
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

DİMETHOAT'IN RAT İNCE BAĞIRSAK DOKUSU ÜZERİNE TOKSİK ETKİSİ VE FERULİK ASİT'İN KORUYUCU ROLÜ

Tuğba YETKİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ŞUBAT 2025

ETİK BEYAN

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

- 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 çalışmasında 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.

Tuğba YETKİN

11/02/2025

DİMETHOAT'IN RAT İNCE BAĞIRSAK DOKUSU ÜZERİNE TOKSİK ETKİSİ VE FERULİK ASİT'İN KORUYUCU ROLÜ

(Yüksek Lisans Tezi)

Tuğba YETKİN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Şubat 2025

ÖZET

Dimethoat (DM) hem hayvanlar hem de insanlar üzerinde toksik etkisi olan organofosfatlı bir pestisittir. Tarımda, pamuk, biber, karnabahar ve benzerlerinde böcek, akar, yaprak biti gibi zararlılara karşı kullanılmaktadır. Fenolik bileşikler bitkilerde bulunan ikincil metabolitlerdir. Lipit peroksidasyonun inhibe edilmesinde ve reaktif moleküllerin yok edilmesinde görev alırlar. Ferulik asit (FA), antioksidan ve antiinflamatuar aktiviteye sahip doğal bir polifenol bileşiğidir. Bu çalışmada dimethoatın rat ince bağırsak üzerindeki olumsuz etkisi ve ferulik asitin iyileştirici rolü araştırılmıştır. Bu amaçla ratlar; 1. Kontrol grubu, 2. Ferulik asit (30 mg/kg v.a.), 3. Düşük doz dimethoat (DDDM) (3 mg/kg v.a.), 4. Yüksek doz dimehtoat (YDDM) (30 mg/kg v.a.), 5. DDDM ve FA, 6. YDDM ve FA uygulanan grup olmak üzere altı gruba ayrılmıştır. 28 günlük oral uygulamadan sonra, ince bağırsak dokusunda, malondialdehit (MDA) düzeyleri, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-S-transferaz (GST) enzim aktiviteleri ve histopatolojik değişiklikler araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, kontrol grubuna kıyasla düşük ve yüksek doz DM uygulanan grupların antioksidan enzim aktivitelerinde (SOD, CAT, GPx ve GST) anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Düşük ve yüksek doz DM uygulanan grupların MDA seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış gözlenmiştir. FA ile DM verilen gruplarda MDA seviyesinde ve antioksidan enzim aktivitelerinde anlamlı bir iyileşme olmuştur. DM verilen grupların ince bağırsak dokusunda histopatolojik değişiklikler gözlenirken, FA bu patolojik değişiklikleri azaltmıştır.

Bilim Kodu : 20317

Anahtar Kelimeler : Dimethoat, ferulik asit, oksidatif stres, ince bağırsak

Sayfa Adedi : 35

Danışman : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

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

(M. Sc. Thesis)

Tuğba YETKİN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

February 2025

ABSTRACT

Dimethoate (DM) is an organophosphate pesticide with toxic effects on both animals and humans. In agriculture, it is used against pests such as insects, mites and aphids in cotton, pepper, cauliflower and similar crops. Phenolic compounds are secondary metabolites found in plants. They are involved in the inhibition of lipid peroxidation and the elimination of reactive molecules. Ferulic acid (FA) is a natural polyphenol compound with antioxidant and anti-inflammatory activity. In this study, the negative effect of dimethoate on rat small intestine and the healing role of ferulic acid were investigated. For this purpose, rats were divided into six groups; 1. Control group, 2. Ferulic acid (FA) (30 mg/kg), 3. Low dose dimethoate (DDDM) (3 mg/kg), 4. High dose dimethoate (HDDM) (30 mg/kg), 5. DDDM and FA, 6. HDDM and FA treated group. After 28 days of oral administration, malondialdehyde (MDA) levels, superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione-S-transferase (GST) enzyme activities and histopathological changes were investigated in small intestinal tissue. As a result of the study, a significant decrease was found in the antioxidant enzyme activities (SOD, CAT, GPx and GST) of the low and high dose DM treated groups compared to the control group. A significant increase was observed in MDA levels of low and high dose DM groups compared to the control group. There was a significant improvement in MDA levels and antioxidant enzyme activities in the groups given DM with FA. While histopathologic changes were observed in the small intestine tissue of DM-treated groups, FA decreased these pathologic changes.

Science Code : 20317

Key Words : Dimethoate, ferulic acid, oxidative stress, small intestine

Page Number : 35

Advisor : Prof . Dr. Yusuf KALENDER

TEŞEKKÜR

Her aşamasında öğrenmekten ve denemekten çok keyif aldığım, pek çok macera ve güzelliği ihtiva eden yüksek lisans çalışmam boyunca, emeğini asla esirgemeyen, hoşgörü ve sabrıyla önderlik eden, akademik olduğu kadar insani olarak da rol model olan çok kıymetli hocam Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e çok teşekkür ederim.

Emeklerinin hakkını asla ödeyemeyeceğim, şansım olan canım ailem, Fatma ve Ali SAYILGANOĞLU, Nagihan DENİZ, Hakan SAYILGANOĞLU ve tüm aileme, her zaman ve her konuda motivasyon kaynağım olan Aslıhan KAPLAN ve ailesine, desteğiyle bu süreci rahatça geçirdiğim eşim Ahmet Emre YETKİN'e ve mutluluk ve güç kaynağım kızım H. Feyza YETKİN'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT..... v

TEŞEKKÜR..... vi

İÇİNDEKİLER vii

ŞEKİLLERİN LİSTESİ..... ix

RESİMLERİN LİSTESİ..... x

ÇİZELGELERİN LİSTESİ..... xi

1. GİRİŞ..... 1

2. MATERYAL VE YÖNTEM 15

2.1. Hayvanlar..... 15

2.2. Hayvanlara Uygulama Planı..... 15

2.3. Biyokimyasal İncelemeler..... 16

2.3.1. Malondihaldehit miktarının belirlenmesi 17

2.3.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi..... 17

2.4. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması 17

2.5. İstatistiksel Analizler..... 18

3. ARAŞTIRMA BULGULARI..... 19

3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi 19

3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi 19

3.2.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi..... 20

3.2.2. Katalaz enzim aktivitesi 20

Sayfa

3.2.3. Glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi 21

3.2.4. Glutatyon –S-transferaz enzim aktivitesi 22

3.3. Işık Mikroskobu Bulgularının Değerlendirilmesi 23

4. SONUÇ VE ÖNERİLER 27

KAYNAKLAR 31

ÖZGEÇMİŞ 35

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 1.1. Dimethoatın kimyasal yapısı 6

Şekil 1.2. Ferulik asitin yapısı..... 12

Şekil 3.1. Kontrol grubu ve muameleli grupların MDA seviyeleri…….. 19

Şekil 3.2. Kontrol grubu ve muameleli grupların SOD seviyeleri…..……..... 20

Şekil 3.3. Kontrol grubu ve muameleli grupların CAT seviyeleri..... 21

Şekil 3.4. Kontrol grubu ve muameleli grupların GPx seviyeleri..... 22

Şekil 3.5. Kontrol grubu ve muameleli grupların GST seviyeleri..... 23

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim **Sayfa**

Resim 3.1. Kontrol grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı..... 24

Resim 3.2. Ferulik asit grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı..... 24

Resim 3.3. Düşük doz dimethoat grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı.. 25

Resim 3.4. Yüksek doz dimethoat grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı 25

Resim 3.5. Düşük doz dimethoat ve ferulik asit grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı.....…… 26

Resim 3.6. Yüksek doz dimethoat ve ferulik asit grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı.....…… 26

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 2.1. Deney hayvanları grupları ve uygulama planı……. 15

1. GİRİŞ

Çağımızda farklı sektörlerde kimyasal maddelere sıklıkla yer verilse de, 2011 yılında Dünya Sağlık Örgütü 2004 yılındaki küresel ölümlerin ve engelliliğe uyarlanmış yaşam yıllarının önemli yüzdesinin kimyasallara atfedilebileceğini bildirmiştir (Fulcher ve Herman, 2014).

Çevresel maruziyetlerin halk sağlığı ve güvenliğini etkilediği uzun zamandır bilinmektedir. Örneğin, havadaki partiküllere, sudaki ağır metallere veya bazı endüstriyel kimyasallara maruziyet, yaşlanma ve hastalıklara yakalanma riskine katkıda bulunabilir (Chao ve Engelward, 2020).

Hastalık ve zararlıları kontrol altına alabilmek için ziraatte de kimyasallardan yararlanarak pestisit uygulaması yapılmaktadır. Beslenme kaynaklarına zarar veren, onların verim ve kalitesini düşüren, üreticilerin ise ekonomik kayıplarına neden olan, zararlı organizmalar vardır. Bunlara karşı çeşitli önlemlerden bir tanesi de pestisit uygulamasıdır (Duman, 2022).

Pestisitler, ürün verimini artırmak ve vektör kaynaklı hastalıkları kontrol etmek için yabani otlar, zararlılar ve patojenik mikroorganizmalara karşı kullanılmaktadır (Wei, Wang ve Liu, 2023).

Pestisit kullanımının, çiftlik ve tarım işletmeciliği gelirleri, beslenme iyileştirme, gıda güvenliği, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, daha geniş ürün yelpazesi, yaşam beklentisi artışları, azaltılmış veterinerlik ve tıbbi maliyetler, daha zinde bir nüfus, bakım maliyetlerini azaltma, iş gücü verimliliği, biyolojik çeşitlilik ve tarımsal danışmanlık nedeniyle ekim gibi uzun vadeli sonuçları olan ikincil bir faydası da vardır (Tudi ve diğerleri, 2021).

Dünya çapında pestisit üretimi yılda yaklaşık %11 oranında artarak 1950'lerde 0,2 milyon tondan 2000 yılına kadar 5 milyon tonun üzerine çıkmıştır. Dünya çapında her yıl üç milyar kilogram pestisitin, yalnızca %1'i hedef bitkilerdeki böcek zararlılarını kontrol etmek için etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Kalan pestisitlerin büyük miktarları hedef olmayan bitkilere ve çevresel ortamlara nüfuz ediyor veya ulaşıyor. Sonuç olarak, pestisit

kirliliği çevreyi kirletmiş ve insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olmuştur (Tudi ve diğerleri, 2021).

Pestisitler farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır. Bunlar; görünüşlerine, fiziksel yapılarına, hastalık grubu ile bunların biyolojik dönemine, içerdikleri aktif madde cins ve grubuna, zehirlilik derecesine, formülasyon şekillerine, etki şekillerine, kimyasal yapılarına, etkili olduğu zararlı organizmaya ve kullanım tekniğine göre olmaktadır. Etki şekillerine göre sınıflandırılırken; bitkide, sistemik, yarı sistemik, sistemik olamayan durumuna göre sınıflandırılır. Zararlıda, mide zehiri, değme (temas) zehiri, solunum zehiri olarak sınıflandırılır (Tudi ve diğerleri, 2021).

Genel olarak, pestisitler üç formda üretilir: sıvı, katı ve buharlaştırılmış. Pestisitlerin mahsullere veya toprağa uygulanma yöntemi, her pestisit için değişen uygulama yöntemi olarak bilinir. Örneğin, bazı pestisitler püskürtülebilirken, diğerleri granül formülasyonlar halinde olabilir. Uygulama yöntemleri, pestisitin etkinliğini, mahsul veya toprak içindeki dağılımını ve hedef dışı organizmalar üzerindeki etkilerini etkileyebilir. Farklı pestisitlerin etkili olmasından önceki bekleme aralıkları da değişir. Bekleme aralığı, pestisitin uygulanması ile hedeflenen zararlı veya hastalık üzerinde etki göstermeye başlaması arasındaki dönemi ifade eder. Bazı pestisitler anında etki gösterebilirken, diğerleri birkaç gün veya hafta gerektirebilir (Nizam, Bahuradin ve Ahmad, 2023).

Etkili oldukları zararlı organizmaya göre fungisit, herbisit, nematisit, insektisit, akarisit, bakterisit, mollusisit ve rodentisit olarak sınıflandırılmaktadırlar (Nizam ve diğerleri, 2023).

Pestisitlerin farklı etki şekilleri veya hedef zararlıyı kontrol etme yolları vardır. Ayrıca, bazı herbisitler bitki büyüme düzenleyicilerinin işlevini taklit edebilirken, diğerleri bir bitkinin ışığı yiyeceğe dönüştürme kapasitesini etkili bir şekilde kontrol edebilir. Benzer şekilde, bir mantar ilacı hücre bölünmesini etkileyebilirken, diğerleri mantardaki belirli bileşiklerin oluşumunu yavaşlatmada etkili olabilir. Pestisitler bazen uygulandıkları hedef zararlı türüne göre sınıflandırılır. Bir mantar ilacı mantarların büyümesini kontrol etmek için kullanıldığından, akarlar, böcekler ve yabani otlar için sırasıyla akarlar, böcekler ve yabani otlar için akar öldürücüler, böcek öldürücüler ve herbisitler kullanılır. Böcek öldürücüler, böceklerin vücutlarına doğrudan temas (deri girişi), oral ve/veya solunum

yolu girişi yoluyla nüfuz ederek onları öldürebilir. Bazı pestisitler, bitkiler veya hayvanlar tarafından emildikten sonra uygulanmamış dokulara geçebilir. Bu tür böcek öldürücüler veya mantar öldürücüler, belirli böcekleri veya mantarları öldürmek için tedavi edilen bitkilerin her yerine nüfuz edebilir. Zararlıların sinir sistemini etkilemek veya endokrin veya hormon sistemleri üzerinde etki ederek kontrol altına almak için başka pestisitler de geliştirilmiştir (Kim, Kabir, Jahan, 2017).

Pestisitler kimyasal yapılarına göre şöyle sınıflandırılabilir; karbamatlar, organofosfatlar, organoklorinler ve piretrinler. Organoklorinler en kalıcı olanlardır ve uygulandıkları alanların iklimine, sıcaklığına, pH seviyelerine ve mikroplarına bağlı olarak on yıllarca hatta yüzyıllarca çevrede kalabilirler. Öte yandan, organofosfat ve karbamatlar benzer şekilde yapılandırılmıştır ancak farklı kaynaklardan elde edilirler. Organofosfatlar fosforik asitten elde edilirken, karbamatlar karbamik asitten elde edilirler (Nizam ve diğerleri, 2023).

Çoğu pestisitin aktif bileşenleri ya organiktir (karbon içerir) ya da inorganiktir. Organik pestisitlerdeki kimyasallar, inorganik pestisitlerdekilere göre daha karmaşıktır ve suda daha az çözünür. Organik pestisitler ayrıca iki gruba ayrılır: doğal (doğal olarak oluşan kaynaklardan üretilen) ve sentetik (kimyasal sentezle yapay olarak üretilen) (Kim ve diğerleri, 2017).

Çoğu gelişmekte olan ülke, ürünlerini yabani otlardan, böceklerden ve hastalıklardan korumak için her büyüme mevsiminde üç ila yedi kez pestisit kullanmaktadır. Pestisitler, tarımsal zararlıları ve hastalıkları azaltarak ürün verimini artırabilirken, kimyasallar insan sağlığına, su yaşamına ve yaban hayatına da zarar verebilir çünkü kalıcı pestisit kalıntıları vücutta biyolojik olarak birikecek ve çevreyi kirletecektir (Nizam ve diğerleri, 2023).

Pestisitler yüzey akışı, sızıntı ve/veya erozyon nedeniyle su kütlelerinde bulunabilirken, atmosferdeki pestisitler sürüklenme, buharlaşma ve rüzgar erozyonu nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Doğrudan uygulamalar, dökülmeler, ıslak ve kuru birikimler ve ara faz hareketi litosferdeki pestisitlerin kaynaklarıdır. Kimyasallar ayrıca besin zincirleri yoluyla organizmaların hücrelerinde biyolojik olarak birikebilmektedir (Nizam ve diğerleri, 2023).

Pestisitler hedef bir bitkiye uygulandığında veya atıldığında, çevreye girme potansiyeline sahiptirler. Çevreye girdiklerinde, pestisitler transfer (veya hareket) ve bozunma gibi süreçlere maruz kalabilirler. Çevre içindeki pestisit bozunması yeni kimyasal oluşumuna sebep olur. Pestisitler, adsorpsiyon, sızma, buharlaşma, püskürtme sürüklenmesi ve akış dahil olmak üzere transfer süreçleriyle hedef bölgeden diğer ortamlara veya hedef olmayan bitkilere taşınır. Farklı kimyasal türler, çevresel davranışlarındaki farklılıkları gösterir. Örneğin, DDT gibi organoklorlu bileşikler düşük akut toksisiteye sahiptir ancak dokularda birikme ve uzun vadeli hasara neden olma konusunda önemli bir yeteneğe sahiptir. Çoğu ülkede satışı yasaklanmıştır, ancak doğaları gereği kalıntıları uzun süre çevrede kalır. Organofosfat pestisitlerin kalıcılığı düşük olsa da memelilerde önemli akut toksisiteye sahiptirler (Tudi ve diğerleri, 2021).

Pestisitler hedef organizmaya uygulandıktan sonra bakteriler, kimyasal reaksiyonlar veya ışık tarafından bozunurlar. Pestisit bozunma süreçleri, pestisitin topraklarda kalıcılığını kontrol eder ve farklı metabolitler üretir. Ayrıca, pestisitlerin çevredeki yarı ömrü kavramını da destekler. Bu kimyasalların endokrin bozucu kimyasallar olduğu ve muhtemelen insan sağlığı için potansiyel risk oluşturduğu düşünülmektedir (Tudi ve diğerleri, 2021).

Bazı bölgelerde, ürünlerdeki ve sebzelerdeki pestisit kalıntıları DSÖ'nün maksimum gıda kontaminasyon standartlarını aşmıştır. Gana'da meyve ve sebzelerin pestisit kontaminasyonunu ve bunların sağlık üzerindeki etkilerini incelemiş ve incelenen meyve ve sebzelerin hemen hemen hepsinin maksimum kalıntı limitlerinin üzerinde pestisit kalıntısı içerdiğini belirtmiştir (Tudi ve diğerleri, 2021).

Hedeflenen böcek zararlılarının aksine, hedef olmayan organizmalar, pestisitler hedef bitkilere uygulandığında olumsuz etkilenir. Bu, yaban hayatına, kuşlara, su ekosistemlerine, bal arılarına ve faydalı böceklere ve böcek zararlılarının doğal düşmanlarına zarar verir. Pestisitler hedef olmayan organizmalara iki şekilde zarar verir: birincisi, pestisitler doğrudan temas yoluyla hedef olmayan organizmalara zarar verir ve ikincisi, pestisit kalıntıları daha sonraki bir aşamada hedef olmayan organizmalara olumsuz etkiler getirebilir (Tudi ve diğerleri, 2021).

Çok düşük seviyelerde maruz kalma bile erken gelişim döneminde olumsuz sağlık etkilerine neden olabilir. Çocukların fiziksel yapıları, davranışları ve fizyolojileri onları yetişkinlere göre pestisitlere karşı daha duyarlı hale getirir. Pestisit maruziyeti kanser, hormon bozuklukları, astım, alerjiler ve aşırı duyarlılık gibi çeşitli hastalıklarla bağlantılıdır. Ayrıca, pestisit maruziyetinin doğum kusurlarına, düşük doğum ağırlığına, fetal ölüme vb. yol açan olumsuz etkilerine dair bir dizi kanıt mevcuttur. Bilimsel kanıtlara dayanarak, pestisitlerin insan sağlığına (mesleki ve tüketici maruziyeti) ve çevreye yönelik gerçek, öngörülen ve algılanan riskleri bulunmaktadır (Kim ve diğerleri, 2017).

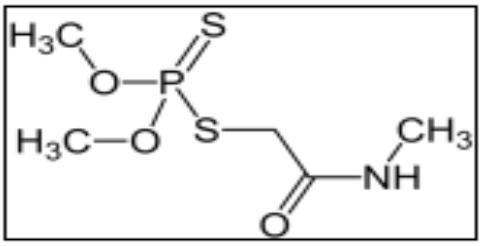
1940'tan bu yana 800'den fazla pestisit aktif bileşeni sentezlenmiştir. 2018 yılında dünya çapında yaklaşık 3 milyon ton pestisit kullanılmıştır. Uygulanan pestisitlerin çoğu toprağa göç etmiş, atmosfere buharlaşmış, su akışına taşınmış, besin zincirine girmiş ve tüm dünyaya yayılmıştır. Sonuç olarak, pestisitler çevrede her yerde bulunuyordu (özellikle de ulaşılması zor Antarktika bölgesinde sıklıkla tespit edilebilen bazı kalıcı pestisitler). İnsanlar kaçınılmaz olarak cilt teması, solunum veya yutma gibi birden fazla yolla pestisitlere maruz kalmaktadır. Çeşitli pestisitler doku bariyerlerini bozarak ve bağışıklık tepkisini artırarak inflamasyona neden olabilmektedir (Wei ve diğerleri, 2023).

Pestisitlerin neden olduğu glikoz metabolizmasında bağırsak mikrobiyotası disbiyozunun rolünü inceleyen çalışmalara göre; klorprifosa maruz kalan erkek sıçanlarda önemli bir bakteri olan Bacteroides'in sayısında azalma gösterdi. Erkek farelerin karbendazime maruziyetinin kan glikozunu yükselttiği ve Bacteroides konsantrasyonunu azalttığı belirtilmiştir. Klorprifosa maruziyetin Proteobacteria sayısını artırarak erkek farelerde iltihaplanma ve insülin direncine yol açtığı bildirilmiştir (Wei ve diğerleri, 2023).

Pestisitlere maruz kalma doğrudan mesleki, tarımsal ve evsel kullanımdan ya da, diyet yoluyla dolaylı olarak da olabilir. Dahası, genel nüfus sahalarında, ana yolların çevresinde vb. yerlerde pestisitlere maruz kalınabilir. İnsanların pestisitlere maruz kalmasının ana yolları besin zinciri, hava, su, toprak, flora ve faunadır. Pestisitler kan dolaşımı yoluyla insan vücuduna dağılır ancak idrar, deri ve solunan hava yoluyla atılabilir. Pestisitlerin insan vücuduna girmesinin dört yaygın yolu vardır: dermal, oral, göz ve solunum yolları. Pestisitlerin toksisitesi dermal, oral veya solunum gibi maruz kalma yoluna bağlı olarak değişebilir. Genel olarak beklendiği gibi, pestisit kontaminasyonu tehlikesi genellikle kimyasalın toksisitesine ek olarak dozaj (konsantrasyon) ve kritik dönemlerde artar.

Dermal maruziyet, pestisit uygulayıcılarının pestisitlere maruz kaldığı en yaygın ve etkili yollardan biridir. Dermal emilim sıçrama, dökülme veya püskürtme sonucu meydana gelebilir. Maruziyet miktarı ve süresi, ciltte başka malzemelerin varlığı, sıcaklık, nem ve kişisel koruyucu ekipman kullanımına göre etkilenebilir. Genel olarak, pestisitlerin katı formları sıvı formülasyonlar kadar kolay emilmez. Ancak, işçiler konsantre pestisitleri işlediğinde tehlike artar. Vücudun belirli bölgeleri pestisit emilimine daha duyarlıdır. Bu nedenle, dermal emilimin ilerleme hızı vücudun her bir bölümü için farklıdır (Kim ve diğerleri, 2017).

Pestisitlerin uçucu bileşenlerinin varlığı nedeniyle, solunum yoluyla maruz kalma potansiyelleri yüksektir. Yeterli miktarda pestisitin solunması burun, boğaz ve akciğer dokularında hasara neden olabilir. Ancak, pestisitler büyük damlacıklar halinde püskürtüldüğünde maruziyet riski nispeten düşüktür. Ancak, yoğun bir malzemeyi uygulamak için düşük hacimli ekipman kullanılırsa, daha küçük damlacıkların üretilmesi nedeniyle solunum yoluyla maruziyet potansiyeli artar. Kapalı alanlarda uygulandığında pestisitlere solunum yoluyla maruziyetin önemli olabileceği bilinmektedir. Ayrıca, artan sıcaklıkla birlikte, birçok pestisitin buhar seviyeleri maruziyetleri kötüleştirecek şekilde artar. Bu nedenle, pestisitlerin 30°C'nin üzerindeki hava sıcaklıklarında uygulanmaması önerilir. Ayrıca, yüksek buhar tehlikesi olan pestisitler yeterli ekipmanla uygulanmalıdır.(Kim ve diğerleri, 2017). Bu pestisitlerden birisi de dimethoattır.
Kimyasal adı: O,O-Dimethyl-S-2-(methylamino)-2-oxoethyl phosphorodi



Şekil 1.1. Dimetoat'ın kimyasal yapısı

Organofosfatlı bir insektisit olan dimethoat, ilk kez 1962'de akarlar, sinekler, yaprak bitleri ve bitki çekirgeleri de dahil olmak üzere çok çeşitli böceklerin geniş spektrumlu kontrolü için tanıtılmıştır. Dimethoatın, direnç gözlemlenmesine rağmen böcekler için oldukça toksik olduğu düşünülmektedir. Dimethoat düşük buhar basıncına sahip olduğundan, su veya nemli toprak önemli bir yayılma yolu değildir. Fotoliz küçük bir dağılım yolu olarak

kabul edilir. Ancak çalışmalar, bir katalizör varlığında fotoliz oranının arttığını göstermiştir. İnsektisidin suda çözünürlüğü yüksektir (Scoy, Pennell, Zhang, 2016).

Dimethoatın birçok organizmayı olumsuz yönde etkilediği ifade edilmektedir (Baş, Apaydın, Kalender, Aydoğdu, Adıgüzel, Taştan, Kalender, 2022). Bitkilerde fotosentez ve büyüme oldukça etkilenirken, kuşlarda beyin enzim aktivitesinde inhibisyon görülür, dolayısıyla ölümcül olmayan etkiler belirgindir. Ayrıca, suda yaşayan organizmaların doğrudan maruz kalma yoluyla yüksek düzeyde etkilenmesi ve sıklıkla yüzme davranışında değişiklikler göstermesi beklenmektedir (Scoy ve diğerleri, 2016).

Dimethoat, diğer uygulamaların yanı sıra tarımsal ürünler ve çimlerde çok çeşitli böcek zararlılarına karşı etkili olan bir organofosforlu insektisit-akarisittir. Dimethoat, akarlar, sinekler, yaprak bitleri ve bitki zararlıları gibi çeşitli böceklerde kullanılan sistemik ve temaslı bir insektisit-akarisittir. Amerika Birleşik Devletleri'nde dimethoatın tüm tarım dışı kullanımları 2000 yılında iptal edilse de yılda uygulanan aktif bileşene göre Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılan pestisitlerin ilk 10'unda yer almaya devam ediyor. Dimethoat, bot sinekleri ve akarların kontrolü için hayvancılıkta çok yaygın olarak kullanılır. Formülasyonlar arasında aerosoller, tozlar, granüller ve emülsifiye edilebilir konsantreler bulunur (Mirajkar, 2014).

Dimethoat oral, dermal ve inhalasyon yollarıyla emilebilir. Yüksek buhar basıncı nedeniyle, dimethoat ile inhalasyon maruziyeti diğer birçok organofosforlu insektisitten daha olasıdır. Tarımsal ortamlarda dimethoat uygulaması sırt çantası püskürtücüler, traktöre monteli püskürtme cihazları ve hava üflemeli püskürtücüler kullanılarak yapılır. Tüm uygulama yöntemleri için, uygun koruyucu ekipman (eldiven, tulum, sağlam ayakkabılar) giyen operatörlerin kabul edilebilir seviyenin altında maruziyet aldığı gözlemlenmiştir. Dimethoat memelilerde herhangi bir uygulama yolundan sonra hızla emilir. Karaciğerde hızla ve kapsamlı bir şekilde metabolize edilir. Erkek sıçanlarda, oral yoldan uygulanan dimethoat dozunun yaklaşık %60-80'i maruziyetten sonraki 24 saat içinde böbrekler yoluyla atılmaktadır. Eliminasyon, maruziyetten sonraki 48 saat içinde neredeyse tamamlanmaktadır. Dimethoat sıçanlarda ve farelerde orta düzeyde akut oral toksisite gösterir. İnsanlarda, oral, dermal ve inhalasyon yollarıyla emildikten sonra orta düzeyde toksisite gösterir. Vücutta aktif bir antikolinesteraz olan ometoata dönüştürülür. Dimethoat maruziyetinden sonraki akut toksisite, solunum zorlukları, bradikardi, ishal,

mide bulantısı, karın krampları, terleme, aşırı salgı, bulanık görme ve kas ağrısı ve güçsüzlüğü gibi kolinerjik toksisitenin karakteristik belirtileriyle ilişkilidir. İnsanlarda dimethoata kronik maruziyet, yönelim bozukluğu, sinirlilik, kafa karışıklığı, hafıza ve konsantrasyon bozukluğu, şiddetli depresyon, konuşma güçlüğü, gecikmiş tepki süreleri, baş ağrısı, kabuslar, uyurgezerlik ve uyuşukluk veya uykusuzluğa neden olabilir. Ayrıca mide bulantısı, halsizlik ve iştahsızlığa neden olabilir (Mirajkar, 2014).

Dimethoat kuşlar için orta ile çok yüksek derecede toksik, memeliler için orta derecede toksiktir, hem akut hem de kronik riskler taşır. Kuşlar dimethoatı memeliler kadar hızlı metabolize edemediğinden daha fazla toksisite gösterir. Dimethoat, bal arıları için oldukça toksiktir. Dimethoat, bazı karasal bitkiler için toksik olabilir. Dimethoat, tatlı su balıkları için orta derecede toksik ve suda yaşayan omurgasızlar için çok yüksek derecede toksiktir. Su bitkileri için yalnızca hafif toksik olduğu görülmektedir (Mirajkar, 2014).

Dimethoat geniş spektrumlu bir organofosfat insektisit ve akarisittir. Akıntı ve sürüklenme gibi çeşitli yollarla dimethoat deniz ortamına ulaşabilir ve tarım alanlarına yakın kıyı bölgelerindeki yaygın organizmaları, özellikle kabukluları kolayca etkileyebilir. Ayrıca, maruz kalan hayvanlarda birkaç anormallikle birlikte zararlı histopatolojik değişiklikler kaydedilmiştir (Belhassen ve diğerleri, 2023).

Dimethoat, pankreas hücre fizyolojisi üzerindeki etkisini incelemek için pankreas hücrelerinde esteraz aktivitesi, hücre canlılığı, reaktif oksijen türleri üretimi ve kalsiyum metabolizması incelenmiştir. Dimetotın (0,1, 1 ve 10 μM) test edilen tüm konsantrasyonlarda kolinesteraz enzimatik aktivitesinde konsantrasyona bağlı bir inhibisyona neden olduğu gözlenmiştir. Pestisit varlığında hücre canlılığında bir azalma tespit edilmiştir. Pestisit, mitokondride reaktif oksijen türlerinin üretiminde hafif ancak istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmuştur. Sonuç olarak, dimetatın pankreas fizyolojisi için kritik olan hücre içi yolları değiştirebileceği ve ekzokrin pankreasta işlev bozukluğuna yol açabilecek bir durum yaratabileceğini ifade edilmiştir (Martínez-Morcillo, Pérez-López, Soler-Rodríguez, González, 2019)

Tarım işçilerinin dimethoat dermal maruziyeti üzerine yapılan bir çalışmada, 4 saat sonra tarım işçilerinin kıyafetlerinde ve tükürüklerinde dimethoat olduğu tespit edilmiştir. Dimethoatın ortalaması 342,19 ± 487,14 mg/gün olup, saatteki toksik doz yüzdesi diğer pestisitlerden daha yüksek olduğu penetrasyon faktörleri sırasıyla boyun ve kollar için

%0,5 ile %14,81 ve %0,05-53,96 arasında değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir. Dimethoatın insan derisi yoluyla emilimi %14,75 olarak belirlenmiştir (Brissant de Andrade, Lustosa de Carvalho, Kishishita, Perez Pimenta, Medeiros Souza, Pereira de Santana, Bastos Leal, 2022).

Erkek sıçanlar doğum sonrası 35-56. günler arasında 7,5 ve 15 mg/kg dimetoata maruz bırakılmıştır. Dimetoat uygulamasından sonra serum testosteron düzeylerini düşürdüğü ancak 15 mg kg-1'de serum luteinize edici hormon ve folikül uyarıcı hormon düzeylerini artırdığı, Leydig hücre boyutunda azalma ve bazal androjen çıktısını doza bağlı bir şekilde inhibe ettiği gözlenmiştir (Dong, Wang, Zhu, Li, Huang, Li, Zhao, Ge, 2020).

Yapılan bir çalışmada besin takviyesi olarak kullanılan selenyum ve E vitamininin, organofosforlu bir pestisit olan dimetoatın serebral korteks dokusunda neden olduğu oksidatif stresi hafifletme potansiyel yeteneğini belirlemeye çalışılmıştır. Yetişkin Wistar sıçanları, 30 gün boyunca dimetoat (0,2 g/L içme suyu), dimetoat+selenyum (0,5mg/kg diyet), dimetoat+E vitamini (100 mg/kg diyet) ve dimetoat+selenyum+E vitamini uygulanmıştır. Dimetoat maruziyeti malondialdehit seviyelerini, protein karbonil gruplarını ve ileri oksidasyon protein ürünlerini artırırken, serebral kortekste Na^+K^+-ATPaz, asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz aktivitelerini azaltmıştır. Glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerinde artış, glutatyon, protein olmayan tiyoller ve C vitamini seviyelerinde azalma gözlenmiştir. Dimetoat uygulanan sıçanlarda diyet yoluyla selenyum ve E vitamini verilmesi yukarıda belirtilen biyokimyasal parametreleri iyileştirmiştir. Histolojik bulgular biyokimyasal sonuçları doğrulamıştır. Dimetoat kaynaklı nörotoksisite ile selenyum ve E vitamini gibi doğal antioksidanlar tarafından hafifletilmesi arasındaki ilişkileri karakterize edilmiştir. Dimetoat kaynaklı hasara karşı serebral korteksin korunması için selenyum ve E vitamininin yararlı olabileceği ifade edilmiştir(Amara, Soudani, Hakim, Troudi, Zeghal, Boudawara, Zeghal, 2011a).

Başka bir çalışmada da besin takviyesi olarak kullanılan selenyum ve E vitamininin dimetoatın neden olduğu hepatotoksisite üzerine koruyucu rolü araştırılmıştır. Dişi Wistar sıçanları yedi gruba rastgele ayrılmıştır. Grup I kontrol olarak kullanıldı; Grup II içme sularına dimetoat, Grup III hem dimetoat hem de selenyum (0,5 mg/kg), Grup IV dimetoat ve E vitamini (100mg/kg), Grup V dimetoat + selenyum + E vitamini ve Grup VI ve VII selenyum ve E vitamini uygulanmıştır. Sıçanların 30 gün boyunca dimethoata maruz bırakılması, malondialdehitte artış ve glutatyon ve protein olmayan tiyol seviyelerinde

azalma ile oksidatif strese neden olmuştur. Glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerinde de bir azalma gözlenmiştir. Plazma transaminazları, laktat dehidrogenaz aktiviteleri ve bilirubin seviyelerinde artış meydana gelmiştir. Diyet yoluyla selenyum ve E vitamininin eş zamanlı uygulanması yukarıda belirtilen biyokimyasal parametreleri iyileştirmiştir. Karaciğer histolojik çalışmaları biyokimyasal parametreleri desteklemiştir (Amara, Soudani, Troudi, Bouaziz, Boudawara, Zeghal, 2011).

Dimetoat ve malathion zehirlenmesi gibi organofosfat (OP) pestisitlerinin, serbest radikallerin oluşumu nedeniyle oksidatif stres ürettiği ve eritrositlerdeki antioksidan savunma sistemini değiştirdiği gösterilmiştir. Sıçanlara düşük doz dimetoat ve malathion (%0,01 LD_{50}) oral yoldan uygulanmadan önce oral yoldan E vitamini (250 mg/kg vücut ağırlığı, haftada iki kez 6 hafta boyunca) verilmiştir. OP uygulaması eritrositlerdeki lipid peroksidasyonunu (LPO) artırdığını, ancak OP uygulanan E vitamini tedavili sıçanların eritrositlerdeki LPO'nun azaldığını göstermiştir. Dimetoat ve malathion uygulanan sıçanların eritrositlerindeki süperoksit dismutaz ve katalaz aktiviteleri kontrol ile karşılaştırıldığında artan oksidatif strese bir cevap oluşturduğu gözlenmiştir. Eritrosit ve serum asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesindeki inhibisyon, OP uygulanan E vitamini ön tedavisi görmüş sıçanlarda muhtemelen OP'ler tarafından enzim inhibisyonunun rekabetçi yapısından dolayı azalmamıştır. Sonuçlar E vitamininin LPO'yu azaltarak ve eritrositlerde antioksidan savunma sistemini değiştirerek OP kaynaklı oksidatif stresi hafifletebileceğini göstermiştir (John, Kale, Rathore, Bhatnagar, 2001).

Serbest radikaller, biyokimyasal reaksiyonlar sonucu açığa çıkan, eşleşmemiş sayıda elektrona sahip atomlar veya atom gruplarıdır. Kararlı hale gelmek için diğer maddelerle reaksiyona girmek ister. Vücutta enzimlerle birleşebilir ve serbest oksijen radikallerini (ROS) oluştururlar. Oksidatif stres ise ROS'un aşırı üretimi ve/veya antioksidan savunma mekanizmalarının yetersizliği olduğunda anormal redüksiyon-oksidasyon kontrolünün bir sonucu olarak ortaya çıkar. Uygun ROS seviyelerine sahip dengeli redoks durumunda, ROS normal fizyolojik işlev için gerekli ve faydalıdır. İnflamasyon bölgelerindeki istilacı patojenleri yok ederek hücreyi enfeksiyonlardan koruyabilirler, kardiyovasküler hücre işlevlerinin düzenlenmesinde fizyolojik rol oynarlar ve kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesinde, protein fosforilasyonunda ve/veya defosforilasyonunda ve transkripsiyon faktörü aktivasyonunda rol oynarlar. Ancak aşırı ROS DNA, proteinler ve lipitler gibi canlı sistemlerdeki önemli makromoleküller de dahil olmak üzere hücresel

bileşenleri ayrım gözetmeksizin hedef alarak zararlı etkilere sahip olabilir. ROS, adenin ve piridin nükleotid durumunun korunmasını bozabilir, bu da DNA'nın canlılığını etkileyebilir, mutasyona neden olabilir ve gen ifadesini değiştirebilir. ROS protein oksidasyonu ve proteinleri işlevsiz hale getiren amino asit modifikasyonlarına yol açabilir (Long He,Ting He ,Farrar,Ji ,Liu ,Ma,2017). Ayrıca, hücre zarı ve organellerin zarlarına zarar veren lipitlerde peroksidatif hasara neden olabilir. Özellikle, membran fosfolipidlerinin ana bileşenleri olan çoklu doymamış yağ asitleri, serbest radikal hasarına karşı hassastır. Dahası, hidroperoksitler, malonildialdehit (MDA) gibi toksik türlere ayrışabilir ve bu da hücre membranında birden fazla patolojik sonuca yol açabilir (Wu, Kosten, Zhang, 2013).

Süperoksit radikallerine karşı birincil antioksidan enzimler arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) bulunur. Bu enzimler serbest radikallerin metabolik yolunda birlikte hareket eder ve bir enzimin diğerlerinde telafi edici değişiklikler olmadan değişen aktivitesi lipid peroksidasyonuna yol açabilir. Süperoksit ve hidroksil radikalleri tarafından lipid peroksidasyonunu önlemek için, süperoksit önce SOD tarafından hidrojen peroksite dönüştürülür, daha sonra CAT tarafından su ve oksijene ayrıştırılır ve böylece hidroksil radikallerinin oluşumu önlenir. CAT'a ek olarak, GSH-Px iyi bilinen bir hücre içi antioksidan enzimdir ve indirgenmiş glutatyonun (GSH) oksitlenmiş form glutatyon disülfüre (GSSG) oksidasyonuyla birlikte peroksitleri ve hidroksil radikallerini toksik olmayan formlara dönüştürür. GSSG daha sonra glutatyon redüktaz (GR) tarafından tekrar GSH'ye dönüştürülür (Wu, Kosten, Zhang, 2013).

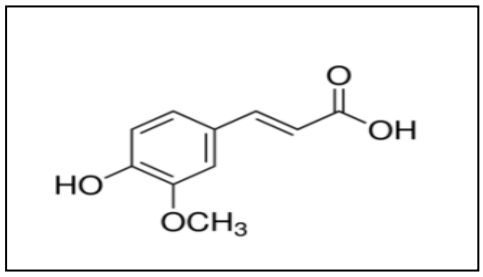
Fenolik antioksidanlar, diğer adıyla fenolik bileşikler, suda çözünebilen antioksidan gruplarındandır. Fenolikler, bitkinin çevresel strese ve patojenlere karşı direncinin ana sekonder metabolitleridir (Ibitoye, Ajiboye, 2019; Huang ve diğerleri, 2024).

Çeşitli fenolik metabolitler arasında ferulik asit, umut vadeden hafifletici, onarıcı ve antioksidan ajan olarak kabul edilir. Ferulik asit sebzelerde, örneğin domateste,tatlı mısırda ve pirinç tanelerinde sık bulunan doğal ürünlerdendir.Fitokimyasallar insan rahatsızlıkları tedavisinde kullanılır ve diyet bileşiklerinden elde edilir (Chaudhary ve diğerleri, 2019).

Ferulik asit, ilaç ve dermo-kozmetik endüstrilerinde olmak üzere çeşitli uygulamaları olan, monokotiledonlarda yaygın olarak dağılmış bir fenolik bileşiktir (Şekil 1. 2). Moleküler

yapısına atfedilen kanıtlanmış antioksidan ve anti-inflamatuar aktivitelere sahiptir (Cavalcanti, Duarte, Converti, N de Lima, 2021).

Ferulik asit, çok çeşitli hayvan modellerinde hormetik etkilere neden olmuş, özellikle nöroprotektif etkilere odaklanarak çok sayıda biyolojik son noktayı etkilemiştir. Ferulik asidin ekolojik ortamlarda da önemli bir rol oynadığı, çok sayıda bitki türü tarafından rutin olarak ortama salındığı ve komşu türlerin büyümesini hormetik doz tepkileri yoluyla etkileyen allelopatik bir ajan olarak hareket ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular, ferulik asit etkilerinin potansiyel ekolojik ve biyomedikal önemini ve bu etkilerin genellikle hormetik doz tepkisi yoluyla ifade edildiğini ve karmaşık çok sistemli evrimsel düzenleyici stratejileri önerdiğini göstermektedir (Calabrese, Agathokleous, Calabrese, 2021). Ferulik asit ana cilt yapıları için koruyucu bir role sahiptir: keratinositler, fibroblastlar, kolajen, elastin. Melanogenezi inhibe eder, anjiyogenezi arttırır ve yara iyileşmesini hızlandırır. Cilt bakım formüllerinde fotokoruyucu bir ajan olarak uygulanır. Bununla birlikte, kullanımı hızla oksitlenme eğilimi nedeniyle sınırlıdır (Zduńska, Dana, Kolodziejczak, Rotsztejn, 2018).



Şekil 1.2. Ferulik asidin kimyasal yapısı

Ferulik asidin antioksidan etki mekanizması karmaşıktır, esas olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) veya nitrojenin oluşumunun inhibisyonuna dayanır, ancak aynı zamanda serbest radikallerin nötralizasyonuna (süpürme) da dayanır. Ferulik asit yalnızca serbest radikal temizleyici değil, aynı zamanda serbest radikal oluşumunu katalize eden enzimlerin bir inhibitörü ve temizleyici enzim aktivitesinin bir güçlendiricisidir. Antioksidan özellikleri öncelikle serbest radikallerin temizlenmesi, demir ve bakır gibi geçiş metallerinin bağlanması ve lipid peroksidasyonunun önlenmesiyle ilgilidir (Dong, X., Zhao, D., 2023). Ferulik asidin antioksidatif aktivitesinin mekanizması, radikal molekülün antioksidan molekülüyle reaksiyona girmesiyle kararlı fenoksil radikalleri oluşturma yeteneğidir. Bu, serbest radikallerin oluşumuna yol açan karmaşık bir reaksiyon kademesini başlatmayı zorlaştırır. Bu bileşik ayrıca hidrojen vericisi olarak hareket ederek

atomları doğrudan radikallere verebilir. Bu, özellikle hücre zarı yağ asitlerinin istenmeyen otoksidasyon süreçlerinden korunması için önemlidir. İkincil bir antioksidan olarak, ferulik asitler ve ilgili bileşikleri demir ve bakır gibi geçiş metallerini bağlayabilir. Bu, hücre zarı peroksidasyonuna yol açan toksik hidroksil radikallerin oluşumunu önler. Serbest radikaller hücre solunum süreci gibi doğal insan fizyolojik süreçleri yoluyla da oluşabilir (Zduńska ve diğerleri, 2018).

İnsan embriyonik böbrek hücrelerinde H_2O_2 kaynaklı hasarın önlenmesinde ferulik asidin yüksek etkililiği gösterilmiştir.H_2O_2'ye maruz kalmadan önce ferulik asit uygulaması, hücre canlılığı ve antioksidan enzim seviyelerini (katalaz, süperoksit dismutaz) artırmıştır. Ferulik asit gibi antioksidanların,kolajen bozunumu da dahil olmak üzere oksidatif stresten kaynaklı olumsuz değişiklikleri önleyebileceği gözlenmiştir (Zduńska ve diğerleri, 2018).

Diyabetik sıçanlar kullanılarak yürütülen deneyde ise, ferulik asidin yara yenilenmesi ve iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Ferulik asit merhemi verilen sıçanlarda yara daralma yüzdesi 4 gün sonra %27 iken, merhem almayan grupta 4 gün sonra sadece %14 olmuştur. 16 gün sonra, ferulik asitle tedavi edilen sıçanlar neredeyse tamamen iyileşmiştir (%96). Ayrıca, iyileşme sırasında ferulik asit merheminin kullanımının lipid peroksidasyonunu engellediği ve katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyonu artırdığı gösterilmiştir. Bu bileşenin yara küçülmesini de önemli ölçüde hızlandırdığı öne sürülmektedir (Zduńska ve diğerleri, 2018).

Kronik, bulaşıcı olmayan bir hastalık olan diyabetes mellitus (DM) tedavisi için de ferulik asit kulanımı denenmiştir. Wistar sıçanlarının karaciğerinde oksidatif stresi azalttığını ve ferulik asidin hepatik glikoz metabolizma bozukluğunu iyileştirerek glikoz homeostazını düzenleyebileceğini, ayrıca ferulik asidin oral uygulamasının diyabetik hayvanların pankreasında serbest radikalleri etkili bir şekilde nötralize ettiği ve antioksidan özellikleriyle toksisiteyi azalttığı kanıtlanmıştır. Ferulik asidin β-hücre hasarını korumak için pankreas dokularındaki lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Li ve diğerleri, 2022).

Ferulik asit uygulamasının, yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda insülin direncini önemli ölçüde düşürdüğünü ve plazma trigliseritleri, serbest yağ asidi, kolesterol ve

fosfolipit düzeylerini azalttığını göstermiştir. Ferulik asidin diyabetik albino Wistar sıçanlarında yara iyileşmesini hızlandırdığı belirlenmiştir (Li ve diğerleri, 2022).

İnce bağırsak, karbonhidratlar, proteinler ve lipitlerin sindirildiği ve emildiği sindirim sistemi elemanıdır. İnce bağırsak ayrıca vitaminlerin ve minerallerin emilimini sağlar. Ortalama yetişkin uzunluğu 7 metre olan içi boş, tübüler bir yapıdır ve sindirimin çoğunun gerçekleştiği gastrointestinal sistemin en uzun kısmıdır. İnce bağırsak, mide pilorundan ileoçekal bağlantıya kadar uzanır ve duodenum, jejunum ve ileum olmak üzere 3 bölüme ayrılır (Junqueira, Carneiro, Kelley, 1993).

İnce bağırsak, en içten en dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis ve seroza olmak üzere 4 histolojik tabakadan meydana gelmiştir (Junqueira ve diğerleri, 1993).

Mukoza: Basit sütunlu epitel ile kaplı ince bağırsağın en iç katmanı, emici hücrelerden (enterositler), goblet hücrelerinden ve enteroendokrin hücrelerden oluşur. Enterositlerin yüzeylerinde yaklaşık 3000 mikrovillus bulunur ve etkili emilimi kolaylaştırmak için yüzey alanını artırır. Villus maksimum emilim için yüzey alanını artırır.

Submukoza: Kan damarları, sinirleri ve lenfatikleri içeren bir bağ dokusu katmanıdır.

Muscularis: 2 kat düz kastan oluşur: ince, dış uzunlamasına bir tabaka ve kalın, iç dairesel bir tabaka. Dış uzunlamasına tabaka bağırsağı kısaltır ve yükseltirken, iç dairesel tabaka kasılmadan sorumludur.

Seroza: Epitel ve mezotelden oluşan ince bağırsağın en dış tabakasıdır. Seroza, jejunum, ileum ve duodenumun ön yüzeyini kaplar. Duodenumun arka kısmı retroperitonealdir ve serosa ile kaplı değildir (Fish, Shumway, Burns, 2024).

Bu tezinin amacı, organofosfatlı bir pestisit olan dimethoat'ın ratların ince bağırsak dokularında potansiyel toksik etkilerini ve bu etkilere karşı ferulik asitin koruyucu etkilerini araştırmaktır. İnce bağırsak dokusundaki MDA seviyeleri, antioksidan enzim aktiviteleri (GST, CAT, GPx, SOD) ve ince bağırsak dokusundaki histopatolojik değişiklikler araştırılmıştır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvanlar

Bu tez çalışmasında kullanılan deney hayvanları, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM)'nden temin edilmiş ve hayvan deneyleri burada yapılmıştır. Çalışmada erkek Wistar ratlar kullanılmıştır. Hayvan deneylerinin yapılabilmesi için G.Ü. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır.

2.2. Hayvanlara Uygulama Planı

Deney hayvanlarına uygulama planı aşağıda çizelge halinde verilmiştir (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Deney hayvanları grupları ve uygulama planı

Kontrol grubu	Kontrol grubu ratlara herhangi bir işlem uygulanmamıştır. Ratlar serbest su ve normal besin ile (ad lubitum) beslenmişlerdir.
Ferulik asit uygulanan grup	Ratlara günlük 30 mg/kg vücut ağırlığı (v.a) ferulik asit distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla uygulanmıştır.
Düşük doz dimethoat uygulanan grup	Ratlara günlük 3 mg/kg v.a dimethoat (1/100LD50) distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla uygulanmıştır.
Yüksek doz dimethoat uygulanan grup	Ratlara günlük 30 mg/kg v.a dimethoat (1/10LD50) distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla uygulanmıştır.
Ferulik asit ve düşük doz dimethoat uygulanan grup	Ratlara günlük ferrolik asit 30 mg/kg v.a distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla uygulanmıştır.Ferulik asit uygulamasından yarım saat sonra ratlara dimetoat 3 mg/kg v.a distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral garaj yoluyla uygulanmıştır.
Ferulik asit ve yüksek doz dimethoat uygulanan grup	Ratlara günlük ferrolik asit 30 mg/kg v.a distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla uygulanmıştır.Ferulik asit uygulamasından yarım saat sonra ratlara dimetoat 30 mg/kg v.a distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral garaj yoluyla uygulanmıştır.
28 gün sonra tüm ratlar, ketamin ve ksilazin kombinasyonu ile intramuskular yolla bayıltılarak disekte edilmiştir.Ratlar disekte edildikten sonra histopatolojik incelemeler antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx ve GST) ve MDA seviyelerinin belirlenmesi için ince bağırsak dokuları alınmıştır.	

2.3. Biyokimyasal İncelemeler

İnce bağırsak dokuları sodyum fosfat tamponunda (pH 7.2) yıkanarak -80^{0}C'de depolanmıştır. Çalışma için homojenizatör (Heidolph Silent Crusher M) kullanılarak dokular homojenize edilmiştir. Elde edilen homojenatlar santrifüj edilerek antioksidan enzim aktiviteleri ve lipit perkosidayonunun ölçümü için hazırlanmıştır. Ölçümler, spektrofotometrede (Shimadzu UV 1700, Kyoto, Japan) ölçülerek absorbansları tespit edilmiştir.Protein konsantrasyonu Lowry ve ark., (1951) tarafından tanımlanan metot ile yapılmıştır.

2.3.1. Malondihaldehit miktarının belirlenmesi

İnce bağırsak dokularının, Ohkawa ve ark., (1979) kullandığı metoda göre 532 nm'de ölçümü yapılmıştır.

2.3.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi

Süperoksit dismutaz enzim aktivitesinin tayini için Marklund ve Marklund (1974) metodu kullanılmıştır ve spektrofotometrede 440 nm'de ölçüm yapılmıştır.

Katalaz enzim aktivitesinin tayini için Aebi (1984) tarafından belirlenen metot kullanılmıştır ve 240 nm'de absorbans ölçümleri yapılmıştır.

Glutatyon Peroksidaz Enzim aktivitesinin tayini için, Paglia ve Valentine (1987) tarafından belirtilen metot kullanılmıştır ve 340 nm'de absorbans ölçümleri yapılmıştır.

Glutatyon-S-Transferaz Enzim aktivitesinin tayini için Habig, Pabst ve Jakoby (1974) tarafından belirlenen metot kullanılmıştır ve spektrofotometrede 340 nm'de absorbans ölçümleri yapılmıştır.

2.4. Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması

Dokuları %10'luk formaldehit içerisinde 24 saat bekletilerek tespit edilmiştir. Daha sonra yıkama ve dehidrasyon işlemleri yapılarak parafin blok haline getirilmiştir. Bloklardan 5-7 µ kalınlığında kesitler alınarak hemotoksilen-eozin boyası ile boyanmıştır. Her bir

hayvandan alınan ince bağırsak dokusu örneklerinden 5-10 preparat incelenmiş ve fotoğrafları çekilmiştir.

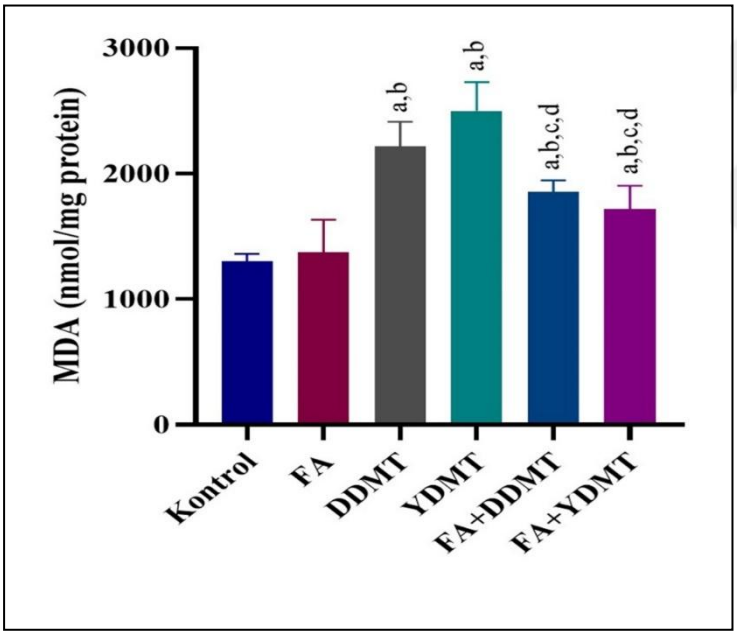
2.5. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi

MDA miktarı bakımından kontrol ve ferulik asit uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. DDDM ve YDDM uygulanan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. DDDM ve YDDM ile FA'nın beraber uygulandığı gruplar, tek başına DM uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında MDA miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Şekil 3.1).



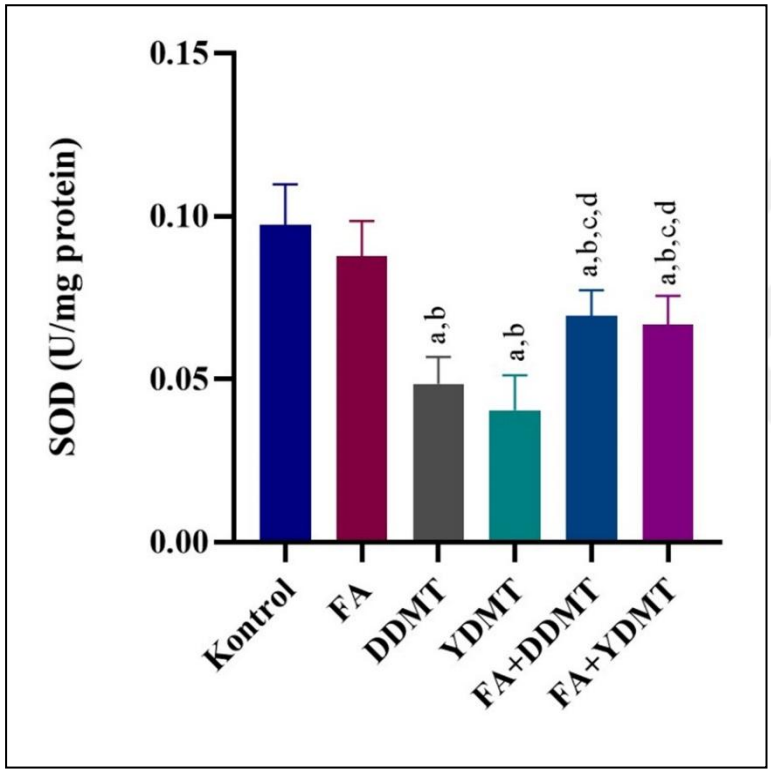
Şekil 3.1. Deney gruplarının MDA seviyeleri. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulamalı grupların SOD enzim aktiviteleri. [a]Kontrol grubu, [b]Ferulik asit grubu, [a]Kontrol grubu, [b]Ferulik asit grubu, [c]DDDM grup, [d]YDDM grup ile diğer grupların karşılaştırılması.

3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Kontrol ve FA grupları karşılaştırıldığında enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

3.2.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi

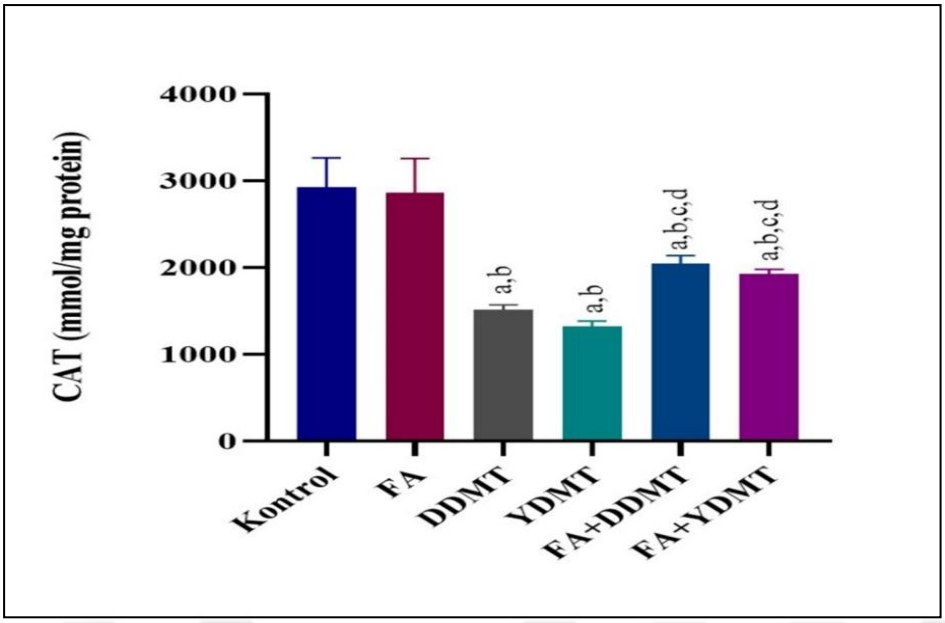
DDDM ve YDDM uygulanan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında süperoksit dismutaz enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. DDDM ve YDDM ile FA beraber uygulandığı gruplar, tek başına DM uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Deney gruplarının SOD enzim aktiviteleri. [a]Kontrol grubu, [b]Ferulik asit grubu, [a]Kontrol grubu, [b]Ferulik asit grubu, [c]DDDM grup, [d]YDDM grup ile diğer grupların karşılaştırılması.

3.2.2. Katalaz enzim aktivitesi

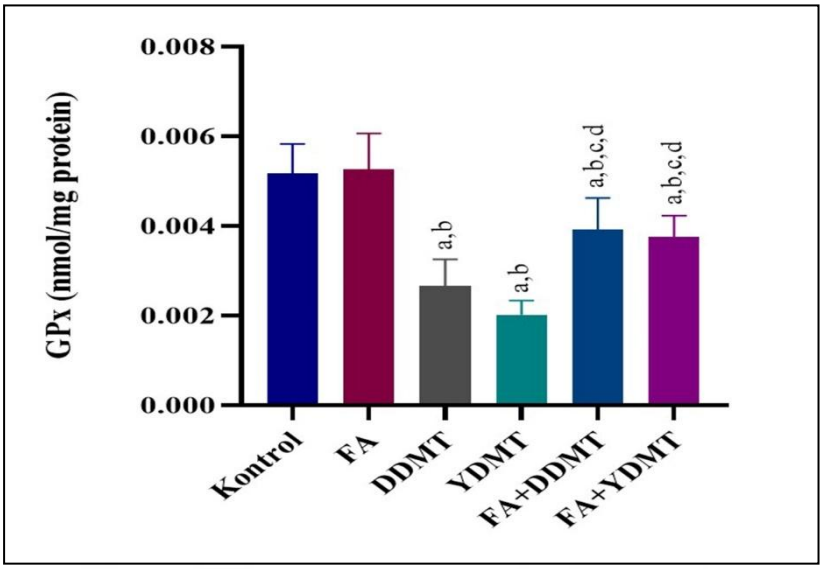
DDDM ve YDDM uygulanan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında katalaz enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. DDDM ve YDDM ile FA'nın beraber uygulandığı gruplar, tek başına dimethoat uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Deney gruplarının CAT enzim aktiviteleri. [a]Kontrol grubu, [b]Ferulik asit grubu, [c]DDDM grup, [d]YDDM grup ile diğer grupların karşılaştırılması.

3.2.3. Glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi

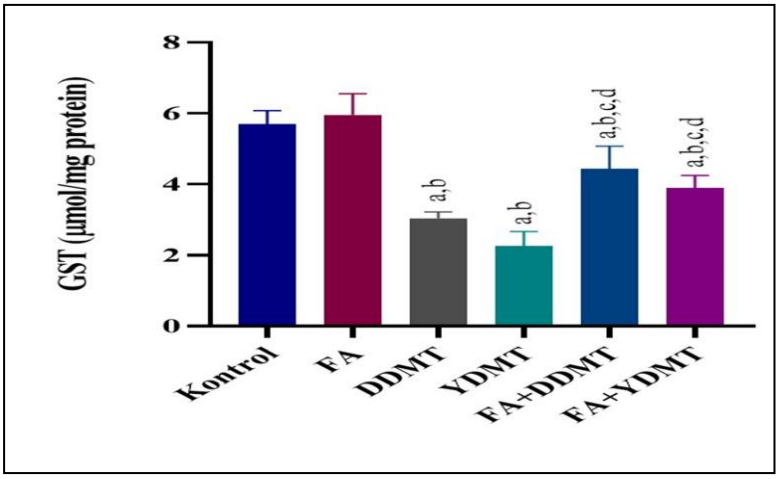
DDDM ve YDDM uygulanan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. DDDM ve YDDM ile FA'nın bearber uygulandığı gruplar, tek başına dimethoat uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Deney gruplarının GPx enzim aktiviteleri. [a]Kontrol grubu, [b]Ferulik asit grubu , [c]DDDM grup, [d]YDDM grup ile diğer grupların karşılaştırılması.

3.2.4. Glutatyon –S-transferaz enzim aktivitesi

DDDM ve YDDM uygulanan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. DDDM ve YDDM ile FA'nın beraber uygulandığı gruplar, tek başına dimethoat uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Şekil 3.5).

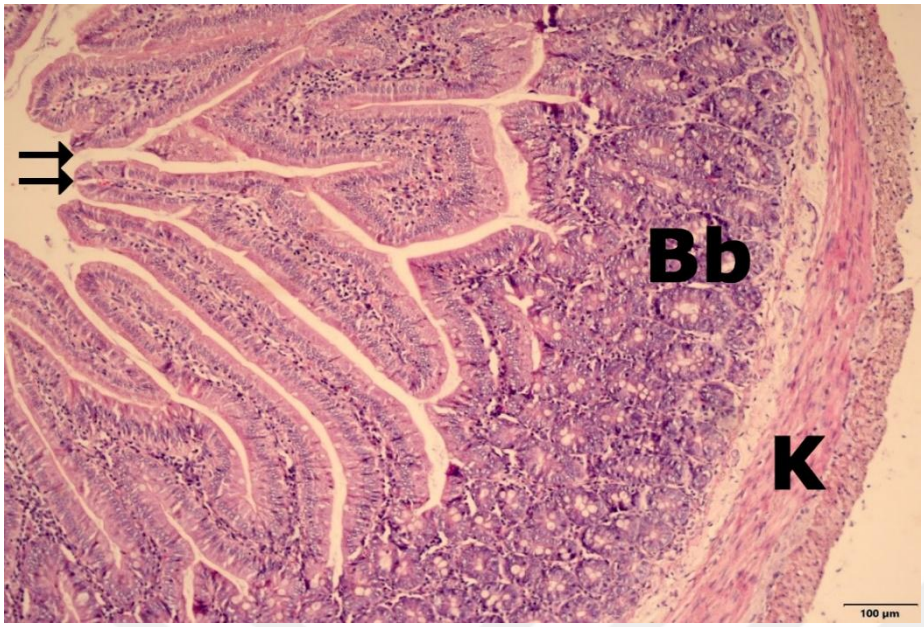


Şekil 3.5. Deney gruplarının GST enzim aktiviteleri. [a]Kontrol grubu, [b]Ferulik asit grubu, [c]DDDM grup, [d]YDDM grup ile diğer grupların karşılaştırılması.

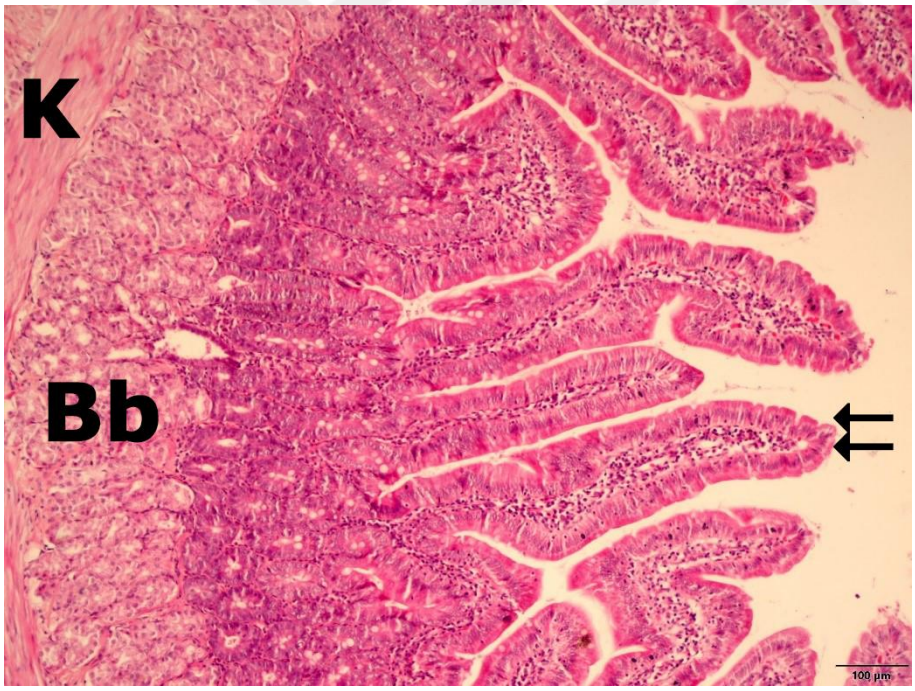
3.3. Işık Mikroskobu Bulgularının Değerlendirilmesi

Deneyin sonunda ışık mikroskobu incelemeleri sonucunda, kontrol grubu ve ferulik asit uygulanan gruptaki ratların ince bağırsak dokuları normal histolojik yapıda olup ince bağırsağı astarlayan villuslar ile bu yapıların üzerindeki epitel hücrelerinin normal yapıda olduğu gözlenmiştir (Resim 3.1, 3.2).

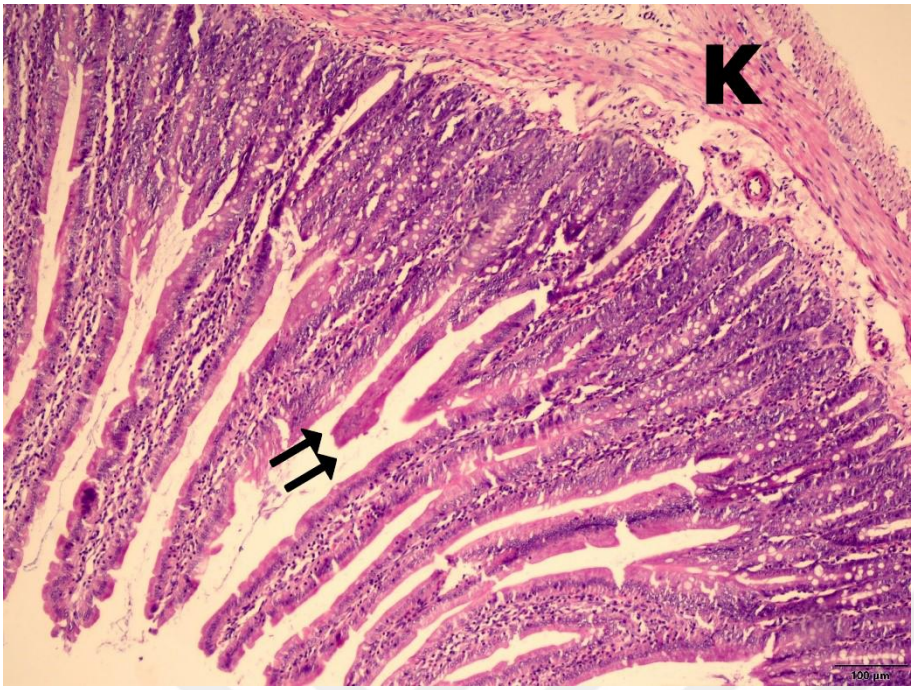
Düşük doz ve yüksek doz dimethoat uygulanan ratların ince bağırsak dokularındaki villuslarda dejenerasyon gözlenmiştir (Resim 3.3-3.4). Dimethoat ile birlikte ferulik asit uygulanan ratların ince bağırsak dokularındaki histopatolojik değişikliklerde azalma gözlenmiştir (Resim 3.5-3.6).



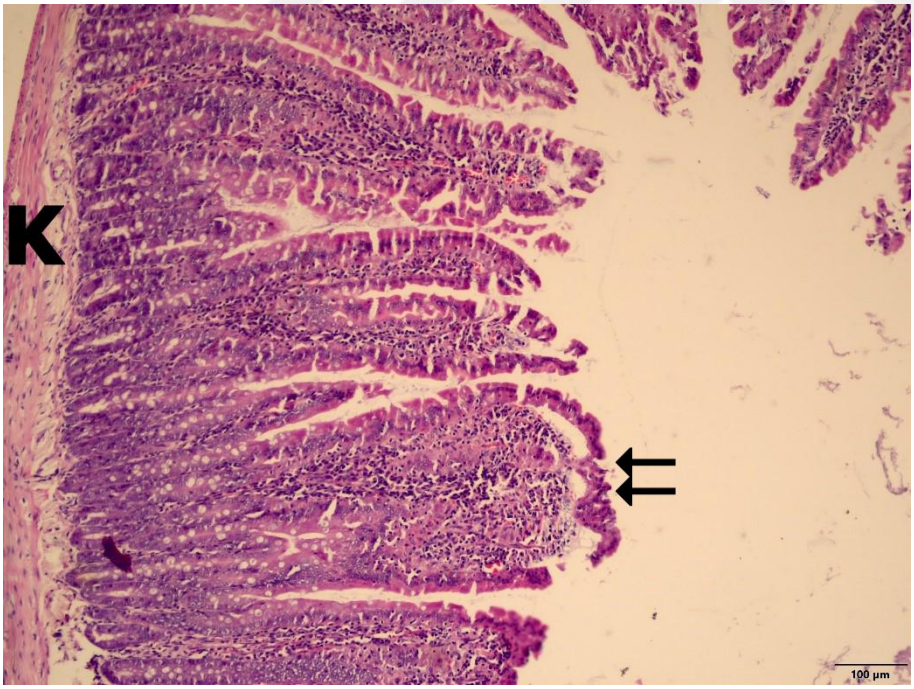
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı, ⇉: Villuslar, Bb : Bağırsak bezleri, K: Kas tabakası, H&E, X100.



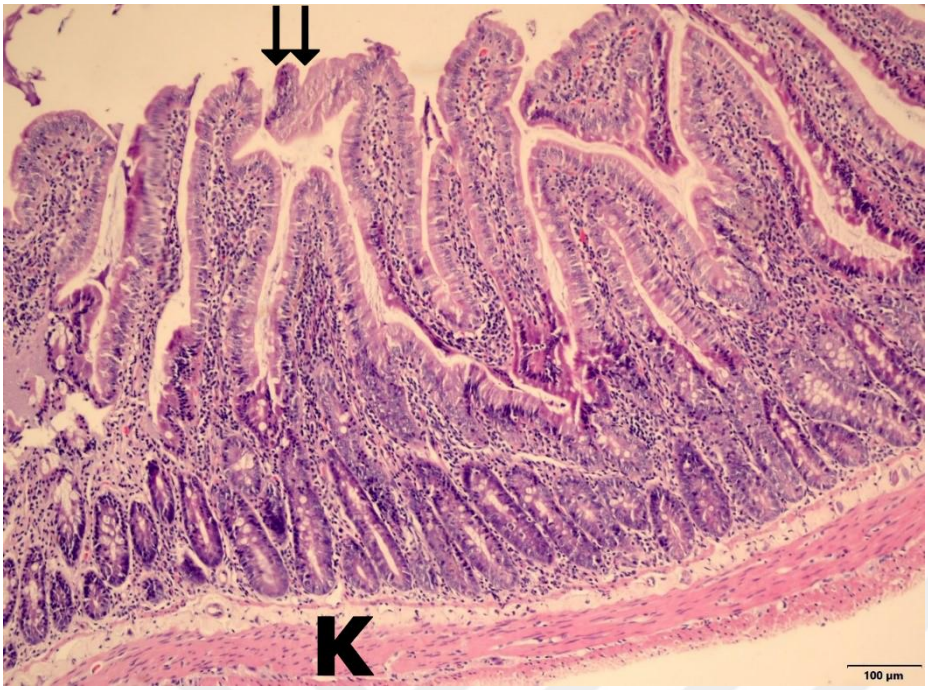
Resim 3.2. Ferulik asit grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı, ⇉: Villuslar, Bb: Bağırsak bezleri, K: Kas tabakası, H&E, X100.



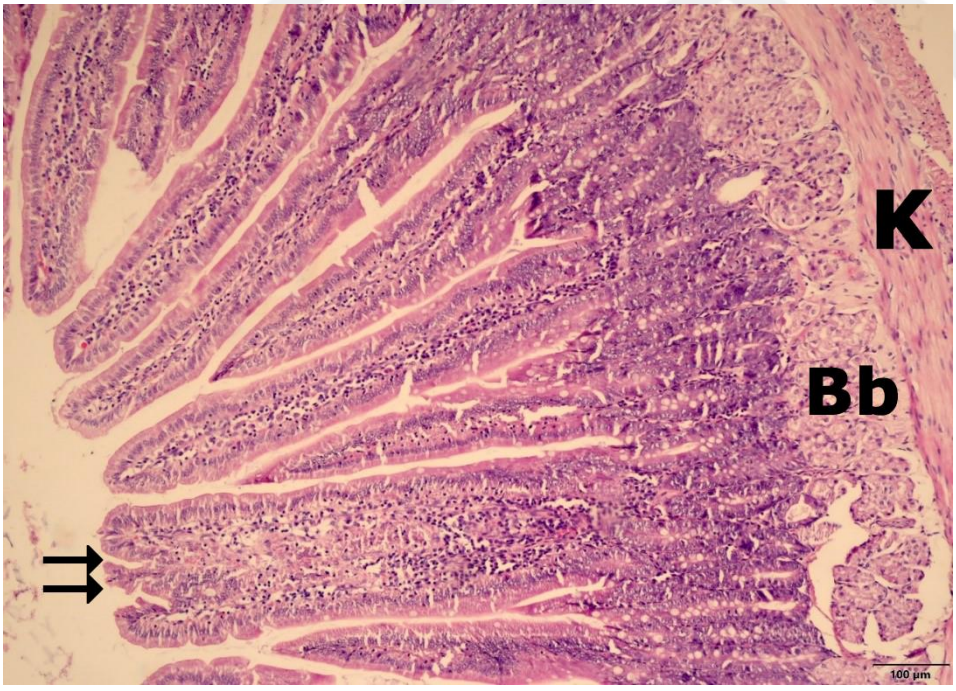
Resim 3.3. Düşük doz dimethoat grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı, ⇉: Villuslar, K: Kas tabakası, H&E, X100.



Resim 3.4. Yüksek doz dimethoat grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı, ⇉: Villuslar, K: Kas tabakası, H&E, X100.



Resim 3.5. Düşük doz dimethoat ve ferulik asit grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı, ⇉: Villuslar, K: Kas tabakası,H&E, X100.



Resim 3.6. Yüksek doz dimethoat ve ferulik asit grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı, ⇉: Villuslar, Bb: Bağırsak bezleri, K: Kas tabakası, H&E, X100.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pestisitler, ürün verimliliğini artırmak ve vektör kaynaklı hastalıkları kontrol etmek için yabani otlar, zararlılar ve patojenik mikroorganizmalara karşı kullanılmaktadır (Wei, Wang ve Liu, 2023).

Pestisitler kullanıldığında, uygulanan pestisitlerin küçük bir miktarı bitki hastalıklarına karşı savaşmak için koruyucu bir rol oynasa da büyük miktarda pestisit toprağa ulaşıp toprak kirliliğine neden olmaktadır (Tudi ve diğerleri, 2021).

Organofosfat pestisitleri (OP'ler), diğer pestisitlere kıyasla yüksek suda çözünürlükleri ve çevrede nispeten düşük kalıcılıkları nedeniyle dünya çapında bitki koruma için yaygın olarak kullanılmaktadır. Dimethoat, OP'lerin tiyo-organofosfat grubuna ait geniş spektrumlu bir insektisittir. Ticari ürünlere, hayvan çiftliklerine ve evlere uygulanır. Ancak bu pestisitin kontrolsüz kullanımı, besin zinciri yoluyla su, toprak ve bitki dokularında kalıntı birikmesine ve toksik etkilere neden olmuştur (Ahmad ve diğerleri, 2022).

Dimethoat, tarımda meyve, sebze ve tarla bitkilerinin çok çeşitli böcek, akar ve mantar hastalıklarına karşı sıklıkla kullanılan en önemli organofosfat insektisitlerinden biridir. Dimethoatın aşırı kullanımı çevre kirliliğine ve insan sağlığı üzerinde toksik etkilere neden olmaktadır. Dimethoatın toksik etki mekanizması, asetilkolinesteraz aktivitesini inhibe ederek asetilkolin birikimine ve ardından kolinerjik, muskarinik ve nikotinik reseptörlerin aktivasyonuna yol açmaktır. Ek olarak, dimethoat akut ve subkronik maruziyet, serbest radikallerin oluşumu ve lipid peroksidasyonunun indüklenmesi yoluyla oksidatif strese neden olmaktadır. Dimethoat toksisitesi, karaciğer, böbrek, pankreas, beyin, sinir sistemi, bağışıklık sistemi ve üreme sistemi gibi insan ve diğer memelilerde birçok organ ve sistemde zararlı etkilere neden olmaktadır (Eken, 2021).

Dimethoat hedef olmayan canlılar üzerine de toksik etki göstermektedir. Buna bağlı olarak ekosistemde ve ekolojik zincirde önemli derecede hasarlar meydana getirmektedir. Bir amfibi olan *Rhinella arenarum*'un erken gelişimi üzerinde dimethoat bazlı bir böcek öldürücünün toksisitesini değerlendirmek amacıyla, biyolojik sürekli ve 24 saatlik maruziyet deneyleri gerçekleştirilmiştir. 24 saatlik deneyler, erken embriyonik aşamalarda yüksek bir toksisite artışı gösterirken, sonraki aşamalardaki duyarlılığın yüksek ve sabit

olduğunu göstermiştir. Dimethoat, teratojenez ve morfolojik ve davranışsal değişiklikler olarak birkaç yarı öldürücü etkiye ve ayrıca metamorfik süreçte bozulmaya neden olmuştur. Bu çalışmada elde edilen risk değerlendirmesi sonuçları, dimethoatın *Rhinella arenarum*'un yaşaması ve gelişimi üzerinde bir tehlike oluşturduğunu ancak aynı zamanda bu türün tarımsal ekosistemlerdeki popülasyonlarının devamlılığı için potansiyel bir risk oluşturduğunu ortaya koymuştur (Acquaroni, Svartz ,Coll, 2022).

Yapılan bir başka çalışmanın amacı, organofosforlu pestisit dimethoat ve kadmiyumun laboratuvar koşullarında bir tatlı su salyangozu olan *Galba truncatula*'nın biyokimyasal parametreleri üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Salyangozlar 14 gün boyunca 0, 100, 200 ve 400 μg L^{-1} dimethoat ve 0,0 ve 1000 μg L^{-1} kadmiyum klorüre maruz bırakılmıştır. Sonuçlar, dimethoatın oksidatif strese neden olduğunu ve tatlı su salyangozlarında biyokimyasal parametreleri değiştirdiğini kanıtlamıştır. Kadmiyum da biyokimyasal parametrelerde önemli değişikliklere neden olmuştur. Dimethoat ve kadmiyumun kombinasyonu *G. truncatula* üzerindeki etkileri önemli ölçüde artırmıştır. Dimethoat ve kadmiyum karışımı, maruz kalan salyangozlarda asetilkolinesteraz ve Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitelerinde, glikojen ve total antioksidan kapasite seviyelerinde azalmaya ve aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalin fosfataz, laktat dehidrogenaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitelerinde ve malondialdehit seviyesinde artışa neden olmuştur. Dimethoat, salyangozlardaki kadmiyumun biyokonsantrasyonuna katkıda bulunmuş ve oksidatif stres ve hücre ölümü biyobelirteçlerinde toksik etkilerini artırmıştır (Banaee, Sureda, Taheri, Hedayatzadeh, 2019).

Pestisitler genel olarak hücrelerdeki antioksidan enzim sistemini olumsuz yönde etkilemektedirler. Bu nedenle pestisit toksikolojisinde oksidatif stres, antioksidan enzim aktiviteler ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) araştırılması önemlidir. ROS, canlı hücreler tarafından normal hücresel metabolik yan ürün olarak üretilir. Aşırı stres koşulları altında, hücreler çok sayıda ROS üretir ve canlı organizmalar sonunda ROS maruziyetine uyum sağlamak ve onu sinyal molekülleri olarak kullanmak için bir dizi yanıt mekanizması geliştirir. ROS molekülleri, apoptozis, nekroz ve otofaji gibi birçok biyolojik süreci içeren bir geri bildirim mekanizmasında oksidatif stresi tetikler. Hücreler ekstra ROS'u nötralize etmek için dengeli bir sistem geliştirmiştir, yani süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidazlar (GPx) gibi enzimatik antioksidanlardan oluşan bu sisteme de antioksidan enzim sistemi adı verilmektedir (He, Farrar, Ji, Liu, Ma, 2017).

Bu tez çalışmasında dimethoat toksisitesi azaltmak/önlemek için ratlara ferulik asit uygulanmıştır. Bitkilerde yaygın olarak bulunan bir fenolik madde olan ferulik asit, birçok geleneksel Çin ilacının önemli bir aktif bileşenidir. Şimdiye kadar ferulik asidin özellikle oksidatif stres, inflamasyon, vasküler endotel hasarı, fibrozis, apoptozis ve trombosit agregasyonu olmak üzere çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu kanıtlanmıştır (Li, Rui, Guo, Luan, Liu, Zeng, 2021). Ferulik asit, serbest radikalleri temizleyen ve oksidatif stresi azaltan rezonans stabilize fenoksil radikali oluşturur. (Nankar, Prabhakar, Doble, 2017). Ferulik asit, lignoselülozda doğal olarak metillenmiş bir fenolik asit olarak bulunan yüksek değerli bir bitki ürünüdür. Serbest radikallere karşı güçlü temizleme kabiliyeti, ona güçlü bir antioksidan kapasitesi kazandırır. Ayrıca antibakteriyel, antiviral ve antitümör ajan olarak hareket etme konusunda önemli bir potansiyele sahiptir. Kardiyovasküler hastalıklara, hepatoprotektiviteye, Alzheimer hastalığına karşı etkili bir koruyucu olduğu ifade edilmektedir (Li, Li, Lee, Kalia, Gong, 2025). Birçok çalışma, ferulik asidin endometrit, testis yaralanması, akut solunum sıkıntısı sendromu, Alzheimer hastalığı, karaciğer ve böbrek disfonksiyonu gibi çeşitli hastalıklarda güçlü bir anti-inflamatuvar etkiye sahip olduğunu kanıtlamıştır. Ferulik asit, inflamasyonu iyileştirmek ve ona direnmek için esas olarak ilgili inflamasyon faktörlerinin salgılanmasını ve ifadesini çoklu moleküler yollar aracılığıyla inhibe eder (Li ve diğerleri, 2021).

Ferulik asidin sisplatin kaynaklı nefrotoksisiteye karşı potansiyel koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Sisplatin uygulaması sonucunda yüksek BUN (Kan Üre Azotu), kreatinin, MDA (Malondialdehit), MPO (Miyeloperoksidaz), TOS (Toplam Oksidatif Durum), PtNT (Protein Nitrotirozin) seviyeleri ortaya çıkmıştır. Histolojik gözlemler böbrek morfolojisinde anormallik olduğunu göstermiştir; ayrıca sisplatin uygulanan grupta apoptozu gösteren TUNEL pozitif hücrelerin ortaya çıkmasıyla birlikte. RT-PCR (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu) ile ölçülen HO-1 (Hem Oksijenaz-1) seviyeleri ve TAS (Toplam Antioksidan Durum), hayvanlarda sisplatin toksisitesine bağlı olarak antioksidan eksikliğini ortaya koymuştur. Ferulik asit ile tedavi edilen gruplarda tüm parametrelerde iyileşme görülmüştür. Ferulik asit tedavisinin oksidatif stresi önlemede, antioksidan durumu artırmada ve histolojik parametreleri normale döndürmede önemli olduğu, bu da bu fenolik bileşiğin nefroprotektif ve antioksidan etkilerinin olduğunu göstermektedir (Bami, Bingol Ozakpınar, Ozdemir-Kumral, Köroglu, Ercan, Cirakli, Sekerler, Izzettin, Sancar, Okuyan, 2017). Bu tez çalışmasında antioksidan özelliğe sahip ferulik asitin düşük ve yüksek doz dimethoat uygulanan ince bağırsak dokusu üzerinde

meydana gelen toksisiteye karşı koruyucu etki gösterdiği tespit edilmiştir. Düşük ve yüksek doz dimethoat uygulamasının ince bağısak dokusunda SOD, CAT, GPx ve GST antioksidan enzim aktivitelerinde kontrol grubuna kıyasla azalmaya neden olduğu gözlenmiştir. Ferulik asit ile birlikte dimethoat uygulamasının ise, antioksidan enzim aktivitelerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış sağladığı belirlenmiştir. Dolayısıyla, ince bağırsak dokusunda dimethoat uygulamasının antioksidan enzim aktivitelerini baskıladığı, ferulik asit uygulamasının ise dimethoatın neden olduğu oksidatif stresi azalttığı sonucuna varılabilir.

Yapılan çalışmalarda dimethoatın canlılarda çeşitli histopatolojik değişikliklere de neden olduğu gösterilmiştir (Apaydın, Kalender, Kalender, 2023; Arnal, Morel, Marra, Astiz, 2019; Christen, Joho, Vogel, Fent, 2019). Yapılan bir çalışmada karaciğerdeki histopatolojik ve biyokimyasal bulgulara dayanarak Wistar albino sıçanlarında oral yoldan uygulanan dimethotatın subkronik toksisitesi değerlendirilmiştir. Maruz kalan gruplardaki hayvanlar, kontrollü laboratuvar koşulları altında 90 ardışık gün boyunca 2, 8 veya 20 mg/kg vücut ağırlığı/gün dimethoat ile kombine edilmiş laboratuvar yemi ile beslenmiştir. Deneyin sonunda vücut ağırlığı artışı, mutlak ve göreceli karaciğer ağırlıkları, karaciğer kolinesteraz aktiviteleri ve toplam protein seviyeleri belirlenmiştir. Dimethoata maruz kalan sıçanların karaciğer ağırlıklarında azalma gözlenmiştir. Karaciğer toplam protein seviyeleri önemli ölçüde artmasına rağmen, karaciğer kolinesteraz aktiviteleri tüm maruz kalan gruplarda azalmıştır. Dimetoat, mononükleer hücre infiltrasyonu, konjesyon, damar ve sinüzoidlerin genişlemesi, hepatoselüler hasar, nekrotik değişiklikler, Kupffer hücrelerinin sayısında artış, sitoplazmik vakuolizasyon ve sıçanların karaciğerindeki çekirdeklerde dejenerasyon gibi dozla ilişkili histopatolojik değişikliklere neden olmuştur. Bu etkilerin cinsiyetler arasında farklılık göstermediği ifade edilmiştir (Sayim, F., 2007). Bu tez çalışmasında da, dimethoatın ince bağırsak dokusunda patolojik değişikliklere neden olduğu belirlenmiştir. Özellikle ince bağırsakta bulunan villuslarda genişleme ve düzensizleşme meydana getirmiştir. Ferulik asit, dimethoatın oluşturuduğu toksik etki azaltmıştır.

Bu tez çalışmasında elde ettiğimiz parametrelere bakarak; dimethoatın, düşük ve yüksek dozlarının ince bağırsak dokusunda toksik etkiye neden olduğu ve ferulik asitin, dimethoatın oluşturduğu toksik etkiyi azalttığını söylemek mümkündür.

KAYNAKLAR

Acquaroni, M., Svartz, G., Coll, C. P., (2022). Acute, chronic and neurotoxic effects of dimethoate pesticide on *Rhinella arenarum* throughout the development, *Journal of Environmental Science and Health, B,* 57,142-152.

Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, 105, 121-126.

Ahmad, S., Pinto, A. P., Hai, F. İ., El-Taher, M., Badawy, İ., Rodriguez, R., Vazquez, Naqvi, T. A., Munis, F. H., Mahmood, T., Chaudhary, H. J., (2022). Dimethoate residues in Pakistan and mitigation strategies through microbial degradation: a review. *Environmental Science and Pollution Research İnternational,* 29, 51367 - 51383.

Apaydin, F. G., Kalender, S., Kalender, Y., (2023). Subacute exposure to dimethoate induces hepatotoxic and nephrotoxic effects on male rats: Ameliorative effects of ferulic acid. *Indıan Journal Of Experımental Bıology*, 61, 51-58.

Amara, B., Soudani, N., Hakim, A., Troudi, A., Zeghal, K. M., Boudawara, T., Zeghal, N., (2011a). Selenium and vitamin E, natural antioxidants, protect rat cerebral cortex against dimethoate-induced neurotoxicity. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 101.

Amara, B., Soudani, N., Troudi, A., Bouaziz, H., Boudawara, T., Zeghal, N., (2011b). Antioxidant effect of vitamin E and selenium on hepatotoxicity induced by dimethoat in female adult rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety,* 74, 811-819.

Arnal, N., Morel, G., Marra, C. A. and Astiz, M. (2019). Pro-apoptotic effects of low doses of dimethoate in rat brain. *Toxicology and Applied Pharmacology* 363, 57–63.

Bami, E., Bingol Ozakpınar, Ö., Ozdemir-Kumral, Z. N., Köroglu, K., Ercan, F., Cirakli, Z., Sekerler, T., Izzettin, F. V., Sancar, M., Okuyan, B., (2017). Protective effect of ferulic acid on cisplatin induced nephrotoxicity in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 54, 105-111.

Banaee, M., Sureda, A., Taheri, S., Hedayatzadeh, F., (2019). Sub-lethal effects of dimethoate alone and in combination with cadmium on biochemical parameters in freshwater snail, Galba truncatula. *Comparative Biochemistry and Physiology C-Toxicology Pharmacology,* 220, 62-70.

Baş H., Apaydın, F. G., Kalender, S., Aydoğdu, G., Adıgüzel, Ç., Taştan, H., Kalender, Y., (2022). Dimethoate-induced oxidative stress and DNA damage in rat blood cells: preventive effects of ferulic acid, *Turk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 79(2): 243-254.

Belhassen, D., Bejaoui, S., Martins, R., Perina, F., Figueiredo, J., Ben Abdallah, B., Khila Z., Boubaker, S., Fayala, C. B, Trabelsi, M,, Soudani, N. (2023). Alteration of redox status and fatty acid profile in gills from the green crab (*Carcinus aestuarii*)

following dimethoate exposure, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 197, 105699.

Brissant de Andrade, A. R., Lustosa de Carvalho, D., Kishishita, J., Perez Pimenta, C., Medeiros Souza, A. T., Pereira de Santana, D., Bastos Leal L. (2022). Dimethoate absorption: A complementary in vitro and in vivo assessment. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 95, 103963.

Edward, J., Calabrese, E. J., Agathokleous, E., Calabrese, V. (2021). Ferulic acid and hormesis: Biomedical and environmental implications. *Mechanisms of Ageing and Development*, 198, 11544.

Cavalcanti, G. R., Duarte, F. I. C, Converti, A., de Lima A. A. N. (2021). Ferulic Acid Activity in Topical Formulations: Technological and Scientific Prospecting, *Current Pharmaceutical Design*, 27(19), 2289-2298.

Chao, C. and Engelward, B. P. (2020). Applications of CometChip for Environmental Health Studies, *Chemical Research in Toxicology*, 33, 1528-1538.

Chaudhary, A. S., Jaswal, V., Choudhary, S., Sonika, Ajay Sharma, Beniwal, V., Tuli, H.S., Sanjeev Sharma (2019). Ferulic Acid: A Promising Therapeutic Phytochemical and Recent Patents Advances, *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 13(2), 115-123.

Christen, V., Joho, Y., Vogel, M. and Fent, K. (2019). Transcriptional and physiological effects of the pyrethroid deltamethrin and the organophosphate dimethoate in the brain of honey bees (Apis mellifera). *Environmental Pollution*, 244, 247-256.

Dong, X., Zhao, D. (2023). Ferulic acid as a therapeutic agent in depression: Evidence from preclinical studies, *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 29, 2397-2412.

Dong, Y., Wang, Y., Zhu, Q., Li, X., Huang, T., Li, H., Zhao, J., Ge, R., (2020). Dimethoate blocks pubertal differentiation of Leydig cells in rats. *Chemosphere*, 241, 125036 .

Duman, A. (2022). *Üretici koşullarında pestisit uygulanan sultani çekirdeksiz üzümlerinde pestisit kalıntılarının araştırılması,* Yüksek Lisans Tezi. Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Çanakkale.

Eken, A., (2021). Chapter 7 - Dimethoate organophosphate insecticide toxicity and the role of oxidative stres. *Toxicology, Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*, 59-68.

Fish, E. M., Shumway, K. R., Burns, B. (2024). Physiology, Small Bowel. *Stat Pearls*, Jan., 2024.

Fulcher, K. and Herman, G. (2014). Setting the Research Agenda on the Health Effects of Chemicals. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 11, 1049–1057.*

Habig, W., H., Pabst, M. J. and Jakoby, W. B. (1974). Glutathione-S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *The Journal of Biological Chemistry*, 249, 7130-7139.

He, L., He, T., Farrar, S., Ji, L., Liu, T., Ma, X. (2017). Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 44(2), 532-553.

Huang, X., Wenxin, Li, Jing Wang, Qian, Li, Shen, Y., Cheng, Y., Tiange Li, Tianlin Wang, Yinping Wang, Song, L., Ma,Y. (2024). NaCl stress on physio-biochemical, phenolics synthesis and antioxidant system of pea (*Pisum sativum* L.) sprouts. *LWT*, 210, 116821.

Ibitoye, O. B., Ajiboye, T. O. (2019). Ferulic acid potentiates the antibacterial activity of quinolone-based antibiotics against Acinetobacter baumannii. *Microbial Pathogenesis*, 126, 393-398.

John, S., Kale, M., Rathore, N., Bhatnagar, D. (2001). Protective effect of vitamin E in dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 12, 500-504.

Junqueira, L. C., Carneiro, J., Kelley, R. O., (1993). Temel Histoloji (Çeviri Editörü: Yener Aytekin). İstanbul: Barış Kitabevi, 336-370.

Kim, K., Kabir, E., Jahan, S. A. (2017). Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Science of The Total Environment*, 575, 525-535.

Li, D., Rui, Y., Guo, S., Luan, F., Liu, R., Zeng, N. (2021). Ferulic acid: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and derivatives. *Life Sciences*, 284, 119921.

Li, M., Li, Q., Lee, J., Kalia, V.J., Gong, C. (2025). Metabolic engineering strategies for food additive ferulic acid production. *Food Bioscience*, 106108.

Li Wu, J., Xu, F., Chu, C., Xiang Li, Shi, X., Zheng, W., Wang, Z., Jia, Y., Xiao, W. (2022). Use of Ferulic Acid in the Management of Diabetes Mellitus and Its Complications. *Molecules*, 27(18), 6010.

Long He, Ting He, Farrar, S., Ji, L., Liu, T., Ma, X. (2017). Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 44, 532-553.

Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the folin reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 19, 265-275.

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

Martínez-Morcillo,S., Pérez-López, M., Soler-Rodríguez, F., González, A., (2019). The organophosphorus pesticide dimethoate decreases cell viability and induces changes in different biochemical parameters of rat pancreatic stellate cells. *Toxicology in Vitro*, 54, 89-97.

Mirajkar, N. S. (2014). ‘’Dimethoate’’. *Encyclopedia of Toxicology(Third Edition*) içinde, (Philip Wexler, Ed.), 155-157.

Nankar, R., Prabhakar, P. K., Doble, M., (2017). Hybrid drug combination: Combination of ferulic acid and metformin as anti-diabetic therapy. *Phytomedicine*, 37, 10-13.

Nizam, S. N. M., Baharudin, N. S. H., Ahmad, H. (2023). Application of pesticide in paddy fields: a Southeast Asia case study review. Environmental Geochemistry and Health, 45, 5557-5577.

Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95, 351-358.

Paglia, D. E. and Valentine, W. N. (1987). Studies on the quantative and qualitative characterization of glutathione peroxidase. *Journal Laboratory Medicine*, 70, 158-165.

Sayim, F. (2007). Dimethoate-induced biochemical and histopathological changes in the liver of rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 59, 237-243.

Scoy, A. V., Pennell, A., Zhang, X. (2016), Environmental Fate and Toxicology of Dimethoate, *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 237, 53-70.

Tudi, M., Ruan, H. D., Wang, L., Lyu, J., Sadler, R., Connell, D., Chu, C., Phung, D. T. (2021). Agriculture Development, Pesticide Application and Its Impact on the Environment. *Int J Environ Res Public Health* 18, 1112.

Wei, Y., Wang, L., Liu, J. (2023). The diabetogenic effects of pesticides: Evidence based on epidemiological and toxicological studies, *Environmental Pollution*, 331, 121927.

Wu, Q., Kosten, T.R., Zhang, X. Y. (2013). Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 46, 200-206.

Zduńska, K., Dana, A., Kolodziejczak, A., Rotsztejn, H. (2018). Antioxidant Properties of Ferulic Acid and Its Possible Application, *Skin Pharmacology and Physiology*, 31(6), 332-336.



Gazili olmak ayrıcalıktır