



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

**YÜKSEK
LİSANS
TEZİ**

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

ÇAĞLA OCAK

BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

TEMMUZ 2019



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

Çağla OCAK

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TEMMUZ 2019

Çağla OCAK tarafından hazırlanan “RATLARDA BENDİOCARB’IN SEBEP OLDUĞU KARDİYOTOKSİSİTE 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.


Çağla OCAK

09/07/2019

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

(Yüksek Lisans Tezi)

Çağla OCAK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2019

ÖZET

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

Bilim Kodu : 20317

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

Sayfa Adedi : 75

Danışman : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

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

(M. Sc. Thesis)

Çağla OCAK

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

July 2019

ABSTRACT

Bendiocarb is an insecticide of the carbamate group. In this study, 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 and E were given to rats by gavage for 28 days. At the end of the fourth week, malondialdehyde (MDA) levels, antioxidant enzyme activities [superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), gluatate peroxidase (GPx), glutathione S transferase (GST)] and histopathological changes were investigated. When the control group was compared with the bendiocarb treated group, there was a statistically significant decrease in antioxidant enzyme activities, while an increase in MDA levels occurred. When Bendiocarb + vitamin C, bendiocarb + vitamin E and bendiocarb + vitamin C + E were applied, a statistically significant improvement was observed when compared to the group with bendiocarb. The light microscopy revealed that bendiocarb caused various histopathological changes in the heart tissues of rats. Reductions in pathological findings were observed in groups with vitamin and bendiocarb together.

Science Code : 20317

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

Page Number : 75

Supervisor : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

TEŐEKKÖR

Çalıőmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, kıymetli tecrübelerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e teşekkür ederim. Tez çalıőmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN'a içtenlikle teşekkür ederim. Beni bugünlere getiren, manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan çok değerli aileme ve tez çalıőmam boyunca yardımlarıyla yanımda olan değerli arkadaşım Merve CEFA'ya 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	33
2.1. Hayvanlar	33
2.2. Kimyasallar	33
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı	33
2.3.1. Grup: Kontrol grubu.....	34
2.3.2. Grup: Vitamin C uygulanan grup.....	34
2.3.3. Grup: Vitamin E uygulanan grup.....	34
2.3.4. Grup: Vitamin C ve vitamin E uygulanan grup	34
2.3.5. Grup: Bendiocarb uygulanan grup	34
2.3.6. Grup: Bendiocarb ve vitamin C uygulanan grup	35
2.3.7. Grup: Bendiocarb ve vitamin E uygulanan grup.....	35
2.3.8. Grup: Bendiocarb, vitamin C ve vitamin E uygulanan grup.....	35
2.4. Biyokimyasal İncelemeler.....	35
2.4.1. Malondihaldehit miktarının belirlenmesi.....	35
2.4.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi.....	36

	Sayfa
2.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri	37
2.6. İstatistiksel Analizler.....	37
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	39
3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi	39
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	40
3.2.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi.....	40
3.2.2. Katalaz enzim aktivitesi	41
3.2.3. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi.....	42
3.2.4. Glutasyon-S-transferaz enzim aktivitesi.....	43
3.3. Histopatolojik Değerlendirme.....	44
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	61
ÖZGEÇMİŞ	75

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Pestisitlerin toksisite derecelerine göre sınıflandırılması	5
Çizelge 1.2. Pestisit Aktivitesi Gösteren Karbamatların Genel Kimyasal Yapıları	9
Çizelge 1.3. Serbest radikaller ve kimyasal formülleri.....	14
Çizelge 1.4. Oksidanlar (Serbest radikaller) ve antioksidanlar.....	15
Çizelge 1.5. Etki yerlerine göre antioksidanlar.....	20
Çizelge 3.1. Kalp dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi.....	56



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Tarımda kullanılan pesitistlerin yüzey/yer altı sularına girişinde izleyeceği yol	3
Şekil 1.2. Bendiocarbın kimyasal yapısı.....	11
Şekil 1.3. Askorbik asit (Vitamin C) kimyasal yapısı	21
Şekil 1.4. Tokoferol-Tokotrienol izomerlerin kimyasal formülü	23
Şekil 1.5. Otooksidasyon zincir reaksiyonun giriş, ilerleme ve sonlanma aşamaları	25
Şekil 3.1. Kontrol grubu ve muameleli grupların MDA aktiviteleri.....	39
Şekil 3.2. Kontrol grubu ve muameleli grupların SOD aktiviteleri.....	40
Şekil 3.3. Kontrol grubu ve muameleli grupların CAT aktiviteleri.....	41
Şekil 3.4. Kontrol grubu ve muameleli grupların GPx aktiviteleri.....	42
Şekil 3.5. Kontrol grubu ve muameleli grupların GST aktiviteleri	43

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların kalp dokusunun histolojik yapısı.....	45
Resim 3.2. Vitamin C grubu ratların kalp dokusunun histolojik yapısı.....	45
Resim 3.3. Vitamin E grubu ratların kalp dokusunun histolojik yapısı.....	46
Resim 3.4. Vitamin C+E grubu ratların kalp dokusunun histolojik yapısı.....	46
Resim 3.5. Bendiocarb grubu ratların kalp dokusundaki bazı bölgelerde nekrotik alanlar.....	47
Resim 3.6. Bendiocarb grubu ratların kalp dokusunda fibrillerde erime.....	47
Resim 3.7. Bendiocarb grubu ratların kalp dokusunda hücre infiltrasyonu	48
Resim 3.8. Bendiocarb grubu ratların kalp dokusunda disorganizasyon ve fibrillerde dalgalanmalar.....	48
Resim 3.9. Bendiocarb + Vitamin C grubu ratların kalp dokusunda nekrotik hücreler	49
Resim 3.10. Bendiocarb + Vitamin C grubu ratların kalp dokusunda nekroz.....	49
Resim 3.11. Bendiocarb + Vitamin C grubu ratların kalp dokusundaki fibril bağlantılarında zayıflamalar.....	50
Resim 3.12. Bendiocarb + Vitamin C grubu ratların kalp dokusunda vakuolleşme	50
Resim 3.13. Bendiocarb + Vitamin C grubu ratların kalp dokusunda disorganizasyon.....	51
Resim 3.14. Bendiocarb + Vitamin E grubu ratların kalp dokusundaki nekrotik hücreler	51
Resim 3.15. Bendiocarb + Vitamin E grubu ratların kalp dokusundaki nekrotik hücreler	52
Resim 3.16. Bendiocarb + Vitamin E grubu ratların kalp dokusundaki disorganizasyon.....	52
Resim 3.17. Bendiocarb + Vitamin E grubu ratların kalp dokusunda bazı bölgelerde infiltrasyon	53
Resim 3.18. Bendiocarb + Vitamin C+ Vitamin E grubu ratların kalp dokusundaki nekrotik hücreler.....	53
Resim 3.19. Bendiocarb + Vitamin C+ Vitamin E grubu ratların kalp dokusundaki kas fibrillerinde ılımlı disorganizasyon	54

Resim	Sayfa
Resim 3.20. Bendiocarb + Vitamin C+ Vitamin E grubu ratların kalp dokusundaki nekrotik alan ve yer yer infiltrasyon	54
Resim 3.21. Bendiocarb + Vitamin C+ Vitamin E grubu ratların kalp dokusunda infiltrasyon	55



SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler Açıklamalar

μ	Mikron
μg	Mikrogram
μM	Mikromolar
μmol	Mikromol
cm	Santimetre
cm^3	Santimetreküp
dm^3	Desimetreküp
gr	Gram
kg	Kilogram
LD ₅₀	Letal doz
M	Molar
m^2	Metrekare
m^3	Metreküp
Mg	Miligram
ml	Mililitre
Mm	Milimetre
mM	Milimolar
mmol	Milimol
ng	Nanogram
nm	Nanometre
nmol	Nanomol

Kısaltmalar Açıklamalar

ACh	Asetilkolin
AChE	Asetilkolinesteraz

Kısaltmalar**Açıklamalar****CAT**

Katalaz

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 nüfusunun giderek arttığı çağımızda açlık sorunun çözüme ulaşması için tarımsal üretimi artırmaya yönelik zirai ilaçların rastgele kullanılıyor olması, çevreye yayılan endüstriyel atıklar ve diğer toksik maddeler, halk sağlığını giderek tehlikeli boyutlarda tehdit etmektedir. Her yıl yeryüzünde binlerce kişi tarım ilaçlarıyla akut yolla zehirlenip hayatını kaybetmektedir (Dökmeci, 1988).

İkinci Dünya savaşından bu yana tarım ilaçlarının yapımında ve kullanımında ciddi artışlar olmuştur (Dökmeci, 1988).

Böcekler ve mantarlar, tarım sektöründeki en önemli tehlikeler olarak ele alınmıştır. Bu türlerin yıllık ürün kaybında %30-40'luk bir zarara neden olabileceğinden, bitki koruma kimyasalları tarım ürünleri arasında en büyük pazar payına sahiptir ve uzun vadede büyüdüğü bildirilmektedir ayrıca düşük maliyetli ve sürdürülebilir alternatiflerle rekabete hükmedecektir (Frost, 2016).

Zararlı ve yabancı ot mücadelesinin en uygun maliyetli yolu olan böcek ilaçları, mevcut verimin korunmasına olanak sağlar ve böylece ekonomik canlılığa katkıda bulunur (Arias-Estévez ve diğerleri, 2008).

Türkiye’de tarım ilacı üretiminin dünyadaki uygulanan formülasyon çeşitleri ve sonrasındaki üretim metotları standartlarıyla uygunluk göstermektedir. Bu üretimin ülkemizde denetimi Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı’na bağlı kuruluşların birlikte çalışmasıyla kontrol altında tutulmaktadır (Egemen ve Canyurt, 1996).

Genel olarak bir tarım ülkesi olan yurdumuzda, bilimsel tarımın giderek yoğunlaşmasıyla yılda 50-60 bin ton kadar pestisit kullanılmaktadır. ABD’de kullanılan pestisit miktarının yılda 800-900 bin ton kadar olduğu bilinmektedir (Dökmeci, 1988).

Pestisit terimi, tarım dışındaki amaçlar doğrultusunda da kullanılmış olmasından dolayı geniş bir terimdir (Randall, Crow, Hudak-Wise ve Kasai, 2013). Pestisitler, farklı tarım ürünlerinin üretimi, taşınması ve depolanması aşamasında ürün kaybına sebep oluşturabilecek zararlıların uzaklaştırılması, yok edilmesi, zararlarının azaltılması amacıyla

kullanılan madde veya bileşiklerdir. Kimyasal pestisit kullanımı, tarımsal üretimde yüksek verimi sağlayabilmek amacıyla giderek artmaktadır (Tarakçı, 2009).

Pestisitler bitkiyi genel olarak yabancı otlar, mantarlar ve böceklerden korumak amacıyla kullanılan bitki koruma ürünleridir (Aktaş, 2017).

Pestisitlerin yararları olduğu gibi canlılarda toksik etki oluşturabilmesi gibi olumsuz etkileri de bulunmaktadır. (Gilden, Huffling ve Sattler, 2010). Son beş yılda pestisitlerin kullanımının artması, pestisitlerin çevreye yarattığı potansiyel riskin ciddiyetini vurgulamaktadır (Vryzas, 2018).

Pestisitler, biyositlerin bir sınıfıdır (Aktaş, 2017). Pestisitler, zararlıları caydıran, etkisini inaktive eden, öldüren ya da zararlının etkisini ortadan kaldıran kimyasal veya biyolojik bir ajan olarak tanımlanabilmektedir. Bu ajanları bakteri, virüs, antimikrobiyal ya da dezenfektan olarak sıralayabiliriz (Gilden, Huffling ve Sattler, 2010).

Bilinçsiz olarak kullanılan pestisitler çevre kirliliği meydana getirdiği gibi bu pestisitlere maruz kalan kişilerde çeşitli hastalıklara neden olmaktadır. Özellikle ziraat ve tarım ile uğraşanlarda ve bunların ailelerinde kalıcı hasar ve hastalıklar meydana getirmektedir. Bu hastalıkların başında da solunum ve dolaşım sistemi bozuklukları başta yer almaktadır (Çömelekoğlu ve Mazmancı, 2000).

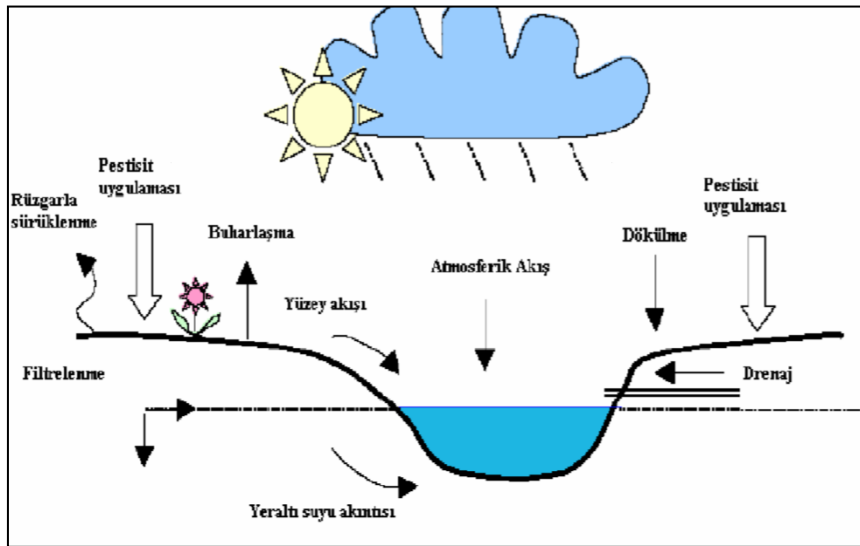
Biyolojik mücadelede temel olan uygulama hedef organizmayla mücadele yolları geliştirmek, diğer organizmaları koruma altına almaktır. Ancak pestisitler bu temel prensipten uzak bir yol izlemektedirler. Yani hedef organizmanın yanı sıra çevre kirliliği ve hedef olmayan birçok türün de ölmesine neden olmaktadır (Yıldız, Gürkan ve Turgut,2005). Pestisitlerin bilinçli olmadan ve kontrolsüz kullanımı neticesinde zararlı organizmalarda direnç gelişmesi ve kalıntılar yoluyla insan sağlığına ve çevreye olumsuz etkileri olabilmektedir (Delen ve diğerleri, 2005).

Türkiye’de kontrol edilmeden ve bilinçsizce pestisit kullanımı sonucunda su ve toprakta gittikçe artan miktarlarda pestisit kirlenmesi meydana gelmektedir (Delen, 2008).

Pestisitler hedeflerine, etki şekillerine, etki sürelerine, kimyasallarına göre sınıflandırılabilir (Azevedo, 1998).

Pestisitlerin çevresel etkileri onların uygulanma şekillerine, formülasyonlarına ve uygulanma zamanlarına bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Yıldız, Gürkan, Turgut, 2005).

Pestisitler kullanımları sırasında doğrudan toprağa uygulansalar dahi pestisit uygulanmasından sonra, topraktan ve uygulanan vejetasyondan buharlaşarak rüzgar yoluyla atmosfere geçer. Pestisit atmosfere girdiğinde, atmosferden su yüzeylerine aktarılır ve su yüzeylerinde toplanır. Şekil 1.1’de pestisitlerin farklı taşınma yolları şematik olarak gösterilmektedir (Kreuger, 1999).



Şekil 1.1. Tarımda kullanılan pestisitlerin yüzey/yer altı sularına girişinde izleyeceği yol (Kreuger,1999)

Ürünlere uygulanan pestisitlerin %0,1'inden daha azının hedef zararluya ulaştığı tahmin edilmektedir; geri kalanlar ise çevreye doğal yollarla girer, toprağı, suyu ve havayı kirletir, zehirlenebileceği yerlere veya diğer zararlı böceklere zarar verebilir (Pimentel ve Levitan, 1986).

Topraktaki pestisitlerin dinamiklerini incelemek önemlidir. Bunları; sorpsiyon-desorpsiyon, taşınım ve taşıtın giriş dinamiğine bağlılığı ve dönüşüm süreçleri olarak sıralayabiliriz (Arias-Estévezetal, 2005; López-Blancoetal, 2005).

Pestisitlerin en önemli taşınım yolu sürüklenmesi, buharlaşması ve sızması ile gerçekleşmektedir. Böylece pestisitler hedef alanın dışını da kontamine etmiş olurlar.

Taşınmada ikinci etkiyi meydana getirenler, yağış miktarı ve sulamanın şiddetidir. Yağış ve sulamalarla, pestisitlerle bulaşma sadece toprakla kalmaz. Toprakta yayılmasıyla su yığınlarına da bulaşabilir. Yayılma toprak yüzeyinden akıntılarla ya da tarımsal bölgelerden yıkanmalarla gerçekleşebilir. Pestisitler yağmur suları, drenaj suları, yüzey akışları ve sulama sularına da karışarak suları kontamine edebilirler. Toprak pestisitini uyguladığı yüzeyde filtre görevi yapar. Toprak yoluyla ya da drenajla yer altı suyuna kaçan pestisitler, toprak içindeki su akım yoluyla taşınırlar. Topraktaki suyun hareketi, pestisitinin bileşim ve hareket halinde olması için oldukça önemlidir. Pestisitinin emilmesi, taşınma miktarı ve taşınma yolu; toprağın karakteristik yapısı, hidrolojisi ve porları etkilemektedir. Farklı toprak tiplerinde taşınma kapasitesi ve emilmesi değişik şekillerde olur. Toprağın organik madde, çamur içeriği pestisitinin emilme kapasitesini yönlendirir. Toprak çok miktarda çamur ve organik madde içerdiğinde, toprakta bulunan pestisit miktarı en yüksek seviyede olmuş olur. Düşük sıcaklıkta ise mikroorganizma aktivitesi az olduğundan, pestisitinin topraktaki devamını sağlar (Yıldız, Gürkan, Turgut, 2005; Kubilay, 2013; Öztürk, 1990).

Böcek ilacı kalıntılarının toprak, çökelti ve su numunelerindeki kesin varlığı, kamu ve bilimsel farkındalığı artırmıştır. Pestisitler çevresel koşullara maruz kalır ve bu nedenle fiziksel, kimyasal ve biyolojik faktörlerin etkisiyle bozulabilir, uçucu hale getirilebilir, toprak kolloidleri tarafından adsorbe edilebilir ve yüzeysel akış ve sızıntı yoluyla saha dışına taşınabilir. Toprakta, tortuda ve su kütlelerinde bulunabilecek her bir pestisitinin miktarı, yukarıda belirtilen bütün işlemlerin önemine bağlıdır (Vryzas, 2018).

Pestisitlerin toprakta dağılması, liç, drenaj, biyotik ve abiyotik degradasyon, buharlaşma, seyreltme, bitki alımı ve akıntı dâhil olmak üzere çeşitli yollardan oluşabilir. Pestisitlerin topraklarda dağılması, toprak dokusu, organik madde içeriği, katyon değişim kapasitesi, pH, toprak suyu içeriği, gözeneklilik dağılımı, makrobiyolojiklik, ultraviyole ışınımı, hava sıcaklığı, mikrobiyal topluluk yapısı ve hepsi bir yerden bir yere değişebilen pestisit kalıntılarını bozma kabiliyetiyle bağlantılıdır. Toprak ısısı ayrıca pestisitlerin emilim ve bozulma sürecini de etkiler. Toprak nemi, topraktaki pestisitlerin emilimini, sızmasını ve bozulmasını etkiler. Kuru toprak koşullarında pestisit adsorpsiyonu daha büyüktür ve mikrobiyal aktivite azalır (Lerch, Dignac, Nunan, Barriuso, Mariotti, 2009; Barriuso, Benoit, Dubus, 2008; Vryzas, Papadakis, Oriakli, Papadopoulou-Mourkidou, 2012).

Böcek ilaçlarının toprak yüzeyinden süzülmesi, yeraltı suyunun kirlenmesinden sorumludur. Ayırıştırma derecesi, toprak özelliklerine, pestisit fizikokimyasal özelliklerine, formülasyon tiplerine, yağış olaylarının dağılımına veya sulama stratejisine ve hidrojeolojik süreçlere bağlıdır (Huseth ve Groves, 2014).

Pestisitler üç ana unsurdan meydana gelmektedir. Bunlar; öldürücü ana bileşen olan “etkili madde”, kimyasal bileşiklerle tepkimeye girmeyen, etkili maddeyi taşıyan, formülasyon türünü belirleyen, sıvı veya katı olabilen “dolgu maddesi” ve pestisit etkinliğini ve dayanıklılığını artırarak bitkilerdeki olumsuz etkileri azaltan “diğer maddeler” dir (Tunçdemir, 2016).

Pestisitler, hedef organizmalarda çeşitli yollarla etkisini göstermektedir. Bu mekanizma fazla karışık olmakla birlikte, hedef organizmadaki toksisite biyokimyasal bir süreç neticesinde meydana gelmektedir. Kimyasal maddeler akut ve kronik tipte toksik etki oluştururlar (Yıldız, Gürkan, Turgut, 2005).

Akut toksisitenin miktarı LD₅₀ değeridir ve bu değer popülasyonda %50 oranında ölüm oluşturan doz olarak tanımlanmaktadır. Düşük LD₅₀ değeri o bileşiğin toksisitesinin yüksek olduğunu göstermektedir. Pestisitlerin toksisite derecelerine göre de sınıflandırılması yapılmaktadır. Çizelge 1.1’de pestisitlerin toksisite derecelerine göre sınıflandırılması gösterilmektedir (Siemering, David, Hay worth ve Franz, 2005).

Çizelge 1.1. Pestisitlerin toksisite derecelerine göre sınıflandırılması (Siemering, David, Hay worth ve Franz, 2005)

WHO Toksikite Derecesi	Sıçanlarda LD ₅₀ (mg/kg vücut ağırlığı)			
	<i>Katı (Oral)</i>	<i>Sıvı (Oral)</i>	<i>Katı (Dermal)</i>	<i>Sıvı (Dermal)</i>
<i>Tanım</i>				
Çok Zehirli	<5	<20	<10	<40
Zehirli	5-50	20-200	10-100	40-400
Orta derecede zehirli	50-500	200-2000	100-1000	400-4000
Az zehirli	>500	>2000	>1000	>4000

Kullanıldıkları zararlı gruplarına göre pestisitler;

- İnsektisit (böceklerle 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 pestisitlerin bir alt grubu olup zararlı böceklerle mücadelede kullanılan kimyasallara verilen genel bir addır (Yamanel ve Çakır, 2004).

Kimyasal insektisitlerin hepsi nörotoksikandır ve hedef organizma olan böceklerin merkezi sinir sistemleri üzerinde etki göstererek öldürürler (O'Brien, 1974). Sinir sisteminde sodyum, potasyum ve klorür iyonlarının membran iletimine etki ederek, sinir uçlarındaki kimyasal nörotransmitterleri etkileyerek veya spesifik enzimleri inhibe ederek etkilerini gösterirler (Vural, 2005).

İnsektisitler, yüksek dozda vücuda girdiklerinde MSS, kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerinde toksik etkileri meydana gelebilir (Jeyaratnam, 1990).

Corbel ve N’Guessan yaptıkları deneyde böcek vücudunda uygulanan kimyasallara karşı bir tür tolerans geliştirerek, insektisit etkileri araştırılmıştır (Corbel ve N’Guessan, 2013). Metabolik detoksiyle insektisit direncini geliştirme, insektisit moleküllerini dezenfekte etmek için böcek gövdesinde bulunan enzim gruplarını kullanır, oysa hedef bölge değiştirmesinde, hedef bölge genindeki ufak değişiklikler, insektisit moleküllerini öngörülen hedefine bağlanamayan hale getirir. İnsektisit direnci sağlamada rol oynayan ana enzim sistemleri, Karboksilesterazlar (CCE'ler), Sitokrom P450'ler (CYP450'ler) / monojenazlar, Glutatyon S-transferazlar (GST), Asetilokolinesterazlar (AChE'ler) gibi

enzim gruplarına aittir. Mutasyonlar ya sodyum kanal geni (Sentetik piroid ve Organoklorin insektisitler için ortak hedef) veya Asetilkolinesteraz geni (Organofosfatlar ve Karbamatlar için hedef bölge) inhibe edilir (Corbel ve N'Guessan, 2013).

İnsektisit direncinin geliştirilmesi, herhangi bir vektör kontrol yaklaşımının amaçlanan hedeflerine ulaşılmamasına neden olur, böylece insektisit direnç yönetimi (IRM) bunun kaçınılmaz bir parçası haline gelmiştir (Singh, 2014).

Geleneksel tarımda insektisitlerin ayırt edici kullanılmaması, sentetik pestisitlerin tehlikeli etkilerini göz önünde bulundurarak önemli halk ve çevre sağlığı riskleri oluşturur. Örneğin, ayırım gözetmeyen kullanımdan kaynaklanan aşırı pestisit miktarı patojen direncine neden olur ve toprağın biyolojik çeşitliliğini azaltır, azot bağlanmasını azaltır ve pestisitlerin biyoakümüülasyonunu artırır (Tilman, 2002).

Tarımsal üretimin artırılması için böcek ilacı kullanılması kaçınılmazdır. Şimdiye kadar birkaç bitki bazlı botanik böcek ilacı önerildi, ancak bu ürünler önemli ticari kazanımlar elde edemediler (Isman, 2006).

Geleneksel tarım uygulamalarında, böcek ilacı uygulaması genellikle düzensizdir. Van Drooge ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada en sık kullanılan geleneksel insektisitlerin yılda 10-20 kez uygulandığı belirtilmektedir. Bu, kontrollü bir salım formülasyonunun, agrokimyasal maddeyi 18-36 gün boyunca aktif olarak salması gerektiği anlamına gelmektedir (Van Drooge, Groeneveld ve Schipper, 2001; Seven ve diğerleri, 2018).

Cai'nin, insektisitlerin kontrollü salınım formülasyonları üzerine yaptığı çalışmada, biyolojik bazlı pestisit formülasyonlarının yüksek emme kapasitesi ve stabilite gösterdiğini belirtmektedir. Bunun nedeni, taşıyıcı nanomalzemenin gözenekli yapısı ile açıklanmıştır (Cai, 2013).

İnsektisitler etki şekillerine göre; bitkilerde sistemik, yarı sistemik ve sistemik olmayanlar şeklinde; zararlılar da ise sindirim (mide zehiri), temas (değme zehiri) ve solunum zehirleri şeklinde gruplandırılmaktadır. Bileşimindeki etkili madde gruplarına göre; inorganik maddeler, bitkisel maddeler, yağlar, klorlandırılmış hidrokarbonlar, organik fosforular, karbamatlı bileşikler, sentetik pretroitler, mikrobiyal insektisitler, böcek büyüme

regülatörleri, fumigantlar, neonikotinoitler, benzoil üreler ve diğerleri şeklinde sınıflandırılır (Yıldırım, 2012; Öncüer ve Durmuşoğlu, 2008).

İnsektisitler yaygın olarak 4 ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar;

- Organoklorinler (Organik Klorlular)
- Piretroidler
- Karbamatlar
- Organofosfatlar (Organik Fosforular) olarak sınıflandırılır (Ishaaya, 2000).

İnsektisit grubu içerisinde en yüksek sistemik belirti gösteren organofosfat ve karbamatlardır. Etkisi altında kalındığında zehirlenme bulgularının ciddiyetine göre, ciddi, ılımlı ve düşük toksisite meydana getirenler şeklinde sınıflandırılırlar (Kahraman ve diğerleri, 2008).

Karbamatların ana mekanizması asetilkolinesteraz aktivitesinin inhibisyonudur. Asetilkolinesteraz aktivitesinin inhibisyonu daha sonra aşırı kolinerjik stimülasyon etkileri ile sonuçlanır (Peter, 2003).

Yapılan çalışmalar karbamatların çevrede çok uzun süre kalmadığını ve biyoakümülyasyona uğramadığını göstermektedir. Diğer pestisit gruplarında olduğu gibi karbamatlı pestisitlerde yağmur suları, drenaj suları, yüzey akışları ve sulama sularına karışarak topraktan emilebilmekte ve sucul ekosistemlere bulaşabilmektedir (Vioque-Fernandez, 2009).

Karbamat grubu insektisitlerin toksisiteleri düşük olduğundan ve çevrede hızlıca bozunmamalarından dolayı güvenceli kabul edilmektedir (Vural, 2005).

Karbamatlı insektisitler de başta tarımda olmak üzere birçok alanda kullanılmaktadır. Genel formülleri: $R_1NHCOOR_2$ 'dir. Elli den fazla karbamat olduğu ve genel olarak üç gruba ayrıldığı bilinmektedir. Bunlar:

- Karbamatın ester türevleri olan insektisitler
- Karbamat herbisitleri
- Karbamat fungusitleri

Çizelge 1.2. Pestisit Aktivitesi Gösteren Karbamatların Genel Kimyasal Yapıları (Vural, 2005)

Pestisit aktivitesi	Kimyasal Yapı	Örnekler
İnsektisitler	Genel Yapı : R, NH-C-OR ₂ II II O O II	Aldoksikarb, aminokarb, bendiokarb, baygon, dimethalan, karbaril, pirimikarb, propoks
	a) CH ₃ - NH - C - O - aril	
Herbisitler	O II II b) CH ₃ - NH - C - O - N - alkil	Aldikarb, methonil, oksamil, tiyodikaib Asulam, mesmedipam Klorouia"
	aril - NH - C - O - alkil	
Fungusitler	II II O Benzimidazol - NH - C - O - alkil	Benomil, tiyofanatmetil karbendazim

N-alkilkarbamik asitler, kuvvetli insektisit aktivite gösterirler, insandaki toksisitesi genel olarak, özellikle deri yoluyla daha düşüktür (Vural, 2005).

Ancak substitüentlere bağlı olarak toksisite değişebilir ve bazıları hem oral ve hem de deri yolu ile toksik olabilmektedir (Vural, 2005).

Karbamat grubu insektisitler, direkt etkili asetil kolinesteraz inhibitörleridir. Bu inhibisyon reversibldir ve bu nedenle toksik etki şiddeti daha azdır. Ana maddeleri direkt AChE inhibitörü olduğu halde, biyotransformasyonları ile bu özellikleri kaybolur. Karbamat grubu insektisitlerin biyotransformasyonları temel karbamat yapısındaki substitüentlere göre çeşitlilik gösterir:

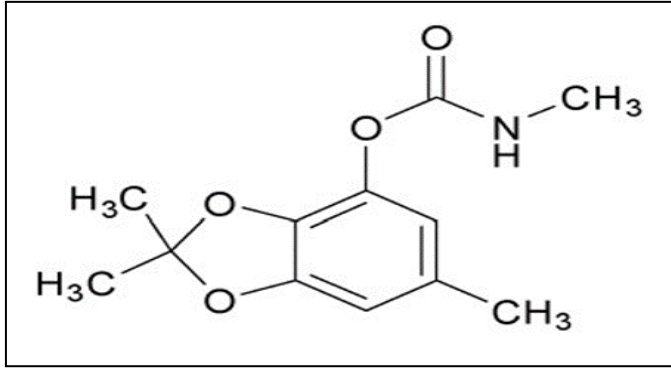
1. Karbamat ester grubu, doku karboksilesterazlan tarafından hidroliz edilerek substitüefenol, CO₂ ve metilamin verirler (Vural, 2005).
2. Sitokrom P-450 sistemi ile oksidasyon veya redüksiyona uğrayarak daha polar metabolitler oluşur. Oksidasyon reaksiyonları halka hidroksilasyonu ya da yan zincir oksidasyonu şeklinde gerçekleşir. (Vural, 2005).
3. N-demetilasyon ve O-dealkilasyon; tiyoeter oksidasyonu reaksiyonları da olur. Faz II reaksiyonlan ise glukuronik asit sülfat ve GSH (ve merkapturik asit) ile konjugasyon şeklinde görülür (Vural, 2005).

Karbamat bileşikleri, bir kolinesteraz inhibe edici pestisit sınıfıdır ve bendiocarb, hastalık vektörlerini (sivrisinekleri, ev ve zirai zararlıları) kontrol etmek için kullanılan en yaygın karbamat insektisittir (Farage-Elawar, 1990; Flešárová, Lukáč, Danko, Massanyi, 2007).

Diğer karbamat insektisitler gibi, bendiocarb, temel bir sinir sistemi enzimi olan geri dönüşümlü bir kolinesteraz inhibitörüdür (Fletcher ve Barnett, 2004).

2,2-dimetil-1, 3-benzodioksol-4-il-metilkarbamat olan bendiocarb, bitkilerde bir miktar sistemik aktiviteye sahip olan bir kimyasaldır. Formicidae, Blattodea, Culicidae, Muscidae ve Siphonaptera gibi birçok halk sağlığı, endüstriyel ve depo zararlılarına karşı etkilidir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından sıtma kontrolü için önerilen 12 insektisitten biridir (Rasouli, Asgari, 2008; Sadasivaiah, Tozan, Breman, 2007).

Bendiocarb, yutulması veya absorbe edilmesi durumunda insanlara orta derecede tehlikeli olduğunu belirten akut toksisite için DSÖ sınıf II'dedir. Söz konusu deneyim için EPA'nın Akut Toksikite Kategorisi I'nde yer almaktadır. 91/414 / EEC sayılı Direktife göre, bendiocarb halen iç mekân böcek ilacı olarak kullanılmak üzere kaydedilmiştir. Bu, biyosidal kullanım olarak tanımlanır ve Biyosidal Ürünler Yönetmeliği kapsamındaki sektöre göre sınıflandırılır.



2,2-dimetil-1,3-benzodioksol-4-il-metilkarbamat

Şekil 1.2. Bendiocarbın kimyasal yapısı

Bendiocarb formülasyonlarının çoğu, Turcam, Turcam 2.5 G ve en iyi tanınan ürün Ficam hariç, genel kullanım için kayıtlıdır (Farage-Elawar, 1990; Flešárová, Lukáč, 2007). Bendiocarb (2,2-dimetil-1,3-benzodioksol-4-il-N-metilkarbamat), N-metil karbamat grubuna ait geniş spektrumlu bir insektisittir. Diğer karbamat insektisitlere benzer şekilde, bendiocarb, nörotransmisyonunda önemli bir rol oynayan temel bir sinir sistemi enzimi olan geri dönüşümlü bir asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörüdür. Genellikle, karbamatlar hızla atılır ve memeli dokularında birikmez (Holovská, Almášiová, Tarabová, Petrovová, Cigánková, 2017).

Bendiocarb, renksiz ve katı bir maddedir. Erime noktası 124,6-128,7, buhar basıncı 4.6 mPa'dır. Suda az çözünür. Aseton ve dimetilsulfoksilde >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 (Kaya ve diğerleri, 2002:427).

Bendiocarb için oral LD₅₀ daha önce sıçanlarda 34-156 mg / kg, sıçanlarda 35-40 mg / kg ve kobaylarda 35 mg / kg, kobaylarda ise 35 mg / kg, sıçanlar için dermal LD₅₀ 566 mg / kg olarak saptanmıştır (Hayes ve Laws, 1990). Yüksek yağ çözünürlüğünden sebep, karbamatlar hücre zarlarından kolayca nüfuz eder ve vücutta hızlı bir şekilde dağılır (Tos-Luty ve diğerleri, 2001).

Bendiocarb, genel olarak evlerde, endüstriyel tesislerde, gıda ambarlarında, sivrisineklere, hamamböceği, keneler ve diğer zararlılara karşı koruma olarak kullanılmaktadır. Kirli gıdaları yedikten sonra ilk toksisitesi ortaya çıkar, ayrıca bir zehir dokunuşu görevi görür.

Bendiocarb vücuda cilt, konjonktiva, solunum ve gastrointestinal sistemden girebilir (Lesnik ve Danko, 2005).

Bendiocarb'ın en iyi bilinen fizyolojik ve biyokimyasal etkileri, asetilkolinesterazın inhibisyonunu ve ardından kolinerjik aşırı uyarılmayı içerir (Lotti ve Moretto, 2006).

Bendiocarb'ın neden olduğu AChE'nin tıkanması yaklaşık 24 saat sürer ve ardından insektisit memeli dokularında birikmediğinden durum normale döner (Sirot'áková, Schmidtová, Ucekaj, 2005). Bununla birlikte, Bendiocarb'a maruz kalmayla ilgili olarak, maddenin anneden gelişmekte olan embriyoya kolayca geçebildiği görülmüştür (Whyatt ve diğerleri, 2003). AChE'nin inhibisyonu, pestisit toksik etkinin mekanizması ile bağlantılıdır (Kristoff, Guerrero, Pechén de D'Angelo, Coch'on, 2006).

Bendiocarb bazı biyokimyasal ve immünolojik parametreleri etkileyebilir (Bustnes, Hanssen, Folstad, Erikstad, 2004). Bendiocarb ile akut zehirlenme, periferik nikotinic etki (kas kasılması, taşikardi, midriyazis vb.), periferik muskarin etkisi (bezlerin uyarılması, hipersalivasyon, bulantı, kusma vb.) ve merkezi etki (tremor, ataksi, konvülsiyonlar ve koma) ile kendini gösterir (Maracek ve Antal, 2005).

Bendiocarb'ın toksik etkisi sadece AChE inhibisyonunu değil aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin üretimini de içerir (Sobekova ve diğerleri, 2009). Bendiocarb'ın homeostazı değiştirdiği (Capcarova ve diğerleri, 2010; Mojzisoava ve diğerleri, 2012) ve timus, böbrekler ve karaciğer gibi farklı organlarda morfolojik değişiklikler meydana getirdiği gösterilmiştir (Flesarova, Lukac, Danko, Massanyi, 2007; Almášiová Holovská, Cigánková 2014; Holovska Almasiova, Cigankova, 2007).

Bendiocarb (2,3-izopropileden-dioksifenilmetilkarbat), omurgasızlar üzerinde etkili olan, nöromusküler mediatör asetilkolinin giderilmesi ile kas gevşemesine izin vermede kritik olan enzim kolinesteraz aktivitesini düzensiz bloke eder (Kristoff, Guerrero, Pech'en de D'Angelo, Coch'on, 2006).

Böcek ilaçlarına maruz kalan insanlar, örneğin çiftçiler, Hodgkin hastalığı, melanom, multipl miyelom ve lösemi riski yüksek bir popülasyon haline gelmektedir (Lesnik ve Danko, 2005).

Bağışıklık sistemi, işlem yapan ve koruyan organizmalardaki temel entegrasyon sistemlerinden biridir. Bendiocarb bazı biyokimyasal ve immünolojik parametreleri etkileyebilir (Bustnes, Hanssen, Folstad, Erikstad, 2004).

Bendiocarb'la zehirlenmenin belirtileri arasında zayıflık, bulanık görme, baş ağrısı, bulantı, abdominal kramplar, göğüste rahatsızlık, düşük miyozis, düşük kan basıncı kalp düzensizlikleri, ciddiyet, uyuşma, konuşma bozukluğu sayılabilir. Ölüm, kesikli nefes alma, solunum sistemi kaslarının felç edilmesi, akciğer açıklıklarının yoğun şekilde daralması veya üçünün birlikte olmasından kaynaklanabilir. Ölümcül olmayan vakalarda, hastalık belirtileri genellikle 24 saatten az sürer (Moffett, 2006).

Gahalnabi ve diğerleri (2000) Nubian keçilerine uyguladıkları bendiocarb ile yaptıkları deney sonucunda kalpte kılcal tıkanıklığın fokal bölgeleri, tokülasyonlar ve kalp kası hücrelerinin ve liflerinin dejenerasyonu görülmüştür. Biyokimyasal olarak, kolinesterazda önemli inhibisyon vardı ve doku hasarına işaret eden aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) 'de artış olduğu belirtilmiştir.

Serbest radikaller, temel olarak tek değişkenli oksijenin azaltılmasından türetilen ve doğal canlı hücrelerde bulunan neredeyse tüm doymamış bağlarla reaksiyona girerek birçok yan ürüne yol açan iyi bilinen reaktif moleküllerdir. Bu gibi reaktif moleküllerin zararlı etkileri, doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek hücre zarlarını kararsızlaştırabildiklerinden iyi tanımlanmıştır (Goto, 1982).

Hücrelerde serbest radikal üretimi, kimyasal temizleyiciler veya antioksidan moleküller ve üç enzim süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi çeşitli ve çok aktif savunma sistemleri nedeniyle normal koşullarda kısmen düşüktür (Deleve ve Kaplowitz,1991; Remacle ve diğerleri, 1992).

Serbest radikaller vücutta metabolizma sırasında oluşur; hücre büyümesi ve gelişimi üzerinde direkt etkilidir. En önemli serbest radikaller oksijen ile oluşan reaktif oksijen türleridir (ROS) (Öğüt ve Atay, 2012). ROS, membran yapısındaki lipitler, proteinler ve nükleik asitler gibi birçok yapıya hasar vermektedir. Bu zararlı etkilere karşı hücrelerde antioksidan bir savunma sistemi vardır (Erat, Ciftci, Gumustekin ve Gul, 2007). Fakat çoğu ilaç ve kimyasallar vücudun belirli organlarında ROS üretimini arttırabilir. ROS

miktarındaki artış, antioksidanlar ile ROS arasındaki dengenin bozulmasına ve oksidatif hasara sebep olur (Iranloye ve Oludare, 2011).

Aerobik organizmalar, besinlerin enerjiye dönüştürülmesi sırasında serbest radikaller olarak adlandırılan molekülleri üretirler. Serbest radikaller dış orbitalinde tek sayıda elektrona sahip olduğundan elektrik yüklü veya yüksüz olabilen kararsız atom veya moleküllerdir. Süperoksit anyonu, hidroksil radikali, oksijen, ozon, nitrik oksit, lipid peroksit (LPO), hidrojen peroksit (H₂O₂) serbest radikallerin çeşitleridir ve kimyasal formülleri Çizelge 1.3’de sunulmuştur (Halliwell ve Gutteridge, 2007).

Çizelge 1.3. Serbest radikaller ve kimyasal formülleri (Halliwell ve Gutteridge, 2007)

SERBEST RADİKALLER	KİMYASAL FORMÜLÜ
Süperoksit	$\cdot\text{O} - \text{O}\cdot$
Hidrojen peroksit	HO - OH
Hidrojen radikali	OH \cdot
Oksijen	O = O
Nitrik oksit	$\cdot\text{N} = \text{O}$
Peroksinitrit	O = N - O - O \cdot
Peroksil radikali	R - O - O \cdot
Bakır ve demir iyonları	Cu ⁺² , Fe ⁺³
Hidroperoksit	R - O - OH
Radikal	R \cdot
Hipoklorit	ClO \cdot
Ozon	O = O - O \cdot

Vücutta serbest radikallerin oluşumu UV ışınları, sigara, alkol gibi çevresel faktörlerin (Çizelge 1.4’de sunulmuştur) yanı sıra doğal metabolik yollarla da meydana gelmektedir. Serbest radikalleri açığa çıkaran başlıca doğal mekanizma mitokondriyal elektron transportudur. Mitokondriyonun iç membranı oksidatif fosforilasyonun gerçekleştiği alan olması sebebiyle ROS’un en fazla üretildiği yerdir. Bundan dolayı mitokondriyonda gerçekleşen oksidatif hasar, hücresele düzeye göre 16 kat daha fazladır (Jenkins ve Goldfarb, 1993; Luft, 1994; Wallace, 1997). Hücrede serbest radikaller, fagositik hücrelerin aktivasyonu, biyosentetik ve biyokimyasal yıkım olayları sonucunda da

meydana gelmektedir (Fang, Yang, Wu, 2002; Yerer ve Aydoğan, 2000; Halliwell ve Gutteridge, 2007).

En önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir ve bunlara reaktif oksijen türleri (ROS) adı verilmektedir (Öğüt ve Atay, 2012). Hücrede oksijenin (O₂) %90'ı oksidatif fosforilasyonun merkezi olan mitokondriyonda tüketilir; %2'si ROS ürünlerine dönüşür. Oluşan ROS, hücrede; DNA, protein, lipit ve diğer moleküllere saldırır. DNA oksidasyonu ile gerçekleşen DNA hasarı sonucunda, hücre bölünmesinin durması veya hücrenin kontrolsüz büyümesi gerçekleşir. Bu sebeple serbest oksijen radikalleri, kanser oluşumunda bir aracı görevi görürler ve mutagenез, karsinogenез ve hücre ölümüne yol açan DNA zincir kırılmalarından sorumludurlar (Fang ve diğerleri 2002; Halliwell ve Gutteridge, 2007). ROS'un proteinlerde neden olduğu oksidasyon sonucunda, peroksitler ve protein karbonilleri oluşmaktadır. Proteinin üç boyutlu yapısı bozularak proteolize yatkınlık, agregasyon ve işlevlikte azalma meydana gelir (Fang ve diğerleri, 2002; Halliwell ve Gutteridge, 2007).

Çizelge 1.4. Oksidanlar (Serbest radikaller) ve antioksidanlar (Schneider, 2005)

OKSİDANLAR	ANTIOKSİDANLAR
Aşırı alkol tüketimi	Enzimler (SOD, Katalaz, GSH-Px)
Sigara kullanımı	Proteinler (Albumin, serüloplazmin)
Elektromanyetik radyasyon	Askorbik asit (C vitamini)
Güneş ışınları (UV)	Tokoferoller (E vitamini)
Kronik inflamasyonlar	Selenyum
Aşırı demir yüklemesi	Karotenoidler
Aşırı fiziksel egzersiz	Flavonoidler
Yaşlanma	Glutasyon ve tiyoller
Doğum kontrol hapları	Ürik asit
Çoklu doymamış yağ asitleri ile zengin bir diyet	Koenzim Q, ubikinon ve türevleri
Ateşli hastalıklar, iskemi ve karsinojenler	

ROS'un hücresel lipitler üzerindeki etkisi, lipit peroksidasyonu ile oluşur. Lipit peroksidasyonu, yağ asitlerinin oksidasyonu ile aktive olur. Reaktif bir radikal tarafından, yağ asitlerinin metilen gruplarından bir hidrojen atomu koparılır ve karbon merkezli radikal oluşur. Daha sonra radikale moleküler oksijenin bağlanması ile lipit

hidroperoksitler meydana gelir. Hidroperoksitlerin oluşumuyla lipit peroksidasyonun erken aşaması gerçekleşirken, yıkımı ile biyoaktif aldehitler meydana gelir. Bunlar başlıca malondialdehit (MDA) ve hidroksialkenallerdir. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilir veya diffüz olarak diğer hücrelerde olumsuz etki yaratırlar. Lipit peroksidasyon ürünleri; oksidatif stresin dokularda, serumda ve idrarda ölçülebilen belirteçleridir (Fang ve diğerleri, 2002; Halliwell ve Gutteridge, 2007; Schneider, 2005).

Hücre ve organallerin membran yapılarının ana komponenti olan çoklu doymamış yağ asitleri bu gibi saldırılar için dayanıklı olmasına rağmen oksidasyon oluşmaya başladığında hasar büyük olur (Halliwell ve Gutteridge, 2007). Normal şartlarda radikaller, hücrelerdeki antioksidan moleküllerinden oluşan bir sistem ile ortadan kaldırılırlar ve herhangi bir sitotoksiste oluşmaz. Bu yüzden sağlıklı hücrelerde, serbest radikaller ile antioksidanlar arasında antioksidanların baskın olduğu bir işleyiş vardır. Bu işleyişteki denge radikallerin lehine bozulduğunda oksidatif stres meydana gelir. ROS, oluşan oksijensiz radikallerin ve ilişkili varlıkların, hücrelerin metabolizmasındaki doğal ürünlerdir. İskemi-reperfüzyon yaralanmaları dahil patolojik durumlarda, ROS aşırı üretilirken, antioksidan enzimler inaktive edilir ve antioksidanlar aşırı tüketilir. ROS'un varlığı, endojen antioksidan savunmaları bastırıldığında, aşırı ROS, daha sonra membran hasarı, hücre erimesi, organel disfonksiyonu ve kalsiyum disostazını indükleyebilen lipid peroksidasyonunun serbest radikal reaksiyonuna neden olur (Fisher, Dodia, Tan, Ayene ve Eckenhoff, 1991).

Organizmalar ROS'a karşı enzimatik olan ve enzimatik olmayan kompleks bir antioksidan savunma sistemi geliştirmiştir. Enzimatik antioksidanlar (glutasyon [GPX], süperoksit dismutaz [SOD], katalaz [CAT] enzimleri), H_2O_2 ile reaksiyona girerek H_2O_2 'i tekrar H_2O ve O_2 'ye dönüştürebilme özelliğine sahiptirler. Bu enzimlerin dışında radikaller ile reaksiyona girebilen ve onları engelleyebilen moleküller de vardır ve bunlar non-enzimatik antioksidanlar olarak tanımlanırlar. Bunlar; askorbik asit, vitamin E ve A ile β -karotendir (Jenkins ve Goldfarb, 1993). Normalde antioksidanlar ile oksidanlar arasında bir denge vardır ve farklı etkenler sebebiyle serbest radikaller antioksidan sistemin kapasitesini aşarsa hücre bileşenlerinde oksidatif hasar oluşur. Eğer oluşan oksidatif hasar gerçekleştikten sonra düzeltilmezse zamanla artar ve birden çok hastalığın patogeneğinde etkili olur (Brigelius-Flohe ve Traber, 1999).

Oksidatif stres, hücre ölümüyle (apoptoz ve nekroz) sonuçlanan ve vital, metabolik hücre fonksiyonlarında etki eden pestisit toksisitesinin bir yoludur (Jacobsen-Pereira ve diğerleri, 2018; Soltaninejad ve Abdollahi, 2009).

Oksidatif stres, serbest radikal üretimiyle antioksidan savunma arasındaki dengenin bozulması sonucunda hücresel hasarla sonuçlanan bir olaydır (Jenkins, 2000). Normal fizyolojik koşullarda, hücreler oluşan serbest radikallerin neden olabileceği oksidatif hasara karşı antioksidan savunma sistemleri tarafından korunur. Hava kirliliği, yanmış gıdalar, kimyasal maddelerle etkileşimler ve sigara dumanı gibi serbest radikal kaynakları hücrelerdeki radikal oluşumunu hızlandırarak oksidan-antioksidan dengeyi bozmaktadır (Aslan, Şekeroğlu, Gültekin ve Bayiroğlu, 1997; Thomas, 1995).

Serbest radikalleri ve reaktif özellik gösteren maddeleri oluşturan ana kaynaklar oksidan veya prooksidan olarak tanımlanır. Radikallerin hücre homeostazını bozmasını engelleyen maddeler ise antioksidanlardır. Vücudumuzda fizyolojik aktivite sonucu serbest radikaller sürekli olarak üretilmekte, bu radikalleri de antioksidan sistem kontrol altında tutmaktadır. Oldukça hassas olan oksidan-antioksidan dengenin özellikle oksidanlar lehine kayması membran lipitleri, proteinler ve Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) gibi önemli yapılarda bozulmalara ve patolojik olayların başlamasına neden olur (Dündar ve Aslan, 1999). Oksidan-antioksidan dengesinin bozulmasında başlıca endojen kaynak mitokondrial oksijen hareketleridir. Aşırı oksijene maruz kalınması, litik enzim (hidrolazlar, proteazlar, lipazlar, fosfatazlar vs.) aktivitelerindeki artışlar, kimyasal çevre kirliliğinin olduğu ortamlarda yaşama, yoğun stres ve sigara gibi durumlar antioksidan savunma sisteminin yetersiz kalmasına ve oksidan- antioksidan dengenin oksidanlar lehine kaymasına neden olmaktadır (Dündar ve Aslan, 1999). Oksidan-antioksidan dengenin oksidanlar lehine kayması sonucu zincirleme birtakım reaksiyonlardan bahsedilir. Bu zincirleme reaksiyonlarla serbest radikaller serbest olmayan radikallerle yeni radikaller oluştururlar (Halliwell, Murcia, Chirico ve Aruoma, 1995).

Biyolojik sistemlerdeki oksidatif stres, oksitleyici türlerin üretilmesi ile hücresel antioksidan savunma arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Hücreyi oksidatif hasara karşı korumak için çok sayıda enzimatik ve enzimatik olmayan mekanizmalar ortaya çıkar. Lipid peroksidasyonunun radikal zincir reaksiyonu, sürekli bir

fizyolojik süreç gibi görünmektedir. Bu işlem, kontrol dışıysa, temel hücre fonksiyonlarını değiştirebilir ve hücre ölümüne neden olabilir.

Pestisit ile muamele edilmiş sıçanlar hakkındaki bir araştırma, reaktif oksijen türlerinin oluşumu, lipid peroksidasyon uyarımı ve antioksidan savunma sistemi azaltmasının, oksidatif stresin pestisit toksisitesindeki rolünü desteklediğini göstermiştir (Baş ve Kalender, 2011).

Son yıllarda oksidatif stresin önemli rolü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Yaşlanma için en yaygın hipotez, serbest radikallere bağlı hücrelerde oksidatif hasar gelişmesidir. Risk faktörleri arasında oksidatif koruyucu enzimlerin (süperoksitler ve peroksitler gibi) bir veya daha fazlasında genetik hasar, antioksidan maddelerin diyet ile eksik alımı veya çevresel faktörler yer almaktadır. Retinanın oksidatif strese karşı antioksidan korunma sistemi mevcuttur. Bunlar antioksidan vitaminler (vitamin A, C, E), antioksidan enzimler (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz) ve bir eser element olan çinkodur (Beatty ve arkadaşları, 2000; Organisciak, 1985; Keys, 1999).

Serbest radikallerin sebep olduğu oksidasyonları engelleyen, serbest radikalleri tutma ve stabilize etme özelliği gösteren maddelere "antioksidan" adı verilir. Antioksidanlar mekanizmalarına göre, birincil ve ikincil antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Koca ve Karadeniz, 2003; Elliott, 1999). Birincil antioksidanlar; mevcut radikallerle reaksiyona girerler ve daha zararlı formlar oluşmasını engelleyerek yeni serbest radikal oluşumunu önleyen bileşiklerdir. Birincil antioksidan olarak SOD, GSH-Px ve CAT gibi enzim sistemleri serbest radikalleri yok etme yeteneğindedir. Bu enzimler serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipidler gibi hücresel bileşenlere zarar vermesini engeller (Koca ve Karadeniz, 2003; Diplock, 1998). İkincil antioksidanlar ise; oksijen radikalini tutan ve radikal zincir reaksiyonlarını kıran C vitamini, E vitamini, ürik asit, bilirubin ve polifenoller gibi bileşiklerdir (Koca ve Karadeniz, 2003; Ou ve arkadaşları, 2002). Antioksidan savunma sisteminde homeostazın korunmasının ana gücünü vitaminler oluşturmaktadır. Antioksidan özellik gösteren A, C, E, K vitaminleri ve koenzim Q antioksidan savunma mekanizmalarından en az biri üzerinden oksidan-antioksidan dengesini korur (Dündar ve Aslan, 1999).

Serbest radikallere karşı savunma mekanizmasında antioksidan savunma düzeyindeki eksiklik önemlidir. Antioksidanlar, aktivasyon ve serbest radikallerin oluşumunu engelleyen kimyasal bileşenlerdir. Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar, serbest radikallerin oluşturduğu toksisiteye karşı ilk savunma mekanizmasıdır. Proksidantlar ve antioksidanlar arasındaki denge normal hücrel fonksiyon için önemlidir (vanPoppel, van den Berg, 1997).

Serbest radikaller normal metabolizma esnasında sürekli olarak üretilmektedir. Ancak vücudun savunma mekanizmasının kapasitesini aşacak oranlarda oluştukları zaman DNA, proteinler ve lipidler gibi hücrel bileşenlere zarar vermektedirler. Özellikle çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımına (lipid peroksidasyon) sebep olurlar. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonu inhibe ederler. Bu antioksidanlar; endojen enzimler (süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), gluttayon peroksidaz (GSH-Px) gibi.), enzim olmayanlar (Vitamin E, C, A, karoten gibi), eksojen ve gıda antioksidanları olarak bölümlere ayrılırlar (Regoli ve Giuliani, 2014).

Antioksidan savunma sistemi;

- Organizmadaki antioksidan enzimlerle enzimatik olmayan antioksidan kapasitenin arttırılması
- Serbest radikallerin antioksidanlar tarafından elimine edici özellikleri ile tutulması veya stabil hale getirilmesi
- Zincirleme reaksiyonları durdurarak serbest radikal üretiminin durdurulması
- Baskılayıcı özelliği ile reaksiyon hızını azaltılması
- Onarıcı etki ile lipid, protein ve DNA gibi yapılarda oluşan hasarları rejenere edilmesi

Hücrel kinaz kayıplarını engelleyerek oksidasyon reaksiyonlarını durdurması olmak üzere altı farklı mekanizma ile çalışır (Van Der Meulen, McArdle, Jackson ve Faulkner, 1997; Packer, 1991; Evelson, Ordóñez, Llesuy ve Boveris, 1997; Stratton ve Liebler, 1997).

Çizelge 1.5. Etki yerlerine göre antioksidanlar (Dündar ve Aslan, 1999)

İntraselüler antioksidanlar	SOD, GSH-Px, CAT ve sitokrom oksidaz gibi selüler antioksidan enzimlerce reaktif oksijen metabolitleri indirgenir.
Membransal antioksidanlar	Başta α - tokoferol olmak üzere, ubiquinal bileşikleri, β - karoten ve koenzim Q temel membran antioksidanlarıdır.
Ekstraselüler antioksidanlar	Transferrin, laktoferrin, albumin, seruplazmin, bilirubin, ürik asit gibi proteinler ekstraselüler antioksidanlardır.

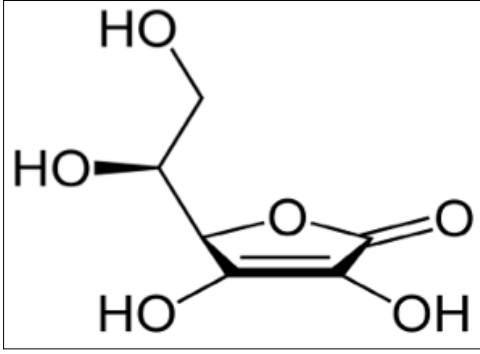
Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek veya reaktif oksijenler biriktirerek lipit peroksidasyonunu (LPO) inhibe eder. Antioksidanlar, etkilerine göre dört alt gruba ayrılır: süpürme, söndürme, onarım ve zincir kırma. Vitamin E (DL-a-tokoferol), membranlardaki primer zincir kıran antioksidandır ve peroksil, hidroksil, süperoksit radikallerini ve tekli oksijeni azaltır (Chen, Pellett, Andersen ve Tappel, 1993).

Antioksidan vitaminler immun stimülasyonu ve karsinojenlerin metabolik aktivitelerinde değişiklik gibi birden çok biyolojik aktiviteye sahiptirler (Verma, Mehta ve Srivastava, 2007).

Antioksidan C vitamini, serbest oksijen radikallerini etkin biçimde temizler (Jarvik ve diğerleri, 2002).

C vitamini, süperoksit, hidrojen peroksit, hipoklorit, hidroksil, peroksil ve tekli oksijen de dâhil olmak üzere serbest oksijen radikallerini verimli bir şekilde temizlediği gösterilmiş olan iyi bilinen bir antioksidandır. Bundan dolayı, C vitamini bazı lipit peroksidasyonunu azaltabilir. C vitamini seviyelerinin yetersiz olması, hücrel bazal membranlarda kollajen sentezini inhibe eder ve mukozal epiteli tahrip eder (McDowell, 1989).

C vitamini bir elektron donörüdür ve bu özellik bilinen tüm fonksiyonlarını açıklar. C vitamini bir elektron vericisidir. Ayrıca insanlarda güçlü ve suda çözünür bir antioksidandır (Nishikimi, Yagi, 1996).



Şekil 1.3. Askorbik asit (Vitamin C) kimyasal yapısı

İnsan ve kobaylarda, C vitamini emilimi, bukkal mukoza, mide ve ince bağırsakta meydana gelmektedir. Bukkal absorpsiyon, bukkal boşluğun membranı boyunca pasif difüzyona aracılık ederken, gastrointestinal absorpsiyon, etkin ve aktif bir sodyum bağımlı enerji gerektiren ve taşıyıcı aracılı taşıma mekanizması aracılığıyla olur, böylelikle böbreklerde tekrar absorpsiyon meydana gelir (Jawhar, 2015).

C vitamininin antioksidan etkileri birçok deneyde aynı anda in vitro olarak gösterilmiştir (Nishikimi ve Yagi, 1996).

C vitamininin bir antioksidan veya proksidan olarak işlev görüp görmediği en az 3 faktör tarafından belirlenir:

- Hücrel çevrenin redoks potansiyeli,
- Geçiş metallerinin varlığı / yokluğu ve
- Askorbat konsantrasyonu

Son faktör, C vitamininin antioksidan / proksidan özelliğine bağlı tedavilerde özellikle uygundur, çünkü istenen etkileri elde etmek için kolayca manipüle edilebilir ve kontrol edilebilir (Nishikimi ve Yagi, 1996).

Önceki çalışmalara dayanarak, C vitamini elektronegatifliği nedeniyle, reaktif oksijen türlerinin inhibitör ve temizleyici olarak işlev görebilir. C vitamini askorbatik formu elektronegativite ile iki seviyeye kadar nötrleştirici maddeleri etkisiz hale getirip canlandırabilir. Bu şekilde, bu bileşik enzimatik antioksidan savunma aktiviteleri üzerinde ılımlaştırıcı etkiye sahiptir (Deshpande S.S, Deshpande U.S. ve Salunkhe, 1996).

C vitamini gibi, nonenzimatik antioksidanlar oksidatif stresten kurtulmaya çalışır ve travma vakalarında toplam antioksidan sisteminin bir parçasıdır. C Vitamini hidrofildir ve hücre dışı sıvılarda en önemli serbest radikal temizleyicilerden biridir, radikalleri sulu fazda yakalayarak ve biyo-memeleri peroksidatif zararlardan koruyarak etkilidir (Harapanhalli, Yaghmai, Giuliani, Howell, Rao, 1996; Ramanathan, Balakumar, Panneerselvam, 2002).

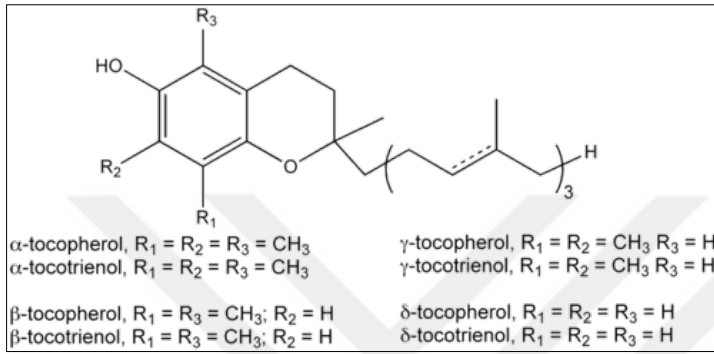
Antioksidan etkilerine ek olarak, C vitamini de membrandaki tokoferoksil radikallerinden tokoferolün yenilenmesinde rol oynar. Serbest radikalleri temizleyici özelliklerinin yanı sıra, antioksidanların, genlerin sayısının ifadesini düzenlediği ve düzenleyici yolların sinyallerini düzenlediği bilinmektedir ve böylece hücre ölümü insidansını tahmin edebilir (Harapanhalli ve diğerleri, 1996; Ramanathan ve diğerleri, 2002).

C vitamininin antioksidan işlemi sırasındaki rolü yalnızca enzimatik aktivitede görülmeyebilir, aynı zamanda serbest oksijen radikallerinin üretimini de engeller. Bazı çalışmalar, süperoksit radikallerinin GSH-Px ve CAT aktivitelerini inhibe edebildiğini ve singlet oksijen ve peroksil radikallerinin SOD ve CAT aktivitelerini inhibe edebildiğini göstermiştir (Ramanathan ve diğerleri, 2002; Akturk ve diğerleri, 2006; Blum, Fridovich, 1985; Kono, Fridovich, 1982). Artan H₂O₂, süperoksit radikallerinin artacağı şekilde SOD inhibisyonuna neden olabilir. Artan süperoksit radikalleri, hem CAT hem de GSH-Px'i inhibe eder, böylece H₂O₂ ortamda birikebilir, bu da SOD inhibisyonuna ve gelişmiş süperoksit radikallerine neden olur (Escobar, Rubio, Lissi, 1996). Sonunda, SOD, CAT ve GSH-Px inhibisyonları yavaş yavaş artacaktır. C vitamini, E vitamininin antioksidan özelliğini artırıcı özellik gösterebilir (Niki, Noguchi, Tsuchihashi ve Gotoh, 1995).

E vitamini vücutta birincil olarak yağ dokusunda depolanmakta, buna ek olarak karaciğer, kalp, testis ve uterus gibi organlarda da bulunmaktadır. E vitamini diğer ismiyle tokoferoller bir grup maddeye verilen ortak isimdir (Machlin, 1991).

Vit E (DL-a-tokoferol), membranlardaki primer zincir kıran antioksidandır ve peroksil, hidroksil, süperoksit radikallerini ve tekli oksijeni azaltır (Samsonov, Pokrovskii, Pogozheva, Pokrovskaia, 1995).

Yağda çözünen E vitamininin besinlerde 8 farklı kimyasal analogu vardır; alpha (α), beta (β), gamma (γ), delta (δ)-tokoferol ve α -, β -, γ - δ -tokotrienol olarak sıralanmaktadır (Traber, 2007). İnsanda, E vitamininin birden fazla görevi vardır; antioksidan, anti-inflammatuvar, anti-kanserojen, anti-aterojenik aktivitelerinin yanı sıra bazı genlerin transkripsiyonlarının düzenlenmesinde ve enzimatik aktivitede direkt etkilidir (Aten ve diğerleri, 1994).



Şekil 1.4. Tokoferol-Tokotrienol izomerlerin kimyasal formülü (Sezer, 2016)

E Vitamini, vücutta zara bağlı, lipitte çözünür, enzimatik olmayan bir antioksidandır (Kılıç, Erol, 2003; Suntres, Hepworth, Shek, 1992). E vitamini hücre zarındaki serbest radikalleri temizler (Kalender, Uzun, Durak, Demir ve Kalender, 2010). E vitamininin uygun konsantrasyonlarda diyetle eklenmesi tiyobar-biturik asit reaktif madde konsantrasyonunu (Min, Sun, Niu ve Liu, 2016) ve hücre anormallikleri yüzdesini azaltır (Biswas, Mohan ve Sastry, 2009).

E vitamininin başlıca antioksidan ve antioksidan olmayan özellikleri bulunmaktadır. E vitamini lipid oksidasyonu sonucunda ROS'un ortaya çıkmasını engeller. Bunun sonucunda serbest radikal kaynaklı kronik hastalıkları önleyebilme veya erteleyebilme özelliği vardır (Schneider, 2005; Brigelius-Flohe ve Traber, 1999).

Antioksidan aktivitesinin aksine, E vitaminin pro-oksidatif etkileri de in vitro olarak gözlemlenir. Her redoks aktif bileşik gibi E vitaminin de anti ve oksidatif etki gösterebileceği düşünülmelidir (Upston, Terentis, Stocker, 1999).

Vitamin E, oksijen radikallerinin hücre membranı lipitlerine karşı başlattıkları oksidatif reaksiyonu antioksidan etkisi ile önler ve hücreyi koruyucu etkinlik gösterir (MaCay, King, 1980; Pascoe, Reed, 1989).

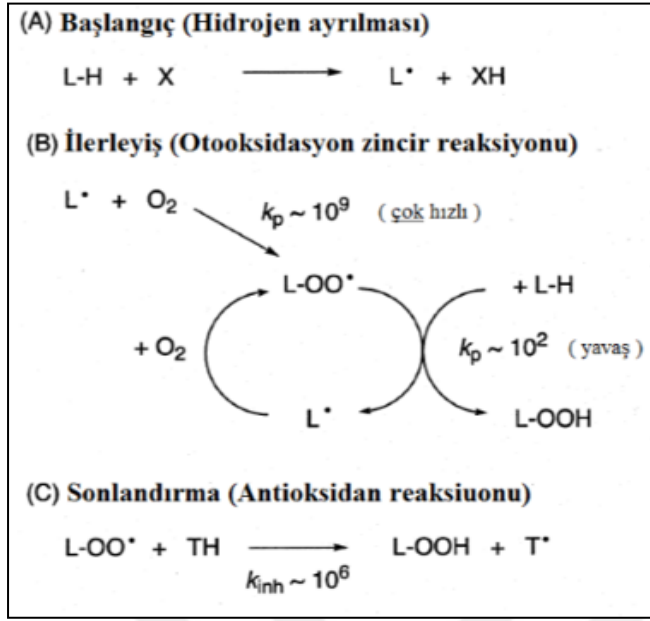
E vitamini, düşük konsantrasyonda bir antioksidan aktivite ve yüksek konsantrasyonda proksidan aktivite göstermektedir (Chen, Latshaw, Lee, Min, 1998).

Vitamin E, hücreleri ve DNA'yı serbest radikallerin neden olduğu zararlardan koruyarak bazı tümör oluşumlarını engelleyebilir (Traber, Atkinson, 2007; Pathak ve diğerleri, 2005).

Vitamin E, kanser hücrelerinin büyümesini önler (D'Archivio ve diğerleri, 2008).

E vitamini, antioksidan aktivitesine ek olarak bağışıklık sistemi fonksiyonlarında gerekli bir moleküldür. İn vitro çalışmalarda E vitamininin; hücre sinyalleri, gen ekspresyonu ve diğer metabolik prosedürler için öncelikli ve gerekli olduğu gösterilmiştir (Brigelius-Flohe ve Traber, 1999).

Antioksidanlar oksijen ile reaksiyona girmez. Antioksidan reaksiyonlarının temeli oksijenin çıkarılması ya da taşınması değil 'otooksidasyon radikal zincir reaksiyonlarının durdurulmasıdır. Çünkü otooksidasyon mekanizması oksijen ile değil, yağ asidi tarafından devam ettirilir. α -tokoferol, lipit peroksidasyonun başlangıç ürünü olan yağ asidi peroksil radikalleri ile reaksiyona girer ve zincir reaksiyonlarını durdurur. Kısaca α -tokoferol'ün hedefi oksijen değil yağ asidi peroksil radikalidir (Schneider, 2005). Schneider (2005)'den alınan şekilde otooksidasyon zincir reaksiyonu ve α -tokoferol'ün reaksiyondaki rolü anlatılmıştır (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Otooksidasyon zincir reaksiyonunun giriş, ilerleme ve sonlanma aşamaları (Schneider, 2005)

(A) Metal iyonlar ve UV ışınları gibi ajanlar (X) tarafından tetiklenen doymamış bir yağ asidinden (L-H) hidrojenin ayrılması. (B) Yağ asit radikalini (L.) moleküler oksijenle (O₂) reaksiyonu oldukça hızlıdır. 'İlerleme' zincir reaksiyonunda; yağ asit peroksil radikali (LOO.) tarafından diğer yağ asidinden bir hidrojenin ayrılması gerçekleşir ve radikal reaksiyonlarının en yavaşındır. Bu yüzden peroksil radikal antioksidan reaksiyonunun ana hedefidir. (C) α-tokoferol (TH) yağ asit-peroksil radikale bir hidrojen bağışlayarak stabil formda bir hidroperoksit ve bir tokoferoksil radikalini (T) oluşmasını sağlar. α-tokoferol'den peroksil radikale gerçekleşen hidrojen transferi diğer yağ asitlerinden hidrojenin ayrılmasından yaklaşık olarak 4 kat daha hızlı gerçekleşir. Böylece zincir reaksiyonunun bu aşamasında antioksidanların daha tercih edilebilir olması açıklanabilmektedir. 'Sonlanma' zincirindeki son reaksiyonlar tokoferoksil radikalini bir yağ asit-peroksil radikali ile reaksiyonudur ve sonuç ortaya çıkan ürün non-radikaldir ve toksisite görülmez (Schneider, 2005).

Tokokromanoller lipofilik fenolik antioksidantların en etkili grubudur. Araştırmacılar serbest radikallerin lipid oksidasyonu ve DNA hasarına neden olmadan önce önemli hücresel bileşenlerini korumak için tokokromanoller tarafından nötralize edeceğini ileri sürmüşlerdir. Antioksidanlar serbest radikal saldırıları azaltarak lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını kırar ve lipid onarımını ve lipid yer değişimini ile hücre zarını korurlar. Bu

yolla kanser veya kalp rahatsızlıklarını önleyebilirler. Epidemiyolojik kanıtlar beslenme kaynaklı antioksidanların (Vitamin A, C ve E gibi) insan ve hayvan sağlığını korumada önemli görev üstlendiğini göstermişlerdir (Yoshida, Niki ve Noguchi, 2003; Sen, Khanna ve Roy, 2007).

Chin yaptığı deneyde rastgele, iki taraflı bilinmeyen, tüm tokotrienol ve tokoferol formlarının karışımının DNA (oksidasyon sürecinde genelde hedef organ olarak bilinir) üzerindeki etkilerini çalışmıştır. Sonuçlar vitamin E alımının DNA hasar seviyesini sağlıklı bireylerde düşürdüğünü göstermiştir. Bu gözlemler tokokromanol karışımı alımıyla DNA kırılmalarının oluşumu ve hasarında rol alan moleküler mekanizmalar arasındaki muhtemel ilişkiyi gösterebilir (Chin, 2008).

Canlı sistemlerde, lipid peroksidasyonu sıvı faz oksidasyonu olarak bilinen bir olaydır ve hidrokarbon oksidasyonu ile aynı temel reaksiyon adımlarını içerir (Burton, 1985). Lipid hidroperoksitin metal iyon katalize edilmiş dekompozisyonu gibi öncü moleküllerden ilk serbest radikaller üretilir (Burton ve Ingold, 1986).

Yağlı bitkiler E vitamini açısından zengindir ve buradaki E vitamininin asıl görevi bitkilerdeki yağları oksidatif hasardan korumaktır. E vitamininin bu özelliği insan vücudu için düşünüldüğünde, yağda çözünen bir vitamin olmasından sebep incebağırsak tarafından kolayca absorbe edilerek tüm dokulara kolayca taşınır. E vitamini hücrelerin çevresinde koruyucu bir tabaka oluşturur. Hücre zarında meydana gelebilecek hasar hücreye zararlı maddelerin girişinden hücre ölümüne kadar birden çok sonuç meydana getirebilir. E vitamini yağda çözünen bir vitamin olduğu için hücre zarında bulunan biyomoleküllerin arasına girerek koruyucu bir katman oluşturur. Sanayi atıkları, ozon tabakasının hasar görmesi sonucu artan Ultra viyole (UV) ışınları, hava kirliliği ve sigara dumanı hücre zarında meydana gelen oksidatif hasarların temel nedenlerinden bazılarıdır. Bu etkenler sonucunda oluşan serbest radikallere bağlı hasarlar ileri seviye sonuçlar ortaya çıkabilir. (Balci, 1995).

E vitaminin doğadaki görevi bulunduğu yağlı bitkilerin dış etkenlere karşı bozulmasını engellemektir. Aynı şekilde vücutta da hücre zarının yapısında bulunan lipitleri veya lipit içeren molekülleri koruyarak reaktif serbest radikallerden hücreyi koruma görevini

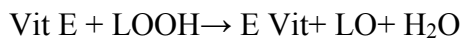
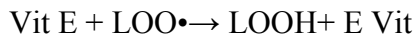
üstlenir. UV, radyasyon gibi etkilerle oluşan serbest lipit radikalleri oksijenle reaksiyona girmesi sonucu reaktif lipitperoksit oluşur. Oluşan reaktif lipitperoksit radikali zincirleme reaksiyonla lipit ve lipoproteinleri zarara uğratar. Reaktif lipitperoksitle reaksiyona girerek daha stabil ve lipitlerle reaksiyona girmeyen tokoferol radikalleri ve lipit hidroperoksiti meydana getirir. Oluşan tokoferol radikalleri yapısından dolayı reaktivitesi az olduğu için zincirleme reaksiyon durdurulmuş olur. Bu tokoferol radikali de ortamda bulunan C vitamini veya GSH-Px enzimi ile reaksiyona girerek rejenere olur. Burada oluşan C vitamini veya glutatyon peroksidaz radikali de NADPH sistemi ile rejenere olur (Balci, 1995).

Fazla üretilen reaktif oksijen türleri apoptoza sebep olan faktörlerdendir. E vitamini, reaktif oksijen türlerini baskılayarak bu işlemi geciktirebilir (Baldi, 2005).

E vitamini yetersizliği sonucunda artan lipit peroksidasyonu vitamin E'nin esansiyel kofaktör fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (Zingg, 2007).

Vitamin E demir birikiminden dolayı meydana gelen doku patolojisini azaltmaktadır. E vitamini büyüme, üreme, diğer ve doku bütünlüğünün korunması gibi durumlarda antioksidatif etki gösterir (Infante, 1999; Baldi, 2005).

E vitamini membran fosfolipitlerinden veya lipoproteinlerde bulunan çoklu doymamış yağ asitleri tarafından üretilen peroksil radikalleri (LOO) ile reaksiyona girerek lipit hiperoksit radikallerine (LOOH) indirgerler (Chew, 1996).



Bu biyokimyasal reaksiyon sonucunda zararlı lipit peroksit radikalleri azalır ve böylece dokular serbest radikal saldırısına karşı korunmuş olur. Steroid üreten dokularda yoğun olarak bulunan vitamin E lipit peroksidasyonunu önleyerek, sitokrom p-450'nin steroidojenik aktivitelerini korumaktadırlar (Infante, 1999).

Vitamin E, kalp kası hücrelerinin metabolizmasının ve fonksiyonunun çeşitli durumlarını düzenleyen veya onaran, kalp kasında membran unsurlarının önemli bir lipofilik, zincir kırıcı olarak görev yapar (Janero, 1991). Endojen savunmayı artırma mekanizmalarının tümünü kullanabildiği, bu nedenle çok hızlı ve geniş bir antioksidan etki kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir (Dündar ve Aslan, 1999).

Vitamin E, kalp-damar hastalıklarının önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Carrasquedo, Glanc, Fraga, 1999).

C vitamini kolayca dehidroaskorbik aside oksitlenebilir ve ayrıca E vitamini anti-oksidan savunma sistemini içeren bir redoks sistemi oluşturabilir (Whitehead ve Keller, 2003).

C vitamini, E vitamininin antioksidan özelliğini artırıcı özellik gösterebilir (Niki, Noguchi, Tsuchihashi ve Gotoh, 1995).

C ve E vitaminleri sinerjistik etkiye sahiptir. Bu durum antioksidan etkilerini yansıtmada bu iki vitaminin birlikte kullanılmasını daha verimli hale getirmektedir. Aktif E vitamini, serbest radikal temizlenmesinden sonra C vitamini ile birlikte hareket ederek rafine edilebilir (Chappell ve diğerleri, 2002).

E vitamini lipofilik antioksidandır ve yüksek oranda hücre membranlarında bulunur. Bundan dolayı membran stabilitesinin sürdürülmesine yardımcı olur. C vitamini hidrofildir ve ekstraselüler sıvılarda sulu ortamda radikalleri yakalayan ve biyomembranları peroksidatif hasardan koruyan serbest radikal temizleyicisidir. Antioksidan özellikleri yanı sıra C vitamini membranda tokoferil radikallerinden tokoferol rejenerasyonunu da gerçekleştirir. Bundan dolayı vitamin C ve E interaktif etkileri de bulunmaktadır (Sulak ve diğerleri, 2005).

Uzun ve diğerlerinin uyguladıkları deneyde vitamin C ve E'nin pestisitlerden kaynaklı toksisiteye karşı koruyucu etkisinin varlığı ortaya konmuştur (Uzun, Kalender, Durak, Demir, Kalender, 2009; Uzunhisarcıklı ve diğerleri, 2007; Yavuz ve diğerleri, 2004).

Kalp büyük çoğunluğu kas dokusundan (kalp kası) yapılı, ritmik olarak kasılıp gevşeyen kese şeklinde ve dört odacık içeren bir organdır. Üstteki iki odacık atrium, alttaki diğer ikisi ventriküllerdir. Sağ atrium vücuttan gelen venöz kanı toplar. Bu kan, sağ atriumdan,

sağ ventriküle geçer ve sağ ventrikül venöz kanı temizlenmek üzere akciğerlere sevk eder. Sol atrium, akciğerlerden gelen atriyal kanı toplar. Kan, buradan sol ventriküle geçmesini takiben, sol ventrikülden bütün vücuda yayılır (Murathanoğlu, 1996).

Kalp, atriyal natiüretik faktör denen bir hormonun üretiminden sorumludur. İçte endokardiyum, ortada miyokardiyum, dışta perikardiyum olmak üzere 3 tabakalı bir duvar yapısı vardır. Kalbin merkezinde bulunan ve çok doğru olmasa da fibröz iskelet olarak adlandırılan fibröz bölge, kapakçıkların temelini oluşturur (Junqueira ve Carneiro, 2006:226-230).

Endokardiyum, damarlardaki intima ile aynı yapıdadır. Endokard ile miyokard arasında subendokardiyal tabaka olarak adlandırılan bir bağ dokusu vardır ve burada sinir, damar ve kalbin uyarı iletim sistemi hücrelerini (Purkinje hücreleri) içerir. (Junqueira ve Carneiro, 2006:226-230).

Miyokard kalpteki tabakaların en kalın olanıdır. Kalp boşluklarını, karmaşık bir spiral biçiminde saran kalp kası hücrelerinden oluşan bir tabakadır. Kalbin dış yüzeyini, ince bir bağ dokusu tabakası ile desteklenen tek katlı epitel(mezotel) örter ve bu yapı epikardındaki oluşturur. Gevşek bağ dokusundan oluşan epikard altı tabakada venler, sinirler ve sinir ganglionları bulunur. Kalbi çevreleyen yağ dokusu bu tabakada birikir. Epikard kalbi saran seröz bir zar olan perikard viseral tabakasına karşılık gelir. Viseral tabaka (epikardiyum) ile pariyetal tabaka arasında kalbin hareketlerini kolaylaştıran, az miktarda sıvı bulunur (Junqueira ve Carneiro, 2006:226-230).

Kalp kası liflerinin uçları birleşerek yoğun bir demet halinde birleşir. Buna interkalar disk adı verilir. Kalpteki kas hücreleri ritmik kasılmayı sağlayan hücreler, impuls üreten ve ileten hücreler olmak üzere iki çeşittir (Murathanoğlu, 1996).

Kalbin fibröz iskeletinin başlıca bileşenleri septum membranaseum, trigona fibroza ve anuli fibrozi'dir. Bu yapılar değişik yönlere doğru giden kalın kolajen liflere eşlik eden yoğun bağ dokusundan oluşmaktadır. Belli yerlerde fibröz kıkırdak nodülleri bulunur (Junqueira ve Carneiro, 2006:226-230).

Kalbin uyarı sistemi, atriyumda yer alan sinoatriyal düğüm ve atriyoventriküler düğüm ile atriyoventriküler demetten oluşur. Atriyoventriküler demet, aynı adı taşıyan düğümden çıkarak her iki ventriküle dallar uzatır. Uyarı üreten sistemin hücreleri aralık bağlantıları aracılığıyla işlevsel olarak bütünlük sergiler. Sinoatriyal düğüm, atriyal kas hücrelerinden daha küçük ve içlerinde daha az sayıda miyofibril bulunan, iğ şeklinde değişmiş olan kalp kası hücrelerinin oluşturduğu bir kitleden ibarettir. Atriyoventriküler düğümdeki hücreler sinoatriyal düğüm hücrelerine benzer, ancak sitoplazma uzantıları ağ oluşturacak biçimde farklı yönlere doğru dallanır (Junqueira ve Carneiro, 2006:226-230).

Atriyoventriküler demetteki hücreler, atriyoventriküler düğümdeki hücrelere benzer. Ancak, distalde (ötede) bu hücreler olağan kalp kası hücrelerine göre daha büyük hale gelir ve tipik bir görünüm kazanır. Purkinje hücreleri olarak adlandırılan bu hücrelerin bir ya da iki çekirdeği bulunur ve sitoplazmalarında çok sayıda mitokondri ve bol glikojen bulunur. Miyofibriller sitoplazmanın çevresinde, çok az sayıda bulunur. Endokard altındaki tabakada yol alan bu hücreler, daha sonra ventriküle sokularak miyokard içine uzanır. Bu düzen, uyarının ventrikül kaslarının en iç katmanlarına aktarılması açısından önemlidir (Junqueira ve Carneiro, 2006:226-230).

Miyokardın kas lifleri arasında duyu ve ağrı ile ilişkili çok sayıda aferent sinir ucu bulunur. Koroner arterlerin kısmi olarak tıkanması miyokarda gelen oksijen miktarını azaltır ve ağrıya neden olur (angina pectoris). Yine aynı duysal sinir uyarımı, düşük oksijen düzeyleri yüzünden çok sayıda kalp kası lifinin ölmesi nedeniyle çok ağrılı olan kalp krizi sırasında da ortaya çıkar (Junqueira ve Carneiro, 2006:226-230).

Kalp kası hücrelerinde bol miktarda mitokondri bulunmaktadır. Mitokondri sitoplazma hacminin %40'ından fazlasını doldurur. Bu durum, kalp kasının sürekli biçimde oksidatif metabolizmaya duyduğu gereksinimi yansıtmaktadır (Junqueira ve Carneiro, 2006:226-230).

Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu oksidatif stresin oluşumuna neden olmaktadır bu da hipoksi, iskemi-reperfüzyon ve nörodejeneratif hastalıkların oluşumuna yol açar (Akpınar ve diğerleri, 2005).

Kardiyotoksisitenin patogenezinden ağırlıklı olarak serbest radikallerdeki ve lipid peroksidasyon ürünlerindeki artış, antioksidan enzimlerdeki azalma sorumlu tutulmaktadır (Narin ve diğeri, 2005).

Bu tezin amacı günümüzde sıklıkla maruz kaldığımız Bendiocarb'ın ratların kalp dokusundaki etkisi üzerine antioksidan özelliğe sahip olan vitamin C ve vitamin E'nin potansiyel koruyucu rolünün araştırılmasıdır. Bu amaçla bu çalışmada Bendiocarb'ın ratların çeşitli dokularında oluşturduğu patolojik etki ışık mikroskobu ile incelendi. Ayrıca antioksidan enzim aktivitelerinde, SOD, CAT, GST GPx ve lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA seviyesinde Bendiocarb'ın sebep olabileceği olası değişiklikler ve bu değişiklikler üzerine vitamin C ve vitamin E'nin rolü araştırıldı.



2. MATERYAL 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

Bendiocarb (%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 uygulama 4 hafta (28 gün) sürdü.

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. Kalp 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 (v.a) dozunda su uygulandı.

2.3.2. Grup: Vitamin C uygulanan grup

Her bir rata günlük 100mg/kg v.a (vücut ağırlığı) 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 kalp 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)'nin tanımladığı metoda göre belirlendi.

2.4.1. Malondihaldehit miktarının belirlenmesi

Ratlardan alınan kalp 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 kalp dokuları kullanıldı.

Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi

Kalp 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 meydana çıkarmak amacıyla %1'lik Triton X-100 eklendi. Peşinden hidrojen peroksit eklenerek enzimatik reaksiyon başlatıldı. Quartz küvetlerde 240 nm'de 3 dakika boyunca H₂O₂'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 oluşan absorbansın ölçülmesi temeline 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 absorpsiyonlar 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

Kalp dokuları %10 nötral formalin fiksatifinde 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 kalp dokusu örneklerinden 10 preparat incelemeye alındı. Fotoğraf makinesi ilaveli mikroskopta (Olympus E-330, Tokyo, Japan) incelenen preparatların fotoğrafları çekildi. Her preparat infiltrasyon, disorganizasyon, nekroz, vakuolleşme, fibrillerde erime ve dalgalanmaları yönünden incelendi.

2.6. İstatistiksel Analizler

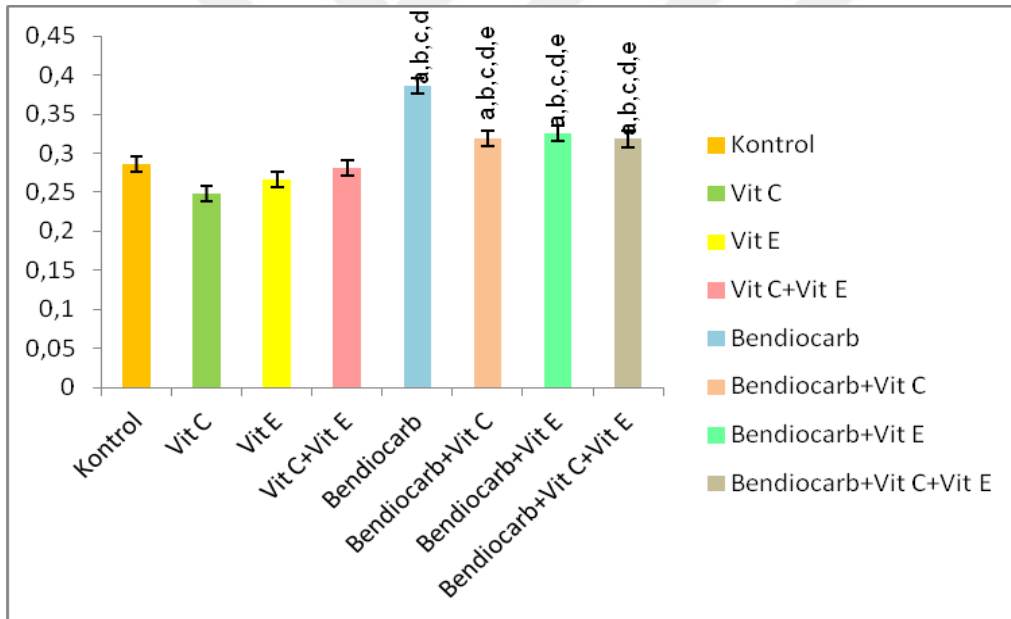
Tezde kullanılan istatistiksel veriler Windows SPSS 23 bilgisayar programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak değerlendirilmiştir. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir



3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi

Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların kalp 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).

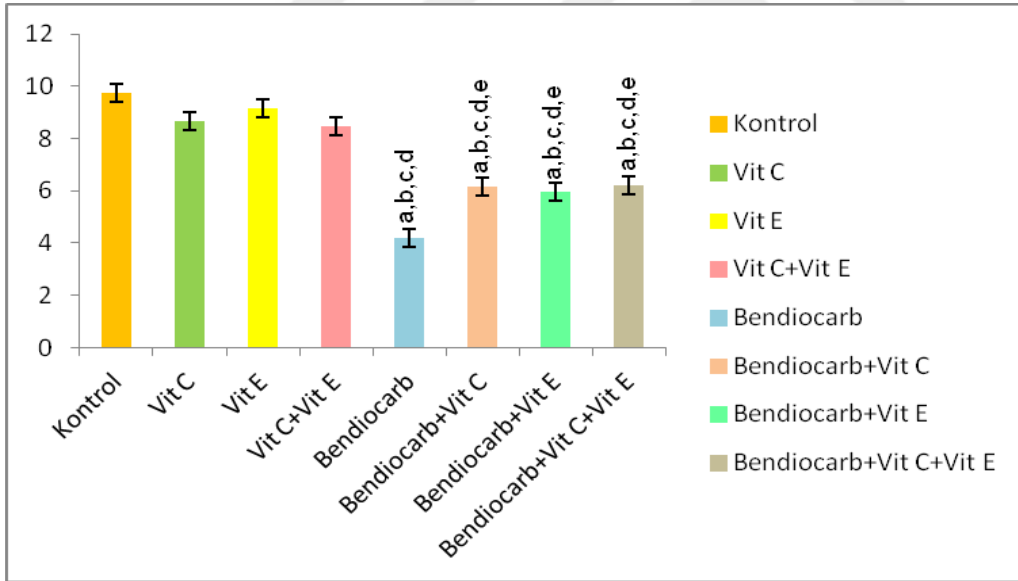


Şekil 3.1. Kontrol grubu ve muameleli grupların MDA aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^bVitamin C muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması. ^cVitamin E muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması. ^dVitamin C+Vitamin E muameleli grup ile 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 Değerlendirilmesi

3.2.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi

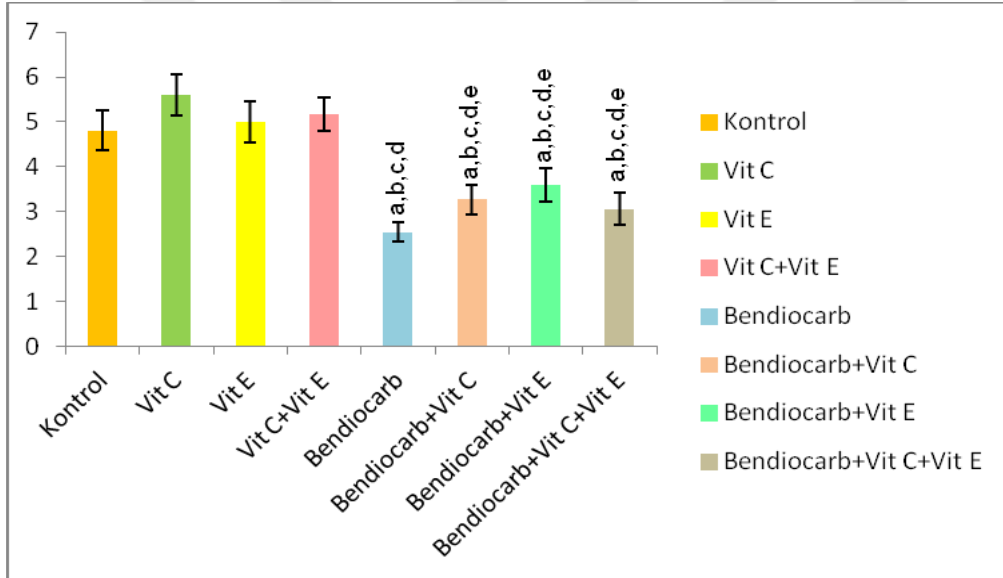
Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların kalp dokularında SOD enzim aktiviteleri ölçüldü. Kalp dokularında SOD enzim aktiviteleri bakımından kontrol, Vitamin C, Vitamin E ve Vitamin C+Vitamin E uygulanan gruplarda istatistiksel açıdan önemli bir fark gözlenmedi. Bendiocarb uygulanan grupta, kontrol 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

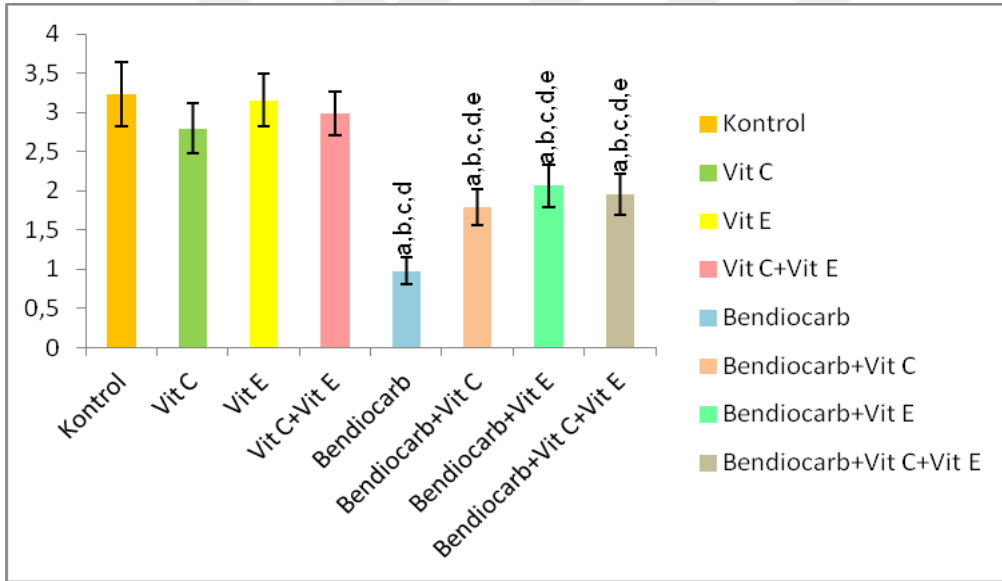
Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların kalp dokularında CAT enzim aktiviteyi ölçüldü. Kontrol, Vitamin C, Vitamin E, ve Vitamin C+Vitamin E uygulanan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi. Bendiocarb muameleli grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında Bendiocarb 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. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi

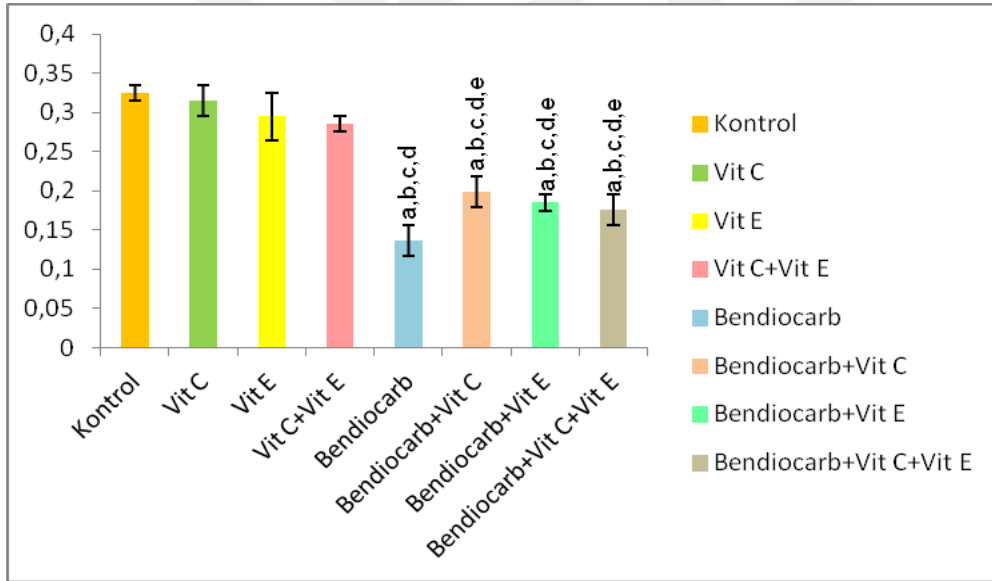
Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların kalp dokularında GPx enzim aktiviteyi ölçüldü. Kontrol, Vitamin C, Vitamin E ve Vitamin C+ Vitamin E grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Bendiocarb uygulanan gruba, kontrol grubu karşılaştırıldığında GPx enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlandı. Kontrol grubu ile Bendiocarb+Vitamin C, Bendiocarb+Vitamin E ve Bendiocarb+Vitamin C+Vitamin E uygulanan gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma gözlandı. 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 gözlandı (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Kontrol grubu ve muameleli grupların GPx aktiviteyi. ^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)

3.2.4. Glutasyon-S-transferaz enzim aktivitesi

Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların kalp dokularında GST enzim aktiviteyi 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 gözlendi. Kontrol grubu ile Bendiocarb+VitaminC, Bendiocarb+VitaminE ve Bendiocarb+VitaminC+VitaminE uygulanan gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre bir azalma gözlendi. 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 gözlendi (Şekil 3.5).



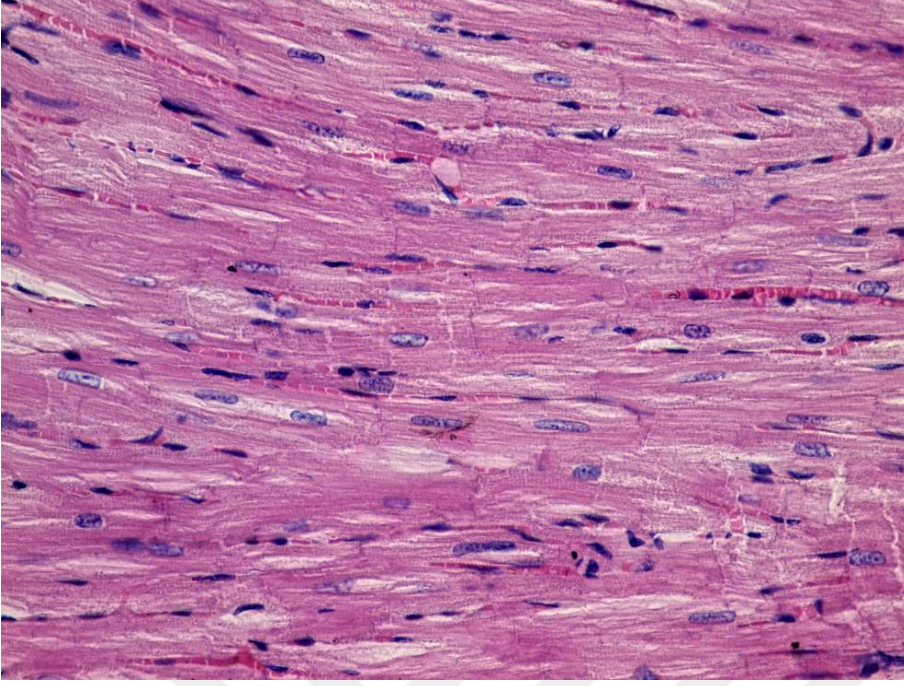
Şekil 3.5. Kontrol grubu ve muameleli grupların GST aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^bVitamin C muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması. ^cVitamin E muameleli grup ile diğer grupların karşılaştırılması. ^dVitaminC + Vitamin E muameleli grup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

3.3. Histopatolojik Değerlendirme

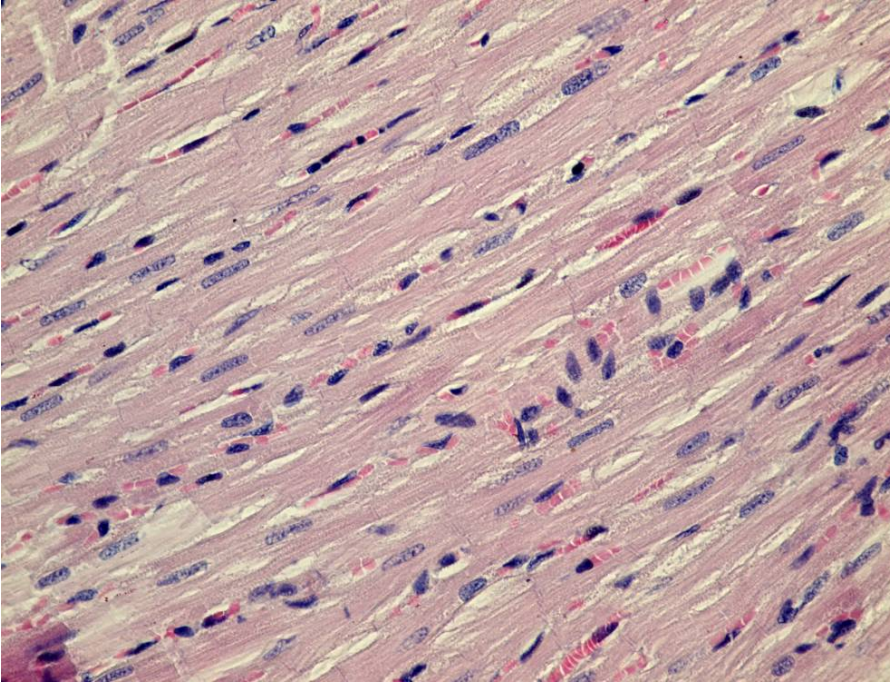
Deneyin sonunda kontrol grubu ratlardan alınan kalplerine ait histolojik preparatlar ışık mikroskobunda incelendiğinde kalp hücreleri olan miyositler ve bağ doku normal yapıda görülmektedir (Resim 3.1). Vitamin C muameleli grup (Resim 3.2), vitamin E muameleli grup (Resim 3.3) ve vitamin C+E muameleli grupta (Resim 3.4) bulunan ratların kalp dokularında da kontrol grubu ile benzer şekilde normal histolojik yapı görülmektedir.

4 hafta boyunca Bendiocarb ile muamele edilen ratların kalplerinde dejenerasyon ve vakuolizasyon, hücre infiltrasyonu, fibrillerde disorganizasyon ve dejenerasyon ve çok sayıda nekrotik alan (Resim 3.5-3.8) meydana geldiği tespit edildi.

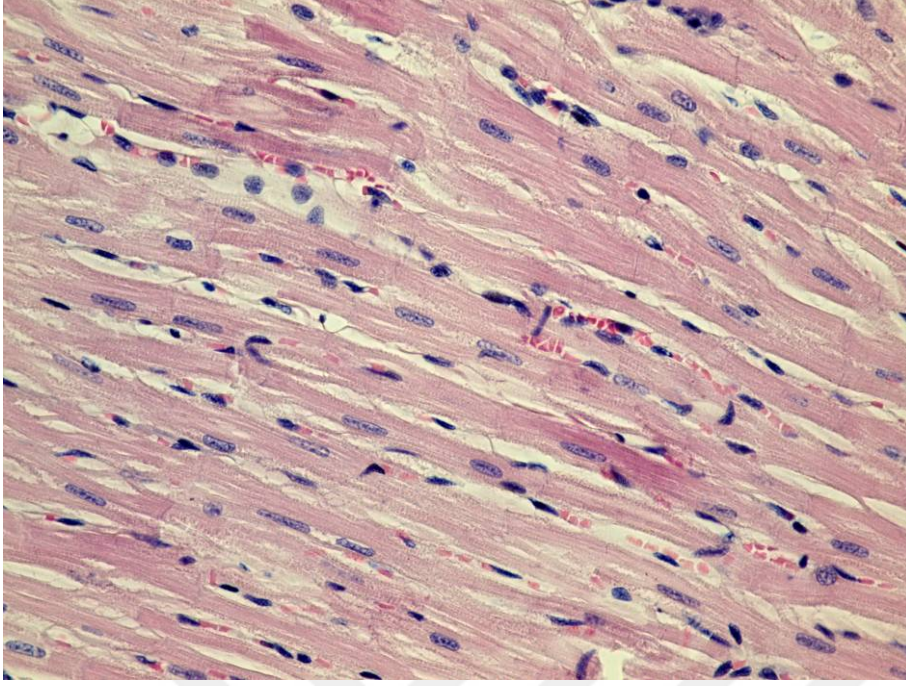
Deneyin 4. haftasının sonunda, ratların kalpleri histopatolojik açıdan değerlendirildiğinde, Bendiocarb+Vitamin C, Bendiocarb+Vitamin E ve Bendiocarb+Vitamin C+Vitamin E ile muamele edilen gruplardaki kalp dokularında, Bendiocarb grubuna göre daha az dejenerasyon (3.9-3.21) tespit edilmiştir.



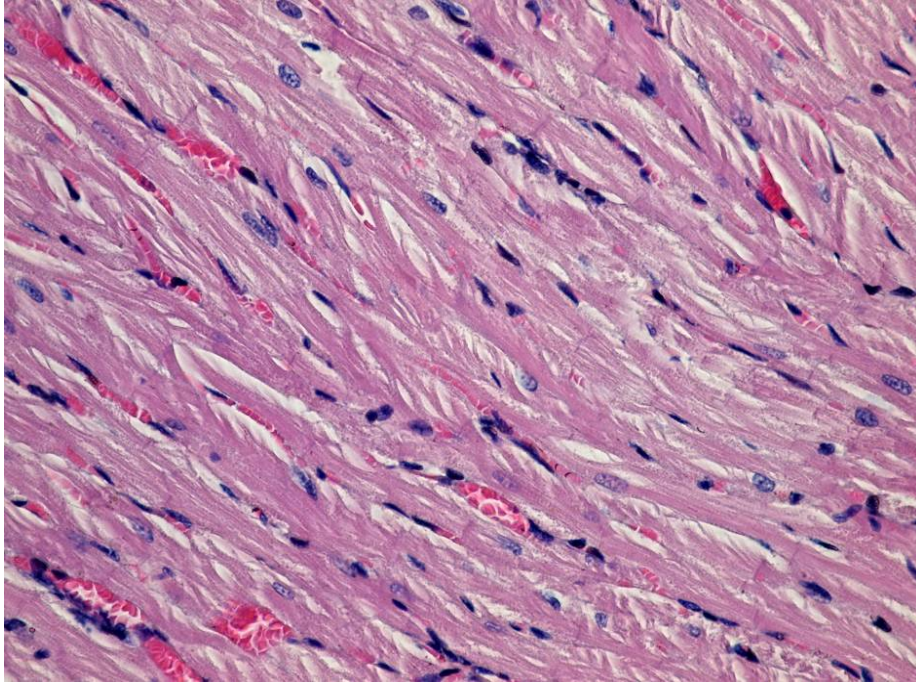
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların kalp dokusunun histolojik yapısı, H&E, X400



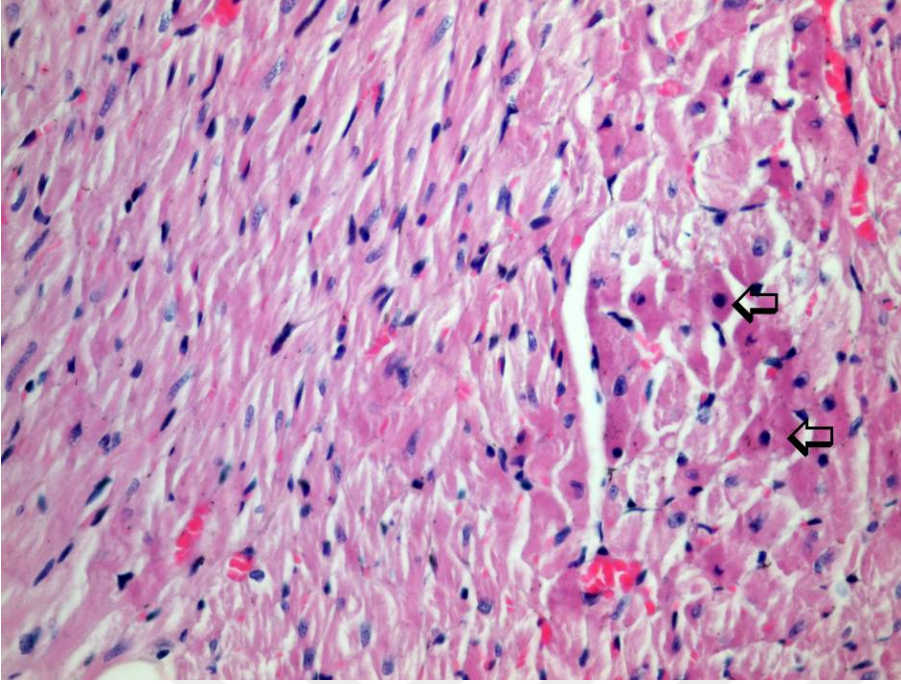
Resim 3.2. Vitamin C grubu ratların kalp dokusunun histolojik yapısı, H&E, X400



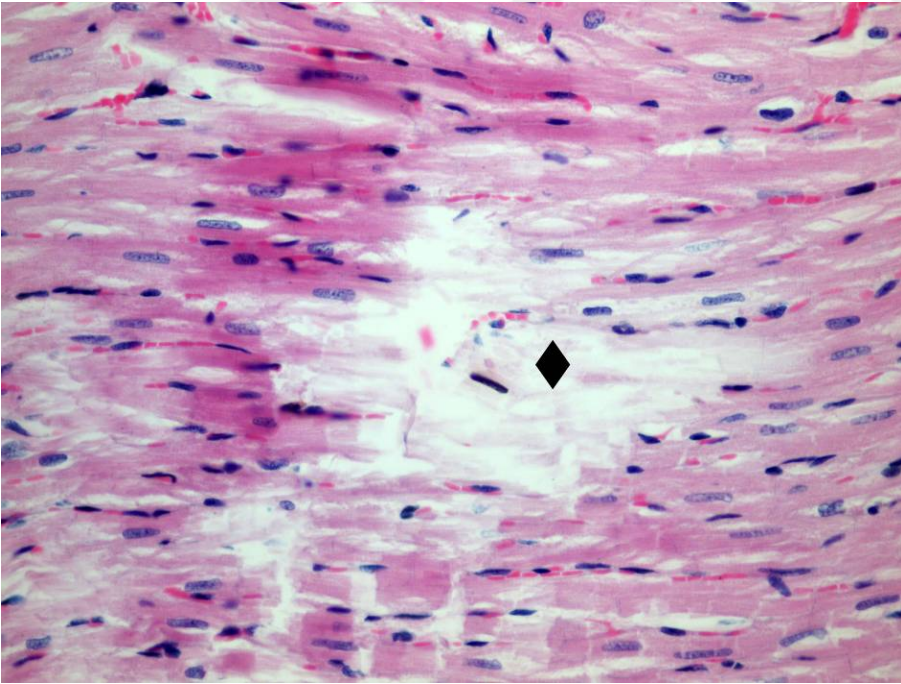
Resim 3.3. Vitamin E grubu ratların kalp dokusunun histolojik yapısı, H&E, X400



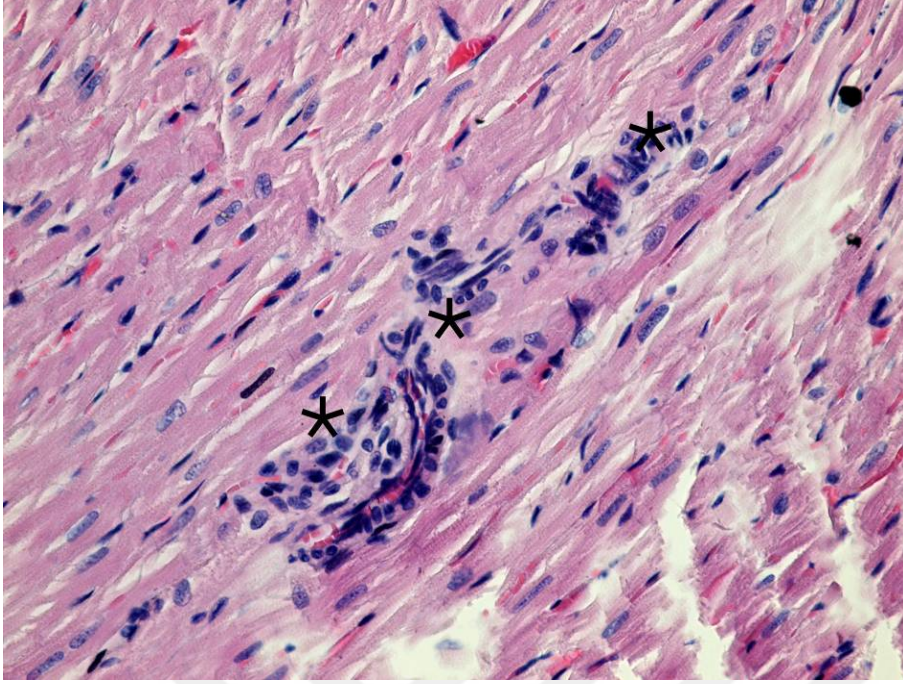
Resim 3.4. Vitamin C+E grubu ratların kalp dokusunun histolojik yapısı, H&E, X400



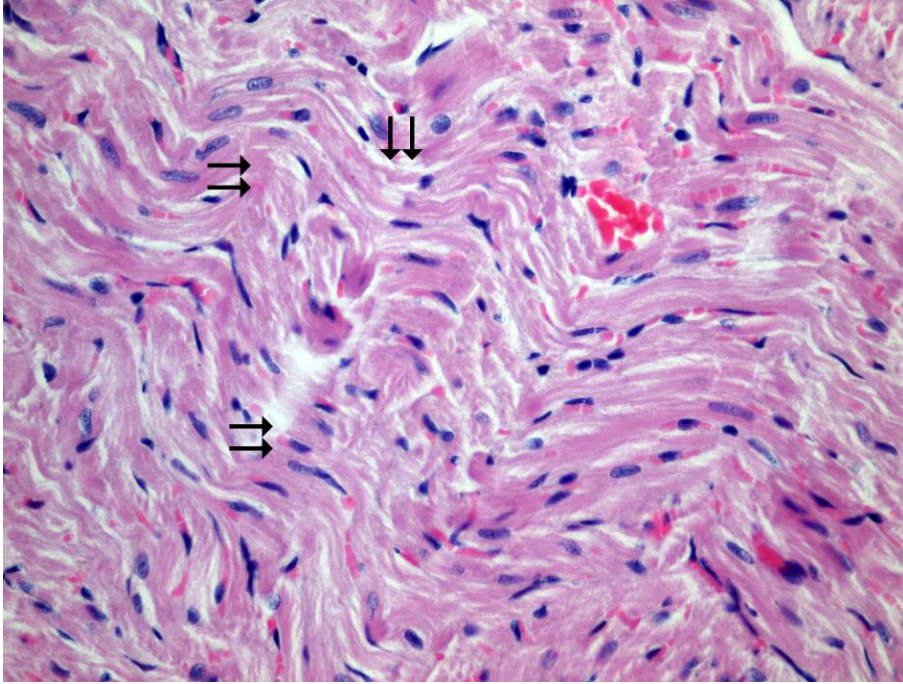
Resim 3.5. Bendiocarb grubu ratların kalp dokusundaki bazı bölgelerde nekrotik alanlar (⇨) H&E, X400



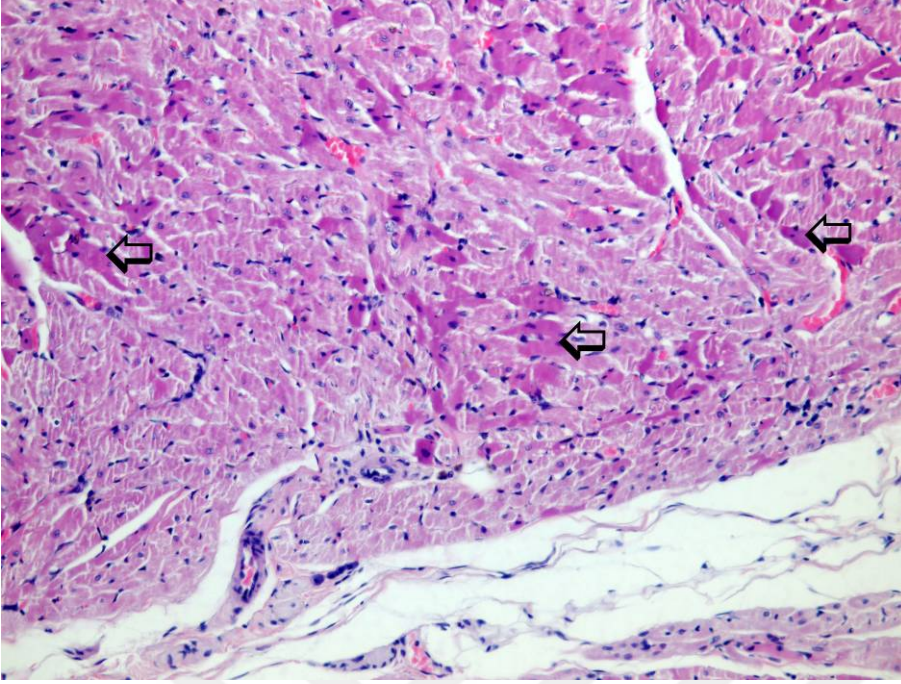
Resim 3.6. Bendiocarb grubu ratların kalp dokusunda fibrillerde erime (◆), H&E, X400



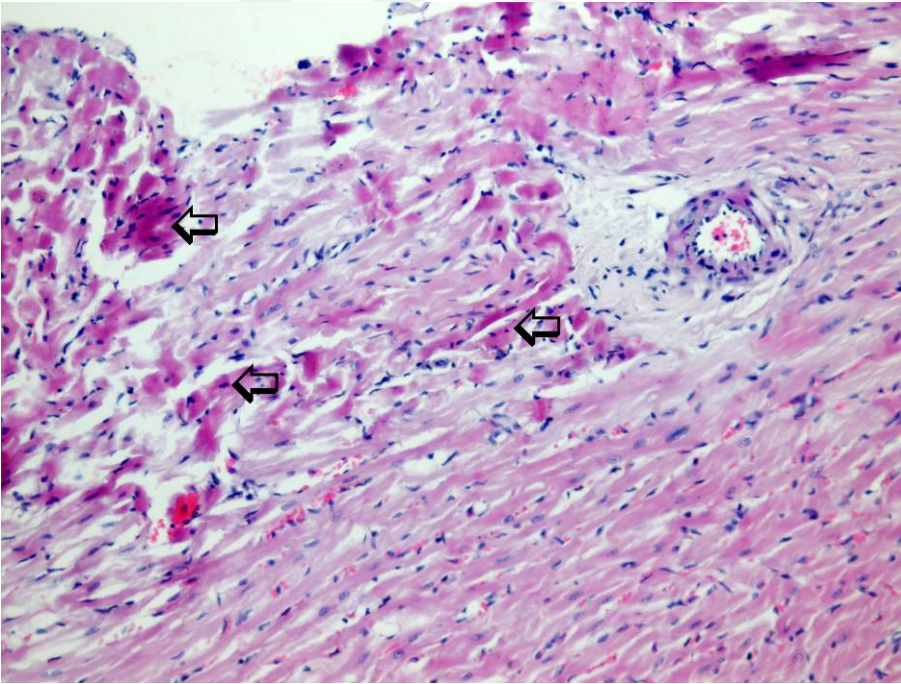
Resim 3.7. Bendiocarb grubu ratların kalp dokusunda hücre infiltrasyonu (*), H&E, X400



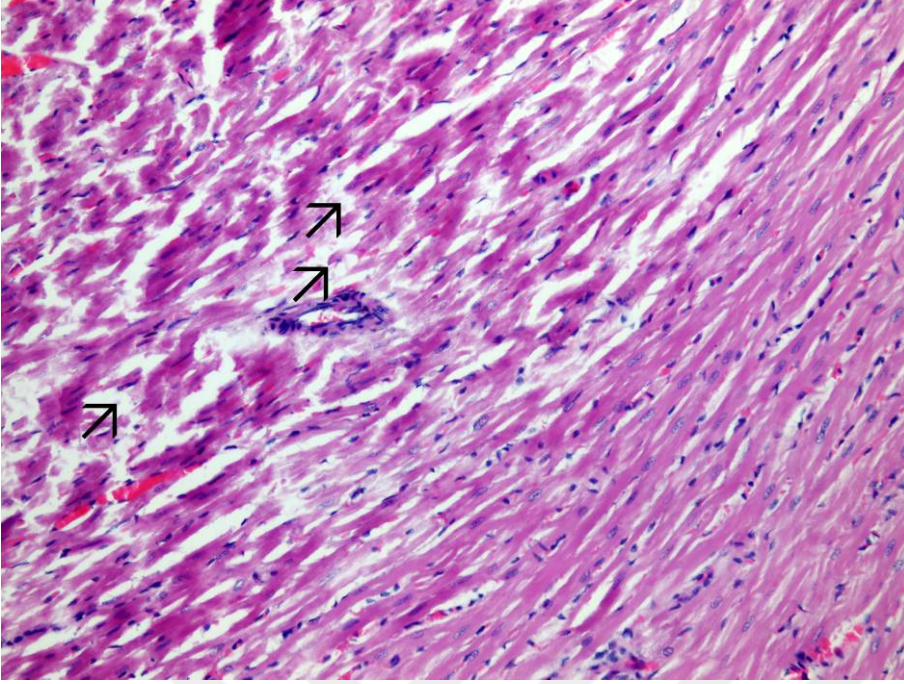
Resim 3.8. Bendiocarb grubu ratların kalp dokusunda disorganizasyon ve fibrillerde dalgalanmalar (⇔), H&E, X400



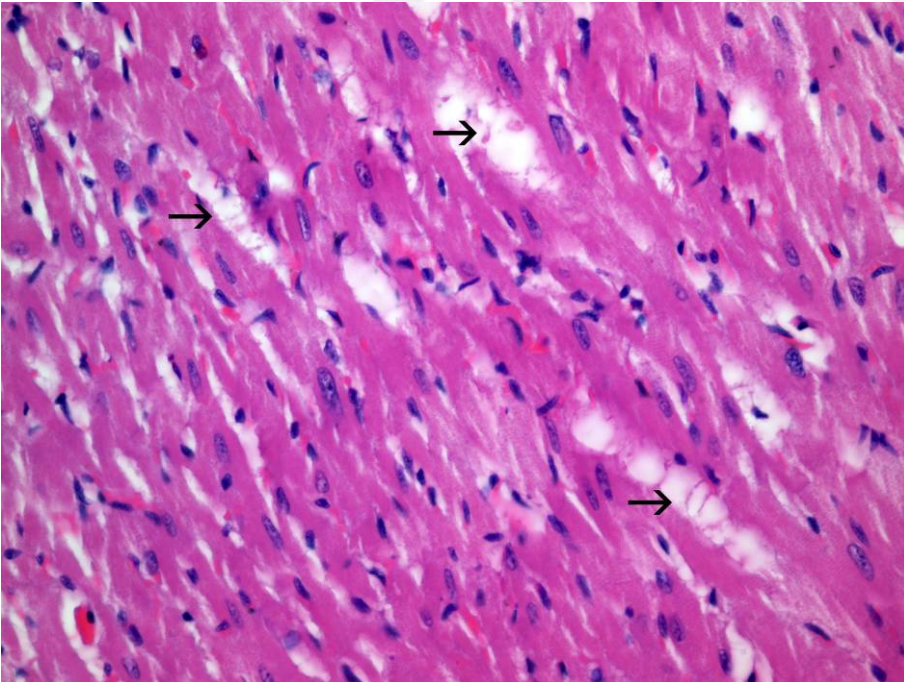
Resim 3.9. Bendiocarb + Vitamin C grubu ratların kalp dokusunda nekrotik hücreler (↔), H&E, X200



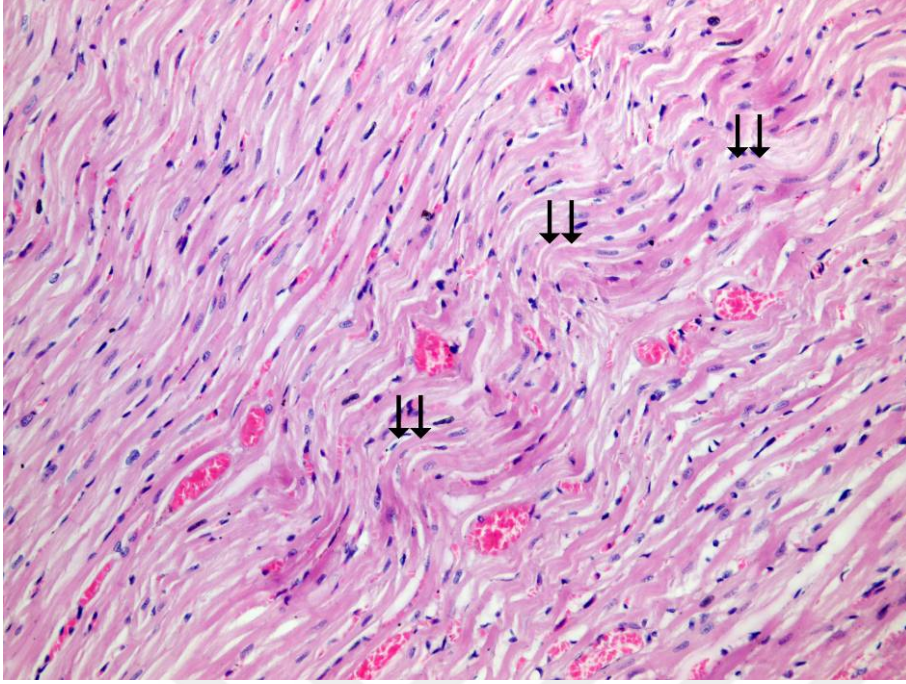
Resim 3.10. Bendiocarb + Vitamin C grubu ratların kalp dokusunda nekroz (↔), H&E, X200



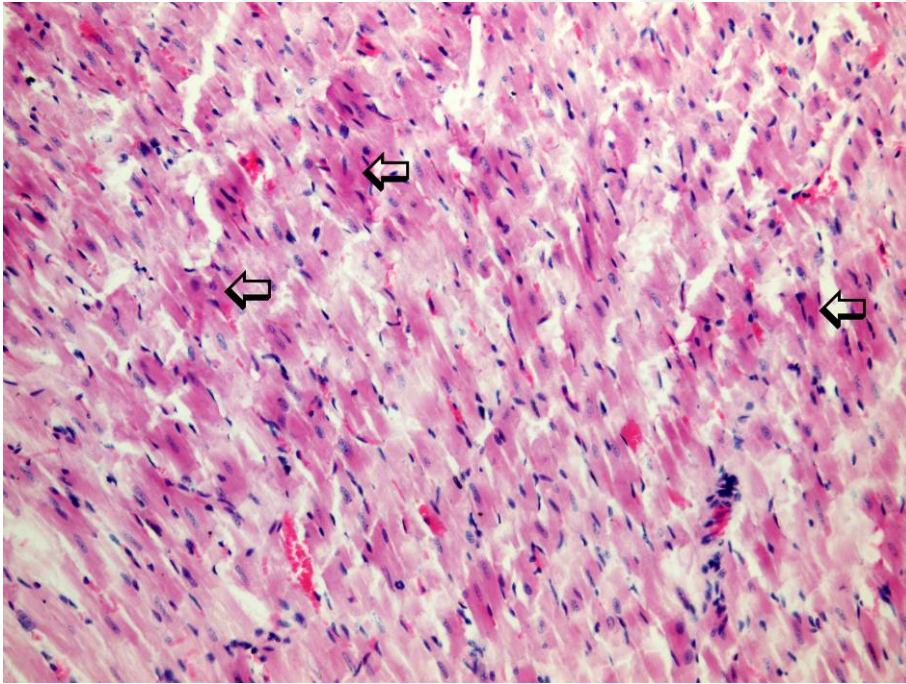
Resim 3.11. Bendiocarb + Vitamin C grubu ratların kalp dokusundaki fibril bağlantılarında zayıflamalar (↗), H&E, X200



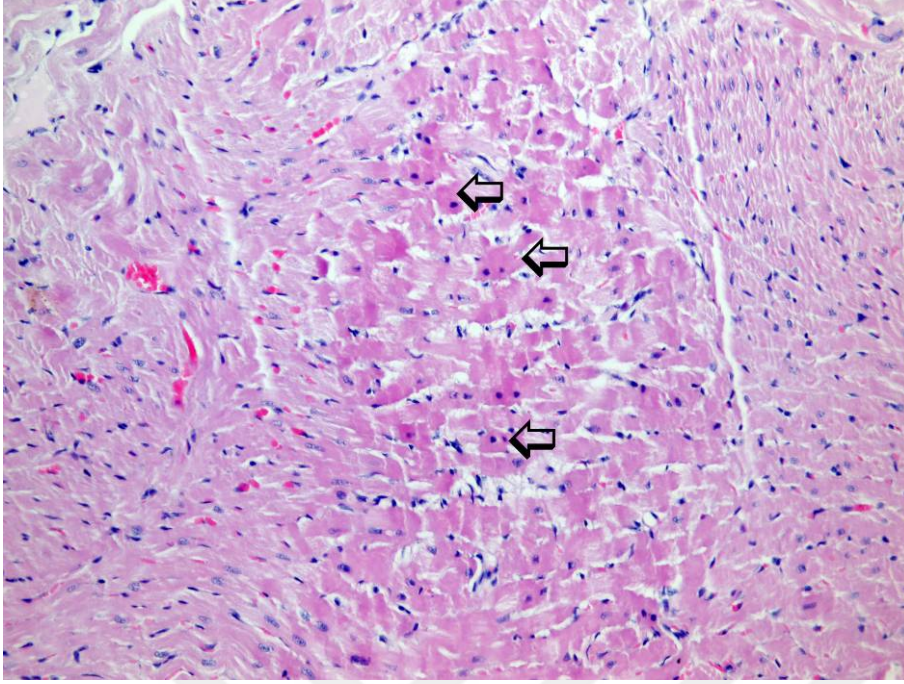
Resim 3.12. Bendiocarb + Vitamin C grubu ratların kalp dokusunda vakuolleşme (→),H&E, X400



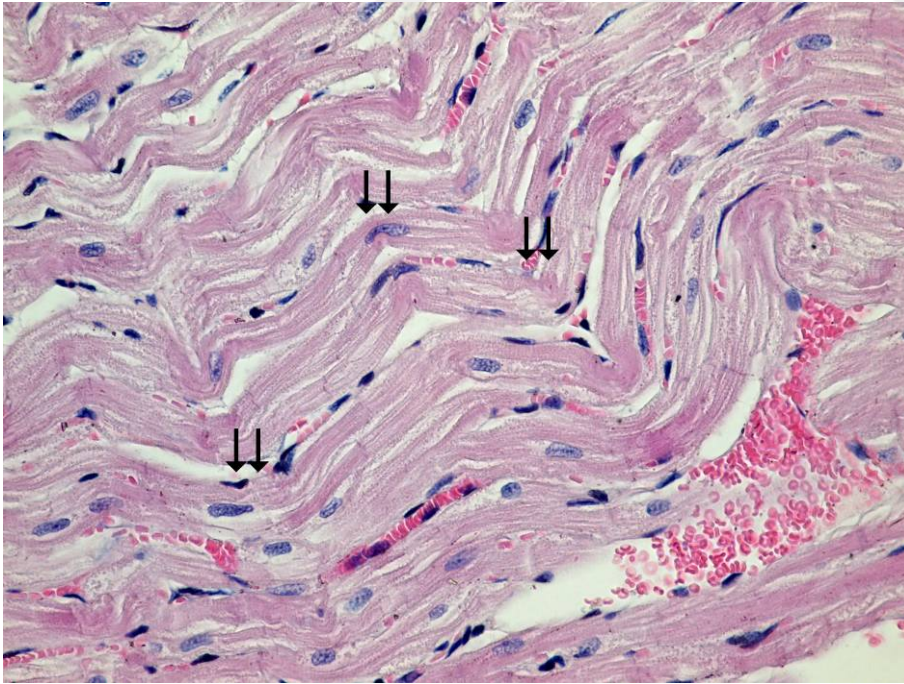
Resim 3.13. Bendiocarb + Vitamin C grubu ratların kalp dokusunda disorganizasyon (⇓), H&E, X200



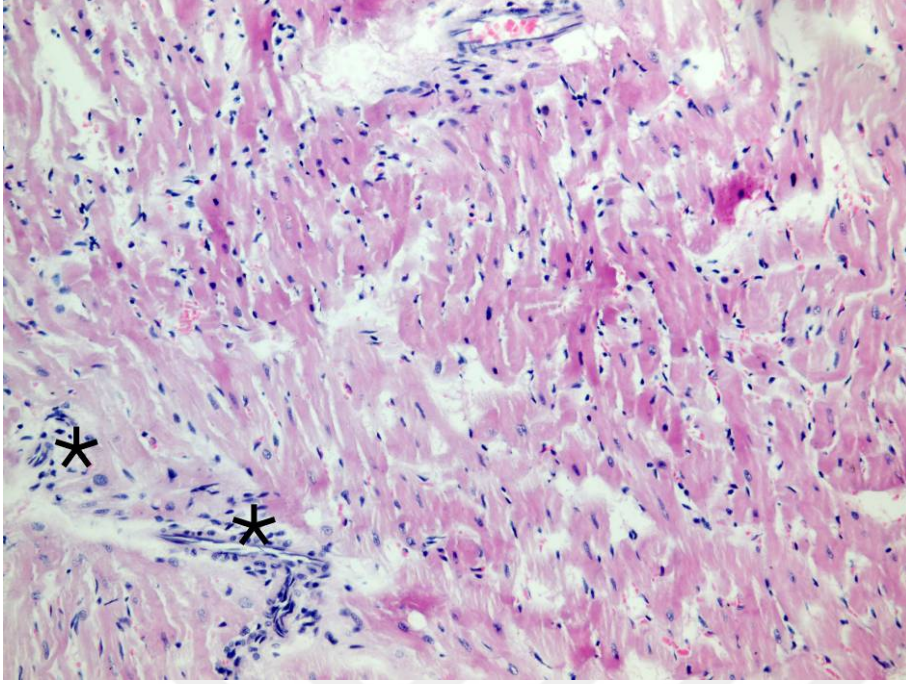
Resim 3.14. Bendiocarb + Vitamin E grubu ratların kalp dokusundaki nekrotik hücreler (⇨), H&E, X200



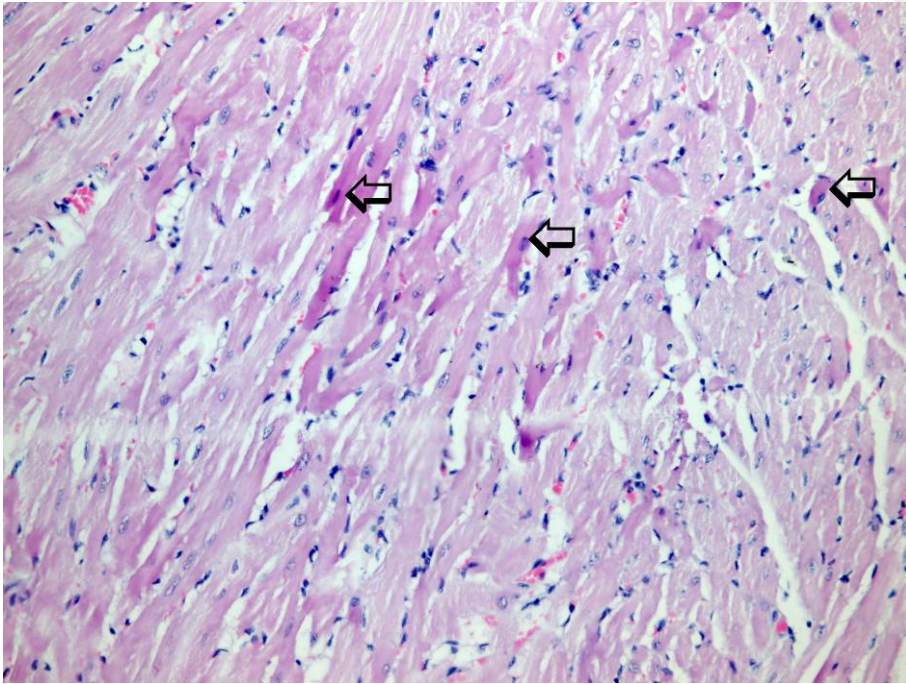
Resim 3.15. Bendiocarb + Vitamin E grubu ratların kalp dokusundaki nekrotik hücreler (⇐), H&E, X200



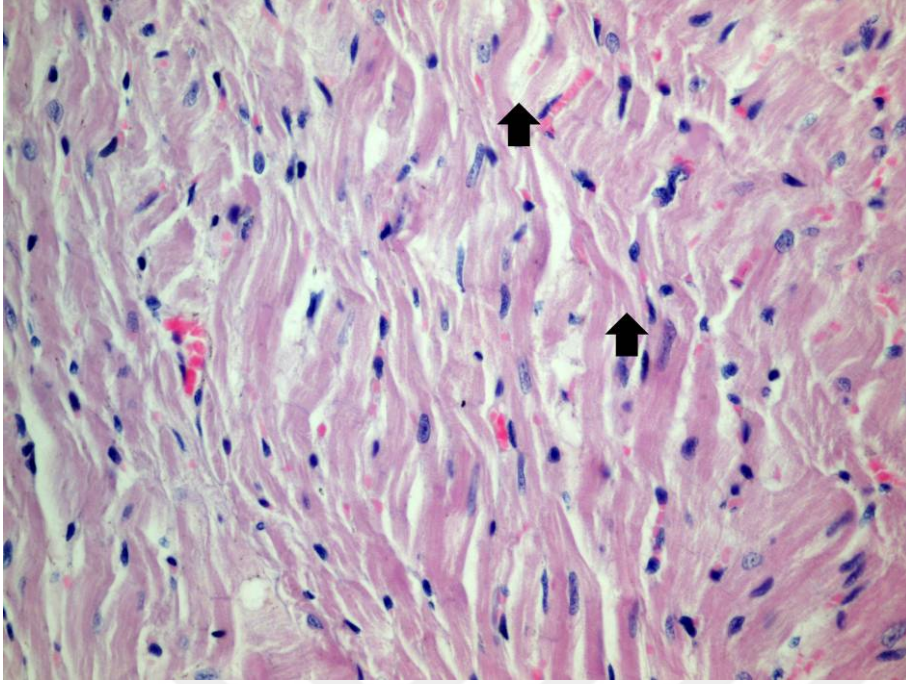
Resim 3.16. Bendiocarb + Vitamin E grubu ratların kalp dokusundaki disorganizasyon (⇓), H&E, X400



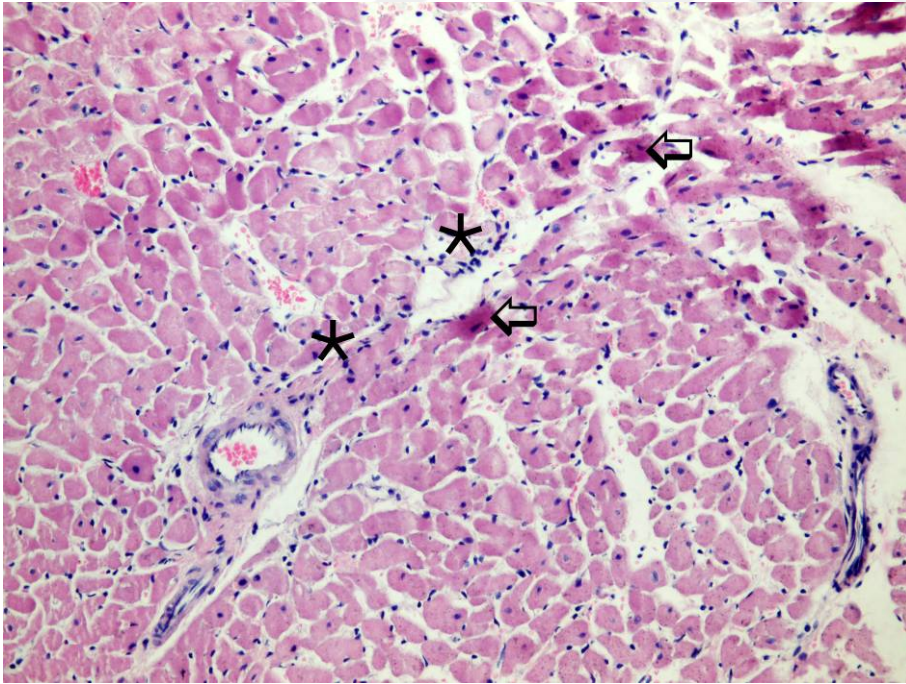
Resim 3.17. Bendiocarb + Vitamin E grubu ratların kalp dokusunda bazı bölgelerde infiltrasyon (*), H&E, X200



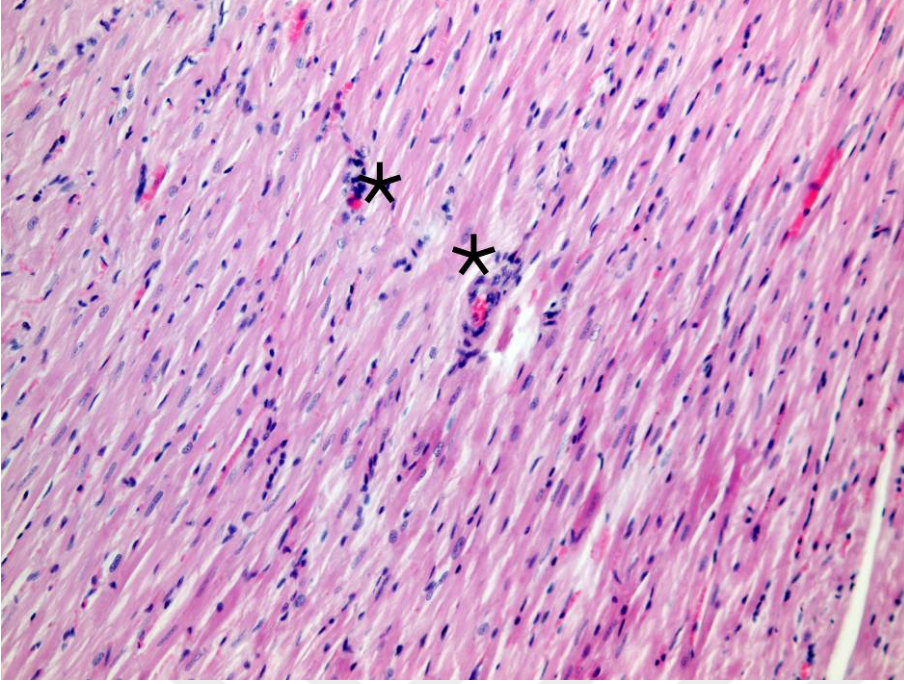
Resim 3.18. Bendiocarb + Vitamin C+ Vitamin E grubu ratların kalp dokusundaki nekrotik hücreler (⇐), H&E, X200



Resim 3.19. Bendiocarb + Vitamin C+ Vitamin E grubu ratların kalp dokusundaki kas fibrillerinde ılımlı disorganizasyon (↑), H&E, X400



Resim 3.20. Bendiocarb + Vitamin C+ Vitamin E grubu ratların kalp dokusundaki nekrotik alan (⇐) ve yer yer infiltrasyon (*), H&E, X200



Resim 3.21. Bendiocarb + Vitamin C+ Vitamin E grubu ratların kalp dokusunda infiltrasyon (*), H&E, X200

Çizelge 3.1. Kalp dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

Patoloji Gruplar	İnfiltrasyon	Vakuolar dejenerasyon	Fibrillerde disorganizasyon	Nekroz	Fibrillerde dalgalanma
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, tüm dünyada tarımsal zararlıları yok etmek için kullanılmaktadır.

İnsektisidler, yüksek dozda alındıklarında MSS, kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerine toksik etkiler meydana getirebilir (Jeyaratnam,1990).

Karbamatların ana mekanizması asetilkolinesteraz aktivitesinin inhibisyonudur. Bu daha sonra aşırı kolinerjik stimülasyon belirtileri ile sonuçlanır (Peter, 2003).

İnsektisitlerin ratlarda kardiyotoksik etkilere neden olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (Kalender ve diğerleri., 2004; Akpınar ve diğerleri, 2005; Jalili ve diğerleri, 2007).

Bendiocarb, bir pestisit kategorisinde olduğu gibi karbamatların ismini almaktadır. Hayvanlara böcek öldürücü olarak aktif olan karbamatların toksisitesi, asetilkolin birikimini mümkün kılan asetilkolinesterazı inhibe etme özelliklerine dayanır.

Bendiocarb içeren pestisitler, oksidatif dengesizlikle hücrelere zarar verir. Oksidatif hasar için belirleyici parametrelerden bazıları MDA, GST, GPx, SOD, CAT parametreleridir. Bununla birlikte, vitaminler ksenobiyotiğe karşı çok popüler ve yaygın olarak kullanılan antioksidanlardır. Ayrıca vitaminlerin böcek ilacı hasarına karşı koruma sağladığını gösterilmiştir (Apaydın, Pandır, Kalender Y., Baş, Kalender S.,2018).

Bendiocarb'ın homeostazı değiştirdiği (Capcarova ve diğerleri, 2010; Mojziso va ve diğerleri, 2012) ve timus, böbrekler ve karaciğer gibi farklı organlarda morfolojik değişiklikler meydana getirdiği gösterilmiştir (Flesarova ve diğerleri, 2007; Almášiová ve diğerleri, 2014; Holovska ve diğerleri, 2007).

Gahalnabi ve arkadaşlarının Nubian keçilerine uyguladıkları bendiocarb ile yaptıkları deney sonucunda kalpte kılcal tıkanıklığın fokal bölgeleri, tokülasyonlar ve kalp kası hücrelerinin ve liflerinin dejenerasyonu görülmüştür (Gahalnabi, Mousa ve Ali, 2000)

E vitamininin antioksidan özelliği sayesinde kardiyovasküler hastalıklar ve kanser başta olmak üzere birçok hastalığı engellediği düşünülmektedir. Besin ile alınan diğer antioksidanların eksikliğinde dahi E vitamininin varlığı hastalık risklerinde önemli

derecede azalma sebep olur (Stampfer ve diğeri, 1993). Bu sonuç E vitamininin antioksidan özelliğinin ne kadar güçlü olduğunu göstermektedir.

Çok yeni epidemiyolojik kanıtlarda plazmada vitamin E konsantrasyonu yüksek olduğu zaman kardiyovasküler hastalıklar ve bazı kanser tiplerine yakalanma riskinin daha az olduğu gösterilmiştir.

Vitamin E, kalp-damar hastalıklarının önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Carrasquedo ve diğeri, 1999).

Miyokard enfarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım diabetes mellitus, romatit artrit gibi birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Altan ve diğeri, 2006).

E vitamini ve C vitamini iyi bilinen güçlü antioksidanlardır. E vitamini en önemli lipofilik antioksidandır ve temel olarak hücre zarlarındadır (Baker, Brindl, Irvine ve Aitken, 1996). C vitamini, hücre dışı sıvılarda ve biyo-zarların peroksidatif hasardan korunmasında en önemli serbest radikal temizleyicidir (Harapanhalli ve diğeri, 1996). Bazı çalışmalar, E ve C vitaminlerinin bir kombinasyonunun oksidatif stresin neden olduğu lipid peroksidasyonunu azalttığını göstermiştir (Appenroth, Fröb, Kertsen, Splinter, Winnefeld, 1997).

Canlı hücrelerdeki oksijen metabolizması, çevre kirleticileri, radyasyon, pestisitler, çeşitli tıbbi tedavi yolları ve kontamine sular gibi birçok etmen kaçınılmaz bir şekilde oksijen türevi serbest radikallerin oluşumuna yol açmaktadır (Koca ve Karadeniz, 2003). Serbest radikallerin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir (Altan ve diğeri, 2006). Antioksidan enzimler (SOD, CAT, GPx, GST gibi) hücre içi oksijen radikallerine karşı savunma sisteminde önemli bir rol oynar (Sharma ve diğeri, 2007; Boujbiha ve diğeri, 2009). Ayrıca hücrede C ve E vitamini, sistein, ürik asit ve glutatyon gibi enzimatik olmayan serbest radikal temizleyicileri de bulunmaktadır. Tüm bu antioksidan savunma sistemleri reaktif oksijen türlerinin seviyesi belirli düzeyin üstüne çıktığında yetersiz kalır (Yaralıoğlu Gürgöze ve diğeri, 2007).

C ve E vitaminleri sinerjistik etkiye sahiptir. Bu durum antioksidan etkilerini yansıtmada bu iki vitaminin birlikte kullanılmasını daha verimli hale getirmektedir. Aktif E vitamini, serbest radikal temizlemeden sonra C vitamini ile birlikte hareket ederek rafine edilebilir. Diyete antioksidan eklenmesinin serbest radikal temizleyici rolünü arttırdığı ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (Chappell ve diğerleri, 2002).

Bazı çalışmalar, E ve C vitaminlerinin bir kombinasyonunun oksidatif stresin neden olduğu lipid peroksidasyonunu azalttığını göstermiştir (Appenroth ve ark,1997).

Yapılan önceki çalışmalarda vitamin C ve E'nin pestisitlerin neden olduğu toksisiteye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (Uzun, Kalender, Durak, Demir, Kalender, 2009; Uzunhisarcıklı ve diğerleri,2007; Yavuz ve diğerleri,2004).

Yaptığımız çalışmada kalp dokusunda infiltrasyon, fibrillerde dalgalanmalar, disorganizasyon, fibrillerde erime ve nekrotik alanlar gözlemlenmiştir.

Bu çalışmada dördüncü haftanın sonunda malondialdehit (MDA) seviyeleri ve antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx, GST) ve kalbin histopatolojik değişiklikleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; kontrol, C vitamini ve E vitamini ile uygulanan gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Işık mikroskobu analizleri, bendiocarb'ın, sıçanların kalp dokularında çeşitli histopatolojik değişikliklere neden olduğunu ortaya koydu. Birlikte iyileştirme gruplarında hafif patolojik değişikliklere rastlanmıştır. Ayrıca, bendiocarb, antioksidan enzimlerin azalmasına karşın MDA seviyesinin yükselmesine neden olmuştur. C ve E vitaminlerinin birlikte kullanılması daha fazla iyileştirici etki sağlamıştır. Bu çalışmada, bendiocarb'ın sıçanlarda kardiyotoksisiteye neden olduğunu, vitamin C ve E uygulamasının bu toksisiteyi azalttığını fakat tamamen koruyamadığı belirlenmiştir.



KAYNAKLAR

- Ademođlu, E., Erbil, Y., Tam, B., Barbaros, U., İlhan, E. and Olgac, V. (2004). Do Vitamin E and Se have beneficial effects on rinitrobenzenesulfonic acid-induced experimental colitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 49, 102-108.
- Aktaş, C. (2017). *Luna experience sc-400 fungusitinin sıçan karaciğer ve kan dokularında genotoksik etkisinin ve oksidatif hasar potansiyelinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Mersin.
- Akpınar, M.B., Erdoğan, H., Sahin, S., Ucar, F. ve İlhan, A. (2005). Protective effects of caffeic acid phenethyl ester on rotenone-induced myocardial oxidative injury. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 82, 233–239.
- Akturk, O., Demirin, H., Sutcu, R., Yilmaz, N., Koylu, H., Altuntas, I. (2006). The effects of diazinon on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat heart and ameliorating role of vitamin E and vitamin C. *Cell Biology and Toxicology* (22), 455–461.
- Almášiová, V., Holovská, K., and Cigánková, V. (2004). Structural and ultrastructural study of the rabbit kidney exposed to carbamate insecticide. *Acta Veterinaria Brno* (83), 295-298.
- Appenroth, D., Fröb, S., Kertsen, L., Splinter, K., and Winnefeld, K. (1997). Protective effect of vitamin E and C on cisplatin nephrotoxicity in developing rats. *Archives of Toxicology* (71), 677–683.
- Arias-Estévez, M., López-Periago, E., Martínez-Carballo E., Simal-Gándara, J., Mejuto J.C. and García-Río L. (2008). The mobility and degradation of pesticides in soils and the pollution of groundwater resources. *Agriculture, Ecosystem and Environment* (123), 247-260.
- Arias-Estévez, M., Soto-González, B., López-Periago, E., Cancho-Grande, B., Simal-Gándara, J. (2005). Atrazine sorption dynamics in organic matter rich-soils. *Bulletin Environmental Contamination and Toxicology* (75), 264-271.
- Arias-Estévez, M., Torrente, A.C., López-Periago, E., Soto-González, B. and Simal-Gándara, J. (2005). Adsorption-desorption dynamics of cyprodinil and fludioxonil in vineyard soils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 53(14), 5675-5681.
- Aslan, R., Şekeroğlu, M.R., Gültekin, F. ve Bayiroğlu, F. (1997). Blood lipoperoxidation and antioxidant enzymes in healthy individuals: Relation to age, sex, habits, lifestyle and environment. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 32(8), 2101-2109.
- Aten, R.F., Kolodecik, T.R. ve Behrman, H.R. (1994). Ovarian Vitamin E accumulation: Evidence for a role of lipoproteins. *Endocrinology*, 135, 533–539.
- Avaz Seven, S., Taştan, Ö.F., Taş, C.E., Ünal, H., Agah İnce, İ. ve Mencilođlu, Y.Z. (2018). Insecticide-Releasing LLDPE Films as Greenhouse Cover Materials. *Materials Today* (19), 170-176.

- Azevedo, A.S.O.N. (1998). *Assessment and simulation of atrazine as influenced by drainage and irrigation. an interface between rzwqm and arcview gis*. Dissertation, Iowa State University, Ames, Iowa.
- Baker, HWG., Brindl, J., Irvine, DS. and Aitken, RJ. (1996). Protective effect of antioxidants on the impairment of sperm motility by activated polymorphonuclear leukocytes. *Fertility and Sterility*, 65, 411–419.
- Balçı, E. (1995). *Doğal E Vitamini Hayat İksiri*. İstanbul: Tur ofset, 1-58.
- Baldi, A. (2005). Vitamin E in dairy cows. *Livestock Production Science*, 98, 117-122.
- Barr, D.B.; Barr, J.R.; Maggio, V.L.; Whitehead, Jr., R.D. and 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. (Special issue: Analytical chemistry in occupational and environmental medicine). *Journal of Chromatography A*, 778(1–2), 99–111.
- Barriuso, E., Benoit, P. and Dubus, IG. (2008). Formation of pesticide nonextractable (bound) residues in soil: magnitude, control- ling factors and reversibility. *Environmental Science and Technology*, 42, 1845–1854.
- Baş, H. and Kalender, Y. (2011). Chlorpyrifos induced cardiotoxicity in rats and the protective role of quercetin and catechin. *Gazi University Journal of Science*, 24, 387–395.
- Beatty, S., Koh, HH., Phil, M., Henson, D. and Boulton, M. (2000). The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Survey Ophthalmol*, 45, 115-34.
- Biswas, A., Mohan, J., and Sastry, K. (2009). Effect of higher dietary vitamin E concentrations on physical and biochemical characteristics of semen in Kadaknath cockerels. *British Poultry Science*, 50, 733–738.
- Blum, J. and Fridovich, I. (1985). Inactivation of glutathione peroxidase by superoxide radical. *Archives Biochemistry Biophysics*, 240, 500–508.
- Brigelius-Flohe, R. and Traber, M.G. (1999). Vitamin E: function and metabolism. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 13, 1145-1155.
- British Crop Protection Council (BCPC). (2003). *The Pesticide Manual* (13th Ed.); Tomlin, C.D.S., Ed.;UK. BCPC, Farnham, Surrey.
- Burton, G.W. and K.U. Ingold. (1986). Vitamin E: application of the principles of physical organic chemistry to the exploration of its structure and function. *Accounts of Chemical Research*, 19(7), 194-201.
- Burton, G.W., et al. (1985). Biological antioxidants. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences*, 311(1152), 565-78.

- Bustnes, J.O., Hanssen, S.A., Folstad, I., Erikstad, K.E., Has- selquist, D., Skaare, J.U. (2004). Immune function and organochlorine pollutants in Arctic breeding glaucous gulls. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 47, 530–541.
- Cai, D., et al. (2013). Controlling pesticide loss by natural porous micro/nano composites: straw ash-based biochar and biosilica. *ACS applied materials & interfaces*, 5(18), 9212-9216.
- Capcarova, M., Petrovova, E., Flesarova, S., Dankova, M., Massanyi, P. and Danko, J. (2010). Bendiocarbamate induced alterations in selected parameters of rabbit homeostasis after experimental peroral administration. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 98, 213-218.
- Carrasquedo, F., Glanc, M. and Fraga, C.G. (1999). Tissue damage in acute myocardial infarction: Selective protection by vitamin E. *Free Radical Biology & Medicine*, 26, 1587-1590.
- Chakraborty, S., Nandi, A., Mukhopadhyay, M., Mukhopadhyay, C.K. and Chatterjee I.B. (1994). Ascorbate protect guinea pig tissues against lipid peroxidation. *Free Radical Biology and Medicine*, 16, 417.
- Chance, B., Sies, H. and Boveris, A. (1979). Hydro- peroxide metabolism in mammalian organs. *Physiological Reviews*, 59, 527-605.
- Chappell, L.C., Seed, P.T., Kelly, F.J., Briley, A., Hunt, B.J., Charnock-Jones, S. and Poston, L. (2002). Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 187, 777–784.
- Chapple I (1996). Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *Clinical Molecular Pathology*, 49, 247-255.
- Chen, H., Pellett, L.J., Andersen, H.J. and Tappel, A.L. (1993). Protection by vitamin E, selenium, and β -carotene against oxidative damage in rat liver slices and homogenate. *Free Radical Biology and Medicine*, 14, 473.
- Chen, J.Y., Latshaw, J.D., Lee, H.O. and Min, D.B. (1998). α - tocopherol content and oxidative stability of egg yolk as related to dietary α -tocopherol. *Journal of Food Science*, 63, 919-922.
- Chew, BP. (1996). Importance of antioxidant vitamins in immunity and health in animals. *Animal Feed Science and Technology*, 59, 103-114.
- Chin, S.F., et al. (2008). Reduction of DNA damage in older healthy adults by Tri E Tocotrienol supplementation. *Nutrition*, 24(1), 1-10.
- Çömelekoğlu, Ü. ve Mazmançı, B. (2000). Pestisitlerin kronik etkisine maruz kalan tarım işçilerinde eritrosit süperoksit dismutaz ve katalaz aktiviteleri. *Turkish Journal of Biology*, 24, 483-488.

- Corbel, V. and N'Guessan, R. (çev. Sylvie, M.) (2013). Distribution, mechanisms, impact and management of insecticide resistance in malaria vectors: *A Pragmatic Review*, 579-609.
- D. Tilman, et al. (2002). Agricultural sustainability and intensive production practices, *Nature*, 418 (6898), 671–677.
- D'Archivio, M., Santangelo, C., Scazzocchio, B., Vari, R., Filesì, C., Masella, R. and Giovannini, C. (2008). Modulatory effects of polyphenols on apoptosis induction: Relevance for cancer prevention. *International Journal of Molecular Sciences*, 9, 213-228.
- Dağ, S., Akçay, T., Gündüz, A., Kantarci, M. ve Şişman, N. (2000). *Türkiye'de Tarım İlaçları Endüstrisi ve Geleceği*. Türkiye Ziraat Mühendisliği V. Teknik Kongresi; 17-21 Ocak Ankara.
- Delen, N. (2008). *Ülkemizde Pestisit Kalıntıları Fungisitler*, İzmir: Nobel, 265-274.
- Delen, N., Durmuşoğlu, E., Günçan, A., Güngör, N., I. Turgut, C. ve Burçak, A. (2005). *Türkiye'de pestisit kullanımı, kalıntı ve organizmalarda duyarlılık azalışı sorunları*. Türkiye Ziraat Mühendisliği VI. Teknik Kongresi, 629- 248, Ankara.
- Deleve, L.D., Kaplowitz, N. (1991). Glutathione metabolism and its role in hepatotoxicity. *Pharmacology&Therapeutics*, 52, 287.
- Deshpande, S.S., Deshpande, U.S. and Salunkhe, D.K. (1996). *Nutritional and health aspects of food antioxidants*. In: *Madhavi DL, Deshpande SS, Salunkhe DK* (EDs.) "Food antioxidants, technological, toxicological, and health perspectives" New York, CRC Press, 361-470.
- Diplock, A. (1998). Healthy lifestyles nutrition and physical activity: *Antioxidant nutrients*. *ILSI Europe concise monograph series*, 59.
- Dökmeci, İ. (1988). *Toksikoloji Akut Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 50-88, 362-388.
- Dündar, Y., ve Aslan, R. (1999). Hücre Moleküler Statüsünün Anlaşılması ve Fizyolojik Önem Açısından Radikaller – Antioksidanlar. *İnsizyon Cerrahi Tıp Bilim Dergisi*, 2(2), 134-142.
- Dündar, Y., ve Aslan, R. (1999). Oksidan-antioksidan denge ve korunmasında vitaminlerin rolü. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 9(1-2), 32- 39.
- Dündar, Y. ve Aslan, R. (1999). Bir antioksidan olarak vitamin E, *Genel Tıp Dergisi*, 9 (3), 109-116.
- Egemen, Ö. ve Canyurt, M. A. (1996). *Pestisitlerin Akutik Ortamdaki Etkileri*, Hayvancılık 96 Sempozyumu, İzmir.
- Elliott, J. G. (1999). Application of antioxidant vitamins in foods and beverages: Developing nutraceuticals for the new millenium. *Food Technology*, 53(2), 46-48.

- Erat, M., Ciftci, M., Gumustekin, K. ve Gul, M. (2007). Effects of nicotine and vitamin e on glutathione reductase activity in some rat tissues in vivo and in vitro. *European Journal of Pharmacology*, 554, 92-97.
- Escobar, J.A., Rubio, M.A. and Lissi E.A. (1996). SOD and catalase inactivation by singlet oxygen and peroxy radicals. *Free Radical Biology and Medicine*, 20, 285–290.
- Evelson, P., Ordóñez, C. P., Llesuy, S. and Boveris, A. (1997). Oxidative stress and in vivo chemiluminescence in mouse skin exposed to UVA radiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 38(2-3), 215-219.
- Fang, YZ., Yang, S. and Wu, G. (2002). Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrition*, 18, 872-9.
- Farage-Elawar, M. (1990). Effects of in ovo injection of carbamates on chick embryo hatchability, esterase enzyme activity and locomotion of chicks. *Journal of Applied Toxicology*, 10, 197–201.
- Fisher, A.B., Dodia, C., Tan, Z.T., Ayene, I., Eckenhoff, R.G. (1991). Oxygen- dependent lipid peroxidation during lung ischemia. *Journal of Clinical Investigation*, 88: 674–679.
- Flešárová, S., Lukáč, N., Danko, J., Massanyi, P. (2007). Bendiocarbamate induced structural alterations in rabbit thymus after experimental peroral administration. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 42, 329–334.
- Fletcher, M.R., Barnett, E.A. (2004). Bendiocarb poisoning in a green woodpecker. *Veterinary Record*, 155, 503–50.
- Fraga, C.G., Arias, R.F., Llesuy, S.F., Koch, O.R. and Boveris, A. (1987). Effect of Vit E- and selenium-deficiency on rat liver chemiluminescence. *Biochemical Journal*, 242: 383-6.
- Frost, S. (2016). Staying at the Forefront of Innovations and Focusing on Expanding Product Lines to Include Biological Pest Control Products Are the Key Success Factors in the Pesticides Market. *Frost & Sullivan Market Research Database*.
- Gahelnabi, M.A., Mousa, H.M., Ali, B.H. (2000). Comaprative Toxicity of the Crabamate Insecticides Bendiocarb and Propoxur in Nubian Goats. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 3 (12), 2193-2196.
- Gecao, B., Semple, K.T. and Jones, K.C. (2000). Bound pesticide residues in soils: a review. *Environmental Pollution*, 108, 3-14.
- Gilden, R.C., Huffling, K. and Sattler, B. (2010). Pesticides and health risks. *Journal of Obstetric, Gynecologic Neonatal Nursing*, 39, 103-110.
- Goto, Y. (1982). *Lipid peroxides as a cause of vascular diseases*. In *Lipid peroxides in biology and medicine* (Y Yagi, ed) New York, Academic Press, 295.

- Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C. (1986). Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and some concepts. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 246, 501-4.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J.C. (2007). *Free Radicals in Biology and Medicine*. (4th ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Halliwell, B., Murcia, M. A., Chirico, S. and Aruoma, O. I. (1995). Free radicals and antioxidants in food and in vivo: what they do and how they work. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 35(1-2), 7-20.
- Harapanhalli, R.S., Yaghmai, V., Giuliani, D., Howell, R.W. and Rao, D.V. (1996). Antioxidant effects of vitamin C in mice following X-irradiation. *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology*, 94, 271-287.
- Hayes, W.J. and Laws, E.R. (1990). Classes of Pesticides. In *Handbook of Pesticide Toxicology*; New York, Academic Press; 3, 1576.
- Holovska, K., Almasiova, V. and Cigankova, V. (2014). Ultrastructural changes in the rabbit liver induced by carbamate insecticide bendiocarb. *Journal of Environmental Sciences and Health, Part B*, 49, 616-623.
- Holovski, K., Almášiová, V., Tarabova, L., Petrovova, E. and Cigánková, V. (2017). Effect of the bendiocarb on the ultrastructure of rabbit skeletal muscle. *Acta Veterinaria Brno*, 86, 219-222.
- Huseth, A.S., Groves, R.L. (2014). Environmental fate of soil applied neonicotinoid insecticides in an irrigated potato agro- ecosystem. *PLoS One*, 9, 1-11.
- Infante, J.P. (1999). A function for the vitamin E metabolite α -tocopherol quinone as an essential enzyme cofactor for the mitochondrial fatty acid desaturases. *FEBS Letters*, 446, 1-5.
- Iranloye, B.O. ve Oludare, G.O. (2011). Garlic and vitamin e provides antioxidant defence in tissues of female rats treated with nicotine. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 26(1), 103-107.
- Jacobsen-Pereira, C. H., dos Santos, C. R., Maraslis, F. T., Pimentel, L., Feijó, A.J. L., Silva, C. I., Maluf, S.W. (2018). Markers of genotoxicity and oxidative stress in farmers exposed to pesticides. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 148, 177-183.
- Janero, D.R. (1991). Therapeutic potential of vitamin E against myocardial ischemic-reperfusion injury. *Free Radical Biology & Medicine*, 10, 315-324.
- Jarvik, G.P., Tsai, N.T., McKinstry, L.A., Wani, R., Brophy, V.H., Richter, R.J. et al. (2002). Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 22, 1329-33.

- Jawhar, M.L. (2015). *The effect of anti-oxidant (vitamin e and c) acting as anti-inflammatory in osteoarthritis patient treated with diclofenac sodium*. Master Thesis, Republic of Turkey Yeditepe University Faculty of Pharmacy Department of Clinical Pharmacy, İstanbul.
- Jenkins, R. R. (2000). Exercise and oxidative stress methodology: a critique. *The American journal of clinical nutrition*, 72(2), 670-674.
- Jeyaratnam, J. (1990). Acute pesticide poisoning: a major global health problem. *World Health Stat Q*, 43, 139-44.
- Jossa, F., Mancini, M. (1996). The Mediterranean diet in the prevention of arteriosclerosis. *Recenti Progressi in Medicina*, 87(47), 175-81.
- Junqueira, L.C., Carneiro, J. (2003). "Temel Histoloji" Nobel Tıp Kitabevleri (10. Baskı) 226, Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 207, 226-231.
- Kahraman, N., Yanturalı, S., Kalkan, Ş., Oray, N.Ş., Hocaoğlu, N. ve Uğurhan, A. (2008). Organafosfat ve Karbamat İçeren İnsektisid Zehirlenmelerinde Serum Asetilkolinesteraz Düzeyleri ile Klinik Seyir ve Mortalite Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi*, 121-126.
- Kalender, S., Uzun, F.G., Durak, D., Demir, F. ve Kalender, Y. (2010). Malathion-induced hepatotoxicity in rats: The effects of vitamins C and E. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 633-638.
- Kappus, H. (1987). Oxidative stress in chemical toxicity. *Archives of Toxicology*, 60, 144-9.
- Kaya, S., Pirinççi, İ., Traş, B., Ünşal, A., Bilgili, A., Akar, F., Yarsan, E. Bendiocarb. S. Kaya, İ. Pirinççi, & D. D. Bilgili içinde, *Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji*, 427-428.
- Kehrer, J.R., Smith, C.V. (1994). *Free radicals in biology: Sources, reactivities, and roles in the etiology of human diseases*. New York, Academic Press, 25.
- Keshavarzian, A., Morgan, G., Sedghi, S., Gordon, J.H. and Doria, M. (1990). Role of reactive oxygen metabolites in experimental colitis. *Gut*, 31, 786-90.
- Keys, S.A., Zimmerman, W.F. (1999). Antioxidant activity of retinol, glutathione, and taurine in bovine photoreceptor cell membranes. *Experimental Eye Research*, 68, 693-702.
- Kılıç, F.S., Erol, K. (2003). The effects of Vitamin E in ovalbumin-sensitized guinea pigs. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 25(1), 27-31.
- Koca, N. ve Karadeniz, F. (2003). Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 16, 32- 37
- Kono, Y. and Fridovich, I. (1982). Superoxide radical inhibits catalase. *Journal of Biological Chemistry*, 257, 5751-5754.

- Kreuger, J. (1999). *Pesticides in the environment, atmospheric deposition and transport to surface waters*. Doctoral Thesis, Agraria 162, Department of Soil Sciences, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala.
- Kristoff, G., Guerrero, N.V., Pech'en de D'Angelo, A.M., Coch'on, A.C. (2006). Inhibition of cholinesterase activity by azinphos-methyl in two freshwater invertebrates: *Biomphalaria glabrata* and *Lumbriculus variegatus*. *Toxicology*, 3, 185–194.
- Kubilay, B. (2013). *Karbamatlı pestisitlerden Carbaryl'in tatlı su istakozlarında (Astacus leptodactylus Esch. 1823) akut toksik etkisinin belirlenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Çevre Bilimleri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.
- Lai, M.W., Klein-Schwartz, W., Rodgers, G.C., Abrams, J.Y., Haber, D.A., Bronstein, A.C., et al. (2005). Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. *Clin Toxicol (Phila)*, 44, 803-932.
- Lerch, T.Z., Dignac, M.F., Nunan, N., Barriuso, E., Mariotti, A. (2009). Ageing processes and soil microbial community effects on the biodegradation of soil 13C-2,4-D nonextractable residues. *Environmental Pollution*, 157, 2985–2993.
- Lesnik, F.; Danko, J. (2005). Xenobiotics in relation to health. In *Xenobiotics in Relation to health*; Danko, J.; Lesnik, F.; Jenca, A., Eds.; Kosice: *University of Veterinary Medicine in Kosice and Faculty of Medicine UPJS in Kosice*; 7–12.
- López-Blanco, C., Cancho-Grande, B., Simal-Gándara, J., López-Peiago, E., Arias-Estévez, M. (2005). Transport of commercial endosulfan through a column of aggregated vineyard soil by a water flux simulating field conditions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53 (17), 6738-6743.
- López-Pérez, G.C., Arias- Estévez, M., López-Periago, E., Soto-González, B., Cancho-Grande, B., Simal-Gándara, J. (2005). Dynamics of pesticides in potato crops. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54 (5), 1797-1803.
- Lotti, M. and Moretto, A. (2006). Do carbamates cause polyneuropathy? *Muscle and Nerve*, 34, 499–502.
- Luft, R. (1994). The Development of Mitochondrial Medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91, 3731-3738.
- Isman, M.B. (2006). Botanical insecticides, deterrents, and repellents in modern agriculture and an increasingly regulated world. *Annual Review of Entomology*, 51, 45–66.
- MaCay, P.B. and King, M.M. (1980). Vitamin E: Its role as a biological free radical scavenger and its relationship to the microsomal mixed-function oxidase system. *Vitamin E*, New York, *Marcel Dekker Inc*, 289-317.
- Machlin, L. J. (1991). *Handbook of vitamins*. New York, M. Dekker.

- Maracek, I., Antal, J. (2005). The influence of carbamates on the reproductive system of small ruminants. In *Xenobiotics in relation to health*; Danko, J., Lenšnik, F., Eds.; Seminar, *St. Karol Boromejský: Košice*, 29–34.
- McDowell, L.R. (1989). *Vitamins in Animal and Human Nutrition: Vitamin C*. (First ed.) London: Academic Press, p10-52, 93- 131.
- Millar, A.D., Rampton, D.S., Chander, C.L., Claxson, A.W., Blades, S., Coumbe, A. et al. (1996). Evaluating the antioxidant potential of new treatments for inflammatory bowel disease using a rat model of colitis. *Gut*, 39, 407-15.
- Min, Y., Sun, T., Niu, Z. and Liu, F. (2016). Vitamin C and vitamin E supplementation alleviates oxidative stress induced by dexamethasone and improves fertility of breeder roosters. *Animal Reproduction Science*, 171, 1–6.
- Moffett, D.B. (2006). Chapter 40 - *Public Health Impacts of Organophosphates and Carbamates*. In *Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds* (1st Ed.) Gupta, R.C., USA Ed.; Elsevier: Academic Press, 599–606.
- Mojzisova, J., Massanyi, P., Danko, J., Trbolova, A., Petrovova, E., Mazensky, D., Vdoviakova, K., Luptakova, L., Torma, N. (2012). Changes of the immunological and haematological parameters in rabbits after bendiocarbamate application. *Journal of Environmental Science Health, A*, 47, 1244-1248.
- Mukhopadhyay, C.K., Ghosh, M.K., Chatterjee, I.B. (1995). Ascorbic acid prevents lipid peroxidation and oxidative damage of proteins in guinea pig extrahepatic tissue microsomes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 142, 71.
- Murathanoğlu, O.(1996), “*Histoloji*”, İstanbul, İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları, 172-173.
- Nalıncı, E. (2018). *Farklı grup insektisitlerle kontamine olmuş böcek dokularının entomopatojen nematodlar üzerinde etkilerin belirlenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Narin, F., Demir, F., Akgün, H., Baykan, A., Koçer, D., Üzüm, K. (2005). Doksorubisin ile oluşturulmuş deneysel kardiyotoksosite ve kardiyotoksosite üzerine L-Triptofan etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)*, 27 (1), 7-16.
- Nayir, T. (2009). *Isparta'da anne sütünde ddt ve metabolitlerin kalıntı analizleri*. Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta.
- Neta, G., Goldman, L.R., Barr, D., Sjödin, A., Apelberg, B.J., Witter, F.R., Halden, R.U. (2010). Distribution and determinants of pesticide mixtures in cord serum using principal component analysis. *Environmental Science of Technology*, 44(14), 5641–5648.
- Niki, E., Noguchi, N., Tsuchihashi, H., & Gotoh, N. (1995). Interaction among vitamin C, vitamin E, and beta-carotene. *The American journal of clinical nutrition*, 62(6), 1322-1326.

- Nishikimi, M., Yagi, K. (1996). Biochemistry and molecular biology of ascorbic acid biosynthesis. *Subcellular Biochemistry*, 25, 17–39.
- Niu, Z.Y., Liu, F.Z., Yan, L., 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, 2101-2107.
- Öğüt, S. ve Atay E. (2012). Yaşlılık ve oksidatif stres. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 19(2), 68-74.
- Öztürk, S. (1990). *Tarım İlaçları*, Ankara, Hasad Yayıncılık, 523.
- Organisciak, D.T., Wang, H.M., Li, Z.Y., Tso, M.O. (1985). The protective effect of ascorbate in retinal light damage of rats. *Investigative Ophthalmology&Visual Science*, 26, 1580-88.
- Ou, B., Huang, D., Hampsch-Woodill, M., Flanagan, J. A., & Deemer, E. K. (2002). Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: a comparative study. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(11), 3122-3128.
- Packer, L. (1991). Protective role of vitamin E in biological systems. *The American journal of clinical nutrition*, 53(4), 1050-1055.
- Pascoe, G.A., Reed, D.J. (1989). Cell calcium, vitamin E and the thiol redox system in cytotoxicity. *Free Radical Biology and Medicine*, 6, 209-24.
- Pathak, S.K., Sharma, R.A., Steward, W.P., Mellon, J.K., Griffiths, T.R., Gescher, A.J. (2005). Oxidative stress and cyclooxygenase activity in prostate carcinogenesis: targets for chemopreventive strategies. *European Journal of Cancer*, 41, 61-70.
- Pimentel, D., Levitan, L. (1986). Pesticides: amounts applied and amounts reaching pests. *Bioscience*, 36, 86-91.
- Ramanathan, K., Balakumar, B.S., Panneerselvam, C. (2002). Effects of ascorbic acid and alpha-tocopherol on arsenic-induced oxidative stress. *Human&Experimental Toxicology*, 21, 675–680.
- Randall, C., Crow, E., Hudak-Wise, C. and Kasai, J. (2013). *National Pesticide Applicator Certification Core Manual*. National Association of State Departments of Agriculture Research Foundation, Washington, 1-17.
- Rasouli, M., Asgari, H.R. (2008). Rat liver perfusion and hepatocytes isolation. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*, 18(64), 617.
- Regoli, F., Giuliani, M.E. (2014). Oxidative pathways of chemical toxicity and oxidative stress biomarkers in marine organisms. *Marine Environmental Research*, 93, 106-117.
- Remacle, J., Lambert, D., Raes, M., Pigeolet, E., Michiels, C., Toussaint, O. (1992). Importance of various antioxidant enzymes for cell stability. *Biochemical Journal*, 286, 41.

- Rikans, L.E., Moore, D.R., Snowden, C.D. (1991). Sex-dependent differences in the effects of aging on antioxidant defense mechanisms of rat liver. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1074, 195-200.
- Sadasivaiah, S., Tozan, Y., Breman, J.G. (2007). Dichlorodiphenyl- trichloroethane (DDT) for Indoor Residual Spraying in Africa: How Can It Be Used for Malaria Control? *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 77(6), 249–263.
- Samsonov, M.A., Pokrovskii, V.B., Pogozheva, A.V., Pokrovskaja, G.R. (1995). Effects of diet containing polyunsaturated fatty acids omega-3 and different doses of vitamin E on the activity of lipid peroxidation in patients with hypertension. *Voprosy Pitaniia*, 1, 34-7.
- Schneider, C. (2005). Chemistry and biology of vitamin E. *Molecular Nutrition & Food Research*, 49, 7-30.
- Schudel, P., et al. (1963). Über die Chemie des Vitamins E. 5. Mitteilung. Die Synthese von rac. all-trans- ζ 1- und- ϵ -Tocopherol. *Helvetica Chimica Acta*, 46(7), 2517-2526.
- Sen, C.K., S. Khanna, and S. Roy. (2007). Tocotrienols in health and disease: the other half of the natural vitamin E family. *Molecular Aspects of Medicine*. 28(5-6), 692-728.
- Sezer, Z. (2016). *Intraperitoneal nikotin uygulanan sıçanların ovaryumunda meydana gelen hasar üzerine e vitamini etkilerinin mikroskopik düzeyde incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Siemering, G., David, N., Hay worth, J. and Franz, A. (2005). *Aquatic Pesticides Monitoring Program Literature Review*. California, San Francisco Estuary Institute, 10-20, 35-45.
- Singh, R.K., Mittal, P.K., Kumar, G., Dhiman, R.C. (2014). Insecticide susceptibility status of *Aedes aegypti* and *Anopheles stephensi* larvae against temephos in Delhi, India. *International Journal of Mosquito Research*, 1 (3), 69–73.
- Sırmalı, R., Giniş, Z., Sırmalı, M., Solak, O., Şeliman, B., Ağaçıran, Y., Delibaş, N. (2014). Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role on pulmonary contusion experimental model. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 44, 905-913.
- Siroťáková, M., Schmidtová, K., Ucekaj, N. (2005). *Microscopical pictures of adrenergic and BuChE—positive innervation of spleen in rabbits after application of bendiocarbamate*. In *Xenobiotics in relation to health*; Danko, J., Lešník, F., Eds.; Seminar, St. Karol Boromejský: Košice; 75–81.
- Sobeková, A., Holovská, K., Lenártová, V., Flešárová, S., Javorský, P. (2009). The another toxic effect of carbamate insecticides. *Acta Biologica Hungarica* 60, 45-54.
- Soltaninejad, K., Abdollahi, M. (2009). Current opinion on the science of organophosphate pesticides and toxic stress: A systematic review. *Medical Science Monitor*, 15, 75–90.

- Stratton, S. P., Liebler, D. C. (1997). Determination of singlet oxygen- specific versus radical-mediated lipid peroxidation in photosensitized oxidation of lipid bilayers: effect of β -carotene and α -tocopherol. *Biochemistry*, 36(42), 12911-12920.
- Sulak, O., Altuntas, I., Karahan, N., Yildirim, B., Akturk, O., Yilmaz, H.R., Delibas, N. (2005). Nephrotoxicity in rats induced by organophosphate insecticide methidation and ameliorating effects of vitamins E and C. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 83, 21–28.
- Suntres, Z.E., Hepworth, S.R., Shek, P.N. (1992). Protective effect of liposome-associated α -tocopherol against paraquat-induced acute lung toxicity. *Biochemical Pharmacology*, 44(9), 1811-1818.
- Tappel, A.L. (1973). Lipid peroxidation damage to cell components. *Federation of American Societies for Experimental Biology*, 32, 1870-4.
- Tarakçı, Ü., Türel, İ. (2009). Halk sağlığı amaçlı kullanılan pestisitlerin (biyosidal) güvenilirlik standartlarının karşılaştırılması. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20(1), 11-8.
- Tengerdy, R.P. (1990). Vitamin E, immune response, and disease resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 587, 24-33.
- Tiryaki, O., Canhilal, R., Horuz, S. (2010), Tarım İlaçları Kullanımı ve Riskleri, *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 26(2), 154-169.
- The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification. (2009). *World Health Organisation*, 3-5.
- Thomas, M. J. (1995). The role of free radicals and antioxidants: how do we know that they are working? *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 35(1-2), 21-39.
- Tos-Luty, S., Przebirowska, D., Latuszynska, J., Tokarska-Rodak, M. (2001). Histological and ultrastructural studies of rats exposed to carbaryl. *Annals of Agricultural Environmental Medicine*, 8(2), 137–144.
- Traber, M.G., Atkinson, J. (2007). Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radical Biology and Medicine*, 43, 4-15.
- Traber, M.G. (2007). Vitamin E regulatory mechanisms. *Annual Review of Nutrition*, 27, 347-362.
- Tunçdemir, A. (2016). *Adıyaman il merkezinde çiftçilerin güvenli pestisit kullanımı ile ilgili bilgi, tutum, uygulamaları ve eğitimin etkisi*. Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye.
- University of Veterinary Medicine and Pharmacy*, (2017). 1Department of Anatomy, Histology and Physiology, 2 Department of Pathological Anatomy and Pathological Physiology, Košice, Slovak Republic Received January 16. Accepted October 2.

- Upston, J.M., Terentis, A.C., Stocker, R. (1999). Tocopherol-mediated peroxidation (TMP) of lipoproteins: Implications for vitamin E as a potential anti-atherogenic supplement. *FASEB J*, 13, 977-994.
- Uzun, F.G., Kalender, S., Durak, D., Demir, F., Kalender, Y. (2009). Malathion-induced testicular toxicity in male rats and the protective effect of vitamins C and E. *Food and Chemical Toxicology*, 47, 1903–1908.
- Uzunhisarcikli, M., Kalender, Y., Dirican, K., Kalender, S., Ogutcu, A., Buyukkomurcu, F. (2007). Acute, subacute and subchronic administration of methyl parathion induced testicular damage in male rats and protective role of vitamins C and E. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 87, 115–122.
- Van Der Meulen, J.H., McArdle, A., Jackson, M. J., & Faulkner, J. A. (1997). Contraction-induced injury to the extensor digitorum longus muscles of rats: the role of vitamin E. *Journal of Applied Physiology*, 83(3), 817-823.
- Van Drooge, H., C. Groeneveld, and H. Schipper (2001). Data on application frequency of pesticide for risk assessment purposes. *Annals of Occupational Hygiene*, 45, 95-101.
- Van Poppel G., van den Berg H. (1997). Vitamins and cancer. *Cancer Lett*, 114, 195-202.
- Verma, R.S., Mehta, A., Srivastava, N. (2007). In vivo chlorpyrifos induced oxidative stress: attenuation by antioxidant vitamins. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 88, 191–196.
- Vryzas, Z., Papadakis, E., Oriakli, K., Papadopoulou-Mourkidou, E. (2012). Biotransformation of atrazine and metolachlor within soil profile and changes in microbial communities. *Chemosphere*, 89, 1330–1338.
- Vryzas Z. (2018). Pesticide fate in soil-sediment-water environment in relation to contamination preventing actions. *Current Opinion in Environmental Science&Health*, 4, 5-9.
- Vural, N. (1996). *Toksikoloji* (2 edn), Ankara, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 344- 379.
- Vural, N. (2005). *Toksikoloji*, 975-482-289-1, Ankara, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 373-377.
- Wallace, D.C. (1997). Mitochondrial DNA in aging and disease. *Scientific American*, 8, 40-47.
- Walsh, G.P. (1996). Vitamin E and coronary heart disease (letter). *The Lancet*, 347, 1689.
- Whitehead, C. C., & Keller, T. (2003). An update on ascorbic acid in poultry. *World's Poultry Science Journal*, 59, 161–184.

- 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*, 111, 749–756.
- World Health Organization (WHO). The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification. WHO Press, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2004. Retrieved from http://www.who.int/ipcs/publications/pesticides_hazard/en/ (accessed June 2011).
- Yamanel, Ş. ve Çakır, Ş. (2004). Türkiye'nin bazı karasinek (musca domestical.) populasyonlarında organofosfatlı insektisidlerden metil paration ve diazinona karşı gelişmiş direnç. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 4, 210-214.
- Yavuz, T., Delibas, N., Yildirim, B., Altuntas, I., Candir, O., Cora, A., Karaman, N., Ibrisim, E., Kutsal, A. (2004). Vascular wall damage in rats induced by methidathion and ameliorating effect of vitamins E and C. *Archives of Toxicology* 78, 655–659.
- Yerer, M.B. ve Aydoğan, S. (2000). Oxidative stress and antioxidants. *Journal of Graduate School of Health Sciences of Erciyes University*, 9(1), 49-53.
- Yıldız, M., Gürkan, O., Turgut, C. (2005). *Tarımsal Savaşımında Kullanılan Pestisitlerin Yol Açtığı Çevre Sorunları*. TMMOB Ziraat Mühendisleri 6. Teknik Kongresi, Ankara, 1-22.
- Yoshida, Y., E. Niki, and N. Noguchi. (2003). Comparative study on the action of tocopherols and tocotrienols as antioxidant: chemical and physical effects. *Chemistry and Physics of Lipids*, 123(1), 63-75.
- Zingg, J.M. (2007). Vitamin E: An overview of major research directions. *Molecular Aspects of Medicine*, 28, 400-422.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : OCAK, Çağla
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 07.08.1993, Ordu
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 0 (531) 971 73 42
 e-mail : cagla.ocak@hotmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi / Biyoloji Bölümü	Devam ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi / Biyoloji Bölümü	2015
Lise	Ordu Fatih Lisesi	2011

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2016 – 2018	Arma-On Eğitim	Biyoloji Öğretmeni
2015	Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Gazi Hastanesi	Stajyer Biyolog

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

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

Hobiler

Doğa yürüyüşü yapmak, film izlemek, kitap okumak, keşfetmek.



GAZİ GELECEKTİR..



Gazi gelecektir...

