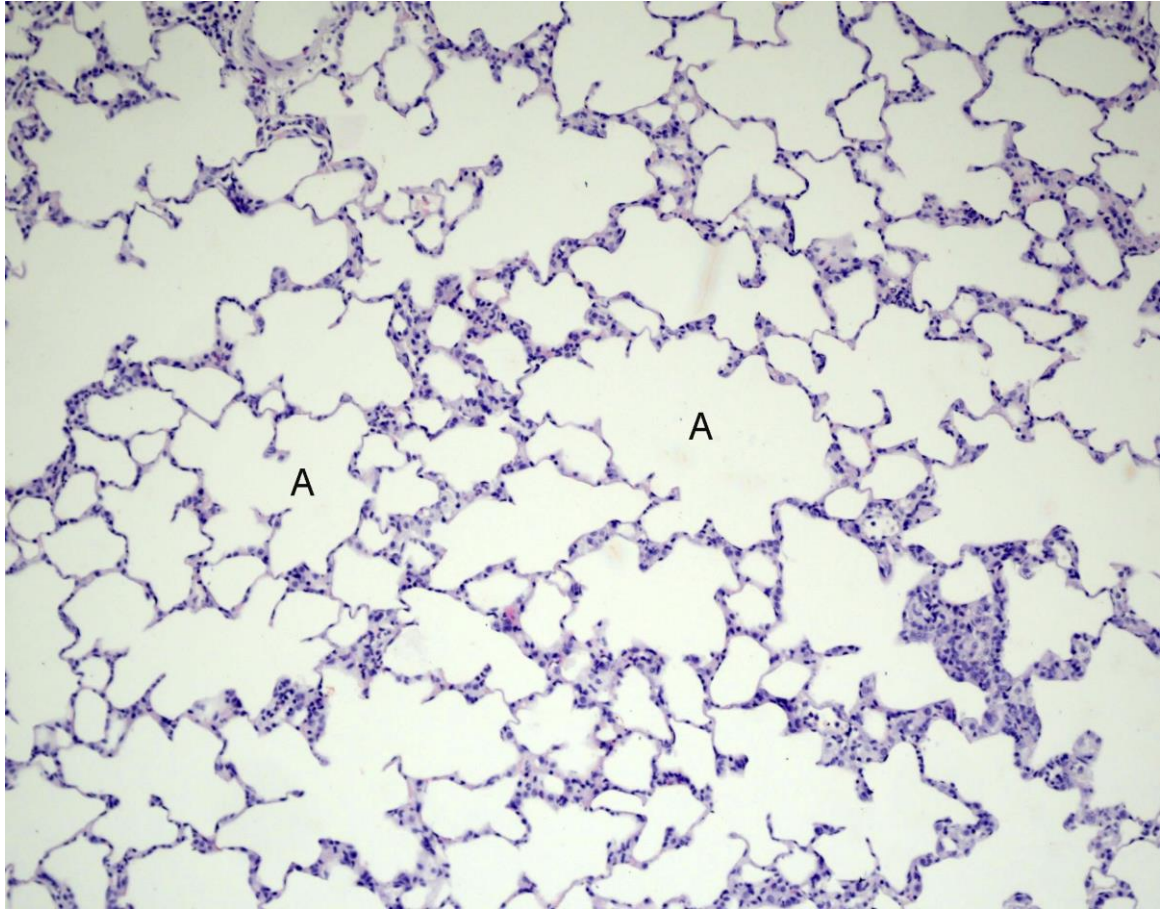


Şekil 3.5. Kontrol, naringenin (NAR), fenamifos (FNP) ve fenamifos+naringenin (FNP+NAR) uygulanan grupların akciğer dokularındaki GST enzim düzeyleri. Sütunlar üzerindeki harfler, gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu ifade etmektedir.

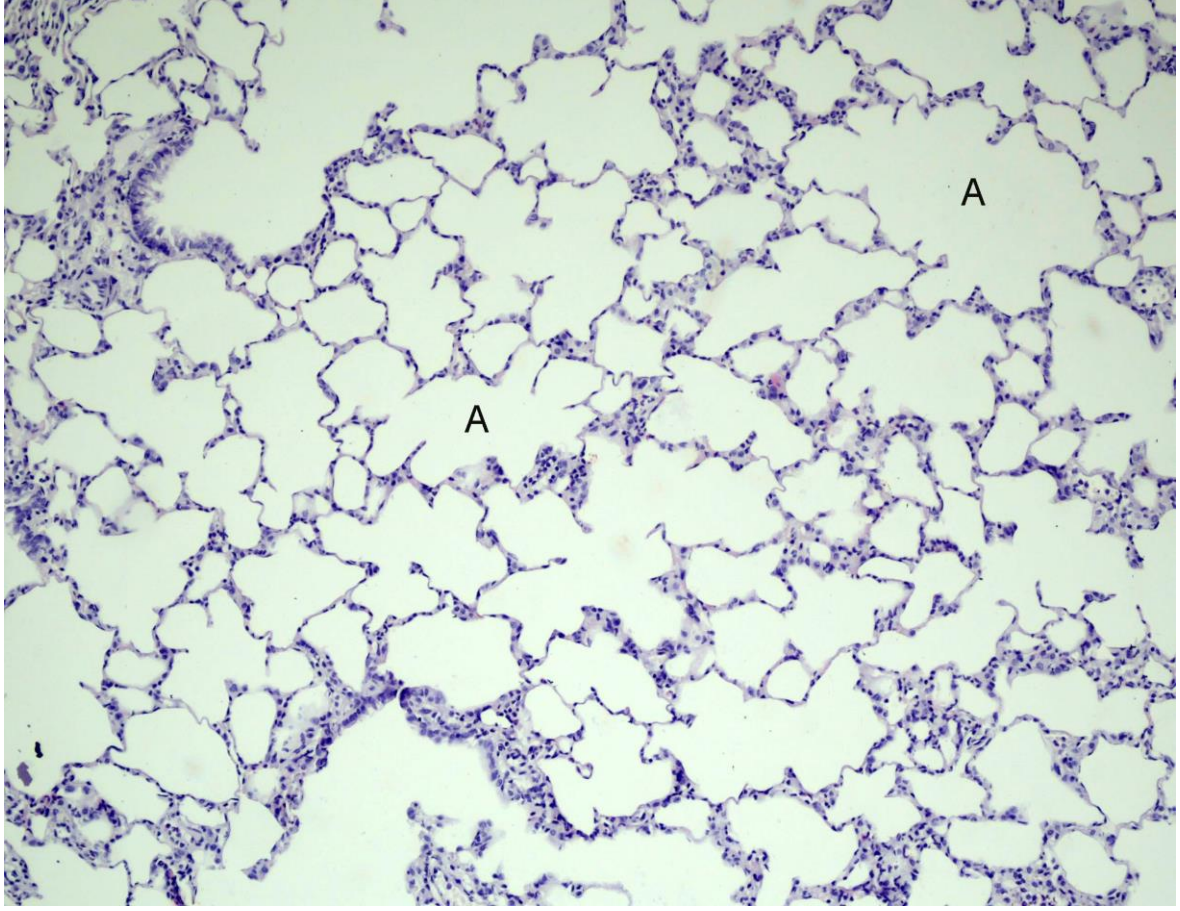
3.3. Histopatolojik Değerlendirme

Işık mikroskobu kullanılarak yapılan histolojik incelemelerde kontrol grubu ve naringenin uygulanan gruplardaki sıçanların akciğer dokularında patolojik bir bulgu gözlenmemiştir.

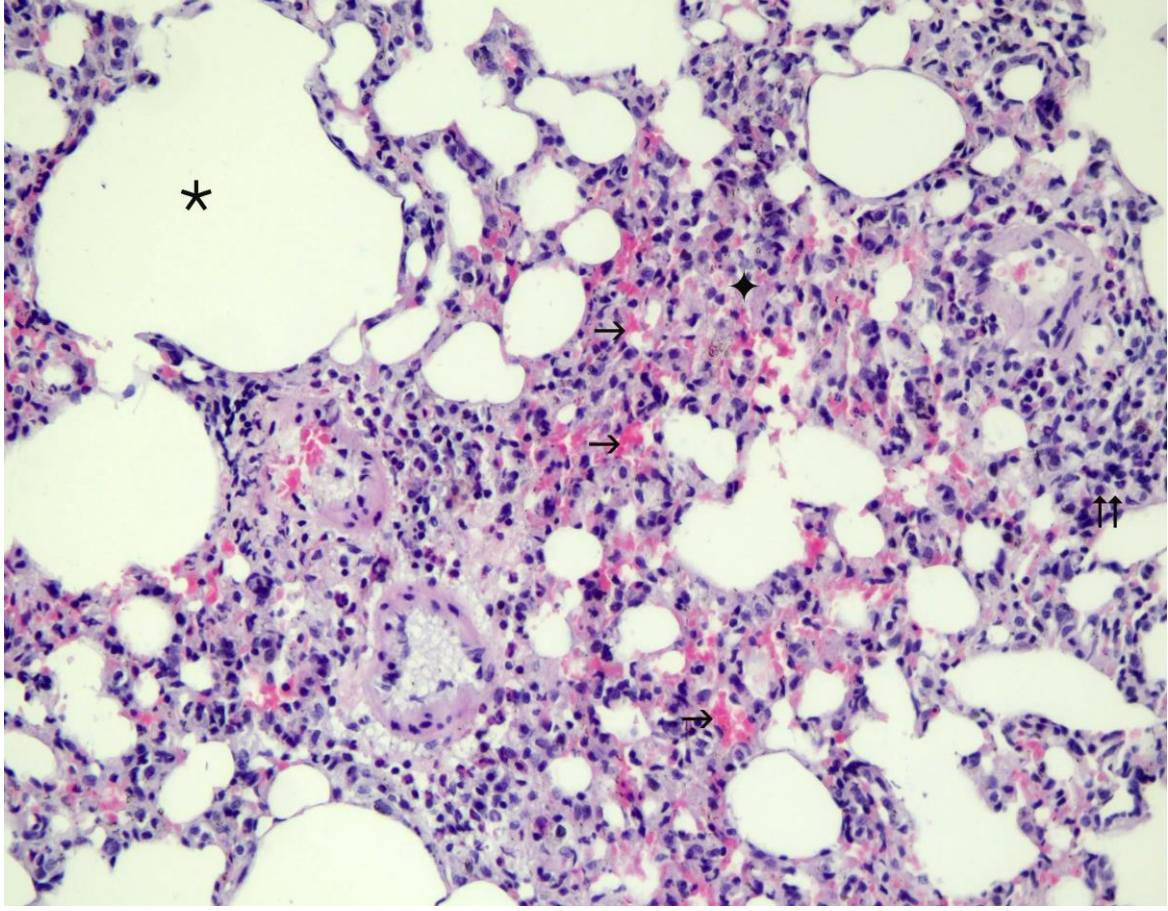
Kontrol grubu ve naringenin grubunda normal akciğer histolojik yapıları izlenmiştir. Fenamifos uygulanan ratların akciğer dokusunda amfizematöz değişiklikler, mononükleer hücre infiltrasyonu, alveolar septada kalınlaşma, hemoraji ve alveolar dejenerasyonlar tespit edilmiştir. Fenamifos ve naringenin birlikte uygulandığı ratların akciğer dokularında daha az alveolar septada kalınlaşma ve hemoraji gözlenmiştir (Resim 3.1-3.8)



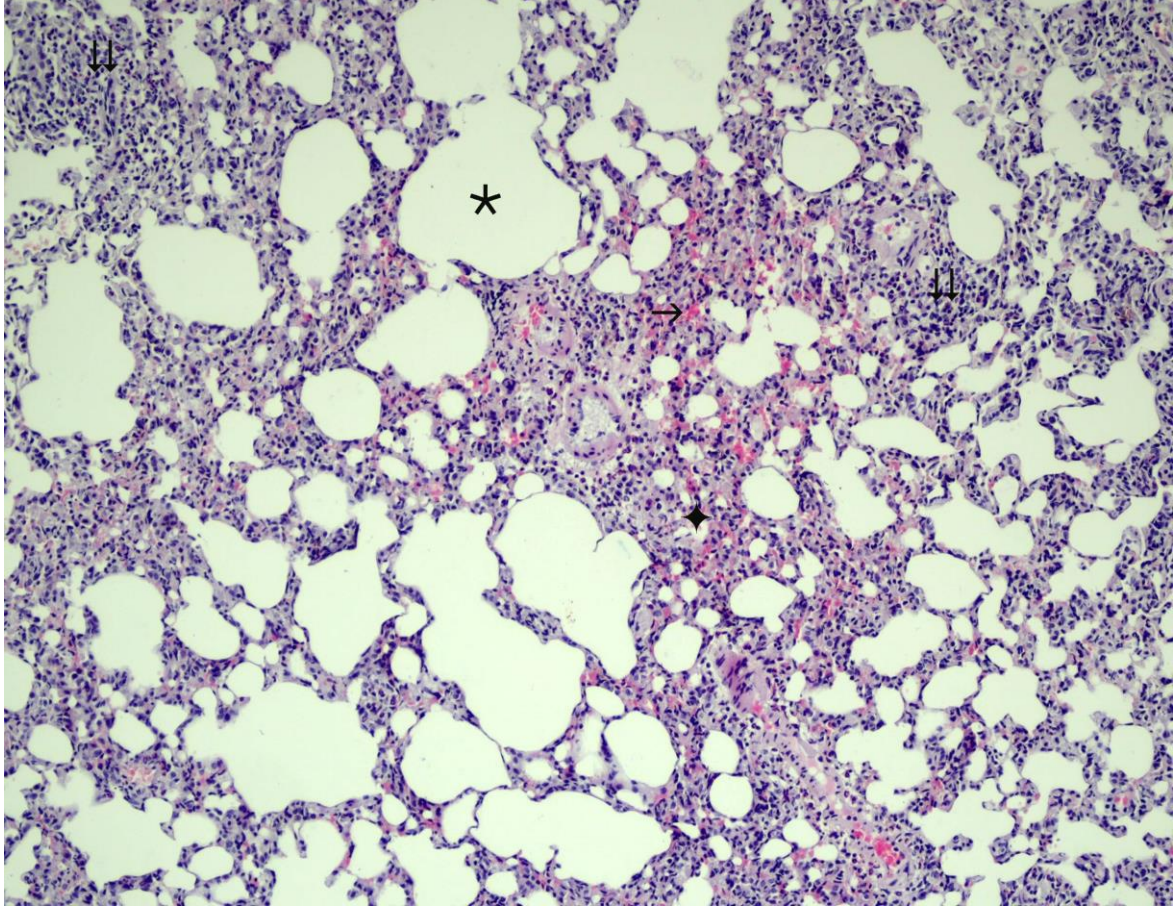
Resim 3.1. Kontrol grubu sıçanların akciğer dokusunun histolojik yapısı, Normal alveol yapısı (A), H&E. X100



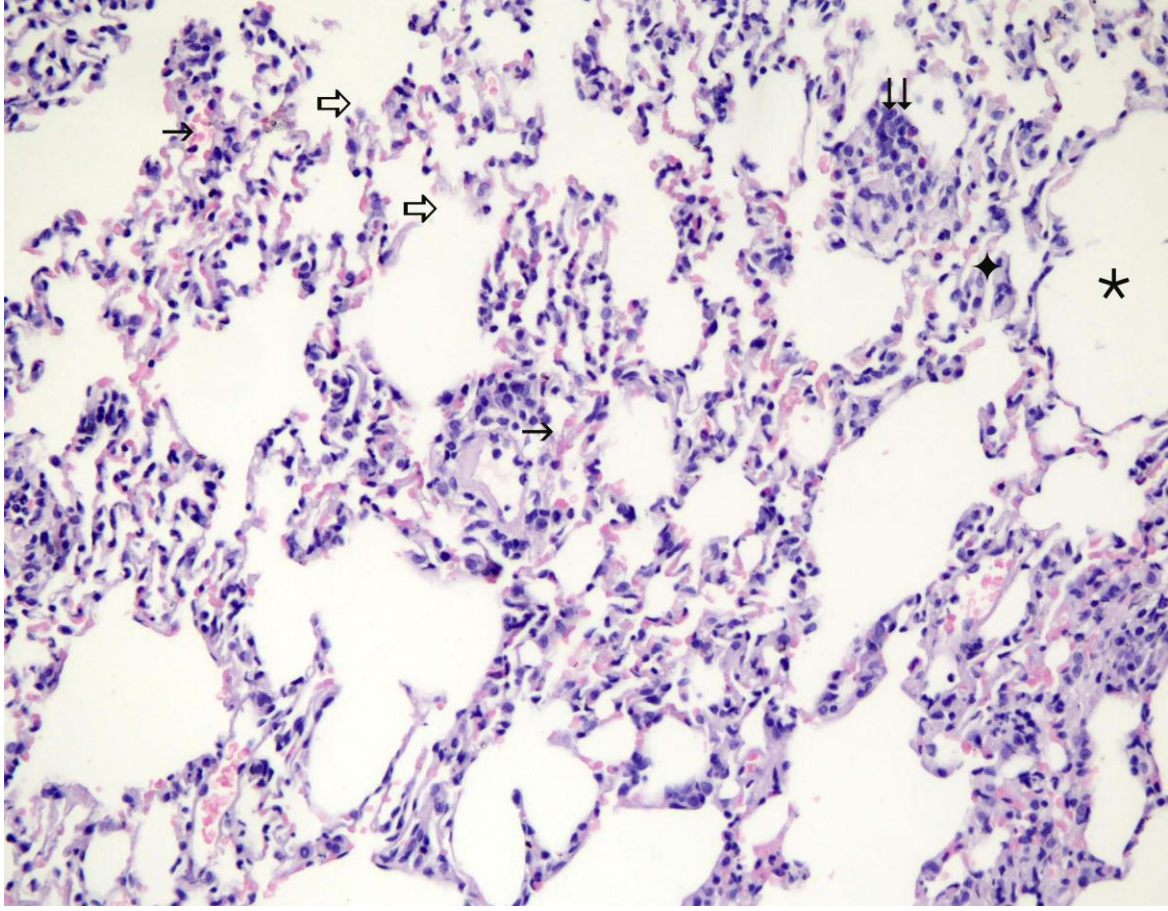
Resim 3.2. Naringenin grubu sıçanların akciğer dokusunun histolojik yapısı, Normal alveol (A), H&E. X100



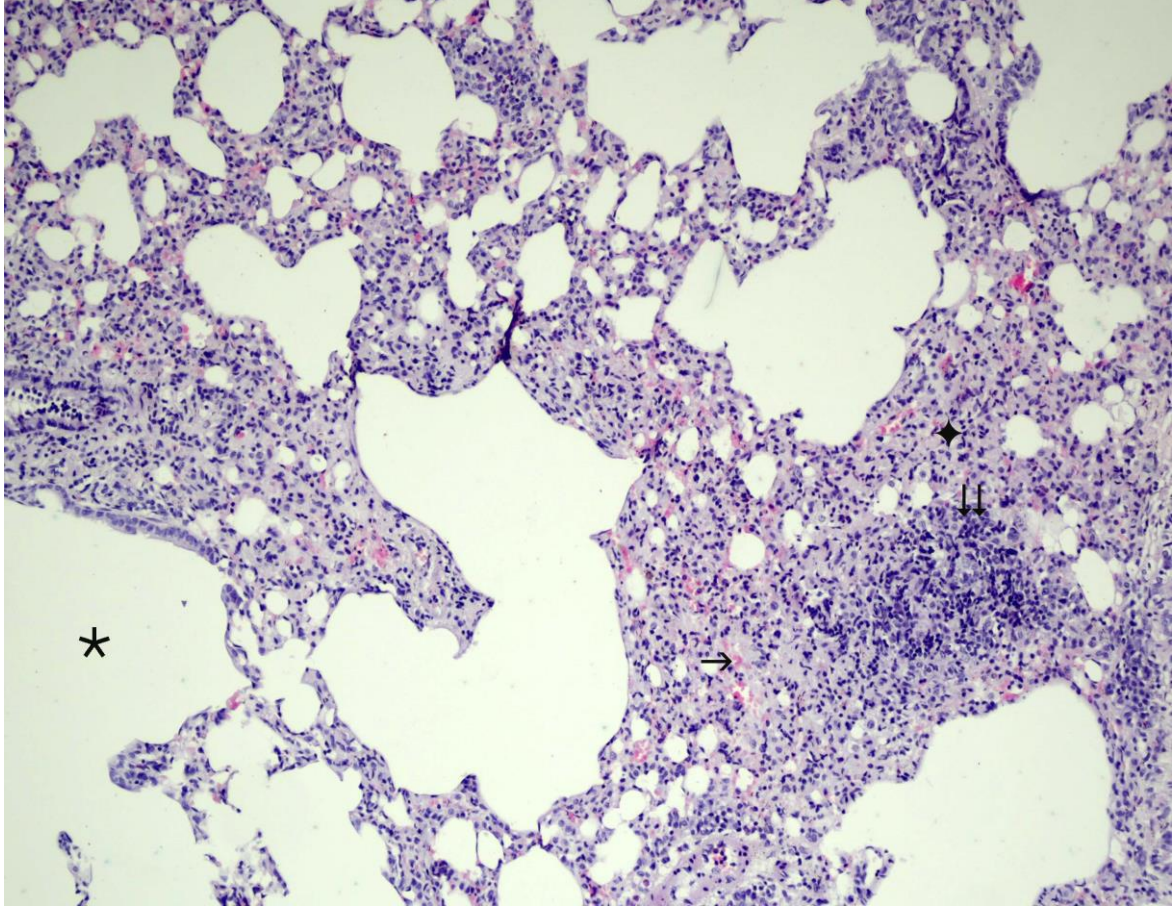
Resim 3.3. Fenamifos grubu sıçanların akciğer dokusunun histolojik yapısı, Amfizematöz değişiklikler (*), mononükleer hücre infiltrasyonu (⇑), hemoraji (→), alveoler septada kalınlaşmış ve artmış bağ dokusu (◆) H&E. X200



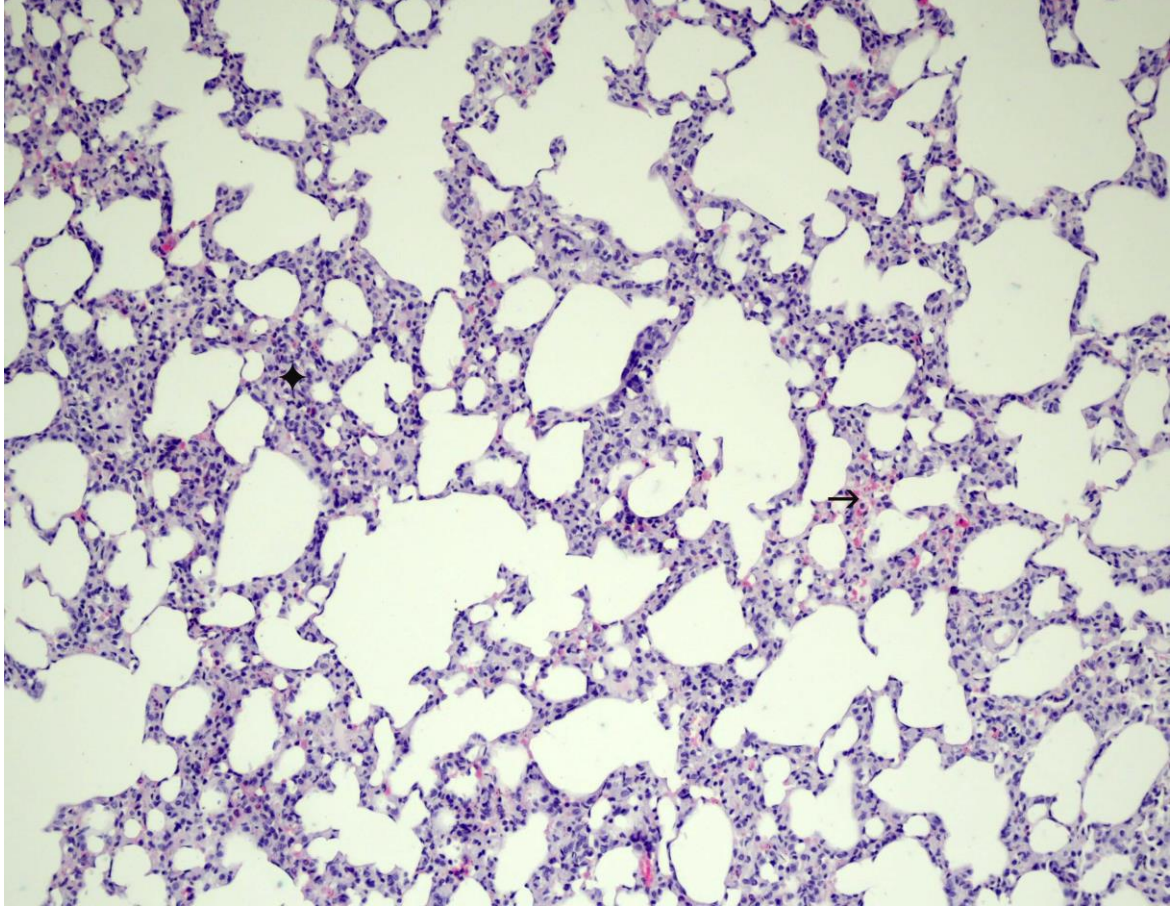
Resim 3.4. Fenamifos grubu sıçanların akciğer dokusunun histolojik yapısı, Amfizematöz değişiklikler (*), mononükleer hücre infiltrasyonu (⇓), hemoraji (→), alveoler septada kalınlaşmış ve artmış bağ dokusu (**) H&E. X100



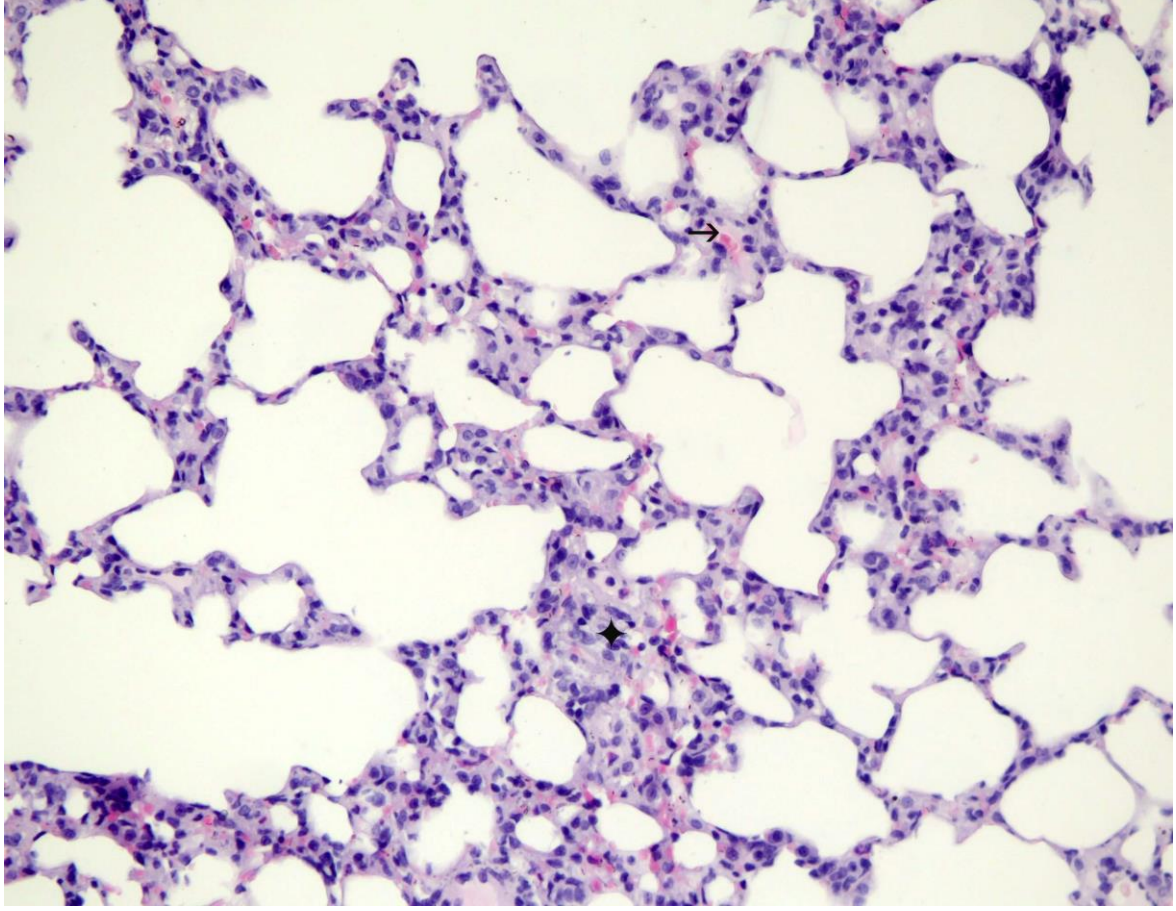
Resim 3.5. Fenamifos grubu sıçanların akciğer dokusunun histolojik yapısı, Amfizematöz değişiklikler (★), mononükleer hücre infiltrasyonu (↑↑), hemoraji (→), alveoler septada kalınlaşmış ve artmış bağ dokusu (◆), alveolar dejenerasyon (⇨). H&E. X200



Resim 3.6. Fenamifos grubu sıçanların akciğer dokusunun histolojik yapısı, Amfizematöz değişiklikler (★), mononükleer hücre infiltrasyonu (↑↑), hemoraji (→), alveoler septada kalınlaşmış ve artmış bağ dokusu (◆) H&E. X100



Resim 3.7. Fenamifos ve Naringenin grubu sıçanların akciğer dokusunun histolojik yapısı, hemoraji (→), alveoler septada kalınlaşmış ve artmış bağ dokusu (◆) H&E. X100



Resim 3.8. Fenamifos ve Naringenin grubu sıçanların akciğer dokusunun histolojik yapısı, hemoraji (→), alveoler septada kalınlaşmış ve artmış bağ dokusu (◆) H&E. X200

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pestisitler, tarım alanlarında ürünlerin verimliliğini arttırmaktadır ancak bunun yanında insan ve hayvan sağlığı ve çevreye açısından pek çok zararlı etkiye yol açmaktadır (Mahmood, ve diğerleri. 2016).

Türkiye’de pestisit kullanımı çok fazla olmakla birlikte bunun en çok oranı insektisitlere aittir (Tiryaki ve diğerleri, 2010). İnsektisitler direk ve indirek olarak pek çok canlıya zarar vermektedir (Jawale, ve diğerleri. 2017; Shahzad, ve diğerleri. Achakzai, ve diğerleri. 2019).

İnsanlarda pestisit toksisitesi, ciltte ve gözlerde basit tahrişten, sinir sistemini etkilemek, hormonları taklit ederek üreme sorunlarına neden olmak ve ayrıca kansere sebep olmak gibi daha ciddi etkilere kadar çeşitli olumsuz sağlık etkilerine neden olabilir. 2007 yılında yapılan bir araştırma, lenfoma ve lösemi üzerine yapılan çoğu çalışmanın pestisit maruziyeti ile pozitif ilişkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Organofosfatlı insektisitlere maruz kalma ile nörodavranışsal değişiklikler arasındaki ilişkilere dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. Pestisitlere maruz kalmanın nörolojik, doğum kusurları ve fetal ölüm gibi diğer olumsuz sonuçlarına ilişkin de sınırlı bulgu bulunmaktadır (Jawale, ve diğerleri. 2017).

Çeşitli deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalarda organofosforlu pestisitlerin başta böbrek ve karaciğer olmak üzere diğer organ sistemlerinde de bazı dejeneratif değişikliklere ve olumsuz etkilere sebep olabileceği kaydedilmiştir (Apaydın, Kalender, S., Baş, ve Kalender, Y., 2023).

Pestisit zehirlenmelerinde organofosfatlı pestisitler ilk sırada bulunmaktadır (Demirdöğen, 2010). Organofosfatlar oldukça lipofiliktir ve deri, akciğerler ve bağırsaklar tarafından kolayca emilerek bütün vücuda dağılırlar. Organofosfatlar asetilkolinesteraz inhibisyonu ile nörosinaptik kavşakta asetilkolinin yıkımını azaltarak işlev gösterir. Böylelikle nörosinaptik kavşaktaki elektriksel uyarım sürekli olarak devam eder. Bu ilk aşırı stimülasyonun ardından santral sinir sistemi, otonomik ganglion, parasempatik ve bazı simpatik sinir sonlanmalarında ve somatik sinirlerde kolinerjik sinaptik iletim felç olur (Acıpayam ve Koçak, 2018; Büyükben, 2008).

Organofosfat zehirlenmelerinde klinik belirti ve bulgular asetilkolinin sinir-kas kavşaklarında birikiminin dışı vurumudur (Acıpayam ve Koçak, 2018). Türkiye’de pestisit kaynaklı zehirlenmelerin yaklaşık %21’i, Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) ise %33’ü organofosfatlı pestisitler sebebiyledir. Bu veriler ele alındığında, organofosfatlı pestisitlerin çevreye yayılmasının önlenmesi ve etkin bir biçimde kontrolünün ve bozunumunun sağlanması gerektiği açıktır (Şahin ve Karpuzcu, 2019).

Fenamifos, (etil 4-metiltiyo m-tolil izopropilfosforamidat, FNP), renksiz, kristal veya tabaklanmış mumsu şeklinde katı görünümlü, insektisit ve özellikle nematisit olarak kullanılan, Dünya Sağlık Örgütü tarafından son derece toksik bir kimyasal sınıfı olarak tanınan organofosfor sınıfına dahildir. Fenamifos, bitki büyümesinin ekim öncesi, ekim, hasat öncesi ve hasat sonrası süreçlerinin büyük bir kısmında çok çeşitli şekillerde kullanılır. Muz, ananas, çim, turunçgiller, tütün ve diğer sebze ve tahıl türü bitkiler üzerinde kullanımı yaygındır. Yeraltı sularında, nehirlerde, karada ve havada varlığına rastlanılabilir (Nasraoui, Jaoued-Grayaa, Vanoye, Chevalier ve Hbaieb, 2022; Roselló-Márquez, Fernández-Domene, Sánchez-Tovar ve Garcia-Anton, 2020; Qader ve diğerleri, 2021). Fenamifosun asetilkolinesteraz enzim aktivitesinin engelleyici etkisi, insanlar da dahil olmak üzere birçok türün sinir sisteminde asetilkolinin hidrolizini engeller. İnsanların fenamifosla kirlenmiş yiyecek veya içme suyuna maruz kalması, akut ve kronik toksisiteye yol açmaktadır. Suda ve karada yaşayan organizmalarda ve özellikle balık ve kuş türlerinde zararlı etkileri gözlenmiştir. Bu nedenle gıdalardaki, yüzey ve yeraltı sularındaki konsantrasyonunun kontrol altında tutulması gerekmektedir (Nasraoui ve diğerleri, 2022).

Bazı çalışmalar organofosfatların toksik etkisinin, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna yol açarak lipidlerin oksidatif tahribatına (lipid peroksidasyonuna (LPO)) neden olarak son ürün olarak malondialdehit (MDA) açığa çıkararak yıkıcı etki gösterebildiğini ortaya koymuştur (Acıpayam ve Koçak, 2018; Büyükben, 2008; Mishra, Badade, Rastogi ve Singh, 2013).

Serbest radikaller hücrelerde reaktif oksijen türlerinden (ROS) veya reaktif nitrojen türlerinden (RNS) oluşur (Kurtde ve diğerleri, 2017). Aerobik canlılar yaşadıkları süreçte moleküler oksijenden kaynaklanan reaktif oksijen türlerine maruz kalırlar (Alper, 2013). Serbest radikal oluşumundaki artışa ve antioksidan savunma sistemindeki eksikliğe bağlı olarak organizmada oksidatif stres meydana gelir (Büyüksu ve Yiğitbaşı, 2015).

Hasarlara karşı birincil savunma, serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerini temizlediği bilinen enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından sağlanır. Antioksidan enzimler olan SOD, CAT ve GPX'in, pestisitlerden ciddi ölçüde etkilendiği bilinmektedir. Glutatyon (GSH), C vitamini, E Vitamini (esas olarak α - tokoferol) ve β karoten ikinci savunma hattına ait antioksidanlardır (Mishra ve diğerleri, 2013).

Flavonoidler bitkilerde ikincil metabolitler olarak üretilen, antioksidatif, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkiler gibi pek çok koruyucu biyolojik aktivite gösteren bileşiklerdir (Uzunhisarcıklı, Apaydın, Baş ve Kalender, 2023). SOD, GST, CAT ve GPx dahil enzimatik antioksidan ajanlar, reaktif oksijen türlerini etkili şekilde detoksifiye ederek hücrelerde oksidatif stres oluşumunu engeller. Antioksidan enzimlerden SOD, oksidatif stres esnasında yan ürün olarak ortaya çıkan süperoksit iyonlarını H_2O_2 'ye dönüştürürken, CAT, OH oluşumunun önüne geçerek H_2O_2 'nin H_2O ve O_2 'ye dönüşümünde işlev gösterir (Uzunhisarcıklı, Apaydın, Baş ve Kalender, 2023).

Antioksidanlar serbest radikal oluşumunu önleyerek doku hasarını önleyerek ya da azaltarak serbest radikallerin neden olduğu inflamatuvar, kardiyovasküler, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser patafizyolojisinin önüne geçebilir. SOD, CAT ve GPx enzim aktiviteleri hücrede temel savunma mekanizmasını oluşturur ve oksidatif hasarın yol açtığı hastalıklara karşı önemli rol oynar (Aslankoç ve diğerleri, 2019).

Bu çalışmanın sonuçları göz önüne alındığında, naringenin, fenamifos ile indüklenen histopatolojik ve oksidatif akciğer hasarına karşı anti-oksidatif etkiler yoluyla koruyucu özellik gösterdiğini varsayabiliriz. Naringenin serbest radikal süpürücü ve antioksidan özellikleri yoluyla, fenamifos ile indüklenen akciğer hasarını azaltmada yardımcı olduğu düşünülmektedir.

Astım, alerjik rinit gibi bazı hastalıklarda kronik inflamasyon ve oksidatif stres arasında korelasyon bulunduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Hidroksil radikallerinin, süperoksit radikal anyonlarının ve peroksitlerin artması hava yolu mukozasında bir dizi değişikliği başlatabilir. Lipit peroksidasyonu, hava yollarında mukozal duyarlılık ve sekresyonda artış aynı zamanda vasküler permeabilitede artışa neden olur. Temelde oksidatif stres araziidonik asit metabolizmasını bozar hava yolu ve sistemik inflamasyon oluşumunu artırır.

Epidemiyolojik alışmalar oksidatif stresin astım riskini arttırdığını göstermektedir (Aslankoç ve diğerkleri, 2019).

Pek çok doğal bileşik biyolojik olarak farklı terapötik etkilere sahiptir. Flavonoidler gündelik yaşamda besinlerle alınan antioksidanlardır. Antioksidan olarak koruyucu, antitümör, antibakteriyel, miyokardiyal koruyucu, antimutagenik, inflamasyonunleyici gibi etkilerinin olması son yıllarda ilgiyi arttırmıştır (Wang ve ark., 2012; Apaydın ve ark., 2018). Naringenin bileşiği de bu flavanoidlerden birisi olup, domates, çeşitli turunçgiller ve kakao gibi bitkisel kaynaklırnlerde bolca bulunan, koruyucurzellikleri bakımından zengin bir bileşiktir (Rai ve ark., 2023).

Artan insan nüfusunun gıda ihtiyaını karşılayabilmek için daha fazla gıdartme ihtiyaının artması olasıdır. Bu hedefe ulaşmak için çeşitli seçenekler mevcuttur. İlk seçenek; daha seçici pestisitler ve geliştirilmiş uygulama tekniklerirtmek için ek araştırmalarla, pestisitler de dahil olmakrze tarım kimyasallarının yaygın kullanımına devam etmek olabilir. Diğerk alternatif seçenekler ise daha yüksek verim elde etmek için genetiği değiştirilmiş organizmaların kullanımı ve zararlılara karşı direnlirnler, organik tarım, yeni çeşitlerin geliştirilmesi ve eski çeşitlerin iyileştirilmesi, zararlıları kontrol etmek için biyo-pestisitlerin ve feromon tuzaklarının kullanımının artması, ve insan popülasyonlarının beslenme alışkanlıklarının değişmesidir (Carvalho, 2017).

Günümüzde birçok hastalık serbest radikal hasarı ile ilişkilendirilmektedir. Dolayısıyla bu hasarı ortadan kaldıran ya da etkisini artıran bileşikler antioksidan olarak bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda en çok flavonoidlerin antioksidanrzelliklerinin vurgulandığını söyleyebiliriz. Flavonoidlerin tedavi edici etkilerinin yanı sıra antioksidan gibi birokrnemlirzelliği vardır. Naringenin'in çeşitli ksenobiyotiklerin neden olduğu doku hasarlarında ortamdaki oksidanları azalttığı kanıtlanmıştır. Flavonoidlerin antioksidan aktivitesi, nükleer yapı ile ilgili fonksiyonel grupların düzenlenmesinden kaynaklanmaktadır. Hidroksil gruplarının konfigürasyonu, ikamesi ve toplam sayısı, radikal süpürme ve metal iyonu şelasyonrzellikleri gibi birçok anti-oksidatif kapasite mekanizmasınırnemlirlde etkiler (Apaydın, 2023).

Bu tez çalışmasında fenamifosun sıçan akciğerk dokusurzerindeki toksisitesirzerine antioksidanrzellik gösteren naringenin koruyucu rol incelenmiştir. Fenamifos serbest

radikal oluşumunu uyarma özelliği vasıtasıyla hücrel hasara yol açmış ve oksidatif stres meydana getirmiş olabilir. Naringenin, akciğer dokusunda fenamifosun neden olduğu oksidatif stres seviyesini azalttığı belirlenmiştir. Fenamifos ve naringenin birlikte uygulandığı dördüncü grup, sadece fenamifos uygulanan grupla kıyaslandığında, sıçanların akciğer dokularındaki MDA seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlenirken, antioksidan (SOD, CAT, GPx ve GST) enzim aktivitelerinde de belirleyici bir artış tespit edilmiştir.

Bu çalışmadaki analizler göz önünde bulundurulduğunda, naringenin fenamifosun sebep olduğu akciğer toksisitesini azalttığı söylenebilir. Çalışmada kullanılan fenamifos sıçanların akciğer dokusu üzerinde oksidatif parametrelerde görüldüğü gibi hasara neden olmuştur.

Bu tez çalışmasında, naringenin bu olumsuzluklar üzerinde hafifletici yönde etkisi olduğu belirlenmiştir. Fakat naringenin koruyucu özelliğinin tam olarak belirlenebilmesi için daha uzun kronik ve/veya subkronik çalışmalara ihtiyaç olabilir ya da sıçanlara uygulanan naringenin dozunu artırmak ve/veya süreci uzatmak gerekebilir. Bu durum dokularda fenamifosun oluşturduğu hasarı baskılaması ve naringenin koruyucu etkisinin gözlemlenmesi açısından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdollahi, M., Ranjbar, A., Shadnia, S., Nikfar, S. Rezaie, A. (2004). Pesticides and Oxidative Stress: a Review. *Medical Science Monitor*, 10(6), 141-147.
- Acıpayam, H. Koçak, H. E. (2018). Organofosfatlı İnsektisitlerin Vestibülokochlear Sistem Üzerine Etkisi. *Kulak Burun Boğaz Uygulamaları* 2018; 6 (2): 82-85
- Adeyemi, J. A., Ukwenya, V. O., Arowolo, O. K. d Olise, C. C. (2021). Pesticides- Induced Cardiovascular Dysfunctions: Prevalence and Associated Mechanisms. *Current Hypertension Reviews*, 17(1), 27-34.
- Alengebawy, A., Abdelkhalek, S. T., Qureshi, S. R., Wang, M. Q. (2021). Heavy Metals and Pesticides Toxicity in Agricultural Soil and Plants: Ecological Risks and Human Health Implications. *Toxics*, 9(3), 42.
- Alp, H., Karakuş, A., Çelik, M. Başarslan, S. (2012). Organofosfat Zehirlenmesinde Yeni Bir Tedavi Yaklaşımı: Fitoterapi. *The Medical Journal of Mustafa Kemal University*, 3(09), 8-16.
- Alper, Y. (2013). *Organofosfat Toksikasyonuna Karşı Royal Jelly Koruyucu ve Tedavi Edici Etkilerinin Araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Altıkat, A., Turan, T., Torun, F. E., Bingöl, Z. (2009). Türkiye’de Pestisit Kullanımı ve Çevreye Olan Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 40(2), 87- 92.
- Apaydın, F. G., Kalender, S., Baş, H. Kalender, Y. (2023). Protective Role of Gallic Acid Against Fenitrothion-Induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity via Oxidative Stress, Histopathological and Biochemical Alterations.
- Aslankoç, R., Demirci, D., İnan, Ü., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M., Savran, E. Ş., Yılmaz, B. (2019). Oksidatif Stres Durumunda Antioksidan Enzimlerin Rolü- Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) ve Glutasyon Peroksidaz (GPX). *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(3), 362-369.
- Atıncı, M. Kalkan, İ. (2018). Flavonoidler ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Aydın Gastronomy*, 2(1), 31-38.
- Baş, H. Kalender, Y. (2011). Chlorpyrifos Induced Cardiotoxicity In Rats and the Protective Role of Quercetin and Catechin. *Gazi University Journal of Science*, 24(3), 387-395.
- Belviranlı, M., Okudan, N., Atalık, K. E. N., (2012). Yaşlı Sıçanlarda Kurkumin Takviyesinin Kalp Dokusunun Oksidan/Antioksidan Durumu Üzerine Etkileri. *Genel Tıp Dergisi*, 22(2), 61-66.

- Benedetto, A., Brizio, P., Squadrone, S., Scanzio, T., Righetti, M., Gasco, L., Prearo, M., Abete, M. C. (2016). Oxidative Stress Related to Chlorpyrifos Exposure in Rainbow Trout: Acute and Medium Term Effects on Genetic Biomarkers. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 129, 63-69.
- Büyükben, A. (2008). *Deneyisel Olarak Oluşturulan Organofosfat Toksikasyonunda Vitamin E, Selenyum ve Vitamin E-Selenyumun Etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyon, 49-56.
- Büyüksulu, N., Yiğitbaşı, T. (2015). Reaktif Oksijen Türleri ve Obezitede Oksidatif Stres. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 5(3), 197-203.
- Cáceres, T. P., Megharaj, M., Naidu, R. (2008). Biodegradation of the Pesticide Fenamiphos by Ten Different Species of Green Algae and Cyanobacteria. *Current Microbiology*, 57, 643-646.
- Cáceres, T., Megharaj, M., Venkateswarlu, K., Sethunathan, N., Naidu, R. (2010). Fenamiphos and Related Organophosphorus Pesticides: Environmental Fate and Toxicology. *Springer New York*, 117-162.
- Carvalho, F. P. (2017). Pesticides, Environment and Food Safety. *Food and Energy Security*, 6(2), 48-60.
- Chen, Q., Sun, Y., Liu, S., Zhang, J., Zhang, C., Jiang, H., Han, X., He, L., Wang, S., Zhang, K. (2021). Colorimetric and Fluorescent Sensors for Detection of Nerve Agents and Organophosphorus Pesticides. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 344, 130278.
- Chinedu, E., Arome, D. Ameh, F. S. (2013). A New Method for Determining Acute Toxicity in Animal Models. *Toxicology International*, 20(3), 224.
- Chtourou, Y., Slima, A. B., Makni, M., Gdoura, R., Fetoui, H. (2015). Naringenin Protects Cardiac Hypercholesterolemia-Induced Oxidative Stress and Subsequent Necroptosis in Rats. *Pharmacological Reports*, 67, 1090-1097.
- Cruz, J., (1999). Human Health Risk Assessment: Fenamiphos, U.S. Environmental Protection Agency Office of Programs Health Effects Division, Phase 5.
- Çağlar, V., Çelik, N. Şevkioglu, B. (2014). Kalp Anatomisinin Tarihsel Serüveni. *International Journal of Basic and Clinical Medicine*, 2(3), 153-158.
- Dar, M. A., Kaushik, G., Chiu, J. F. V. (2020). Pollution Status and Biodegradation of Organophosphate Pesticides in the Environment. In *Abatement of Environmental Pollutants*. Elsevier, 25-66.
- Demirdöğen, B. C. (2010). Organofosfatlı Pestisit Zehirlenmeleri ve Serum Paraoksonaz 1 PON1 Enziminin Organofosfat Metabolizmasındaki Rolü. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 67(2), 97-112.
- Demirtaş, E. Demirtaş H. (2023). “Naringenin Nedir?”. *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi*, 49 (2) 18-28,

- Dhananjayan, V., Ravichandran, B. (2018). Occupational Health Risk of Farmers Exposed to Pesticides in Agricultural Activities. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 4, 31-37.
- Dich, J., Zahm, S. H., Hanberg, A., Adami, H. O. (1997). Pesticides and Cancer. *Cancer Causes & Control*, 8, 420-443.
- Doğan, F. N. Karpuzcu, M. E. (2019). Türkiye’de Tarım Kaynaklı Pestisit Kirliliğinin Durumu ve Alternatif Kontrol Tedbirlerinin İncelenmesi. *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 25(6), 734-747.
- Drum, C. (1980). Soil Chemistry of Pesticides. PPG Industries. Inc. USA.
- El-Demerdash, F. M. (2011). Lipid peroxidation, oxidative stress and acetylcholinesterase in rat brain exposed to organophosphate and pyrethroid insecticides. *Food and chemical toxicology*, 49(6), 1346-1352.
- Erişir, M. (2018). Kurşun Uygulanan Ratların Bazı Dokularında (Kalp, Akciğer, Beyin, Dalak, Kas) Oksidatif Stress Üzerine Naringenin Etkisi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13(1), 34-41.
- European Food Safety Authority (EFSA), Abdourahime, H., Anastassiadou, M., Arena, M., Auteri, D., Barmaz, S., Brancato, A., Brocca, D., Bura, L., Cabrera, L. C., Chiusolo, A., Civitella, C., Marques, D. C., Criventella, F., Ctverackova, L., Lentdecker, C. D., Egsmose, M., Fait, G., Ferreira, L., Gatto, V., Greco, L., Ippolito, A., Istace, F., Jarrah, S., Kardassi, D., Leuschner, R., Lostia, A., Lythgo, C., Magrans, J. O., Medina, P., Messinetti, S., Mineo, D., Miron, I., Nave, S., Molnar, T., Padovani, L., Morte, J. M. P., Pedersen, R., Raczyk, M., Reich, M., Ruocco, S., Saari, K. E., Sacchi, A., Santos, M., Serafimova, R., Sharp, R., Stanek, A., Streissl, F., Sturma, J., Szentes, C., Tarazona, J., Terron, A., Theobald, A., Vagenende, B., Vainovska, P., Dijk, J. V., Verani, A., Villamar-Bouza, L. (2019). Peer Review of the Pesticide Risk Assessment of The Active Substance Fenamiphos. *EFSA Journal*, 17(1).
- Felgines, C., Texier, O., Morand, C., Manach, C., Scalbert, A., Régerat, F., Rémésy, C. (2000). Bioavailability of The Flavanone Naringenin and Its Glycosides in Rats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 279(6), G1148-G1154.
- Gupta, R. C., Malik, J. K., Milatovic, D. (2011). Organophosphate and Carbamate Pesticides. In *Reproductive and Developmental Toxicology*. Academic Press, 471-486.
- Sağlık & Bilim 2022: Güncel Tıp-II. Efe Akademi Yayınları. ISBN: 978-625-8324-35-8.
- Güvener, A., Koçer, F., Karaca, C. (1992). Muz, Mandarin ve Limonlarda Fenamiphos ve Isazophos Bakiyelerinin Tetkiki. *Zirai Mücadele Araştırma*, 13(1), 191.
- Hassaan, M. A., El Nemr, A. (2020). Pesticides Pollution: Classifications, Human Health Impact, Extraction and Treatment Techniques. *The Egyptian Journal of Aquatic Research*, 46(3), 207-220.

- Hung, D. Z., Yang, H. J., Li, Y. F., Lin, C. L., Chang, S. Y., Sung, F. C., Tai, S. C. (2015). The Long-Term Effects of Organophosphates Poisoning as a Risk Factor of Cvd's: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PloS One*, 10(9), e0137632.
- Ighodaro, O. M., Akinloye, O. A. (2017). First Line Defence Antioxidants- Superoxide Dismutase (SOD), Catalase (CAT) and Glutathione Peroxidase (GPX): Their Fundamental Role in the Entire Antioxidant Defence Grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 287-293.
- Jawale, C. A., Rajput, K. H., Ugale, B. J. (2017). Assessing the Impact of Pesticides: An Overview. *International Journal of Life Sciences*, 5(3), 474-479.
- Kalender, S., Apaydin, F.G., Baş, H. Kalender, Y. (2015). Protective Effects of Sodium Selenite on Lead Nitrate-Induced Hepatotoxicity in Diabetic and Non- Diabetic Rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(2), 568-574.
- Karaboduk, H., Uzunhisarcikli, M., Kalender, Y. (2015). Protective Effects of Sodium Selenite and Vitamin E on Mercuric Chloride-Induced Cardiotoxicity in Male Rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 58, 229-238.
- Karaboduk, H. Kalender, Y. (2021). The Effects of Lead Nitrate and Mercury Chloride on Rat Liver Tissue. *Fresenius Environmental Bulletin*, 30(3), 2368-2379.
- Karabulut, H., Gülay, M. Ş. (2016). Serbest Radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1).
- Karim, N., Jia, Z., Zheng, X., Cui, S., Chen, W. (2018). A Recent Review of Citrus Flavanone Naringenin on Metabolic Diseases and Its Potential Sources for High Yield-Production. *Trends in Food Science & Technology*, 79, 35-54.
- Karimi-Maleh, H., Yola, M. L., Atar, N., Orooji, Y., Karimi, F., Kumar, P. S., Rouhi, J., Baghayeri, M. (2021). A Novel Detection Method for Organophosphorus Insecticide Fenamiphos: Molecularly Imprinted Electrochemical Sensor Based on Core-Shell Co₃O₄@ MOF-74 Nanocomposite. *Journal Of Colloid And Interface Science*, 592, 174-185.
- Kaur, J., Singh, P. K. (2020). Enzyme-Based Optical Biosensors for Organophosphate Class of Pesticide Detection. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 22(27), 15105-15119.
- Khan, A. A., Liu, X., Yan, X., Tahir, M., Ali, S., Huang, H. (2021). An overview of genetic mutations and epigenetic signatures in the course of pancreatic cancer progression. *Cancer metastasis reviews*, 40(1), 245–272.
- Kiran, S. D. V. S., Rohini, P., Bhagyasree, P. (2017). Flavonoid: A Review on Naringenin. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 6(5), 2778-2783.
- Kim, J.H. Lee, J.K., (2015). Naringenin enhances NK cell lysis activity by increasing the expression of NKG2D ligands on Burkitt's lymphoma cells, *Archives of Pharmaceutical Research*, 38, 2042-8.

- Krishnamurthy, P., Wadhwani, A. (2012). Antioxidant Enzymes and Human Health. *Antioxidant Enzyme*, 1, 3-18.
- Kurtdede, E., Pekcan, M., Karagül, H. (2018). Florun Serbest Radikaller, Reaktif Oksijen Türleri ve Oksidatif Stres ile İlişkileri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13(3), 373-379.
- Kurutaş, E. B., Kılınç, M. (2003). Pestisitlerin Biyolojik Sistemler Üzerine Etkisi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 12(3).
- Litviňuková, M., Talavera-López, C., Maatz, H., Reichart, D., Worth, C. L., Lindberg, E. L., Kanda, M., Polanski, K., Heinig, M., Lee, M., Nadelmann, E. R., Roberts, K., Tuck, L., Fasouli, E. S., DeLaughter D. M., McDonough, B., Wakimoto, H., Gorham, J. M., Samari, S., Mahbubani, K. T., Saeb-Parsy, K., Patone, G., Boyle, J. J., Zhang, Hongbo, Zhang, Hao, Viveiros, A., Ouidit, G. Y., Bayraktar, O. A., Seidman, J. G., Seidman, Christine E., Nosedá, M., Hubner, N., and Teichmann, S.A. (2020). Cells of the Adult Human Heart. *Nature*, 588(7838), 466-472.
- Logeshwaran, P., Krishnan, K., Naidu, R., Megharaj, M. (2020). Purification and Characterization of a Novel Fenamiphos Hydrolysing Enzyme from Microbacterium Esteraromaticum MM1. *Chemosphere*, 252, 126549.
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. Randall, R. J. (1951). Protein Measurement with the Folin Reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 19, 265- 275.
- Mahmood, I., Imadi, S. R., Shazadi, K., Gul, A., Hakeem, K. R. (2016). Effects of Pesticides on Environment. *Plant, Soil and Microbes: Volume 1: Implications in Crop Science*, 253-269.
- Mıstanoğlu, İ., Uysal, G., Devran, Z. (2021). Bitki Paraziti Nematodlarla Mücadelede Kullanılan Nematisitlerin Etki Mekanizmaları. *Bursa Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 35(2), 483-498.
- Mishra, B. P., Badade, Z. G., Rastogi, S. K., Singh, S. (2013). Antioxidant Status and Oxidative Stress in Organophosphate Pesticide Poisoning. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 7(6), 20-24.
- Moghaddam, R.H., Samimi, Z., Moradi, S.Z., Little, P.J., Xu, S. Farzaei, M.H. (2020). Naringenin and Naringin in Cardiovascular Disease Prevention: a Preclinical Review, *European Journal of Pharmacology*, 887-173535.
- Moore, D. H. Ruska, H. (1957). Electron Microscope Study of Mammalian Cardiac Muscle Cells. *The Journal of Cell Biology*, 3(2), 261-268.
- Mukherjee, S., Gupta, R. D. (2020). Organophosphorus Nerve Agents: Types, Toxicity, and Treatments. *Journal of Toxicology*, 2020.
- Nasraoui, C., Jaoued-Grayaa, N., Vanoye, L., Chevalier, Y., and Hbaieb, S. (2022). Development of Molecularly Imprinted Polymer for the Selective Recognition of the Weakly Interacting Fenamiphos Molecule. *European Polymer Journal*, 177, 111441.

- Nielsen, I.L.F., Chee, W.S.S., Poulsen, L., Offord-Cavin, E, Rasmussen, S.E., Frederiksen, H., Enslen, M., Barron, D., Horcajada, M.N. Williamson, G., 2006, Bioavailability is improved by enzymatic modification of the citrus flavonoid hesperidin in humans: a randomized, doubleblind, crossover trial, *Journal of Nutrition*, 136, 404–8.
- Ohkawa, H., Ohishi, N. Yagi, K. (1979). Assay for Lipid Peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction. *Analytical Biochemistry*, 95, 351-358.
- Ojha, A., Yaduvanshi, S. K., Srivastava, N. (2011). Effect of Combined Exposure of Commonly Used Organophosphate Pesticides on Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzymes in Rat Tissues. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 99(2), 148-156.
- Orhan, E. H., Şahin, G. (1995). Glutasyon S-Transferazların klinik ve toksikolojik önemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 15(5), 303-315.
- Othmène, Y. B., Hamdi, H., Amara, I., Abid-Essefi, S. (2020). Tebuconazole Induced Oxidative Stress and Histopathological Alterations in Adult Rat Heart. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 170, 104671.
- Öğütçü, A., Uzunhisarcıklı, 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. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 86(2), 93-98.
- Özdemir, S., Kurt, B. Ö. (2021). Organofosfatlı Bir İnsektisit: Klorpirifos. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 44(1), 139-147.
- Özdemir, T., Kiraz, E. D. E. (2022). Pestisitlerin Çevre Sağlığı Üzerindeki Etkisi. *City Health Journal*, 3(2), 18-23.
- Özercan, B., Taşcı, R. (2022). Türkiye’de Pestisit Kullanımının İller, Bölgeler ve Pestisit Grupları Açısından İncelenmesi. *Ziraat Mühendisliği*, (375), 75-88.
- Pari, L. and Amudha, K., 2011, Hepatoprotective Role of Naringin on Nickel-Induced Toxicity in Male Wistar Rats, *European Journal of Pharmacology*, 650, 364–70.
- Pawar, A. P., Sanaye, S. V., Shyama, S., Sreepada, R. A., and Dake, A. S. (2020). Effects of Salinity and Temperature on the Acute Toxicity of the Pesticides, Dimethoate and Chlorpyrifos in Post-Larvae And Juveniles of the Whiteleg Shrimp. *Aquaculture Reports*, 16, 100240.
- Ragnarsdottir, K. V. (2000). Environmental Fate and Toxicology of Organophosphate Pesticides. *Journal of the Geological Society*, 157(4), 859-876.
- Ramos-Tovar, E., Muriel, P. (2020). Free Radicals, Antioxidants, Nuclear Factor-E2- Related Factor-2 and Liver Damage. *Journal of Applied Toxicology*, 40(1), 151-168.

- Rashmi, R., Magesh, S. B., Ramkumar, K. M., Suryanarayanan, S., SubbaRao, M. V. (2018). Antioxidant Potential of Naringenin Helps to Protect Liver Tissue from Streptozotocin-Induced Damage. *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*, 7(1), 76.
- Reena, S. R., Sundar, A. S. W. A., Sandhya, S. M., Dhanya, S. Gopal, L. (2018). A Review on Free Radicals and Antioxidants. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 05(11), 11541-11548.
- Renugadevi, J., Prabu, S. M. (2009). Naringenin Protects Against Cadmium-Induced Oxidative Renal Dysfunction in Rats. *Toxicology*, 256(1-2), 128-134.
- Romeh, A. A., Hendawi, M. Y. (2017). Biochemical Interactions Between Glycine Max L. Silicon Dioxide (SiO₂) and Plant Growth-Promoting Bacteria (PGPR) for Improving Phytoremediation of Soil Contaminated with Fenamiphos and Its Degradation Products. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 142, 32-43.
- Roselló-Márquez, G., Fernández-Domene, R. M., Sánchez-Tovar, R., Garcia-Anton, J. (2020). Photoelectrocatalyzed Degradation of Organophosphorus Pesticide Fenamiphos Using WO₃ Nanorods as Photoanode. *Chemosphere*, 246, 125677.
- Sataloğlu, N., Aydın, B., Turla, A. (2007). Pestisit Zehirlenmeleri. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 6(3), 169-74.
- Sekhotha, M. M., Monyeke, K. D., Sibuyi, M. E. (2016). Exposure to Agrochemicals and Cardiovascular Disease: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(2), 229.
- Selvi, K. Çölgeçen, Z. (2023, September 22-23). *Pesticides: Aquatic Ecosystem Safety and Health Risks Pestisitler: Sucul Ekosistem Güvenliği ve Sağlık Riskleri*. 6. International Food, Agriculture and Veterinary Sciences Congress, Ganja, Azerbaijan.
- Shah, S., Gnanasegaran, G., Sundberg-Cohon, J., Buscombe, J. R. (2009). The Heart: Anatomy, Physiology and Exercise Physiology. In *Integrating Cardiology for Nuclear Medicine Physicians: A Guide to Nuclear Medicine Physicians*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 3-22.
- Shahzad, F., Taj, M. K., Abbas, F., Taj, I., Parveen, S., Achakzai, A. M., Azam, S., Hussain, A., Tareen, A. R., Mohammad, G., Samreen, Z., Sazian, B., and Bibi, L. (2019). Pesticides and Our Environment. *International Journal of Biosciences*, 14(4), 487-491.
- Sharma, G. N., Gupta, G., Sharma, P. (2018). A Comprehensive Review of Free Radicals, Antioxidants, and Their Relationship with Human Ailments. *Critical Reviews™ In Eukaryotic Gene Expression*, 28(2).
- Strange, R. C., Spiteri, M. A., Ramachandran, S., Fryer, A. A. (2001). Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 482(1-2), 21-26.

- Singh, B. K., Walker, A., Morgan, J. A. W., Wright, D. J. (2003). Role of Soil Ph in the Development of Enhanced Biodegradation of Fenamiphos. *Applied and Environmental Microbiology*, 69(12), 7035-7043.
- Singh, B. K., Walker, A., Wright, D. J. (2006). Bioremedial Potential of Fenamiphos and Chlorpyrifos Degrading Isolates: Influence of Different Environmental Conditions. *Soil Biology and Biochemistry*, 38(9), 2682-2693.
- Sulaiman, N. S., Rovina, K., Joseph, V. M. (2019). Classification, Extraction and Current Analytical Approaches for Detection of Pesticides in Various Food Products. *Journal of Consumer Protection and Food Safety*, 14, 209-221.
- Sultatos, L. G. (1994). Mammalian Toxicology of Organophosphorus Pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part a Current Issues*, 43(3), 271-289.
- Syafrudin, M., Kristanti, R. A., Yuniarto, A., Hadibarata, T., Rhee, J., Al-Onazi, W. A., Algarni, T. S., Almarri, A. H., Al-Mohaimeed, A. M. (2021). Pesticides in Drinking Water—a Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(2), 468.
- Şahin, Ç., Karpuzcu, M. E. (2019). Organofosfatlı Pestisitlerin Pilot Ölçekli Sulak Alan Reaktörlerinde Gideriminin İncelenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 23(1), 148-156.
- Tiryaki, O., Canhilal, R., Horuz, S. (2010). Tarım İlaçları Kullanımı ve Riskleri. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 26(2), 154-169.
- Tutunchi, H., Naeini, F., Ostadrahimi, A., Hosseinzadeh-Attar, M. J. (2020). Naringenin, a Flavanone with Antiviral and Anti-Inflammatory Effects: a Promising Treatment Strategy Against COVID-19. *Phytotherapy Research*, 34(12), 3137- 3147.
- Tözün, M., Akar, G. (2022). Türkiye’de Gıda Numunelerinde Pestisit Kalıntıları Üzerine 2010 Yılı Sonrası Ulusal Literatürün İncelenmesi. *Estüdam Halk Sağlığı Dergisi*, 7(1), 177-191.
- Tvrda, E., Benko, F. (2020). Free Radicals: What They Are and What They Do. in *Pathology* . 3-13
- Uchendu, C., Ambali, S. F. Ayo, J. O. (2012). The Organophosphate, Chlorpyrifos, Oxidative Stress and the Role of Some Antioxidants: A Review, 7(12), 2720-2728
- Umetsu, N. Shirai, Y. (2020). Development of Novel Pesticides in the 21st Century. *Journal of Pesticide Science*, 45(2), 54-74.
- Uzun, F. G. Kalender, Y. (2013). Chlorpyrifos Induced Hepatotoxic and Hematologic Changes in Rats: The Role of Quercetin and Catechin. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 549-556.

- Uzunbayır, H. Apaydın, F. G. (2022). Protective Role of Ferulic Acid on Testis-Histoarchitecture and Oxidative Damages Induced by Dimethoate in Rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 64.
- Uzunhisarcıklı, M., Apaydın, F. G., Baş, H. Kalender, Y. (2023). The Ameliorative Effects of Quercetin and Curcumin Against Subacute Nephrotoxicity of Fipronil Induced In Wistar Rats. *Toxicology Research*, 34.
- Ünsal, V., Çicek, M., Sabancılar, İ. (2021). Toxicity of Carbon Tetrachloride, Free Radicals and Role of Antioxidants. *Reviews on Environmental Health*, 36(2), 279- 295.
- Wang, J., Yang, Z., Lin, L., Zhao, Z., Liu, Z., Liu, X. (2012). Protective Effect of Naringenin Against Lead-Induced Oxidative Stress in Rats. *Biological Trace Element Research*, 146, 354-359.
- Wang, Y. S., Tai, K. T., Yen, J. H. (2004). Separation, Bioactivity, and Dissipation of Enantiomers of the Organophosphorus Insecticide Fenamiphos. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 57(3), 346-353.
- Weinhaus, A. J., Roberts, K. P. (2005). Anatomy of the Human Heart. *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, And Devices*, 51-79.
- Yılmaz, İ. (2010). Antioksidan İçeren Bazı Gıdalar ve Oksidatif Stres. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 17(2), 143-154.
- Yigit, N., Velioglu, Y. S. (2020). Effects of Processing and Storage on Pesticide Residues in Foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(21), 3622- 3641.
- Yadav, I. C., Devi, N. L. (2017). Pesticides Classification and Its Impact on Human and Environment. *Environmental Science and Engineering*, 6, 140-158.
- Qader, B., Hussain, I., Baron, M., Jiménez-Pérez, R., Gil-Ramírez, G., Gonzalez- Rodriguez, J. (2021). Computational Design of a Molecularly Imprinted Polymer for the Biomonitoring of the Organophosphorous Metabolite Chlorferron. *Biosensors*, 11(6), 192.
- Zago, A. M., Faria, N. M., Favero, J. L., Meucci, R. D., Woskie, S., Fassa, A. G. (2022). Pesticide Exposure and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Global Public Health*, 17(12), 3944-3966.
- Zambelli, B., Uversky, V. N., Ciurli, S. (2016). Nickel impact on human health: An intrinsic disorder perspective. *Biochimica et biophysica acta*, 1864(12), 1714–1731.
- Zhang, W., Gao, J., Lu, L., Bold, T., Li, X., Wang, S., Zhishang, C., Jing, C., Xiao, K., Yuxin, Z., Mingliang, Z., Tang, J. (2021). Intracellular GSH/GST Antioxidants System Change as an Earlier Biomarker for Toxicity Evaluation of Iron Oxide Nanoparticles. *NanoImpact*, 23, 100338.



Gazili olmak ayrıcalıktır