

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PESTİSİT ZEHİRLENMESİNE MARUZ KALAN
ÇOCUKLARDA TOTAL OKSİDAN ve ANTİOKSİDAN
SEVİYELERİ ile ERİTROSİT ve TROMBOSİT
İNDEKSLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Emine İŞBİLİR

DANIŞMAN

Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK

ŞANLIURFA

2014

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PESTİSİT ZEHİRLENMESİNE MARUZ KALAN
ÇOCUKLARDA TOTAL OKSİDAN ve ANTİOKSİDAN
SEVİYELERİ ile ERİTROSİT ve TROMBOSİT
İNDEKSLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Emine İŞBİLİR

DANIŞMAN

Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 12181 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2014

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Emine İŞBİLİR'in hazırladığı "Pestisit Zehirlenmesine Maruz Kalan Çocuklarda Total Oksidan ve Antioksidan Statü ile Eritrosit ve Trombosit İndekslerinin Araştırılması" konulu çalışma 19.08.2014 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalında **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Mustafa ZERİN
Başkan



Yrd. Doç. Dr. Hakim ÇELİK
Üye



Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK
Danışman



Prof. Dr. Nurten AKSOY
Enstitü Müdürü

TEŐEKKÖRLER

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans eğitimim süresince emeği geçen, tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. A. Ziya KARAKILÇIK ve Prof. Dr. Mustafa ZERİN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına ve Yrd. Doç. Dr. Hakim ÇELİK'e,

Çalışmamdaki desteklerinden dolayı HÜBAK'a ,

Eğitimim boyunca her türlü desteği esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Emine İŞBİLİR

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

Teşekkürler	I
İçindekiler	II
Tablolar Dizini	V
Kısaltmalar	VI
Özet	VIII
Abstract	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pestisitlerin Etkileri	3
2.1.2. Pestisitlerin Sınıflandırılması	4
2.1.3. Pestisitlerin Zararları	8
2.1.4 Pestisitlerin İnsan ve Çevre Üzerine Etkileri	9
2.1.4.1. İnsanlar Üzerine Etkileri	11
2.1.4.2. Çevre ve Gıdalarda Pestisitler ve Etkileri	12
2.1.4.3. Pestisitlerde Toksite	14
2.1.4.4. Pestisitlerde Bulaşma Yolları	15
2.1.4.5. Pestisit Zehirlenmelerinin Belirti ve Semptomları	15
2.1.4.6. Gıdalardaki Pestisit Kalıntıları	16
2.1.4.7. Gıdalardaki Pestisit Kalıntılarını Azaltma Yolları	17
2.2. Serbest Oksijen Radikalleri	20
2.2.1. Oksidatif Stresin Metabolizmada Etki Ettiği Sistemler	22
2.2.2. Serbest Radikal Oluşturan Başlıca Mekanizmalar	24
2.2.3. Eksojen Serbest Radikal Kaynakları	29
2.2.4. Serbest Oksijen Türevleri	29
2.2.4.1. Süperoksit Radikali	29
2.2.4.2. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	31

2.2.4.3. Hidroksil Radikali (OH [·])	32
2.2.4.4. Tekil (Singlet) Oksijen (O ₂ ↓↑)	33
2.2.4.5. Nitrik Oksit	33
2.2.4.6. Ozon (O ₃)	34
2.2.4.7. Hipoklorik Asit (HOCl)	34
2.2.4.8. Alkil radikali (R [·])	34
2.2.4.9. Hidroperoksil radikali (HO ₂ [·])	34
2.2.4.10. Alkoksil Radikal (LO [·])	35
2.2.5. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri	35
2.2.5.1. Lipidler Üzerine Etkisi	35
2.2.5.2. Proteinler Üzerine Etkisi	36
2.2.5.3. Karbonhidratlar Üzerine Etkisi	37
2.2.5.4. DNA ve Nükelik Asitler Üzerine Etkileri	37
2.2.5.5. Sistemler Üzerine Serbest Radikallerin Etkileri	38
2.2.6. Serbest Radikallerin Faydaları	39
2.3. Antioksidan Savunma Sistemi	39
2.3.1. Enzimatik Antioksidanlar	40
2.3.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	40
2.3.1.2. Glutasyon Peroksidaz (GPx)	41
2.3.1.3. Glutasyon Redüktaz	42
2.3.1.4. Glutasyon-S-Transferaz	42
2.3.1.5. Katalaz	43
2.3.2. Nonenzimatik Antioksidanlar	43
2.3.2.1. A Vitamini (β-Karoten)	43
2.3.2.2. E Vitamini (α-Tokoferol)	44
2.3.2.3. C Vitamini (Askorbik Asit)	45
2.3.2.4. Biluribin	45
2.3.2.5. Polifenoller	45
2.3.2.6. Seruloplazmin	45
2.3.2.7. Albumin	46
2.3.2.8. Ürik Asit	46
2.3.2.9. Melatonin	46

2.3.2.10. HDL	46
2.3.2.11. Nitrik oksit	46
2.3.2.12. Fibrinojen	47
2.3.2.13. Sistein	47
2.3.2.14. Transferrin	47
2.4. Paraoksonaz /Ariesteraz	47
2.4.1. PON1'in Önemi	49
2.5. Eritrosit ve Trombosit İndeksleri	50
2.5.1. Eritrositler	50
2.5.1.1. Eritrosit İndeksleri	51
2.5.2. Trombositler	53
2.5.2.1. Trombosit İndeksleri	54
3.MATERYAL ve METOD	56
3.1.Hasta Seçimi	56
3.2.Kullanılan Cihaz ve Aletler	56
3.3.Kullanılan Kimyasallar	57
3.4.TAS (Total Antioksidan Seviye) Düzeyi Ölçüm Prensibi	57
3.5.TOS (Total Oksidan Seviye) Düzeyi Ölçüm Prensibi	58
3.6.OSİ (Oksidatif Stres İndeksi) Düzeyi Ölçme Prensibi	58
3.7.Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü	58
3.8.Ariesteraz Aktivitesi Ölçümü	59
3.9.Eritrosit ve Trombosit İndeksi Düzeylerinin Belirlenmesi	59
3.10.İstatistiksel Analiz	59
4. BULGULAR	60
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	64
KAYNAKLAR	70

TABLULAR**SAYFA NO**

Tablo 1: Oksijen Türevi Bileşikler	20
Tablo 2: Reaktif Oksijen Türevleri ve Serbest Radikaller	23
Tablo 3: Fagositlerin Ürettiği Reaktif Oksidan Ürünler	28
Tablo 4: Hasta ve Kontrol Grubu Yaş, Cinsiyet Değerleri	60
Tablo 5: Hasta ve Kontrol Gruplarının Oksidan ve Antioksidan Seviyelerinin Karşılaştırılması	61
Tablo 6: Hasta ve Kontrol Gruplarında Eritrosit ve Trombosit İndeksi ve Karşılaştırılması	63

KISALTMALAR

TAS	: Total Antioxidant Status
TOS	: Total Oxidative Stress
OSİ	: Oxidative Stress İndexi
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
RDW	: Red Cell Distribution Width
MPV	: Mean Platelet Volume
PCT	: Platelet Crit
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
ADH	: Anti Diüretik Hormon
CRP	: C- Reaktif Protein
MI	: Miyokardiyal İnfarktüs
CA	: Kanser
ROT	: Reaktif Oksijen Türevleri
LDL	: Low Density Lipoprotein
HDL	: High Density Lipoprotein
IgG	: İmmünglobulin G
PON	: Paraoksonaz
MDA	: Malondialdehit

XOD	: Ksantin Oksidaz
SOD	: Süperoksit Dismutaz
DNA	: Deoksi Ribo Nükleik Asit
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
NaHCO₃	: Sodyum Bikarbonat
NaCl	: Sodyum Clorür
CVP	: Central Venous Pressure
NADPH	: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
SDD	: Selektif Dijestif Dekontaminasyon
NNIS	: National Nosocomial Infections Surveillance System
HT	: Hypertension
WBC	: White Blood Cell (Beyaz Kan Hücresi)
HGB	: Hemoglobin
HCT	: Hemotokrit
RBC	: Red Blood Cell (Kırmızı Kan Hücresi)

ÖZET

PESTİSİT ZEHİRLENMESİNE MARUZ KALAN ÇOCUKLARDA TOTAL OKSİDAN ve ANTİOKSİDAN SEVİYELERİ ile ERİTROSİT ve TROMBOSİT İNDEKSLERİNİN ARAŞTIRILMASI

EMİNE İŞBİLİR

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS TEZİ

Amaç: Pestisit zehirlenmesine maruz kalıp acil servise başvuran hastalarda plazma TAS, TOS, OSİ, paraoksonaz, arilesteraz aktiviteleri ile eritrosit (RBC, MCV, MCH, MCHC, RDW) ve trombosit (PLT, MPV, PCT) indekslerinin plazmadaki değişimlerini belirlemek

Yöntem: Çalışmamız pestisit zehirlenmesine maruz kalan 30 hasta ve 32 sağlıklı grup ile yürütülmüştür. Hasta grubu acil servise tedavi amaçlı başvuran pestisit zehirlenmesine maruz kalan hastalar üzerinden seçildi. Çalışmamıza pestisit zehirlenmesine maruz kalan hastaların kan örnekleri dahil edildi. Sağlıklı grup çalışmayı etkileyecek özelliği (metabolik hastalık, ilaç kullanımı vs.) olmayan kişiler arasından seçildi. Kan plazma örnekleri 4000 devirde santrifüj edildikten sonra -80'de muhafaza edildi. TAS, TOS, OSI düzeyleri, platelet ve eritrosit indeksi, PON-1 paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri deneklerden alınan kan örneklerinden ölçüldü.

Bulgu: Çalışmamızda hasta grubun total antioksidan değerleri ile sağlıklı grubun total antioksidan değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Gruplar arasındaki total oksidan seviye değerlerinin ve Oksidan seviye indeksleri anlamlı bulundu($p<0,05$). Hasta grubun oksidan seviye indeksi ve total oksidan seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Hasta ve sağlıklı grup arasındaki paraksonaz değerleri ve

arilesteraz parametresi arasındaki anlamlı bir sonuç bulunamadı ($p>0,05$). Eritrosit indeksleri olan RBC, MCV ve RDW değerlerinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), MCH değeri hasta grubunda anlamlı derecede düşük bulundu , MCHC değeri hasta grubunda düşük olduğundan ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Trombosit indekslerinden PLT, MPV değerleri arasındaki fark anlamlı bulunamazken($p<0,05$), PCT değeri ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur($p<0.001$). Hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda pestisit zehirlenmelerinin oksidatif stres indeksini ciddi olarak arttırdığını ve bu zehirlenmelerin eritrosit ve trombositler üzerinde de olumsuz etkilerinin olduğunu görmüş bulunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Pestisit, Zehirlenme, Oksidatif Stres, Eritrosit İndeksi, Trombosit İndeksi, Antioksidanlar.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF TOTAL OXIDANT AND ANTIOXIDANT LEVELS AND ERYTHROCYTE AND THROMBOCYTE INDEXES IN CHILDREN EXPOSED TO PESTICIDE POISONING

Emine Isbilir

MASTER THESIS OF THE DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY

Abstract: To determine the changes of plasma TAS, TOS, OSI, paraoxonase, aril-esterase activities and erythrocyte (RBC, MCV, MCH, MCHC, RDW) and thrombocyte indexes on the plasma in children applying to emergency service due to pesticide poisoning.

Method: This study was proceed with 30 patients exposed to pesticide poisoning and a group involving 32 healthy individuals. The patient group was selected via the patients applying to the emergency service for the treatment of pesticide poisoning. The blood samples of patients were involved exposed to pesticide poisoning in our study. The healthy group was selected among individuals who have no speciality (such as a metabolic disease, drug use) that would influence the study. Blood plasma samples were kept at -80 after being centrifuged at a speed of 4000. TAS, TOS, OSI levels, platelet and erythrocyte indexes, PON-1 paraoxonase and aril-esterase activities were measured via the blood samples taken from the subjects.

Finding: In this study, no significant difference was determined in the result of the comparison between the total antioxidant levels of the patient group and total antioxidant levels of the healthy group ($p>0,05$). The total antioxidant level values and oxidant level indexes between the groups were found significantly ($p<0,05$). The patient group was observed to have a higher oxidant level index and total oxidant level, compared to the control group. No significant difference was determined in the result of between the patient and healthy group in terms of their paraoxonase levels and aril-esterase parameters ($p>0,05$).

While no significant difference was determined between two groups in terms of RBC, MCV and RDW values that are among erythrocyte indexes ($p>0,05$), the MCH value was determined significantly lower in the patient group and since the MCHC value was lower in the patient group, it was determined to be highly significant ($p<0.001$). While no significant difference was determined between the PLT and MPV values that are among the thrombocyte indexes ($p<0,05$), the PCT value was observed to be highly significant ($p<0.001$). It was also higher in the patient group, compared to the control group.

Conclusion: As a result of this study, pesticide poisonings were determined considerably increase the oxidative stress index and these poisonings also have negative effects upon erythrocyte and thrombocyte indexes.

Keywords: Pesticide, Poisoning, Oxidative Stress, Erythrocyte Index, Thrombocyte Index, Antioxidants.

1.GİRİŞ

Tarımsal ilaçların kullanımını bir taraftan tarımsal üretimi arttırırken diğer yandan bilinçsiz ve hatalı kullanım sonucu doğrudan ya da dolaylı olarak insan ve çevre sağlığını tehdit edebilmektedir. Bu anlamda pestisitlerin tavsiye edilen dozların üzerinde kullanılmaları, gereğinden fazla sayıda ilaçlama yapılması, gerekmediği halde birden fazla ilaç karıştırılarak kullanılması ya da son ilaçlama ile hasat dönemi arasında bırakılması gereken süreye dikkat edilmemesi nedeni ile gıda maddelerinde fazla miktarda kalıntı bırakabilmektedirler. Yüksek dozda pestisit kalıntısı içeren gıdalar ile beslenen insanlar ve çevredeki diğer canlılarda, akut ya da kronik zehirlenmeler görülebilmekte, özellikle bazı ürünlerde aroma ile kalite değişimleri söz konusu olabilmektedir. İnsanlar ve çevre üzerinde birçok olumsuzluğa neden olabilen tarım ilaçlarının kullanımının 2,5 milyon ton düzeyinde gerçekleştiği düşünüldüğünde, konunun önemi anlaşılacaktır. Pestisitlerin kullanılmasının çok önemli yararları olmasına rağmen insanlar ve hayvanlar için potensiyel toksisiteleri nedeniyle bazı sorunlara da neden olabilmektedir (5). Pestisitler ile oksidatif stres arasındaki ilişkiler konusu henüz tam olarak aydınlatılamamış olduğundan bu konuda yapılan çalışmalar güncelliğini korumaktadır. Yapılan çalışmada pestisit zehirlenmesinin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini sağlıklı popülasyona göre bir kısım biyokimyasal değerlerle karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİ

Pestisitler, insan, hayvan ve bitkiler üzerinde veya çevresinde yaşayan, besin kaynaklarının üretim, depolanma ve tüketimi sırasında besin değerlerini azaltan ya da zarara uğratan böcek, kemirici, yabancı ot, mantar gibi canlı formlarının yıkıcı etkilerini azaltmak için kullanılan kimyasal maddelerdir. Bu amaçla, dünyada onlarca değişik kimyasal formulasyona sahip madde, her yıl yaklaşık 2,5 milyon ton kadar üretilmekte ve yüksek ticari hacim oluşturduğu kaydedilmektedir. Öte yandan, tüm organizmalar üzerindeki toksik etkilerinden dolayı ekosistemde ciddi zararlı etkilere neden olmaktadır. Pestisitler, etkiledikleri canlı grubuna göre insektisitler, fungusitler, herbisitler, mollusitler, rodentisitler, akarisitler, nematositler şeklinde; kimyasal yapılarına göre ise organofosfatlar, karbamatlar, organoklorlular, sentetik piretroidler, fenoller, morfolinler, organometalikler, klorddkoalkiltiyoller, azoller, anilinler, kloronitriller, üreler, bipyridium bileşenler şeklinde sınıflandırılabilirler (1,2).

Serbest radikaller pestisitlerin toksisitesinde önemli rol oynamaktadırlar. Pestisitler oksidatif stresi indükleyebilir, serbest radikallerin üretilmesine ve antioksidan enzim sistemi veya serbest oksijen radikal yakalayıcıları içeren enzim sisteminin değişimine neden olabilir. Serbest radikaller, dış atomik orbitallerinde bir veya daha fazla çift oluşturmamış elektron içeren yüksek enerjili, stabil olmayan bileşiklerdir. Bu çiftlenmemiş elektron serbest radikallere büyük bir reaktivite kazandırarak protein, lipid, DNA ve nükleotid koenzimler gibi birçok biyolojik materyale zarar vermelerine neden olmaktadır. Bu zararın yaşanmayı teşvik ettiği ve ayrıca kalp-damar hastalıkları, çeşitli kanser türleri, katarakt, bağışıklık sisteminde zayıflama, sinir sistemi dejeneratif hastalıkları gibi birçok hastalığa sebep olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır. 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. Bu radikallerin başlıcaları; tekli oksijen ($1O_2$), süperoksit anyonu ($\cdot O_2^-$), hidroksi ($\cdot OH$), peroksi ($ROO\cdot$) ve alkoksi ($RO\cdot$) radikalleridir. Reaktif oksijen türlerinin zararlarına karşılık vücuttaki farklı doğal savunma sistemleri serbest radikalleri kontrol altında tutmaktadır. Bu sistemler farklı hücrelerde ve farklı serbest radikaller üzerinde rol oynadıkları için birbirlerini tamamlayıcı niteliktedir (1-3).

Oksidatif strese neden olan serbest radikaller temel olarak oksijen kaynaklı metabolitler, (süperoksit anyonları O_2^- , hidrojen peroksit H_2O_2 , hidroksil radikali $OH\cdot$) hipoklorik asit,

kloraminmler, azot ioksit, ozon ve lipit peroksitlerdir. Bunlar organizmalar tarafından hücre içinde mitokandriyal solunum zincirinde, ya da hücre dışında, özellikle de fagositler tarafından oluşturulur. Serbest radikal oluşumuna sigara, hebisit ve pestisitler, çözücüler, petrokimya ürünleri, ilaçlar, güneş ışınları, X-ışınları, hatta yiyeceklerde bulunan bazı bileşikler neden olur. Hatta ve hatta egzesizler de oksijen kullanımındaki artışla beraber serbest radikal oluşumuna neden olur. Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse, hücre membranı proteinlerini yıkarak hücreleri öldürmek, membran lipit ve proteinlerini yok ederek hücre membranını sertleştirip hücre fonksiyonunu engellemek, nuklear membranını yararak nukleustaki genetik materyale etki edip DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirmek, bağışıklık sistemindeki hücreleri yok ederek bağışıklık sistemini zorlamak gibi vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler. Bu etkiler oksidatif stres olarak bilinen DNA mutasyonları, hücre ölümleri ve hastalıkları gibi hasarlara neden olur. Endojen ve eksojen antioksidanların serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önlediği in-vitro ve in-vivo çalışmalarla gösterilmiştir. Sürekli gelişmekte olan teknoloji, oluşan çevre kirliliği, sigara, UV, pestisit artıkları ve yanlışlıkla alınmaları ve pek çok diğer etken sürekli olarak çeşitli toksik maddelerle karşı karşıya kalmamıza neden olmaktadır. Bu etkiler kendini serbest radikal oluşumuyla gösterir. Tüm bu nedenler ile oluşan hastalıklar artmakta, genetik hastalıkların da çevresel etkilerle daha çok belirginleşmesine neden olmaktadır. Bu hastalıklara çözüm getirmek öncelikle bu hastalıkların oluşumunu engellemekle gerçekleşebilir. Bunun için de ilaçlardan öte alınan besinler önem kazanmaktadır. Serbest radikallerin etkilerini önleyen ve diyetimizde fizyolojik düzeyde bulunması gereken C vitamini ve E vitamini gibi eksojen antioksidanlar kanser ve kalp hastalıkları gibi toplumda erken ölümlerin başlıca nedenleri olan hastalıkların oluşumunu önlemektedir (1-4).

2.1. Pestisitlerin Etkileri

Sistemik bir pestisitinin mekanizması şu şekildedir: Pestisit bitki tarafından emildikten sonra bitki içinde yukarı (ksilem boyunca) ve dışarı hareket eder. Bu hareketin sonucu olarak bitki için sağlanan fayda artar. Buradan itibaren pestisit artık insektisit olarak adlandırılabilir. Bu sistemik insektisit polen ve nektar ile etkisini gösterir. Etki gösterebilmesi için pollinatörlere ihtiyaç duyar (6).

Bir pestisid kimyasal bir madde ya da virüs veya bakteri gibi biyolojik bir ajan olabilir. Kimyasal pestisitlerin çoğu hedef organizmaya seçkin etkinlik gösteremedikleri için hedef organizma

dışındaki organizmalarda da çeşitli hastalıklara yol açar hatta öldürücü olabilirler. Bir çok pestisit insanlar için de zararlıdır. Kullanıldıkları canlıların yiyecek şeklinde insanlar tarafından kullanılmaları sonucunda insanlarda yaygın hastalıklara ve istenmeyen sıkıntılı durumlara sebep olurlar. Kimyasal pestisitlerin ve etken maddelerinin akut toksik etkileri vardır. Karbamatlar, organofosfatlar ve klorlanmış hidrokarbonları içeren bir çok pestisit genetik etkiye sahiptir. Tarım ile uğraşan ve pestisite maruz kalan insanlarda yapılan çalışmalarda bu bireylerde yapısal ve sayısal kromozom anomalileri ile kardeş kromatid değişiminde artmalar gözlenmiştir (7).

Pestisitlerin kronik etkisine maruz kalan tarım işçilerinde birçok genetik hasarın yanısıra karaciğer, böbrek ve kaslarda bozukluklar görülmüştür. Birçok pestisit insana, hayvanlara ve çevreye zarar vermektedir. Bununla ilgili ilk çalışmalar 70' li yılların başında, UNEP Stokholm İnsan Çevresi Konvansiyonu'nu hazırlayan süreçte göstermişlerdir. 30 yıl sonra ABD, Avustralya, Kanada, Japonya ve Yeni Zellanda, uluslar arası baskılara boyun eğerek küresel anlaşma taslağının oluşturulmasına karar vermişlerdir (7).

Bu çalışmalar kapsamında KOK (Kalıcı Organik Kirleticileri) olarak adlandırılan içlerinde tarımda da kullanımı yaygın olan birçok kimyasal ürün bazı özel durumlar hariç yasaklanmış ve KOK özelliği taşıyan yeni kimyasallarında üretilmesi yasaklanmıştır. Bu anlaşma kapsamında; aldrin, endrin, toksafen, klordan, dieldrin, heptakol, mireks, DDT ve endüstriyel kimyasallar olan heksaklorobenzen ve PCB'ler yasaklanmış ve stokları takip altına alınmıştır (7).

Tarım ilaçlarının kan hücreleri üzerine de olumsuz etkileri vardır. Organofosforlu insektisitler eritrositlerin (kırmızı kan hücreleri) membran özelliklerini değiştirerek eritrosit fonksiyonun engellemektedir. Diğer bazı pestisitler de eritrositlerin boyutlarının ve yüzey şekillerinin bozulmasına ve eritrosit antioksidan sistem enzimlerinin aktivitelerinin değişmesine sebep olmaktadır. Pestisitlerin en önemli etkilerinden biri de asetilkolinesteraz enzimini inhibe etmeleridir. Bu durumda alt beyin kökünde solunum kontrol merkezlerinin baskılanması ile canlı ölüme gider. Yine pestisitlerde yapılan bir araştırmada pestisitlerin TCA enzimlerinin (malat dehidrojenaz, süksinat dehidrojenaz) inhibe olmasına sebep olduğu bulunmuştur (7).

2.1.2. Pestisitlerin Sınıflandırılması

Pestisitler birçok değişik şekilde sınıflandırılmaktadırlar. Bu sınıflandırmalarda; kullanıldıkları zararlılar, zararlılara etki şekilleri ile etki maddesi gibi kriterler rol oynamaktadır.

Kullanıldıkları zararlı grubu dikkate alınarak etkili maddelerine göre pestisitlerin aşağıdaki gibi sınıflandırılmaları yapılmaktadır: (8)

A) İNSEKTİSİTLER (Böcekleri Yok Eden)

1. Klorlanmış Hidrokarbonlar
2. Organik Fosfor
3. Karbamatlar
4. Bakteriler
5. Diğerleri

B) AKARASİTLER (Uyuz Böcek ve Parazitler)

1. Halojen ve Oksijenler
2. Amin ve Hidrozin Türevleri
3. Dinitrofenol ve Esterleri
4. Kükürtlüleri
5. Organik kalaylılar
6. Diğerleri

C) FUNGUSİTLER (Mantarlara Karşı)

a) Koruyucu Fungusitler

1. Bakırlılar
2. Kalaylılar
3. Kükürtlüleri
4. Dithiokarbomatlar
5. Phtalimidler
6. Nitro Bileşikleri

7. Diğerleri

b) Sistematik Fungusitler

1. Anilidler
2. Benzimidazoller
3. Morpholinler
4. Piperazinler
5. Pyrimidler
6. Triazoller
7. Diğerleri

D) HERBİSİTLER (Yabani Otlara Karşı)

1. Phenoxy Bileşikleri
2. Benzimidazol
3. Pikolinik Asitler
4. Karbamatlar
5. Klorlu Alifatik Asitler
6. Dinitroamin Analin
7. Anilidler
8. Üre Bileşikleri
9. Triazinler
10. Urasiller
11. Nitrofenoller ve Türevleri
12. Diğerleri

Pestisitlerin kimyasal yapılarına göre de sınıflandırılmaları yapılmış ve bu sınıflandırma aşağıdaki 3 ana başlıkta toplanmıştır.

a) Organoklorlu İnektisitler: İlk kez 1942 yılında DDT olarak sentez edilmiş ve Malarya savaşında kullanılmıştır. Siklik ve asilik çeşitli hidrokarbonların klorlandırılmasıyla birçok inektisit sentez edilmiştir.(9) Zehirlenmeler yanlış kullanım nedeni ile oluşmakta ve zehirlenmeler ağızdan, cilt ya da akciğer yoluyla kendini göstermektedirler. Ciltle emilim yavaş olmakta, ancak ciltten atılması oldukça zor olduğu için yavaş yavaş emilerek toksite oluşmaktadır. Merkezi sinir sistemi ve kemik iliğinde depo edilmekte ve vücuttan atılması uzun süre almaktadır (9).

Kusma ve mide bulantısı yaygın olarak organoklorinlerin alımından hemen sonra oluşmakta ve diğer ilk semptomlar ise; baş dönmesi, korku, heyecanlanma, zihin karışıklığı ve kas spazmı olarak görülmektedir. Bunu epileptik nöbetlere benzer spazmlar ve bilinçsizlikler takip eder (10).

b) Organofosfat Grubu İnektisitler: Günümüze dek binlerce organik fosfor bileşiği sentez edilmistir. Alkil pirofosfatlar, alkil tiyofosfatlar ve fosfamidler olarak 3 grupta toplanırlar. Son iki grup maddeler karaciğerde metabolik değişime uğradıktan sonra aktifleşirler. Organofosfatlar solunum, cilt emilimi veya oral alınmakla toksik etkilerini oluştururlar. Hangi yol olursa olsun toksik etkileri asetilkolinesterazın inhibasyonu sonucu, organizmada asetilkolinin toplanması nedeniyledir. Kolinesteraz aktivitesinin azalması ile asetikolin, miyonöral birleşme yerleri (adale son plaka), parasempatik ve beyindeki postganglarda birikir. Normalde bu bölgelerdeki asetilkolin asetilkolinesteraz ezmininin aktif bölümüne kovalent olarak bağlanır ve enzimi irreverzibl şekilde bloke eder. Bu nedenle organik fosforlu bileşiklerle meydana gelen sistematik zehirlenme belirtileri muskarinik, nikotinik ve merkezi sinir sisteminin aşırı stimülasyonu şeklindedir. Kolinesteraz ölçümleri için klasik elektrometrik, kalorimetrik ve titrometrik metotlar kullanılır (9,11).

c) Karbamat Grubu inektisitler: Herbisit veya fungusit olarak kullanılabilir. Karbamatlar asetilkolinesteraz enzimini reverzibl olarak bloke ederler. Kan, beyin bariyerine geçemezler. Böylece santral kolinerjik etkileri de ya yoktur ya da minimumdur. Zehirlenmeler solunum, dermal veya oral yolla ortaya çıkar. Ciltten emilim daha hızlıdır.

2.1.3. Pestisitlerin Zararları

Pestisit terimi, insan yaşamı için zararlı olan canlıları öldürmek amacı ile kullanılan bileşikler ya da maddeleri ifade eden genel bir terimdir (12). Pestisit kullanımının tartışılmaz yararlarına karşın etkin denetimden yoksun ve aşırı miktarlarda uygulanması insan dahil hedef olmayan diğer canlılarda zehirlenmelere ve ölümlere neden olmakta, ekosistemlerin ve besinlerin kirlenmesine yol açmaktadır. Pestisitlerin yaygın olarak kullanılmasından kısa süre sonra 1950' li yıllarda önce DDT nin daha sonra da kullanılan diğer ilaçların (13), insanlar ve yabancı yaşamda hedef olmayan canlılara zararlı etkileri ortaya konmaya başlanmıştır. Tarım ilaçlarının canlılar üzerindeki etkileri fetal yaşamdan itibaren başlamaktadır (14). Bu ilaçlar plasentadan fötüse geçmekte, bunun sonucunda düşükler, hiperpigmente, hiperkieratik çocuk doğumları görülmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde ise radyoaktif işaretli ilaç verilmesinden 5 saat sonra ilacın plasentaya geçtiği, fötüsün göz, sinir sistemi ve karaciğerinde yerleştiği gözlenmiştir (15). Pestisitlerden bir bölümü (Organofosfatlı ve karbamatlı insektisitler) de etkilerini doğrudan doğruya periferik ve merkezi sinir sistemi üzerinde göstererek organizmanın yaşamını tehdit etmektedir. Örneğin parathion ve malathion insektisitleri periferik sinir sistemini etkileyerek organizmada lakrimasyon, ishal, titreme gibi belirtilerle etkisini ortaya koymaktadır (16). Tarım ilaçlarının kanın şekilli elementlerine yani eritrosit ve lökositlere olan zararlı etkileri de yapılan hayvan deneylerinde gözlenmiştir. Organofosforlu insektisitler eritrositlerin membran özelliklerini değiştirerek eritrosit fonksiyonlarını engellemektedir (17). Diğer bazı pestisitler de eritrositlerin boyutları ve yüzey şekillerinde bozulmalara neden olmaktadır (18). Eritrositlerde in vitro koşullarda yapılan bir deneyde ise eritrosit antioksidan sistem enzimlerinin aktivitelerinin değiştiği de gözlenmiştir (19).

Diğer taraftan pestisitler asetilkolinesteraz enzimini inhibe etmekte, alt beyin kökünde solunum kontrol merkezlerinin baskılanması ile canlının ölümüne neden olmaktadır (20). Yine pestisitlerle yapılan deneylerde TCA enzimlerinin (malat dehidrogenaz, süksinat dehidrogenaz) inaktive olduğu bulunmuştur (21). Yapılan diğer bir çalışmada da pestisitlerin karaciğer ve kas bozulmalarına neden olduğu saptanmıştır (22). Pestisitlerin, kullanıldığı tarım alanlarında insanlar üzerine toksik etkileri ile ilgili çalışmalarda renal ve hepatik toksisiteyi arttırdığı saptanmıştır. Pestisitlerin çevreye verdiği zararların insan sağlığı açısından tehlikeli boyutlara varması üzerine pek çok ülke ve kuruluş soruna titizlikle eğilirken, ülkemizde konuya gereken önemin verilmediği düşünülmektedir (23).

Günümüzde pestisit maruziyeti sonucu gelişen nörolojik etkilerin ve nörolojik hastalıklar ile pestisit maruziyeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bilinen pestisitlerin yüksek dozlarına akut olarak maruziyet iyi bilinen bir toksik tabloya sebep olmaktadır. Kronik maruziyetin de nörotoksik olduğu bilinmektedir, fakat ayrıntıları tam olarak anlayamamış bir konudur. Konu ile ilgili araştırmaların büyük kısmı pestisit maruziyetinin, nörolojik semptomların sıklığında ve nörodavranışsal değişikliklerde artışa sebep olduğunu söylemektedir. Söz konusu maruziyetin duyuşal ve motor nöron fonksiyon kayıpları ile periferik sinir iletimi bozukluğuna sebep olduğunu ifade eden sınırlı sayıda çalışma vardır. Pestisit maruziyetinin Parkinson hastalığına sebep olduğunu ileri süren pek çok çalışma olsa da, nörodejeneratif hastalıklar ile ilgili aynı şeyi söylemek mümkün değildir (24).

Pestisit böcekler, bitkiler, mantarlar, nematodlar ve kemirgenler gibi zararlı organizmaları yok etmek veya kontrol altına almak amacıyla kullanılan kimyasal, fiziksel veya biyolojik bir ajandır. En yaygın olan pestisitler insektisitler (böcekleri hedef alır), herbisitler (bitkileri hedef alır) ve fungusitler (mantarları hedef alır)'dir. Dünyada yaklaşık 1500 kimyasal pestisit bulunmakta ve 275 tanesi ticari öneme sahiptir. Dünya nüfusunun yıllık ortalama pestisit tüketimi 1.5 milyon tondur.(25)

2.1.4. Pestisitlerin İnsan ve Çevre Üzerine Etkileri

İnsanlar kolay veya parasız sahip oldukları nimetlerin değerini maalesef bilmemekte, bu nimetleri hem hor, hem de hiç bitmeyecek gibi bol kullanmaktadır. Bunun sonucu oluşun gıda, hava, su ve toprak kirliliği buna en güzel örnektir. Yoğun ve bilinçsiz bir şekilde kullanılan ve çevre kirliliğine neden olan etkenlerden biri olan pestisitler, ekonomik bir şekilde üreilmeleri ve kullanım kolaylığı nedeniyle; ürünü hastalıkların, böceklerin, yabancı otların ve diğer zararlıların olumsuz etkilerinden koruyarak verim ve kaliteyi güvence altına almayı amaçlayan tarımsal savaşında çok önemli bir yer tutmaktadır (26).

Pestisitlerin kullanımı çok eski tarihlere dayanmaktadır. M.Ö. 1500'lere ait bir papirüs üzerinde bit, pire ve eşek arılarına karşı insektisitlerin hazırlanışına dair kayıtlar bulunmuştur. 19.yy'da zararlılara karşı inorganik pestisitler kullanılmış, 1940'lardan sonra pestisit üretiminde organik kimyadan faydalanılmış, DDT ve diğer iyi bilinen insektisit ve herbisitler keşfedilmiştir.

Bugüne kadar 6000 kadar sentetik bileşik patent almasına karşın, bunlardan 600 kadarı ticari kullanım olanağı bulmuştur. Ülkemizde tarımı yapılan kültür bitkileri, sayıları 200’ü aşan hastalık ve zararlıların tehdidi altında olup yeterli savaşım yapılmadığı için toplam ürünün yaklaşık 1/3’i kayba uğramaktadır. Bu kayıpların önlenmesi bakımından pestisitlerin daha uzun yıllar büyük bir kullanım potansiyeline sahip olacağı kuşkusuzdur. Formülasyon olarak 30 000 ton civarında olan pestisit kullanımımızda en yoğun kullanılan gruplar sırasıyla herbisitler, insektisitler, fungusitler ve yağlardır.

Bununla beraber, yoğun ve bilinçsiz pestisit kullanımının sonucunda gıdalarda, toprak, su ve havada kullanılan pestisit kendisi ya da dönüşüm ürünleri kalabilmektedir. Hedef olmayan diğer organizmalar ve insanlar üzerinde olumsuz etkileri görülmektedir. Pestisit kalıntılarının önemi ilk kez 1948 ve 1951 yıllarında insan vücudunda organik klorlu pestisitlerin kalıntılarının bulunmasıyla anlaşılmıştır. Pestisitlerin bazıları toksikolojik açıdan bir zarar oluşturmazken, bazılarının kanserojen, sinir sistemini etkileyici ve hatta mutasyon oluşturucu etkiler saptanmıştır. Pestisit kalıntılarının en önemli kaynağı gıdalardır. Bu nedenle 1960 yılında FAO ve WHO “Pestisit Kalıntıları Kodeks Komitesi”ni kurmuşlar ve bu komitenin çalışmaları sonucu konu ile ilgili tanımlamalar yapılmış, bilimsel araştırma verilerine dayanılarak gıdalarda bulunmasına izin verilen maksimum kalıntı değerleri saptanmıştır. Ülkemizde de tarımsal ürünlerde kullanılan pestisitlerin gıdalarda bulunması müsaade edilebilir maksimum miktarları ürün ve ilaç bazında belirlenmiştir. Bu bilgilere Tarım Bakanlığının Web sayfasından kolaylıkla ulaşmak mümkündür.

Hemen bütün insektisitler spesifik olmadıkları için sadece hedef organizmaları öldürmez, omurgalı ve omurgasız diğer organizmaları da etkilerler. Zararlı etkilerin şiddeti, insektisit ve formülasyonun tipine, uygulama şekline ve tarımsal arazinin tipine bağlı olarak değişmektedir. En genel yan etkiler şunlardır:

1. Arılar, kuşlar ve balıklar, mikroorganizmalar ve omurgasızlar gibi hedef olmayan organizmalarda ölümler,
2. Kuş, balık ve diğer organizmalarda üreme potansiyelinin azalması,
3. Hedef olamayan organizmalarda dayanıklılık oluşması sonucu insanlara hastalık taşıyan böcek ve parazitlerin kontrolden çıkması,
4. Ekosistemin yapısının ve türlerinin sayılarının değişmesi gibi uzun dönemli etkiler (27).

Savaşında kullanılan pestisitlere karşı zararlı ve hastalıkların dayanıklılık kazandıkları bilinmektedir. Dayanıklılığın pratikteki anlamı hastalık ve zararlıların daha önce kendilerine karşı başarıyla uygulanan toksik maddelerden artık etkilenmedikleridir. 1970’de dayanıklı olarak saptanan tür sayısı 244 iken, 1980’de bu sayı 428’e yükselmiştir. Tarımsal ürün zararlılarında meydana gelen çeşitli tipteki dayanıklılıklar sonucunda pestisitlerin etkinliğindeki azalmayı aşmak için daha yüksek dozlarda uygulama gerekmekte, bu da hem maliyetin artmasına ve ürün veriminde azalmalara yol açmakta, hem de üründe ve çevrede kalıntı miktarının ve kirliliğin artmasına neden olmaktadır(27).

2.1.4.1. İnsanlar Üzerine Etkileri

Pestisitlerin insanlarda belirli miktarlarda toksik olmaları nedeniyle savaşında çalışan herkesin bunların kullanımı sırasında meydana gelebilecek potansiyel zarardan sakınmaları gerekir. İnsanların pestisitlere maruz kalması mesleki zehirlenmeler veya kaza ile meydana gelebilmektedir. Her iki tür zehirlenmenin ana nedenleri:

1. Halkın bu konuda yetersiz eğitime sahip olması ve pestisitlerin toksisite potansiyellerinin bilinmemesi,
2. Uygun olmayan koşullarda depolama,
3. Kaza ile saçılma sonucu gıdaların kontamine olması,
4. Dikkatsiz yükleme ve taşıma,
5. Yıkanmamış pestisit kaplarının kullanımı,
6. Genel bakım ve atık değerlendirme işlemleri

Mesleki zehirlenmeler, üretim, formülasyon hazırlama, taşıma, yükleme ve uygulama sırasında deri ve solunum yoluyla maruz kalma (akut zehirlenme) olarak tanımlanabilir. Daha çok organik fosforlar ve karbamatlılar bu tip zehirlenmeye neden olurlar. Bunlar vücutta kolin esteraz enzimini inhibe ederek asetil kolin birikimine yol açarlar. Kaza ile meydana gelen zehirlenmelerde pestisitlerin yaprak ve topraktaki kalıntıları veya onların toksik dönüşüm ürünleriyle temas sonucu hastalıklar meydana gelebilmektedir. Aşırı dozlarda alınmadıkça organik klorlu pestisitlerin insanlara akut zehirlilikleri enderdir. Bu bileşikler daha çok kronik

zehirlenmeler meydana getirmektedir. Sinir sistemini etkiler ve karaciğere zarar verirler. Son yıllarda ilaçların besin maddelerindeki kalıntılarının insanlar için kronik toksisitesi iki şekilde ele alınmaktadır:

1. Kabul edilebilir günlük alım (Acceptable Daily Intake-ADI): Bir kişinin bir günde alabileceği kabul edilebilir günlük ilaç miktarını mg/kg olarak ifade eden değerdir.
2. Maksimum kalıntı limitleri (Maximum Residue Limits-MRL): Gıda maddelerinde bulunmasına izin verilen en fazla ilaç miktarını (ppm) ifade eden değerdir.

Codex Alimentarius, USEPA (United States Environmental Protection Agency) gibi kuruluşların bu değerleri içeren listeleri mevcuttur. Bu miktarlar tarımsal ürünlerin dış pazarlaması bakımından da önemlidir. Zira tolerans miktarını aşan değerlerde pestisit kalıntısı tespit edilen tarımsal ürünler alıcı ülkeler tarafından geri çevrilmektedir.

Pestisitlerin kalıntı yoluyla kronik toksisiteyi yanında bazılarının insanlarda mutajenik, teratojenik ve kanserojen etkilerinin de olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla saptanmıştır.

2.1.4.2. Çevre ve Gıdalarda Pestisitler ve Etkileri

Tarımsal alanlara, orman veya bahçelere uygulanan pestisitler havaya, su ve toprağa, oradan da bu ortamlarda yaşayan diğer canlılara geçmekte ve dönüşüme uğramaktadır. Bir pestisit çevredeki hareketlerini onun kimyasal yapısı, fiziksel özellikleri, formülasyon tipi, uygulama şekli, iklim ve tarımsal koşullar gibi faktörler etkilemektedir.

Pestisitlerin püskürtülerek uygulanması sırasında bir kısmı evaporasyon ve dağılma nedeniyle kaybolurken, diğer kısmı bitki üzerinde ve toprak yüzeyinde kalmaktadır. Havaya karışan pestisit rüzgarlarla taşınabilir; yağmur, sis veya kar yağışıyla tekrar yeryüzüne dönebilir. Bu yolla hedef olmayan diğer organizma ve bitkilere ulaşan pestisit, bunlarda kalıntı ve toksisiteye neden olabilir.

Toprak ve bitki uygulamalarından sonra toprak yüzeyinde kalan pestisitler, yağmur suları ile yüzey akışı şeklinde veya toprak içerisinde aşağıya doğru yıkanmak suretiyle taban suyu ve diğer su kaynaklarına ulaşabilirler. Eğim, bitki örtüsü, formülasyon, toprak tipi ve yağış miktarına bağlı olarak taşınan pestisitler, bu sularda balık ve diğer omurgasız su

organizmalarının ölmesine; bu organizmalardaki pestisit kalıntısının insanların gıda zincirine girmesi ve kontamine olmuş suların içilmesiyle kronik toksisitenin oluşmasına neden olurlar.

Toprağa geçen pestisitler güneş ışınlarının etkisiyle fotokimyasal degradasyona, bitki, toprak mikroorganizmaları ve diğer organizmaların etkisiyle biyolojik degradasyona uğramakta; toprak katı maddeleri (kil ve organik madde) tarafından adsorlanıp desorplanmakta veya kimyasal degradasyona uğramaktadırlar. Toprak içine geçmiş pestisitler kapiller su vasıtasıyla toprak yüzeyine taşınmakta ve buradan havaya karışabilmektedir. Toprağın yapısı, kil tipi ve miktarı, organik madde içeriği, demir ve alüminyum oksit içeriği, pH'sı ve toprakta var olan baskın mikroorganizma türleri tüm bu olayları etkileyen faktörlerdir. Toprakta pestisit tutulmasıyla hareketi ve biyolojik alımı engellenmekte ve çeşitli şekillerde degradasyonu ile ya toksik özelliğini kaybetmekte ya da daha toksik metabolitlerine dönüşebilmektedir. Pestisit kendisinin ya da toksik dönüşüm ürünlerinin hedef olmayan yerleri veya organizmaları kontamine etmesi istenmediğinden tüm bu olayların bilinmesi ve incelenmesi önem taşımaktadır.

Bitkinin direkt yolla veya toprakta kalan pestisiti kendi bünyesine alması ve bu bitkilerin insan gıdası veya hayvan yemi olarak kullanılması sonucunda pestisitler insanların gıda zincirine girmektedirler. Kimyasal savaşım, belirtilen riskler nedeniyle titizlikle yapılması gereken bir işittir. Bu riskleri minimuma indirmek için uygulama sırasında gerekli her türlü önlem alınmalıdır.

Dünya nüfusunun hızla artması günümüzde insanlığın en büyük sorunu olan beslenme problemlerinin çözümünde, pestisit ve verim artırıcılarının uzun yıllardır kullanımını gerekli kılmıştır. Bu nedenle makalede pestisitlerin kimyasal yapıları, özellikleri, toksiteleri, süte bulasma yolları, süt ürünlerinin pestisitler açısından önemi ile insan sağlığı üzerinde yarattığı sorunlar ve korunma yolları üzerinde durulmuştur.

Günümüzde artan dünya nüfusunun en önemli problemlerinden biri beslenme problemidir. FAO verilerine göre mevcut dünya nüfusunun %40'ı yeterli seviyede beslenmemekte, bunun sonucunda da her yıl binlerce kişi ölmektedir (28). Tarımsal ilaçların kullanımı bir taraftan tarımsal üretimi artırırken diğer yandan bilinçsiz ve hatalı kullanım sonucu ürünler/gıdalar üzerindeki pestisit kalıntılarının neden olunmaktadır (29). Pestisitlerin tavsiye edilen dozların üzerinde kullanılmaları, gereğinden fazla sayıda ilaçlama yapılması, gerekmediği halde birden fazla ilaç karıştırılarak kullanılması nedeni ile gıda maddelerinde fazla miktarda kalıntı bırakabilmektedirler. Yüksek dozda pestisit kalıntısı içeren gıdalar ile beslenen insanlar ve çevredeki diğer canlılarda, akut ya da kronik zehirlenmeler görülebilmektedir (28).

Ülkemizde kullanılan pestisit miktarı Almanya'dan 6 kez, İsviçre'den 10 kez, ABD ve Japonya'dan 15 kez daha azdır. Bununla birlikte, ülkemiz geliştirmekte olan ülkeler arasında en çok pestisit üreten ilk 10 ülke arasında yer almaktadır (30).

2.1.4.3. Pestisitlerde Toksikite

Pestisit zehirlenmelerine bağlı riskin, etki altında kalma dozu azaldığında düşmekte ve bu görüs su şekilde formülize edilmektedir; (31).

$$\text{Risk} = \text{Toksitite} * \text{Maruz Kalma}$$

Bir pestisitinin toksitesi birkaç yolla ölçülebilmekte ve insanlar için pestisitlerin toksitesinin belirlenmesi kolay bir işlem olmamaktadır. Bu nedenle toksitenin belirlenmesinde genellikle test hayvanları olarak tavşanlar kullanılmakta, ancak bununla beraber bir pestisitinin fareler için zehirli olması, insan, köpek, inek ve vahşi hayvanlar için de zehirli olması anlamına gelmemektedir. Toksikite çalışmaları sadece belirli kurallara göre yapılmalı ve toksite çalışmaları ile bir pestisitinin diğer bir pestisit ile kıyaslandığında zehirlilik olgusu belirli yöntemler ile gerçekleştirilmektedir. Pestisitlerin toksitelerinin ifade edilmelerinde bazı tanımlar kullanılmakta ve bu tanımlar aşağıda görülmektedir. (31).

LD 50: Ağız ya da deri yoluyla deneme hayvanlarına verildiğinde, bu hayvanların %50'sini öldüren ve mevcut ağırlığının her kilogramı için mg olarak ifade edilen doz anlamına gelmektedir.

LC 50: Belirli bir süre sonra solunan havadaki pestisit nedeni ile deneme hayvanlarının %50'sini öldüren dozdur ve havanın her m³'ünde mg olarak gösterilir (32).

Bir pestisitinin akut toksitesi denildiğinde ise; pestisitlerin insan vücuduna alınmasından itibaren ilk 24 saat içerisinde pestisit özelliğinde olan maddenin özelliği, miktarı, sıcaklık, ilaç ile temas süresi, pestisitinin içerdiği diğer kimyasal maddelerin miktarı ile hayvan türüne göre meydana gelen zehirlenmeler anlaşılabilir. Akut zehirlenme etkilerinin temel belirtileri arasında; mide bulantısı, kusma, baş dönmesi, zihin karışıklığı, diyare, zayıflık ve istahsızlık en belirgin tespitlerdendir. (31,32). Bir pestisitinin kronik toksitesi denildiğinde ise; bir toksik madde ile uzun süreli olarak ya da tekrarlanan düşük seviyelere maruz kalma anlaşılabilir. Kronik

toksitenin etkileri, ilk maruz kalmadan sonra ortaya çıkmakta, belirti ve semptomların oluşması ise yılları alabilmektedir. Kronik zehirlenme etkilerinin temel belirtileri arasında; kanserojen etki, mutajenite, terotajeni, onkogenez, akciğer tahrişi, sinirlerde zararı olan alerjik durumlar olmaktadır (31).

2.1.4.4. Pestisitlere Bulaşma Yolları

Günümüzde pestisitlerin insanlara bulaşma yolları ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, pestisitler vücuda 4 yolla bulastıkları tespit edilmiş ve söz konusu bu yollar aşağıda özetlenmiştir.

Deri Yoluyla (Dermal Exposure) Olan Bulaşma: Zehirlenmeler, pestisitlerin deri ile teması vasıtasıyla vücuda alınması sonucu oluşmakta ve birçok çalışmada, pestisit zehirlenmelerinin %95'inin deri yolu ile meydana geldiğini göstermektedir (33).

Ağız Yoluyla (Oral Exposure) Olan Bulaşma: Zehirlenme, pestisitlerin ağız ile vücuda alınması sonucunda da meydana gelebilmekte ve konu ile ilgili en yaygın zehirlenme olguları, pestisitlerin orijinal kaplarından uzaklaştırılması ve etiketsiz şişe, kap ya da özellikle gıda kaplarına konulması ile ortaya çıkmaktadır (30,33).

Solunum Yoluyla (Inhalation Exposure) Olan Bulaşma: Zehirlenmeler, pestisitlerin akciğerler yolu ile vücuda alınması sonucunda gerçekleşmektedir (33).

2.1.4.5. Pestisit Zehirlenmelerinin Belirti ve Semptomları

Bir kimyasal grupta yer alan tüm pestisitler insan vücudunu aynı şekilde ve genel olarak etkilemekte, ayrıca bununla beraber pestisitlere bağlı semptomların şiddeti pestisite maruz kalma şekline, pestisit toksitesine, konsantrasyonuna ve formülasyonuna göre farklılaşmalar gösterdiği ifade edilerek, bu semptomların tanım aşamaları aşağıdaki gibi yapılmaktadır (33,34).

Hafif Semptomlar: Bas ağrısı, yorgunluk, istahsızlık, bas dönmesi, zayıflık, sinirlilik, mide bulantısı, terleme, diyare, kilo kaybı, susuzluk, karamsarlık, boğaz-burun-göz-deri tahrişi. Orta Siddetli Semptomlar: Mide bulantısı, titreme, kas koordinasyonsuzluğu, asırı tükürük çıkarma, bulanık görme, nefes almada zorlanma, sarı veya kızarık ten, karın krampları, kusma, diyare, terleme, zeka karışıklığı, hızlı nabız ve öksürük (34). Siddetli Semptomlar: Kusma, reflekslerin kaybı, nefes alamama, kas spazmı, göz bebeklerin küçülmesi, ihtilaç, bilinçsizlik, ates, susuzluk, solunum oranında artıs. Bazı insanlar belirli pestisitlere diğerlerinden daha hassastır. En bilinen semptomlar deri kızarıklıklarıdır. Duyarlılık hemen oluşmayabilir. Diğer bir alerjik reaksiyon foto/alerjik deri iltihabıdır. Bazı pestisitler fazla güneş ışığında kullanıldığında deri iltihaplarına neden olur. Bu tür pestisitlere örnek olarak zineb, atrazine ve thiamin formülasyonlarını gösterilebilir.

2.1.4.6. Gıdalardaki Pestisit Kalıntıları

Pestisit kalıntıları gıda maddelerinde, insan, hayvan ve çevre sağlığına zarar vermeyecek düzeylerde bulunmalıdır. Gıda maddelerindeki pestisit kalıntı miktarlarının bilinmesi insan sağlığı açısından olduğu kadar ihraç gıda ürünleri içinde oldukça büyük önem arz etmektedir. Gıda maddelerindeki pestisit kalıntı miktarlarının daha önceden tesbit edilip tolerans sınırlarını geçmemesi gerek tüketici sağlığı açısından ve gerekse ihraç gıda ürünlerinin geri dönmemesi açısından büyük öneme sahiptir.

Bu nedenle üretilen herbir yeni pestisit, piyasaya arzından önce farmakolojik ve toksikolojik denemelere tabii tutularak, tolerans sınırlarının önceden belirlenmesi mutlak surette gereklidir. 0,1 ppm, DDT içeren yemlerle beslenen ineklerden elde edileğn sütlerin 1,2 ppm düzeyinde DDT ihtiva ettiği, yine 10 ve 30 ppm lik dozlarda DDT içeren yemlerle beslenen Amerikan siyah ördeklerinin yumurta kabuklarının inceldiği ve daha kolay kırıldığı tesbit edilmiştir.

Ülkemizdeki hayvansal ürünlerde pestisit kalıntıları konusunda yapılan araştırmalar, genellikle tüketime sunulan gıdalar üzerinde yoğunlaşmıştır.

Bu amaçla pestisit kullanımının oldukça yoğun olduğu Çukurova yöresinde üretilen süt örneklerinin pek çoğunda çeşitli pestisit kalıntılara rastlanmış olup, bulunan miktarların tolerans sınırlarının oldukça üzerinde olduğu belirtilmiştir. (35).

Pestisitlerin hayvansal menşeyli gıdalardaki miktarını daha açık bir şekilde belirten bir diğer araştırmada, yemler vasıtasıyla hayvan vücuduna alınan pestisitlerin ancak %2-10'u sağılan süt vasıtasıyla dışarı atılmakta geri kalan miktarı ise hayvan vücudunda akümüle olmaktadır. (36) Öte yandan sütteki bu pestisit kalıntıları, sütün krema, peynir, tereyağ, gibi konsantre ürünlere işlenmesi sırasında yoğunlaşarak insan sağlığı açısından daha tehlikeli boyutlara ulaşmasında neden olabilmektedir. Ankara piyasasında satılan süt, beyaz peynir ve tereyağlarında yapılan pestisit kalıntısı araştırmalarında yüksek düzeyde DDT ve BHC'li pestisit kalıntılara rastlanmıştır (37).

Ülkemizde ambar zararlılarına karşı kullanılan pestisitlerden biri olan Carbaryl'in çeşitli dozlarının tatbik edildiği bir araştırmada kullanılan buğdaylardan elde edilen ekmeklerde pestisit kalıntısının tamamen ortadan kalkmadığı tesbit edilmiştir. (38).

2.1.4.7. Gıdalardaki Pestisit Kalıntılarını Azaltma Yolları

Tüketime hazır hale gelen bitkisel ve hayvansal kaynaklı gıdalardaki pestisit kalıntısı düzeyine; ürünün çeşidi, pestisidin çeşitli özellikleri (etki şekli, kimyasal yapısı, v.b.), iklim şartları, ilaçlama ile hasat arasında geçen süre gibi pek çok faktör etki etmektedir. Bu faktörler arasında, kalıntı pestisit miktarını asgari düzeye indirme hususunda en fazla etkili olanı şüphesiz ilaçlama ile hasat arasında geçen sürenin uzunluğudur. Bu sebeple bitkisel ürünler için çeşitli ülkeler hasat aralığı tüzüğü çıkararak bir nebze de olsa kalıntı pestisit düzeyini asgari seviyede tutabilecek önlemler almayı uygun görmüşlerdir. Pestisit kullanımının tamamen kontrollü bir şekilde uygulanması durumunda bile gıdalarımız az da olsa pestisit kalıntıları ihtiva edebilecektir.

Bu nedenle mevcut şartlarda gıda maddelerinin üretimi aşamasında uygulanacak teknolojik işlemlerle pestisit kalıntılarının azaltılması alternatif bir yol olmaktadır (39). Günümüzde birçok araştırmacı pestisitlerin zararlı etkilerini enaza indirmek amacıyla teknolojik işlemlerin etkinlikleri üzerinde yoğun olarak çalışmaktadırlar.

Bu aşamada uygulanabilecek yöntemleri şöyle sıralayabiliriz.

- Yıkama
- Kabuk soyma
- Isıl işlemler (haşlama, pişirme, pastörizasyon, sterilizasyon)
- Muhafaza (depolama)
- Işınlama
- Mikroorganizmalar yoluyla parçalama
- Bazı katkı maddelerinin ilavesi

Yıkama: Su ile yıkama ürünlerdeki pestisit kalıntılarını önemli düzeyde azaltmaktadır. Örneğin, DDT ile ilaçlanmış domatesler su ile yıkandığı takdirde ilaç kalıntısı % 89-91 bazı kontakt (temas) tesirli ilaçlar ile ilaçlanmış şeftaliler yıkandığı takdirde ise ilaç kalıntısı % 100 oranında uzaklaştırılabilmektedir. Yıkama sırasında pestisit kalıntılarının azaltılması üzerine, ilacın kimyasal yapısı, ürünün özellikleri ve ilaç kalıntısının parçalanma süresi gibi çeşitli faktörler etkilidir. Ürün yüzeyine kısmen yapışan süspansiyon halindeki pestisit kalıntıları, emülsiyon halinde hazırlanmış olanlara göre su ile yıkamada kolayca uzaklaştırılabilirler. Sistemik etkiye sahip ilaçların yıkama ile uzaklaştırılması söz konusu değildir. Burdan da anlaşılacağı üzere yıkama daha çok kontakt etkili ilaçlar için uygun bir yöntemdir. Yarı sistemik, yarı kontakt etkili ilaçlar için uygun bir yöntemdir. Yarı sistemik, yarı kontakt etkiye sahip ilaçlarda yıkamanın etkisi, tamamen kontakt etkiye sahip olan ilaçlara nazaran daha azdır.

Kabuk Soyma: Kontakt etkiye sahip pestisitlerin etkisini ortadan kaldırmada, yıkamadan sonra bir diğer etkili yöntem kabuk soymadır.(40) tarafından yapılan bir araştırmada mısır koçanlarındaki dış yaprakların uzaklaştırılması ile pestisit kalıntısının % 99 düzeyinde azaldığı belirtilmiştir. Kabuk soyma işleminin patateslerde DDT kalıntısını % 64 seviyesinde, domateslerde ise % 99 seviyesinde ortadan kaldırmıştır.

Isıl İşlemler: Pestisit kalıntılarının azaltılmasında ısıl işlemlerin etkileri endotermik veya ekzotermik olabilir. Pestisitlere ısıl işlem uygulanması sonucunda kristal yapılarında değişmeler meydana gelmekte ve birtakım kimyasal olaylar (yükseltgenmeindirgenme reaksiyonları, dehidrasyon, dekompozisyon) neticesinde kalıntı miktarlarında azalmalar vukubulmaktadır. Bu

değişimlerin çoğu endotermik sı etkisi sonucunda meydana gelmektedir. Örneğin patateslere uygulanan kaynatma pişirme işlemi sonucunda Azodrin kalıntısı % 83-86 oranında, elma suyuna uygulanan ön ısıtma işlemi sonucunda Carbaryl'in % 14,7 oranında azaldığı görülmüştür (41)

Muhafaza (Depolama): Gıdaların muhafaza sırasında da pestisit kalıntılarında bir azalma söz konusudur. Ancak burada depolama şartları oldukça büyük önem arz etmektedir. Özellikle depo sıcaklığı, depo nem düzeyi ve hava akımı büyük bir öneme sahiptir. Yapılan araştırmalar neticesinde daldırma yöntemiyle ilaçlanıp iki ay süreyle depolanan portakallarda Benomyl-C kalıntısı % 28,5-36,7 düzeyinde azaldığı görülmüştür.

Yapılan bir diğer araştırmada çeşitli pestisitler kullanılarak 1 yıl süreyle oda sıcaklığında ve 37,8 °C'deki depolarda muhafaza edilen ıspanak ve kayısı-konservelerinde pestisit kayıpları tesbit edilmiştir. Buna göre 37,8 °C de depolanan ıspanak ve kayısı konservelerindeki pestisit kalıntısı miktarları, oda şartlarında muhafaza edilen konservelerden daha az olmuştur.

Işınlama: Pestisit kalıntılarının azaltılması üzerine etkili bir diğer yöntemde ışınlamadır. Lamp et al, (1968) patates yumrularına x ışınları uygulayarak yaptıkları bir araştırmada, Aldrin ve Heptachloroxide'in önemli düzeyde etkilendiğini, Endrin'in ise pek fazla etkilenmediğini belirtmişlerdir. Yine 1 ppm. Metoxychlor, Heptachlor ve DDT içeren ambalajlanmış süt ve tereyağların ultraviyole ışınlarına maruz bırakılmaları sonucunda bu üç pestisidin de parçalandığı belirtilmiştir.

Mikroorganizmalar Yardımıyla Parçalanma: Pestisit kalıntılarının parçalanmasında çeşitli mikroorganizmaların etkili olduğu bulunmuştur. Rosenberg ve Alexander, (1979) çeşitli mikroorganizmaların fosforlu insektisidleri parçalamasını araştırmışlardır. Fosfor kaynağı olarak Aspon, Diazinon, Malthion, Parathion gibi pestisitleri kullanabilen bakteriler toprak ve lağımdan izole edilmişlerdir. İzole edilen bu bakterilerin her birinin bu pestisitlerden birkaçını fosfor kaynağı olarak kullandığı bulunmuştur.

Bazı Aditiflerin İlavesi: Kimyasal maddelerden H₂O₂ (Hidrojen peroksit) pestisit kalıntılarını parçaladığı yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir. Li and Bradley (1969) %0,03 H₂O₂ ile 16 saat muamele edilen sütlerde Diazinon'un %72 si, Trichlorpan'ın ise % 80,7 sinin parçalandığını, %0,03 H₂O₂ ile muamele edilen sütlerde ise BHC gurubu pestisitlerin % 43,7 DDT gurubu pestisitlerin ise %47,1 oranında azaldığını belirtmişlerdir.

2.2. Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest radikaller bir veya birden fazla çiftlenmemiş elektronlara sahip olan moleküllere verilen isimdir. Bu moleküllerin sağ üst köşesinde olan nokta sayısı çiftleşmemiş elektron yada elektronların sayısını gösterilir (42). Serbest radikaller içinde en çok karşılaşılanlar, moleküler oksijende meydana gelen değişimler sonucu ortaya çıkanlardır ve bunlara ‘ serbest oksijen radikalleri (reaktif oksijen radikalleri)’ denilmektedir. ‘Reaktif oksijen partikülleri’ terimi ise radikal olmayan oksidanlar için kullanılır (43). Oksijen 8 atom numarasına sahip ve doğada dioksijen (O_2) olarak bulunan kararsız bir elementtir (44). Oksijen molekülündeki aynı yöne hareket eden iki elektron olan 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birinde bulunan elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçerse veya farklı yönde hareket ederse “singlet oksijen” oluşur. Orbitallerden birine ters dönüştü iki elektron veya ikisine ters dönüştü iki elektron eşlik ederse “oksijen radikali” oluşur.

Tablo 1: Oksijen Türevi Bileşikler.

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil ($HO\cdot$)	Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
Alkoksil ($RO\cdot$)	Singlet Oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)
Peroksil ($ROO\cdot$)	Ozon (O_3)
Superoksit ($O_2\cdot^-$)	Hipoklorid ($HOCl$)
Nitrik oksit ($NO\cdot$)	Lipid hidroperoksit ($LOOH$)
Azot dioksit ($NO_2\cdot$)	Peroksinitrit ($ONOO\cdot$)

Oluşan oksijen radikali, eşleşmemiş elektronu nedeniyle çok kararsız bir yapıya sahiptir ve tek elektronunu bir başka moleküle verebilir (redüksiyon), ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilir (oksidasyon). Sonuçta oksijen nonradikal yapısını radikal şekle dönüştürebilirler (44,45). Oluşan radikaller çok reaktif ve anstabil dirler. Diğer moleküllere elektron verebildiklerinden ya da onlardan elektron alabildiklerinden vücutta indirgeyici veya yükseltici olarak davranırlar (46-48).

Serbest radikaller organizmada normal metabolizma sonucu ortaya çıkabileceği gibi; ısı, ışık ve radyasyon gibi çeşitli dış kaynakların etkisi ile de ortaya çıkabilmektedir (49). Serbest radikaller bütün canlı hücrelerde fizyolojik miktarlarda üretilmektedir. Ancak aşırı üretildiklerinde hücre ve doku hasarına neden olurlar. Serbest radikallerin bu etkileri antioksidan adı verilen enzim ve moleküller tarafından ortadan kaldırılmaktadır.. Bütün organizmalarda serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma mekanizmaları arasında hassas bir denge

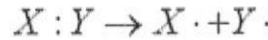
oluşmaktadır. Oksidatif stres ise; serbest oksijen radikallerinin üretimi ile bunların antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılması arasındaki dengesizlikten oluşmaktadır. Serbest radikal reaksiyonları lipit, protein ve polisakkaritlerin oksidasyonuna ve DNA hasarına neden olarak çeşitli hasarlara yol açarlar (50). Hücre ve dokularda meydana gelen serbest radikallerin en önemlisi oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri hücre metabolizmasında oksijen içeren pek çok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir (51,52). Bu kimyasal reaksiyonlar sırasında oksijen, elektron transport zincirinde suya kadar indirgenirken her basamakta serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır.

En önemli serbest oksijen radikalleri şunlardır (52).

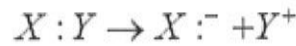
- 1) O_2^{\cdot} (Süperoksit radikali)
- 2) H_2O_2 (Hidrojen peroksit)
- 3) HO^{\cdot} (Hidroksil radikali)
- 4) $O_2\downarrow\uparrow$ (Singlet oksijen)

Serbest radikaller üç yolla meydana gelirler (53);

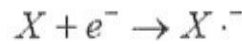
1- Kovalent bağı oluşturan elektronlardan birinin bağ atomlarından birinde, diğerinin ötekisinde kalmasıyla sonuçlanan bağ kırılması.



2- Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı. Kovalent bağı oluşturan her iki elektron atomların birinde kalır. Böylece serbest radikaller değil iyonlar meydana gelir.



3- Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi.



İki serbest radikalın birbiri ile reaksiyona girmesi sonucu radikal olmayan bir bileşik oluşur ve her iki serbest radikal de ortadan kalkar. Bir serbest radikal, radikal olmayan bir yapıyla reaksiyona girince farklı bir serbest radikal oluşturur. Bu özellik serbest radikallerin zincir reaksiyonları oluşturabilmelerini sağlar (54).

Serbest radikallerin oluşum hızı ile temizlenme hızı arasında denge olduğu sürece, organizma bundan etkilenmemektedir. Oksidanların arttığı veya antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda ise organizma oksidatif strese maruz kalır. Oksidatif stres hüresel metabolizma işleyişinin bozulmasına, kalp, böbrek, karaciğer, mide, akciğer, beyin gibi birçoğu hayati öneme sahip organlarda doku hasarı meydana gelmesine sebep olur (55,56).

2.2.1. Oksidatif Stresin Metabolizmada Etki Ettiği Sistemler:

- Nörodejeneratif süreçler
- Katarakt
- Sistemik amiloidoz
- Musküler distrofiler
- Romatoid artrit
- Respiratuar distres sendromu
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Ateroskleroz
- DM
- Multipl skleroz
- Yaşlanma
- Gastrik lser
- Sigara içimiyle ilişkili hastalıklar (57)

Tablo 2: Reaktif Oksijen Türevleri ve Serbest Radikaller (58).

H ₂ O ₂ (Hidrojen peroksit)	Karbon merkezli radikaller (CCl ₄)
HO [•] (Hidroksil) radikali	Azot merkezli radikaller (NO)
HOCl (Hipokloröz asit)	Fosfor merkezli radikaller
Tekil O ₂ (O ₂ ↑↓)	
R [•] (Alkil radikali)	
ROO [•] (Peroksil radikali)	
RCOO [•] (Organik peroksit radikali)	
RO [•] (Alkoksil radikali)	

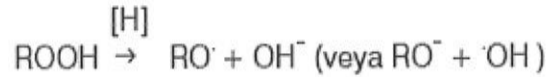
2.2.2. Serbest Radikalleri Oluşturan Başlıca Mekanizmalar

•**Otooksidasyon:** Atmosferik oksijenin katalizlediği otooksidasyon, sık karşılaşılan bir serbest radikal zincir reaksiyonudur (59). Serbest radikallerin oksijenle reaksiyonu oldukça hızlıdır ve bu reaksiyonların başlangıcı için birçok mekanizma tanımlanmıştır. Çoklu doymamış yağ asitleri ve fosfolipidler otooksidasyona oldukça eğilimli olanlardır. Otooksidasyonda ilk oluşan ana ürünlerin hidroperoksit (ROOH) ürünleri olduğu varsayılmaktadır (60). Hidroperoksitlerin bir zincir reaksiyonunu başlatabilmesi için üç temel mekanizma önerilmektedir (61).

1. Hidroperoksit, bazı kaynaklardan gelen başlatıcı bir radikal (X·) ile reaksiyona girerek zincir reaksiyona katılabilecek bir peroksil radikalini (ROO·) oluşturabilir.



2. Hidroperoksit, alkoksil (RO·) radikalini veya daha az bir ihtimalle hidroksil radikalini (·OH) oluşturmak üzere bir metal iyonu veya farklı bir indirgenle indirgenebilir.

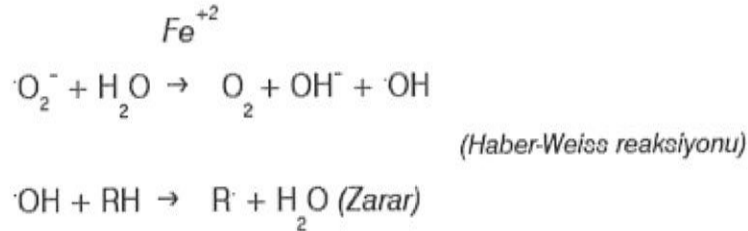


3. Diğer mekanizmalara göre daha az önemli olmakla beraber, hidroperoksitteki O-O bağı yüksek sıcaklıklardan daha ziyade oda sıcaklıklarında parçalanarak alkoksil ve hidroksil radikallerine dönüşebilmektedir.

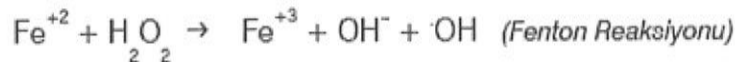


Lipid oksidasyonu; aşağıda gösterildiği şekilde, başlangıç, ilerleme ve sonuç olmak üzere üç aşamadan oluşmaktadır. Oksidasyonun başlangıç aşamasında, başlatıcı bir radikal (X·) ile yağ asidi (LH) substratının reaksiyonu sonucu H atomu transferi yoluyla bir lipid radikali (L·) oluşmaktadır. İlerleme aşamasında, oluşan L· radikaline oksijen eklenmesiyle peroksil radikali (LOO·) oluşmakta ve bu peroksil radikali diğer bir yağ asidi (L'H) molekülünden ayrılan bir hidrojen atomu ile birleşerek tekrar hidroperoksitlere ve yeni lipid radikallerine dönüşmektedir. Sonuç aşamasında ise oluşan radikaller birbiriyle reaksiyona girerek radikal olmayan ester, eter, aldehit, keton ve alkol gibi stabil bozunma ürünlerine dönüşmektedir (60).

▪ **Geçiş Metal İyonlarının Etkisi:** Fe ve Cu gibi geçiş metal iyonları da canlı sistemde serbest radikal oluşturan güçlü birer oksidatif katalizör olarak işlev görmektedirler. Fe; oksidatif reaksiyonları teşvik etmede daha etkili bir metal iken, Cu'nun katalizlediği reaksiyonlar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (62). Demir, biyolojik sistemlerde oksijen taşınması, ATP üretimi, DNA ve klorofil sentezinde önemli role sahip olmasına rağmen serbest formları canlı hücrelerde toksik etki yapabilmektedir. Serbest formların oluşturduğu toksisite sonucunda oluşan aktif oksijen türleri lipid oksidasyonunu teşvik edebilmekte veya DNA moleküllerine saldırabilmektedir. Aslında tüm canlı hücreler serbest demirin toksik etkisini yok eden ve demirin fazlasını toksik olmayan şekillerde hücre içinde depolayan mekanizmalara sahiptir (63). Birçok metal doğal olarak vücutta kelat oluşturmuş formda bulunur. Örneğin; Fe ferritin gibi proteinlerde veya miyoglobin ve hemoglobinin porfirin halkasında, Cu ise çeşitli enzimlerde bulunmaktadır (64). Kelat oluşumu antioksidan savunma sistemine önemli katkıda bulunmakla birlikte, vücutta travma, toksinler, hastalık gibi çeşitli nedenlerle oksidatif reaksiyonları katalizleyebilen serbest metal iyon formlarına dönüşümler gerçekleşebilmektedir. Patolojik koşullar altında (katarakt, ateroskleroz, diyabet gibi) metal iyonlarının serbest ve zararlı şekillerde bulunduğu dair güçlü deliller bulunmaktadır (65). Fe+2 katalizörlüğünde süperoksit anyonu ($\cdot O_2^-$) H_2O ile reaksiyona girdiği zaman zararlı hidroksil ($\cdot OH$) radikallerini oluşturan "Haber-Weiss reaksiyonu" oluşmaktadır (66).hy



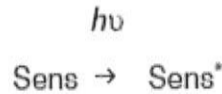
Ayrıca Fe iyonları, "Fenton-tip reaksiyonları" da katalizlemektedir. Bu reaksiyon ile hidroperoksitler zararlı hidroksil radikaline dönüşür. Hidroksil radikali hızlı bir şekilde lipid radikallerini oluşturarak lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonlarını başlatmakta olup oldukça reaktif bir radikaldir (63).



Özellikle yüksek oksijen kullanımı nedeniyle oksidatif strese karşı zayıf olan beyin, aynı zamanda yüksek düzeylerde Fe ve diğer divalent katyonları içermekte ve oluşan Fenton-tip reaksiyonlar reaktif oksijen türleri üreterek nöronlara zarar vermektedir. Beyin dokusu nispeten

düşük antioksidan savunmasına sahiptir aynı zamanda oksidatif zararlara karşı dokuyu zayıflatan poliansatüre yağ asitlerini de yüksek düzeyde içermektedir. Beyin iskemisi, hafıza bulanıklığı, Alzheimer, Parkinson gibi birçok sinirsel bozuklukta oksidatif strese maruz kalan beyin dokusunda serbest radikallerin önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (67).

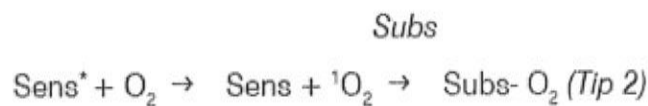
•**Fotooksidasyon:** Oksidasyonlarda başlatıcı olarak rol oynayan peroksitlerin oluşumu için, fotokimyasal iz yolları oldukça önemlidir. Işığın bir molekül tarafından direkt olarak absorpsiyonu, süperoksit anyonu üretebilen elektron transfer süreçlerine neden olabilmektedir. Fotosensitize süreçler ise, direkt fotokimyasal reaksiyonlardan muhtemelen daha önemli olup bu tip indirekt oksidasyonlarda sensitizer (Sens) denilen bir molekül ışığı absorbe ederek diğer bazı türlerin oksidasyonuna neden olmaktadır. Bu reaksiyonlarda genellikle ışığı absorbe eden bu molekül aktif forma (Sens*) dönüşmekte, sensitizerin kendisi tüketilmemektedir (61).



Bazı pigmentler (Klorofil-a, feofitin-a, hematoporfirin, hemoglobin, miyoglobin gibi) ve sentetik bir boya olan eritrosin tekli oksijen üreten fotosensitizerler arasındadır (59). Fotooksidasyon reaksiyonları Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Tip 1 reaksiyonda; aktif hale geçen sensitizer, substratla elektron vermek ya da hidrojen atomu transferi suretiyle etkileşime girerek radikalleri üretmektedir. Bu radikaller de oksijenle etkileşime girerek oksijen ürünlerini meydana getirmektedir.



Tip 2 reaksiyonda ise, aktif sensitizer O_2 ile direkt etkileşime girerek singlet oksijen üretmekte ve bu oksijen de oksijen ürünleri meydana getirmek üzere substratla etkileşime girmektedir.



Tip 1 reaksiyonlar için riboflavin gibi flavinler uygun bir sensitizer iken, Tip 2 reaksiyonda ise klorofil gibi porfirinler de uyar ve önemli oranda singlet oksijen üreten sensitizerler arasındadır. Fotoksidasyondan zarar gören başlıca biyolojik hedefler arasında; triptofan, histidin, metiyonin, sistein ve tirozin içeren proteinler ve guanidin içeren nükleik asitler bulunmaktadır. Ayrıca, doymamış bileşiklerin (yağ asitleri ve kolesterol gibi) oksidasyonunun gerçekleştiği lipidler de zarar gören başlıca yapılar arasındadır (61).

▪**Enzimatik Oksidasyonlar:** ROT, vücutta XOD, siklooksigenaz, lipooksigenaz, miyeloperoksidaz ve sitokrom P-450 gibi birçok enzimin aktivitesinin bir sonucu olarak da üretilmektedir (67).

▪**Ksantin Oksidaz (XOD):** XOD, canlı sistemde ROT oluşturan başlıca enzimatik kaynaklardan birisidir. Pürin katabolizmasında bir ara bileşik olan hipoksantini önce ksantine daha sonra da ürik aside okside ederken NAD⁺'ye elektron transferini gerçekleştiren bir dehidrogenaz enzimi olmasına karşın, dokuda belli stres koşulları altında tiyol gruplarını okside eden ve proteolizise neden olan bir oksidaz enzimine dönüşür. Süperoksit anyonu ve hidroperoksit radikalleri XOD'ın faaliyeti sonucunda ortaya çıkmaktadır. XOD'ın beyinde iskemi, ödem, damar permeabilitesinde değişkenlik gibi oksidatif hasarlara neden olduğu ve ayrıca hepatit, beyin tümörü vakalarında da XOD'ın serum düzeylerinin arttığı gösterilmektedir (65).

▪**NADPH Oksidaz:** NADPH, serbest radikal oluşturan diğer bir enzimdir ve oksidaz nötrofillerin plazma zarında bulunmaktadır. Mitokondri tarafından alınan oksijenin yaklaşık % 1-4'ü süperoksit anyonu üretimi için kullanılır ve üretilen süperoksit anyonunun yaklaşık %20'si hücrelere verilir. Monositleri ve makrofajları içeren fagosit hücrelerde O₂ alımının artması ile aktiflik kazanan NADPH oksidaz, artan bu oksijeni süperoksit anyonuna dönüştürerek ekstrasellüler sıvılardaki miktarını arttırmaktadır (66).

▪**Nötrofil Miyeloperoksidaz (MPO):** Hidrojen peroksit tarafından klorid iyonlarının oksidasyonu yoluyla hipoklorik asit üretimini katalizleyen, canlı sistemde güçlü oksidan kaynaklarından birisi de MPO enzimidir. Savunma sisteminde bakterilerin öldürülmesine bu reaksiyonun toksisitesi katkıda bulunur. Buna karşılık, oluşan hipoklorik asit aynı zamanda α 1-antiproteinaz'ı inaktive etmekte ve sağlıklı insan dokusunu zarara uğratarak irinlere neden olmaktadır (65).

▪**Halojenlenmiş Hidrokarbonlar:** Kontamine içme sularında bulunan toksik etkili halojenlenmiş hidrokarbonlar ve hava kirleticileri olarak bilinen azot oksitler serbest radikal meydana getiren diğer olaylardır. Hidrokarbonların (karbontetraklorür (CCl₄) ve bromotriklorometan (CBrCl₃) gibi) biyolojik sistemlerdeki oksidatif hasarın başlamasında etkili oldukları gösterilmiştir. Triklorometil peroksil, triklorometil radikalleri gibi oldukça reaktif türler, sitokrom P-450 monooksijenaz enzim sisteminin doymamış yağlarla ve çeşitli aminoasitlerle hızlı reaksiyonu sonucu CCl₄'ün metabolizması sırasında üretilmekte ve bu olay neticesinde lipid peroksidasyonu ve protein denatürasyonları oluşmaktadır (68).

▪**Mitokondriyal Elektron Transferi:** Az sayıda elektron enerji transdüksyonu sırasında oksijene zamansız sızarak oksijen kaynaklı serbest radikallerden süperoksit radikalini meydana getirir (69). Süperoksit oluşumu hücrede çoğunlukla mitokondride meydana gelir. Mitokondriyal solunum zinciri sırasında NADH, FADH₂ gibi indirgeyicilerin elektronlarının moleküler aktarılması esnasında, solunum zinciri taşıyıcılarının indirgenmesi neticesi serbest radikal yapısında olan ürünler oluşmaktadır (70).

▪**Fagositoz:** Doku makrofajlar (kupfer hücreleri, alveolar makrofajlar), monositler, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller gibi hücreler immunolojik veya özel bir uyarıyla uyarıldıklarında lizozomların dışarı verip reaktif oksijen solunumunun yanı sıra, mitokondri dışındaki oksijen üretiminde bir patlamaya (solunumsal patlama) neden olurlar. Oksidan ajanlar tarafından fagosite edilmiş patojenler öldürülür ve bu oksidanlar solunumsal patlama ile elde edilir. Fagositik kaynaklı oksidanlar; immunosupresif, ototoksik ve mutajenik etki gösterebilirler (71).

Tablo 3: Fagositlerin Ürettiği Reaktif Oksidan Ürünler.

Trombositler	H ₂ O ₂ , O ₂ [·] , OH [·]
Nötrofiller	H ₂ O ₂ , O ₂ [·] , OH [·] , HOCl
Eozinofiller	H ₂ O ₂ , O ₂ [·] , OH [·] , HOCl.
Makrofajlar	H ₂ O ₂ , O ₂ [·] , OH [·] , HOCl, NO

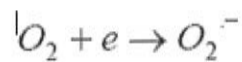
2.2.3. Eksojen Serbest Radikal Kaynakları

- Alışkanlık yapan maddeler (Alkol),
- Pestisitler,
- İyonize edici radyasyon,
- Metaller,
- Hava kirliliği,
- İlaçlar,
- İyonize radyasyon ve antineoplastik ajanlar,
- Stres,
- Zehirli gazlar,
- Kanserojen maddeler,
- Kimyasallara maruz kalma,
- Organik yanık madde (sigara dumanı, yanmış gıdalar gibi) alımı (72).

2.2.4. Serbest Oksijen Türevleri

2.2.4.1. Süperoksit Radikali

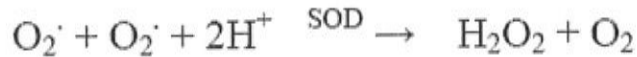
Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi neticesinde bütün aerobik hücrelerde serbest süperoksit radikal anyonu ($O_2^{\cdot -}$) ortaya çıkar (73).



Reaktivitesi diğer radikallere kıyasla çok düşüktür. Vücutta birçok yoldan oluşabilir. Mitokondri ve endoplazmik retikulumdaki elektron transport zinciri en büyük kaynağıdır. Bu zincirdeki bazı elektronlar, elektron taşıyıcılardan sızarak oksijen molekülüne katılır. Oksijen molekülü bir adet elektron alınca $O_2^{\cdot-}$ oluşur. Bu sızıntı normal şartlarda % 5'in altındadır fakat sızıntı oksijen miktarı ile doğru orantılı olarak artar (74). Fagositoz yapan hücreler de, yakaladıkları bakterileri öldürmek için $O_2^{\cdot-}$ oluşturur. Yapılan çalışmalarda, monosit, makrofaj, eozinofil ve nötrofillerin $O_2^{\cdot-}$ ürettikleri ve bu üretimin mikroorganizmalara karşı yapılan savunmada çok önemli olduğu gösterilmiştir. Ancak fagositoz yapan hücrelerin aşırı aktive olduğu durumlarda (kronik enflamasyon durumları gibi), bu üretim radikal hasarına neden olabilmektedir (75). Süperoksit radikali kuvvetli bir redüktan, fakat zayıf bir oksidandır. Bunun nedenle de yalnız başına hücre hasar oluşturma potansiyeli azdır (76). Fakat kısa yarı ömrüne rağmen H_2O_2 ile reaksiyona girerek hidroksil radikalının ortaya çıkmasına ve böylece oksidatif hasara sebep olur (77). Fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksit ile süperoksit radikalının birleşmesi neticesinde reaktif bir oksijen türevi olan peroksinitrit oluşur (52). Peroksinitrit, nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) oluşturmak üzere metabolize edilir. Peroksinitrit, azot dioksit (NO_2^{\cdot}), hidroksil radikali (OH^{\cdot}), nitronyum iyonu (NO_2^+) gibi toksik ürünlere dönüşebilir ki nitrik oksitin (NO^{\cdot}) zararlı etkilerinden peroksinitrit sorumludur.

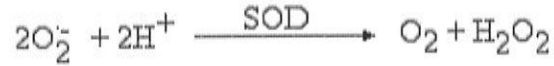


Süperoksit radikalleri dismutasyon reaksiyonu ile H_2O_2 ve oksijen üretirler. Dismutasyon reaksiyonu spontan olarak gerçekleşmekte ve reaksiyon SOD enzimi ile katalizlenmektedir.



2.2.4.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

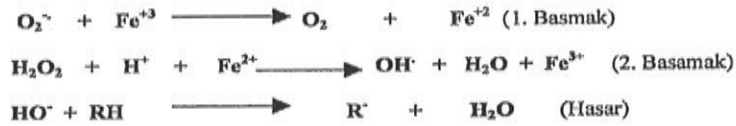
Hidrojen peroksit oluşumu, O₂'ye iki elektronun eklenmesi (indirgenme) ya da O₂'⁻'ye bir elektron transferi (süperoksit dismutasyonu) ile veya glikolat oksidaz ve D-amino asit oksidaz ile direkt olarak gerçekleşmektedir (46).



Serbest radikal biyokimyasında yer alan hidrojen peroksit önemli bir bileşiktir bunun sebebi ise özellikle geçiş metal iyonlarının varlığında daha reaktif ve daha hasar verici olan hidroksil radikaline (OH[·]) dönüşmesidir.



Yukarıdaki reaksiyon Haber-Weiss reaksiyonu olarak bilinir. Bir başka şekilde ise ortamda Fe⁺² veya Cu⁺¹'in varlığında, fenton reaksiyonuyla hidrojen peroksitten hidroksil radikali meydana gelir. Bu reaksiyon iki basamakta meydana gelir. Birinci basamak; kuprik (Cu⁺²) ve ferrik(Fe⁺³) iyonlarını redükte etmesidir, ikinci basamak ise; hidrojen peroksit ile redükte metal iyonlarının reaksiyona girerek, hidroksil radikalini oluşturmasıdır (78).

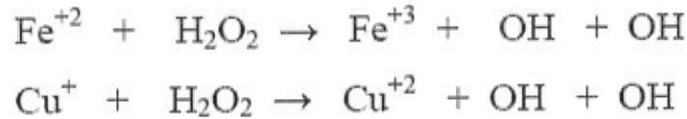


Hidrojen peroksitin doğrudan gösterdiği hasar protein tiyollerini okside etmesi ve DNA ipliklerine hasar vermesidir. Hidrojen peroksit çok yavaş reaksiyon vermesinden dolayı oluşturduğu etkiler artacaktır (79). Oksitleyici özelliği nedeniyle biyolojik sistemlerde oluşan

hidrojen peroksit derhal ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Bu işi hücrelerdeki önemli katalaz ve peroksidaz antioksidan enzimleri yerine getirir (80). Süperoksit radikalının yağdaki çözünürlüğü sınırlı olduğu halde, hidrojen peroksit yağda çözünebilir. Bu nedenle hidrojen peroksit kendisinin olduğu yerden uzakta olan fakat Fe^{2+} içeren membranlarda hasar oluşturabilir.

2.2.4.3. Hidroksil Radikali (OH[•])

OH radikali, Fe^{+2} veya Cu^{+2} ile hidrojen peroksitin (H_2O_2) reaksiyona girmesi sonucu meydana gelmektedir (81). Ayrıca suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda ortaya çıkar. Hidroksil radikali son derece reaktif bir oksidan radikaldir, yarılanma ömrü çok kısadır. Hidroksil radikali ROT'nin en güçlüsüdür, olduğu yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak tiyil radikalleri (RS^{\bullet}), karbon merkezli organik radikaller (R^{\bullet}), organik peroksitler ($RCOO^{\bullet}$) gibi yeni radikallerin oluşmasına ve neticede büyük hasara neden olur.



OH[•]radikali oluşabilmesi için süperoksit ve serbest metal iyonları gereklidir. Süperoksit radikali H_2O_2 'nin de öncülü olduğu ve proteinlere bağlı metallerin indirgenip serbest kalmasına neden olabildiğinden biyolojik koşullarda süperoksit yapımının arttığı ortamda OH[•] radikali oluşumu kaçınılmazdır. Hidroksil radikali yapımını önlemenin en güvenli yolu metal iyonlarının proteinlere bağlı formda tutulmasıdır (82,83). Lipit peroksidasyonu hidroksil radikalının oluşturduğu en tanınmış biyolojik hasardır. Hidroksil radikali üretimi fagositoz ve çeşitli enzimatik katalizlerde olmaktadır (52). Yine OH[•] radikali aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiklerinden DNA ve RNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Bir dizi reaksiyona katılabilen OH[•] radikali DNA'nın baz ve

şekerlerinde ciddi hasarlar meydana getirerek DNA'da iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasarın çok kapsamlı olduğu durumlarda, hücresel koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun neticesinde hücre ölümleri ve mutasyonlar ortaya çıkar (81,84).

2.2.4.4. Tekil (Singlet) Oksijen ($O_2\downarrow\uparrow$)

Moleküler oksijenin yüksek enerji ile uyarılmış formudur. Biyolojik sistemlerde fotosentez reaksiyonları sırasında oluşmaktadır. Bu şekilde uyarılan oksijen formunun reaktivitesi çok yüksek olup içerdiği yüksek enerjiyi çevreye dalga enerjisi şeklinde vererek tekrar oksijene dönüşebilir veya kovalent tepkimelere girer (85). Yapısında iki adet çiftlenmemiş elektron taşır. Singlet oksijen hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle direkt reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna sebep olur. Singlet oksijen, serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da sebep olabileceği gibi serbest radikal reaksiyonları sonucu da meydana gelebilir. Singlet oksijen, uyarılmış elektronların daha düşük enerji düzeylerine düşmesiyle ışık yayar (53).

2.2.4.5. Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO^-), renksiz gaz şeklinde bulunan tek sayıda elektron içeren inorganik bir serbest radikaldir. Bakteriler, sigara dumanı ve egzoz gazları reaktif azot oksitleri üretir. NO, fizyolojik şartlar altında birçok fonksiyonda rol oynar ve kararlı bir serbest radikal türevidir (86). Bu lipofilik yapıda olan serbest radikalın sentezi, damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz enzimi aracılığı ile L-arjininden gerçekleşir. Kolayca düz kasa geçerek guanilat siklaz enziminin hem demirine bağlanır ve cGMP sentezini uyarıp damar gevşemesini uyarır. NO, aynı zamanda tiyol gruplarını S-nitrozilasyona uğratarak protein ve reseptör fonksiyonlarını da değiştirir. NO, vücutta ortaya çıkmış olan ROT ile reaksiyona girerek güçlü bir oksidan olan peroksinitriti ($ONOOH$) oluşturmakta ve bunun da ileri dekompozisyonu ile OH^* radikali oluşumuna yol açmaktadır (87).

2.2.4.6. Ozon (O₃)

Ozon, güneş ışınlarına karşı önemli bir stratosferik koruyucu olmasına karşın yeryüzünde toksik/oksidan bir ajandır. Bazı bilimsel cihazlarda ve kirli şehir havasında bulunur. DNA, lipid ve proteinleri kolayca okside edebildiği gibi akciğerlere zararlıdır (88).

2.2.4.7. Hipoklorik Asit (HOCl)

Hipoklorik asit (HOCl), radikal olmamasına rağmen ROT içinde sınıflandırılır. Hipoklorik asit, bakterilerin fagositik hücreler tarafından öldürülmesinde rol oynar. Monositler, makrofajlar (doku makrofajlar da dahil), aktive olan nötrofiller ve eozinofiller tarafından süperoksit radikalleri (O₂⁻) oluşturulur ve bilhassa nötrofillerde miyeloperoksidaz enzimi aracılığı ile önce O₂ oluşturulur, daha sonra bu ürünün dismutasyonu ile oluşan H₂O₂ klorür iyonu ile birleştirilerek potent bir antibakteriyel olan HOCl meydana getirilir (89).

2.2.4.8. Alkil radikali (R[•])

Hidroksil radikali; nükleik asitler, yağ asitleri, proteinler ve karbonhidratlar gibi çeşitli moleküllerden bir proton eksilterek karbon merkezli organik radikallerin oluşmasına sebep olur (90).

2.2.4.9. Hidroperoksil radikali (HO₂[•])

Süperoksit radikalinin düşük pH'da (pKa 4.8) protonlanmasıyla oluşur (91).



2.2.4.10. Alkoksil Radikal (LO')

Lipit hidroperoksidin Fe+2 gibi geçiş metalleri ile indirgenmesi ile oluşur, okside LDL oluşturarak hücre ölümüne yol açar (46).

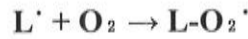
2.2.5. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

2.2.5.1. Lipidler Üzerine Etkisi

Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Membranlarda bulunan poliansatüre yağ asitleri, radikal hasarına karşı monoansatüre ve satüre yağ asitlerine oranla daha hassastır. Lipid peroksidasyonu, poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı olarak bilinir. Peroksidasyonun gerçekleşmesi için Cu, Fe gibi geçiş elementlerinin var olması gerekir. Nonenzimatik bir zincir reaksiyonu olarak devam eden peroksidasyon süperoksit ve hidrojenperoksit'den hidroksil oluşumu ile başlatılır. Çoklu doymamış yağ asidindeki çift bağlardan, bir elektron içeren hidrojen atomunun çıkarılması ile geriye karbon merkezli lipid radikali kalır (42).



Moleküler oksijen ile dayanıksız bir bileşik olan lipid radikali etkileşime girer ve böylece lipid peroksit radikalleri oluşur (42).



Lipid peroksit radikalleri, membrandaki yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna da neden olabildikleri gibi direkt olarak membran proteinlerine zarar verebilirler (42).



Yeni oluşan bu lipid radikalleri ile zincir baştan başlarken öteki taraftan da lipid hidroperoksitler oluşmaktadır (lipid-O₂H). Hücre membranı akışkanlık ve geçirgenlik gibi özelliklerini lipid peroksit mevcudiyetinde kaybeder ve Ca gibi iyonlar hücre dışına çıkar. Ayrıca lipid hidroperoksitler, membran proteinlerine doğrudan toksik etki gösterebilir. Lipid hidroperoksitler yıkıldıklarında hidrokarbonlar ve aldehitler gibi toksik moleküller oluşur. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile MDA oluşur. Oluşan aldehitler, direkt olarak membran proteinlerine, enzimlere ve reseptörlere zarar vermekle birlikte hücrenin diğer bölümlerine ulaşarak hasarı oralara da taşıyabilirler. MDA lipid peroksidasyonun göstergesi olarak kullanılır, kanda ve idrarda tespit edilebilir (42). Vücutta biriken hidroperoksitler doğrudan toksik etki göstermenin yanında duyarlı aminoasit kalıntılarını (metionin, histin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler (71). Lipid peroksidasyonu birçok hastalıkta ve doku hasarında önemli yer tutmaktadır. Bunlar arasında hepatoksisite ve aterosklerozun patogenezi sayılabilir. Membranda oluşan yaygın lipid peroksidasyonu membran akışkanlığında değişikliğe, membran potansyelinde azalmaya, membranın H⁺ ve diğer iyonlara karşı geçirgenlikte artışa neden olur. Hücre ve hücre içi organellerin (lizozomlar) içeriklerinin dış ortama salınmasına yol açar. Yıkım ürünü aldehidler ve lipid peroksitler, protein sentezini inhibe eder, makrofaj aktivitesini baskılar, enzimleri inaktive eder, membran bileşenlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna sebep olur. MDA, DNA yapısındaki bazlarla kolay diffüze olabildiğinden etkileşir (92).

Hidrojen atomunun, hücre membranlarındaki poliansatüre yağ asitlerinden uzaklaşması ile başlayan lipid peroksidasyonu oksidatif stresin en tipik göstergesidir (93). Lipid hidroperoksitlerin aldehit ve diğer karbonil bileşikler ile etan, pentan gibi uçucu gazlara dönüşmesi ile lipid peroksidasyonu sonlanır (77). Enzimatik lipid peroksidasyonu; araşidonik asit metabolizması sonucu lipidlerden serbest radikal üretimine denirken, enzimatik olmayan lipid peroksidasyonu ise diğer radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna denir (94).

2.2.5.2. Proteinler Üzerine Etkisi

Serbest radikallerin proteinler üzerine etkileri, aminoasit bileşimlerine bağlıdır. Yapılarında metiyonin, sistein, sistin, triptofan, histidin, tirozin gibi aminoasitleri fazlaca bulunduran

proteinler radikallerin oksitleyici etkisine daha fazla duyarlıdır. Yapısında doymamış çift bağ bulunduran ve kükürt içeren moleküllerin de serbest radikallere duyarlılığı çok fazladır (95).

Serbest radikaller ile sülfidril ya da amino gruplarının etkileşmesi sonucu proteinlerin yapılarında üç çeşit değişiklik görülür;

- 1) Proteinlerin fragmantasyonu,
- 2) Aminoasitlerin modifikasyonu,
- 3) Çapraz bağlanmalar veya proteinlerin agregasyonu (96).

Serbest radikallerin etkisiyle IgG ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağ bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları zarar görür ve normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Serbest radikaller ile Hem proteinleri de etkileşip O₂ veya H₂O₂ ile reaksiyona girerek methemoglobin oluşturur (97). ROT'in proteinlerle etkileşimi sonucunda prolin, histidin, lizin ve arjinin gibi çok sayıda aminoasit kalıntısında veya peptid yapısında meydana gelen oksidatif hasar sonucunda protein karbonil ürünleri ortaya çıkar. Oksidatif protein hasarını belirlemede protein karbonil düzeylerinin saptanmasının duyarlı bir yöntem olduğu bildirilmektedir (98).

2.2.5.3. Karbonhidratlar Üzerine Etkisi

Lipit ve proteinlere göre karbonhidrat molekülleri oksidatif hasara daha az maruz kalırlar. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler oluşmaktadır. Bunlardan okzoaldehidler, DNA, RNA ve proteinlere bağlanarak ve aralarında çapraz bağlar kurarak kanser gelişimi ve yaşlanma sürecinde rol oynarlar (52,99).

2.2.5.4. DNA ve Nükelik Asitler Üzerine Etkileri

DNA üzerinde, iyonize radyasyon, artmış oksijen konsantrasyonu, XOD ve çeşitli kimyasalların aşırı miktarda radikal oluşturmasıyla direkt hasar meydana gelir. Hidroksil radikali; bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girerken, hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçerek hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücrede fonksiyon

bozukluğuna hatta ölüme yol açabilir (84). Serbest radikallerin, DNA ya etkileri mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. Hidroksil radikali, nükleik asitlerde doymuş karbon atomlarından hidrojen çıkarır. Süperoksit anyonu güçlü bir oksitleyici olduğundan, guanin gibi yüksek elektron yoğunluklu bölgeler içeren moleküllerle daha kolay tepkimeye girerken singlet oksijenin nükleik asitlerle tepkimeye girme yeteneği daha sınırlıdır. Eğer hidroksil radikali DNA'nın yakınında meydana gelirse pürin ve primidin bazlarında mutasyonlara neden olabilir. Oksidatif hasar dal kırıkları, baz çifti değişimleri, yeniden düzenlenme gibi yapısal değişimlere neden olmaktadır. DNA, serbest radikaller tarafından kolayca zarar görebilen önemli bir hedefdir (48).

2.2.5.5. Sistemler Üzerine Serbest Radikallerin Etkileri

•**Kardiyovasküler Sistem:** Oksijen radikalleri endotelial hücre permeabilitesini artırır, dolaşımdaki lipoproteinlerin kinetiğinde değişiklik oluşturur ve lipoproteinlerin makrofajlar tarafından geri alımını bozar. Serbest radikallerin iskemi reperfüzyonunun oluşturduğu miyokard hasarında rolü bellidir (100).

•**Renal Sistem:** Deneysel nefrotoksik nefritin akut fazında görülen akut glomerüler hasar ve proteinürinin etyopatogenezinde önemli rol oynadığı düşünölmektedir. Bazal membranda, koruyucu işlevi olan antiproteazları hipoklorik asit gibi oksidanlar inaktive etmektedirler (101).

•**Hepatik Sistem:** Karaciğer hasarında halojenli hidrokarbonlar ile alkolün, oksijen radikal hasarı ve lipit peroksidasyon aracılığı ile oluşturdukları etkiler üzerinde oldukça fazla çalışma vardır (102).

•**Diğer Etkileri:** Oksijen kaynaklı radikallerin saldırısı eklem aralığında ve sinoviyal sıvıda bulunan, başta hyalüronik asit olmak üzere, diğer proteoglikanlar ve bir miktar kollajen ve elastinin yıkılmasına sebep olur (103). Hipoksi-reoksijenizasyon sonrasında beyin, kalp, böbrek, pankreas, kaslar ve gastrointestinal sistemde oluşarı serbest radikallerin, hasarlanmış mitokondri, XOD, arakşidonik asit yolları veya hasarlı dokuya polimorfonökleer hücre toplanması sonucu ortaya çıkarak hasar vermektedir (99). Demire bağlı serbest radikal oluşumunun multiorgan fonksiyon bozukluklarının etyopatogenezinde önemli bir yer tuttuğu görölmüşür. Eritrositlerde serbest radikallerin etkisi sonucu meydana gelen hasar, membran hasarı ve hemolize sebep olur

(104). Aktive edilmiş oksijen radikali oluşumu aracılığı ile birçok ajan akciğerler üzerinden toksik etki göstermektedir (105).

2.2.6. Serbest Radikallerin Faydaları

Serbest radikaller, canlı organizmada gerçekleşen birçok fizyolojik süreçte görev alırlar. Örneğin, oksijen radikalleri hücrede gerçekleşen gen transkripsiyonu, sinyal iletimi ve guanilat siklaz aktivitesinin düzenlenmesi gibi değişik olaylarda önemli rol oynarlar (106). Aynı şekilde NO en çok bilinen sinyal ileten moleküllerden biridir ve vücutta hemen hemen her hücre ve organ fonksiyonunda görev alır. Vasküler tonus, trombozis, anjiogenesisiz, trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu, vasküler düz kas hücrelerinin çoğalması ve gevşeme fonksiyonlarının düzenlenmesi için vücutta endotel hücreler tarafından üretilen NO'nin fizyolojik düzeylerde olması gereklidir (106). İlaç olarak, nöronlar tarafından üretilen NO, nörotransmitter olarak fonksiyon görürken, aktif olmuş makrofajların ürettikleri NO, immün cevabın oluşumunda önemli bir mediyatördür (107).

2.3. Antioksidan Savunma Sistemi

Vücutta oluşan serbest radikalleri metabolize eden, onların düzeylerini kontrol altında tutan, serbest radikal oluşumunu önleyen, temizlenmesini sağlayan veya oluşabilecek hasara mani olan ve tamir eden savunma mekanizmaları vardır. Savunmayı yapan bu maddelere antioksidan maddeler denir (51,52).

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler;

1) Toplayıcı etki; Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirerek bu etkilerini gösterirler. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller toplayıcı etki gösteren antioksidanlara örnek gösterilebilir.

2) Bastırıcı etki; Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürerek etki ederler. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahip olan antioksidanlardandır.

3) Engelleyici etki (zincir kırıcı) etki; Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıcı etkileri vardır. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösteren antioksidanlardır.

4) Onarıcı etki; Serbest radikallerin oluşturdukları hasarı tamir ederler (108).

Endojen antioksidanlar; ya enzimatik (SOD, GPx, CAT, glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz, mitokondriyal oksidaz sistemi) veya nonenzimatik (bilirubin, albumin, ürik asit, serüloplazmin, transferrin, ferritin, glutatyon, melatonin, myoglobin, hemoglobin, sistein, metiyonin, laktoferrin) gibi maddelerdir (51,52).

Eksojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler.

Antioksidanlar, hücrenin hem membran hem de sıvı kısımlarında bulunabilirler (53).

2.3.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.3.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD, süperoksit anyonunun hidrojen peroksite dismutasyonunu katalizlemekle görevlidir (109).



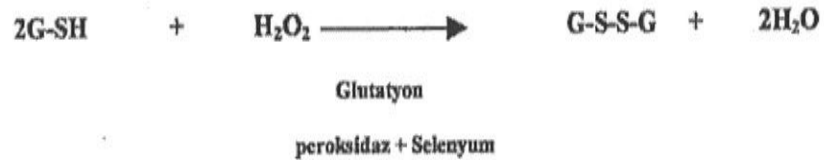
Spontan olarak da dismutasyon reaksiyonu gerçekleşebilmektedir. Ancak SOD bu reaksiyonu 10000 kat hızlanmasına katkıda bulunur (110). SOD beş farklı formdadır. Vücutta en bol olarak bulunan bakır, çinko CuZn-SOD sitoplazmada bulunur. Mn-SOD, mitokondrilerde yer alır. Fe-SOD, *E. Coli*, *Bacteroides fragilis* ve *Propionibacterium shermanii* bakterilerinde anaerobik ortamda Fe içeren, aerobik ortamda ise Mn içeren SOD enziminin kullanıldığı özel bir sistem şeklinde bulunmaktadır. Ni-SOD, *Streptomyces griseus* bakteride tanımlanan

homotetramerik yapılı nikel içeren bir izoenzimdir. süperoksit ile Fe³⁺ 'ün, Fe²⁺'ye indirgenmesi sonucunda hidroksil radikalinin oluşmasının engelleyerek SOD antioksidan etkisini gösterir (47). Tek başına SOD'ı antioksidan ve detoksifiye edici bir enzim olarak kabul etmek gerçekte pek doğru değildir. SOD'un enzimatik katalizini gerçekleştirdiği reaksiyonun ürünü hidrojen peroksittir. Ancak bu reaksiyon, reaktif oksijen radikallerinin detoksifikasyonuna giden enzimatik yolun ilk basamağıdır. Katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri tarafından, hidrojenperoksitin suya dönüştürülerek detoksifiye edilmesi ikinci basamakta gerçekleşir (111,112). Serbest radikal artışının gerçekleştiği hastalıklarda (lösemi, iskemi, RDS, hepatit, preeklampsi ve akciğer infeksiyonları gibi) SOD'ın koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir (51,52).

Enzimin fizyolojik fonksiyonu; oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Lipid peroksidasyonunu bu şekilde inhibe eder.

2.3.1.2. Glutatyon Peroksidaz (GPx)

Dört selenyum atomu içerip tetramerik bir enzim yapısına sahiptir. Hidrojen peroksiti suya indirgemekle görevlidir. GPx daha çok sitozol ve mitokondrilerde bulunur. GPx genellikle hidrojen peroksit konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda etkili iken hidrojen peroksit konsantrasyonlarının yüksek olduğu durumlarda CAT devreye girer. Bu şekilde hidrojen peroksit düzeyi devamlı kontrol altında tutulmaktadır (113).



Bu reaksiyon eritrositin yaşam süresi için önemlidir çünkü hidrojen peroksite birikimi, hemoglobinin methemoglobine oksidasyon hızını artırmasıyla eritrositin yaşam süresini kısaltabilir. Glutasyon peroksidaz, hidrojen peroksite ek olarak organik peroksitlere de saldırır. Lipid peroksidasyonuna karşı E vitamini ile birlikte vücut savunmasının bir kısmını oluşturur (114). Karaciğer ve eritrositler enzim aktivitesinin en aktif olduğu dokulardır (115). GPx, intrasellüler aralıkta lipidleri peroksidasyondan koruyan en önemli özelliğinden dolayı hücrelerin yapısını ve işlevini korur (116). GPx fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlarda rol alır. Fagositoz sırasında oluşan solunum patlaması sonucunda meydana gelen serbest radikal peroksidasyonundan fagositik hücrelerin zarar görmesini diğer antioksidanlarla birlikte engeller. Eritrositlerde, oksidatif strese karşı en etkili antioksidan GPx'dir. GPx aktivitesinin azalmasıyla hidrojen peroksit seviyesinde artış olur ve dolayısıyla şiddetli hücre hasarına meydana gelir (51,52). GPx; timus, kemik iliği, dalak, mezenterik lenf nodüllerini içeren temel retikuloendotelial sistem (RES) dokularında, trombosit, eritrosit, makrofajlar ve eozinofillerde bulunur (117).

2.3.1.3. Glutasyon Redüktaz

Glutasyon, GPx tarafından diğer lipid peroksitlerin ve hidrojen peroksite yükseltgenmesi sırasında okside glutasyona dönüşür. Glutasyon redüktaz, bu yapıyı tekrar redükte glutasyona dönüştüren enzimdir. Bu reaksiyonun gerçekleşmesi için NADPH'a ihtiyaç vardır. Kullanılan NADPH'ın tekrar üretilmesi de heksoz-monofosfat yoluyla olur. Bu reaksiyonun anahtar enzimi de glukoz-6-fosfat dehidrojenazdır. Netice olarak bu özelliklerinden dolayı glutasyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrojenaz antioksidan savunma sistemine dahil edilebilir (52). Hidroksil radikalini organizmada ortadan kaldırabilen bir enzim sistemi yoktur. Hidroksil çok kuvvetli bir radikal olduğundan, hiçbir enzim kendisini oksidatif hasardan koruyarak detoksifiye edemez. Bu sebeple temel amaç; hidroksil radikalinin oluşumuna mani olmak üzerine kuruludur (118).

2.3.1.4. Glutasyon-S-Transferaz

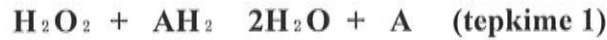
Glutasyon S-transferazlar, başta araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı selenyum-bağımsız GPx aktivitesi göstererek bir antioksidan savunma

mekanizması oluştururlar. Hem hücre içi başlayıcı hem de detoksifikasyon rolünün yanında taşıyıcı rolleri de vardır. GST'lerin kanserojen, mutajen ve diğer zararlı kimyasalların intrasellüler detoksifikasyonunda rolleri olduğunu gösterilmiştir (97). Bu enzimlerin depo ve taşıma rolü olduğunu metabolize edilemeyen lipofilik-hidrofobik pek çok bileşiği başlamalar gösterir (84,97).



2.3.1.5. Katalaz

Katalaz enzimi 4 tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Katalaz aerobik hücrelerin çoğunda bulunur. Enzim hücre içinde peroksizomlarda yerleşmiştir ve bir hemoproteindir. Katalazın SOD'a benzer etki gösterir. 2 hidrojen peroksit molekülünü kullanarak ötekini oksitler (52). Karaciğer, kan, kemik iliği, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarlarda olup, peroksidatif tepkimeyle (tepkime 1); H_2O_2 oluşum hızının düşük olduğu durumlarda, katalitik tepkime ile (tepkime 2); H_2O_2 oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda H_2O_2 'i suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (119).



2.3.2. Nonenzimatik Antioksidanlar

2.3.2.1. A Vitamini (β -Karoten)

β -karoten, A vitamininin öncül molekülü olup yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikalleri biyolojik hedeflerle reaksiyona girmeden direkt olarak yakalayabilme özelliğine sahiptir. Aynı zamanda peroksit radikallerin oluşumunu zincir kıran bir antioksidan olarak etki

ederek engeller (46). Karotenoidler, singlet oksijen ve peroksil radikalini temizlerler. Ayrıca singlet oksijen ve serbest radikal oluşumuna yol açan eksite molekülleri inaktif ederler (120). Serbest radikaller ile karotenoidler arasındaki etkileşimin açıklanmasında genel olarak üç mekanizma ileri sürülmektedir. Bu mekanizmalar: 1. Serbest radikallere yeni bir radikal ekleme, 2. Yapısından bir H⁺ kopararak radikali etkisiz hale getirme, 3. Yapısından bir elektron transfer ederek radikali yüksüzleştirme şeklindedir (121).

2.3.2.2. E Vitamini (a-Tokoferol)

Oksidatif strese karşı ilk savunma hattını, lipit peroksidasyonunun erken aşamasında serbest radikal türevlerini ortadan kaldırarak ya da oluşumlarını engelleyerek zar fosfolipitlerindeki poliansatüre yağ asitlerini oksidanların zararlı etkilerinden koruyarak oluşturur (122). Hücrelerde bulunan yağda çözünen ana antioksidandır. Doğada yan zincirlerinin doyurulması ve metilasyon bakımından birbirinden farklı 8 tip vitamin E bulunmaktadır. α -Tokoferol plazmada baskın olarak bulunan ve en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olanıdır. Vitamin E, insan vücudu için esansiyel olan bir antioksidan bileşiktir ve bu sebeple dışarıdan alınması gerekmektedir. Tokoferoller, yağlarda, fındıkta, çimlenen tohum ve tahıllarda bulunur. Özellikle mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membranlarındaki fosfolipitler alfa tokoferole afinite gösterdiği için buralarda yoğunlaşmaktadır. Vitamin E, bir vitaminden daha çok bir antioksidan olarak tarif edilmiştir. Çünkü E vitamininin diğer vitaminler gibi enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak rol alma gibi bir özelliği yoktur (47). E vitamini, lipit peroksil radikallerini yıkarak lipit peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırdığından zincir kırıcı bir antioksidan olarak da bilinir. Vitamin E, serbest radikallerin yok edilmesi (123), zincirin kırılması (122), baskılama (124), bozulan yapıların onarılması (125) ve endojen savunma sistemlerinin güçlendirilmesi gibi (123) mekanizmaların hepsini kullanarak antioksidan fonksiyonunu yerine getirdiğinden antioksidan kapasitesi çok geniş ve yüksektir. Glutasyon peroksidaz ile E vitamini serbest radikallere karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. E vitamini peroksitlerin sentezini engeller iken glutasyon peroksidaz, oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırır (126)

2.3.2.3. C Vitamini (Askorbik Asit)

Askorbik asit, yağda çözünmeyen bir vitamin olmasına rağmen lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. E vitaminin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalının tokoferole indirgenmesini sağlar ve böylece E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde engeller. Ayrıca fagositoz için de gereklidir. Kemotaktik cevabı C vitaminin arttırdığı gösterilmiştir. Paradoksik olarak C vitamini yapay koşullarda bir prooksidan gibi davranabilir. Lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidatif değişimini indüklemek için C vitamininin demir ve bakır ile birlikteliği kullanılmaktadır (48).

2.3.2.4. Biluribin

Yağ asitlerini peroksidasyona karşı süperoksit ve hidroksil radikali toplayarak korur. Ayrıca zincir kırıcı bir antioksidan olarak özellik gösterir (52).

2.3.2.5. Polifenoller

Fenoller, OH grubu içeren aromatik halkaya bağlı etkili antioksidanlardır, fakat diğer radikallere kıyasla etkin değildir (127).

2.3.2.6. Seruloplazmin

Oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın Fe²⁺'yi, Fe³⁺'e oksitler, demir ve bakır bağımlı lipit peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikaliyle birlikte de reaksiyona girer (127).

2.3.2.7. Albumin

Albumin demiri zayıf bakır kuvvetli olarak bağlar. Albumine bağlı bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir ancak albumin yüzeyinde oluşacak olan OH radikali albumin tarafından ortadan kaldırılarak bu radikalın serbestleşmesine izin vermez (127).

2.3.2.8. Ürik Asit

Hidroksil, süperoksit, peroksit radikallerini ve singlet oksijeni temizler ancak lipid radikallerine karşı etkisi yoktur (128).

2.3.2.9. Melatonin

Lipofilik bir antioksidan olup, hidroksil radikalını süperoksit radikalını tutan bir antioksidan olan indolil katyon radikaline dönüştürerek ortadan kaldırır (52).

2.3.2.10. HDL

LDL'nin oksidasyonunu metal selasyonu ya da peroksidaz benzeri aktivite ile engeller ve süperoksit radikallerini toplar (129).

2.3.2.11. Nitrik oksit

Süperoksit radikali toplayarak bu radikalın sitotoksik etkisine bir bariyer oluşturmaktadır. NO miktarının süperoksit miktarını aştığı zaman fizyolojik etkisi görülmektedir (130).

2.3.2.12. Fibrinojen

Hidroksil radikali toplayıcısıdır (131).

2.3.2.13. Sistein

N-Asetil Sistein, serbest radikalleri temizleyebilen sülfidril gruplarına sahiptir. Ayrıca, hücresel redükte GSH konsantrasyonunu artırarak doğal antioksidan savunmayı güçlendirir. N-asetil sistein hücrelerde sülfidril gruplarının kaynağı olup, hidroksil radikali gibi reaktif oksijen radikalleriyle etkileşerek serbest radikalleri temizleyici etki gösterir (132).

2.3.2.14. Transferrin

Lipid peroksidasyonu demiri bağlayarak engeller ve demirin katalizlediği reaksiyonlara katılımı durdurarak ya da yavaşlatarak etkili olurlar (127).

2.4. Paraoksonaz /Ariesteraz

Paraoksonaz-1 (PON1), 354 aminoasitli glikoprotein yapısında ve üç aktiviteli bir enzimdir. Bu enzimler ariesteraz, diazoksonaz ve paraoksonazdır (133). PON1 enziminin yapılan deneysel çalışmalarında HDL-kolesterol'un apo-A1 ve apo-J (Clustrein) proteinleri ile alakalı olduğu görülmüştür (134). PON1'i kodlayan gen, 7. kromozomun q 21-22 bölgesine yerleşmiştir. Paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. PON2 ve PON3 paraoksani 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığından hidroliz edemezler ve plazmada bulunmazlar (135). PON2 ve PON3, hakkında yapılan araştırmaların az olması sebebiyle PON1 kadar iyi anlaşılammışlardır. PON2'nin hücre içi yerleşimli iken PON1 ve

PON3 genlerinin ürünü plazma da yer alır (136). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda PON1'in HTLase aktivitesine PON2 ve PON3 gen ailesinin de katkıda bulunduğunu ve PON2 ve PON3'ün KAH'ğında en az PON1 kadar önemli olduğunu bildirmişlerdir (137). Paraoksonaz ve arilesteraz her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılanırsa da, yapılan çalışmalar ve araştırmalar göstermiştir ki insan serumunda tek gen ürünü olan paraoksonaz enzimi hem arilesteraz, hem de paraoksonaz aktivitesine sahiptir. PON1'den bahsedilirken aslında PON1'in paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinden bahsedilmektedir. PON1'de 2 aminoasit polimorfizmi vardır. Bu polimorfizmlerden başka bilinen PON1 promotor bölgesinde beş tane daha polimorfizm bulunmaktadır. Popülasyonlardaki polimorfik dağılım bireyler arasında farklılığa neden olur. Arilesteraz aktivitesini, PON1'deki polimorfizm etkilemez bu aktivite PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız olarak esasında protein konsantrasyonunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Sonuç olarak, PON1 aktivite polimorfizmi göstermeyen arilesteraz aktivitesine de sahiptir (138). Serum PON1 enziminin, aromatik karboksilik asit esterleri ve paraoksan, sarin, diazookson, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca PON1'in antioksidan fonksiyonunu, LDL-kolesterolü (LDL-K) serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan ve bakır (Cu) iyonundan koruyarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir (139). En belirgin etkisini, ileri düzeyde değişikliğe uğramış LDL-K'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri hidroliz ederek gösterir. Ateroskleroz oluşum sürecinde, oksidatif stres altında oluşan hidrojen peroksiti % 25 oranında hidroliz eder. Bu özellik PON1'in peroksidaz aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir İnsan serum PKION1 enzimi; 43-45 kDa molekül ağırlıklı olup karaciğerde sentezlenir, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan, kalsiyum (Ca) bağımlı ve bir ester hidrolazdır (140). PON1 enzimi, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur. Yapılan çalışmalarda serum PON1 aktivitesi, beslenme, akut faz proteinleri, hormonlar, gebelik, simvastatin tedavisi, sigara kullanımı ve apo A1 metabolizmasını etkileyen durumlardan etkilendiği gösterilmiştir (141). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada ise, serum PON1 aktivitesinin, yeni doğan ve prematüre bebeklerde erişkin düzeyin yarısı kadar olduğu, erişkin düzeylerine doğumdan bir yıl sonra ulaşıldığı görülmüştür. Ancak yapılan çoğu çalışmada farklı olarak yaş ile PON1 enzim aktivitesi arasındaki artma-azalma ilişkisi incelenmiş ve PON1 enzim aktivitesinin yaşın artışıyla ilişkili olarak azaldığına dikkat çekilmektedir (142). Serum HDL konsantrasyonlarında erkekler ve kadınlar arasında belirgin bir fark olmasına rağmen insan serum PON1 aktivitesi yaş ve cinsle bağılı olarak değişkenlik göstermemektedir (143). Bireyler arasındaki serum PON1 düzeyi ve aktivitesi çok değişkendir. PON1 geninin kodlama ve promotor bölgelerinde çok sayıda polimorfizm

göstermesi bunun sebebidir. Bir diğer faktör ise beslenme şeklidir. Proaterojenik diyetin PON1 aktivite ve derişiminde önemli bir azalmaya neden olduğu saptanmış, flavonoid antioksidanların enzim aktivitesini % 20 arttırdığı gösterilmiştir. PON1 derişimi ve aktivitesini sürekli alınan alkolün artırdığı saptanmıştır (144). PON1, HDL'yi oksidasyondan koruyarak HDL kolesterol'ün ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. PON1'in bu özelliği sayesinde makrofajlarda kolesterol birikimini engellenerek köpük hücre oluşumu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlamaktadır (145).

2.4.1. PON1'in Önemi

İnsan serum PON1'ı kalsiyum bağımlı antiaterojenik özellikleri olan organofosfat ve lakton gibi esterleri hidrolize eden bir enzimdir. PON1'in tanımlanan ilk fizyolojik fonksiyonu toksik organik molekülleri hidroliz etmesidir. PON1 önceleri organofosfat bileşiklerini hidroliz etme özelliğinden dolayı toksikoloji alanında üzerinde durulmuş fakat son yıllarda antioksidan etkileri nedeniyle güncellik kazanmıştır (146). PON1'in belirlenen ikinci biyolojik fonksiyonu antiaterojenik aktiviteye sahip olmasıdır. Serum PON1 plazma lipoproteinlerinin oksidasyonunu önlemede rolü olup, plazmada HDL ile birlikte bulunur. Peroksidasyona uğramış olan lipidler bu enzim tarafından metabolize edildiğinden, lipid peroksitlerin hem HDL'de hem de LDL'de birikimi önlenir. Bu özelliği sebebiyle PON1, HDL'nin LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu etkisinden sorumludur ve bu yönüyle A ve E vitaminlerinden daha etkilidir (147). Bu enzimin plazmada her zaman HDL ile birlikte bulunmasının HDL'nin antiaterojenik etkilerine önemli katkısı vardır. Ayrıca PON1, LDL-fosfolipidlerin Sn-2 konumundaki okside olmuş araşidonik asit türevlerini metabolize edebilme yeteneğine sahiptir. Yine PON1'in HDL ilişkili trombosit aktive edici faktör asetil hidrolaz (PAF-AH) ile birlikte çalışarak lipid peroksitlerini hidroliz ettiği ve bu işlemde PAF-AH'ın ikincil savunma elemanı olarak görev alarak PON1'in etkisinden kurtulmuş olan peroksitleri hidrolize ettiği düşünülmektedir (148). PON1'in kardiyovasküler hastalıklar, sepsis, diyabet, Alzheimer ve Parkinson gibi pek çok hastalığın gelişmesine karşı antioksidan enzim özelliğinden dolayı koruyucu rol oynayabileceği düşünülmektedir (149).

2.5. Eritrosit ve Trombosit İndeksleri

2.5.1. Eritrositler

Dolaşım sisteminde belirli bir süre kalan hücelere kan hüceleri adı verilmektedir. Eritrositler, içerdikleri hemoglobine O₂ bağlayarak taşıyan kırmızı renkli kan hüceleri'dirler. İnsan eritrositleri, çekirdeksiz ve bikonkav disk şeklindedirler; çapları 6-9 µ, kalınlıkları merkezde 1 µ ve kenarlarda 2-2,5 µ kadardır. Eritrositler erişkinlerin kemik iliğinde yapılırlar; toplam vücut ağırlığının % 3-6 kadarını oluşturan kemik iliğinin yaklaşık yarısı eritrosit yapımında görev yapan eritropoietik hücelerdir. Eritropoietik hücelere ve dolaşımda bulunan eritrositlerin tümüne eritron adı verilir (150). Eritrositler, oksijen ve karbondioksit taşımakla yükümlü olup yaşam için en gerekli hücelerdir.

Eritrositlerin % 61'i su, % 28'i hemoglobin, % 7'si lipit, % 4'ü ise karbonhidrat, elektrolit, enzim ve proteinden oluşur. Eritrositler; eritrosit zarı, stroma, hemoglobin, proteinler ve enzimlerden meydana gelir.

Eritrosit zarı, protein ve lipitlerden yapılmış özel yapıya sahiptir. Protein kısmı, su ve elektrolitleri geçirir. Lipit kısmı ise seçici geçirgen olup pozitif (+) yüklüdür. Eritrositler, negatif (-) yüklülerle reaksiyona girerler. Stroma, hemoglobin ve kan grubu antijenlerini ihtiva eder.

Yapısındaki hemoglobin sayesinde oksijen ve karbondioksit taşımak, aerobik ve anaerobik glikoliz yoluyla enerji temin etmek, asit-baz dengesini düzenlemek eritrositin görevleri arasındadır. Olgun eritrositlerin periferik kanda yaşama süresi 120±20 gündür. Ortalama yaşam süreleri sonunda eritrositlerdeki metabolik sistemler zamanla daha az aktif hale gelir ve yaşamsal olaylar zayıfladığı için hücre daha kırılabilir (frajil) olmaya başlar. Eritrositlerin 120 günlük yaşamları sonunda frajilitesi çok arttığında, hücre zarları yırtılır ve serbest hale geçen hemoglobin (Hb) bütün vücutta bulunan doku makrofajları tarafından fagosite edilir.

Normal Değerler

-Erişkin erkekte ♂ : 4.500.000-6.000.000 / mm³ kan

-Erişkin kadında ♀ : 4.000.000-5.000.000 / mm³ kan

Eritrosit sayısının normal değerlerin üzerinde olmasına polisitemi, eritrosit sayısının normal değerlerin altında olmasına anemi denir. Bu değerler; çeşitli tip anemilerde azalır. Polisitemi, konjenital kalp hastalıklarında ve yüksek yerlerde yaşayanlarda artar (151-152).

2.5.1.1. Eritrosit İndeksleri

Eritrosit indeksleri hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayıları tayin edildikten sonra hesaplanır (RDV, MCV, MCH ve MCHC).

•**Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) :** Ortalama eritrosit dağılım genişliği (RDW) eritrositlerin büyüklüklerinin dağılım genişliğini gösterir. Histogramlardan elde edilen istatistiksel bir sonuçtur. RDW'nin normalden yüksek olması eritrositlerin birbirlerinden büyüklük olarak farklılık gösterdiği anlamına (anizositoz) gelir. RDW anizositozun objektif bir göstergesidir. anemilerin ayırımında MCV'den sonra en faydalı ikinci parametredir. Özellikle hipokrom-mikrositik anemilerin ayırımında faydalıdır. RDW'nin normalden yüksek olduğu durumlara demir eksikliği anemisi, kobalamin ve folik asit eksiklikleri, yenidoğanlar, hemolizle seyreden hastalıklar örnek verilebilir. Talasemi minor, kronik hastalıklarda, aplastik anemide RDW değeri normaldir. RDW hesaplaması eritrosit volüm dağılımının standart sapmasının MCV (ortalama korpüsküler hacim)'ye bölünerek 100 ile çarpılması ile hemositometreler tarafından otomatik olarak yüzde cinsinden hesaplanır. Referans aralığı % 11.8-14.3 arasında değişir.

$$\text{RDW} = \frac{\text{Eritrosit volüm dağılımının standart sapması}}{\text{MCV}} \times 100$$

RDW'nin normal değer aralıklarında olması dolaşımdaki eritrositlerin boyutlarında anlamlı bir farklılık olmadığını gösterir. Ancak bu değer normal olması eritrositleri ilgilendiren bir hastalığın olmadığı anlamına gelmez. Örneğin aplastik anemide hücreler anormal olsa dahi hücre boyutları arasında anlamlı farklılık olmadığı için RDW değerleri normal düzeylerde çıkmaktadır. Buna ilaveten pernisiyöz aneminin başlangıç döneminde yüksek olan RDW düzeyleri, ilerleyen safhalarda tüm hücrelerin MCV'sinin yükselmesiyle normal düzeylere geriler. Anizositozu,

oksidatif stres de tetiklemektedir. Eritrositler oksidatif hasara yüksek antioksidan kapasiteye sahip olma özelliklerinden dolayı yatkındırlar ve hücre sağkalım süresi azalmıştır. Oksidatif stresin belirgin olduğu pulmoner işlevleri bozuk olan hastalarda yapılan bir çalışmada, RDW düzeyi ile anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır (153).

•**MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi)**: MCV eritrositin büyüklüğü hakkında fikir verir. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) direkt olarak empedans veya ışık saçılması yöntemiyle ölçülmektedir. Eritrositlerin ortalama hacimleri femtalitre (fL) olarak gösterilir. Normal eritrositlerin hacimleri 80-100 fL'dir. 80 fL altındaki eritrositler mikrositik (Fe eksikliği anemisi, Pb intoksikasyonu, talasemiler gibi), 100 fL üstündeki değerlerde ise makrositik (Pernisioz anemi, Folik asit eksikliği) olarak kabul edilmektedir. Normal değerlerde ise normositer (Akut kan kayıpları) olarak adlandırılır. Anemilerin sınıflamasında en faydalı olan parametredir. Hipokrom ve mikrositer anemiler anemi ve MCV düşüklüğünde akla gelir. Bunlardan da en sık olarak demir eksikliği, talasemiler, kronik hastalık anemileri görülür. Megaloblastik anemiler ve miyelodisplastik sendromlarda anemi ve MCV yüksekliği görülebilir (154).

$$MCV = \frac{\text{Hematokrit değeri} \times 10}{\text{Eritrosit sayısı (mm}^3 \text{ te milyon)}} = \dots\dots\dots \mu^3$$

$$MCV = \frac{\text{Hematokrit değeri} \times 100}{\text{mm}^3 \text{ te milyon olarak eritrosit sayısının ilk iki rakamı}} = \dots\dots\dots \mu^3$$

$$\text{Normosit Eritrosit} = MCV = 80-94 \mu^3$$

$$\text{Makrosit Eritrosit} = MCV > 94 \mu^3$$

$$\text{Mikrosit Eritrosit} = MCV < 80 \mu^3$$

•**Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH)**: Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) eritrositlerdeki ortalama hemoglobin değerini gösterir. Normal değeri 30-34 pikogramdır. Anemi

sınıflamasında MCV ile paralellik arzeder. Hacmi küçük olan eritrositlerin (mikrositik anemilerde) ihtiva ettiği hemoglobin az olduğundan MCH de düşüktür. Pernisyöz anemi ve makrositer gebelik anemisi gibi megalositer anemilerde, protein eksikliği anemisinde, folik asit antagonistleri ile tedavi durumlarında, sferositoz durumlarında MCH değeri yükselir (154).

$$\text{MCH(OEHb)} = \frac{100 \times \% \text{ Hb}}{\text{mm}^3 \text{ te milyon olarak eritrosit sayısının ilk iki rakamı}} = \dots\dots\dots \text{pg}$$

•**Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC):** MCHC, eritrositlerdeki hemoglobinin yüzde olarak ifadesidir. Ortalama eritrosit hemoglobin miktarı % 30-36 g/dL arasındadır. MCHC'nin % 36'yı geçmesi mümkün değildir. Çünkü hemoglobin miktarı arttıkça hücre hacmi de büyür ve dolayısıyla hematokrit değeri de büyür ve oran bozulmaz. Ancak ileri derecede sferositoz olan durumlarda MCHC normal değeri aşabilir. MCHC, durdurulamayan kusmalar, şiddetli ishal gibi uzun süren dehidratasyon hallerinde yükselir. Demir eksikliği anemilerinde, kanama anemilerinde, gebelik hidremisinde, su zehirlenmesinde MCHC azalır. Anemilerin sınıflamasından ziyade cihazların kontrol parametresi olarak kullanılmaktadır (154).

$$\text{MCHC} = \frac{100 \times \% \text{ Hb}}{\text{Hct}} = \dots\dots\dots \% \text{g}$$

2.5.2. Trombositler

Sağlıklı kişilerde küçük-büyük damarların kanamaması, damarların duvarlarının yapısal bütünlüğü; trombositler ve plazmadaki koagülasyon faktörlerinin birlikte fonksiyonu ile başarılır. Damar bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak meydana gelen kanamanın kısa sürede durması olayı, yani hemostaz, trombosit ve plazma koagülasyon faktörleri arasında olan işbirliği

ile başarılıdır. 2-5 µ çapında, stoplazması açık mavi, granülleri mor-kırmızı, kenarları irregüler (düzensiz), çekirdeği olmayan yuvarlak ya da oval hücrelerdir.

Kemik iliğinde megakaryositlerin stoplazmalarının parçalanması sonucu periferik kana verilen en küçük hücrelerdir. Trombositlerin 2/3'si periferde, 1/3'i dalakta depo edilir. Periferde ortalama 6-9 gün yaşar. Ömrü dolan trombositler dalak tarafından parçalanır. 1 mm³ kanda 150.000-400.000 arasında trombosit vardır. Trombosit sayısının azalmasına trombositopeni, artmasına trombositoz denir.

Trombositlerin en önemli görevi, hemostazdır. Sağlam damarlarda dolaşan kanın dışarıya çıkmasını önleyen ve damarda bir hasar oluştuğunda kanamayı durduran mekanizmaya hemostaz ya da pıhtılaşma mekanizması denir. Sağlam damarlardan kan kaybı, damar duvarının bütünlüğü ve trombositlerle önlenir. Bu faktörler birbiriyle iç içedir. Trombositler, endotel hücrelerini bepslemek suretiyle damar endotelinin bütünlüğünün korunmasını sağlar. Trombositopeni durumlarında endotel hücreleri incelmektedir. Trombositler ayrıca endotel hücrelerinin kontraksiyonu sırasında açığa çıkan bazal membrana yapışmak suretiyle de kanın damar dışına geçmesini önler (151-152).

2.5.2.1. Trombosit İndeksleri

•**MPV (Mean Platelet Volume):** Ortalama trombosit hacmi (MPV), kanın şekilli elemanlarından trombositlerin ortalama boyutlarının otomatik olarak ölçümüyle hesaplanan değerdir. MPV trombositlerin fonksiyonunun bir göstergesidir. Trombosit bağımlı hemostatik fonksiyonun belirteci trombosit kitlesidir. Trombosit kitlesi, trombosit sayısı ile MPV'e bağlıdır. Aralarındaki ilişki; Trombosit Kitlesi = Trombosit sayısı x MPV (Ortalama Platelet Hacmi) olarak tanımlanabilir. Trombosit sayısı ile ortalama trombosit hacmi ters orantılı değişkenlerdir. MPV 6,9-10,8 fL değerleri arasında normal olarak kabul edilir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde bu değer daha yüksektir. Bu değerler kadınlarda menstrüel sikluseden etkilenmeyip, trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir. Trombosit sayısı, kullanılan antikoagülan çeşidi, venöz kan alımı ile ölçüm arasında geçen zaman ve ölçüm metodu gibi faktörlere bağlı olarak MPV ölçüm değeri değişkenlik gösterebilir. Trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile ilişkili olan ateroskleroza gösteren bir belirteç olarak MPV'ye bakılır (155). MPV değerlerinin

yükselmesi akut myokardiyal enfarktüs ve diğer vasküler bozuklukları örneğin renal arter stenozu, hiperlipidemi ve DM gibi durumlarla ilişkili bağımsız bir risk faktörüdür.

•**Platelet Crit (PCT):** Kandaki toplam trombositlerin kana oranıdır. $PCT = \text{Trombosit sayısı} \times \text{MPV}$ formülü ile hesaplanır. Ortalama referans değerleri 0,1-0,3 % arasında değişmektedir (155).

3.MATERYAL ve METOD

3.1.Hasta Seçimi

Çalışmaya 01/04/2011 ve 30/09/2013 tarihleri arasında Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi Acil Servise pestisit zehirlenmesiyle gelen yaş ortalaması 4.76 ± 4.5 olan 30 hasta ve yaş ortalaması 5.83 ± 3.8 olan 32 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastalardan rutin olarak alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra alınan plazma kısımları ependof tüplere alınıp çalışma gününe kadar -80'de muhafaza edildi.

Çalışmaya bu koşullarda 30 hasta 32 sağlıklı grup oluşturularak Etik kurul izni alındıktan sonra çocuklar için bilgilendirilmiş onam formu hazırlandı. Alınan kan plazma örneklerinde TAS, TOS, OSİ, Paraoksonaz/Arilesteraz aktivitesi ile eritrosit indeksleri (MCV, MCH, MCHC, RDW, RBC) ve trombosit indeksleri (PLT, MPV, PCT) belirlendi.

3.2.Kullanılan Cihaz ve Aletler

Otoanalizör (Abbott Aeroset)

Cobas İntegra 800 Otoanalizör (Roche)

Santrifüj (Universal 30 RF)

Vorteks (DCA-VF-2)

Otomatik pipetler (Gilson)

Visible spektrofotometre (Jenway 6800 UV/VİS)

Hassas terazi (Sartorius)

Su banyosu (Nüve BM 402)

Derin dondurucu (-80 °C) (Uğur)

pH metre (Hanna)

3.3.Kullanılan Kimyasallar

1. ABTS Diammonium salt-Ambresco
2. Ammoniumİron(II) Sulfate- Merck
3. AceticAcid-Sigma
4. Sodium Acetate –Merck
5. Potasyum Hexacyanoferrate-Sigma
6. SodiumChloride-Merck
7. Sulfuric Acid-2,5 litre-Merck
8. 4-Hydroxy benzoic Acide 500 gram-Sigma
9. XylenolOrange-Merck
10. 1,1,3,3-Tetraethoxypropone
11. Paraoxanase sigma

3.4. TAS (Total Antioksidan Seviye) Düzeyi Ölçüm Prensibi

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır.

Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (156).

3.5. TOS (Total Oksidan Seviye) Düzeyi Ölçüm Prensibi

Örneklerin toplam oksidan seviye (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçüm örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesi esasına dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı.

Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L olarak ifade edildi (157).

3.6. OSİ (Oksidatif Stres İndeksi) Düzeyi Ölçme Prensibi

Oksidatif stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSI), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeyinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeyine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSI) hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir. Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

TOS, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv. / L.

OSİ = _____

TAS, mmol trolox Equiv. / L. X 10

3.7. Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü

HDL-Kolesterole bağlı lipofilik, hidrofobik yapıli antioksidan bir enzim olan paraoksonaz aktivitesi ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Yöntemde paraoksonaz enzimi paraoxon (O,O-diethyl-O-pnitrophenylphosphate), substratını hidroliz ederek renkli p-nitrophenol ürününün oluşmasına yol açar. Oluşan ürünün absorbanansı 412 nm'de kinetik modda izlenerek enzim aktivitesi U/L olarak ifade edilir.

3.8. Arilesteraz Aktivitesi Ölçümü

Antioksidan bir enzim olan paraoksonaz enziminin arilesteraz aktivitesi de ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Bu test, örneğin içerdiği enzim tarafından fenilasetat substratından enzimatik aktiviteyle açığa çıkarılan fenolün, kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanır. Sonuçlar enzim aktivitesi çok yüksek düzeylerde olduğu için kU/L olarak ifade edilir.

3.9. Eritrosit ve Trombosit İndeksi Düzeylerinin Belirlenmesi

Hasta ve sağlıklı grubun eritrosit (MCV, MCH, MCHC, RDW, RBC) ve trombosit (PLT, MPV, PCT) değerleri laboratuvar sonuç çıktıları alınarak bu parametre değerleri yazıldı.

3.10. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi ticari program SPSS 11.5 (Statistical Package For SocialSciences, SPSS for Windows, 11.5 SPSS Inc., USA) ile yapıldı. İki grup arasında farklılıklar student-t test kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki cinsiyet karşılaştırılması için de Chi-Square (Ki-Kare) testi kullanıldı. $P < 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi Acil servisinde pestisit zehirlenmesi ile tedavi gören 30 hastadan alınan kan örnekleri çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 20 si erkek, 10 u kız çocuklarından oluşmaktadır. Kontrol grubu olarak pestisit zehirlenmesine maruz kalmayan, kronik bir hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan 14 erkek, 18 kız olmak üzere toplamda 32 çocuk kontrol grubu olarak belirlendi. Yapılan çalışmalar sonucunda hasta grup ile kontrol grubu arasında cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$). Hasta grubunun yaş ortalaması $4,76\pm 4,5$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $5,83\pm 3,8$ olarak saptandı. Yaş ile pestisit zehirlenmesi arasında çalışmamızda anlamlı bir sonuca varılamadı ($p>0,05$). Veriler $\text{mean}\pm\text{SD}$ (standart deviation), $p>0,05$: anlamsız, $p<0,05$: anlamlı, $p<0,01$: çok anlamlı, $p<0,001$: ileri düzeyde anlamlı olarak sonuçlandırıldı. Hasta ve sağlıklı grubun yaş ve cinsiyet arasındaki istatistiksel verileri aşağıdaki tablodaki gibidir.

Tablo 4: Hasta ve Kontrol Grubu Yaş, Cinsiyet Değerleri

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=32)	p Değeri
Yaş	4.76 ± 4.5	5.83 ± 3.8	0.321
Cinsiyet (E/K)	20/10	14/18	0.059

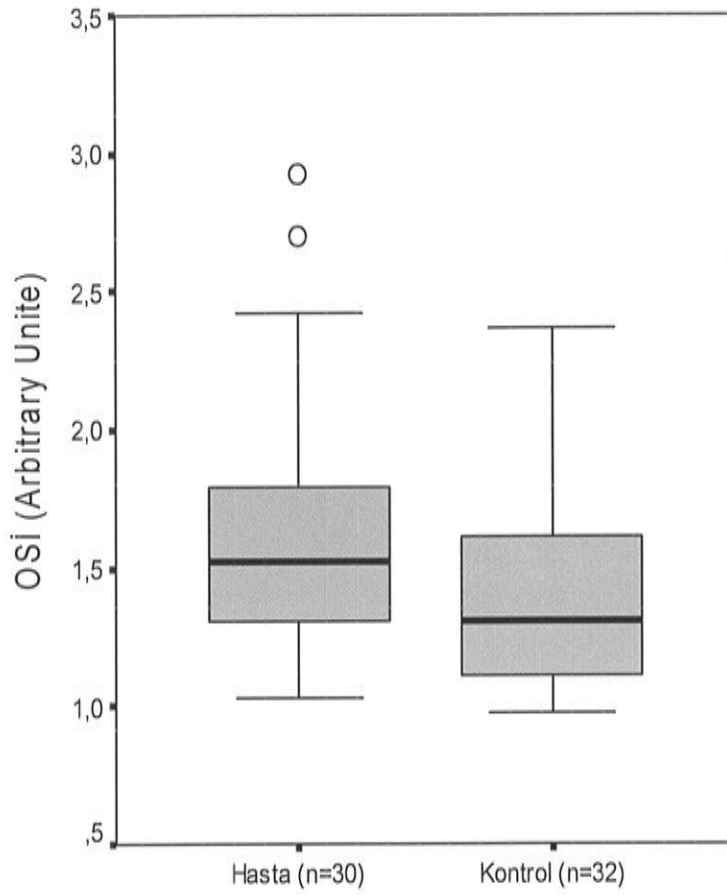
Hasta ve sağlıklı grubun TAS, TOS, OSİ, Paraoksonaz ve Arilesteraz değerleri arasındaki karşılaştırma student-t testi yapılarak değerlendirildi. Değerlendirme sonuçları aşağıdaki tabloda verildi.

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Gruplarının Oksidan ve Antioksidan Seviyelerinin Karşılaştırılması

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=32)	<i>p</i> Değeri
TAS(mmol TroloxEqv./L)	1.15 ± 0.16	1.17 ± 0.17	0.671
TOS(μmol H2O2 Eqv./ L)	18.2± 4	15.8± 3	0.009
OSİ (AU)	1.61 ± 0.47	1.38 ± 0.32	0.030
Paraoksonaz (U/L)	123 ± 40	139 ± 44	0.137
Arilesteraz (kU/L)	101 ± 28	104 ± 30	0.747

Çalışmamızda hasta grubun total antioksidan değerleri ile sağlıklı grubun total antioksidan değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Gruplar arasındaki total oksidan seviye değerlerinde sonuç anlamlı bulundu ($p<0,05$). Hastalarda OSİ değerlerinin anlamlı düzeyde arttığı belirlendi ($p<0,05$). Hasta ve sağlıklı grup arasındaki

paraksonaz değerleri ve arilesteraz aktiviteleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).



Grafik 1: Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki OSİ Dağılım Grafiği

Tablo 6: Hasta ve Kontrol Gruplarında Eritrosit ve Trombosit İndeksi ve Karşılaştırılması

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=32)	p Değeri
RBC (M/uL)	4.76 ± 0.49	4.62 ± 0.43	0.248
MCV (fL)	77.6 ± 8.07	79.5 ± 7.28	0.350
MCH (pg)	25.1 ± 3.26	26.8 ± 3.06	0.044
MCHC (g/dL)	32.3 ± 1.46	33.7 ± 1.33	0.001
RDW (fL)	14.3 ± 1.80	14.0 ± 2.31	0.608
PLT (K/ μ L)gkl	328 ± 107	350 ± 114	0.429
MPV (fL)	8.38 ± 1.11	8.11 ± 0.84	0.295
PCT (%)	1.73 ± 1.17	0.27 ± 0.08	0.001

Tabloda pestisit zehirlenmesiyle acile başvuran hastaların eritrosit ve trombosit indeksi değerlerinin istatistiksel analizlerine bakıldığında eritrosit indeksleri olan RBC, MCV ve RDW değerlerinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p > 0,05$), MCH değeri anlamlı, MCHC değeri ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Trombosit indekslerinden PLT, MPV değerleri arasındaki fark anlamlı bulunamazken ($p < 0,05$), PCT değeri ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Tarımda pestisitler, hem kemiriciler, böcekler ve diğer pestleri yok etmek ve hem de bu hayvanlarla taşınan hastalıklara karşı mücadele etmek amacıyla sıkça kullanılmaktadırlar. Ayrıca pestisitler tarımsal amaç dışında, evlerde, bahçe işlerinde, kırsal alanlarda yabancı otlarla mücadelede ve sivrisinek ile rodentlere karşı resmi kuruluşlar tarafından da yaygın şekilde kullanılmaktadırlar. Ancak belirtilen faydalı etkilerinin yanı sıra bıraktıkları kalıntılarla su, toprak, hava ve besin kirlenmesine neden olup, ekolojik sistemin dengesini bozmaktadırlar. Pestisitlerin en önemli zararlı etkisi ise, insan ve hayvanlarda sıklıkla karşılaşılan zehirlenmelere neden olmalarıdır. Bu zehirlenmeler pestisitlerin üretimleri, uygulanmaları, depolanmaları, taşınmaları sırasında görülebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün raporlarında, her yıl yaklaşık olarak 3 milyon insanda pestisit zehirlenmesi meydana geldiği ve bu zehirlenmelerin 220.000'nin ölümle sonuçlandığı belirtilmektedir Ülkemizdeki tarım ilacı kullanımı dünya tüketiminin %1'i civarındadır. Ülkemizin kırsal kesimlerinde görülen zehirlenme olgularında en sık rastlanılan pestisit zehirlenmesi organofosfatlı pestisitlerdir. Bu durum tarımsal üretim yapılan bölgelerde sağlık sektörü açısından önemli sorun oluşturmaktadır. Organofosfatlı pestisitler hedef dokularda asetilkolinesteraz (AChE) enziminin inhibisyonuna sebep olarak dokularda asetilkolin birikimine yol açarlar. Bu şekilde nörotoksik etki yaparak sinir fonksiyonlarında hasarla birlikte geri dönüşü olmayan akut ya da kronik zehirlenmeler meydana getirirler (1,2).

Organofosfat bileşikleri tarım sektöründe yaygın olarak kullandıkları için, bu ilacın bileşikleri ile olan zehirlenmelerin değişik tiplerine rastlamak mümkündür. Zehirlenme sıklıkla tarım çalışanları arasında görülmektedir. Bundan dolayı bu alanda çalışan 15-48 yaş arası kadın ve erkekler diğer yaş gruplarına oranla daha sık OF zehirlenmeleri ile karşılaşmaktadır. Direk kolinerjik sinirleri etkilemeleri asetilkolinesterazı geri dönüşümsüz inhibe ederek ciddi toksik etki oluşturmaları nedeni ile tüm ilaç zehirlenmeleri arasında potansiyel olarak en tehlikeli gruplardır (171,172).

Motor sol plaklarında biriken asetilkolinin nikotik (paresempamimetik) etkileri iskelet kaslarında devamlı depolarizasyon, fasikülasyon, kas güçsüzlüğü yapar, hipertansiyon ve taşikardiye sebep olur. Düz kasların postgangliyonik parasempatik aktivitelerini muskarinik etkileri tüm organlarda (akciğerde gastrointestinal kanallarda, göz, üriner sistem, sekretuar bezler

gibi) düz kasların kontraksiyonuna sebep olur. Sinüs nodu ve atriventriküler iletiyi azaltır, bradiaritmi ve ventriküler disritmlere neden olur. Organofosfatlara bağlı uzun süren krizler, hipoksi, iskemi ve zararlı uyarılar sonucu orta veya ciddi derecede sinir hasarlarına sebep olurlar. (173-174)

A.Arpacı ve ark. Yaptığı çalışmada İçel ili tarım alanlarında uzun yıllardır ilaçlama yapan ve bu şekilde pestisidlerin kronik etkisine maruz kaldığı düşünülen tarım işçilerinin karaciğerlerinin pestisidlerden ne ölçüde etkilendiği saptanmaya çalışılmıştır. Pestisidlerin akut etkileriyle ilgili olarak yapılan çalışmalar oldukça fazla iken, kronik etkilerine ilişkin bilgiler oldukça yetersizdir (158,159).

Karaciğer organizma için gerekli olan birçok maddenin sentez ve metabolize edildiği yaşamsal bir organdır (160,161,162,163). Karaciğerdeki morfolojik değişimler organizmadaki metabolik olayları etkilemektedir (160). Hücre zarının geçirgenliğinin değişmesi veya hücrenin parçalanması sonucu bazı karaciğer enzimlerinin kana salınması nedeni ile transaminazlar, alkalin fosfataz, laktat dehidrogenaz gibi hücresel enzimlerin serumdaki aktiviteleri artmaktadır (160,164,165).Çalışmada pestisidlerin uzun süreli toksik etkisine maruz kalma sonucunda tarım işçilerinde, serum AST, ALT, LDH ve ALP enzimlerinin aktivitelerinde artış gözlenmiştir. Benzer sonuçlar Kamal ve arkadaşlarının tarım alanlarında 3-15 yıl ilaç püskürten işçiler üzerinde yaptıkları araştırmada da elde edilmiştir (166). Yapılan çalışmalarda bu artışın karaciğerdeki hücre harabiyet derecesi ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (165).

Pestisidler toksik maddelerdir. Toksik maddeler büyük oranda karaciğerde detoksifiye edilir(167). Toksik maddeler nedeni ile karaciğerin detoksifiye yeteneği azalır, protein sentezi inhibe olur ve karaciğer hücrelerindeki harabiyet sonucu, serumda bu organın harabiyeti için belirteç olarak kullanılan enzimlerin aktivitelerinde artış gözlenir (24). Protein miktarlarındaki azalmanın ise bu maddelerin DNA ve RNA sentezlerini inhibe etmelerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (168).

Akgür ve ark.'nın (169) akut organofosfat zehirlenmesi olan 28 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada PON1 düzeyleri ile akut zehirlenmeler arasında bir korelasyon olduğu ve bu korelasyonun kronik zehirlenmelere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Sozmen ve arkadaşlarının (170) organofosfat zehirlenmesi olan vakalar üzerine yaptıkları bir çalışmada, PON1 düzeylerinin ve alloenzimlerinin organofosfat zehirlenmelerinde önemli role sahip

olduğunu ve arttığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise tüm hasta gruplarında PON1-1 ile PON1-2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Varol ve ark. 2013 yılında Isparta’da yaptıkları çalışmada tarım işçilerinde pestisit maruziyetinde trombosit endekslerini incelemişler. Çalışmaya 40 tarım işçisi ve 38 kontrol grubu almışlar. Tarım işçilerinde ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW) gibi trombosit endeksleri üzerinde pestisit maruziyetinin etkilerini araştırmışlar. Çalışma grubundaki 40 tarım işçisinin 4 ü kadın 36 sı erkekti. Yaş ortalamasını ise 42.6 ± 9.8 olarak bulmuşlar. Kontrol grubundaki yer alan 38 kişiyi ise 8 i kadın, 30 u erkekten oluşmaktaydı ve yaş ortalaması ise 46.1 ± 8.9 olarak tesbit edilmiş. Tarım işçilerinde MPV değerleri (sırasıyla 6.3 ± 1.1 vs 7.6 ± 0.7 fL, $p < 0.001$) olarak bulunmuş. Bu değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tarım işçilerinde bu değerler düşük bulundu. Bu iki grup arasındaki MPV değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Tarım işçilerinde trombosit sayısı ($p < 0.001$ 155.7 ± 35.7 vs $271.3 \pm 96.2 \times 10^9 / L$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. PDW (sırasıyla $\% 0.8 \pm 2.0$ vs $\% 15.8 \pm 8.9$, $p < 0.001$) kontrol grubuna göre tarım işçilerinde anlamlı derecede düşük olarak tespit edilmiş. Bu çalışmada pestisite maruz kalan tarım işçilerinde MPV ve trombosit endeksleri kontrol grubundaki hastalardan anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular ışığında çalışmada pestisite maruz kalan hastalarda MPV hassas bir gösterge olarak kullanılabilceği belirlenmiştir(175).ejn

Bu çalışmada acil servise pestisit zehirlenmesi ile başvuran 30 hasta ve 32 kontrol grubunda trombosit indekslerini inceledik. Yaptığımız çalışmada hasta grubunun yaş ortalaması $4,76 \pm 4,5$ iken, kontrol grubunu yaş ortalaması $5,83 \pm 3,8$ olarak saptandı. Yaş ile pestisit zehirlenmesi arasında çalışmamızda anlamlı bulunmadı ($P > 0,05$). Hasta grubunda ortalama MPV değeri $8,38 \pm 1,11$, kontrol grubunda ortalama MPV değeri $8,11 \pm 0,84$ olarak bulundu. İki grup arasındaki MPV değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Trombosit sayıları hasta grubunda 328 ± 107 , kontrol grubunda ise 350 ± 114 olarak bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre trombosit sayıları düşük bulundu. Ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,429$). Çalışmamızda hasta grubunda OSİ değeri $1,61 \pm 0,47$, kontrol grubunda ise $1,38 \pm 0,32$ olarak bulundu. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında OSİ değeri anlamlı bulunmuştur ($p = 0,03$). Varol ve ark. Çalışmasında ise iki grup arasında OSİ değeri incelenmemiştir.

Azmi MA ve ark. 2009 yılında Pakistan'da yaptıkları çalışmada ondört farklı sebze ve meyve bahçelerinde farklı çeşitlerde pestisite maruz kalan 26 işçi 25 kontrol grubu kişiyi çalışmaya almışlar. Pestisite maruz kalan hemen hemen hepsinde lenfosit sayısı yüksek olarak bulunmuştur. Pestisite maruz kalan hasta grubunda Hb, MCV, MCH, TLC, RBC ve nötrofil sayıları önemli ölçüde azalmıştır. Uzun süre pestisite maruz kalan kişilerin sağlığının olumsuz yönde etkilendiğini gözlemlemişler. Bu kişilerde dermatolojik, karaciğer, böbrek, solunum ve pestisitlerin farklı toksik etkilerini yansıtan klinik bozukluklar görülmüştür(176).

Bizim çalışmamızda hasta grubunda MCV değerleri $77,6\pm 8,07$, kontrol grubunda $79,5\pm 7,28$ olarak bulundu. Hasta grubunda MCV değerleri düşük bulunmasına rağmen bu düşüklük anlamlı bulunmadı ($p=0,357$). MCH değerleri hasta grubunda $25,1\pm 3,26$ kontrol grubunda $26,8\pm 3,06$ olarak bulundu. Hasta grubundaki MCH düşüklüğü kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,044$). MCHC değeri hasta grubunda $32,3\pm 1,46$ kontrol grubunda $33,7\pm 1,33$ olarak bulundu. Hasta grubundaki MCHC değeri kontrol grubuna göre anlamlı bulundu ($p<0,001$). Hasta grubu RBC seviyeleri $4,76\pm 0,49$, kontrol grubunda ise $4,62\pm 0,43$ olarak bulunmuştur. RBC değeri hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bulunmamıştır ($p=0,248$).

Wafa ve ark. 2013 yılında Tunus'da tarım işçilerinde yaptıkları çalışmada pestisitlerin serumda hematolojik profil, lipid parametreleri incelemişler. Yapılan bu çalışmada Bütirilkolinesteraz (BChE) , asetilkolinesteraz (AChE) ve thiolactonase - paraoksonaz düzeyleri (PON) seviyeleri anlamlı derecede düşük olarak bulunmuş. Fakat lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzimler süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) aktiviteleri yüksek olarak belirlendi. Bu çalışmada pestisite maruz kalan çiftçilerde hematolojik parametreler, lipid parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında anlamlı derecede farklılıklar saptanmış. Bu çalışma da pestiside maruz kalan çiftçilerde kardivasküler hastalık insidansında artış gözlenmiştir. Ayrıca süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) aktiviteleri artmıştır. Bu parametrelerdeki değişiklikler ile pestiside maruz kalma süresi ve tarım çiftçilerinin yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Çalışmada pestiside uzun süre maruz kalmada lipoprotein, lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres indeksinde artış, BChE ve PON seviyelerinde azalma gözlemlenmiştir(177).

Bizim çalışmamızda hasta grubunda OSİ değeri $1,61\pm 0,47$, kontrol grubunda OSİ değeri $1,38\pm 0,32$ dir. Bu iki grup arasındaki OSİ değerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Wafa ve ark. Yaptığı çalışmayla bizim yaptığımız çalışmanın OSİ değerleri birbirini desteklemektedir.

Ayrıca bizim yaptığımız çalışmadaki PON değerleri hasta grubunda 123 ± 40 , kontrol grubunda 139 ± 44 olarak bulunmuştur. Kontrol grubuna göre hasta grubunda PON değeri düşük bulunmuştur. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Wafa ve ark. yaptığı çalışma bizim yaptığımız çalışmadan farklı olarak PON değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Organofosfat ve karbamatlar aynı patofizyolojik mekanizmaya ve benzer klinik özelliklere sahiptirler. Bununla beraber karbamat daha az toksik ve zayıf MSS penetrasyonuna sahiptir ve benzer olmasına rağmen daha kısa ve hafif klinik gidiş gösterir(178).

OPI ve karbamatlı insektisid zehirlenmesinde görülen başlıca belirti ve bulgular, muskarinik ve nikotinik kolinerjik sistem, merkezi sinir sistemi, solunum sistemi ve kalp damar sisteminde de oluşur (179). Akut OPI ve karbamatlı insektisid maruziyetinde belirti ve bulgular birkaç dakika ile 12 saat arasında bir sürede başlayabilir. Hem eritrosit hem de plazma AChE enzim aktiviteleri baskılanır. Klinik belirti ve bulguların şiddeti, AChE aktivitesindeki baskılanma ile çoğunlukla paralellik gösterir, ancak organofosfatlı bileşiğin kimyasal yapısına göre bu kural her zaman geçerli değildir. Akut zehirlenmede AChE aktivitesi normalin % 20-50'si ise hafif, % 10-20'si ise orta derece, % 10'undan düşük ise ciddi zehirlenme bulguları ortaya çıkar (180). Akut OPI zehirlenmesinde yetersiz tedavi ile ilişkili olarak, AChE aktivitesinde uzamış inhibisyon sonucu, maruz kalımdan 1-4 gün sonra boyun fleksor kasları, proksimal kol ve bacak kaslarında güçsüzlük, motor kraniyal sinirlerde paralizi ve solunum yetmezliği ile kendini gösteren "intermediate sendrom" ortaya çıkabilir (180-181). Ayrıca bazı OPI'ler, yüksek derecede yağda çözünür olmaları nedeniyle, yağ dokusunda birikerek, maruz kalımdan 2-3 hafta sonra, alt motor nöron, nöropsikiyatrik, ekstrapiramidal ve otonom sinir sistemi hasarına bağlı "gecikmiş periferik nöropati" oluşturabilirler (182). OPI ve karbamatlı insektisid zehirlenmelerinde ölüm nedeni genellikle solunum kasları felcine bağlı solunum yetmezliğidir (180).

Yapılan çalışmaların bir kısmı çalışmamızı desteklerken bazı yerlerde uyumsuzluk vardır. Bunun nedeni araştırdığımız çalışmaların genellikle yetişkin bireyler üzerinde yapılan çalışmalar olabilir. Bizim çalışmamız ise çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmadır. Bunun yanında bu konuda çocuk hastalar üzerinde yapılan çok fazla araştırmanın olmamasından dolayı

karşılaştırma yapabileceğimiz çok sayıda çalışma bulunamamıştır. Bunun yanında yapılan çalışmaların uzun süre pestisite maruz kalan tarım işçileri olması sonuçların farklı çıkmasına neden olmuş olabilir. Bizim çalışmamız ise pestisite maruz kalıp acile başvuran akut hastalar üzerinde yapılmıştır. Ayrıca yaş, coğrafik özellikler, maruz kalınan pestisit çeşitleride sonuçların uyumsuzluğuna neden olarak gösterilebilir.

Sonuç olarak pestisitlerin uzun süre maruz kalan kişilerin sağlığı üzerinde olumsuz etkileri dünyada bilinen gerçeklerdir. Bizim çalışmamızın amacı bu pestisitlerin akut olarak maruz kalan çocuklar üzerindeki etkilerini kan analizleri ölçütleriyle değerlendirmektir. Yaptığımız literatür taramaları bu konuda daha fazla çalışma yapılmasının gerek olduğunu göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Alp H, AYTEKİN İ, ATAĞIŞI O, OĞÜN M. Ratlarda Akut Malathion Toksikitesinin Neden Olduğu Oksidatif Stres Üzerine Kafeik Asit Fenetil Ester ve Elajik Asit'in Etkileri. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg, 2011; 6 (2): 117-24.
2. Öztürk D. *Cyprinus carpio*'da malathion etkisinde lipit peroksidasyonu ve serum steroid hormon düzeylerindeki değişimler. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü, Adana. 2009.
3. Koca N, Karadeniz F. Serbest Radikal Oluşum Mekanizmaları ve Vücuttaki Antioksidan Savunma Sistemleri, 1999; 32-7.
4. http://www.genetikbilimi.com/gen/serbest_radikaller.htm, 28.01.2012.
5. MERİÇ, S. And ERTAS, T.T. Tarımsal Kaynaklı Kirlenme Pestisitlerin Rolü, Gökova Körfezi Çevre Sorunları ve Çevre Yönetimi Semineri 1994; 285-94
6. <http://www.biyolojimerkezi.com/pestisit> Erişim, 26.01.2012
7. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Pestisit> Erişim, 26.01.2012
8. Karakaya, M ve Boyraz, N. Süt ve Süt Ürünlerinde Pestisitler, Çevre Dergisi, 1992; 1(4) 11-5.
9. <http://www.aginfonet.com/> Erişim,26.01.2012
10. Larry DS, Clyde LO and Edward FV. Signs and Symptoms of Pesticide Poisoning, University of Nebraska Cooperative Extension 1999; EC97-2505 1-15.
11. Güley M. And VURAL, N. Özel Toksikoloji, Toksikoloji A.Ü.Eczacılık Fakültesi Yayınları: 1994; 48: 125-43
12. McEven FL, Stephenson GL. The use and significance of pesticides in the environment. John Wiley & Sons Pub. New York 1979; 538-9.
13. Amdur MO, Doull J, Klassen CD. Casarett and Doull's Toxicology. The basic science of poisons, Pergamon Press, New York 1991; 1033-4.

14. Guest JA, Copley MP, Homernic KL. Carcinogenic effects of pesticides. *Pathol Pharmacol*, 1991; 71(3): 387-90.
15. Curley, FD. *Arch. Environm. Contam. Toxicol.* Alıntı: Pestisidlerin Kronik Etkisine Maruz Kalan Tarım İşçilerinde Karaciğer Fonksiyonlarının İncelenmesi. 1977;
16. Ami BH, Haim SA. Direct effect of phosphamidon on isolated working rat heart electrical and mechanical function. *Toxicol Apply Pharmacol.* 1992; 110 (3) : 429-34.
17. Izushi F, Ogata M. Hepatic and muscle injuries in mice treated with heptachlor *Toxicol. Lett.* 1990; 54 (1) 47-54.
18. Weizman Z, Sofer S. Acute pancreatitis in children with anticholinesterase insecticide intoxication. *Pediatrics*, 1992; 204-6.
19. Blasiak J, Walter Z, Bawronska M. The changes of osmotic fragility of pig organophosphorus insecticides. *Acta Biochim Pol*, 1991; 38 (1) 75-80.
20. Datta C, Gupta J, Sarkar A, Sengupta D. Effects of organophosphorus insecticide phosphomidon on antioxidant defence components of human erythrocyte and plasma. *Indian J Exp Biol* 1992; 30 (1) 65- 7.
21. Pope CN, Charracborti TK. Dose-related inhibition of brain and plasma cholinesterase in neonatal and adult rats following sublethal organophosphate exposures. *Toxicology*, 1992; 73. 35-42.
22. Philip GH, Reddy PM, Sridevi G. Cypermetrin-induced in vivo alterethions in the carbonhydrate metabolism of freshwater fish, *Labeo rohita*. *Ecotoxicol Environ* 1995; 31 (12) 173-8.
23. Izushi F, Ogata M. Hepatic and muscle injuries in mice treated with heptachlor. *Toxicol Lett* 1990; 54 (1) 47-54.
24. İstanbulluoğlu H, Oğur R, Güleç M. Pestisit maruziyeti ve nörolojik bozukluklar. *Genel Tıp Derg*, 2009; 19(4).
25. www.kimyaturk.net Erişim, 23.01.2012
26. Dr. Ülkü Yücel Ankara Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi, Nükleer Kimya Bölümü

28. KARAKAYA, M. And BOYRAZ, N.1992. Çevre Dergisi 1(4) 11-15
29. KUTER, U. Sütlerde Bazı Organikfosforlu Pestisitlerin ve Bunların Süt Mamüllerine Geçiş Oranlarının Belirlenmesi Üzerine Bir Arastırma, E.Ü. Fen Bilimleri Ens. Doktora Tezi, 1994; 1-96
30. ARTIK, N.and EKŞİ, A. Gıdalarda Pestisit Kalıntıları ve Limitleri A.Ü.Ziraat Fakültesi Gıda Müh. Bölümü, Gıda Teknolojisi Dergisi No: 1993; 16; 1-22
31. LARRY D.S, CLYDE, L.O. and EDWARD, F.V.1999b. Signs and Symptoms of Pesticide Poisoning, University of Nebraska Cooperative Extension EC97-2505- 1-15
32. KUTER, U. Sütlerde Bazı Organikfosforlu Pestisitlerin ve Bunların Süt Mamüllerine Geçiş Oranlarının Belirlenmesi Üzerine Bir Arastırma, E.Ü. Fen Bilimleri Ens. Doktora Tezi, 1994; 1-96
33. ANONYMOUS http://www.aginfonet.com/agricartaconten_safety_council_pesticide_poisoning.1998.
34. HEITANITEMI, V. Levels and Trends of PCBS, organochlorine Pesticide Residues and Carcinogenic or Mutagenic PAH Compounds in Finnish and Imported Foods and Diets, Natural Antioxidants and Food Quality in Atherosclerosis and Cancer Prevention. Finland, 1999; 432-5
35. Billings, D.M. ve Stokes, L.GMedical Surgical Nursing. Missouri: MosbyCompany. 2007; 2. Baskı
36. Morgan ED, Miser WF, Marx JA, Grayzel J. Treatmenst Of Minor Thermal Burns. [http://www.pediatricia12deoctubre.com/servicios/pediatricia/urgencias/pdf/Manual_Urgencias_Pediatricia_12_d_e_Octubre.pdf] adresinden 11.04.2011 tarihinde erişilmiştir.
37. Hartford CE, Kealey GP. Care of outpatient burns. Total Burn Care içinde. Herndon DN, Jones JH, ed. Philadelphia, PA: WB Saunders. 2007; 67-8.
38. Mcphee J, Papadakis MA. Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi (çeviri ed) Müftüoğlu E, Kadiroğlu AK, Kara İH. 49. baskı, Adana, Nobel kitabevi. 2010: 1408-15.
39. Smith JJ, Malyon AD, Scerri GV, Burge TS. A Comparison Of Serial Halving And The Rule Of Nines As A Pre-Hospital Assessment Tool in Burns. Br J Plast Surg 2005; 58: 957-67.

40. Muehlberger T, Otoman C, Toman N, Dailager A. Emergency pre-hospital care of burn patients. *The Surgeon* 2010; 8: 101-4.
41. Moss LS. Treatment of the burn patient in primary care. *Adv Skin Wound Care* 2010; 23(11): 517-24.
42. Halliwell B. Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System. *J. Neurochem* 1992; 59: 1609-23.
43. Cavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 3-4: 92-5.
44. Meister A. Glutathione, ascorbate and cellular protection. *Cancer Research*. 1994; 54: 1969-75-73.
45. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin Proc*, 1988; 63(3): 381-8.
46. Flora SJ. Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cell Mol Biol*, 2007; 53: 1-2.
47. Baskin SI, Salem H. Oxidants, antioxidants, and free radicals. Washington DC: Taylor and Francis, 1997; 1-35.
48. JMC. Free radicals in biology and medicine. 2nd ed. Oxford: Clarendon Press, 1989;188-96.
49. Arıcıoğlu A. Serbest Oksijen Radikalleri ve Hücre Hasarı. Doktor, Mayıs 1994.
50. Saugstad OD. Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1-4.
51. Naito Y, Lee MC, Kato Y, Nagai R, Yonei Y. Oxidative stress markers. *Anti-Aging Medicine*, 2010; 7(5): 36-44.
52. Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1. baskı. Mimoza yayınları, 1995;3-157.
53. Cheeseman K,H., Slater T,F. An Introduction to Free Radical Biochemistry. *Br. Med. Bull*, 1993; 49(3),479-80.

54. Mccord J.M. Oxygen Derived Free Radicals in Postischemic Tissue Injury. *New Engl. J. Med.*, 1985;17; 159-63.
55. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease free radicals and tissue injury. *Lab. Invest.*, 1982; 4: 412-26.
56. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am. J. Surg.*, 1991;161: 488-503.
57. Asami S, Manabe H, Miyake J, Tsurudome Y, Hirano T, Yamaguchi R, Itoh H, Kasai H. Cigarette Smoking induces an increase in oxidative damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in a central site of the human lung. *Carcinogenesis*, 1997;18- 1763-6.
58. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals and antioxidants in the year 2000: A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 899:136-47.
59. Nawar, W.W. Lipids. In "Food Chemistry", O.R. Marcel Dekker, New York. Fennema (Ed), 1996; 225-319.
60. Porter, N.A. Mechanism of fatty acid and phospholipid autoxidation. In "Chemical Changes in Food During Processing", T. Richardson and J.W. Finley (Eds). Van Nostrand Reinhold Company, New York. 1985;73-105.
61. Foote, C.S. Chemistry of reactive oxygen species. In " Chemical Changes in Food During Processing", T. Richardson and J.W. Finley (Eds). Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1985;17-32.
62. Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease. *Methods Enzymol.* 1990;186; 1-85.
63. Miller, D.D. Minerals. In "Food Chemistry", O.R. Fennema (Ed.). Marcel Dekker, New York, 1996;617-49.
64. Lindsay, R.C. Food Additives. In "Food Chemistry", O.R. Fennema (Ed). Marcel Dekker, New York, 1996;767-823.
65. Lavelli V., Peri C. and Rizzola A. Antioxidant activity of tomato products as studied by model reactions using Xanthine oxidase, Myeloperoxidase, and copper-induced lipid peroxidation. *J. Agric. Food Chem*, 2000; 48(5); 1442-8.

66. Duthie G.G., Wahle K.W.J. and James W.P.T. Oxidants, antioxidants and cardiovascular disease. *Nutr. Res. Rev.*, 1989;2; 51-62.
67. Meydani M. Antioxidants and cognitive function. *ILSI. Nutrition Reviews*, 2001;59(8); 75-82.
68. Chen, H. and Tappel, A.L. Protection of multiple antioxidants against heme protein oxidation and lipid peroxidation induced by CBrCl₃ in liver, lung, kidney, heart, and spleen. *J. Agric. Food Chem.* 1996; 44(3); 854-8.
69. Kovacic P., Pozos R. S., Somanathan R., Shangari N. And O'Brien P. J. Mechanism of mitochondrial uncouplers, inhibitors, and toxins: Focus on electron transfer, free radicals, and structure–activity relationships. *Curr. Med. Chem.*, 2005;12: 2601–23.
70. Freeman B. A., Crapo J. D. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest*, 1982; 47: 412-25.
71. Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. Free radical in molecular biology. *J Aging Disease*. 1984; 65(24): 53–66.
72. Şekeroğlu M. R., Aslan R., Tarakçıoğlu M., Algün E ve Kara M. Sigara kullananlarda lipit peroksidasyonu ve antioksidan aktivite. *T. Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 1997; 45: 105-9.
73. Brunori M., Rotilio G. Biochemistry of Oxygen Radical Species. *Method. Enzymol*, 1984; 105; 22-35.
74. Fridovich I. Superoxide dismutases. An adaptation to a paramagnetic gas. *J Biol Chem*, 1989; 264: 7761-4.
75. Curnutte JT, Babior BM. Chronic granulomatous disease. *Adv hum Genet*, 1987; 1: 229-97.
76. Kappus H., Sies H. Toxic drug effects associated with oxygen metabolism: Redox cycling and lipid peroxidation. *Experientia*, 1981; 37(12): 1233-41.
77. Thomas CE., Aust SD. Free radicals and environmental toxins. *Ann Emerg Med Review*, 1986; 15(9): 1075-83.
78. Basaga H.S: Biochemical aspects of free radicals, *Bichem., Cell Biol.*, 1990; 68(Vol); 989-98.

79. Horton AA, Fairhurst S. Lipid peroxidation and mechanisms of toxicity. *Crit Rev Toxicol*. 1987; 18(1): 27-79.
80. Halliwell B., Gutteridge JM. Free radicals, lipid peroxidation, and cell damage. *Lancet*. 1984; 2(8411): 1095-6.
81. Brent JA, Rumack HH. Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury I. Free Radical Chemistry. *J. Clinical Toxicology*. 1993;49(4): 481-93.
82. Wheeler C. R., Salzman J. A. Automated assays for superoxide dismutase, catalase, Glutathione peroxidase and Glutathione reductase activity. *Analytical Biochemistry*, 1990; 184: 193-9.
83. Ames B.N., Shigenaga M. K., Hagen T. M. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, Sep 1993; 1,90(17); 7915-22.
84. Dizdaroglu M. Chemical Determination of Free Radical-Induced Damage to DNA. *Free Radic Biol Med*. 1993; 61(3): 225-42.
85. Stahl M., Bouw R., Jackson A., Pay V. Human. Microdialysis. *Curr Pharm Biotechnol, Review*. 2002; 3(2): 165-78.
86. Simonian N.A., Coyle J.T.. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*, 1996; 36: 83-106.
87. Southorn P. A., Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc.*, 1998; 63(4): 381-9.
88. Chiu D, Kuypers F, Lubin B. Lipid peroxidation in human red cells. *Semin Hematol*. 1989; 26: 257-76.
89. Meister A. Glutathione Ascorbate and cell cycle regulation *FEBS letters*. 1994:1-4.
90. Mugnaini V, Lucarini M. Hydrogen bonding affects the persistency of alkyl peroxy radicals. *Org Lett*, 2007; 9: 2725-8.
91. Chanson M., Derouette J., Roth I., Foglia B., Scerri I., Dudez T., Kwak B.R.: Gap junctional communication in tissue inflammation and repair. *BBA*, 2005; (1711): 197-207.

92. Ermiş B. Gebelikte Sigara Kullanımının Annelerin ve Yenidoğan Bebeklerinin Oksidan/Antioksidan Durumlarına Etkileri. Yandal Uzmanlık Tezi. Erzurum, 2004; 4-6.
93. Dormandy, T., L. An approach to free radicals. *Lancet*. 1983; 322: 1010-3.
94. Thomas Craig E., and Steven D. Aust. "Free radicals and environmental toxins." *Annals of Emergency Medicine* 1986: 15-9; 1075-83.
95. Knight J.A. : Free radicals, antioksidants aging and disease. AACC Press, Washington D C, 1999; 1-61.
96. Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids I, and The Oxidative Stress Study Group: Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Respir Crit Care Med*. 1997; 156(26): 341-7.
97. McCord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26(4): 351-7.
98. Levine RL, Williams JA, Stadtman ER, Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*, 1994; 233: 347-57.
99. McCord JM, Fridovich I. The biology and pathology of oxygen radicals. *Annals of Internal Med.*, 1978; 89: 122-7.
100. Becker LC, Ambrosio G. Myocardial consequences of reperfusion. *Prog Cardiovasc Dis.*, 1987; 30: 23-44.
101. Cotran RS, Kaufman N, Majno G, eds. *Current Topics in inflammation and Infection*. Baltimore: Williams & Wilkins Company, 1982; 62-3.
102. Comporti M. Lipid peroxidation and cellular damage in toxic liver injury. *Lab Invest.*, 1985; 53: 599-623.
103. Fantone J.C, Ward P.A. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am. J. Pathol.*, 1982; 107: 397-418.
104. Rice-Evans C. Sick cell membranes and oxidative stress. *Biochem J.*, 1968;237:265-9.
105. Ward PA.: Host-defence mechanism for lung injury. *J Allergy Clin Immunol.*, 1986;7 8: 373-8.

106. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 108(8): 652-9.
107. Ignarro LJ, Cirino G, Casini A, Napoli C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34 (6): 879-86.
108. Agarwal A., Gupta S., Sharma R.K. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2005; 3: 28-9.
109. Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *J Clin Chem* 1992; 36(1): 66-70.
110. Cross CE, Halliwell B. Oxygen-derived Species: Their Relation to Human Disease and Environmental Stress. *Environ Health Perspect.* 1994; 102(Suppl 10): 5-12.
111. Harris E.D. Regulation of antioxidant enzymes, *Faseb. J.*, 1992; 6(Vol.); 2675-83.
112. Asayama K, Yokota S, Kato K. Peroxisomal oxidase in various tissue of diabetic rats, *Diabetes Research and Clin Practice*, 1991; 11: 89-94.
113. Weiss SJ. Oxygen, ischemia and inflammation. *Acta Physiol Scand* 1986; 548: 9-37.
114. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. Harper'ın Biyokimyası, 24.Baskı. Barış kitabı, İstanbul. 1996; 564-636.
115. Fırat S. Kobaylarda radyasyolla oluşan akciğer hasarında doku glutatyon, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz düzeyleri ve N-asetil sistein'in bu sistem üzerine etkisi. Gazi Üni. Tıp. Fak. Biyokimya A.B. Dalı, Uzm. Tezi, Ankara, 1997; 95-6.
116. Necheles T.F., Boles T.A., Allen D.M. Erythrocyte glutathione peroxidase deficiency and hemolytic disease of the newborn infant. *The Journal of Pediatrics.* March, 1968; 72(3): 319-24.
117. Cheng WH, Ho YS, Ross DA, Valentine BA, Combs GF, Lei XG. Cellular glutathione peroxidase knockout mice Express normal levels of selenium-dependent plasma and phospholipid hydroperoxide glutathione peroksidases in various tissues, *The J. of Nutr*, 1997; 127: 1445-50.

- 118.** Kılıç K. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Oksidatif Stres ve Serum Antioksidan Düzeylerinin Belirlenmesi. Uzmanlık tezi. Erzurum, 2009; 41-53.
- 119.** Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(1): 44-84.
- 120.** Young A.J, Lowe G.M. Antioxidant properties of carotenoids. *Arch Biochem Biophys.* 2001; 385: 20-7.
- 121.** El-Agamey A., Lowe G. M., McGarvey D. J., Mortensen A., Phillip D. M., Truscott T. G. Carotenoid radical chemistry and antioxidant/pro-oxidant properties. *ArchBiochem Biophys,* 2004; 430: 37-48.
- 122.** Thomas M. J. The role of free radicals and antioxidants. How do we know that they are working? *Critical Rew. Food. Sci. And Nutrit,* 1995; 35(1-2): 21-39.
- 123.** Van-Der-Meulen J. H., McArdle A., Jackson M. J., Faulker J. A. Contraction-induced injury to the extensor digitorum longus muscles of rats: the role of vitamin E. *J. Appl. Physiol,* 1997; 83(3): 817-23.
- 124.** Byung P. Y. Cellular defenses against damage from reactive species. *Physiological Reviews,* 1994; 74(1): 139-72.
- 125.** Evelson P., Ordonez C. P., Llesuy S., Boveris A. Oxidative stress and in vivo chemiluminescence in mouse skin exposed to UVA radiation. *J-Photochem-Photobiol-B,* 1997; 38(2-3): 215-9.
- 126.** Halliwell B. Free radicals and metal ions in health and disease. *Proc. Nutr. Soc. Feb,* 1987; 46(1): 13-26.
- 127.** Nakamura M, Tomita A, Nakatani H, Matsuda T, Nadano D. Antioxidant and antibacterial genes are upregulated in early involution of the mouse mammary gland: sharp increase of ceruloplasmin and lactoferrin in accumulating breast milk. *DNA Cell Biol.* 2006; 25(9): 491-500.

- 128.** Bagnoti M., Perugini C., Cau C., Bordone R. Albano E. Bellome G.: When and why a water-soluble antioxidant becomes pre-oxidant during copper-induced low density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochemical Journal*, 1999; 340:143- 52.
- 129.** Yoshikawa M., Sakuma N., Hibino T., Sato T., Fujinami T. HDL3 exerts more powerful antioxidative, protective effects against copper-catalyzed LDL oxidation than HDL2. *Clinical Chemistry*, 1997; 30(3): 221-5.
- 130.** Lincoln J., Hpyle C.H.V., Burnstock G. Nitric oxide in health and disease. In Lucy, J.A. (Ed.), *Biomedical research topics*, Cambridge Univercity Press, 1992; 44-5.
- 131.** Olinescu R.M., Kummerrow F.A. Fibrinogen is an efficient antioxidant. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2001; 12: 162-9.
- 132.** Zafarullah M., Li W. Q., Sylvester J., Ahmad M. Molecular mechanisms of Nacetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci.*, 2003; 60: 6-20.
- 133.** Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxanase, something more than an enzyme ? *Med Clin (Barc)*, 2003; 121: 537–48.
- 134.** Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Kluft C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis*, 2000; 149: 91-7.
- 135.** Suchocka Z, Swatowska J, Pachecka J, Suchocka P; RP-HPLC determination of Paraoxonase activity in human blood serum. *J of pharmaceutical and biomedical analysis*, 2006; 42: 113-9.
- 136.** Lipincott W. Paraoxonase a cardioprotective enzyme: continuing issues, *Curr Opin Lipidol*, 2004; 15: 261-7.
- 137.** Yang X, Gao Y, Zhou J, Zhen Y, Yang Y, Wang J, Song L, Liu Y, Xu H, Chen Z, Hui R; Plasma homocysteine thiolactone adducts associated with risk of coronary heart disease; *C Chimica acta*, 2006; 364: 230-4.
- 138.** Gülcü F, Gürsu F; The standardization of paraoxonase and arylesterase Activity Measurements; *Turkish Journal Biochemistry*, 2003; 28 (2): 45-9.

- 139.** Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation*, 2000; 101: 2510-17.
- 140.** Aviram M, Rosenblat M, Scott B, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier CI, Newton RS, La Du B. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Rad Biol Med*, 1999; 26: 892-904.
- 141.** Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, De Fanti E, Cavalcanti G, Battaglia P, Fasolin A. Paraonase activity and paraonase 1 gene polymorphism in patients with uremia. *ASAIO J*, 2003; 49: 295-9.
- 142.** Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol*, 2004; 39: 59-66.
- 143.** Geldmacher-von Mallinckrodt M, Diepgen TL, Duhme C, Hommel G. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase. *Am J Phys Anthropol*, 1983; 62: 235-41.
- 144.** Deakin SP. ve James, RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci.*, 2004;107, 435-47.
- 145.** Aviram M, Rosenblat M, Bisgair CL. Paraonase inhibits high density lipoprotein oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraonase. *J Clin Invest*, 1998; 101: 1581-90.
- 146.** Mackness ML., Mackness B., Durrington PN., Conelly PW. ve Hegele RA. Paraonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*, 1996; 7: 69-76.
- 147.** Rousselot DB., Therond P., Beaudoux JL., Peynet J., Legrand A. Ve Delatre J. High density lipoproteins and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med.*, 1999; 37; 939-49.
- 148.** Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, Navab M. Protective effect of high density lipoprotein associated paraonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest*, 1995; 96(6): 2882-91.

149. Dragonov DI. ve La Du NB. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2004; 369: 78-88.
150. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-1-14.pdf>
151. Müftüoğlu E., *Klinik Hematoloji ve İmmünoloji*, 2. Baskı, Diyarbakır, 1987; 1; 718-9
152. *Klinik Biyokimya XI. Sınıf*, Türk Sağlık Eğitimi Vakfı, Ankara, 2002.
153. Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T, Gomberg-Maitland M, Shah SJ. Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *The American journal of cardiology*. 2009; 104(6): 868-72.
154. Virgil F. Hairbanks. Iron-deficiency anemia. *Manual of clinical hematology*, ed: Joseph J. Mazza, Little Brown Company, Boston, 1995; 17-38.
155. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*, 2002; 13(5-6): 301-6.
156. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*, 2004; 37: 277-85.
157. Miyazawa T. Determination of phospholipid hydroperoxides in human blood plasma by a chemiluminescence-HPLC assay. *Free Radic Biol Med*, 1989; 7: 209-17.
158. Blain, P.G. Aspect of pesticide toxicology. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev*. 1990; 9 (1) 37-68.
159. Moses, M., Pesticide-related health problems and farmworkers. *AAOHN J*. 1989; 37 (3) 115-30.
160. Küçükyurt, Y., Aker, A., Atalay, A., Dietilnitrosaminin farelerde serum ve karaciğer total protein, albümin değerleri ile asit ve alkali fosfataz aktivitelerine etkisi. *C.Ü. Tıp Fak. Dergisi*, 1990; 12 (2): 207-20.
161. Noyan, A: *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji*, Ankara, Meteksan Aş. 1993.
162. Tortora, J.G., and Grabowski, S.R.: *Principles of Anatomy and Physiology*, Harper Collins College Publishers. 1996.

163. Marshall, W.J., Bangert, S.K.: Clinical Biochemistry, New York, Churchill Livingstone. 1995.
164. Gözükara, E.M.: Biyokimya, Ankara, Repromat Ltd. Őti., 1990; 710-1.
165. Akın, G., Pekgöz, E., Gökhan, İ.H. Karacığer. Tertip matbaası, 1992; 90-1.
166. Kamal, AAM., Elgary, MT., Maklady, F., Mostafa, MA., Massaud, A., Serum cholinesterase and liver function among a group of organophosphorus pesticides sprayers in Egypt. J Toxicol. Cin. Experimentale, 1990; 10: 7-8, 427-35.
167. Aras, K., Ersen, G., Klinik Biyokimya. Taş Kitapçılık Ltd. Őti. 1992; 338-9.
168. Karayılanoğlu, T., Demirci, D., Karayılanoğlu, V., Kronik alkoliklerde bazı biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi. Biyokimya dergisi, 1991; XV₁ (3): 51-56.
169. Akgur SA, Ozturk P, Solak I, Moral AR, Ege B. Human serum paraoxonase (PON1) activity in acute organophosphorous insecticide poisoning. Forensic Sci Int 2003; 133: 136-40.
170. Sozmen EY, Mackness B, Sozmen B, et al. Effect of organophosphate intoxication on human serum paraoxonase. Hum Exp Toxicol 2002; 21; 247-52.
171. Haddad L. M The carbamate, organochlorine and botanical insecticides, insect repellents. In "Clinical Management of poisoning and Drug Overdose "(L. M. Haddad and J.M. Winchester. Eds.). Saunders, Philadelphia. 1983; 710-2.
172. Agarwal S.B.A. Clinical, biochemical, neurobehavioral, and sociopsychological study of patients admitted to hospital as a result of acute organophosphorus poisoning. Environ. Res. 1993; 62: 63-70.
173. Lallament G, Delamanehe I, Pernot-Marino I, et al. Neuroprotective activity of glutamate receptor antagonists against soman-induced hippocampal damage: quantification with 3 site ligand. Brain Res. 1993; 618:227-37.
174. Dell Anna M.E. Geloso C, Draisci GF AP immunoreactivity precedes neuronal loss in the rat hippocampus following neonatal anoxia. Exp. Neurol. 1995; 131: 144-56.

175. Department of Cardiology, Suleyman Demirel University, Isparta, Turkey Varol E, Ogut S, Gultekin F. Effect of pesticide exposure on platelet indices in farm workers.
176. Azmi MA1, Naqvi SN, Akhtar K, Moinuddin, Parveen S, Parveen R, Aslam M. Kırsal Gadap, Karaçi, Pakistan tarım işçilerinin sağlık ve kan parametreleri üzerinde pestisit kalıntılarının etkisi.
177. Wafa T, Nadia K, Amel N, Ikbal T, Insaf T, Asma K. Oxidative stres, hematological and biochemical alterations in farmers exposed to pesticides. *J Environ Sci Health B*. 2013; 48: 1058-69.
178. Robey WC, Meggs WJ. Insecticides Herbicides and Rodenticides. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. *Emergency Medicine: a Comprehensive Study Guide*. 6th Edn. McGraw-Hill Co, New York, 2004; 1134-43.
179. Tuncok Y, Aksay Hocaoglu N. Organofosfatlı İnsektisidlerle Zehirlenme, *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 2: 69-73.
180. Richard F. Clark. Insecticides: Organophosphorus compounds and carbamates. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 7th edition, USA, The McGraw-Hill Companies 2002; 1346-78.
181. Ellenhorn MJ. Pesticides. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J, eds. *Ellenhorn's Medical Toxicology*, 2nd edition, USA, Williams and Wilkins 1997; 1614-62.
182. Brown MA, Brix KA. Review of health consequences from high-, intermediate- and low-level exposure to organophosphorus nerve agents. *J Appl Toxicol* 1998; 18: 393-408.