



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK
LİSANS
TEZİ**

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

MERVE CEFA

BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

TEMMUZ 2019



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

Merve CEFA

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

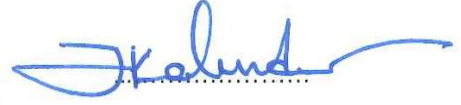
TEMMUZ 2019

Merve CEFA tarafından hazırlanan “RATLARDA BENDIOCARB’IN SEBEP OLDUĞU AKCİĞER TOKSİSİTESİ ÜZERİNE VİTAMİN C VE E’NİN KORUYUCU ROLÜ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Biyoloji Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Yusuf KALENDER

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

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



Başkan: Prof. Dr. Serkan YILMAZ

Ebelik Ana Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi

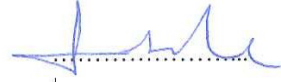
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.



Üye: Prof. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

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



Tez Savunma Tarihi: 09/07/2019

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

.....
Prof. Dr. Sena YAŞYERLİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

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

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

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

Merve CEFA

09/07/2019

RATLARDA BENDIOCARB'IN SEBEP OLDUĞU AKCİĞER TOKSİSİTESİ
ÜZERİNE VİTAMİN C VE E'NİN KORUYUCU ETKİSİ
(Yüksek Lisans Tezi)

Merve CEFA

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Temmuz 2019

ÖZET

Bendiocarb, hücrelerde oksidatif stres ürettiği bilinen bir karbamatlı insektisittir. Bu çalışmada vitamin C (100 mg/kg), vitamin E (100 mg/kg), vitamin C (100 mg/kg) + vitamin E (100 mg/kg), Bendiocarb (0,8 mg/kg), Bendiocarb+vitamin C, Bendiocarb + vitamin E, Bendiocarb+vitamin C ve E, 28 gün boyunca gavaj yoluyla ratlara verildi. Dördüncü haftanın sonunda akciğer dokusunda malondialdehit (MDA) seviyeleri, antioksidan enzim aktiviteleri [superoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon S transferaz (GST)] ve histopatolojik değişiklikler araştırıldı. Kontrol grubu ile Bendiocarb muameleli grup karşılaştırıldığında, antioksidan enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak bir azalma meydana gelirken, MDA seviyelerinde bir artış meydana gelmiştir. Bendiocarb+vitamin C, Bendiocarb+vitamin E ve Bendiocarb+vitamin C+E uygulanan gruplar, Bendiocarb verilen grupla karşılaştırıldığında ise antioksidan enzim seviyelerinde artış, MDA seviyesinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Işık mikroskopundaki incelemeler, Bendiocarbın, sıçanların akciğer dokularında çeşitli histopatolojik değişikliklere neden olduğunu ortaya koydu. Vitamin ve Bendiocarbın birlikte uygulandığı gruplarda patolojik bulgulara azalma gözlemlendi.

Bilim Kodu : 20317

Anahtar Kelimeler : Pestisit, Bendiocarb, Akciğer, Oksidatif stres, Histopatoloji

Sayfa Adedi : 63

Danışman : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

PROTECTIVE ROLE OF VITAMINS C AND E ON BENDIOCARB-INDUCED LUNG
TOXICITY IN RATS

(M. Sc. Thesis)

Merve CEFA

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

July 2019

ABSTRACT

Bendiocarb is a carbamate insecticide known to produce oxidative stress in cells. It contains vitamin C (100 mg / kg), vitamin E (100 mg / kg), vitamin C (100 mg / kg) + vitamin E (100 mg / kg), Bendiocarb (0.8 mg / kg), Bendiocarb + C vitamin B, Bendiocarb + vitamin E, Bendiocarb + vitamin C and E were given to rats by gavage for 28 days. At the end of the fourth week, malondialdehyde (MDA) in lung tissue attracted the profile of the antioxidant enzyme activities [superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione S transferase (GST)] and histopathology. The control group and Bendiocarb treated group shows, antioxidant enzyme activities as a requirement of our presence there, MDA levels in urban areas. Bendiocarb + vitamin C, Bendiocarb + vitamin E and Bendiocarb + vitamin C + E group and group with Bendiocarb group showed a statistically significant increase. Studies in the light microscope have already caused various histopathological manifestations in the lung tissues of Bendiocarb treated rats. A few pathological findings were observed in the groups where vitamin and Bendiocarb were administered together.

Science Code : 20317

Key Words : Pesticide, Bendiocarb, Lung, Oxidative stress, Histopathology

Page Number : 63

Supervisor : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, kıymetli tecrübelerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN'a içtenlikle teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, hayattaki en büyük şansım olduğuna inandığım kıymetli aileme ve tez çalışmam boyunca yardımlarıyla yanımda olan değerli arkadaşım Çağla OCAK'a teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM	23
2.1. Hayvanlar	23
2.2. Kimyasallar	23
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı	23
2.3.1. Grup: Kontrol grubu.....	24
2.3.2. Grup: Vitamin C uygulanan grup.....	24
2.3.3. Grup: Vitamin E uygulanan grup.....	24
2.3.4. Grup: Vitamin C ve Vitamin E uygulanan grup	24
2.3.5. Grup: Bendiocarb uygulanan grup	24
2.3.6. Grup: Bendiocarb ve vitamin C uygulanan grup	24
2.3.7. Grup: Bendiocarb ve vitamin E uygulanan grup	25
2.3.8. Grup: Bendiocarb, vitamin C ve vitamin E uygulanan grup.....	25
2.4. Biyokimyasal İncelemeler.....	25
2.4.1. Malondihaldehit miktarının belirlenmesi.....	25
2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi	25

	Sayfa
2.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri	27
2.6. İstatistiksel Analizler.....	27
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	29
3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi	29
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi.....	30
3.2.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi.....	30
3.2.2. Katalaz enzim aktivitesi	31
3.2.3. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi.....	31
3.2.4. Glutasyon-S-transferaz enzim aktivitesi.....	32
3.3. Histopatolojik Değerlendirme	33
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	63

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Bazı karbamat grubu insektisitlerin insanlardaki tehlikeli dozları ve ratlardaki LD50 değerleri.....	4
Çizelge 3.1. Patoloji Akciğer dokusunda histopatolojik bulgularında değerlendirilmesi ...	47



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Karbamat grubu insektisitlerin yapılarına göre sınıflandırılması	5
Şekil 1.2. Karbamat grubu bir insektisit olan Bendiocarb'ın kimyasal yapısı ve formülü.....	6
Şekil 1.3. Asetilkolinin moleküler yapısı.....	8
Şekil 1.4. Asetilkolinesterazın normal aktivitesi ve pestisitlerin asetilkolinesteraz inhibisyonu.....	9
Şekil 1.5. Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi arasındaki denge	11
Şekil 1.6. Alfatokoferol antioksidan ilişkisi	17
Şekil 1.7. Solunum yoluna giren yabancı ajanlara karşı savunma ve tamir mekanizması	21
Şekil 3.1. Kontrol grubu ve muameleli grupların MDA aktiviteleri.....	29
Şekil 3.2. Kontrol grubu ve muameleli grupların SOD aktiviteleri.....	30
Şekil 3.3. Kontrol grubu ve muameleli grupların CAT aktiviteleri.....	31
Şekil 3.4. Kontrol grubu ve muameleli grupların GPx aktiviteleri.....	32
Şekil 3.5. Kontrol grubu ve muameleli grupların GST aktiviteleri	33

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	34
Resim 3.2. Vitamin C grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı.....	34
Resim 3.3. Vitamin E grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	35
Resim 3.4. Vitamin C + vitamin E grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	35
Resim 3.5. Bendiocarb grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	36
Resim 3.6. Bendiocarb grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	36
Resim 3.7. Bendiocarb grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	37
Resim 3.8. Bendiocarb grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	37
Resim 3.9. Bendiocarb grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	38
Resim 3.10. Bendiocarb grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	38
Resim 3.11. Bendiocarb grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	39
Resim 3.12. Bendiocarb grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	39
Resim 3.13. Bendiocarb+vitamin C grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	40
Resim 3.14. Bendiocarb + vitamin C grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	40
Resim 3.15. Bendiocarb + vitamin C grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	41
Resim 3.16. Bendiocarb + vitamin C grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	41
Resim 3.17. Bendiocarb + vitamin C grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	42
Resim 3.18. Bendiocarb + vitamin E grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	42
Resim 3.19. Bendiocarb + vitamin E grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	43
Resim 3.20. Bendiocarb + vitamin E grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	43

Resim	Sayfa
Resim 3.21. Bendiocarb + vitamin E grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	44
Resim 3.22. Bendiocarb + vitamin C + vitamin E grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	44
Resim 3.23. Bendiocarb + vitamin C + vitamin E grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	45
Resim 3.24. Bendiocarb + vitamin C + vitamin E grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	45
Resim 3.25. Bendiocarb + vitamin C + vitamin E grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklamalar
dm³	Desimetreküp
g	Gram
kg	Kilogram
LD₅₀	Letal doz
m²	Metrekare
m³	Metreküp
µg	Mikrogram
µmol	Mikromol
µM	Mikromolar
µ	Mikron
Mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
mmol	Milimol
mM	Milimolar
M	Molar
ng	Nanogram
nm	Nanometre
nmol	Nanomol
cm	Santimetre
cm³	Santimetreküp

Kısaltmalar	Açıklamalar
ACh	Asetilkolin
AChE	Asetilkolinesteraz
CAT	Katalaz

Kısaltmalar**Açıklamalar****DSÖ**

Dünya Sağlık Örgütü

GPx

Glutasyon peroksidaz

GST

Glutasyon-S-transferaz

MDA

Malondialdehit

NO

Nitrik oksit

RNS

Reaktif nitrojen türleri

ROS

Reaktif oksijen türleri

SOD

Süperoksit dismutaz

V.A

Vücut ağırlığı

1. GİRİŞ

Dünya nüfusundaki artış her geçen gün önüne geçilemeyecek bir hal almaktadır. Bununla beraber gıda ihtiyacı da artmakta ve bu artışı karşılayacak oranda ürün sağlanamamaktadır. Bu problemin çözülmesi için birim alanda verimli ve kaliteli ürünler elde edilebilecek, düşük maliyetli ve çevre kirliliğine neden olmayacak önlemler alınmalıdır. Dünyada ve yurdumuzda ürün artışını sağlayabilmek için bu zararlılara karşı “pestisit” adı verilen kimyasallar kullanılmaktadır. Bu kimyasallar besin maddelerinin üretiminden tüketimine kadar olan tüm süreçlerde, besin değerini bozan ve besinlere zarar veren zararlılara karşı kullanılan fiziksel, kimyasal veya biyolojik maddelerdir. Pestisitlerin kullanılmaya başlanmasıyla ürün miktarında artışlar gözlenmiştir. Fakat bununla beraber pestisitler çevreye kalıntılar da bırakırlar. Bıraktıkları kalıntılar, su, toprak, hava ve besin kirlenmesine neden olur ve ekolojik sistemde dengesizliğe yol açarlar (Vural, 1996:344, 345).

Günümüze kadar ulaşmış olan pestisitlerden bazılarının ilk kullanılışları yüzyıllar öncesine dayanmaktadır. Amerikada ilk kez 1943’de DDT, bir pestisit olarak insanlığın hizmetine girmiştir. Bu tarihten itibaren diğer pestisitler peş peşe bulunmuş ve pestisit sanayiindeki oluşmaya başlamıştır (Toros ve Maden, 1985).

Türkiye’de pestisit tüketimi 2002 yılında 1979’a göre %45,29’luk bir artış göstermiştir. Buna karşın ülkemizdeki pestisit tüketimi diğer ülkelere oranla oldukça düşüktür. Ancak Akdeniz ve Ege bölgelerinde modern tarım yapılması sebebiyle bu bölgelerdeki miktar Türkiye ortalamasının üstündedir (Delen ve diğerleri 2005).

Pestisitler aşağıdaki verildiği gibi çok farklı şekillerde sınıflandırılabilir.

- Fiziksel yapı,
- Kimyasal formül,
- Etkili oldukları zararlılar ve hastalıklar,
- İçeriğindeki aktif maddenin cinsi,
- Zehirlilik derecesi
- Kullanım tekniği

Bu sınıflandırılmalardan en sık kullanılanı, etkiledikleri zararlı gruplarına göre yapılındır.

Kullanıldıkları zararlı gruplarına göre pestisitler;

- İnsektisit (böceklere karşı)
- Herbisit (yabancı otlara karşı),
- Fungusit (mantarlara karşı),
- Akarisit (akarlara karşı),
- Rodentisit (kemirgenlere karşı),
- Nematisit (solucanlara karşı),
- Molluskisit (yumuşakçalara karşı),
- Bakterisit (bakterilere karşı)
- Virisit (virüslere karşı) olarak sınıflandırılabilir.

Türkiye’de tüketilen pestisitlerin büyük bir çoğunluğunu insektisitler oluşturmaktadır (Tiryaki, Canhilal, Horuz, 2010).

İnsektisitler böceklere karşı kullanılan pestisitlerdir. Kimyasal insektisitlerin hepsi nörotoksiktirler. Yani toksik etkilerini hedef organizmaların sinir sistemlerinde gösterirler. Sinir sisteminde sodyum, potasyum ve klorür iyonlarının membrandan taşınmasına engel olurlar. Spesifik enzimlerin aktivasyonunu engellerler ve sinir uçlarındaki kimyasal nörotansmitterleri etkileyerek nörotoksik etkilerini gösterirler (Vural, 1996:354, 355).

Günümüzde kullanılan en önemli dört insektisit grubu organofosfatlar, karbamatlar, organoklorinler ve piretroitlerdir. Organofosfatlar ve karbamatlar üzerinde yapılan çalışmalar onların düzeltilmesini ve gelişmesini sağlamıştır. Bu sebeple organoklorinlerin de yerini almışlardır. Organofosfat ve karbamatlar sistemik belirtilerin görülme oranı en yüksek olan insektisit grubudur (Vural, 1996:345).

Kolinesterazı inhibe eden insektisitlerden, OC=ON bağlantısı olanlar karbamat olarak isimlendirilmiştir (Eddleston ve diğerleri, 2002; Eddleston ve Philips, 2004).

Batı Afrika’da ilkel insanlar arasında şüpheli bir kişiye zehirli madde vererek suçlu ya da suçsuz olduğu kanısına varmak yaygın bir yöntemdi. Şüphelenilen şahsa zehirli bir bitki olan *Physostigma venenosum* (Kalabar baklası) bitkisinin fasulye şeklindeki meyveleri zorla yedirilir ve şüpheli kurtulur ise masum olduğuna karar verilirdi. Böyle bir sınamada masum olan şüpheli

meyveleri hızla yer ve midesinin tahriş olması sonucu yediklerini kusarak ölümden kurtulurdu (o'Brien, 1974).

1864 yılında Avrupa bu konuyla ilgilenmeye başlamış ve *Physostigma venenosum* bitkisinden phytostigmine olarak bilinen aktif madde izole edilmiştir. 1925 yılında araştırmacılar tarafından bu aktif maddeler sentetik olarak ester halde elde edilmiştir. İlerleyen zamanlarda eserin sentetik analogları üzerine çalışılmış ve prostigmine bulunmuştur. 1947 yılında karbamatların önemi iyice anlaşılmış ve karbamatlar üzerinde çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalar neticesinde çok sayıda karbamat grubu insektisit keşfedilmiştir (o'Brien, 1974).

Karbamatların böcek ilacı olarak kullanımı, 1950'lerde başlamıştır ve bugün yaklaşık 25 karbamat bileşiği, pestisitler ya da farmasötik olarak kullanılmaktadır. Karbamatlar hem iç mekanlarda hem de bahçelerde kullanılan en popüler pestisitler arasındadır (Anwar, 1997).

Karbamat grubu insektisidler suda iyi çözünmezler; bu sebeple, durağan sularda birikme eğilimi gösterirler. Karbamatların buhar basınçları oldukça düşüktür, oda sıcaklığında buharlaşırlar. Karbamatlar uygulandıkları tarımsal alanlardaki topraklarda genellikle 1-4 hafta içinde parçalanırlar. Bitkilerin köklerinden kolayca absorbe olurlar ve bitkinin tüm bölümlerine ulaşırlar (Ünal, 2017).

Karbamatlar sitoplazmik membranlardan kolayca geçerler. Lipidlerdeki çözünürlükleri yüksektir bu nedenle dokulara hızlı bir şekilde ulaşırlar. Karbamatlar karaciğerde transforme edilirler. Vücuttan idrar, dışkı veya safra ile elimine edilirler. Az miktarda süte de geçen karbamatlar vücudun özellikle yağlı kesimlerinde birikirler. Karbamatların vücutta en fazla tutuldukları yerler tiroid ve seksüel bezler gibi endokrin sistem organlarıdır ve beyinde de yüksek düzeyde bulunurlar (Sogorb, Vilanova, 2002).

Karbamatların toksisitesi, asetilkolin birikimini mümkün kılan asetilkolinesterazı inhibe etme özelliklerine dayanır. Bu birikim kas koordinasyonu ve titreme, karın krampları, miyozis, göğüs rahatsızlığı, azalmış kalp düzensizlikleri, nabız ve refleks kaybı gibi farklı zararlı etkilere neden olmaktadır (Holovska, Almasiova, Cigankova, 2014).

Karbamat grubu insektisitler genel olarak düşük toksisite gösterirler ve bu nedenle güvenli olarak nitelendirilirler. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalar, insektisitlerin zayıf asitli

ortamlarda, nitritlerle etkileşime girmeleri durumunda kuvvetli mutajen ve kanserojen olan N-nitrozo türevlerine dönüşebileceklerini ortaya çıkarmıştır (Vural, 1996: 376).

Pestisitlerle ilgili yapılan toksisite çalışmalarına göre pestisitler, uygulandıkları düzeye göre farklı zararlı etkiler ortaya çıkarırlar. Bu etkileri ortaya çıkaran düzeyleri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre, bir zehrin hayvanların %50'sini öldürmek için gerekli olan miktarı LD₅₀ (Letal doz 50, öldürücü doz) olarak ifade edilmektedir. Aynı miktarda kullanıldığında en az tehlike ortaya çıkaran LD₅₀ değeri en yüksek olandır (Damalas, 2011; Nayir, 2009).

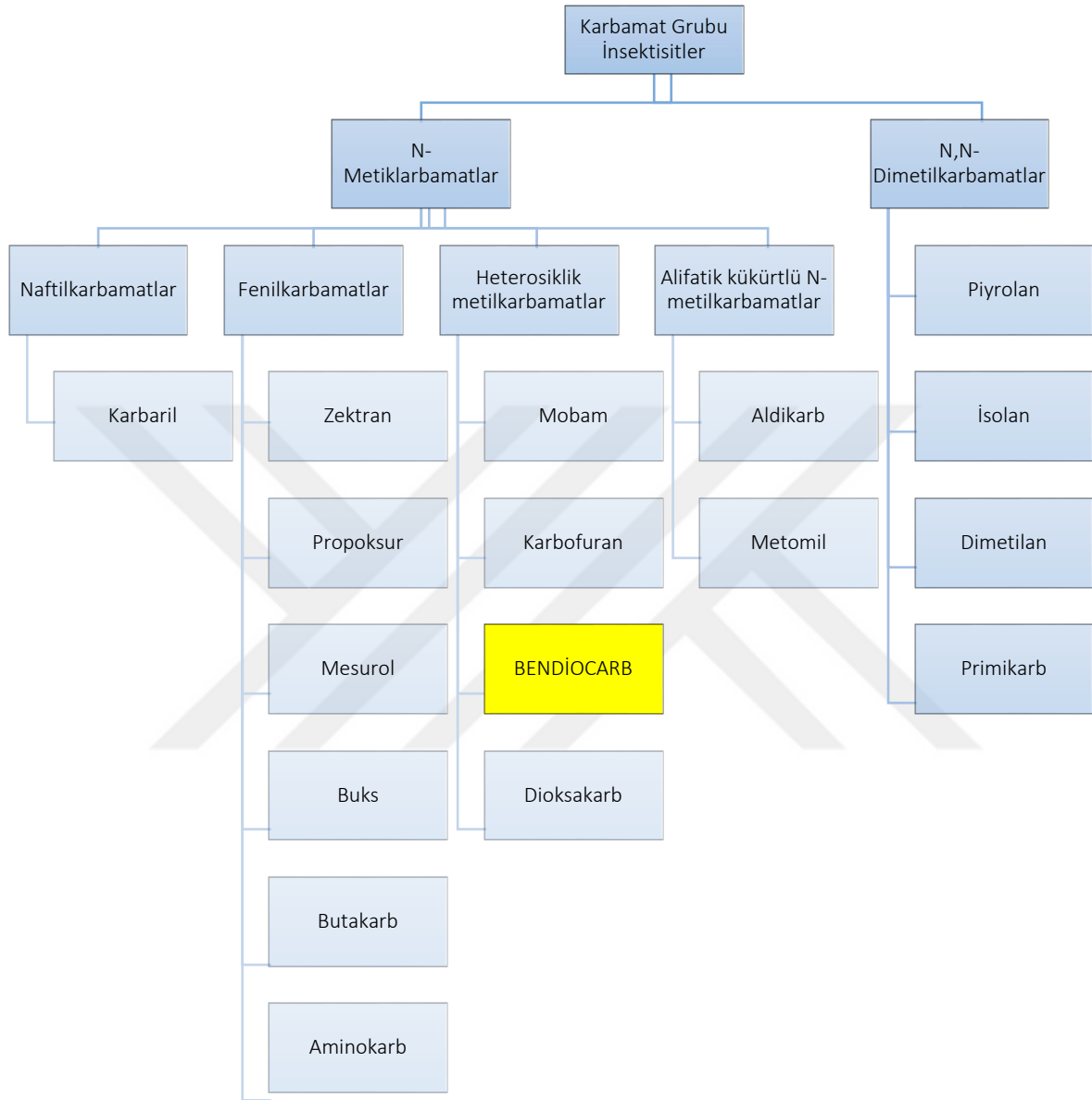
Karbamat grubu insektisitlerin bazılarının insanlardaki tehlikeli dozları ve deney hayvanlarındaki oral LD₅₀ değerleri tabloda gösterilmiştir (Vural, 1996).

Çizelge 1.1. Bazı karbamat grubu insektisitlerin insanlardaki tehlikeli dozları ve ratlardaki LD₅₀ değerleri (Vural, 1996:376).

Karbamat insektisit	Yetişkin insanda tehlikeli doz(gr)	Ratlarda LD ₅₀ değeri (mg/kg)
Naftil metil karbamat	20	540
Çinkoetilenbisdiyo-karbamat	50-100	5200
İzoproksifenli N-metilkarbamat	2-5	128
Karbofuran	0,1-0,4	8-14
Metilmerkapt-3.5 dimetilfenil N-metilkarbamat	1-3	100
4-8N-N-dimetilamino) 3.5 dimetilfenil- N- metilkarbamat	1-2	16-63
Metil tiyometilketoksim N-metilkarbamat	0,5-1	50

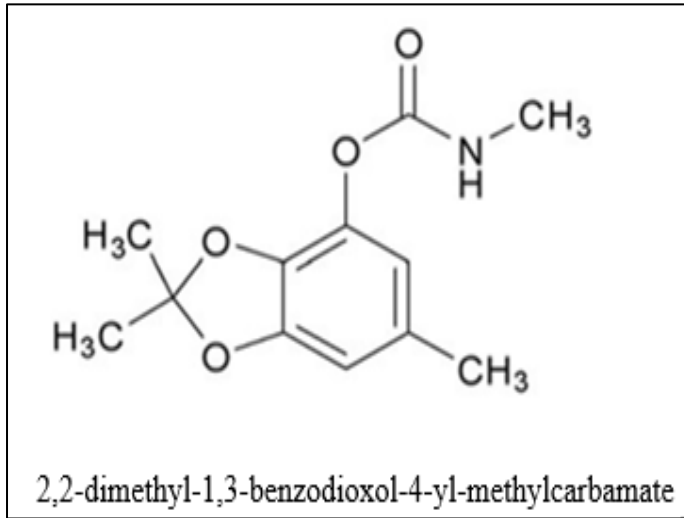
Son yıllarda karbamatlar deney hayvanlarına uzun süre gıdaların içinde verilerek teratojenik ve karsinojenik etkileri test edilmiştir. Teratojenik ve karsinojenik etkilerin oluşmasında karbamatların doku enzimlerini inhibe etme özelliklerinin rol oynadığı belirtilmiştir (Vural, 1996:376).

Karbamat grubu insektisitlerin yapılarına göre sınıflandırılması tabloda gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Karbamat grubu insektisitlerin yapılarına göre sınıflandırılması (Vural,1996).

N-metilkarbamatlar grubunda yer alan Bendiocarb tarım ve ev zararlılarının, sinek ve sivrisineklerin kontrolü için yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu bir pestisittir (Danko, Lestik, Jenca, 2005; Jensen, Petersen, Christensen, 2009).



Şekil 1.2. Karbamat grubu bir insektisit olan Bendiocarb'ın kimyasal yapısı ve formülü

Bendiocarb, renksiz ve katı bir maddedir. Erime noktası 124,6-128.7, buhar basıncı 4.6 mPa'dır. Suda az çözünür (26mg/ml). Aseton ve dimetilsulfoksitte >200 mg/ml, diklorometanda >300 mg/ml miktarda çözünen, ışığa genellikle dayanıklı bir maddedir. Çevrede parçalanma yarı ömrü toprağın tipine göre 1-4 hafta arasında değişir. Bendiocarb sulu çözelti halinde hidrolize uğrar. Deri ve göz için hafif irkilticidir. LD₅₀ ağızdan sıçanlarda 34-158 mg/kg, tavşanlarda 35-40 mg/kg ve kobaylarda 35 mg/kg; deri yoluyla sıçanlarda 566 mg/kg; solunum yoluyla ÖY 0.55mg/L dir (Kaya ve diğerleri, 2002:427).

Bendiocarb DSÖ tarafından orta derecede tehlikeli olarak sınıflandırılmıştır. Şu anda, Bendiocarb Avrupa Birliği'nde, özellikle 91/414 / EEC sayılı Direktif ve 1107/2009 Sayılı Yönetmelik (EC) ile kullanım için onaylanmamıştır. Bununla birlikte, DSÖ tarafından Afrika'da sıtma kontrolünde kullanılması tavsiye edilen 12 insektisitten biridir (Sadasivaiah, Tozan ve Breman, 2007).

Bendiocarb içeren bazı ürünler (Ficam, Turcam, Dycarb, Multamat) genel kullanıma açıktır. Bendiocarb evlerde, endüstriyel tesislerde ve gıdalarda çok çeşitli rahatsızlık ve hastalığa sebep olan vektör böceklerine (sivrisinekler, karıncalar, sinekler, salyangozlar) ve diğer zararlı böceklerle karşı etkilidir (Flesarova, Lukac, Danko ve Massanyi, 2007).

Bendiocarb özellikle deri olmak üzere, tüm yollarla emilir. Diğer karbamatlarda olduğu gibi, Bendiocarb da vücutta birikmez. Maruziyetin kesilmesini takiben, 2 günde %90 ı idrar, %2-6 kadarı solunum ve %2-6 kadarı da dışkıyla çıkarılır (Capcarova ve diğerleri 2010).

Birçok bilim adamı, uzun süre Bendiocarb kullanıldıktan sonra farklı organlarda çeşitli morfolojik değişiklikler gözlemlemişlerdir. Bendiocarbın lenfatik organlarda morfolojik değişikliklere neden olduğu belirtilmiştir (Petrovova ve diğerleri 2005).

Holavska, Almasiova ve Cigankova, (2014), tavşanlarla yaptıkları bir çalışmada oral yoldan verilen Bendiocarbın tavşanlarda böbrek parankiminin yapısı üzerindeki olumsuz etkisi olduğunu kanıtlamışlardır. (Holavska, Almasiova, Cigankova, 2014).

Flesarova, Lukac, Danko ve Massanyi (2007) tavşanlarla yaptıkları bir çalışmada uzun süreli bir Bendiocarb uygulamasından sonra timus yapısında önemli değişiklikler olduğunu ve Bendiocarbın muhtemelen bağışıklık sisteminde de değişime neden olduğunu bildirilmişlerdir (Flesarova, Lukac, Danko ve Massanyi, 2007).

Whyatt ve diğerleri (2003) yaptıkları bir çalışmaların sonunda Bendiocarbın anneden, gelişmekte olan embriyoya kolayca geçebileceğini gözlemlemişlerdir (Whyatt ve diğerleri 2003).

Birçok çalışma, Bendiocarbın lenfosarkomlar, retikülosarkomlar, lenfoid ve miyeloid lösemi gibi lenforetiküler tümörlerin insidansını arttırdığını kanıtlamıştır (Donko, Simon ve Artimova, 2011).

Holecková, Siviková ve Dianovská (2008) kültürlenmiş periferik sıgır lenfositlerine Bendiocarb uygulamış ve kromozom anomalilerini incelemişler ve çalışmanın sonucunda Bendiocarbın kromatinlerdeki kopma sıklığında artış meydana getirdiğini gözlemlemişlerdir (Holecková, Siviková, Dianovská, 2008).

Petrovova (2013) tavşanlara Bendiocarb uygulaması yapmış ve karaciğer dokusunu incelemiştir. Çalışmanın neticesinde uzun süreli Bendiocarb uygulamasından sonra, hepatositlerin vakuolizasyonu ve dilatasyonu, sinopiitlerin hepatositler arasında dilatasyonu ve enflamatuvar hücrelerin fokal infiltrasyonu gibi belirgin değişiklikler olduğunu söylemiştir (Petrovova,2013).

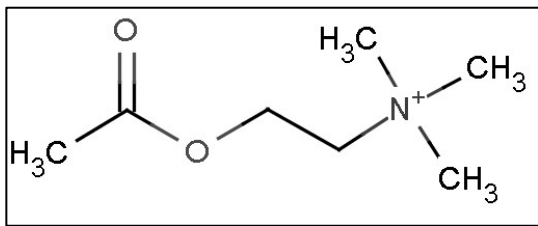
Gahelnabi, Mousa ve Ali (2000) yaptıkları bir çalışmada nubian keçilerine karbamat insektisit olan Bendiocarb ve propoxuru birlikte uygulamışlardır. Uygulama sonucunda patolojik olarak en çok etkilenen organların kalp, akciğer, karaciğer ve böbrekler olduğunu söylemişler;

akciğerlerde ödem, tıkanıklık ve amfizem; karaciğer ve böbrek dokularında ise tıkanıklık, iskemi, yağ değişimi ve nekroz gözlemlenmiştir (Gahelnabi, Mousa ve Ali, 2000).

Mojzisoğlu ve diğerleri (2012)'nin yaptıkları bir çalışmada uzun süreli Bendiocarb uygulamasının tavşanlarda fagositlerin ve lenfositlerin, lökopeni, nötrofopeni ve lenfositopeninin fonksiyonel aktivitesini önemli ölçüde baskıladığını ortaya çıkarmışlardır (Mojzisoğlu ve ark: 2012).

Bendiocarb, vücudu, sinir sisteminin ana enzimi olan asetilkolinesteraz aktivitesinin geri çevrilebilir inhibisyonu yoluyla etkiler (Apaydın, Pandır, S. Kalender, Baş ve Y. Kalender, 2018).

Asetilkolin organizmada sinir ve kasların karşılaştığı kavşaklarda, iç organ motor sistemlerindeki lenf bezlerinde ve merkezi sinir sisteminin bazı bölümlerinde bulunur. Asetilkolin bir sinir hücresi iletilicisidir ve bireysel nöronların hızını etkiler (Purves ve diğerleri 2001). Asetilkolin, kolinasetiltransferaz enzimi aracılığıyla ile kolin ve asetilsterazdan sentezlenir, asetilkolinesteraz (AChE) enzimi ile de kolin ve asetik asite hızlıca hidroliz olur. AChE, uyarılabilir özelliğine sahip dokularda hem sinir hem de kasların hücre dışında yerleşmiştir, sinir, kas ve bazı kan hücrelerinde sentezlenir (Taylor, Camp, Radić, 2009). AChE'nin katalitik aktivitesi oldukça yüksektir. Saniyede 25.000 ACh molekülünü kolin ve asetik asite dönüştürür. Oluşan kolin, yeni ACh moleküllerini oluşturmak üzere tekrar sinir merkezlerine aktarılır (Purves ve diğerleri, 2008).

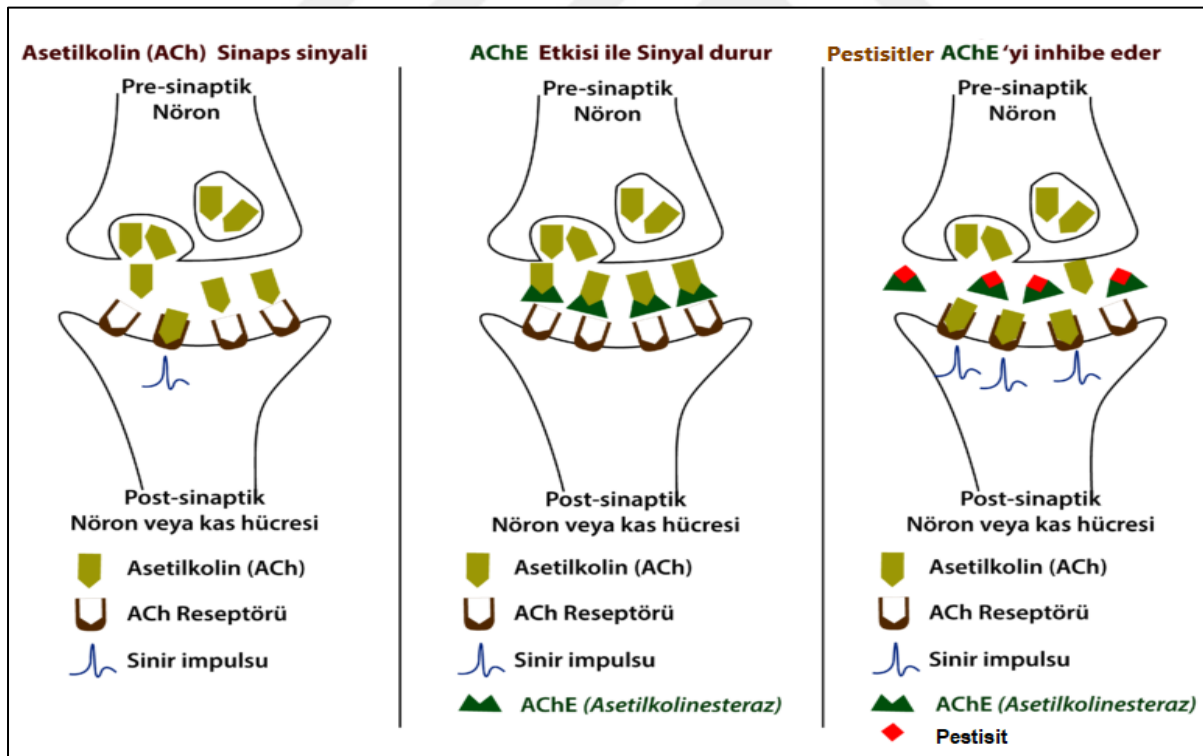


Şekil 1.3. Asetilkolinin moleküler yapısı

AChE hidrolazlar grubunda yer alan bir enzimdir. Aktif bölgesinde katalitik olarak koordine olmuş üç önemli amino asite sahiptir. Bunlar histidin, serin ve aspartik asittir. Enzim bu üç aminoasitin anyonik bağlanma tarafının, ACh'nin pozitif yüklü amonyum grubunu çekmesiyle aktifleşir. Serin hidroksil grubu, üçlüdeki komşu histidin grubu tarafından deprotonasyonundan

sonra estere saldırır. Pestisitler gibi inhibitörler varlığında aktif bölgede bulunan nükleofilik serin hidroksil grubu, pestisitte bulunan fosfor atomuna kovalent bağla bağlanır. Dolayısıyla, karbamatların tayini için asetilkolinesteraz inhibisyonu prensibi kullanılabilir (S. Gürsoy, O. Gürsoy: 2017).

Toksik bir maddeye uzun süreli maruz kalma durumunda asetil kolinesteraz inhibisyonu, asetilkolinin kolinerjik reseptör bölgelerinde birikmesine sebep olur ve sinir sistemleri boyunca kolinerjik liflerin sürekli uyarılmasıyla sonuçlanır. Bendiocarb zehirlenmesi bulanık görme, zayıflık, bulantı, baş ağrısı, göğüs rahatsızlığı, karın krampları, terleme, nabızın azalması ve kas titremelerine neden olur. Zehirlenme derecesi büyük ise, seğirme, kas koordinasyon bozukluğu, konfüzyon, düşük tansiyon, konuşma bozukluğu, refleks kaybı ve kalp düzensizlikleri görülür. Solunum sistemi kaslarının felci, akciğer açıklıklarının yoğun şekilde daralması ve durdurulan solunum nedeniyle ölüm de meydana gelebilir (Smulders, Bueters, Van Kleef ve Vijverberg, 2003).



Şekil 1.4. Asetilkolinesterazın normal aktivitesi ve pestisitlerin asetilkolinesteraz inhibisyonu

Bendiocarb, asetilkolin esteraz inhibisyonu dışında hücrelerde reaktif oksijen (ROS) üretiminin artmasına da sebep olur (Sobeková, Holovská, Lenártová, Flesárová ve Javorsky, 2009).

Serbest radikal ya da ROS bir veya daha fazla eşlenmemiş elektrona sahiptirler. Serbest radikaller bağımsız olarak var olan molekül veya atomlardır (Poyton, Ball ve Castello,2009).

Serbest radikaller çok reaktif ve kararsızdırlar. En yakınlarındaki kararlı moleküle saldırır ve onun elektronunu koparırlar. Bu arada saldırıya uğrayan molekül, elektronunu kaybederek bir serbest radikal haline gelebilir ve canlı hücrede hasara neden olan bir zincir reaksiyonunu başlatabilir (Reuter, Gupta, Chaturvedi ve Aggarwal, 2010).

Serbest radikaller endojen ve ekzojen kaynaklı olmak üzere iki grupta toplanırlar. Endojen kaynaklar; mitokondri, endoplazmik retikulum, sitokrom P-450, peroksizomlar, mikrozoimler ve inflamatuvar hücre aktivasyonudur. Ekzojen kaynaklar ise; endüstriyel kimyasallar, ilaçlar, besinler, iyonize radyasyon, ultraviyole ışınları, ışık, sigara dumanı ve ksenobiyotiklerdir (Gümüştaş ve Atukeren, 2008).

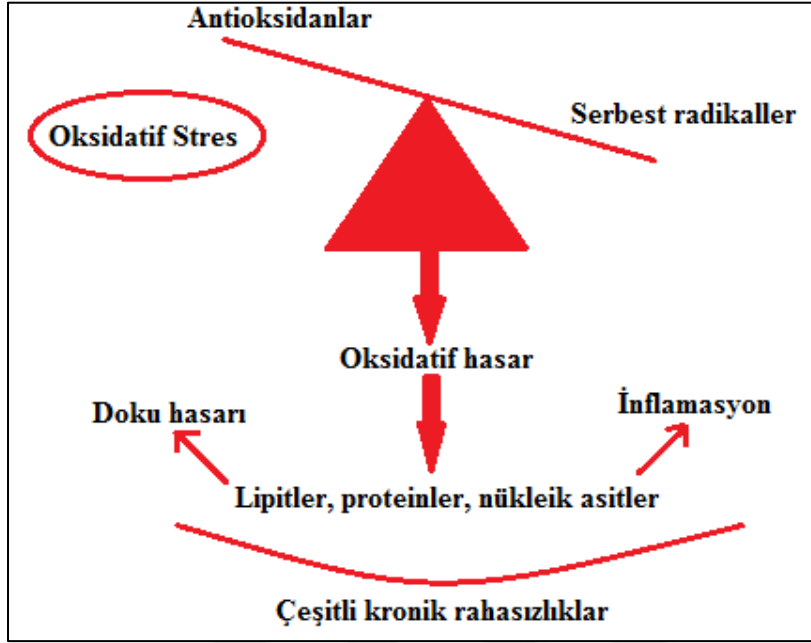
Serbest radikaller, hücresel fonksiyon için önemli olan moleküllere zarar verebilir ve hücresel fonksiyon kaybına neden olabilirler (Evans, 2000).

Reaktif oksijen türlerinin en sık görülen formları, hidroksil radikalleri ve süperoksit radikalleri gibi oksijen radikalleri ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest olmayan radikallerdir. (Baş, Kalender ve Pandır, 2014).

Süperoksit radikalleri, iç mitokondriyal zar da yer alan oksijenin azalması sırasında oluşur. Bu radikaller, fosfolipidlerin yağ asitlerinde zincir reaksiyonlarını tetikleyerek, membran lipid peroksidasyonuna ve membrana bağlı enzim ve reseptör fonksiyonu için gerekli olan membran çift katman organizasyonu kaybına yol açabilir (Evans, 2000).

Belirli sınırlar içinde ROS üretimi, homeostazı korumak için gereklidir. Örneğin, fagositik hücreler tarafından yapılan ROS üretimi, enfeksiyonla mücadelede bir savunma mekanizması oluşturur. Benzer şekilde, büyüme faktörleri tarafından stimülasyona cevap olarak üretilen sitosolik ROS, proliferatif yanıtı düzenlemede rol oynamaktadır. Bazı metabolik stres durumlarında, mitokondriyal kaynaklı oksidanlar bile sinyal molekülleri olarak işlev görmektedir (Finkel,1998; Nemoto, Takeda, Yu, Ferrans and Finkel, 2000).

Hücreler sürekli olarak hücre içinde ve hücre dışında oluşan serbest radikallere maruz kalırlar. Normal şartlar altında antioksidanlar ve oksidanlar arasında bir denge vardır. Fakat hücrede aşırı derecede serbest radikal oluşması durumunda, bu denge bozulur ve oksidatif stres meydana gelir (Wilms, Kleinjans, Moonen ve Bried, 2008).



Şekil 1.5. Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi arasındaki denge (Kelly, 2003).

Oksidatif stres, ROS üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki homeostazın bozulması olarak da tanımlanabilir (Betteridge, 2000).

Oksidatif stres koşullarında, hücresel antioksidan savunma sistemini aşan ve membran yapılarında çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu ile sonuçlanan daha fazla oksijen radikali üretilir. Lipid peroksidasyonu sonucu lipid radikalleri oluşur. Lipid radikalleri bir araya gelerek konjuge dieneleri oluştururlar. Devam eden oksidasyonla bu dieneler de parçalanır bu parçalanma sırasında bir ara ürün olarak malondialdehit (MDA) oluşur. MDA, kimyasal veya fiziksel oksidatif stres tarafından indüklenen peroksidatif hücre zarındaki hasarın göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yüksek MDA seviyesi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilir. Bu sebeple MDA lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak düşünülür ve MDA değeri, serbest radikalleri ölçmek için dolaylı bir yöntem olarak kullanılır. Lipid peroksidasyonu ayrıca reaktif serbest radikalleri ve toksik aldehytleri serbest bırakır ve bu da enzimleri ve diğer hücre bileşenlerini tamamen etkisiz hale getirir (Erdurmuş ve diğerleri, 2011; Zarei ve diğerleri 2016).

Doğaları gereği kararsız moleküller olan serbest oksijen radikallerinin ortadan kalkması, kendiliğinden meydana gelebilir ya da antioksidanlar tarafından meydana gelen inaktivasyonla gerçekleşir (Kumar, Abbas ve Aster, 2014).

Reaktif oksijen türlerinin oluşmasını engellemek ve bu maddelerin oluşturduğu zararın detoksifikasyonu sağlamak üzere vücutta görev alan savunma sistemlerine antioksidan savunma sistemleri ya da antioksidanlar adı verilir (Karabulut ve Gülay, 2016).

Antioksidanlar, oksidatif stres hasarına karşı korunmada önemli bir role sahiptir (Wilms ve diğerleri 2008).

Antioksidanların hücreye başlıca şu şekillerde etki ederler;

- ✓ Serbest radikal ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunun engellerler,
- ✓ Oluşan serbest radikal ve reaktif oksijen türlerini yakalarlar,
- ✓ Daha az reaktif olan radikallerin, daha tehlikeli formlara dönüşümünü engellerler,
- ✓ Radikallerin neden olduğu hasarı onarırlar
- ✓ Diğer antioksidanların işlevlerini etkin bir şekilde yerine getirmesi için uygun bir ortam sağlarlar (Sen, 1995).

Hücre zarlarını ve diğer hücre organellerini serbest radikal reaksiyonların zararlı etkilerinden korumak ve oluşabilecek hasarı en aza düşürmek için hücrelerde çoklu enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri mevcuttur.

- Enzimatik Antioksidanlar: Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz (GPX), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon-S-Transferaz (GST).
- Enzimatik Olmayan Antioksidanlar: C vitamini, A vitamini, E vitamini, flavinoidler, melatonin, ürik asit, haptoglobulin, albumin, sistein, seruloplazmin, transferin, laktoferrin, ferritin, oksipurinol, ubikinon (koenzim Q10), bilirubin, mannitol, lipoik asit ve hemopeksin (Uzun, Demir, S. Kalender, Baş, Y. Kalender, 2010).

Süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT), vücudun oksidan savunmasında rol oynarlar ve e oksidatif krize karşı ilk savunma hattını oluştururlar (Uzun ve Kalender 2013; Zarei ve diğerleri, 2016).

SOD; Süperoksit anyonunun hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşmesini katalize eden bir enzimdir. Hücrelerin serbest radikal hasarından korunmasından sorumludur (Kumagai ve diğerleri, 1997). Enzimin başlıca görevi; oksijeni metabolize eden hücrelerde süperoksit düzeyini düşük tutarak lipid peroksidasyonunu baskılamaktır (Kasapçopur Özel ve Birdane, 2014). Hücreler oksidatif stres altındayken SOD'u baskılayarak hareket ederler. Fakat stres uzun bir süre devam ederse ve ROT üretimi artarsa, enzim tükenir ve konsantrasyonu azalır (Berrahal ve diğerleri, 2007).

CAT; Hücreleri oksidatif strese karşı koruyan en önemli antioksidanlardan biridir. Stres koşulları altında oluşan zararlı H_2O_2 'in H_2O ve O_2 'ye direkt olarak dönüşümünü sağlar (Büyük, Soydam-Aydın, Aras, 2012).

SOD ve CAT'den oluşan sistem, oksidatif strese karşı ilk savunma sistemini oluşturur, çünkü bu enzimler oksijen türlerini yok etmek için birlikte çalışırlar (Kalender, Uzun, Demir, Uzunhisarcıklı ve Aslantürk, 2013).

GPx, hücrelerin sitoplazmasında bulunan bir antioksidan selenoenzimdir. Bir substrat olarak glutatyon (GSH) kullanan bu enzimlerin temel görevi, çözünür hidrojen peroksit ve alkil peroksidazları azaltmaktır (Bebe ve Panemangalore, 2003; Demir, Uzun, Durak, Kalender, 2011). GPx, oksidatif glutatyon varlığında hidrojen peroksidi suya dönüştürür (Aly, Domènech, Banjar, 2012; Kanbur ve diğerleri, 2009). GPx, intraselüler ortamda lipitleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir (Süleyman, Gül ve Erhan, 2018). Hidroperoksitlerin detoksifikasyonu için, GPx en önemli peroksidazdır (Kalender, Apaydın, Demir ve Baş, 2014).

GST, elektrofilik ve hidrofobik bileşiklerin glutatyon ile konjugasyonunu sağlayarak glutatyonun daha kolay atılabilen ve daha az toksik metabolitlere dönüşümünü katalizler (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015; Mansour ve Mossa, 2010). GST'in katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda görevi vardır. Hücre içi taşıyıcı ve bağlayıcı özelliğe sahip olması nedeniyle detoksifikasyon yapar (Mehana, Meki, Fazili, 2012; Kasapçopur Özel ve Birdane, 2014; Ashok ve diğerleri, 2014). GST'ler, glutatyonu sisteinin sülfür atomu üzerinden çeşitli elektrofillere aktaran proteinlerdir. GST'lar yabancı maddeleri glutatyondaki sisteine ait -SH grubu ile bağlayarak, onların elektrofilik bölgelerini nötralize ederler ve ürünün daha fazla suda çözünebilir hale gelmesini sağlarlar.

Enzimatik olmayan antioksidanlardan biri olan C vitamini hücrenin sitosolik bölümünde yer alır (Evans, 2000).

C vitamini askorbik asit olarak da adlandırılır. Kapalı formülü $C_6H_8O_6$ 'dır. Molekül ağırlığı 176g/mol ve erime noktası $192\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' dir (Anonim, 1996).

C vitamininin görevi süperoksit ve H_2O_2 gibi reaktif oksijen ve nitrojen türlerini, peroksil radikallerini, O_3 , ozon, peroksinitrit, nitrojen dioksit, nitrik oksit radikallerini ve HOCL gibi serbest radikalleri etkisiz hale getirmektir (Iqbal, Khan, Khattak, 2004).

Vitamin C organizmada güçlü bir indirgeyici ajan olma özelliğine sahiptir (Lunec ve Blake, 1990; Jialal ve Fuller, 1993).

Vitamin C hidrofilik yapıdadır. Ekstrasellüler sıvıda bulunan serbest radikalleri temizler ve biyomembranları peroksidatif hasarda karşı korur (Yavuz ve diğerleri, 2004; Sulak ve diğerleri, 2005).

Yapılan çalışmalar vitamin C'nin hücre membranındaki tokoferoksil radikalının tokoferole redüklenmesini sağladığını göstermektedir (Stoyanovsky, Goldman, Darrow, Organisciak ve Kagan, 1995; Lunec ve Blake, 1990; Jialal ve Fuller, 1993).

C vitamini hücrelerin DNA'sını serbest radikallerin o ve mutajenlerin oluşturabilecekleri hasarlardan korur. C vitamini birçok hastalık sürecinde önemli olduğu düşünülen serbest radikal kaynaklı hücre hasarına karşı tamponlayıcı rol oynar (Iqbal ve ark:2004; Bsoul ve Terezhalmay, 2004).

C vitaminin nötrofillerdeki miktarı oldukça yüksektir. C vitamininin nötrofil kemotaksisinin artırılmasında ve nötrofil bütünlüğünün korunmasında, mikroorganizmaların oksidatif yıkımını kolaylaştırmada ve metabolik oksidatif yıkım sırasında nötrofiller tarafından oluşturulan oksidasyon ürünlerini nötralize ederek konak dokunun korunmasında önemli bir role sahiptir (Nishida ve diğerleri, 2000).

Birçok çalışma C vitamininin vücutta antikor üretimini tetiklediğini ve konağın antimikrobiyal özelliğini arttırdığını göstermektedir (Thomas ve Holt, 1978).

C vitamini yetersizliğinde prolin hidroksilasyonunun etkilenmesine bağlı olarak kollajen formasyonunun bozulduğu ve oral mukozanın endotoksinlere karşı geçirgenliğinin arttığı belirtilmiştir (Alfano, Miller ve Drummond, 1975).

Sanbe ve diğerleri (2007) sıçanlar üzerine yaptıkları bir çalışmada C vitamininin, alveolar kemik rezorbsiyonunu, periodontal dokuların oksidatif hasarını azaltmak suretiyle baskıladığı gözlemlenmiştir (Sanbe ve diğerleri, 2007).

C vitamini, oksidatif stres sırasında hücre zarında üretilen E vitamini radikallerine elektron vericisi olarak hizmet eder (Ji, 1995).

Vitamin C ve vitamin E sinerjistik etki gösteren antioksidanlardır (Bendich ve Scandurra, 1987; Prakasam, Sethupathy ve Lalitha, 2001).

Vitamin E, 1922 yılında Kaliforniya Üniversitesinden Amerikalı fizikçi Herbert Evas ve asistanı Katherine Bishop tarafından keşfedilmiştir (Aşır, 2018).

Vitamin E'nin doğada 8 tane farklı formu vardır ve bu formlar da molekülün yan zincirinin doymuş veya doymamış olmasına göre iki gruba ayrılır. Doymuş formları tokoferoller olarak adlandırılır ve α , β , γ ve δ olarak gösterilir (Mitchell ve Benevenga 1978). Doymamış formları tokotrienoller olarak bilinir. Tokotrienoller de tokoferoller gibi α , β , γ ve δ olmak üzere 4 farklı forma sahiptir. Tüm bu formlar arasında, α -tokoferol biyolojik olarak en aktif olanı ve en fazla yaygın olanıdır (Wang ve Quinn, 1999).

Tokoferol vitamin E'nin biyolojik olarak aktif şeklidir. α -tokoferol konsantrasyonları, membran akışkanlığındaki veya lipitlerdeki değişimleri düzenlemektedir (Tengerdy, 1990).

Vitamin E çok önemli bir antioksidan olup, lipofilik özelliktedir. Vitamin E konsantrasyonu mitokondri ve mikrozomlar gibi membranca zengin hücre kısımlarında en yüksek seviyededir. (Mayes, 1993).

E vitamininin en önemli özelliği, hücrelerin ve hücre içi organellerin membranlarının lipit fazında zincir kıran bir antioksidan olması ve serbest radikal temizleyici özelliğe sahip olmasıdır. E vitamini, sabit bir lipit hidroperoksit vermek amacıyla, membran fosfolipitlerinden veya lipoproteinlerde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinden üretilen peroksil radikalleri ile

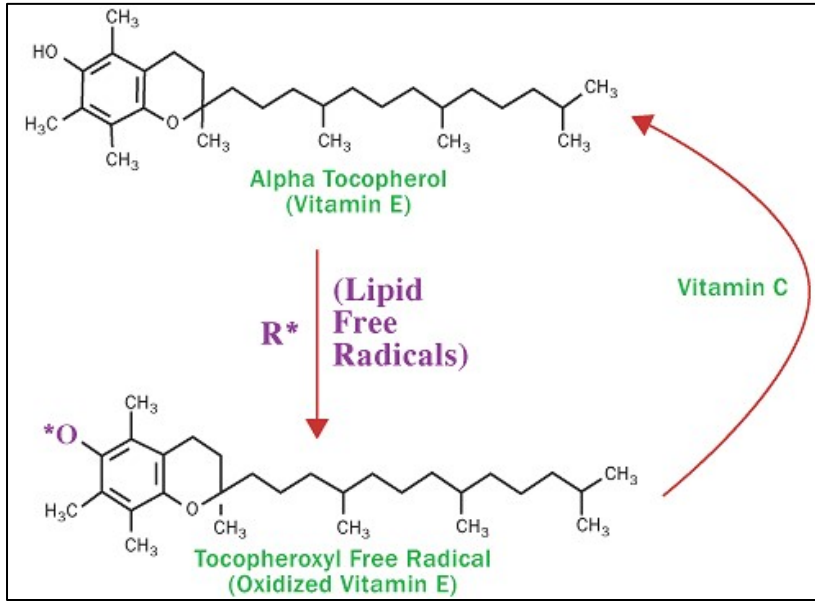
reaksiyona girer. E vitamini bu sayede, zararlı lipit serbest radikallerini etkin olarak azaltır ve böylece dokuları serbest radikallerin sebep olabileceği hasarlardan korur (Chew:1996; Niu, Liu, Yan, Li, 2009).

E vitamini hücre membranlarında antioksidan etki gösterdiği için, membranlardaki çoklu doymamış yağ asitleri, tükenmiş E vitamini durumlarında peroksidasyona hassas hale gelir (Montero, Tort, Robaina, Vergara ve Izquierdo, 2001).

Vitamin E antioksidatif rolünü esansiyel bir kofaktör olarak veya lipit oksidasyonunu ve onların zararlı etkilerinin yayılmasını önleyerek gerçekleştirir. Vitamin E yetersizliği durumunda artan lipit peroksidasyonu vitamin E'nin esansiyel kofaktör fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (Zingg, 2007).

E vitamini, dokularda lipoperoksitlerin sentezi ve birikimine karşı korunmanın önemli bir bileşeni olarak, demir birikiminden dolayı meydana gelebilecek doku patolojisini de azaltır. E vitamini yetersiz olduğu zaman glutatyon-S-transferazlar, peroksi radikaller ile indirgenmiş glutatyon konjugatları oluşturur. Bu durum indirgenmiş glutatyonun tüketimine yol açar. Reaktif oksijen metabolitleri ortadan kaldırılırken E vitamini oksitlenir, fakat C vitamini tarafından tekrar rejenere edilebilir. C vitamini E vitaminini rejenere etmeye ilave olarak, suda çözünebilir bir antioksidan şeklinde direkt olarak da etki gösterebilir (Infanta 1999; Traber ve Atkinson, 2007).

E ve C vitaminleri gibi antioksidan vitaminler, tekli oksijeni ortadan kaldırmak üzere etki ederler ve serbest radikal oluşumunu önlerler. Oksidatif stresle ilişkili hastalıklarda bunların diyetle ilavesi, klinik iyileşmeyi hızlandırır (Morita ve ark 2006; Dimri ve ark, 2010).



Şekil 1.6. Alfatokoferol antioksidan ilişkisi (Frampton ve diğerleri, 1960).

Vitamin C ve vitamin E kombinasyonu uygulamalarının çeşitli oksidanların sebep olduğu oksidatif hasara karşı koruyucu olduğuna ilişkin birçok çalışma mevcuttur (Biri ve diğerleri, 1998; Campisi ve diğerleri, 1999).

Yapılan çalışmalar Vitamin E ve C kombinasyonunun toksik maddelerin neden olduğu lipid peroksidasyonunu azaltabileceğini ifade edilmiştir (Appenrot, Frög, Kersten, Splinter, 1997; Gültekin, Delibaş, Yaşar ve Kılınç, 2001).

Bir insektisit olan Fenthion'un rat amilaz ve lipaz enzimleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada Fenthion'un LD₅₀ dozunun %25'i veya daha yüksek dozlarının oksidatif stres mekanizmasıyla akut pankreas hasarına neden olabileceği, vitamin c ve vitamin e nin ise antioksidan özelliğiyle bu hasarı önleyebileceği belirtilmiştir (Gökalp, Mollaoğlu, Yılmaz ve Altunalp, 2003).

Bendiocarbın neden olduğu karaciğer toksisitesi üzerine vitamin C ve vitamin E nin koruyucu rolünün araştırıldığı bir çalışmada bu vitaminlerin tek tek koruyucu rolü olduğu fakat hasarı tamamen önlemediği ayrıca bazı inceleme parametreleri için, E ve C vitaminlerinin Bendiocarb'a karşı birlikte kullanılmasının daha fazla önleyici olduğu belirtilmiştir. (Apaydın Baş, Y. Kalender ve S. Kalender, 2017).

Bazı alışmalar, E vitamini ve selenyumun çeşitli organlardaki toksik bileşiklerin olumsuz etkilerine karşı faydalı bir rol oynadığını bildirmiştir (Kalender ve diğerleri, 2013).

Kılınç ve diğerleri (2003), yaptıkları çalışmada organofosfatlı bir insektisit olan chlorpyriphosethylin ratların plazmalarında lipit peroksidasyonunu arttırdığını ancak vitamin C vitamin E- melatonin kombinasyonlarının chlorpyriphos-ethylin lipoperoksidatif etkisini azalttığını göstermişlerdir (Kılınç ve diğerleri, 2003).

Normal şartlar altında çeşitli antioksidanların etkileşimi ile oluşturulan antioksidan koruma düzeyinin etkili olduğuna ve böylece okside lipitlerin miktarlarının kontrol altında tutulduğuna inanılmaktadır. E ve C vitaminlerinden oluşan iki antioksidan sistemin tükenmesi, günler içerisinde hızlı bir sistem yetersizliği ile birlikte lme yol açar (Traber ve Atkinson, 2007).

Canlılık fonksiyonları sürekli bir enerji kaynağına gereksinim gösterir. Hücre düzeyinde kimyasal reaksiyonların gerçekleşmesi ve buna bağlı olarak sistemlerin çalışması bir enerji varlığında oluşur. Canlılarda bu enerji organik maddelerin oksidatif yıkılması aracılığıyla sağlanır. Bu oksidasyonun gerçekleşmesi için dış ortamdan oksijen alınması gerekir. Solunum sisteminin esas görevi, gerekli olan bu oksijeni dışardan temin etmektir. Organik moleküllerin kimyasal olarak parçalanmasıyla açığa çıkan hidrojen ve karbon atomları oksijenle tutularak su ve karbondioksit olarak vücuttan atılır. Böylece solunum sistemi bir yandan oksidasyon için gerekli oksijenin vücuda alınmasını sağlarken, aynı zamanda karbondioksitin vücuttan atılmasına da olanak sağlar (Bozdoğan, 2012: 318).

Solunum sistemi, bir çift akciğer ve akciğgerlere havayı ulaştıran bir seri hava yollarından oluşmaktadır (Baykal, 2014: 664).

Solunum sisteminin en önemli organı olan akciğerler göğüs boşluğunda bulunurlar. Akciğerlerimiz plevra adı verilen çift katlı ince bir zardan oluşan bir kese içinde sarılmış olarak bulunur. Çift katlı zarın göğüs kafesi duvarlarının akciğerlere bakan i yüzünü örten kısmına parietal plevra, akciğerlerin yüzeyini saran kısmına visseral plevra adı verilir. Plevranın iki katmanı arasında plevra boşluğu bulunur ve negatif basına sahiptir. Bu negatif basınç akciğerleri göğüs kafesine doğru eker ve akciğerlerin bzlmelerini engel olur. Akciğerler negatif basına sahip ortamdan çıkarılırsa bzşrleri, bu duruma akciğer kollapsı adı verilir. Sağ akciğer boyut olarak sol akciğere göre daha büyüktür ve akciğerler bazı yarıklerle loblara

ayrılmıştır. Sağ akciğerde iki yarık ve üç lob, sol akciğerde bir yarık ve iki lob bulunur. Akciğerlere damar, sinir ve solunum yolları hilus adı verilen yerlerden girerler ve çıkarlar (Tunçel, Aydın ve Zeytinoğlu, 2006).

Akciğer içinde hava yolları, en küçük hava boşluğu olan alveollere ulaşıncaya kadar giderek küçülen tüplere dallanmaktadır. Solunum sisteminin hava yolları, iletili bölümden ve solunum bölümünden oluşmaktadır. İletici bölüm burun boşluğu, nasofarinks, larinks, trake, bronşlar, bronşiyoller ve terminal bronşiyollerden oluşur (Baykal, 2014: 664,665).

Trakenin akciğerlere girerek iki ana kola ayrılır bu kolların her birine primer bronş adı verilir. Akciğerlere primer bronşlarla birlikte arterler de girer. Venler ve lenf damarları ise akciğerden çıkarlar. Akciğere giren ve akciğerlerden çıkan bu yapıların hepsi bağ dokusu ile sarılmıştır bu yapıların hepsine birden pulmoner kök denir. Primer bronşların akciğer dışında kalan parçalarına ekstrapulmoner primer bronş, akciğer içinde kalan parçalarına da intrapulmoner primer bronş adı verilir (Junqueira ve Carneiro, 2006:354).

Primer bronşlar daha küçük çaplı dallara ayrılarak sekonder bronşlar, sekonder bronşların dallanmasıyla da bronşiyoller oluşur. Bronşiyollerin iç yüzeyine döşeyen epitelin silli hücreleri arasında mikrovilluslara sahip clara hücreleri bulunur. Clara hücrelerinin sitoplazmasında salgı hücreleri bulunur ve glikozaminoglikanları salgırlar. Bu salgıyla bronşiyollein yüzeyi korunmuş olur. Bronşiyoller dallanarak terminal bronşiyollere ayrılırlar. Terminal bronşiyollerde de clara hücreleri bulunmaktadır. Terminal bronşiyoller iletili bölümün son kısmını oluştur (Junqueira ve Carneiro, 2006:355).

Solunum bölümü ise respiratör bronşiyoller, alveolar kanallar ve alveolar keselerden oluşur. Respiratör bronşiyoller, terminal bronşiyollerin dallanmasıyla oluşurlar. Respiratör bronşiyollerin duvarlarında alveoller yer alır, respiratör bronşiyollerin dallanmasıyla ise alveolar kanallar oluşur. Alveoler keseler ve alveoller alveoler kanala açılır. Alveoller solunum bronşiyollerini, alveol kanalları ve alveol keselerinde bulunan kese şeklindeki çıkıntılardır. Alveoller akciğerlerin süngerimsi yapısını oluştururlar. Akciğerlerin gaz alışverişini sağlayan fonksiyonel birimleridir. Alveollerde hava ile kan arasındaki O_2 ve CO_2 değişimi gerçekleşir.

Alveolar keseler, alveollerin açıldığı cep şeklindeki yapılardır. Alveoller ve alveoler keselerin yapıları birbirine benzer. Komşu iki alveolün duvarları ortaktır ve bu duvara interalveolar septum adı verilir. İnteralveolar septumlar yer yer alveolar porları içerirler. Alveolar porlar, komşu alveollerdeki hava basıncının dengelenmesini sağlar. İnteralveolar septum beş çeşit hücre içerir. Bunlar;

- Kapillerin endotel hücreleri,
- Tip 1 (yassı) alveolar hücreler,
- Tip 2 (septal) alveolar hücreler,
- Fibroblast ve mast hücrelerinden oluşan interstisyel hücreler,
- Alveolar makrofajlardır.

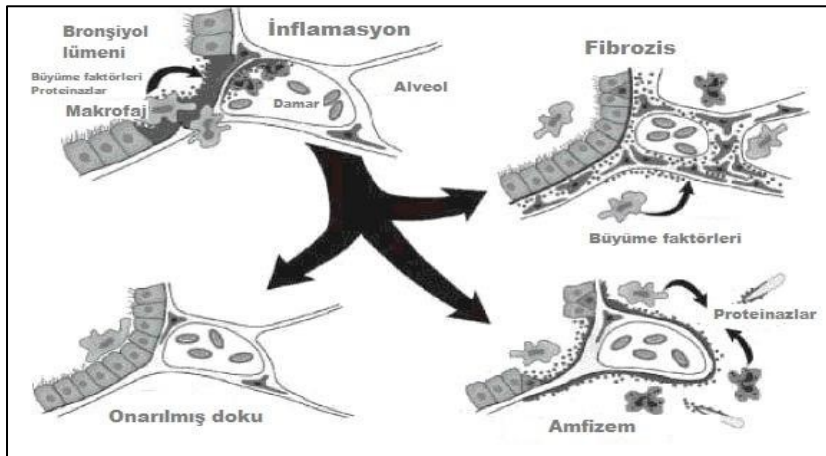
Kapiller endotel hücreler yassı hücrelerdir ve por içermezler. Endotel hücreler kesintisiz hücrelerdir, çekirdek ve diğer organellerin bir araya toplanması, hücrenin geri kalan bölümünün gaz değişimini kolaylaştırmak için ileri derecede incelmeye imkân sağlar (Junqueira ve Carneiro, 2006:355-359).

Tip 1 alveolar hücreler tip I pnömositler olarak da bilinmektedirler alveol yüzeyini saran ileri derecede incelmış hücrelerdir. Bu hücreler alveol yüzeyinin %97'sini kaplar ve solunum gazlarının geçişini sağlar. Bu hücreler tıkalı bağlantılarla birbirlerine ve alveolar epitelin diğer hücrelerine bağlanırlar. Bağlantılar, hava boşluğu ile septal duvarın komponentleri arasında etkin bir bariyer oluştururlar. Tip 2 alveolar hücreler tip II pnömosit ya da septal hücre olarak da adlandırılır. Tip 2 hücreler yuvarlak yapıdadır ve genellikle alveollerin birleştikleri noktalarda iki ya da üç hücreden oluşan gruplar halinde bulunmaktadır. Bu hücrelerin sitoplazmasında lameller cisimler bulunur. Lameller cisimler alveol yüzeyine yayılarak hücre dışı bir alveol örtüsü meydana getiren ve yüzey gerilimini düşüren pulmoner sürfaktanı oluşturur. Sürfaktan tabakası başlıca dipalmitoyil fosfatidilkolin ve fosfatidilgliserolden oluşan tek moleküllü ince bir fosfolipid tabakasıyla kaplı, sulu, proteini bir hipofazdan oluşur. Ayrıca birkaç tip protein de içerir. Sürfaktan alveol hücrelerinin yüzey geriliminin azaltılmasına yardımcı olur. Bu sayede alveollerin havayla dolması için daha az soluk alma gücü harcanması ve böylece solunumun kolaylaştırılması sağlanmıştır. Sürfaktan ayrıca Soluk verme esnasında alveollerin kapanmasını da engeller. Tip 2 alveolar hücreler sürfaktan salgılayanın yanında tip I alveolar hücreler için progenitor hücrelerdir. Akciğer hasarı sonrasında proliferer olurlar ve alveol içerisindeki her iki

hücre tipinin yenilenmesini sağlarlar. Tip II alveolar hücrelerin hiperplazisi alveol hasarının ve alveol onarımının önemli belirteçidir (Junqueira ve Carneiro, 2006:359; Baykal, 2014: 679).

Alveolar septumda, alveol iç yüzeyini döşeyen epitelin bu tip hücrelerine ek olarak bulunan bağ dokusu hücreleri fibroblast ve mast hücreleridir. Bu hücreler kollojen ve elastik fibrilleri ile glikozaminoglikanları sentezlerler. Alveolar makrofajlar diğer hücelere göre daha büyüktür ve fagositoz yetenekleri vardır. Bu hücrelerin sitoplazmasında soluk alma havasından gelen karbon ve toz parçacıklara rastlamak mümkündür bu sebeple bu hücelere toz hücresi de denir. Toz hücreleri kemik iliğinden kök alan monosit hücrelerinden farklılaşırlar. Bu sebeple mononükleer fagositik sistemin bir üyesi olarak görev yaparlar. Burada bulunan bazı makrofajlar eritrositleri fagosite eder bu hücelere siderofaj adı verilmektedir. Toz hücrelerdeki fagositoz artıkları alveol lümeninden interstisyuma büyük olasılıkla tip 1 hücrelerin pinositoz etkinliği ile geçmektedir. Epitelin dış yüzünde sürfaktan tabakası içinde bulunan ve temizleyici göreve sahip fagositik makrofajlar gırtlığa doğru gönderilirler ve buradan yutulurlar (Junqueira ve Carneiro, 2006:366).

Solunum yolu partiküller, gazlar, infektöz mikrobiyal ajanlar gibi birçok çevresel faktöre maruz kalır ancak gelişmiş savunma ve tamir mekanizmasına sahiptir. Yabancı ajan solunum yoluna girdiğinde konağı tanır ve iki genel sonuçtan birine sebep olur. Bunlardan ilki akut inflamasyon diğeri doku değişikliğidir. İnflamasyon giderilip doku tamir edilerek normal yapı ve işlevine dönebilirken inflamasyon giderilemeyip amfizem, fibrosis gibi anormal doku oluşumuna sebep olabilir. Doku hasarını takiben hasarlı hücreler özel sitokin sinyalleri tarafından apoptoza yönlendirilir (Smart ve Hodgson, 2008).



Şekil 1.7. Solunum yoluna giren yabancı ajanlara karşı savunma ve tamir mekanizması (Smart ve Hodgson, 2008).

Fidan ve diğerkleri bir pestisitle yaptıkları çalışmada maruziyet sonucunda akciğerde peribronşiyal ve intraparenşimal infiltrasyon, intraparenşimal vasküler tıkanma, trombozis, alveolar yıkım, anfizem değışiklikleri, beyinde nükleer piknoz ve karyorrheksiz, lenfositik infiltrasyon, motor nöronlarda nekroz, karaciğerde sinüzoidal genişleme, hepatosit dejenerasyonu, safra kanalı proliferasyonu, parenşimal nekroz, merkez ven tıkanması gibi patolojiler tespit etmişlerdir (Fidan ve diğerkleri, 2007).

Karaoz ve diğerkleri (2002), klorpirifos ile yaptıkları çalışmada ratların akciğer dokularında, bronşiyol ve damar etrafında mononükleer hücre infiltrasyonu, tip 2 hücrelerde hiperplazi ve bağı dokuda kalınlaşma tespit etmişlerdir. Koruyucu olarak vitamin E'nin klorpirifos birlikte uygulandığı grupta ise vitamin E'nin histopatolojik değışiklikleri hafiflettiğı bildirilmiştir (Karaoz ve diğerkleri, 2002).

Bu tezin amacı günümüzde sıklıkla maruz kaldığımız Bendiocarb'ın ratların akciğer dokusundaki etkisi üzerine antioksidan özelliğı sahip olan vitamin C ve vitamin E'nin potansiyel koruyucu rolünün araştırılmasıdır. Bu amaçla bu çalışmada Bendiocarb'ın ratların akciğer dokusunda oluşturduğı patolojik etki ışık mikroskobu ile incelendi. Ayrıca antioksidan enzim aktivitelerinde, SOD, CAT, GST GPx ve lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA seviyesinde Bendiocarb'ın sebep olabileceğı olası değışiklikler ve bu değışiklikler üzerine vitamin C ve vitamin E'nin koruyucu rolü araştırıldı.

2. MATERİYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvanlar

Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM) etik kurul onayı (G.Ü.ET-15.042) alınarak gerçekleştirilen bu tez çalışmasında erkek Wistar ratlar yaklaşık olarak 300-320 gr ağırlığında olacak şekilde temin edildi. Ratlar özel kafesler içerisinde her kafeste eşit sayıda hayvan olacak şekilde gruplandırılarak, standart laboratuvar diyeti ve sınırsız su ile beslendi. Ratlar ortalama 18-22 °C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık fotoperiyodu ve %45 nem ortamında barındırıldı.

2.2. Kimyasallar

Bendiyokarp (%98 saflıkta) Dr. Ehrenstorfer-Almanya, Vitamin C, vitamin E ve diğer kimyasallar Sigma marka kullanıldı. Tüm kimyasallar oral gavaj yoluyla uygulandı.

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Bu çalışmada deney hayvanı olarak rat kullanıldı. Bu çalışmanın amacına uygun yapılabilmesi için toplam 8 grup oluşturuldu. Her grupta 6 rat olmak üzere toplam 48 deney hayvanı kullanıldı. Ratlar, kontrol grubu (n=6) ve uygulama grubu (n=42) olarak ikiye ayrıldı. Deney hayvanlarına 4 hafta (28 gün) süre ile uygulama yapıldı.

Gruplar aşağıda sıralanmıştır.

- 1) Grup: Kontrol grubu (n=6)
- 2) Grup: Vitamin C uygulanan grup (n=6)
- 3) Grup: Vitamin E uygulanan grup (n=6)
- 4) Grup: Vitamin C ve vitamin E uygulanan grup (n=6)
- 5) Grup: Bendiocarb uygulanan grup (n=6)
- 6) Grup: Bendiocarb ve vitamin C uygulanan grup (n=6)
- 7) Grup: Bendiocarb ve vitamin E uygulanan grup (n=6)
- 8) Grup: Bendiocarb, vitamin C ve vitamin E uygulanan grup (n=6)

Uygulamalar sabah saatlerinde (09:00-10:00 arasında) aç olmayan ratlara yapıldı.

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

2.3.1. Grup: Kontrol grubu

Kontrol grubu ratlara 1 ml/kg vücut ağırlığı (va) dozunda su uygulandı.

2.3.2. Grup: Vitamin C uygulanan grup

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

2.3.3. Grup: Vitamin E uygulanan grup

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

2.3.4. Grup: Vitamin C ve Vitamin E uygulanan grup

Her bir rata günlük distile su içinde çözülen 100 mg/kg v.a vitamin C ve mısır yağında çözülen 100mg/kg v.a vitamin E oral gavaj yoluyla verildi.

2.3.5. Grup: Bendiocarb uygulanan grup

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

2.3.6. Grup: Bendiocarb ve vitamin C uygulanan grup

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

2.3.7. Grup: Bendiocarb ve vitamin E uygulanan grup

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

2.3.8. Grup: Bendiocarb, vitamin C ve vitamin E uygulanan grup

Her bir rata günlük 100 mg/kg v.a vitamin C, 100 mg/kg v.a vitamin E mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verildi. Vitaminler uygulandıktan sonra her bir rata 0,8 mg/kg v.a Bendiocarb distile su içinde (1ml/kg v.a) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

2.4. Biyokimyasal İncelemeler

Disekte edilen ratlardan alınan akciğer dokuları sodyum fosfat tamponu (pH 7.2) ile yıkandı. Yıkanan dokular analiz işlemine kadar -80 °C’de saklandı. Dokular teflon homojenizatör (Heidolph Silent Crusher M) kullanılarak homojenizasyon tamponu (pH 7.4) içinde homojenize edildi. Elde edilen homojenatlar santrifüj edilerek SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktiviteleri ve MDA miktarının tayini için hazırlandı. Örneklerin antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA miktarı spektrofotometrede (Shimadzu UV 1700, Kyoto, Japan) ölçülerek absorbansları tespit edildi. Protein konsantrasyonu standart olarak bovin serum albümin kullanılarak Lowry ve diğerleri, (1951)’nın tanımladığı metoda göre belirlendi.

2.4.1. Malondihaldehit miktarının belirlenmesi

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

2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi

Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi için her gruptaki ratlardan alınan akciğer dokuları kullanıldı.

Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi

Akciğer dokularındaki toplam SOD miktarının tayini için Marklund ve Marklund (1974) metodu kullanıldı. Pyrogallol'un 3 dakikada 440 nm'de alkali ortamda otooksidasyonu ile yükselen absorbans spektrofotometrede ölçüldü ve pyrogallol'un otooksidasyonunun %50 inhibisyonuna neden olan protein miktarı bir ünite toplam SOD miktarı olarak hesaplandı. Homojenattaki 1 mg protein başına toplam SOD aktivitesi U/mg protein birimiyle verildi.

Katalaz (CAT) enzimi

Aebi (1984) tarafından belirlenen metoda göre CAT tayini yapıldı. Katalazı açığa çıkarmak amacıyla %1'lik Triton X-100 ilave edildi. Daha sonra hidrojen peroksit eklenerek enzimatik reaksiyon başlatıldı. Quartz küvetlerde 240 nm'de 3 dakika boyunca H_2O_2 'in parçalanmasını gösteren absorbans ölçüldü. Enzim aktivitesi nmol/mg protein birimiyle verildi.

Glutasyon peroksidaz (GPx) enzimi

GPx enzimi tayininde okside (GS-SG) ve Nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat (NADPH)'ı substrat olarak kullanan glutasyon redüktazın 340 nm'de NADPH'ı okside etmesi ile meydana gelen absorbansın ölçülmesi esasına dayanan Paglia ve Valentine (1987) tarafından belirtilen metod kullanıldı. Okside glutasyon, glutasyon peroksidaz tarafından oluşturulduğu için NADPH'ın azalması GPx aktivitesi ile doğru orantılıdır. NADPH'ın Nikotinamid-adenin-dinükleotid fosfat (NADP)'a yükseltgenmesi 340 nm'de absorbansın azalmasına sebep olur, böylece dolaylı olarak GPx'in aktivitesinin tespitinde kullanılmaktadır. Cam küvetlerdeki karışımın üzerine hidrojen peroksit eklenerek enzimatik reaksiyon başlatıldı ve 340 nm'de 3 dakika boyunca azalan absorbanslar okundu. GPx aktivitesi 1 dakikada 1 mg protein tarafından harcanan NADPH miktarı olarak hesaplandı. Enzimin spesifik aktivitesi nmol/mg protein birimiyle verildi.

Glutasyon-S-transferaz (GST) enzimi

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

okundu. Enzim aktivitesi 340 nm’de 1 dakikada süpernatantta bulunan 1 mg toplam protein başına oluşturulan miktar olarak hesaplandı ve enzimin aktivitesi nmol/mg protein birimiyle verildi.

2.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri

Akciğer dokuları %10 nötral formalin fiksatifi içinde tespit edildi. Yıkama ve dehidrasyon işlemleri yapılan dokular, parafin bloklar haline getirildi. Mikrotom (Microm marka) aracılığıyla bloklardan 6-7 µ kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler hemotoksilen-eozin boyası ile boyandı. Her bir hayvandan alınan akciğer dokusu örneklerinden 10 preparat incelemeye alındı. Fotoğraf makinesi ilaveli mikroskopta (Olympus E-330, Tokyo, Japan) incelenen preparatların fotoğrafları çekildi. Her preparat infiltrasyon, hemoraji, amfizem, bronşiyollerde ve alveollerde dejenerasyon yönünden incelendi.

2.6. İstatistiksel Analizler

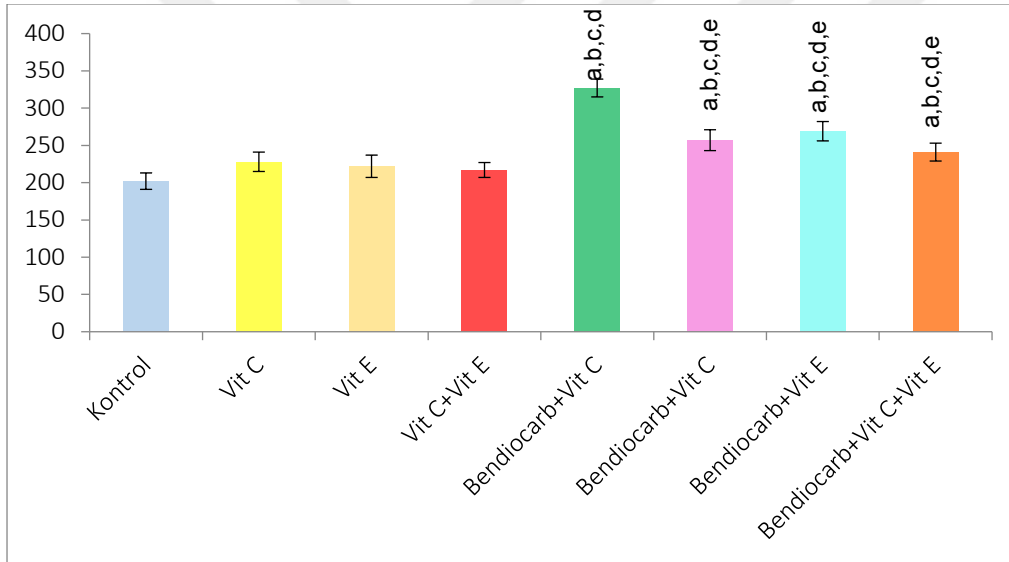
Tezde kullanılan istatistiksel veriler Windows SPSS 23 bilgisayar programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi

Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların akciğer dokularında MDA seviyeleri ölçüldü. Kontrol, Vitamin C, Vitamin E ve Vitamin C+Vitamin E uygulanan gruplar arasında MDA seviyesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken, Bendiocarb uygulanan grupta kontrol grubunu göre MDA miktarında anlamlı bir artış gözlemlendi. Bendiocarb+Vitamin C, Bendiocarb+Vitamin E ve Bendiocarb +Vitamin C+ Vitamin E uygulanan gruplarda, kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gözlenirken, Bendiocarb uygulanan grupla karşılaştırıldığında MDA seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi. (Şekil 3.1).

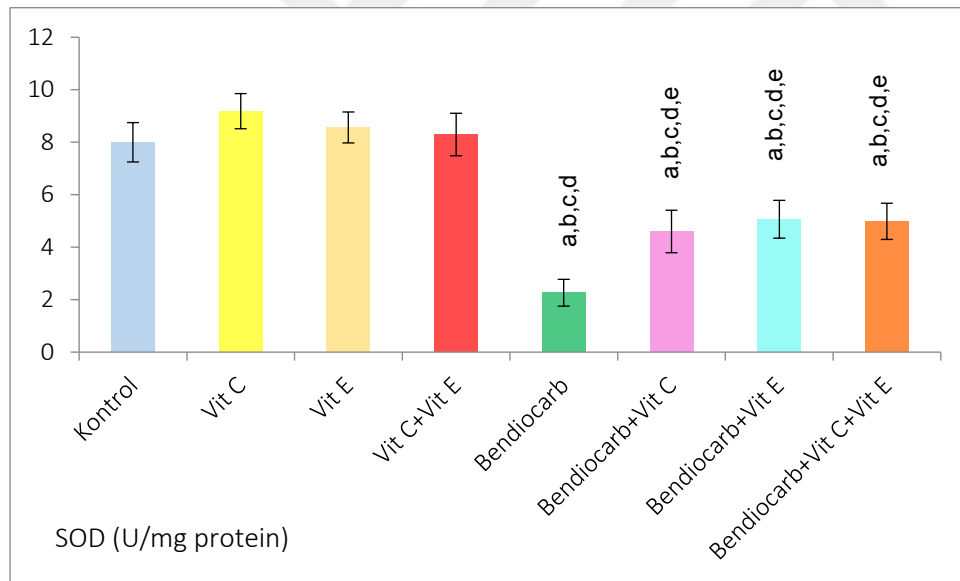


Şekil 3.1. Kontrol grubu ve muameleli grupların MDA aktiviteleri ^aKontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^bVitamin C muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması. ^cVitamin E muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması. ^dVitamin C+Vitamin E muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^eBendiocarb muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi

3.2.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi

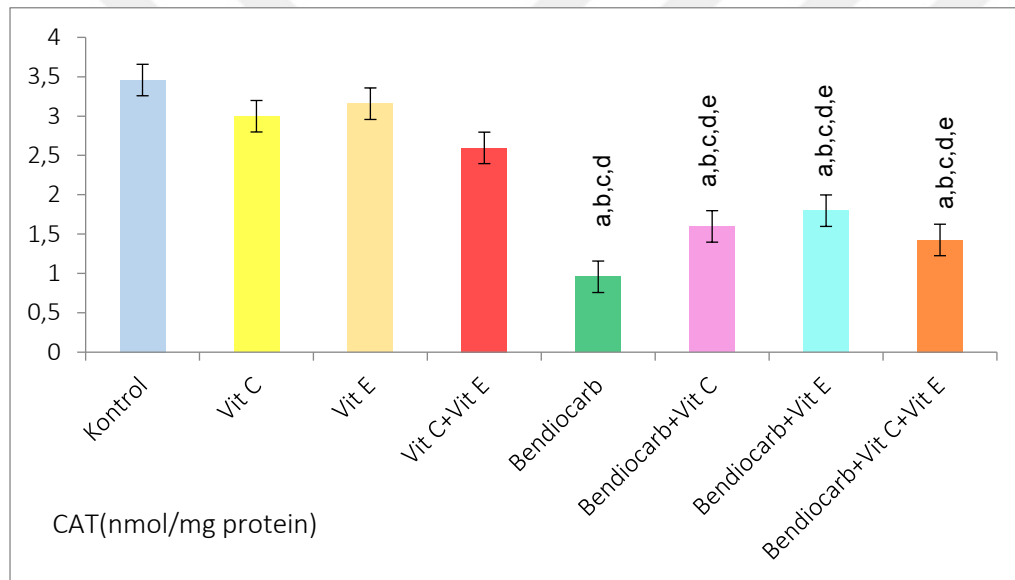
Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların akciğer dokularında SOD enzim aktiviteleri ölçüldü. Akciğer dokularında SOD enzim aktiviteleri bakımından kontrol, Vitamin C, Vitamin E ve Vitamin C+Vitamin E uygulanan gruplarda istatistiksel açıdan önemli bir fark gözlenmedi. Bendiocarb uygulanan grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalma gözlemlendi. Kontrol grubu ile Bendiocarb+Vitamin C, Bendiocarb+Vitamin E ve Bendiocarb+Vitamin C+ Vitamin E grupları karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi. Bendiocarb+Vitamin C, Bendiocarb +Vitamin E ve Bendiocarb+Vitamin C+ Vitamin E gruplarının SOD aktiviteleri bakımından Bendiocarb muameleli grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Kontrol grubu ve muameleli grupların SOD aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^bVitamin C muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması. ^cVitamin E muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması. ^dVitamin C+Vitamin E muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^eBendiocarb muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

3.2.2. Katalaz enzim aktivitesi

Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların akciğer dokularında CAT enzim aktiviteyi ölçüldü. Kontrol, Vitamin C, Vitamin E, ve Vitamin C+Vitamin E uygulanan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi. Bendiocarb muameleli grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında Bendiocarb uygulanan grubun CAT enzim aktivitesinde kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli bir azalma gözlemlendi. Bendiocarb+Vitamin C, Bendiocarb+Vitamin E ve Bendiocarb+Vitamin C+Vitamin E gruplarında kontrol grubuna göre CAT enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, Bendiocarb uygulanan grupla kıyaslandıklarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. ($P<0,05$) (Şekil 3.3).

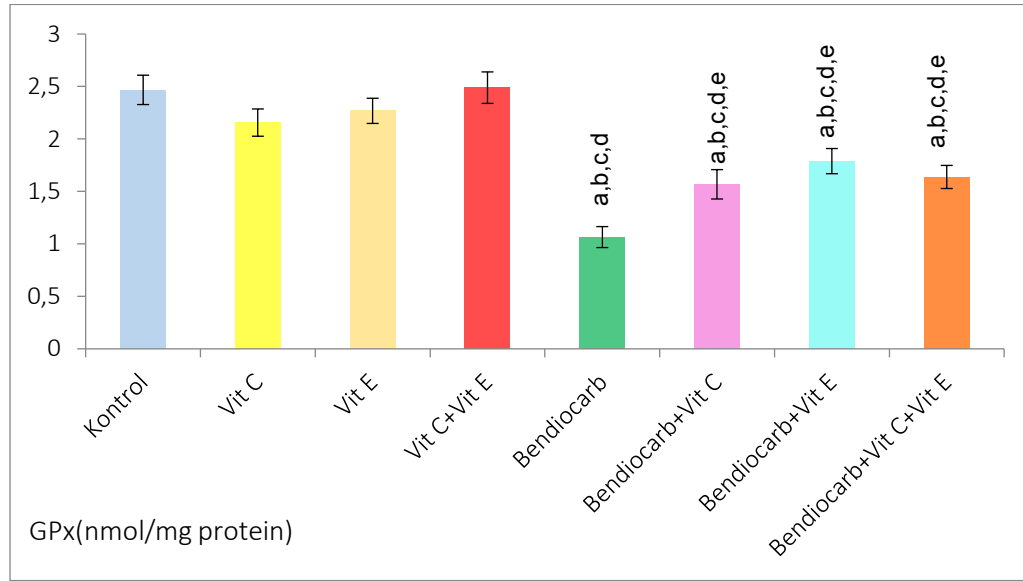


Şekil 3.3. Kontrol grubu ve muameleli grupların CAT aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^bVitamin C muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması. ^cVitamin E muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması. ^dVitamin C + Vitamin E muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^eBendiocarb muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma ($P<0,05$)

3.2.3. Glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi

Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların akciğer dokularında GPx enzim aktiviteyi ölçüldü. Kontrol, Vitamin C, Vitamin E ve Vitamin C+ Vitamin E grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Bendiocarb uygulanan grupla, kontrol grubu karşılaştırıldığında GPx enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi. Kontrol grubu ile Bendiocarb+Vitamin C, Bendiocarb+Vitamin E ve Bendiocarb+Vitamin

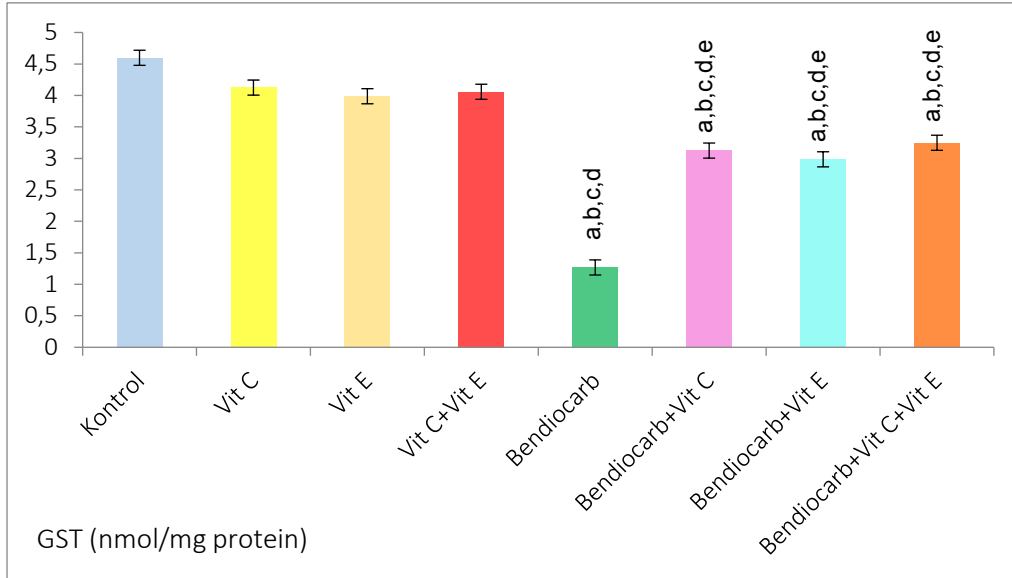
C+Vitamin E uygulanan grular karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma gözlemlendi. Bendiocarb uygulanan grup ve Bendiocarb+VitaminC, Bendiocarb+Vitamin E ve Bendiocarb +Vitamin C+VitaminE uygulanan gruplar karşılaştırıldığında ise GPx enzim aktivitesinde Bendiocarb uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Kontrol grubu ve muameleli grupların GPx aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^bVitamin C muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması. ^cVitamin E muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması. ^dVitaminC + Vitamin E muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^eBendiocarb muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

3.2.4. Glutatyon-S-transferaz enzim aktivitesi

Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların akciğer dokularında GST enzim aktiviteleri ölçüldü. Kontrol, Vitamin C, Vitamin E ve Vitamin C+VitaminE uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Bendiocarb uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalma gözlemlendi. Kontrol grubu ile Bendiocarb+VitaminC, Bendiocarb+VitaminE ve Bendiocarb+VitaminC+VitaminE uygulanan gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre bir azalma gözlemlendi. Bendiocarb+VitaminC, Bendiocarb+VitaminE ve Bendiocarb+VitaminC+VitaminE uygulanan gruplar, Bendiocarb uygulanan grupla karşılaştırıldığında ise Bendiocarb uygulanan gruba göre GST enzim aktivitesinde istatistiksel anlamda önemli bir artış gözlemlendi (Şekil 3.5).



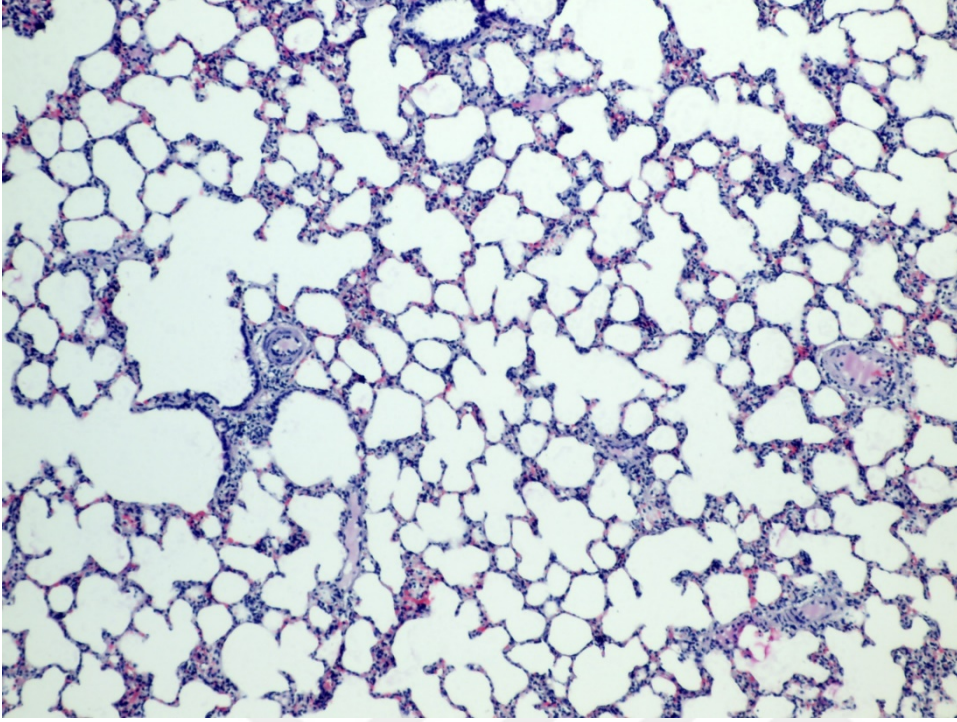
Şekil 3.5. Kontrol grubu ve muameleli grupların GST aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^bVitamin C muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması. ^cVitamin E muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması. ^dVitamin C + Vitamin E muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^eBendiocarb muameleli grup ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

3.3. Histopatolojik Değerlendirme

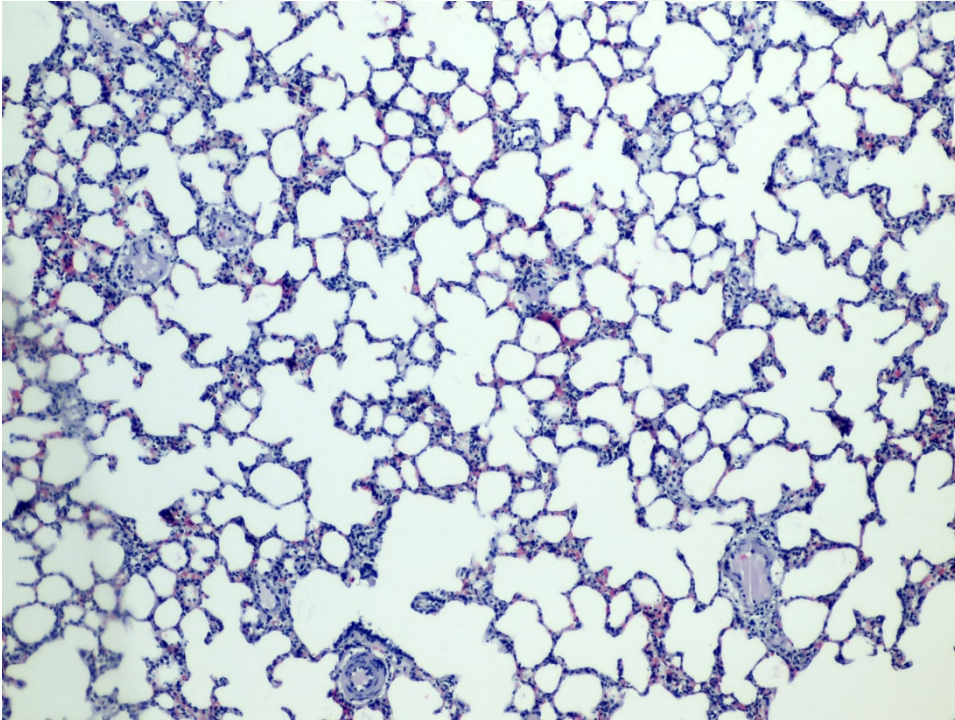
Deneyin sonunda kontrol grubu ratlardan alınan akciğerlere ait histolojik preparatlar ışık mikroskopunda incelendiğinde alveoller ve bronşiyoller normal yapıda görülmektedir (Resim 3.1). Vitamin C muameleli grup (Resim 3.2), vitamin E muameleli grup (Resim 3.3) ve vitamin C + vitamin E muameleli grupta (Resim 3.4) bulunan ratların akciğer dokularında da kontrol grubu ile benzer şekilde normal histolojik yapı görülmektedir.

4 hafta boyunca Bendiocarb ile muamele edilen ratların akciğerlerinde hemoraji, amfizem, alveolar septumda kalınlaşma, hemoraji, alveolar keselerde daralma, infiltrasyon ve alveolar keselerde düzleşme (Resim 3.5 - 3.12) meydana geldiği tespit edildi.

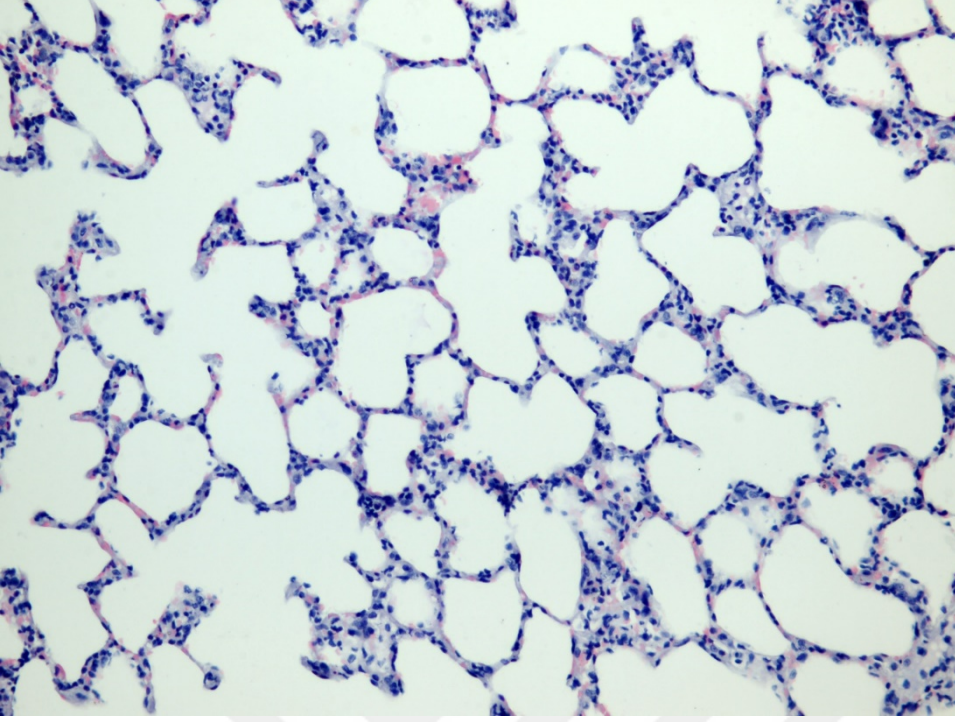
Deneyin 4. haftasının sonunda, ratların akciğerleri histopatolojik açıdan değerlendirildiğinde, Bendiocarb + vitamin C, Bendiocarb + vitamin E ve Bendiocarb + vitamin C+ vitamin E ile muamele edilen gruplardaki akciğer dokularında, benzer patolojiler görülmüş fakat Bendiocarb uygulanan gruba göre daha az dejenerasyon (Resim 3.13 – 3.25) tespit edilmiştir.



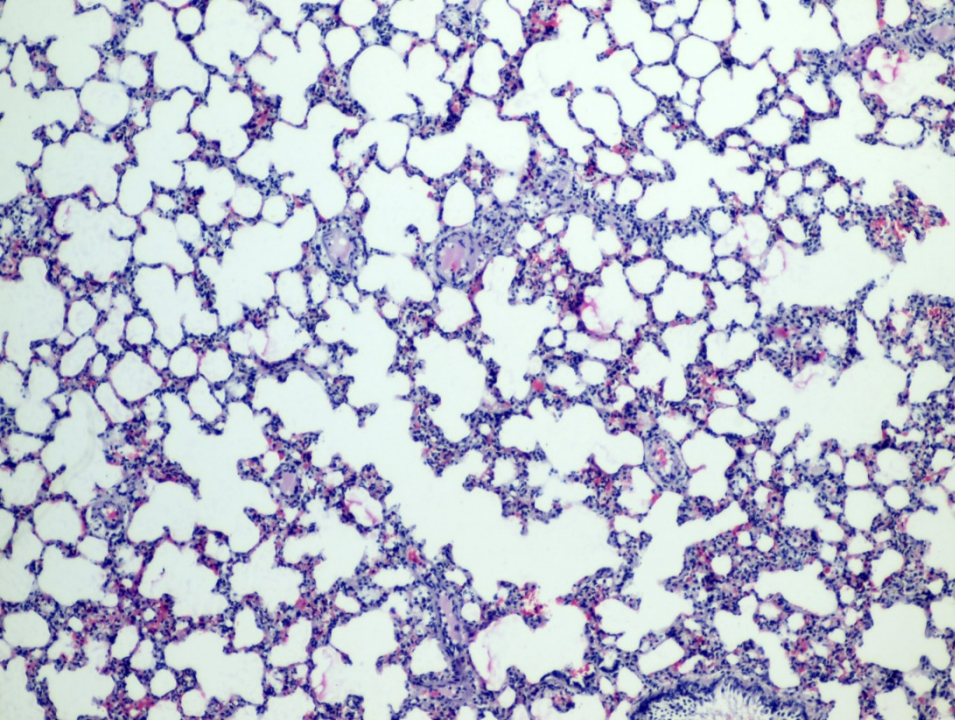
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100



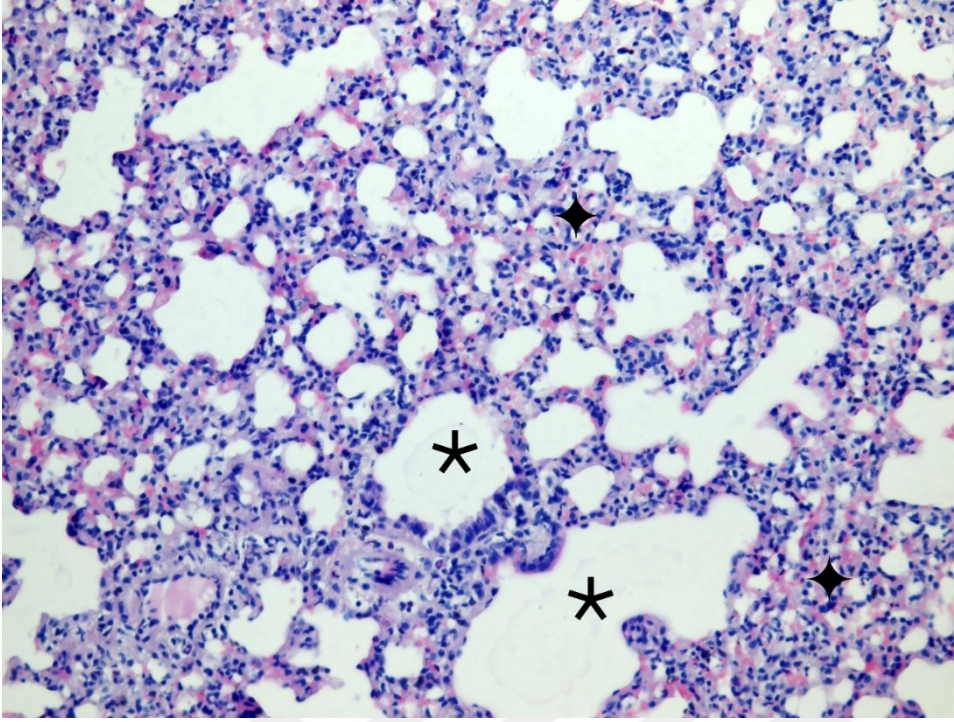
Resim 3.2. Vitamin C grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100



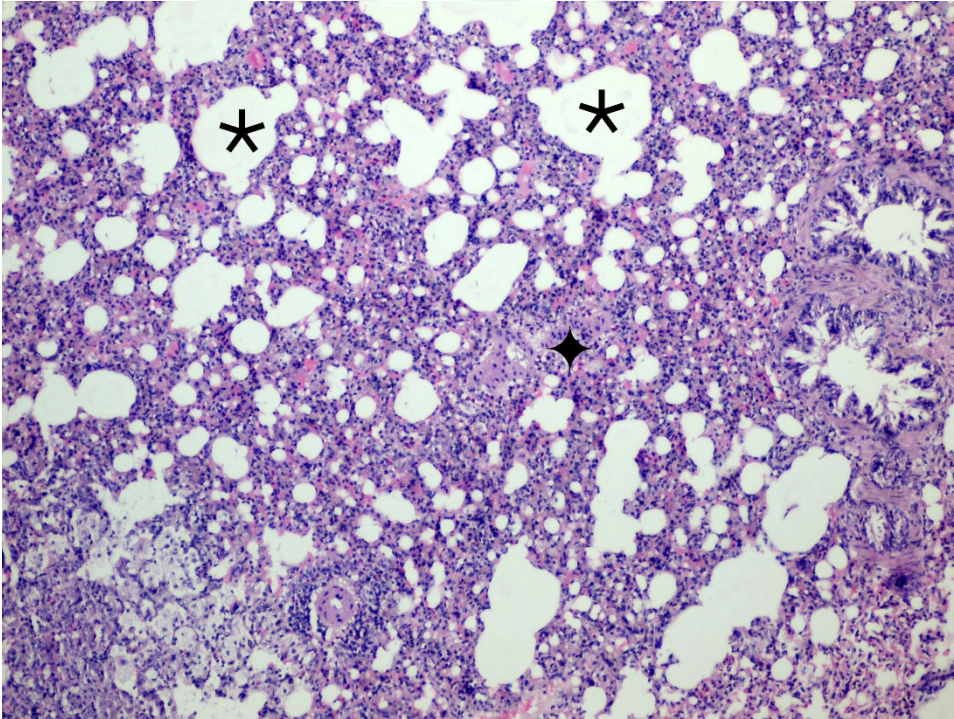
Resim 3.3. Vitamin E grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X200



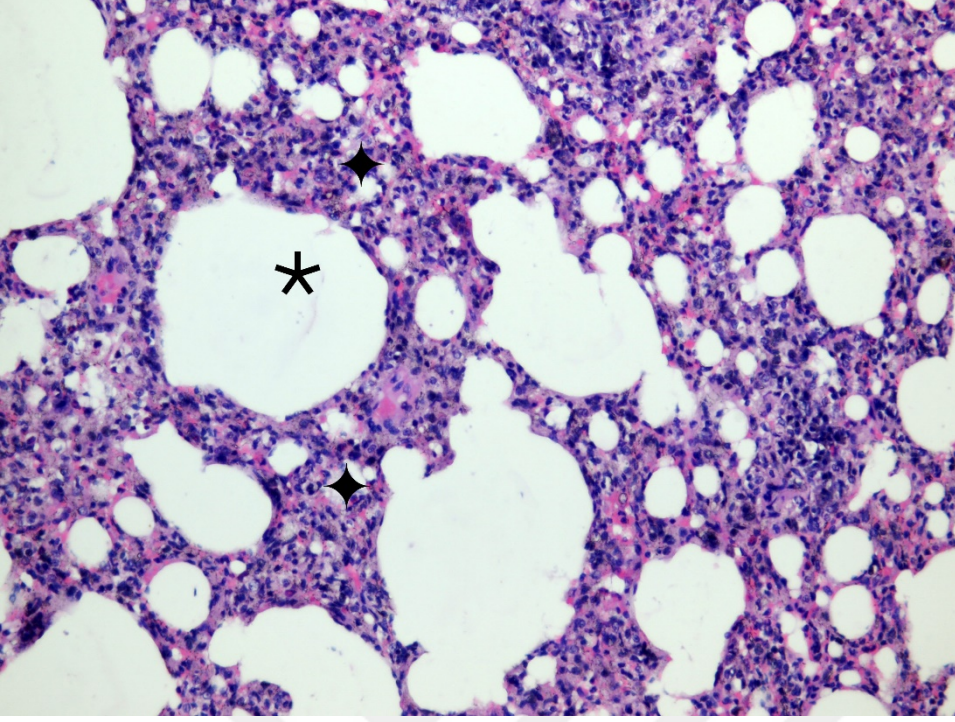
Resim 3.4. Vitamin C + vitamin E grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100



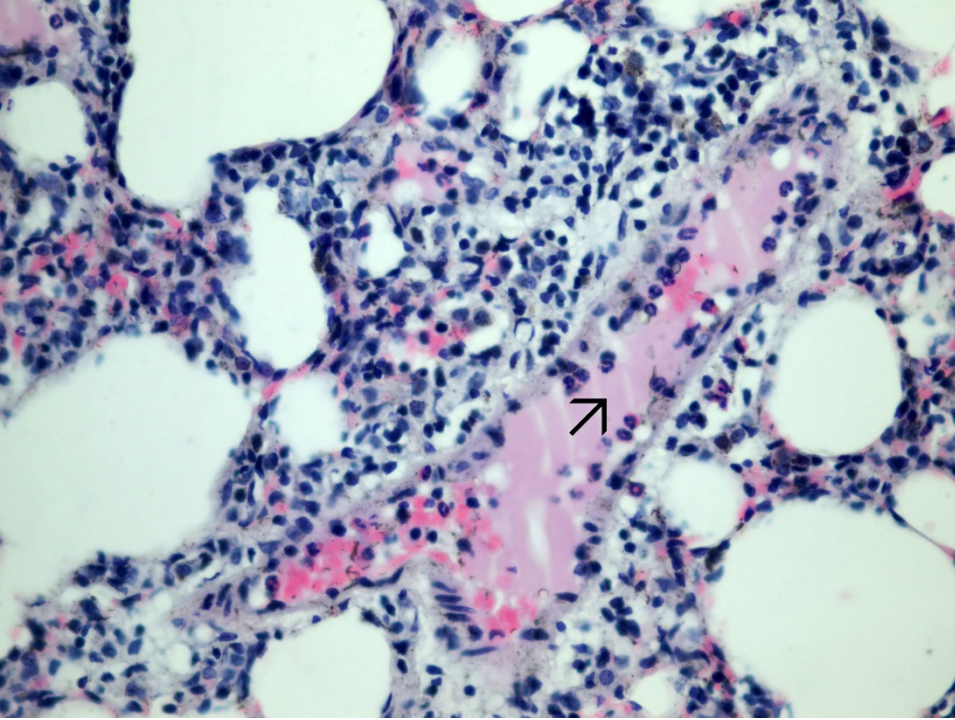
Resim 3.5. Bendiocarb grubu ratların akciğer dokusunda amfizem (*), alveolar septumda kalınlaşma (◆), H&E, X200



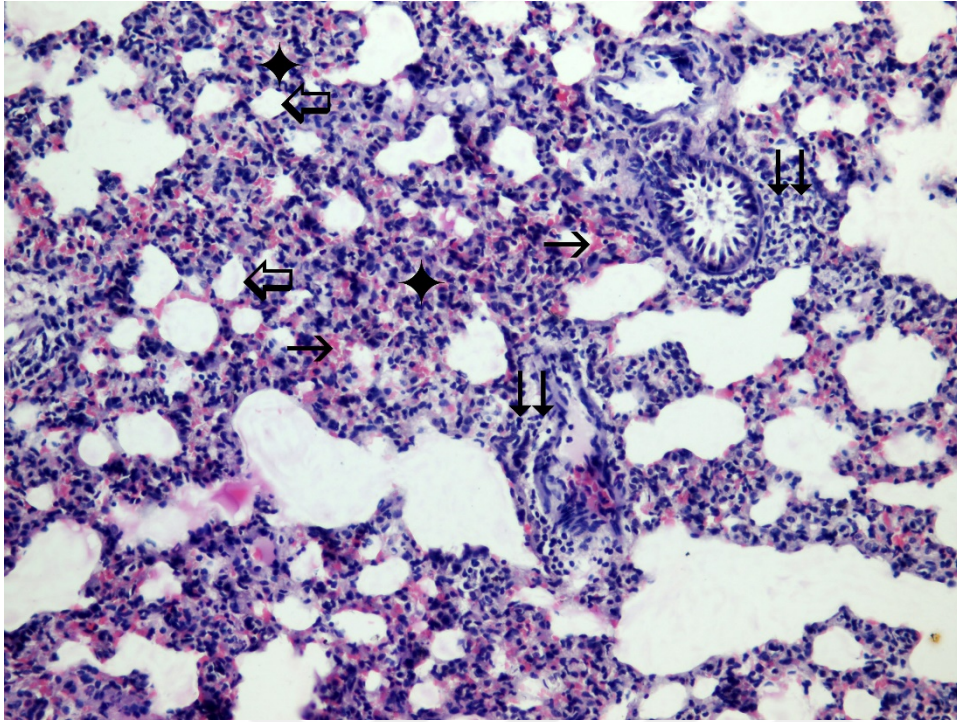
Resim 3.6. Bendiocarb grubu ratların akciğer dokusunda amfizem (*), alveolar septumda kalınlaşma (◆), H&E, X100



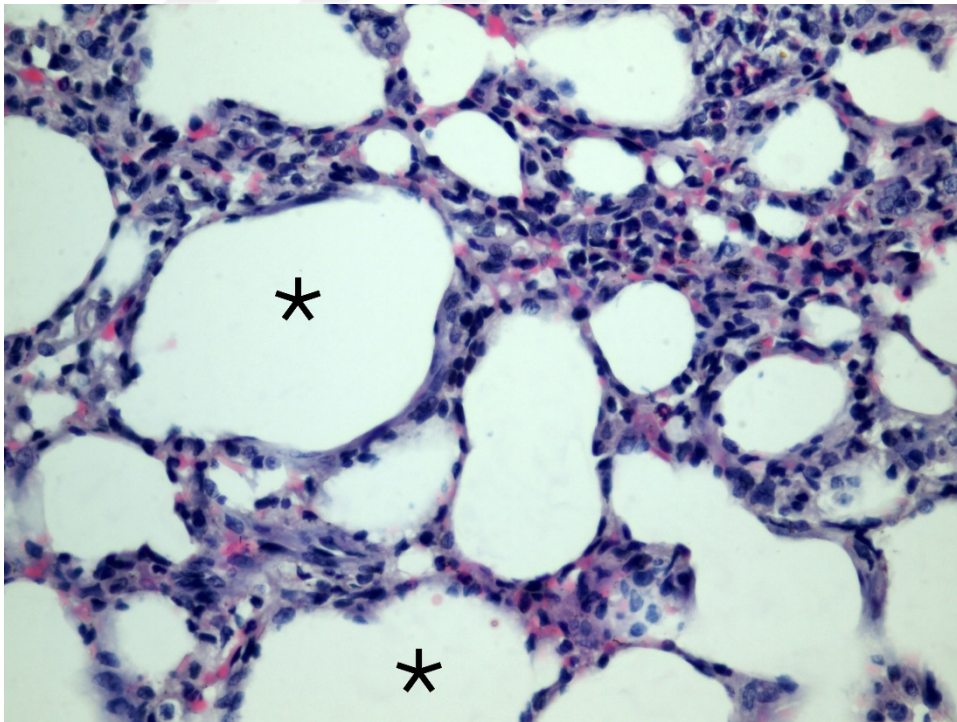
Resim 3.7. Bendiocarb grubu ratların akciğer dokusunda amfizem (*), alveolar septumda kalınlaşma (◆), H&E, X200



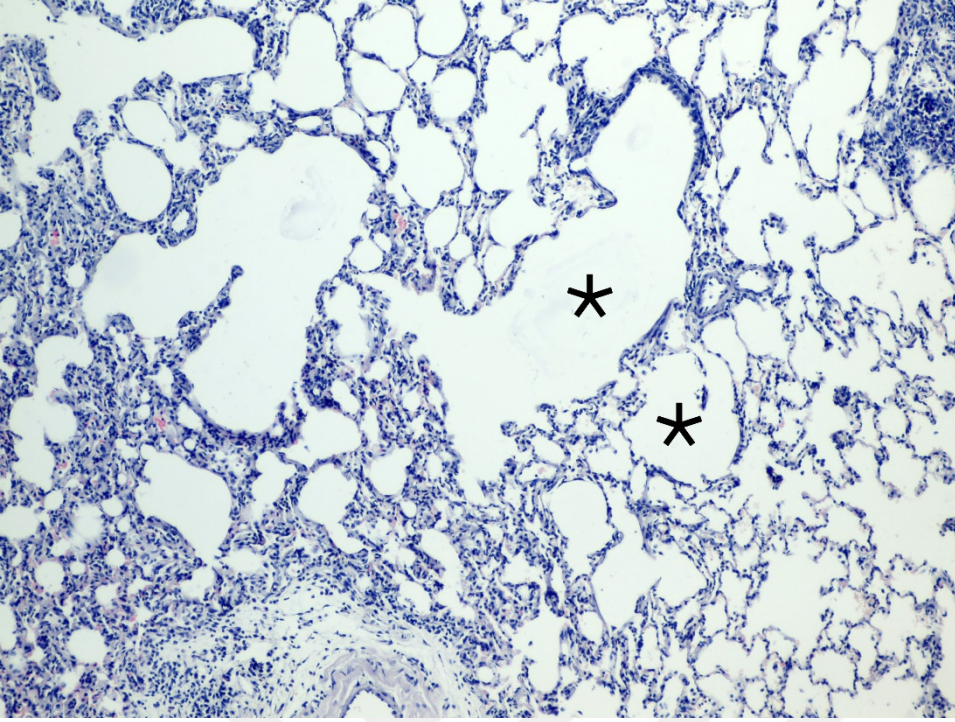
Resim 3.8. Bendiocarb grubu ratların akciğer dokusunda konjesyon (↗), H&E, X200



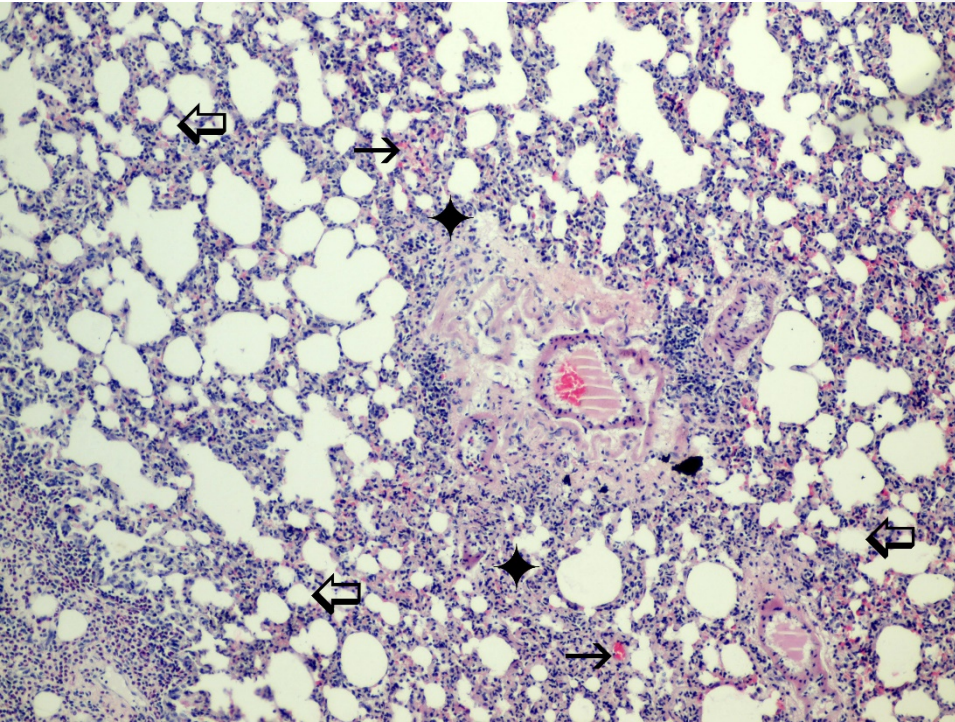
Resim 3.9. Bendiocarb grubu ratların akciğer dokusunda alveolar septumda kalınlaşma (◆), infiltrasyon (⇓),hemoraji (→), alveolar keselerde daralma (⇐) H&E, X200



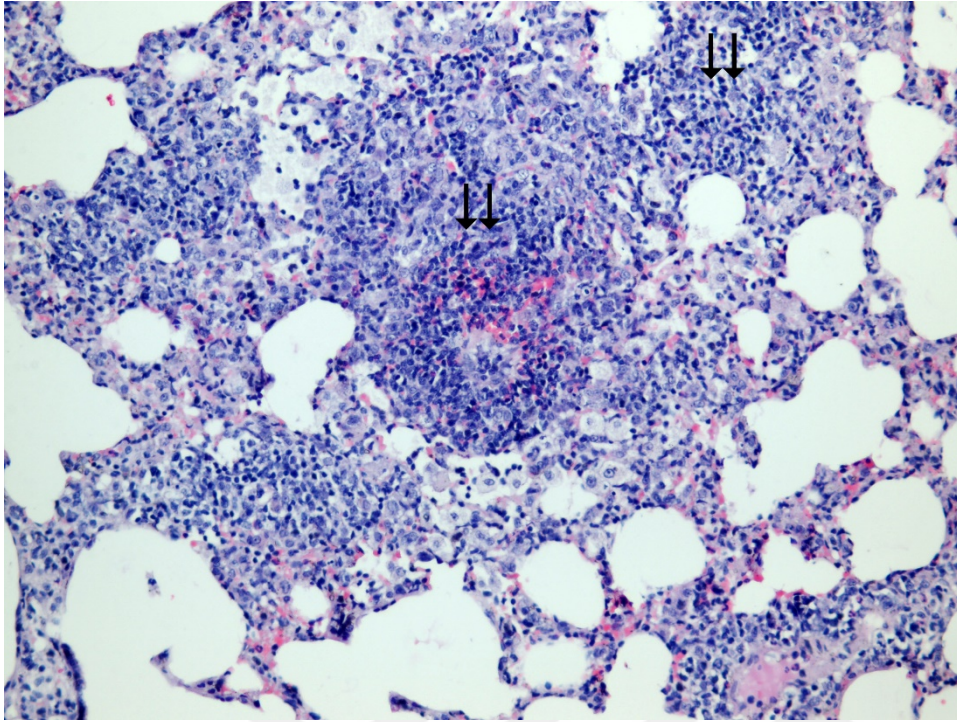
Resim 3.10. Bendiocarb grubu ratların akciğer dokusunda amfizem (*), H&E, X400



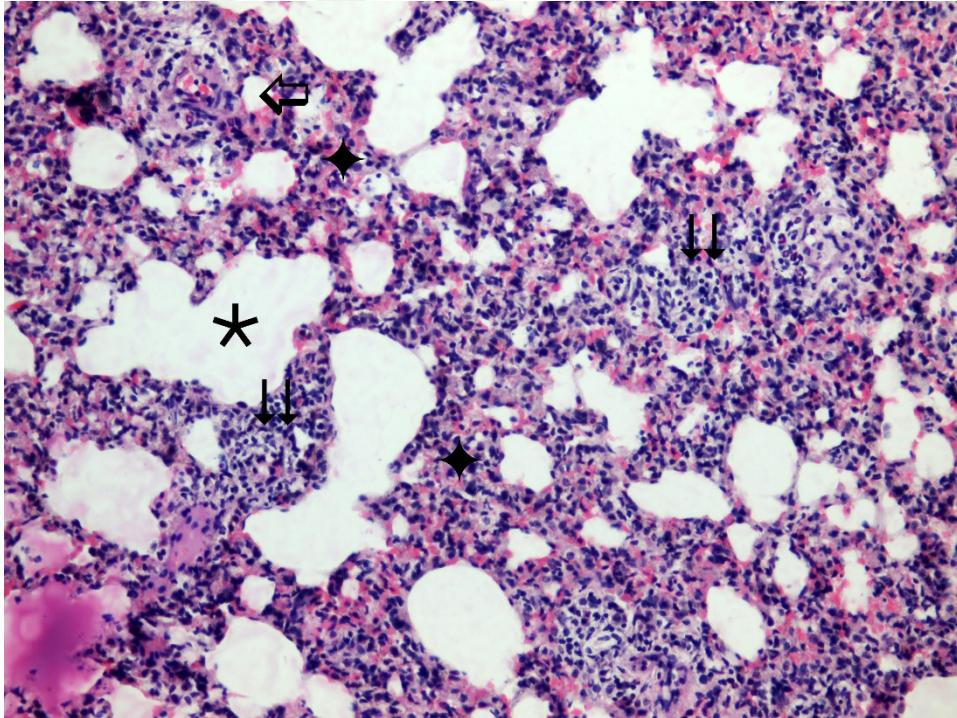
Resim 3.11. Bendiocarb grubu ratların akciğer dokusunda amfizem (*), H&E, X100



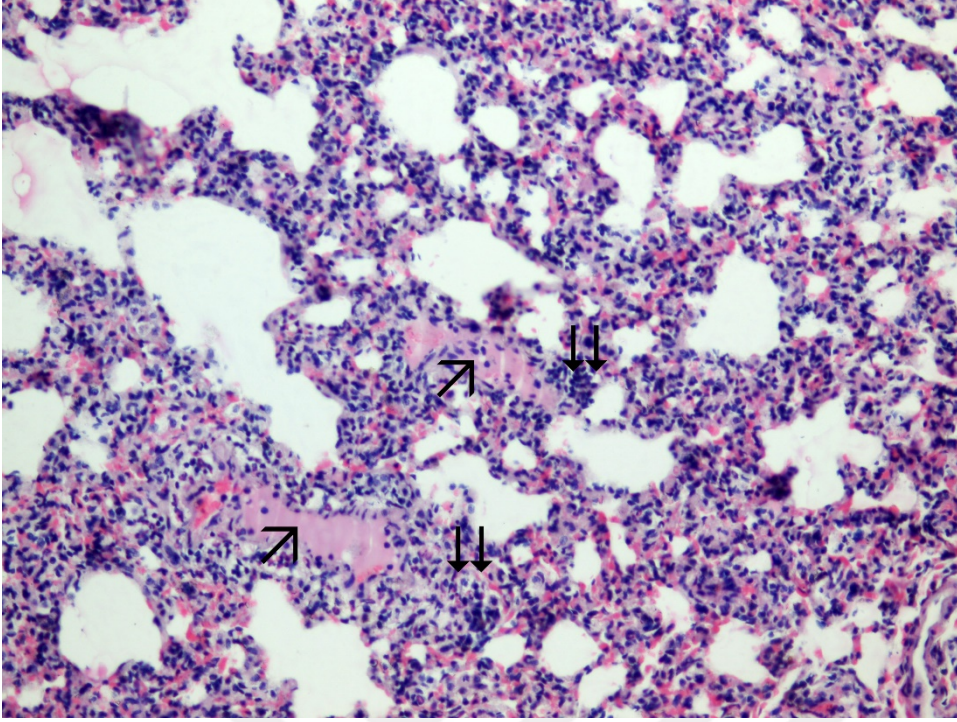
Resim 3.12. Bendiocarb grubu ratların akciğer dokusunda alveolar septumda kalınlaşma (◆), hemoraji (→), alveolar keselerde daralma (⇐), H&E, X100



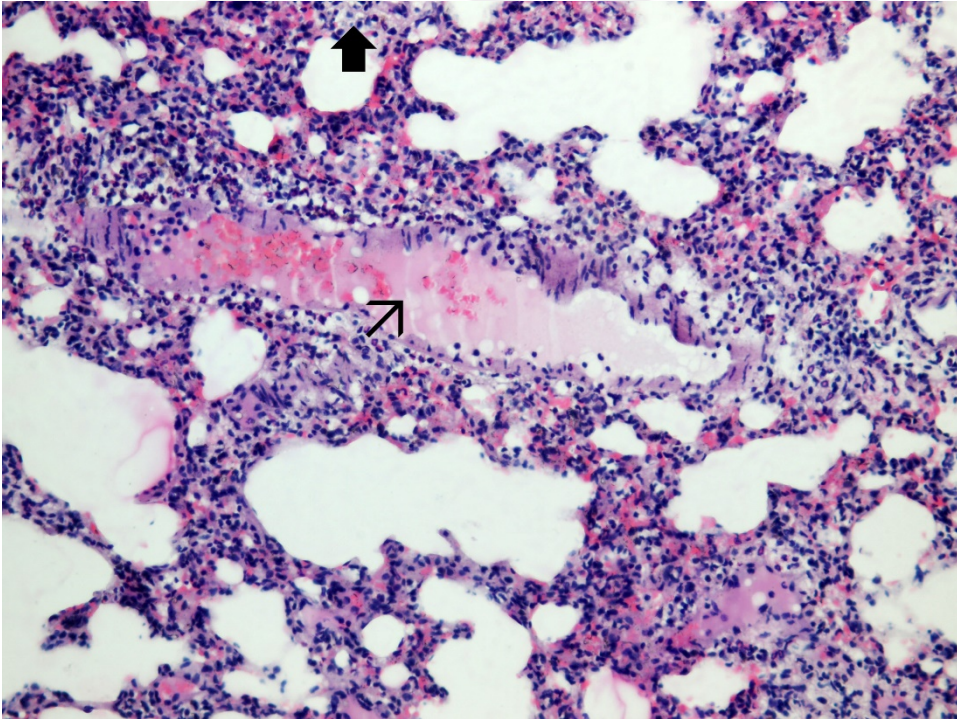
Resim 3.13. Bendiocarb+Vitamin C grubu ratların akciğer dokusunda infiltrasyon (⇓), H&E, X200



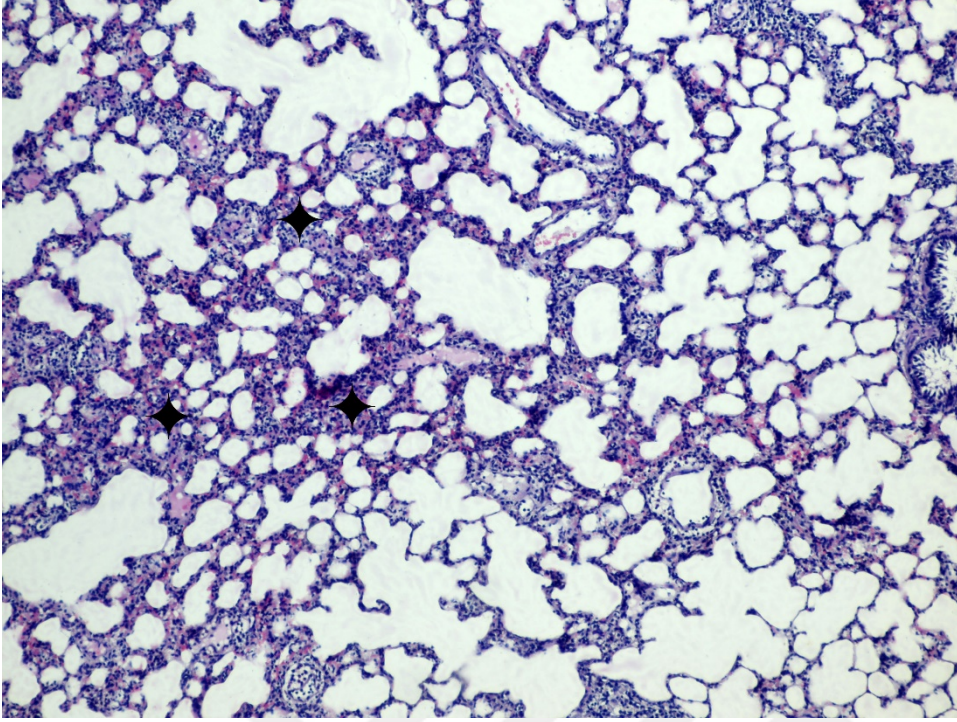
Resim 3.14. Bendiocarb + vitamin C grubu ratların akciğer dokusunda amfizem (*), alveolar septumda kalınlaşma (♦), alveolar keselerde daralma (⇐), infiltrasyon (⇓), H&E, X200



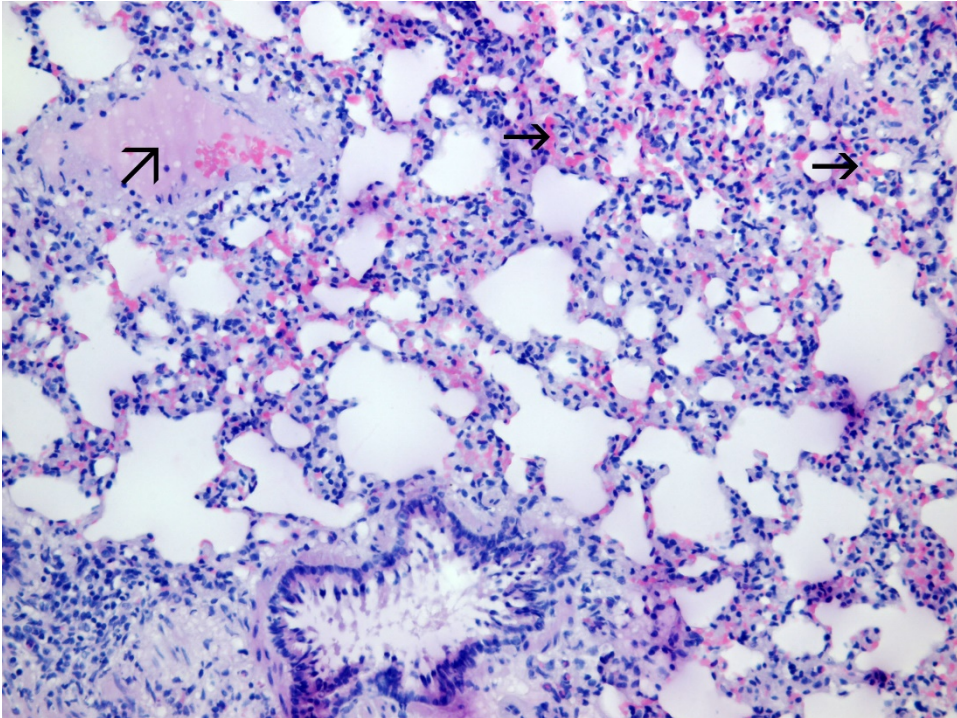
Resim 3.15. Bendiocarb + vitamin C grubu ratların akciğer dokusunda infiltrasyon (↓), konjesyon (↗) H&E, X200



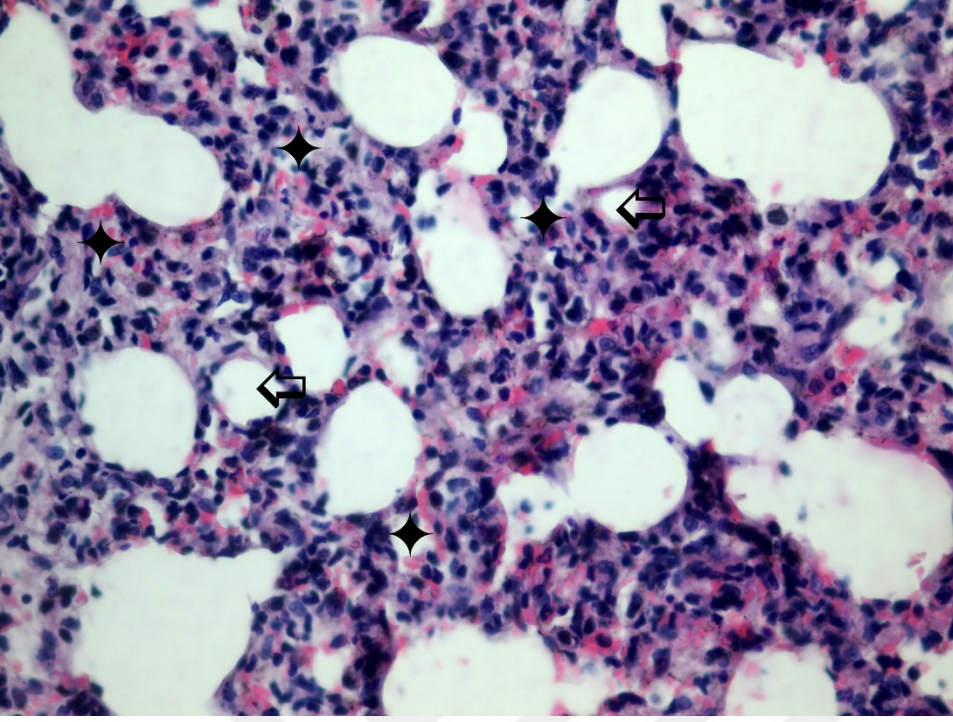
Resim 3.16. Bendiocarb + vitamin C grubu ratların akciğer dokusunda konjesyon (↗), alveolar keselerde düzleşme (↑) H&E, X200



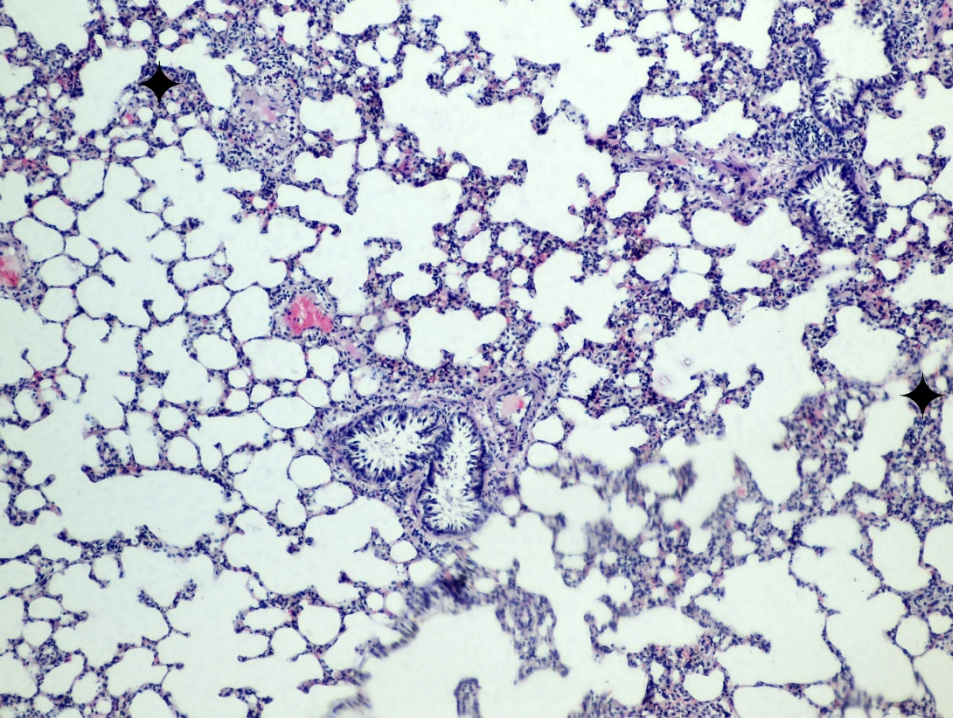
Resim 3.17. Bendiocarb + vitamin C grubu ratların akciğer dokusunda, alveolar septumda kalınlaşma (◆), H&E, X100



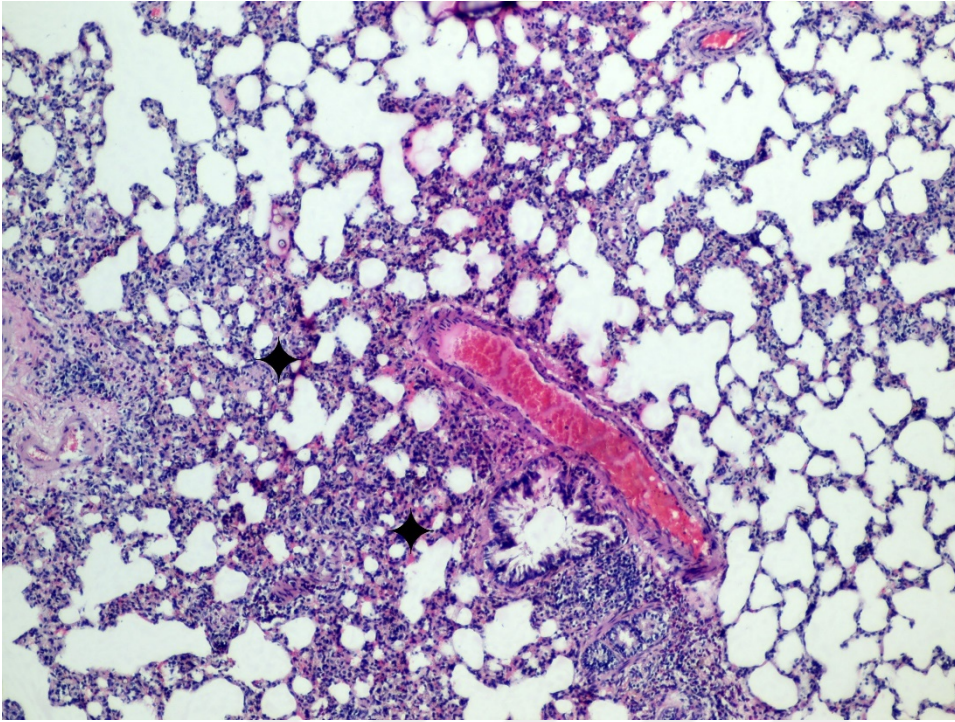
Resim 3.18. Bendiocarb + vitamin E grubu ratların akciğer dokusunda konjesyon (↗), hemoraji (→), H&E, X200



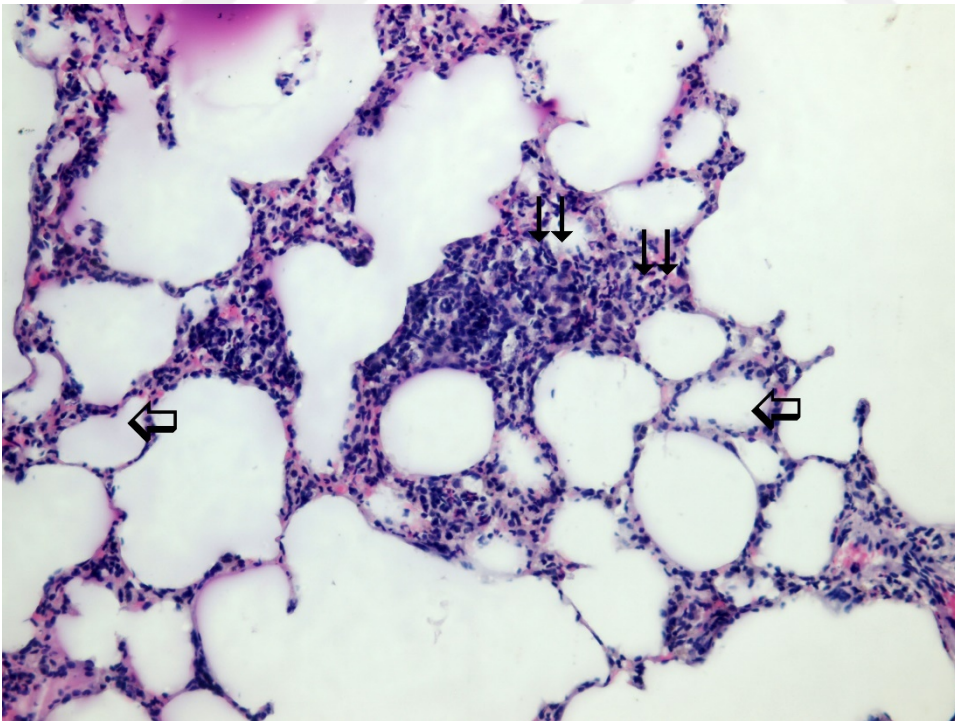
Resim 3.19. Bendiocarb + vitamin E grubu ratların akciğer dokusunda alveolar septumda kalınlaşma (◆), alveolar keselerde daralma (⇐), H&E, X400



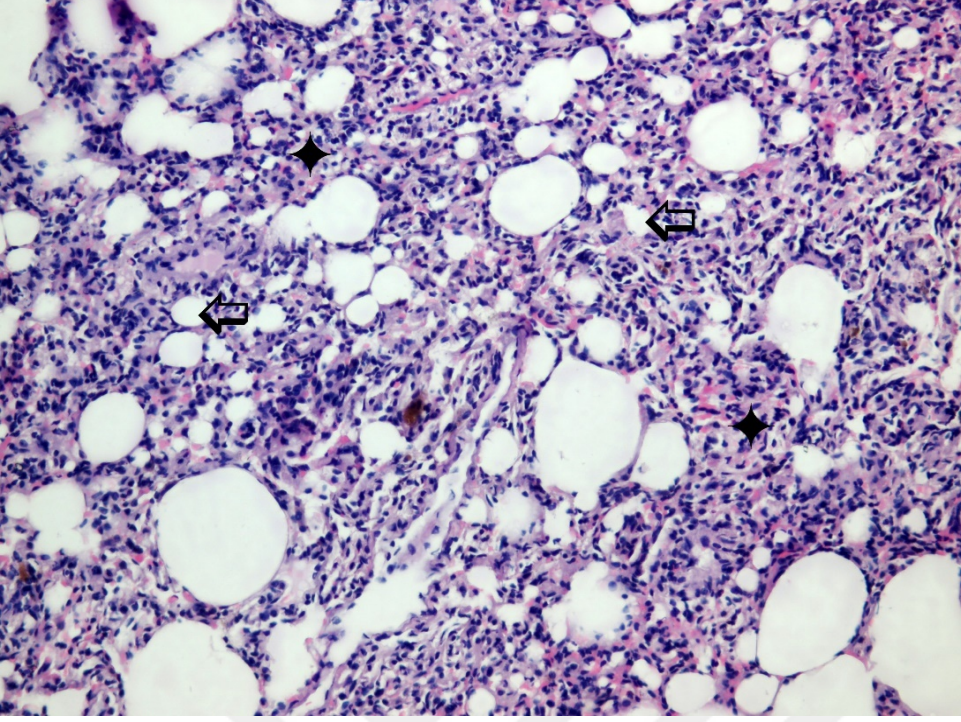
Resim 3.20. Bendiocarb + vitamin E grubu ratların akciğer dokusunda alveolar septumda kalınlaşma (◆), H&E, X100



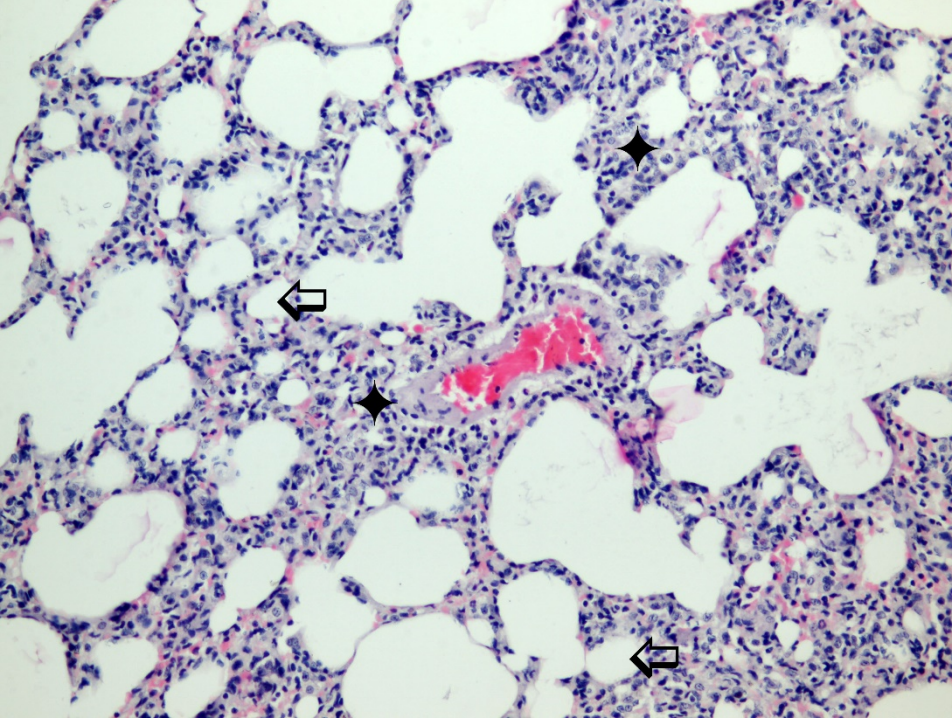
Resim 3.21. Bendiocarb + vitamin E grubu ratların akciğer dokusunda alveolar septumda kalınlaşma (◆), H&E, X100



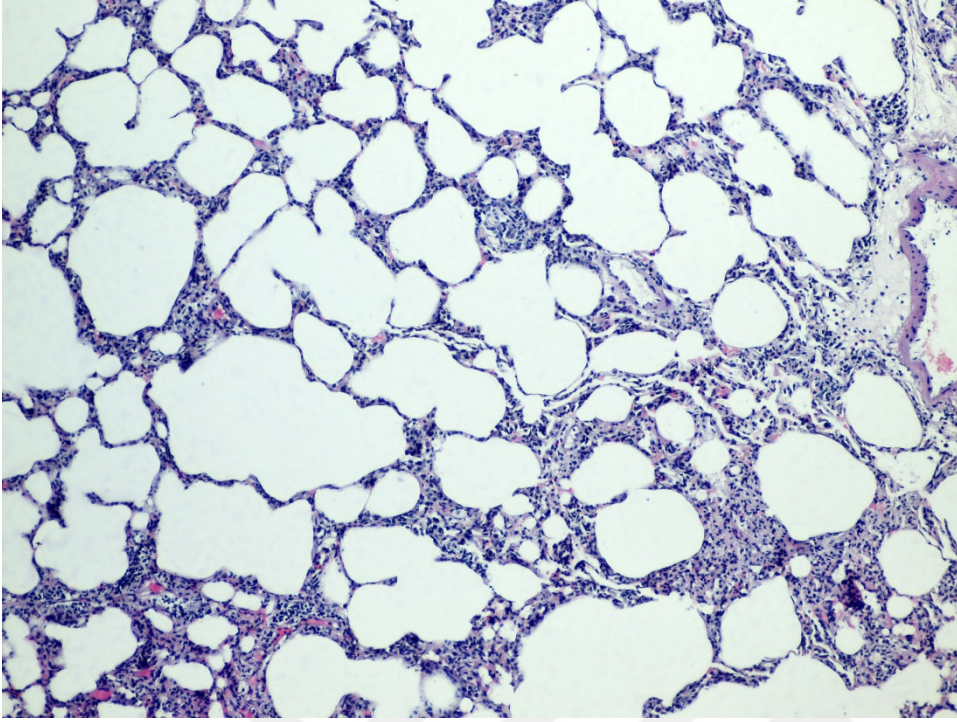
Resim 3.22. Bendiocarb + vitamin C + vitamin E grubu ratların akciğer dokusunda alveolar keselerde daralma (↔), H&E, X400



Resim 3.23. Bendiocarb + vitamin C + vitamin E grubu ratların akciğer dokusunda alveolar keselerde daralma (⇨), alveolar septumda kalınlaşma (◆), H&E, X200



Resim 3.24. Bendiocarb + vitamin C + vitamin E grubu ratların akciğer dokusunda alveolar keselerde daralma (⇨), alveolar septumda kalınlaşma (◆), H&E, X200



Resim 3.25. Bendiocarb + vitamin C + vitamin E grubu ratların akciğer dokusunda normale yakın histolojik yapılar, H&E, X200

Çizelge 3.1. Patoloji Akciğer dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

Patoloji Gruplar	Amfizem	İnfiltrasyon	Konjesyon	Homeraji	Alveoler septumda kalınlaşma	Alveolar keselerde daralma	Alveolar keselerde düzleşme
Kontrol	-	-	-	-	-	-	-
Vitamin C	-	-	-	-	-	-	-
Vitamin E	-	-	-	-	-	-	-
Vitamin C+E	-	-	-	-	-	-	-
Bendiocarb	+++	+++	+++	++	+++	+++	++
Bendiocarb + Vitamin C	+	+	+	-	++	++	+
Bendiocarb + Vitamin E	-	+	-	+	+	+	-
Bendiocarb+ Vitamin C+ E	-	-	-	-	+	+	-

Skorlama dereceleri; (-) yok, (+) az, (++) orta, (+++) şiddetli



4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pestisitler, tarımda ve evlerde kullanılan yüksek biyolojik aktiviteye sahip bir grup kimyasaldır (Holeckova, Sivikova, Dianovsky, 2009). Pestisitlerin bir kısmı kanserojendir, diğerleri ise üreme toksisitesine neden olabilir ya da endokrin bozucu özelliklere sahip olabilirler (Costa, Giordano, Guizzetti, Vitalone, 2008).

Karbamatlar asetilkolinesteraz inhibitörleridir. Bu sebeple hem çevrede hem de insanlarda toksikolojik etkileri olduğu düşünülmektedir (Fernandez, Manes, Yele J., 2000).

Karbamatlara mesleki olarak, kazayla veya kasıtlı olarak maruz kalınabilir. Karbamatlar potansiyel nörotoksitlerdir (O'Malley, 1997).

Bendiocarb, sinekler, sivrisinekler gibi hastalık vektörlerini, tarımsal zararlıları ve ev zararlılarını kontrol etmek için kullanılan karbamatlar grubuna ait geniş spektrumlu bir insektisittir (Flesarova, Lukac, Danko, Massanyi, 2007). Bendiocarbın en iyi bilinen biyokimyasal etkisi asetilkolinesterazın inhibisyonu, en iyi bilinen fizyolojik etkisi ise aşırı kolinerjik uyarımadır (Lotti ve Moretto, 2007).

Bendiocarbın çeşitli hücrelerde ne gibi değişimlere yol açacağına dair çalışmalar kısıtlıdır (Holeckov'a, 'Sivikov' a, Dianovsky, 2009).

Yakın tarihte pestisitlerin sebep olduğu hastalıklarla ilgili bir çalışma yapılmıştır ve bu çalışmanın sonucunda Bendiocarbın dünya çapında ciddi sağlık sorunlarına neden olabileceği gösterilmiştir (Pallakova ve diğerleri, 2012).

Birçok bilim adamı, uzun süre Bendiocarb kullanımının farklı organlarda çeşitli morfolojik değişikliklere sebep olduğunu gözlemlemişlerdir (Holovska, Almasiova, Cigankova, 2014).

Bendiocarb ile ilgili yapılan sınırlı çalışmalar, Bendiocarbın böbrek parankimi (Holovska, Almasiova, Cigankova, 2014) ve timüs yapısına olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir (Flesarova, Lukac, Danko, Massanyi, 2007).

Bendiocarbın karaciğerde sinüzoid dilatasyonu, damar tıkanıklığı, kanama, hepatosit dejenerasyonu ve nekroz gibi ciddi değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (Apaydın, Baş, S. Kalender ve Y. Kalender, 2017).

Bendiocarb ve propoxur birlikte uygulandığında akciğerlerde ödem, tıkanıklık ve amfizem meydana geldiği görülmüştür (Gahelnabi, Mousa ve Ali, 2000).

Böcek ilacına bağlı hasarlarla ilgili daha önce yapılan bir çalışma, Bendiocarbın, haşere kontrol operasyonları sırasında kendisine maruz kalan tarım işçilerinde sağlık problemlerine neden olabileceğini göstermektedir (Barr ve diğerleri, 2002).

Pestisit kullanımı metabolizmada serbest radikal üretimine sebep olmaktadır (López-Revuelta, Sánchez-Gallego, Hernández-Hernández, Sánchez-Yagüe, Llanillo, 2006).

Serbest radikaller, hücresel fonksiyon için önemli olan moleküllere zarar verebilir ve hücresel fonksiyon kaybına neden olabilirler (Evans, 2000). Serbest radikal miktarı metabolizmada bulunması gereken miktardan daha yükseğe ulaştığında oksidatif stres meydana gelir (Betteridge, 2000).

Lipid peroksidasyonu pestisidlerin neden olduğu toksisitelerde, toksisite belirtisi olarak kullanılabilir (Kehrer, 1993). Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü malondialdehid (MDA) dir. MDA, hücre membranlarında iyon alışverişine etki eder ve membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve bu durum iyon geçirgenliği, enzim aktivitesinin gibi parametlerde değişime sebep olarak olumsuz sonuçlara yol açar. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir. Bundan dolayı MDA hücre kültürleri için genotoksik, mutajenik ve karsinojeniktir (Kalender ve diğerleri 2002; Niki,1987; Placer, Cushman, Johnson, 1990; Porter, 1984). Pestisitlerin MDA içeriğinde artışa neden olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (Kaur ve Sandhu, 2008; Yu ve diğerleri, 2008).

Bendiocarbın erkek ratlar için oral LD₅₀ dozu 34-158 mg/kg vücut ağırlığıdır (Kaya ve diğerleri, 2002:427). Bu tez çalışmasında Bendiocarbın LD₅₀ dozunun 1/50'i 28 gün boyunca ratlara verilmiştir. Uygulama süresince ratların hiçbirinde ölüm meydana gelmemiştir.

Deney boyunca Bendiocarb uygulanan ratlarda diğerlerine oranla daha agresif hareketler gözlenmiştir.

Bu tez çalışmasında yapılan biyokimyasal incelemelere göre Bendiocarb ve kontrol grubu karşılaştırıldığında Bendiocarb uygulanan gruptaki ratların MDA seviyelerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bu durum Bendiocarbın akciğer dokusunda serbest radikal oluşumuna sebep olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Bu tez çalışmasında yapılan ışık mikroskobu incelemeleri sonucunda Bendiocarb uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ratların akciğerlerinde amfizem, ödem, hemoraji, fibrozis, interalveolar septumda kalınlaşma, bronşiyol ve alveol epitelinde dejenerasyon, makrofaj artışı ve madde birikimi gibi patolojik bulgular görülmüştür. Bu patolojik bulgular lipid peroksidasyon ürünü olan MDA miktarındaki değişikliklerle paralellik göstermektedir. Bu durum Bendiocarbın akciğer dokusunda serbest radikal oluşumuna sebep olduğu yönünde yorumlanabilir.

Hücreler, oksidatif stresi en aza indirmek için enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından gerçekleştirilen farklı mekanizmalara sahiptir. Yapılan çalışmalar doğrultusunda antioksidanların, hücrelerde meydana gelen reaktif oksijen türlerini temizlediği bilinmektedir (El-Gendy, Aly, Mahmoud, Kenawy, El-Sebae, 2010; Eraslan ve diğerleri, 2007).

SOD, CAT, GPx ve GST gibi antioksidan enzimlerin, hücrelerin oksidatif strese karşı korunmasında önemli bir görev oynadığı düşünülmektedir (Messarah ve diğerleri, 2012; Sarkar, Mukherjee, Chattopadhyay, Bhattacharya, 2014). Ayrıca hücrede C ve E vitamini, sistein, ürik asit ve glutatyon gibi enzimatik olmayan serbest radikal temizleyicileri de yer almaktadır. Reaktif oksijen türlerinin seviyesi belirli düzeyin üstüne ulaştığında bu antioksidan savunma sistemleri yetersiz kalır ve miktarlarında azalma meydana gelir (Yaralıoğlu Gürgöze, Şahin, Durak, 2007).

Yapılan bazı insektisit çalışmalarında çeşitli dokularda SOD, CAT, GPx ve GST enzimlerinin miktarlarında değişimler olduğu gözlenmiştir ve bu değişimlerin sebebinin serbest radikal oluşumu sonucu olduğu düşünülmektedir (Sivapiriya, Jayanthisakthisekaran

ve Venkatraman 2006; Lukaszewicz-Hussain, 2001; Dwivedi, Das ve Khanna1998; Maiti ve Kar, 1997).

Bu tez çalışmasında yapılan incelemelerde kontrol grubu ve Bendiocarb uygulanan grup karşılaştırıldığında, Bendiocarb uygulanan grupta SOD, CAT, GPx ve GST enzimlerinin önemli miktarda azaldığı gözlemlenmiştir. Bu enzimlerin, Bendiocarb maruziyetinden sonraki aktivitelerinin azaltılması ile ilgili olarak bildirilen değişiklikler, artan serbest radikal oluşumundan kaynaklanmış olabilir.

Vitamin C ve vitamin E kombinasyonu uygulamalarının çeşitli oksidanların neden olduğu oksidatif hasara karşı koruyucu olduğuna ilişkin birçok çalışma mevcuttur (Biri ve diğerleri, 1998; Campisi ve diğerleri, 1999). Yapılan çalışmalar vitamin C ve vitamin E kombinasyonunun un oluşan toksisiteyi azaltabileceğine dikkat çekmektedir (Gökalp ve diğerleri, 2005; Yavuz ve diğerleri 2004; Gabbianelli, Nasuti, Falcioni ve Cantalamessa 2004; Kalender ve diğerleri 2004; Verma, Mehta ve Srivastava 2007; Uzun, S. Kalender, Durak, Demir ve Y. Kalender, 2009). Bu tez çalışmasında da vitamin c ve vitamin E kombinasyonlarının akciğer dokusundaki serbest radikal kaynaklı hasarı tam olarak olmasa da kısmen azalttığı gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen veriler göz önüne alındığında, Bendiocarbın oksidatif stres yoluyla akciğerde hasara neden olduğunu söylenebilir. ROS oluşumu nedeniyle, Bendiocarb, akciğerde biyokimyasal ve histopatolojik değişikliklere sebep olmuş ve hücre zarına zarar vermiştir.

Bulgularımız test edilen konsantrasyonda uygulanan C ve E vitaminlerinin sıçan akciğerini Bendiocarbın neden olduğu toksisiteye karşı koruyabileceğini, ancak etkisini tamamen elimine edemeyeceğini göstermektedir. Bazı inceleme parametreleri için, E ve C vitaminlerinin Bendiocarb'a karşı birlikte kullanılmasının daha fazla önleyici etkiye neden olduğunu fakat tamamen iyileşme sağlayamadığı söylenebilir. Bu çalışmada elde edilen umut verici sonuçlar, diğer vitamin C ve E dozlarını ve bunların yararlarını kanıtlamak için farklı maruz kalma senaryolarını kullanarak daha fazla araştırma yapmak gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Alfano, M.C., Miller, S.A. and Drummond, J.F., (1975), Effect of ascorbic acid deficiency on the permeability and collagen biosynthesis of oral mucosal epithelium. *Annals of the New York Academy Science*, 258, 253-263.
- Aly, H. A. A., Domènech, Ò. and Banjar, Z. M. (2012). Effect of nonylphenol on male reproduction: Analysis of rat epididymal biochemical markers and antioxidant defense enzymes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 261, 134-141.
- Anwar, W.A., (1997), Biomarkers of human exposure to pesticides. *Environmental Health Perspectives*, 105–106.
- Apaydın, G., Baş, H., Kalender, S. ve Kalender, Y., (2017), Bendiocarb İnduced Histopathological And Biochemical Alterations İn Rat Liver And Preventive Role Of Vitamins C And E, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 49,148-155.
- Apaydın, G., Pandır, D., Kalender, S., Baş, H.ve Kalender, Y., (2018), Hematoprotective effect of vitamins C and E against subchronic toxicity of Bendiocarb: Biochemical evidences. *Journal of Food Biochemistry*,42, 12659.
- Appenroth, D., Frög, S., Kersten, L. and Splinter, F.K., (1997), Protective effects of vitamin E and C on Cisplatin nephrotoxicity in developing rats. *Archives Toxicology*, 71, 677-683.
- Ashok, I., Wankhar, D., Sheeladevi, R. and Wankhar, W. (2014). Long-term effect of aspartame on the liver antioxidant status and histopathology in Wistar albino rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition*. 4, 299-305.
- Aşır, F., (2018), *Kronik İmmobilizasyon Stresinde Vitamin E'nin Koruyucu Etkisinin Fare Adrenal Bezinde Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 5.
- B.H. Jensen, A. Petersen, T. Christensen, (2009), Probabilistic assessment of the cumulative dietary acute exposure of the population of Denmark to organophosphorus and carbamate pesticides, *Food Additives Contaminants*, Part A 26, 1038–1048.
- Barr, D.B., Barr, J.R., Maggio, V.L., Whitehead Jr., R.D., Sadowski, M.A., Whyatt, R.M., Needham, L.L., (2002), A multi-analyte method for the quantification of contemporary pesticides in human serum and plasma using high-resolution mass spectrometry. *J. Chromatogr. Special issue: Analytical chemistry in occupational and environmental*, 778 (1–2), 99–111,
- Baş, H., Kalender S. ve Pandır D. 2014. *In vitro* effects of quercetin on oxidative stress mediated in human erythrocytes by benzoic acid and citric acid. *Folia Biologica*, 59-66.
- Baykal, B. (Editör). (2014). *Histoloji konu anlatımı ve atlas*, Ankara: Palme Yayıncılık, 664-679.

- Bebe, F. N. and Panemangalore, M., (2003), Exposure to low doses of endosulfan and chlorpyrifos modifies endogenous antioxidants in tissues of rats. *Journal of Environmental Science and Health, B*, 38, 349-363.
- Bendich Machlin, L.J. And Scandurra, B., (1987), The antioxidant role of vitamin C, *Advances in Free Radical Biology and Medicine*, 2, 419-444.
- Berrahal, A. A., Nehdi, A., Hajjaji, N., Gharbi, N. and El-Fazâa, S. (2007), Antioxidant enzymes activities and bilirubin level in adult rat treated with lead. *Comptes Rendus Biologies*, 330, 581-588.
- Betteridge, D.J., (2000). What is oxidative stress? *Metabolism: Clinical And Experimental*, 49, 3-8.
- Biri, H., Öztürk H.S., Büyükoçak, S., Kaçmaz, M., Çimen, M.Y., Unal, D., Birey, M., Bozkirli, I. And Durak, I., (1998), Antioxidant defense potential of rabbit renal tissues after ESWL: Protective effects of antioxidant vitamins, *Nephron*, 79 (2), 181-185.
- Bozdoğan, Ö. (2012). *Fizyoloji*. Ankara: Palme Yayıncılık, 318.
- Bsoul, S.A. and Terezhalm, G.T., (2004), Vitamin C in health and disease. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 5(2), 1-13.
- Büyük, İ., Soydam-Aydın, S. ve Aras, S., (2012), Bitkilerin stres koşullarına verdiği moleküler cevaplar. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 69(2), 97-110.
- Campisi, A., Di Giacomo, C., Russo, A., Sorrenti, V., Vanella, G., Acquaviva, R., Li Volti, G. And Vanella, A., (1999), Antioxidant system in rat lens as a function of age: Effect of chronic administration of vitamin E and ascorbate, *Aging (Milano)*, 11 (1), 39-43 .
- Capcarova, M., Petrovova, E., Flesarova, S., Dankova, M., Massanyi, P., Danko, J., (2010), Bendiocarbamate induced alterations in selected parameters of rabbit homeostasis after experimental peroral administration, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 98, 213.
- Chew, B.P., (1996), Importance of antioxidant vitamins in immunity and health in animals. *Animal Feed Science and Technology*, 59, 103-114.
- Costa, L.G.; Giordano, G.; Guizzetti, M.; Vitalone, A. (2008), Neurotoxicity of pesticides: a brief review. *Frontiers in Bioscience*, 13, 1240-1249.
- Damalas, C. A. and Eleftherohorinos, I. G., (2011), Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. *International journal of environmental research and public health*, 8, 1402-1419,
- Danko, J., Simon, F. and Artimova, J., (2011) *Nomina Anatomica Veterinaria*, Kosice: *University of Veterinary Medicine and Pharmacy*, 267.
- Delen, N., Durmuşoğlu, E., Güncan, A., Turgut, C., Burçak, A., (2005), *Türkiye’de Pestisit Kullanımı, Kalıntı ve Organizmalarda Duyarlılık Azalışı Sorunları*, İzmir: Türkiye Ziraat Mühendisliği VI. Teknik Kongre, 629-648.

- Demir, F., Uzun, F.G., Durak, D. and Kalender, Y. (2011). Subacute chlorpyrifos-induced oxidative stress in rat erythrocytes and the protective effects of catechin and quercetin. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 99, 77-81.
- Dwivedi, P.D., Das, M. And Khanna, S.K., (1998), Role of cytochrome P-450 in quinalphos toxicity: Effect on hepatic and brain antioxidant enzymes in rats, *Food and Chemical Toxicology*, (36) 437-444.
- Eddleston, M. and Phillips, M.R., (2004), Self poisoning with pesticides. *British Medical Journal*, 328, 42-4.
- Eddleston, M., Karalliedde, L., Buckley, N. ve ark. (2002), Pesticide poisoning in the developing world-a minimum pesticides list. *Lancet*, 360, 1163-7.
- El-Gendy, K.S., Aly, N.M., Mahmoud, F.H., Kenawy, A., El-Sebae, A. K., (2010), The role of vitamin C as antioxidant in prodection of oxidative stress induced by imidacloprid, *Food Chemistry. Toxicology*, 48, 215-221.
- Eraslan, G., Kanbur, M., Silici, S., (2007), Evaluation of propolis effects on some biochemical parameters in rats treated with sodium fluoride, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 8, 273-283.
- Erdurmuş, M., Yağcı, R., Atış, Ö., Karadağ, R., Akbaş, A. and Hepşen, I.F., (2011), Antioxidant status and oxidative stress in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma. *Current Eye Research*, 36(8), 713-8.
- Evans, W.J., (2000), Vitamin E, vitamin C, and exercise, *American Journal of Clinical Nutrition*, 72, 647-52
- Fernandez, M.Y.P., Manes, J. and Pico, Y., (2000), *Journal of Chromatography A*, (41) 871.
- Fidan, H., Sahin, O., Ela, Y., Kilbas, A., Bas, O., Yavuz, Y., Sahin, D.A. ve Altuntas, I., (2007), Influence of different atropine therapy strategies on fenthion-induced organ dysfunction in rats, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 100(5), 308-315.
- Finkel, T. (1998), Oxygen radicals and signaling. *Current Opinion in Cell Biology* 10, 248-253.
- Flesarova, N., Lukac, J., Danko, P. and Massanyi, (2007), Bendiocarbamate induced structural alterations in rabbit thymus after experimental peroral administration, *Journal of Environmental Sciences Health*, B 42 329-334.
- Frampton, V.L., et al., (1960), α -Tocopurple, an Oxidation Product of α -Tocopherol. *Journal of the American Chemical Society*, 82(17), 4632-4634.
- Gabbianelli R., Nasuti C., Falcioni G. And Cantalamessa F., (2004), Lymphocyte DNA damage in rats exposed to pyrethroids: Effect of supplementation with vitamin E and C, *Toxicology*, (203) 17-26.
- Gahelnabi, M.A.; Mousa, H.M.; Ali, B.H. (2000), Comparative toxicity of the carbamate insecticides Bendiocarb and propoxur in Nubian goats. *Pakistan Journal Biological Science* 12, 2193-2196.

- Gökalp, O., Büyükvanlı, B., Çiçek, E., Özer, M.K., Koyu, A., Altuntaş, I. ve Köylü, H., (2005), The effects of diazinon pancreatic damage and ameliorating role of vitamin E and vitamin C, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 81, 123-128.
- Gökalp, O., Mollaoğlu, H., Yılmaz, R. ve Altunalp, İ., (2003), Organofosfat İnsektisit Fenthion'un Rat Amilaz ve Lipaz Enzimleri Üzerine Etkisi: Vitamin E ve C'nin rolü, *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 10(2), 21-23
- Gültekin, F., Delibaş, N., Yaşar, S. ve Kılınç, Y., (2001), In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifosethyl in rats. *Archives Toxicology*, 75, 88-96.
- Gümüştas, M.K. ve Atukeren, P. (2008, Mart). *Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi*. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumunda sunuldu, İstanbul.
- Gürsoy, S., Gürsoy, O., (2017), Pestisit Analizlerinde Asetilkolinesteraz İnhibisyonuna Dayalı İletken Polimer Esaslı Biyosensörler, *Akademik Gıda*, 15(4), 426-435.
- Holeckova, B., Sivikova, K. and Dianovsky, (2009), Effect of Nmethylcarbamate pesticide Bendiocarb on cattle lymphocytes after in vitro exposure. *Acta Biologica Hungarica*, 60, 167–175.
- Holovska, K., Almasiova, V., Cigankova, V., (2014), Ultrastructural changes in the rabbit liver induced by carbamate insecticide Bendiocarb. *Journal Environmental Science Health*, B,49 (8), 616–623.
- Holovska, K., Almasiova, V., Cigankova, V., 2014. Ultrastructural changes in the rabbit liver induced by carbamate insecticide Bendiocarb. *Journal Environmental Science Health*, Part B 49 (8), 616–623.
- Infante. J.P., (1999), A Function For The Vitamin E Metabolite Atocopherol Quinone As An Essential Anzyme Cofactor For The Mitochondrial Fatty Acid Desaturases, *FEBS Letters*, 446,1-5
- Iqbal, K., Khan, A. and Khattak, M.M.A.K., (2004), Biological significance of ascorbic acid (Vitamin C) in human health-a review. *P. J. N.*, 3:5-13.
- J. Danko, F. Lesnik, A. Jenca, (2005), Xenobiotics and Their Relation to Health, *University of Veterinary Medicine*, Kosice, 107.
- Ji, L.L., (1995) Exercise and oxidative stress: role of cellular antioxidant systems. In: Holloszy JO, ed. Exercise and sport sciences reviews. *Baltimore: Williams & Wilkins*, 35–66.
- Jialal, I. And Fuller C.J., (1993), Oxidized LDL and antioxidants, *Clinical Cardiology*, 16: 1-9. *Journal of Food Biochemistry*, 42: e12659.

- Junqueira, L.C., Carneiro, J., (2003), *Temel Histoloji*, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, (10. Baskı), 207, 226-231, 355-359, 366.
- Kalender, S., Apaydın, F. G., Demir, F. and Bas, H. (2014). Lead nitrate induced oxidative stress in brain tissues of rats: Protective effect of sodium selenite. *Gazi University Journal of Science*, 27(3), 883-889.
- Kalender, S., Kalender, Y., Ögütçü, A., Uzunhisarcıklı, M., Durak, D. ve Açıkgöz, F., (2002), Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: the protective effect of vitamin E. *Toxicology*, 202, 227-235.
- Kalender, S., Uzun, F. G., Demir, F., Uzunhisarcıklı, M. and Aslanturk, A. (2013)., Mercuric chloride-induced testicular toxicity in rats and the protective role of sodium selenite and vitamin E. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 456-462.
- Kalender, S., Uzun, F. G., Demir, F., Uzunhisarcıklı, M. and Aslanturk, A. (2013). Mercuric chloride-induced testicular toxicity in rats and the protective role of sodium selenite and vitamin E. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 456-462.
- Kanbur, M., Eraslan, G., Beyaz, L., Silici, S., Liman, B.C., Altınordu, Ş. and Atasever, A. (2009). The effects of royal jelly on liver damage induced by paracetamol in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 61, 123-132.
- Karabulut, H. ve Gülay, M. Ş., (2016), Antioksidanlar, *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1(1), 65-76.
- Karaöz, E., Gultekin, F., Akdoğan, M., Oncu, M. Ve Gokcimen, A., (2002), Protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on lung toxicity induced by chlorpyrifos-ethyl in rats, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 54(2), 97-108.
- Kasapçopur Özel, G. S. ve Birdane, Y.O. (2014), Antioksidanlar, *Kocatepe Veterinary Journal*, 7(2), 41-52.
- Kasnak, C. ve Palamutoğlu, R. (2015). Doğal antioksidanların sınıflandırılması ve insan sağlığına etkileri. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 3(5), 226-234.
- Kaur, R., Sandhu, H.S., (2008), *In vivo* changes in antioxidant system and protective role of selenium in chlorpyrifos-induced subchronic toxicity in *bubalus bubalis*, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 26 ,45-48.
- Kaya, S., Prinçci, İ., Traş, B., Ünsal, A., Bilgili, Ali., Akar, F., Doğan, A., Yarsan, E., (2002), *Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji* (2. Baskı), Ankara: Medisan, 427-428.
- Kehrer, J.P., (1993), Free radical as mediator of tissue injury and disease, *Critical Reviews in Toxicology*, 23, 21-48.
- Kelly, F.J., (2003), Oxidative stress: Its role in air pollution and adverse health effects. *Occupational & Environmental Medicine*, 60, 612-616.

- Kılınç, I., Altuntaş, I., Kaptanağası, M., Doğuç D., Mollaoğlu, H. And Kaleli, S., (2013) Chlorpyrifos-ethyl'in rat plazmasında in vivo lipoperoksidatif etkisi ile melatonin ve vitamin C+vitamin E'nin koruyucu etkilerinin araştırılması, *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 10 (2): 24-28.
- Kumagai, Y., Mizukado, S., Nagafune, J., Shinyashiki, M., Shino, H. T. and Shimojo, N. (1997). Post-transcriptional elevation of Mouse brain Mn-SOD protein by mercuric chloride. *Brain Research*, 769, 178-182.
- Kumar, V., Abbas, A., Aster, J. (2014). *Robbinstemelpatoloji* (Çev. S. Tuzlalı, M. Güllüoğlu, U. Çevikbaş). İstanbul: Nobel Kitapevi. (Eserin orijinali 1971 yılında yayımlandı). 12-15.
- López-Revuelta, A., Sánchez-Gallego, J.I., Hernández- Hernández, A., Sánchez-Yagüe, J. and Llanillo, M. (2006). Membrane cholesterol contents influence the protective effects of quercetin and rutin in erythrocytes damaged by oxidative stress. *Chemico-Biological Interactions*, 161, 79-91.
- Lotti, M. and Moretto, A., (2006), Do carbamates cause polyneuropathy? *Muscle and Nerve*, 34, 499–502.
- Lukaszewicz-Hussain A., (2001), Organophosphate insecticide chlorfenvinphos affects superoxide dismutase, catalase and malondialdehyde in rat liver", *Polish Journal of Environmental Studies*, 10 (4), 279-282.
- Lunec, J. And Blake, D., (1990), Oxygen Free Radicals: Their relevance to disease processes, In: Cohen, R.D., Lewis, B., Albert, K.G.M.M. The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease, *Bailliere Tindall*, London, 189-212.
- Maiti, P.K., and Kar, A., (1997), Dimethoate inhibits extrathyroidal 5'-monodeiodination of thyroxine to 3',3',5'-triiodothyronine in mice: the possible involvement of lipid peroksidative process, *Toxicology Letters*, 91, 1-6.
- Mansour, S. A. and Mossa, A. H. (2010). Adverse effects of lactational exposure to chlorpyrifos in suckling rats. *Human and Experimental Toxicology*, 29, 77-92.
- Mayes, P.A., (1993), Structure and Function of the Water-soluble Vitamins, In: Murray R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., Harper's Biochemistry. 23. ed. *Lange Medical Publication*, London, 573-587.
- Mehana, E. E., Meki, A. R. M. A. and Fazili, K. M. (2012). Ameliorated effects of green tea extract on lead induced liver toxicity in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64, 291-295.
- Messarah, M., Klibet, F., Boumendjel, A., Abdenmour, C., Bouzerna, N., Boulak-ouda, M.S. and El Feki, A., (2012), Hepatoprotective role and antioxidant capacity of selenium on arsenic-induced liver injury in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64, 167-174.
- Mitchell, A.D. and N.J. Benevenga, (1978), The role of transamination in methionine oxidation in the rat. *The Journal of nutrition*, 108(1), 67-78.

- Mojzisova, J., Peter Massanyi, Danko J., Trbolova, A., Petrovova, E., David Mazensky, D., Vdoviakova, K., Luptakova, L. and Torma, L., (2012) Changes of the immunological and haematological parameters in rabbits after Bendiocarbamate application, *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 47, 9, 1244-1248,
- Montero, D., Tort, L., Robaina, L., Vergara, J.M. and Izquierdo, M.S., (2001), Low vitamin E in diet reduces stress resistance of gilthead seabream (*Sparus aurata*) juveniles. *Fish and Shellfish Immunology*, 11, 473-490.
- Morita, N., Shimoda, K., Traber, M.K., et al. (2006) Vitamin E attenuates acute lung injury in sheep with burn and smoke inhalation injury. Redox Report: *Communications in Free Radical Research*. 1, 61-70.
- Nayir. T., (2009), *Isparta'da Anne Sütünde DDT ve Metabolitlerin Kalıntı Analizleri*, Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta.
- Nemoto, S., Takeda, K., Yu, Z. X., Ferrans, V. J. & Finkel, T. A (2000), Role for mitochondrial oxidants as regulators of cellular metabolism. *Molecular and Cellular Biology*, 20, 7311–7318.
- Niki, E., (1987), Antioxidant in relation to lipid peroxidation, *Chemistry Physics Lipids*, 44, 227-253.
- Nishida, M., Grossi, S.G., Dunford, R.G., et al. (2000), Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease, *Journal Periodontol*, 71(8), 1215-1223
- Niu, Z.Y., Liu, F.Z., Yan, L. and Li, W.C., (2009), Effects of different levels of vitamin E on growth performance and immune responses of broilers under heat stress. *Poultry Science*, 88:21012107
- O'Brien, R.D., (1974), *Insecticides Action and Metabolism*, Academic Press, Inc., 332.
- O'Malley, M., (1997), Clinical evaluation of pesticide exposure and poisonings. *Lancet* 349, 1161–1166.
- Petrovova, E., Massanyi, P., Capcarova, M., Zivcak, J. and Stodola, L., (2011) Structural alterations in rabbit spleen after Bendiocarb administration, *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 46, 8, 788-792.
- Petrovova, E., Purzyc, H., Mazensky, D., Luptakova, L., Torma, N., Sopoliga, I., Sedmera, D., 2015. Morphometric alterations, steatosis, fibrosis and active caspase-3 detection in carbamate Bendiocarb treated rabbit liver. *Environmental Toxicology*, 30, 212–222.
- Placer, C.A., Cushman, L.L., Johnson, B.C., (1990), Estimation of product of lipid peroxidation (Malondy Dialdehyde) in biochemical systems, *Analytical Biochemistry*, 16, 259-264.
- Polláková, J., Kovalkovičová, N., Csank, T., Kočíšová, A. and Legáth, J., (2012) Evaluation of Bendiocarb cytotoxicity in mammalian and insect cell cultures, *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 47, 6, 538-543.

- Poyton, R., Ball, K., and Castello, P. (2009). Mitochondrial generation of free radicals and hypoxic signaling. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 20, 332-340.
- Prakasam, A., Sethupathy, S. And Lalitha, S., (2011), Plasma and RBCs antioksidant status in occupational male pesticide sprayers, *Clinica Chimica Acta*, 20, 107-112.
- Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Katz, L.C., LaMantia, A.-S.i McNamara, J.O. and Williams, S.M., 2001. *Neuroscience*. The 2nd Edition. Sinauer Associates, Sunderland (MA), USA.
- Reuter, S., Gupta, S., Chaturvedi, M. and Aggarwal, B. (2010).Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?. *Free Radical Biology and Medicine*, 49, 1603-1616
- Sadasivaiah, S., Tozan, Y. and Breman, J.G., (2007), Dichlordiphenyltrichlorethane (DDT) for indoor residual spraying in Africa: How can it be used for malaria control, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 77, 249–263
- Sanbe, T., Tomofuji, T., Ekuni D, et al. (2007),Oral administration of vitamin C prevents alveolar bone resorption induced by high dietary cholesterol in rats. *Journal Periodontol*, 78(11), 2165-2170.
- Sarkar, S., Mukherjee, S., Chattopadhyay, A., Bhattacharya, S. (2014). Low dose of arsenic trioxide triggers oxidative stress in zebrafish brain: expression of antioxidant genes. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 107, 1-8.
- Sen, C.K., (1995), Oxidants and antioxidants in exercise. *Journal of Applied Physiology*, 79(3), 675-86.
- Sivapiriya, V., Jayanthisakthisekaran, and Venkatraman, S., (2006), Effects of dimethoate (*O*, *O*-dimethyl *S*-methyl carbamoyl methyl phosphorodithioate) and ethanol in antioxidant status of liver and kidney of experimental mice, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 85 (2), 115-121.
- Smart, R.C., Hodgson, E., (2008), Respiratory Toxicology, Molecular and Biochemical Toxicology, *John Wiley & Sons*, 650-670.
- Smulders, C.J.G.M., Bueters,T.J.H., Van Kleef,R.G.D.M. and Henk P.M. Vijverberg,H.P.M.,(2003),Selective effects of carbamate pesticides on rat neuronal nicotinic acetylcholine receptors and rat brain acetylcholinesterase,*Toxicology and Applied Pharmacology*, 139–146
- Sobeková, A., Holovská, K., Lenártová, V., Flesárová, S. and Javorsky', P., (2009), The another toxic effect of carbamate insecticides, *Acta Biologica Hungarica*, 60, 45–54
- Sogorb, M.A., Vilanova,E., (2002), Enzymes involved in the detoxication of organophosphorus, carbamate and pyrethroid insecticides through hydrolysis, *Toxicol Lett.* 128, 215-228

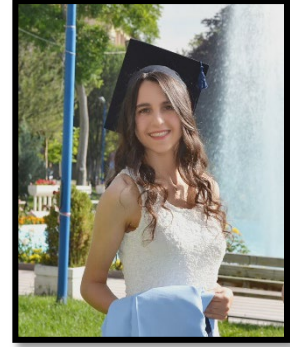
- Stoyanovsky, D., Goldman, R., Darrow, R., Organisciak, D., And Kagan, V., (1995), Endogenous ascorbate regenerates vitamin E in the retina directly and in combination with dihydrolipoic acid, *Current Eye Research*, 14, 181–189.
- Sulak, O., Altuntaş, I., Karahan, N., Yıldırım, B., Aktürk, O., Yılmaz, H.Y. And Delibaş, N., (2005), Nephrotoxicity in rats induced by organophosphate insecticide methidathion and ameliorating effects of vitamins E and C”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 83, 21-28.
- Taylor, P., Camp, S., Radić, Z., 2009. *Encyclopedia of Neuroscience* (Squire, L.R., Editor-in-Chief). Academic Press, Elsevier Inc., 5–7.
- Tengerdy, R.P., (1990), Vitamin E, Immune response, and disease resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 587, 24-33.
- Thomas, W.R. and Holt, P.G., (1978), Vitamin C and immunity: an assessment of the evidence. *Clinical Exp Immunology*, 32(2), 370-379.
- Tiryaki, O., Canhilal, R., Horuz, S., (2010), Tarım İlaçları Kullanımı ve Riskleri, *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 26(2), 154-169.
- Toros S, Maden, (1985), *Tarımsal Savaş Yöntem ve İlaçları*, Ankara: A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayınları.
- Traber, M.G. ve Atkinson J., (2007), Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radical Biology and Medicine*, 43, 4-15.
- Tunçel, N., Aydın, S., Zeytinoğlu, M., (2006) İnsan Anatomisi ve Fizyolojisi, *Anadolu Üniversitesi Yayını*, 177-196.
- Uzun, F. G. ve Kalender, Y., (2013), Chlorpyrifos induced hepatotoxic and hematologic changes in rats: the role of quercetin and catechin, *Food and Chemical Toxicology*, 55, 549-556.
- Uzun, F.G., Demir, F., Kalender, S., Baş, H. Ve Kalender, Y., (2010), Protective effect of catechin and quercetin on chlorpyrifos-induced lung toxicity in male rats, *Food and Chemical Toxicology*, 47, 1903-1908.
- Uzun, F.G., Kalender, S., Durak, D., Demir, F. ve Kalender, Y., (2009), Malathion-induced testicular toxicity in male rats and the protective effect of vitamins C and E. *Food Chem Toxicol.* 47, 1903–1908.
- Vural, N., (1996), *Toksikoloji*, (2.Baskı). Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 344-345, 354-355, 375-376.
- Wang, X. and P.J. Quinn, (1999), Vitamin E and its function in membranes. *Progress Lipid Res*, 38(4), 309-36.

- Whyatt, R.M.; Barr, D.B.; Camann, D.E.; Kinney, P.L.; Barr, J.R.; Andrews, H.F.; Hoepner, L.A.; Garfinkel, R.; Hazi, Y.; Reyes, A.; Ramirez, J.; Cosme, Y.; Perera, F.P., (2003) Contemporary-use pesticides in personal air samples during pregnancy and blood samples at delivery among urban minority mothers and newborns. *Environmental Health Perspectives*, 11, 749–756.
- Wilms, L.C., Kleinjans J.C., Moonen E.J. And Bried, J.J., (2008) Oxide anion radicals by quercetin in human leucocytes in vitro, *Toxicology In Vitro*, 22, 301-307.
- Yaraloğlu Gürgöze, S., Şahin, T., M. ve Durak, M.H., (2007), Memelilerde ortalama yaşam süresi ve yaşlanma sürecinde serbest radikallerin rolü, *İstanbul Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 33 (1), 43-49.
- Yavuz, T., Altuntaş, I., Delibaş, N., Yıldırım, B., Candır, O., Cora, A., Karahan, N., İbrişim, E. And Kutsal, A., (2004), Cardiotoxicity in rat induced by methidathion and ameliorating effect of vitamins E and C, *Human and Experimental Toxicology*, 23: 323-329
- Yu, F., Wang, Z., Ju, B., Wang, Y., Wang, J. and Bai, D., (2008), Apoptotic effect of organophosphorus insecticide chlorpyrifos on Mouse retina in vivo via oxidative stress and protection of combination of vitamins C and E. *Experimental Toxicology and Pathology*, 59, 415–423.
- Zarei, M., Farahnak, Z., Hosseinzadeh-Attar, M.J., Javanbakht, M., Hosseinzadeh, P., Derakhshanian, H., Farahbakhsh-Farsi, P. and Djalali, M., (2016), Lipid peroxidation and antioxidant enzymes activity in controlled and uncontrolled Type 2 diabetic patients. *ARYA Atherosclerosis*, 12(3), 118-123.
- Zingg, J.M., (2007), Vitamin E: An overview of major research directions. *Molecular Aspects of Medicine*, 28: 400-422.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : CEFA, Merve
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 08.06.1993, İstanbul
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 0539 429 27 15
 E-mail : mervecefa@gmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi / Biyoloji	Devam ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi / Biyoloji	2015
Lise	Oğuz Canpolat Lisesi	2011

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2019-Halen	İntergen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi	Biyolog
2018-2019	Düzen Laboratuvarlar Grubu	Biyolog

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Cefa, M., Kalender, Y., (2017, March). *Protective Role of Vitamins C and E on Bendiocarb-Induced Lung Toxicity in Rats*. International Conference On Advances in Science and Arts, İstanbul.

Hobiler

Doğa yürüyüşü yapmak, kitap okumak.



GAZİ GELECEKTİR..



Gazî gelecektir...

