



İSKENDERUN TEKNİK
ÜNİVERSİTESİ

**YÜKSEK
LİSANS
TEZİ**

**METİL PARABEN UYGULAMASININ
GÖKKUŞAĞI ALABALIĞINDA
(*ONCORHYNCHUS MYKISS*) DOKU
SPESİFİK YANITLARI**

Mert ÇALIŞIR

KİMYASAL, BİYOLOJİK, RADYOLOJİK,
NÜKLEER TEHDİTLER YÖNETİMİ
ANABİLİM DALI

HAZİRAN 2024



**METİL PARABEN UYGULAMASININ GÖKKUŞAĞI ALABALIĞINDA
(ONCORHYNCHUS MYKISS) DOKU SPESİFİK YANITLARI**

Mert ÇALIŞIR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KİMYASAL, BİYOLOJİK, RADYOLOJİK, NÜKLEER TEHDİTLERİ
YÖNETİMİ ANABİLİM DALI**

**İSKENDERUN TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2024

Mert ÇALIŞIR tarafından hazırlanan “METİL PARABEN UYGULAMASININ GÖKKUŞAĞI ALABALIĞINDA (*ONCORHYNCHUS MYKISS*) DOKU SPESİFİK YANITLARI” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile İskenderun Teknik Üniversitesi Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik, Nükleer Tehditleri Yönetimi Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Gökhan NUR

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, İskenderun Teknik Üniversitesi

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

Başkan: Dr. Öğr. Üyesi Neslihan MUTLU

Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Kafkas Üniversitesi

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

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Gökhan ÇOLAK

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, İskenderun Teknik Üniversitesi

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

Tez Savunma Tarihi: 10 / 06 / 2024

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

.....

Doç. Dr. Ersin BAHÇECİ

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

İskenderun Teknik Üniversitesi Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez üzerinde Yükseköğretim Kurulu tarafından hiçbir değişiklik yapılamayacağı için tezin bilgisayar ekranında görüntülendiğinde asıl nüsha ile aynı olması sorumluluğunun tarafıma ait olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

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

İmza

Mert ÇALIŞIR

10/06/2024

METİL PARABEN UYGULAMASININ GÖKKUŞAĞI ALABALIĞINDA (*ONCORHYNCHUS MYKISS*) DOKU SPESİFİK YANITLARI

(Yüksek Lisans Tezi)

Mert ÇALIŞIR

İSKENDERUN TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Haziran 2024

ÖZET

Bu çalışmada metil paraben'in gökkuşuğu alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) oluşturduğu oksidatif stres aracılı hemotoksiste, hepatotoksisite ve nefrotoksisite bulgularını değerlendirmek amacıyla gerçekleştirildi. Bu amaçla her grupta 8'er balık olmak üzere 3 tekrarlı olacak şekilde 96 adet gökkuşuğu alabalığı (152,25±25,10 g ve 20,09±1,11 cm) kullanıldı. Çalışmada kontrol ve metil paraben'in 3 farklı dozunun (1 mg/L, 5 mg/L, 8 mg/L) uygulandığı 4 grup oluşturuldu. Hepatosomatik indeks kontrol grubuna kıyasla 1 mg/L doz grubunda azalırken, 5 ve 8 mg/L doz grubunda artış göstermiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında metil paraben dozu arttıkça, başlangıç ağırlığına kıyasla ağırlık artış oranı (%) azalmaktadır. Serum üre ve ürik asit değerlerinde kontrol grubuna kıyasla metil paraben gruplarında bir artış gözlenmektedir. Oksidatif hasar belirteçlerinden MDA miktarı, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında metil paraben doz artışına paralel bir şekilde artış kaydetmektedir. Antioksidan sistemin önemli göstergelerinden GSH-Px enzim düzeyleri kontrol grubuna kıyasla metil paraben uygulaması sonucu azalma göstermektedir. Histolojik açıdan kontrol grubu karaciğer dokusu normal yapıda iken, 1 mg/L metil paraben grubunda çok az miktarda sentral vende konjesyon ve hepatositlerde hafif dejenerasyona rastlandı. 5 ve 8 mg/L metil paraben karaciğer dokusunda sinuzoidal konjesyon, hepatositlerde dejenerasyon, safra kanalında dejenerasyon ve proliferasyon ile parankimal bölgede vakuoler dejenerasyona rastlanıldı. Kontrol grubu böbrek dokusunda ise renal korpüskül ile proksimal ve distal tübüllerin normal yapıda olduğu gözlemlendi. 1 mg/L metil paraben grubu kesitlerinde tübül epitelinde dejenerasyonlar ve glomeruler obulasyon izlendi. 5 ve 8 mg/L metil paraben grubundan elde edilen kesitlerde ise tubul epitelinde yaygın dejenerasyonlar, glomerular atrofi ve bowman boşluğunda genişleme, nekroz, tübüllerde hidropik dejenerasyonlar, hematopoetik dokuda azalma ve melanomakrofaj merkezlerinde artış gözlemlendi. Kısa zincir parabenlerin iyi çözünürlülük özelliklerinden dolayı gıda, kozmetik ve ilaç sanayinde yaygın bir kullanım alanı bulan metil paraben'in sucul ekosisteme katılımı sonucunda Gökkuşuğu alabalıklarında oksidatif strese neden olarak oksidan/antioksidan sistem dengesini olumsuz yönde etkilediği, karaciğer ve böbrek dokularında çeşitli lezyon oluşumuna sebebiyet verdiği görülmektedir. Bundan dolayı günlük yaşamda yaygın olarak kullanılan koruyucu madde özelliğindeki metil paraben'in sucul ekosisteme kontaminasyonunun engellenmesi ya da azaltılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler : *Oncorhynchus mykiss*, Metilparaben, Hepatotoksisite, Nefrotoksisite, GSH-Px, MDA, Üre, Ürik asit.

Sayfa Adedi : 50

Danışman : Doç. Dr. Gökhan NUR

METHYL PARABEN APPLICATION ON RAINBOW TROUT (*ONCORHYNCHUS**MYKISS*) HEPATOTOXIC EFFECTS

(M. Sc. Thesis)

Mert ÇALIŞIR

ISKENDERUN TECHNICAL UNIVERSITY

GRADUATE EDUCATION INSTITUTE

June 2024

ABSTRACT

This study was carried out to evaluate the findings of oxidative stress-mediated hematoxicity, hepatotoxicity and nephrotoxicity caused by methylparaben in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). For this purpose, 96 rainbow trout ($152,25 \pm 25,10$ g and $20,09 \pm 1,11$ cm) were used with 3 replicates, 8 fish in each group. In the study, 4 groups were formed with 3 different doses of methylparaben (1 mg/L, 5 mg/L, 8 mg/L) and a control. The hepatosomatic index decreased in the 1 mg/L dose group and increased in the 5 mg/L and 8 mg/L dose groups compared to the control group. Compared to the control group, the rate of weight gain (%) relative to the initial weight decreased as the methylparaben dose increased. An increase in serum urea and uric acid values was observed in methylparaben groups compared to the control group. The amount of MDA, one of the markers of oxidative damage, increased in parallel with the increase in methylparaben dose compared to the control group. GSH-Px enzyme levels, one of the important indicators of the antioxidant system, decreased as a result of methylparaben administration compared to the control group. Histologically, while the liver tissue in the control group was normal, a very small amount of congestion in the central vein and mild degeneration in hepatocytes were found in the 1 mg/L methylparaben group. 5 mg/L and 8 mg/L methylparaben caused sinusoidal congestion in the liver tissue, degeneration in hepatocytes, degeneration and proliferation in the bile duct, and vacuolar degeneration in the parenchymal region were found. In the control group kidney tissue, the renal corpuscle, and proximal and distal tubules were normal. In 1 mg/L methylparaben group sections, tubule epithelial degenerations and glomerular lobulation were observed. In the sections obtained from the 5 mg/L and 8 mg/L methylparaben group, diffuse degenerations in tubule epithelium, glomerular atrophy and enlargement of Bowman's cavity, necrosis, hydropic degenerations in tubules, decrease in hematopoietic tissue and increase in melanomacrophage centers were observed. Methylparaben, which is widely used in food, cosmetics, and pharmaceutical industries due to the good solubility properties of short-chain parabens, causes oxidative stress in rainbow trout when it enters the aquatic ecosystem. It also negatively affects the oxidant/antioxidant system balance and causes various lesions in liver and kidney tissues. Therefore it is necessary to prevent or reduce the contamination of methylparaben, a widely used preservative in daily life, from entering the aquatic ecosystem.

KeyWords : *Oncorhynchus mykiss*, Methylparaben, Hepatotoxicity, Nephrotoxicity, GSH-Px, MDA, Urea, Uricacid

Page Number : 50

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Gökhan NUR

TEŞEKKÜR

Öncelikle yüksek lisans eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerini aktaran, danışmanım Doç.Dr. Gökhan Nur'a, eğitim süresi boyunca ders aldığım bütün hocalarıma teşekkür ederim.

Hem mesleki hem okul hem de hayatımın her aşamasında yanımda olan Fatih ve Fatma AKAR arkadaşlarıma tüm kalbimle teşekkür ederim.

Çalışmamın ve hayatımın her anında destekçim olan eşim Özlem ÇALIŞIR'a, annem Meryem ÇALIŞIR ve babam Necdet ÇALIŞIR 'a, Abilerim Murat ve Fırat ÇALIŞIR'a, Ablalarım Meral ÇALIŞIR, Mine ÇALIŞIR ve Müzeher ALTINGÖZ' e ve biricik kızlarım Belis ve Aylis ÇALIŞIR' a sonsuz teşekkürlerimle...

Bu çalışma İskenderun Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2022LTP10).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
RESİMLERİN LİSTESİ	viii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1.GİRİŞ	1
1.1.Parabenler Hakkında Genel Bilgi	1
1.2.Gökkuşuğu Alabalığı Hakkında Genel Bilgi	4
2.MATERYAL-METOD	7
2.1.Kimyasal Dizayn.....	7
2.2. Deneysel Dizayn.....	7
2.3.Histopatolojik Analiz.....	9
2.4.Biyokimyasal analiz.....	10
2.5.Canlı Ağırlık ve Hepatosomatik İndeks.....	10
2.6.İstatistiksel Analiz.....	11
3.BULGULAR.....	12
3.1.Canlı Ağırlık ve Hepatosomatik indeks Bulguları.....	12
3.2.Biyokimyasal Bulgular	13
3.3.Histopatolojik bulgular	17
3.3.1.Karaciğer.....	17
3.3.2.Böbrek.....	23
4.TARTIŞMA	30
5.SONUÇ	39
KAYNAKLAR	40

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
<p>Resim 3. 1. <i>Oncorhynchus mykiss</i> 'de metil paraben'in değişik miktarda dozlarına maruz kalmış karaciğer dokusu kesitleri. a, b. Kontrol grubu. . Sentral vena (cv), hepatosit (siyah ok), sinuzoid (s), kupfferin yıldız hücresi (siyah ok başı), remark kordonları (rc), sentral vende konjesyon (yıldız), hepatositlerde hafif dejenerasyon (kesik çizgili halka), sinuzoidal konjesyon (sc), nekrotik alanlar (n), irregular remark kordonları (irc), safra kanalında dejenerasyon ve proliferasyon (sarı ok), parankimal bölgede vakuoler ve hepatosellüler dejenerasyon (sarı halka), hepatositlerde dejenerasyon, nekroz alanları ve steatoz (siyah halka) fibroz (f). Büyütme: x400, Bar: 50 µm. H&E.</p>	18
<p>Resim 3. 2. <i>Oncorhynchus mykiss</i> 'de metil paraben'in değişik miktarda dozlarına maruz kalmış karaciğer dokusu kesitleri. c, d. 1 mg/L metil paraben uygulaması yapılan grup. . Sentral vena (cv), hepatosit (siyah ok), sinuzoid (s), kupfferin yıldız hücresi (siyah ok başı), remark kordonları (rc), sentral vende konjesyon (yıldız), hepatositlerde hafif dejenerasyon (kesik çizgili halka), sinuzoidal konjesyon (sc), nekrotik alanlar (n), irregular remark kordonları (irc), safra kanalında dejenerasyon ve proliferasyon (sarı ok), parankimal bölgede vakuoler ve hepatosellüler dejenerasyon (sarı halka), hepatositlerde dejenerasyon, nekroz alanları ve steatoz (siyah halka) fibroz (f). Büyütme: x400, Bar: 50 µm. H&E.</p>	19
<p>Resim 3. 3. <i>Oncorhynchus mykiss</i> 'de metil paraben'in değişik miktarda dozlarına maruz kalmış karaciğer dokusu kesitleri. e, f. 5 mg/L metil paraben uygulaması yapılan grup. . Sentral vena (cv), hepatosit (siyah ok), sinuzoid (s), kupfferin yıldız hücresi (siyah ok başı), remark kordonları (rc), sentral vende konjesyon (yıldız), hepatositlerde hafif dejenerasyon (kesik çizgili halka), sinuzoidal konjesyon (sc), nekrotik alanlar (n), irregular remark kordonları (irc), safra kanalında dejenerasyon ve proliferasyon (sarı ok), parankimal bölgede vakuoler ve hepatosellüler dejenerasyon (sarı halka), hepatositlerde dejenerasyon, nekroz alanları ve steatoz (siyah halka) fibroz (f). Büyütme: x400, Bar: 50 µm. H&E.</p>	20
<p>Resim 3. 4. <i>Oncorhynchus mykiss</i> 'de metil paraben'in değişik miktarda dozlarına maruz kalmış karaciğer dokusu kesitleri. g, h, j. 8 mg/L metil paraben uygulaması yapılan grup. . Sentral vena (cv), hepatosit (siyah ok), sinuzoid (s), kupfferin yıldız hücresi (siyah ok başı), remark kordonları (rc), sentral vende konjesyon (yıldız), hepatositlerde hafif dejenerasyon (kesik çizgili halka), sinuzoidal konjesyon (sc), nekrotik alanlar (n), irregular remark kordonları (irc), safra kanalında dejenerasyon ve proliferasyon (sarı ok), parankimal bölgede vakuoler ve hepatosellüler dejenerasyon (sarı halka), hepatositlerde dejenerasyon, nekroz alanları ve steatoz (siyah halka) fibroz (f). Büyütme: x400, Bar: 50 µm. H&E.</p>	22

Resim**Sayfa**

Resim 3. 5. *Oncorhynchus mykiss* 'de metil paraben'in değişik miktarda dozlarına maruz kalmış böbrek dokusu kesitleri. a. Kontrol grubu. Glomerulus (Gl), bowman kapsülü (okbaşı), hematopoetik doku (yıldız), melanomakrofaj merkezleri (siyah halka), Tubul epitel ve lümen kısmı (beyaz halka), glomerular lobulasyon (kesik çizgiler), glomerular atrofi (Gla), tubul epitelinde dejenerasyonlar (yeşil ok), hematopoetik dokuda azalma (dh), şiddetli glomerular atrofi (sGla), bowman boşluğunda genişleme (kesikli çift taraflı ok), tubul epitelinde hidropik dejenerasyon (sarı ok), renal tubular nekroz (kırmızı ok), nekroz (n), tubul lümeninde sıvı birikimi (siyah ok), (Büyütme: x400 (a, b, c, d, e, f, g), x100 (h) , Bar: 30 µm. H&E. 24

Resim 3. 6. *Oncorhynchus mykiss* 'de metil paraben'in değişik miktarda dozlarına maruz kalmış böbrek dokusu kesitleri. b, c. 1 mg/L metil paraben uygulaması yapılan grup. Glomerulus (Gl), bowman kapsülü (okbaşı), hematopoetik doku (yıldız), melanomakrofaj merkezleri (siyah halka), Tubul epitel ve lümen kısmı (beyaz halka), glomerular lobulasyon (kesik çizgiler), glomerular atrofi (Gla), tubul epitelinde dejenerasyonlar (yeşil ok), hematopoetik dokuda azalma (dh), şiddetli glomerular atrofi (sGla), bowman boşluğunda genişleme (kesikli çift taraflı ok), tubul epitelinde hidropik dejenerasyon (sarı ok), renal tubular nekroz (kırmızı ok), nekroz (n), tubul lümeninde sıvı birikimi (siyah ok), (Büyütme: x400 (a, b, c, d, e, f, g), x100 (h) , Bar: 30 µm. H&E. 25

Resim 3. 7. *Oncorhynchus mykiss* 'de metil paraben'in değişik miktarda dozlarına maruz kalmış böbrek dokusu kesitleri. d, e. 5 mg/L metil paraben uygulaması yapılan grup. Glomerulus (Gl), bowman kapsülü (okbaşı), hematopoetik doku (yıldız), melanomakrofaj merkezleri (siyah halka), Tubul epitel ve lümen kısmı (beyaz halka), glomerular lobulasyon (kesik çizgiler), glomerular atrofi (Gla), tubul epitelinde dejenerasyonlar (yeşil ok), hematopoetik dokuda azalma (dh), şiddetli glomerular atrofi (sGla), bowman boşluğunda genişleme (kesikli çift taraflı ok), tubul epitelinde hidropik dejenerasyon (sarı ok), renal tubular nekroz (kırmızı ok), nekroz (n), tubul lümeninde sıvı birikimi (siyah ok), (Büyütme: x400 (a, b, c, d, e, f, g), x100 (h) , Bar: 30 µm. H&E. 26

Resim 3. 8. *Oncorhynchus mykiss* 'de metil paraben'in değişik miktarda dozlarına maruz kalmış böbrek dokusu kesitleri. f, g, h. 8 mg/L metil paraben uygulaması yapılan grup. Glomerulus (Gl), bowman kapsülü (okbaşı), hematopoetik doku (yıldız), melanomakrofaj merkezleri (siyah halka), Tubul epitel ve lümen kısmı (beyaz halka), glomerular lobulasyon (kesik çizgiler), glomerular atrofi (Gla), tubul epitelinde dejenerasyonlar (yeşil ok), hematopoetik dokuda azalma (dh), şiddetli glomerular atrofi (sGla), bowman boşluğunda genişleme (kesikli çift taraflı ok), tubul epitelinde hidropik dejenerasyon (sarı ok), renal tubular nekroz (kırmızı ok), nekroz (n), tubul lümeninde sıvı birikimi (siyah ok), (Büyütme: x400 (a, b, c, d, e, f, g), x100 (h) , Bar: 30 µm. H&E.

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Uluslararası Deniz Canlıları Kayıtlandırma Kuruluşuna (WoRMS) göre Gökkuşaağı alabalığı taksonomisi	5
Çizelge 2.1. Hematoksilen-Eozin boyama protokolü	9
Çizelge 3.1. Metil paraben'in <i>O. mykiss</i> 'te karaciğer somatik indekste oluşturduğu değişimler.....	12
Çizelge 3.2. Kontrol ve metil paraben uygulanan gruplarda ağırlık artış (g) ve yüzdesel oran verileri.....	13
Çizelge 3.3 Kontrol grubu ile 1, 5, 8 mg/L metil paraben uygulaması yapılan gruplarda Gökkuşaağı alabalıklarından elde edilen biyokimya verileri	14
Çizelge 3.4. Metil parabene maruz kalan <i>Oncorhynchus mykiss</i> 'de karaciğer dokusunda histopatolojik lezyonlara ait doku değişim derecelendirmeleri (Frekans derecelendirmeleri Bernet et al. (1999)' dan uyarlanmıştır.	23
Çizelge 3.5. <i>Oncorhynchus mykiss</i> 'de böbrek dokusunda histopatolojik lezyonlara ait doku değişim derecelendirmeleri.....	29

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 3.1. Subakut metil paraben ile muamele edilen Gökkuşığı alabalıklarında MDA, düzeylerinin box plot gösterimi.	15
Şekil 3.2. Subakut metil paraben ile muamele edilen Gökkuşığı alabalıklarında GSH-Px düzeylerinin box plot gösterimi.	15
Şekil 3.3. Subakut metil paraben ile muamele edilen Gökkuşığı alabalıklarında Üre düzeylerinin box plot gösterimi.	16
Şekil 3.4. Subakut metil paraben ile muamele edilen Gökkuşığı alabalıklarında Ürik asit düzeylerinin box plot gösterimi.	16

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler

μmol

μg

μU

$^{\circ}\text{C}$

Açıklamalar

Mikromol

Mikrogram

mikro ünite

Santigrat derece

Kısaltmalar

AB

ABD

ALT

AST

BzP

BP

cm

dL

EDC

EP

g

GSH-Px

GSH

GSSG

HE

IsoBP

IsoPP

L

MDA

Açıklamalar

Avrupa Birliği

Amerika Birleşik Devletleri

Alanin aminotransferaz

Aspartat Aminotransferaz

Benzil paraben

Bütil paraben

Santimetre

Desilitre

Endokrin Aktivite Bozucu Kimyasallar

Etil paraben

Gram

Glutatyon peroksidaz

Redükte glutatyon

Okside Glutatyon

Hematoksilen Eozin boyama

Isobütil paraben

Isopropil paraben

Litre

Malondialdehit

Mg	Miligram
MP	Metil paraben
NaCl	Sodyum klorür
p-HBA	Parahidroksibenzoik Asit
PtP	Pentil paraben
PP	Popil paraben
Php	Fenil paraben
SE	Standart hata
TBA	Tiyobarbitutik asit
TBARS	Tiyobarbutirik asit reaktif maddeleri



1. GİRİŞ

Kozmetik ve gıda sanayinde özellikle 20'nci yüzyıl sonrası önemli gelişmeler meydana gelmiştir. Nüfus hızındaki hızlı artışlar, insanların hayat standartlarını yükseltmek istemeleri ve buna paralel olarak hızla artan kentleşmenin etkisi ile hazır yemek ve kozmetik sektöründeki ürünlere talep oldukça artmıştır (Türkoğlu ve Pirinç, 2016). Gıda ürünlerinin, farmakosötiklerin ve kişisel bakım ürünlerinin raf ömrünü uzatmak, onları olası bakteri, mantar gibi patojenlerden uzak tutmak için en çok kullanılan biyositler parabenlerdir. Bu kimyasalların bakteri ve mantar öldürücü özellikleri tercih sebebidir. Diğer bir tercih sebepleri ise ucuz ve kimyasal etkilerinin az olmasıdır (Fransway ve diğerleri, 2019; Atlı, 2021; Türkoğlu ve Pirinç, 2016; Lincho, Martins ve Gomes, 2021). Parabenlerin antimikrobiyal, antifungal ve koruyucu etkilerini ilk olarak 1924 yılında Sabalitschka raporlamıştır (Fayyaz, Kreiling ve Sauer, 2021; Fransway ve diğerleri, 2019; Aubert, Ameller, Legrand, 2012).

1.1.Parabenler Hakkında Genel Bilgi

Parabenler, bir alkil zinciri veya bir aromatik halka olabilen ikame maddesinin türüne göre birbirinden farklılık gösteren p-hidroksibenzoik asit (p-HBA) esterleridir (Azeredo ve diğerleri, 2023; Nowak, Ratajczak-Wrona, Górska ve Jabłońska, 2018). En yaygın kullanılan parabenler; metilparaben (MP), propilparaben (PP), bütilparaben (BP) ve etilparabendir (EP) (Bolujoko ve diğerleri, 2021). Bununla birlikte, isopropilparaben (isoPP), isobutilparaben (isoBP), benzilparaben (BzP), fenilparaben (PhP) ve pentilparaben (PtP) dâhil olmak üzere başka birçok paraben de bilinmektedir. Aşağıda parabenlerin çeşitleri hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir.

Etil paraben E-214

*Toz halde ve beyaz renklidir,

*Koruyucu olarak kullanılır,

*Kimyasal adı etil p- hidroksibenzoat,

*Kimyasal formülü $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (National Center for Biotechnology Information 2024).

Metil parabenE-21

- *Toz halde ve beyaz renklidir,
- *Koruyucu olarak kullanılır,
- * Kimyasal adı metil p- hidroksi benzoat,
- * Kimyasal formülü $C_6H_4(OH)CO_2CH_3$ (NIH, 2024).

Propil paraben E-216

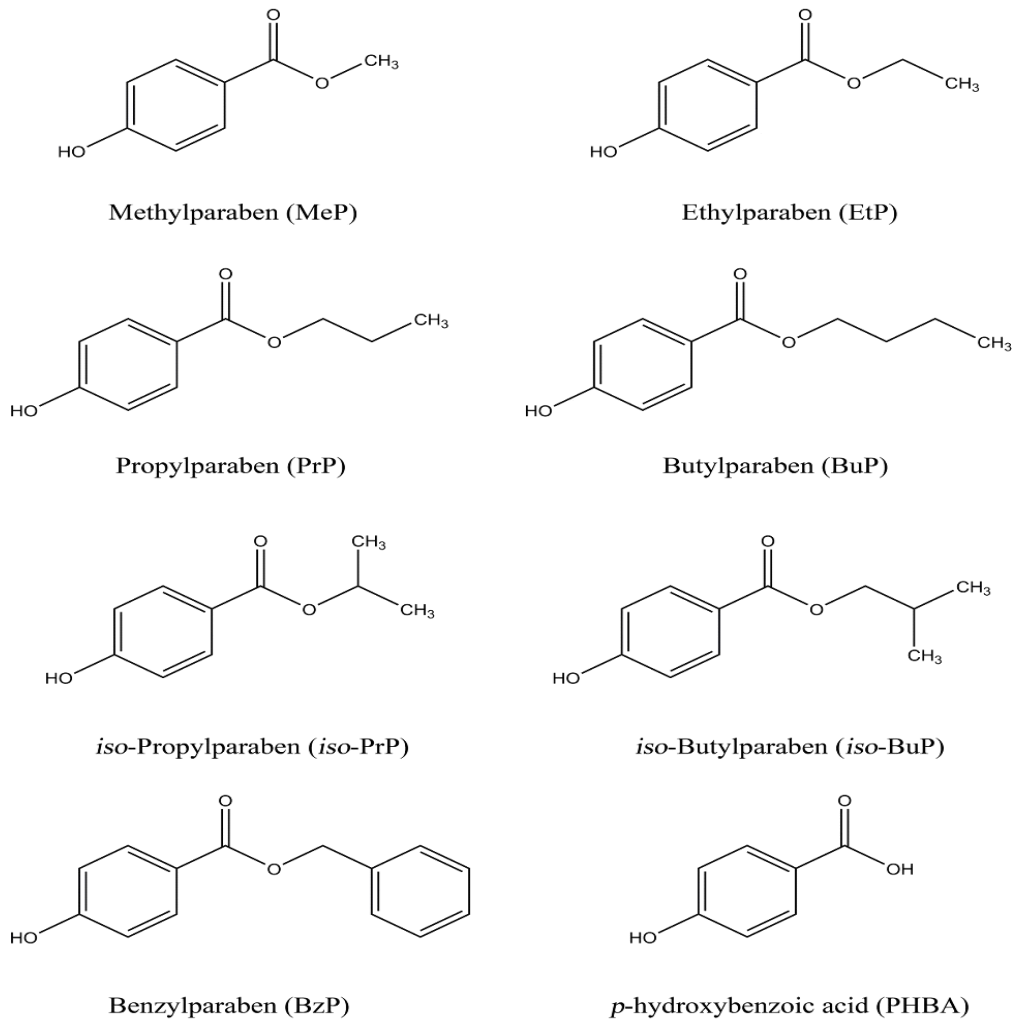
- *Beyaz renkli toz halindedir,
- *Koruyucu olarak metil parabenle beraber kullanılır,
- *Kimyasal adı Propil 4-hidroksibenzoat,
- * Kimyasal formülü $C_{10}H_{12}O_3$ (NIH, 2024).

Butil paraben

- *Beyaz renkli kristal veya kristal toz halindedir,
- *Tatsız ama dili uyuşturabilir,
- *Kimyasal adı Butil 4-hidroksibenzoat,
- *Kimyasal formülü $C_{11}H_{14}O_3$ (NIH, 2024).

Benzil paraben

- *Standartlaştırılmış kimyasal bir alerjendir,
- *Alerji testlerinde kullanılır,
- *Kimyasal adı Benzil 4-hidroksibenzoat,
- *Kimyasal formülü $C_{14}H_{12}O_3$ (NIH, 2024).



Şekil 1.1. *p*-hidroksibenzoik asit ve *p*-hidroksibenzoik asit esterlerinin kimyasal yapısı (Nowak ve diğerleri, 2018).

Parabenler ticari diş macunları, hijyenik mendiller, biletler, gazeteler, gıda paketleri ve kâğıt para dahil olmak üzere çok çeşitli tüketici ürünlerine eklenmektedir (Lincho ve diğerleri, 2021). Parabenler kozmetik sektöründe mg/g, gıda ve ilaç endüstrilerinde ise ng/g oranında kullanılmaktadır (Wei, Mortimer, Cheng, Sang ve Guo, 2021). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bakteri öldürücü kremlerde ve solüsyonlarda sırasıyla 2840, 734 ve 278 ng/g oranında metil paraben, etil paraben ve propil paraben bulunmuştur (Gao ve Kannan, 2020). Ayrıca MP, EP, PP, iPP, BP ve BzP, Vietnam'daki süpermarketlerde etiketli ve etiketsiz kişisel bakım ürünlerinde sırasıyla 3280 ve 69,4 µg/g olarak ölçülmüştür (Tran ve diğerleri, 2021). Kozmetikler ve kişisel bakım ürünlerinde paraben koruyucularının popüler kullanımı, olumlu özellikleri olan küçük renksiz kristal yapıları, kokusuz ve tatsız olmaları, kimyasal olarak kararlı, inert ve toksik karakterlerinin az olmasından kaynaklanmaktadır. Mikroorganizmalara karşı geniş spektrumlu etki, biyolojik olarak

parçalanabilirlik, düşük maliyet ve dünya çapında düzenleyici kabul görmesi kullanılabilirliğini büyük ölçüde arttırmaktadır (Wei ve diğerleri, 2021; Soni, Burdock, Taylor ve Greenberg, 2005). Parabenler 22.000'den fazla kozmetik çeşidini oluşturur ve kozmetik endüstrisinde önümüzdeki 6 yıl içinde %8 oranında beklenen büyüme (Global Market Insights, 2022) su sistemlerindeki paraben kirliliğinin ana nedenini oluşturmaktadır (Bilal, Mehmood ve Iqbal, 2020). Bu, farklı ekosistemlerde endişe verici seviyelerde paraben bulunmasına yol açabilir ve insan ve hayvan sağlığı açısından komplikasyonlara neden olabilir. Örneğin metil paraben, amid grubu lokal anesteziğin uygulanmasından sonra nadirde olsa alerjik reaksiyonlara sebebiyet verebilmektedir (Bayram, 2020).

Parabenler endokrin aktiviteyi bozucu kimyasallar (EDC) grubunun sentetik östrojenleri olarak vurgulanmaktadır. EDC' ler hormonal aktiviteyi değiştirebilen, üreme ve sinir sistemi, metabolizma bozuklukları ve kanser oluşumu etkisi yapabilen kimyasallardır. İnsan vücudunda östrojenik etkilere sebep olurlar (Nowak ve diğerleri, 2018; Vale, Sousa, Sousa, Santos ve Simões, 2022). Parabenler, tiroidin normal işleyişine müdahale edebilen, hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenini tarafından kontrol edilen tiroid hormonlarının biyosentezinin uygun şekilde düzenlenmesini etkileyebilen endokrin bozucu kimyasallar olarak sınıflandırılır (Azeredo ve diğerleri, 2023). Bunların varlığı ayrıca çevrede, özellikle de içme suyu dâhil olmak üzere su kaynaklarında geniş çapta rapor edilmektedir; bu da çevreye salınımı kontrol etmek için kullanım konsantrasyonlarını düzenlemenin önemini vurgulamaktadır (Bolujo ve diğerleri, 2021). Her ne kadar parabenler Avrupa Birliği (AB), ABD ve Asya'da yüksek hacimlerde üretilmiş olsa da bunların kullanımına ilişkin düzenlemeler bölgelere ve amaçlara göre farklılık göstermektedir (Wei ve diğerleri, 2021). Sucul ekosistem üzerine yapılan çalışmalarda parabenler ve metabolitlerinin suda yaşayan canlılarda düşük konsantrasyonlarda östrojenik reaksiyonlar ortaya çıkarma potansiyeli vardır. Özellikle de butilparaben ve benzilparaben gibi lipofilik bileşikler için geçerlidir. Balıklarda yapılan çalışmayla parabenlerin östrojenik aktivitenin bir başka göstergesi olan plasma vitellogenin miktarında da artışa neden olduğu bulunmuştur (Dobbins, Usenko, Brain ve Brooks, 2009).

1.2. Gökkuşluğu Alabalığı Hakkında Genel Bilgi

Gökkuşluğu alabalığının doğal yaşam alanı Güney Kaliforniya'dan Alaska'ya kadar uzanan Kuzey Pasifik Okyanusu'nun kıyılarıdır. Gökkuşluğu alabalıkları, salmonidae familyasına ait olup *Oncorhynchus mykiss* olarak sınıflandırılırlar. En önemli morfolojik özelliklerinden biri sırt yüzgeci ile kuyruk arasındaki ışsızsız yağ yüzgecidir. Etobur balıklardır. Ağzlarında

türlerine göre değişen miktarlarda dişler bulunur. Gökkuşığı alabalığı çeşitli su sıcaklıklarına çevresel etkenlere ve su kalitesine karşı dayanıklı balıklar olmasına rağmen ideal yaşam alanları için yüksek düzeyde oksijene sahip ve sıcaklığı 13-18°C olan sulara gereksinim duyarlar. Bu balıkların yaşam döngüsü pasifik somonları ile benzerdir. Pasifik Okyanus kıyılarında yaşamlarını devam ederken çiftleşmek için göllere ya da akarsulara dönerler. Gökkuşığı alabalıklarının çoğu türü gençlik sonrası dönem için kademeli olarak okyanusa çıkış yaparlar. Besin değerleri oldukça yüksek olup, beslenmelerine bağlı olarak pigmentli (kırmızı) ya da pigmentsiz (beyaz) ete sahip olacak şekilde yetiştirilebilirler (Hardy, 2002; Özkan, Ustaoglu, Can, Baloğlu ve Altunoğlu 2019; Sarıeyyüpoğlu, Özcan ve Barata, 2017).

Gökkuşığı alabalığının taksonomisi;

Çizelge 1.1. Uluslararası Deniz Canlıları Kayıtlandırma Kuruluşuna (WoRMS) göre Gökkuşığı alabalığı taksonomisi (WoRMS, 2022).

Regnum	Animalia
Phylum	Chordata
Subphylum	Vertebrata
Superclass	Gnathostomata
Classis	Actinoptercgii
Ordo	Salmoniformes
Familya	Salmonidae
Cins	Oncorhynchus
Tür	<i>Oncorhynchus mykiss</i>

Gökkuşığı alabalığı, ülkemizde besiciliğin büyük bir çoğunluğunu oluşturan en önemli türlerden biridir. 1970’li yıllarda ülkemize yumurtasının getirilmesi ile özel bir işletme olarak Akyazı’da gökkuşığı alabalığı yetiştirilmeye başlanmıştır. Günümüzde ülke geneline yayılmış 1000’den fazla işletme ile yetiştiriciliği devam etmektedir (Karataş, Sayılı ve Koç 2008; Balta, 2020).

Bu çalışmanın amacı ise; bir paraben türü olan metil paraben'in gökkuşuğı alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) oluşturduğı oksidatif stres aracılı hemotoksisite, hepatotoksisite ve nefrotoksisiteyi değerlendirmektir.



2. MATERYAL-METOD

2.1. Kimyasal Dizayn

Araştırmanın amaçları doğrultusunda ticari markalı kimyasallar kullanıldı. Metil paraben ($C_8H_8O_3$) olarak Kimyalab (Saflık: %99,85; Stok kod: V50906.901H, CAS no: 99-76-3, EC No: 202-785-7) (Laboratory Consumables, Devices and Chemicals Inc.) kullanıldı. Balıklarda anestezi olarak MS-222 (tricainemetansülfonat) (Sigma-Aldrich, CAS: 886-86-2) kullanıldı.

2.2. Deneysel Dizayn

Bu çalışma İskenderun Teknik Üniversitesi Su Ürünleri Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (izin no: İSTE-SUHADYEK/2024-123312). Araştırma materyali olarak kullanılan gökkuşuğu alabalığı, *O. mykiss* ($152,25 \pm 25,10$ g ve $20,09 \pm 1,11$ cm) Mazmanlı (Hassa/Hatay) alabalık üretim çiftliğinden temin edilmiştir. Çalışmaların uygulama kısımları İskenderun Teknik Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü Laboratuvarında bulunan akvaryumlarda gerçekleştirilmiştir. Yetiştirme havuzlarından alınarak laboratuvardaki akvaryum koşullarına alınan balıklar yaklaşık bir hafta süresince yeni ortama uyum sağlamları için adaptasyon sürecine alınmıştır. Akvaryumlardaki suya hava pompaları bağlanarak tanklardaki oksijen seviyesi hava taşıyla artırıldı. Balıklar günde iki kez (sabah ve akşam) ticari kuru peletlerle (balık ağırlığının %2 si kadar yemle/günlük) beslendi ve deneylerden önceki 12-18 saat içinde beslenmedi. Gökkuşuğu alabalıkları günlük olarak canlı ağırlıklarının %2'si oranında (Çamlı BioAqua® alabalık için batan yem, %46 ham protein, %16 ham yağ ve %2 ham selüloz) beslendi. 'Yenilenmiş bir ortamda deneyler' prosedürüne göre gıda ve dışkı atıklarının ortamdaki uzaklaştırılması amacıyla suya her gün tekrar tekrar su ve metil paraben uygulaması yapıldı. Denemeler süresince su sıcaklığı 12-19 °C, çözülmüş oksijen ≥ 7 mg/L ve pH 6,5-7,5 aralığında tutuldu ve 12:12 saat fotoperiyot uygulandı. Deneyler 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi. Adaptasyon süresi sonunda literatürde belirtilen dozlara (Lee, Park, Kho, Lee ve Ji, 2017; Nur ve Deveci, 2018; ECHA, 2016; Barse ve diğerleri, 2010; Dobbins ve diğerleri, 2009; US EPA, 2008; Yamamoto ve diğerleri, 2011; Yamamoto ve diğerleri, 2007; Madsen ve diğerleri, 2001) göre LC50 denemeleri (96 saat) gerçekleştirilerek uygulama dozları olarak bulunan LC50 değerinin 1/10 una denk gelen aralıklarda yani subletal derişimler olan 1, 5, 8 mg/L dozlarında seçilmiş ve toksisite çalışmaları bu dozlar kullanılarak yapılmıştır. Balıklar 4 gruba ayrılarak biri herhangi bir

madde uygulaması yapılmayan kontrol grubu olup diğer gruplar kimyasalın 3 farklı subletal dozuna 21 gün süre ile maruz bırakıldılar (n=4, GPower 3.1 programında F tests ANOVA: repeatedmeasures, within-betweeninteractions A priori: computer equired sample size-given α , power, andeffect size kullanılarak grup sayısı: 8 (4 derişim x 2 süre), $\alpha=0.05$, power=0.88 ve $f=0.40$ seçilerek yapılan power analizi ile canlı sayısı belirlenmiştir (Faul vd. 2007). Metil paraben'in literatürde verilen LC50 değeri test edildikten sonra seçilen derişimler, stok çözeltiler test suyunda çözülmesiyle hazırlandı ve akvaryumlarda belirlenen derişimleri elde etmek üzere seyreltildi. Buharlaşıma ve absorbsiyon gibi nedenlerle uygulama madde derişiminde meydana gelecek değişimleri engellemek amacıyla balıklar her gün yeni test maddesi uygulanmış akvaryumlara transfer edildi (APHA, AWWA, WPCF, 1981). Denemeler sırasında balıkların davranışları düzenli olarak izlendi. 21 gün süren uygulamadan sonra her gruptan balıklar içinde MS222 (50 mg/L, 100 mg/L NaHCO₃ ile tamponlanmış) bulunan akvaryumlara alınarak anestezi uygulaması yapıldı (Ross ve Ross, 2008). Anestezi sonrası balıkların boy ve ağırlıkları tespit edildi, kaudal venden kan örnekleri alındıktan sonra servikal dislokasyon yoluyla ötenazi uygulandı. Organosomatik indeks için balığın çeşitli dokuları soğuk fizyolojik tuz çözeltisi (%0.59 NaCl) ile yıkandıktan sonra ağırlıkları tartıldı. Histopatolojik analizler için çalışmanın bitmesiyle (21. günde) örnekler alınarak rutin prosedür uygulandı. Çalışmada, balıkların ağırlık ölçümleri, 0,1 g hassasiyetli dijital teraziyle, toplam boy ölçümleri ise 1 mm bölmeli ölçüm cetveli ile yapılmıştır.

Çalışma için seçilen derişimler, stok çözeltiler test suyunda çözülmesiyle hazırlandı ve akvaryumlarda belirlenen derişimleri elde etmek üzere seyreltildi. Bu çalışmada toplamda 4 grup oluşturuldu;

1. Kontrol grubu: Bu grup herhangi bir madde uygulaması yapılmayan, sadece diğer gruplarla aynı eşdeğer stres koşullarına maruziyet açısından suları diğer gruplar gibi periyodik değiştirilen *Oncorhynchus mykiss*'i içermektedir.
2. 1 mg/L metil paraben grup: Bu gruptaki balıklara, öncelikle akvaryumdan alınan su ile stok çözelti hazırlandı ve akvaryumda 1 mg/L olacak şekilde metil paraben uygulaması yapıldı.
3. 5 mg/L metil paraben grup: Bu gruptaki balıklara, öncelikle akvaryumdan alınan su ile stok çözelti hazırlandı ve akvaryumda 5 mg/L olacak şekilde metil paraben uygulaması yapıldı.

4. 8 mg/L metil paraben grup: Bu gruptaki balıklara, öncelikle akvaryumdan alınan su ile stok çözelti hazırlandı ve akvaryumda 8 mg/L olacak şekilde metil paraben uygulaması yapıldı.

2.3. Histopatolojik Analiz

Metil paraben maruziyetinin 21. gününde histopatolojik analizler için balıklar diseke edilerek karaciğer ve böbrek dokuları alındı. Balıklardan alınan doku örnekleri %10'luk tamponlanmış formalin solusyonuna alınıp 48 saat tespit edildikten sonra, bir gece akarsuda tespit solüsyonunun elimine edilmesi için bekletildi. Daha sonra sırasıyla alkol, ksilol serilerinden geçirilerek, etüv içerisinde en az iki saat yumuşak parafin (46-48 °C) ve sert parafin (56-58 °C) içerisinde bekletildikten sonra kasetlerde parafine gömüldü. Hazırlanan bu parafin bloklardan 4-5 µm. kalınlığında kesitler alınarak, hematoksilin-eozin (HE) (Luna, 1968) boyama metoduna göre boyanarak ışık mikroskopunda (Zeiss AxioImager 2) değerlendirildi ve olası patolojik değişimler ile etkisi gözlemlenmeye çalışılan maddenin sucul organizmalar üzerindeki toksik etkisi belirlendi (Presnell and Schreiber, 1997). Bu amaçla dokularda tespit edilen histopatolojik bulgular kontrol grubu ile karşılaştırılarak derecelendirilmesi (-) yok, (+) az, (++) orta ve (+++) şiddetli şeklinde yapıldı.

Çizelge 2.1. Hematoksilin-Eozin boyama protokolü

İşlem	Madde	Süre
Deparafinizasyon	60°C Etüvde	30 Dakika
Deparafinizasyon	Ksilen 1 (Etüvde)	20 Dakika
Deparafinizasyon	Ksilen 2 (Oda Isısında)	10 Dakika
Deparafinizasyon	Ksilen 3 (Oda Isısında)	10 Dakika
Rehidratasyon	%100'lük alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	%100'lük alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	%96'lık alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	%80'lik alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	%70'lik alkol	Çalkalama
Yıkama	Distile Su	Çalkalama
Boyama	Hematoksilin	10 Dakika
Yıkama	Akarsu	10 Dakika
Boyama	Eosin	2 Dakika
Yıkama	% 70-80-96-100-100'lük Alkol	Çalkalama
Şeffaflaştırma	Ksilen 1	20 Dakika
Şeffaflaştırma	Ksilen 2	20 Dakika
Şeffaflaştırma	Ksilen 3	20 Dakika
Kapama	Entellan	

2.4. Biyokimyasal analiz

Çalışma sonunda MS222 (50 mg/L, 100 mg/L NaHCO₃ ile tamponlanmış) ile bayıltılan balıkların kaudal venalarından kan örnekleri antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine alınmış ve 3500 devir/dak'da 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edilmiştir. Serum örnekleri elde edildikten sonra analiz süresine kadar derin dondurucuda -20 °C de saklandı. Elde edilen serumda, hayvanlar üzerinde meydana gelen oksidan durumu gözlemek için lipit peroksidasyon ürünü olan Malondialdehit (MDA) düzeyleri ve buna karşı antioksidan durumu gözlemek için Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktivitesi otoanalizör ile ölçüldü. MDA analizinde temeli, TBA tepkimesi esnasında lipit içeriğin düşük pH ve TBA varlığında ısıtılmasıyla 535 nm'de minimum pik oluşturan stabil kırmızı-pembe renk oluşturması temeline dayanır. MDA molekülü ile iki TBA molekülünün birleşmesi ile meydana gelen kırmızı-pembe renk oluşumu kromojen kaynaklıdır. Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan yan ürün Malondialdehit ile tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) ölçülerek değerlendirilir. MDA az bir miktarı peroksidasyon sırasında, büyük miktarı ise ortamın asitleştirilmesini takiben ısıtma sonrası meydana gelmektedir (Yoshioka, Kawada, Shimada ve Mori, 1979). GSH-Px analizinde, kit prosedür prensibinde GSH-Px hidrojen peroksit varlığında redükte glutasyonun (GSH) okside glutatyona (GSSG) yükseltgenmesini katalize etmesi esasına dayanır. Hidrojen peroksidin bulunduğu ortamda GSH-Px'in oluşturduğu GSSG, glutasyon redüktaz ve NADPH yardımı ile GSH'a indirgenir. GSH-Px aktivitesi, NADPH'ın NADP'ya yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının otoanalizörde okunmasıyla hesaplandı. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ve Malondialdehit (MDA) aktivitesi üreticinin talimatlarına göre tespit kitleri (Shanghai YL BiotechCo., Ltd) ile otoanalizörde değerlendirildi. Serumda üre ve ürik asit değer ölçümleri ise Hitachi-Roche Diagnostics Cobas 6000 biyokimyasal analizör cihazında yapıldı.

2.5. Canlı Ağırlık ve Hepatosomatik İndeks

Çalışmanın ilk günü 0. gün olarak kabul edilip gruplardaki balıkların ağırlıkları ile çalışma sonunda balıkların ağırlıkları kaydedilerek ağırlık artışı izlenmiştir. Ayrıca çalışmanın 0. gün ve bitiminde elde edilen karaciğer ağırlıkları kaydedilerek, aşağıda belirtilen formül ile hepatosomatik indekslerin hesaplanmasında kullanılmıştır:

$$\text{Hepatosomatik indeks} = (\text{Doku ağırlığı}/\text{Vücut ağırlığı}) \times 100$$

2.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmamız sonucunda elde edilen bulgular SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Kullanılacak test yöntemine karar vermek için öncelikle normallik testi yapılarak verilerin normal dağılımlı olup olmadıkları belirlendi. Veriler normal dağılımlı ise parametrik testlerden ANOVA testi kullanılarak gruplar arası farkın önemi $p < 0.05$ düzeylerinde belirlendi. Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildi. Anlamlılık eşik değeri olarak $p < 0.05$ kullanıldı. Veriler normal dağılımlı değilse, grup ortalamaları arasındaki farklılığın anlamlılığını belirlemek üzere non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis Testi uygulandı. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.



3. BULGULAR

3.1. Canlı Ağırlık ve Hepatosomatik indeks Bulguları

Balıkların genel sağlık durumunu belirlemek için biyosomatik indekslerden hepatosomatik indeks (HSİ) değerleri izlenmiştir. Karaciğer somatik indeksi, çalışmanın başladığı ilk gün alınan karaciğer dokusunun vücut ağırlığına oranlandığında gruplar arasında fark gözlenmezken ($p>0,05$), çalışmanın sonunda (21. gün) alınan karaciğer dokusunun vücut ağırlığına oranlanmasında ise kontrol ile diğer üç metil paraben uygulama gruplarındaki fark anlamlı değildir ($p>0,05$). Sadece metil paraben uygulanan en düşük ve en yüksek doz olan 1 mg/L ve 8 mg/L grupları arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Metil paraben'in *O. mykiss*'te karaciğer somatik indekste oluşturduğu değişimler

Derişim (mg/L)	HSI (Ortalama±SE)	
	0. Gün	21. Gün
Kontrol	1,21±0,020 ^a	1,35±0,029 ^{a,b}
1 mg/L	1,28±0,028 ^a	1,30±0,026 ^b
5 mg/L	1,22±0,019 ^a	1,41±0,016 ^{a,b}
8 mg/L	1,20±0,012 ^a	1,44±0,030 ^a

*: $p<0,05$ =İstatistik olarak anlamlı fark, a,b: Aynı sütunda farklı harf taşıyan grup ortalamaları arası fark önemlidir. n: gruptaki denek sayısı, SE: Standart hata.

Canlı ağırlık verileri değerlendirildiğinde 21 günlük uygulama sonunda kontrol grubu çalışmanın başladığı 0. güne kıyasla 59,12 g. artış göstermiştir. Bu grupta ağırlık artış oranı %40,49 olarak gerçekleşmiştir. 1 mg/L metil paraben uygulanan grupta başlangıca oranla 56,12 g. artış gözlenmiş olup ağırlık artış oranı %35,74 dür. 5 mg/L metil paraben uygulanan grupta başlangıca oranla 46,37 g. artış gözlenmiş olup ağırlık artış oranı bu grupta %28,31 dir. Son grubumuz 8 mg/L metil paraben uygulanan grupta ise başlangıca oranla 39,38 g. artış gerçekleşmiş olup yüzdesel ağırlık artış oranı ise %27,51 olarak tespit edilmiştir. Kontrol ve 1 mg/L metil paraben uygulanan gruptaki ağırlık artış ve yüzdesel oranlar birbirine benzer iken metil paraben uygulama doz artışı ile ağırlık artış ve yüzdesel artış oranı giderek azalmaktadır. 5 mg/L ve 8 mg/L metil paraben uygulanan gruptaki ağırlık artış oranı kontrol grubuna göre azalma göstermektedir (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Kontrol ve metil paraben uygulanan gruplarda ağırlık artış (g) ve yüzdesel oran verileri

Gruplar	Ağırlık artışı (g)	Ağırlık artış oranı (%)
Kontrol	59,12	40,49
1 mg/L	56,12	35,74
5 mg/L	46,37	28,31
8 mg/L	39,38	27,51

3.2. Biyokimyasal Bulgular

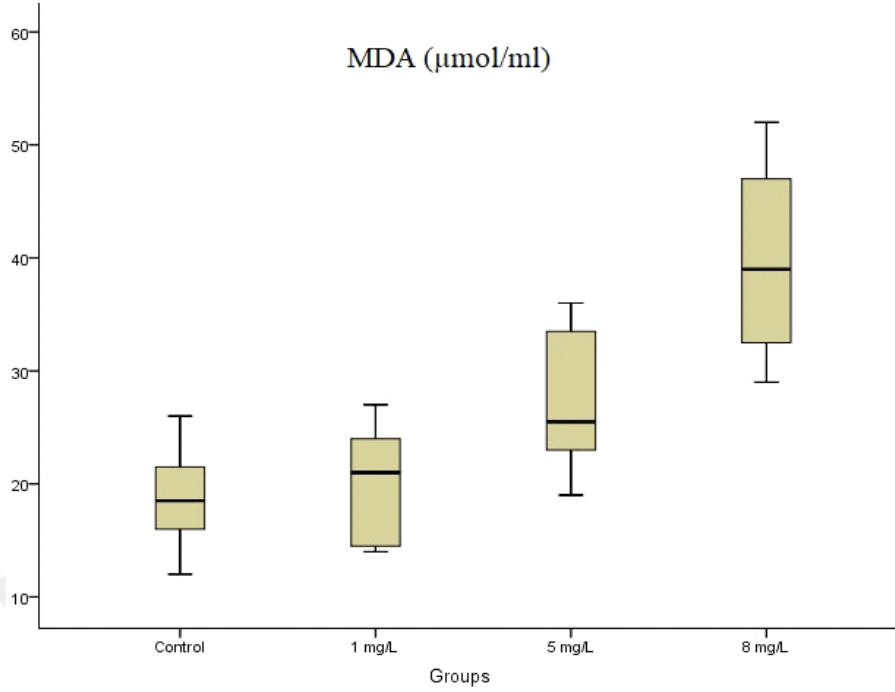
Çalışma sonunda balıklardan alınan kan örneklerinden elde edilen serumda MDA düzeyleri ($\mu\text{mol/ml}$) ve GSH-Px enzim aktivitesi ($\mu\text{U/ml}$) incelenmiştir. MDA düzeyleri kontrol ve metil paraben'in uygulandığı diğer üç grupta sırasıyla 18,75; 20,0; 27,37 ve 39,75 olarak saptanmıştır. MDA düzeyleri kontrol ve 1 mg/L metil paraben gruplarında birbirine yakın oranda olup bu iki grup arasında fark istatistiki anlamda önemsizdir ($p>0,05$). Kontrol grubu ile metil paraben'in 5 mg/L ve 8 mg/L uygulama dozları arasındaki fark anlamlıdır ($p<0,05$). Ayrıca metil paraben'in en düşük ve en yüksek uygulama dozları arasındaki fark istatistiki anlamda önemlidir ($p<0,05$). Metil paraben uygulama dozlarındaki artışa bağlı olarak serum MDA düzeyinin arttığı tespit edilmiştir. Ancak bu artış tüm gruplar arasında anlamlı farklar ortaya koymamaktadır (Çizelge 3.3). GSH-Px enzim aktivitesi kontrol ve metil paraben'in uygulandığı diğer üç grupta sırasıyla 321,62; 299,25; 283,12 ve 285,12 olarak gözlenmiştir. Metil paraben uygulaması sonucu kontrol grubundaki veriler ile karşılaştırıldığında 1 mg/L, 5 mg/L ve 8 mg/L metil paraben gruplarında GSH-Px düzeylerinde azalma görülmektedir. Ancak verilerin istatistiki değerlendirilmesiyle bu sayısal azalmalar, gruplar arasında istatistiki bir anlam ifade etmemektedir ($p>0,05$).

Çizelge 3.3. Kontrol grubu ile 1, 5, 8 mg/L metil paraben uygulaması yapılan gruplarda Gökkuşığı alabalıklarından elde edilen biyokimya verileri

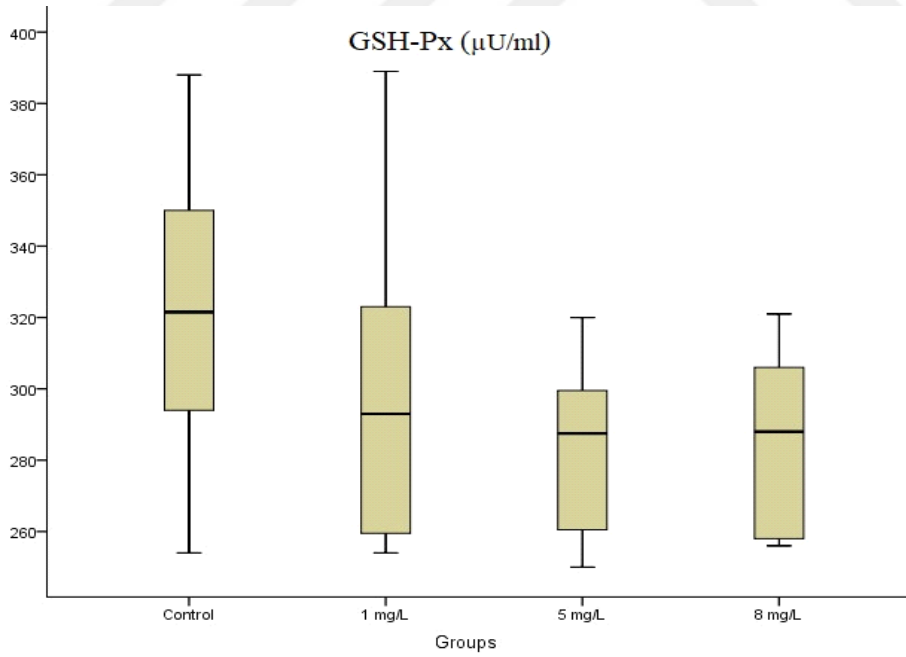
Gruplar	MDA (Ortalama±SE)	GSH-Px (Ortalama±SE)	Üre (Ortalama±SE)	Ürik asit (Ortalama±SE)
Kontrol	18,75±1,55 ^c	321,62±14,83 ^a	3,28±0,11 ^b	0,26±0,02 ^b
1 mg/L	20,00±1,83 ^{b,c}	299,25±16,72 ^a	3,79±0,12 ^a	0,34±0,02 ^{a,b}
5 mg/L	27,37±2,21 ^b	283,12±8,74 ^a	4,11±0,13 ^a	0,33±0,01 ^{a,b}
8 mg/L	39,75±3,03 ^a	285,12±9,00 ^a	4,05±0,12 ^a	0,38±0,02 ^a

*: $p < 0.05$ = İstatistik olarak anlamlı fark, a,b: Aynı sütunda farklı harf taşıyan grup ortalamaları arası fark önemlidir. n: gruptaki denek sayısı, SE: Standart hata.

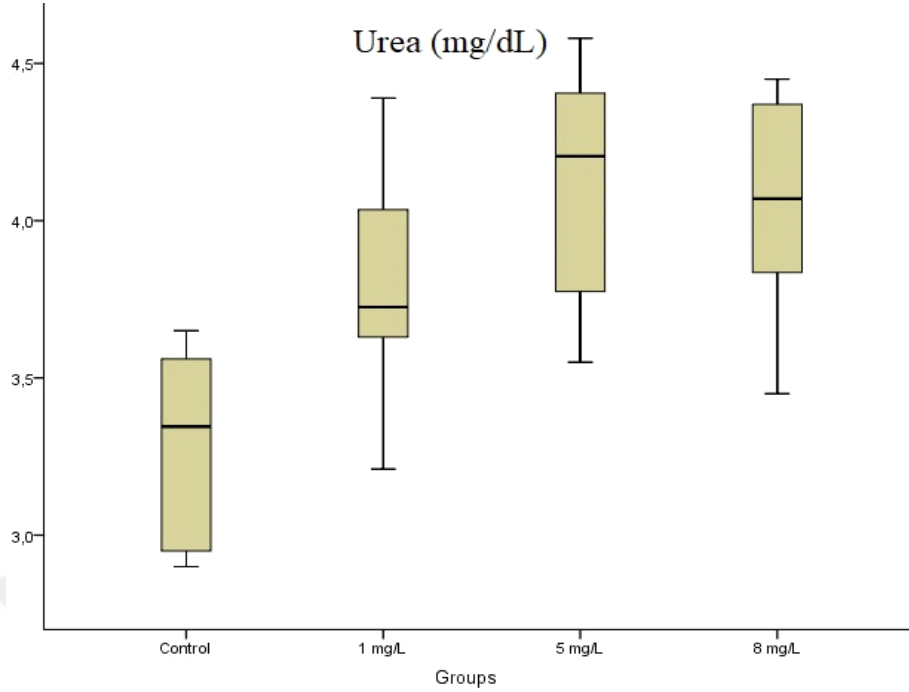
Üre düzeyleri kontrol ve metil paraben'in uygulandığı diğer üç grupta sırasıyla 3,28; 3,79; 4,11 ve 4,05 mg/dL olarak tespit edilmiştir. Metil paraben uygulaması sonucu kan serum üre miktarı kontrol grubuna kıyasla bir artış göstermiştir. Kontrol grubu ile diğer üç metil paraben uygulama grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0,05$). Metil paraben uygulaması yapılan üç grup arasındaki istatistiki önem anlamsızdır ($p > 0,05$). Ürik asit düzeyleri ise kontrol ve metil paraben'in uygulandığı diğer üç grupta sırasıyla 0,26; 0,34; 0,33 ve 0,38 mg/dL olarak bulunmuştur. Serum ürik asit düzeyleri sayısal olarak metil paraben uygulanan gruplarda kontrol grubuna kıyasla bir artış göstermiştir. Ancak istatistiki anlamda fark sadece kontrol grubu ile metil paraben'in en yüksek uygulama dozu (8 mg/L) arasında görülmektedir ($p < 0,05$). Kontrol grubu ile 1 mg/L ve 5 mg/L metil paraben gruplarındaki veriler arasındaki fark önemsizdir ($p > 0,05$). Ayrıca kendi aralarında da 1 mg/L, 5 mg/L ve 8 mg/L metil paraben grupları arasındaki veriler arasındaki istatistiki fark anlamsızdır ($p > 0,05$) (Çizelge 3.3).



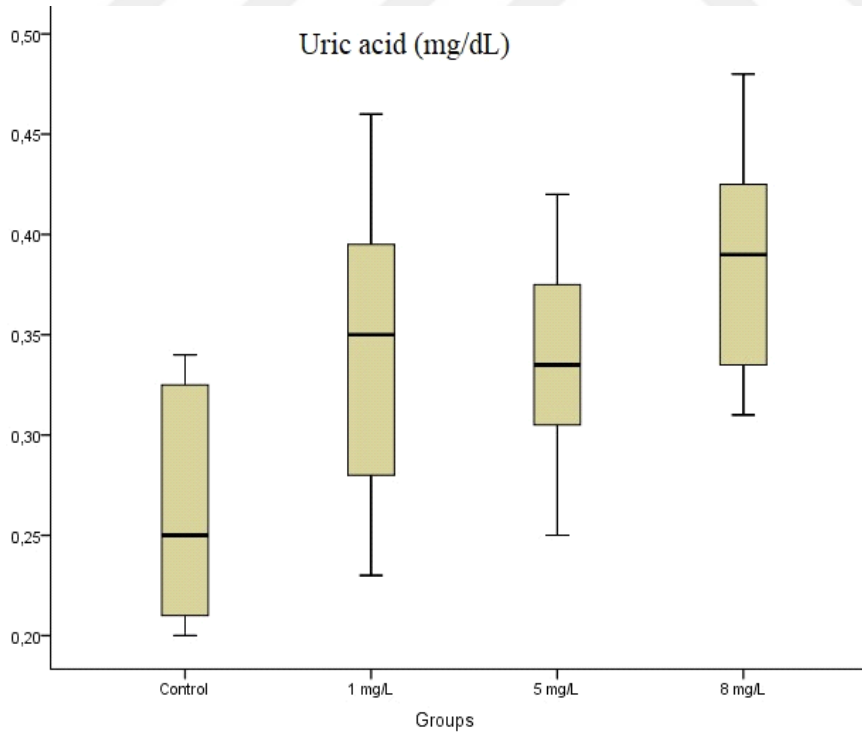
Şekil 3.1. Subakut metil paraben ile muamele edilen Gökkuşığı alabalıklarında MDA, düzeylerinin boxplot gösterimi.



Şekil 3.2. Subakut metil paraben ile muamele edilen Gökkuşığı alabalıklarında GSH-Px düzeylerinin boxplot gösterimi.



Şekil 3.3. Subakut metil paraben ile muamele edilen Gökkuşığı alabalıklarında Üre düzeylerinin boxplot gösterimi.

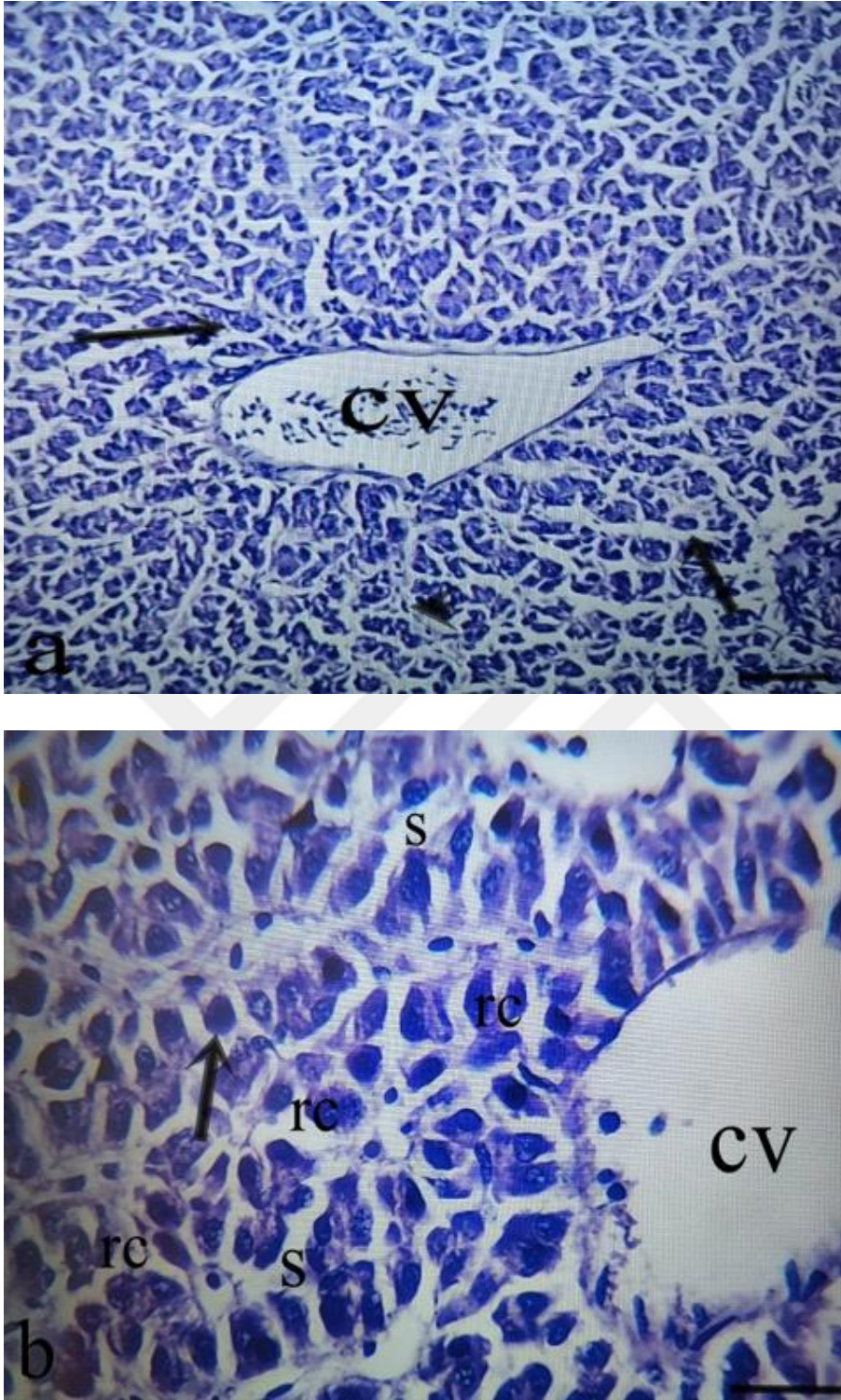


Şekil 3.4. Subakut metil paraben ile muamele edilen Gökkuşığı alabalıklarında Ürik asit düzeylerinin boxplot gösterimi.

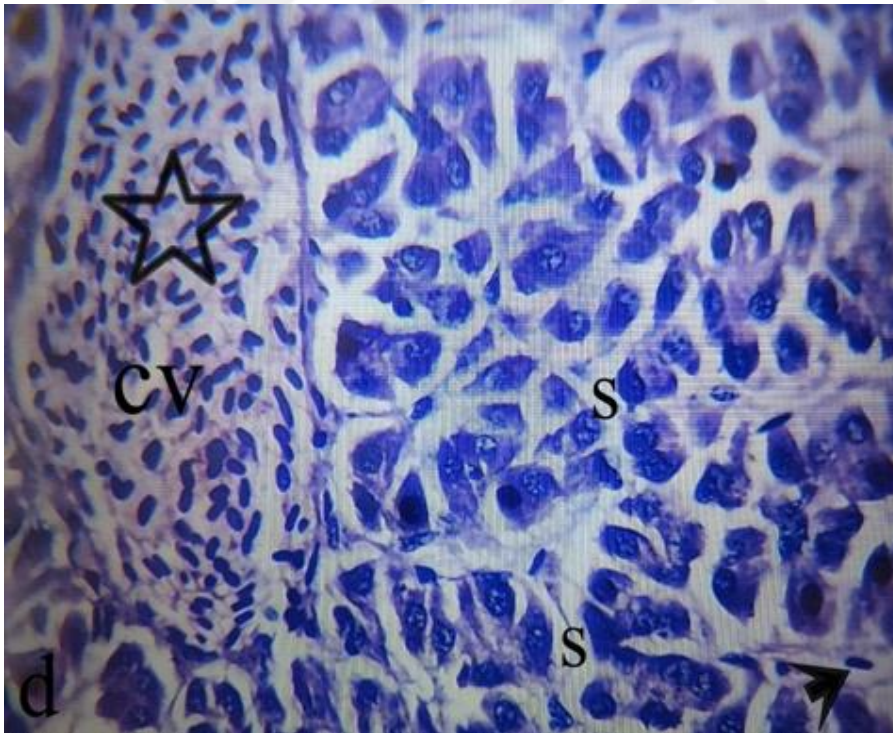
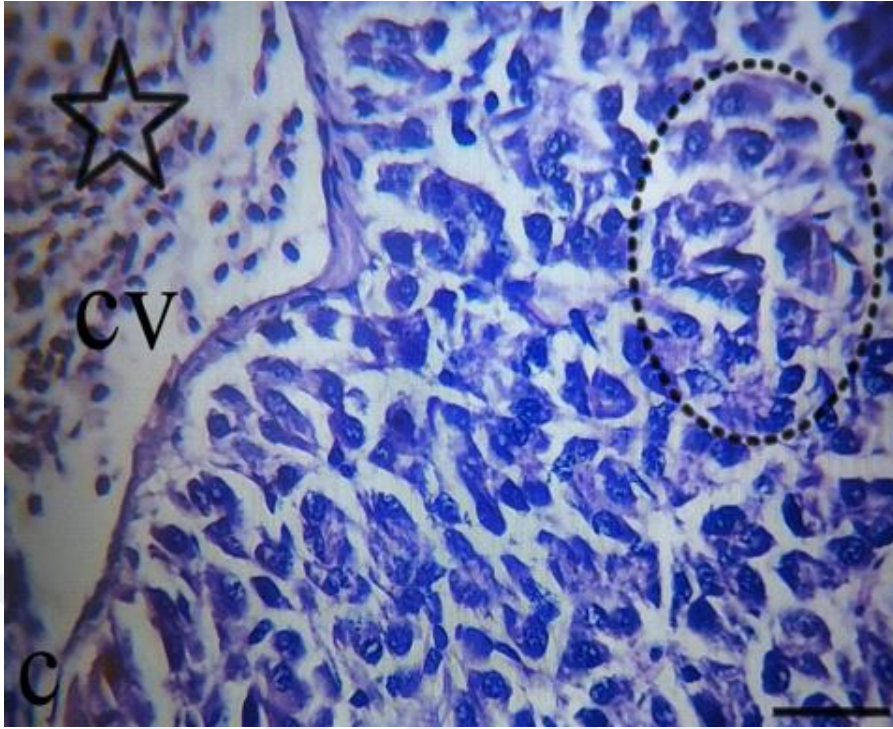
3.3. Histopatolojik bulgular

3.3.1. Karaciğer

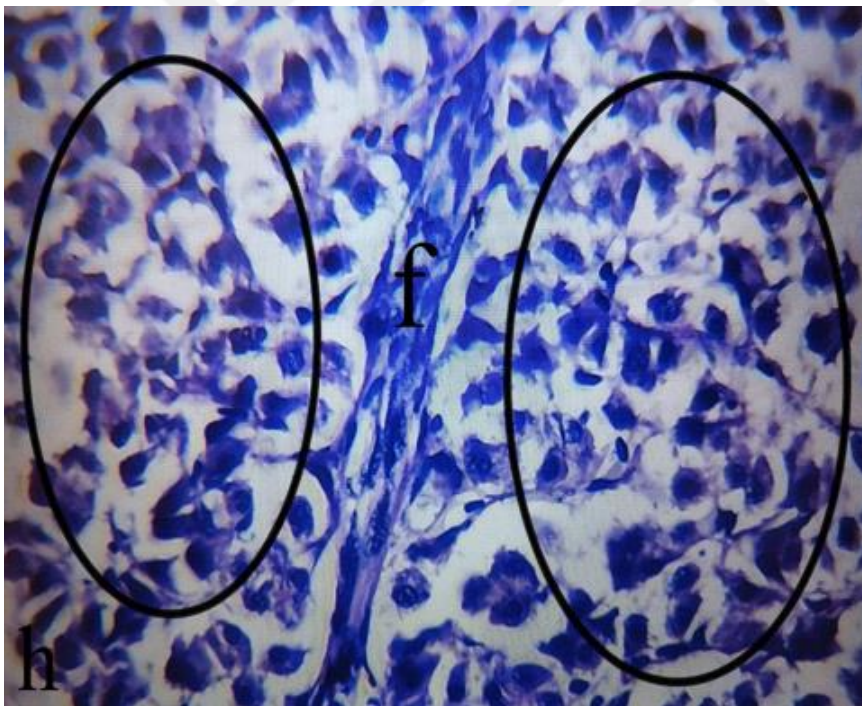
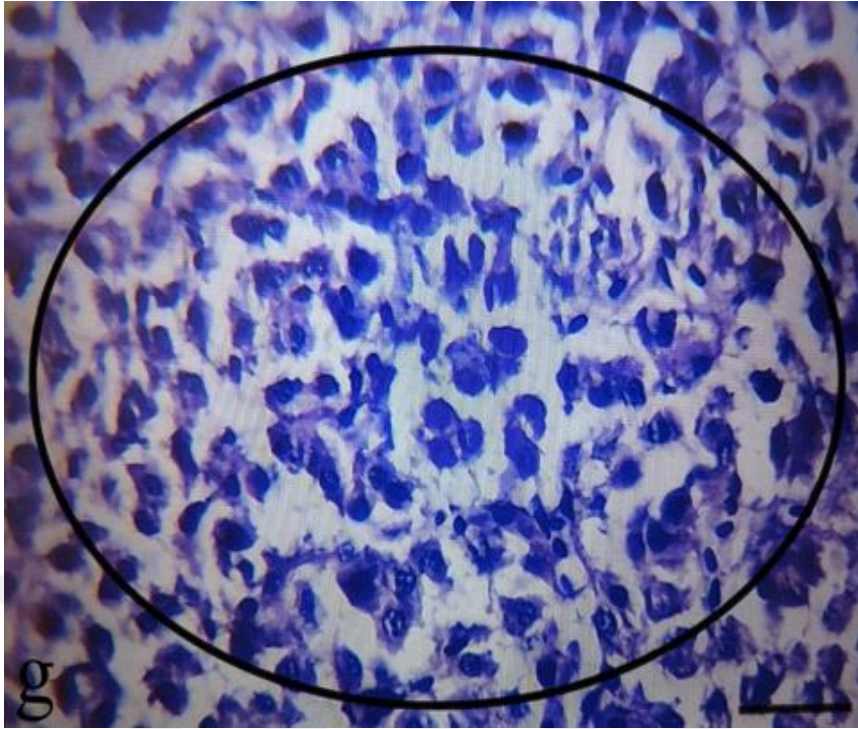
Deneysel prosedür uygulaması sonunda alınan karaciğer dokuları tespit ve doku takibi aşamalarından sonra parafine gömülerek elde edilen bloklardan mikrotom yardımı ile alınan 5 µm'lik seri kesitler hematoxilen-eosin ile boyandıktan sonra ışık mikroskopik düzeyde incelendi. Karaciğer kesitlerinin mikroskopik incelenmesi sonucunda; kontrol grubunda vena centralis'ten başlayarak portal bölgeye kadar hepatositlerin oluşturduğu kordonların aralarında sinuzoidler ve bunların açıldığı merkezi ven yapısı normal görünümde olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda hepatosit diziliminin düzenli olduğu tespit edilmiştir (Resim 3.1. a, b). 1 mg/L metil paraben uygulanması yapılan gruptan elde edilen karaciğer kesitlerinin lezyon açısından görünümü kontrol grubu ile paralellik göstermekte olup, incelemelerde az sayıda sentral vende konjesyon ile bazı noktalarda hepatositlerde hafif dejenerasyona rastlanılmıştır (Resim 3.2. c, d). 5 mg/L metil paraben uygulanan gruptan elde edilen kesitlerde sinuzoidal konjesyon, bazı alanlarda nekroz tespit edildi. Ayrıca sentral ven çevresindeki remark kordonlarında düzensizlik görüldü. Safra kanalında dejenerasyon ve proliferasyon ile parankimal bölgede vakuoler ve hepatosellüler dejenerasyon izlendi (Resim 3.3. e, f). Çalışmada en yüksek dozun kullanıldığı 8 mg/L metil paraben grubunda hepatositlerde dejenerasyon, bazı alanlarda nekroz ve steatoz ile fibroz tespit edildi. Ayrıca safra kanalında dejenerasyon izlendi (Resim 3.4. g, h, j). Balık karaciğer doku kesit incelemelerinde madde doz artışına bağlı olarak gruplarda görülen lezyon sıklık ve şiddetinde bir artış olduğu anlaşılmaktadır (Çizelge 3.4).



Resim 3. 1. *Oncorhynchus mykiss*'de metil paraben'in değişik miktarda dozlarına maruz kalmış karaciğer dokusu kesitleri. a, b. Kontrol grubu. Sentral vena (cv), hepatosit (siyah ok), sinuzoid (s), kupfferin yıldız hücresi (siyah ok başı), remark kordonları (rc), sentral vende konjesyon (yıldız), hepatositlerde hafif dejenerasyon (kesik çizgili halka), sinuzoidal konjesyon (sc), nekrotik alanlar (n), irregular remark kordonları (irc), safra kanalında dejenerasyon ve proliferasyon (sarı ok), parankimal bölgede vakuoler ve hepatosellüler dejenerasyon (sarı halka), hepatositlerde dejenerasyon, nekroz alanları ve steatoz (siyah halka) fibroz (f). Büyütme: x400, Bar: 50 μ m. H&E.



Resim 3. 2. *Oncorhynchus mykiss*'de metil paraben'in değişik miktarda dozlarına maruz kalmış karaciğer dokusu kesitleri. c, d. 1 mg/L metil paraben uygulaması yapılan grup.. Sentral vena (cv), hepatosit (siyah ok), sinuzoid (s), kupfferin yıldız hücresi (siyah ok başı), remark kordonları (rc), sentral vende konjesyon (yıldız), hepatositlerde hafif dejenerasyon (kesik çizgili halka), sinuzoidal konjesyon (sc), nekrotik alanlar (n), irregular remark kordonları (irc), safra kanalında dejenerasyon ve proliferasyon (sarı ok), parankimal bölgede vakuoler ve hepatosellüler dejenerasyon (sarı halka), hepatositlerde dejenerasyon, nekroz alanları ve steatoz (siyah halka) fibroz (f). Büyütme: x400, Bar: 50 μ m. H&E.



Çizelge 3.4. Metil parabene maruz kalan *Oncorhynchus mykiss*'de karaciğer dokusunda histopatolojik lezyonlara ait doku değişim derecelendirmeleri (Frekans derecelendirmeleri Bernet et al. (1999)' dan uyarlanmıştır.

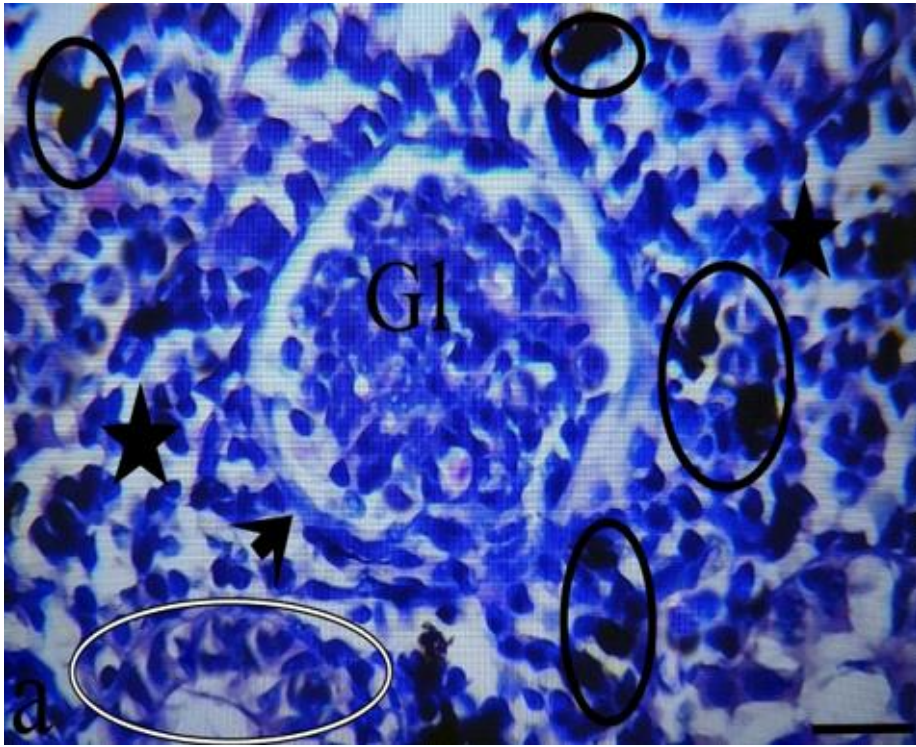
Karaciğer lezyonları	Kontrol grubu	Metil paraben doz grupları		
		1 mg/L.	5 mg/L.	8 mg/L.
Hepatosellüler dejenerasyon	-	+	++	++
Safra kanalında dejenerasyon-proliferasyon	-	-	+	+
Nekroz ve Steatoz	-	-	+	++
İrregularremark kordonları	+	+	++	++
Fibroz	-	-	+	+
Sinüzoidal dilatasyon	-	-	+	++
Konjesyon	-	-	++	++

-: anormallik yok, +: anormallik frekansı düşük, ++: anormallik frekansı orta, +++: anormallik frekansı yüksek.

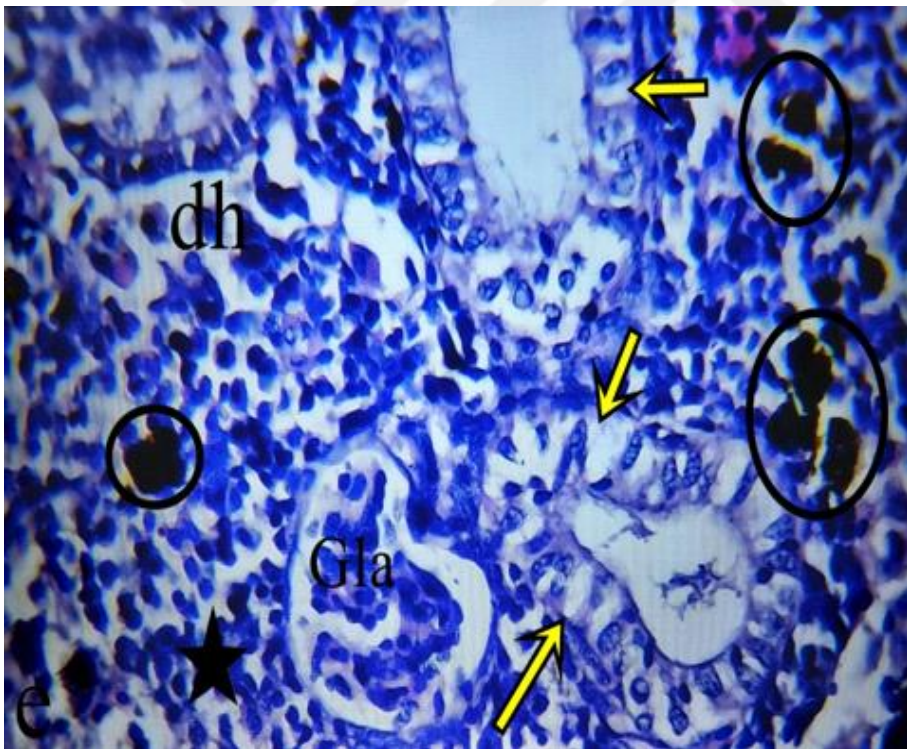
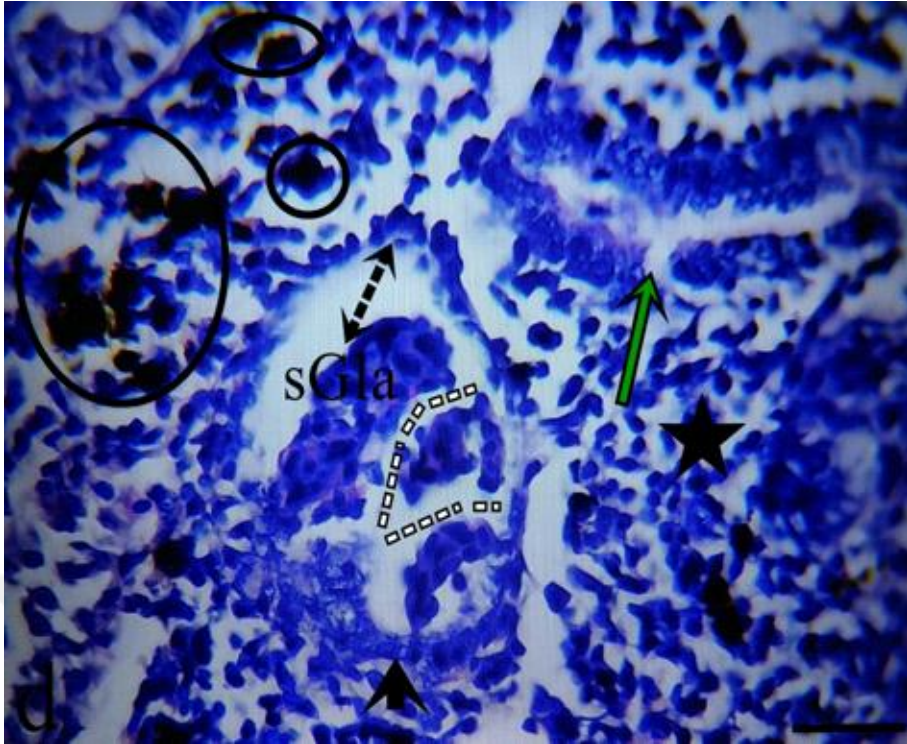
3.3.2. Böbrek

Çalışma bitiminde diseke edilen balık böbrek dokularından hazırlanan preparatların histolojik incelemesi sonucunda, nefronu oluşturan renal korpüskül ile tübüller açık bir şekilde gözlenmiştir. Renal korpüskülü oluşturan glomerulus ve onu saran çift çeperli Bowman kapsülünün normal ayrıca proksimal ve distal tübüllerin lümenlerinin düzgün bir yapıda olduğu izlenmiştir. Balıkların renal hematopoetik dokusunda ayrıca melanomakrofaj merkezleri de görülmüştür (Resim 3.5. a). Metil paraben olarak en düşük doz uygulaması olan 1 mg/L grubundan elde edilen böbrek kesitlerinde tubul epitelinde dejenrasyonlar ve glomerular lobulasyon izlendi (Resim 3.6. b, c). Metil paraben'in 5 mg/L uygulandığı balıklardan alınan böbrek kesitlerinde tubul epitelinde yaygın dejenerasyonlar, glomerular atrofi, nekroz, tübüllerde hidropik dejenerasyonlara ve hematopoetik dokuda azalmaya rastlanılmıştır (Resim 3.7. d, e). Çalışmada kullanılan en yüksek madde dozu olan 8 mg/L

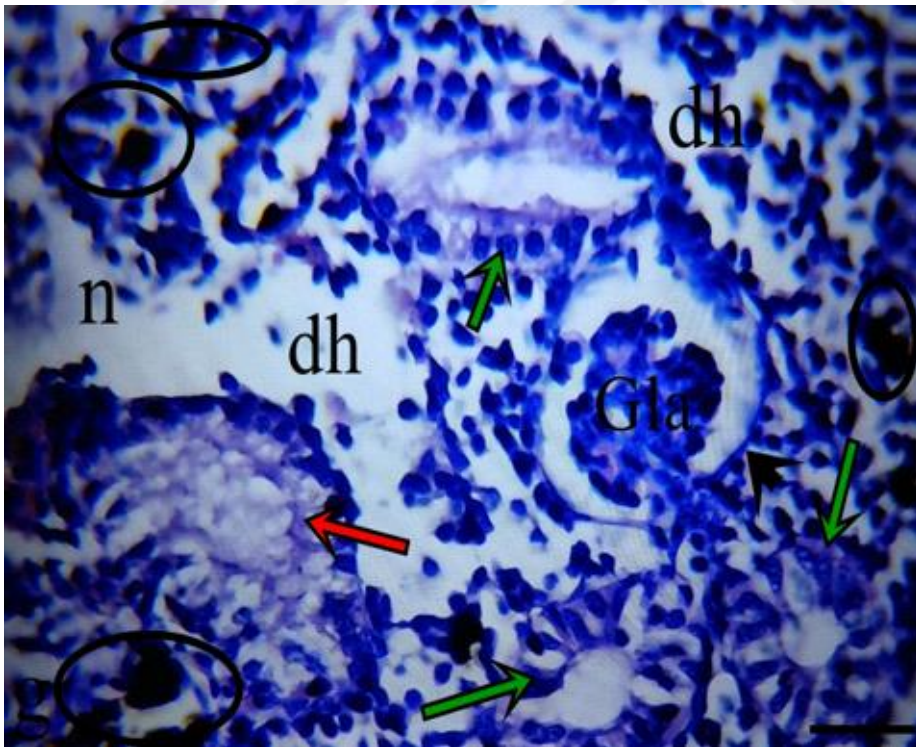
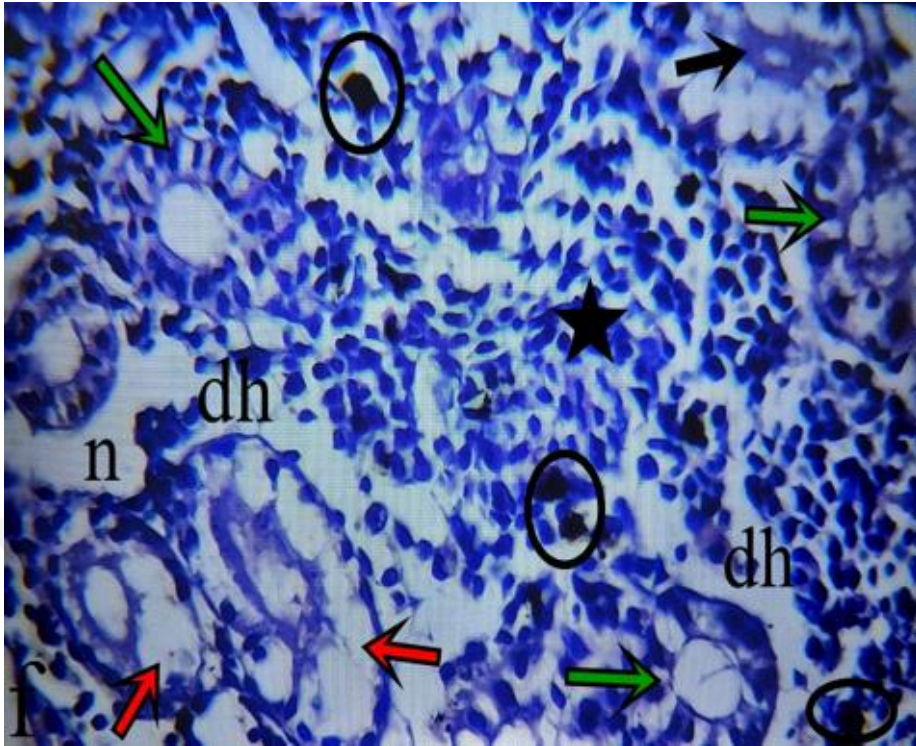
metil paraben grubunda glomerular atrofi, renal tubuler nekroz, tubul epitelinde hidropik dejenerasyonlar, bowman boşluğunda genişleme, tübüllerde dejenerasyonlar, tübüllerde sıvı birikimi, hematopoetik dokuda azalma, tubul epitelinde bazal laminadan ayrılma ve melanomakrofaj merkezlerinde artış tespit edilmiştir (Resim 3.8. f, g ve Resim 3.9. h). Böbrek dokusunda gözlenen lezyonların sıklık ve şiddeti 1 mg/L uygulama dozunda daha seyrek iken, 5 ve 8 mg/L metil paraben uygulama grubunda yoğundur. Lezyon şiddet ve sıklığı 5 ve 8 mg/L metil paraben uygulama gruplarında birbirine benzer yoğunluktadır (Çizelge 3.5).

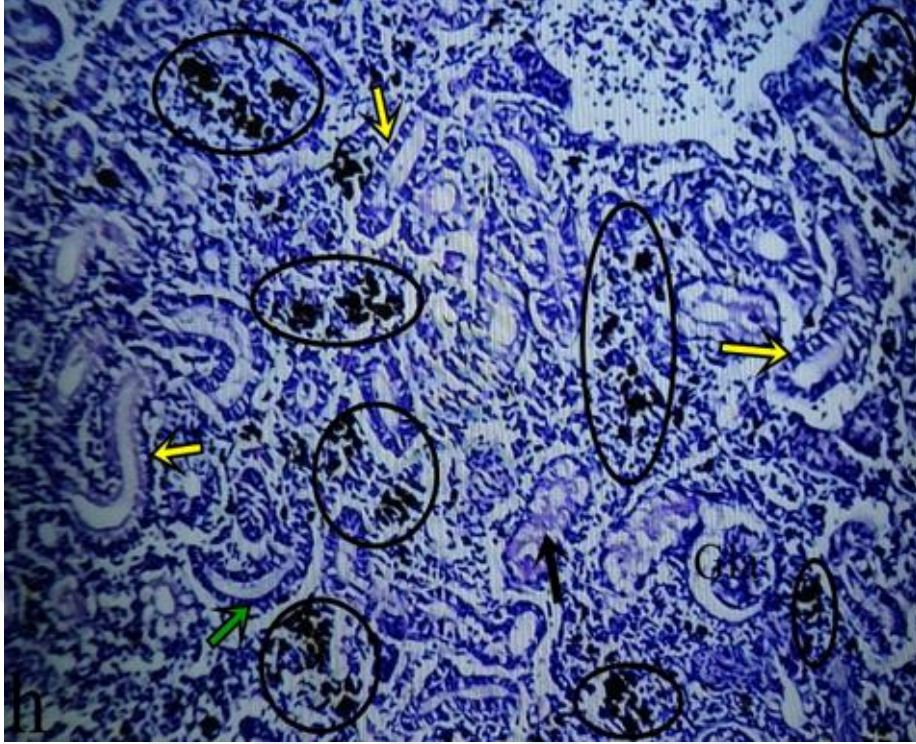


Resim 3. 5. *Oncorhynchus mykiss*'de metil paraben'in değişik miktarda dozlarına maruz kalmış böbrek dokusu kesitleri. a. Kontrol grubu. Glomerulus (GI), bowman kapsülü (okbaşı), hematopoetik doku (yıldız), melanomakrofaj merkezleri (siyah halka), Tubul epitel ve lümen kısmı (beyaz halka), glomerular lobulasyon (kesik çizgiler), glomerular atrofi (Gla), tubul epitelinde dejenerasyonlar (yeşil ok), hematopoetik dokuda azalma (dh), şiddetli glomerular atrofi (sGla), bowman boşluğunda genişleme (kesikli çift taraflı ok), tubul epitelinde hidropik dejenerasyon (sarı ok), renal tubular nekroz (kırmızı ok), nekroz (n), tubul lümeninde sıvı birikimi (siyah ok), (Büyütme: x400 (a, b, c, d, e, f, g), x100 (h) , Bar: 30 µm. H&E.



Resim 3. 7. *Oncorhynchus mykiss*'de metil paraben'in değişik miktarda dozlarına maruz kalmış böbrek dokusu kesitleri. d, e. 5 mg/L metil paraben uygulaması yapılan grup. Glomerulus (Gl), bowman kapsüllü (okbaşı), hematopoetik doku (yıldız), melanomakrofaj merkezleri (siyah halka), Tubul epitel ve lümen kısmı (beyaz halka), glomerular lobulasyon (kesik çizgiler), glomerular atrofi (Gla), tubul epitelinde dejenerasyonlar (yeşil ok), hematopoetik dokuda azalma (dh), şiddetli glomerular atrofi (sGla), bowman boşluğunda genişleme (kesikli çift taraflı ok), tubul epitelinde hidropik dejenerasyon (sarı ok), renal tubular nekroz (kırmızı ok), nekroz (n), tubul lümeninde sıvı birikimi (siyah ok), (Büyütme: x400 (a, b, c, d, e, f, g), x100 (h) , Bar: 30 μ m. H&E.





Resim 3. 8. *Oncorhynchus mykiss*'de metil paraben'in değişik miktarda dozlarına maruz kalmış böbrek dokusu kesitleri. f, g, h. 8 mg/L metil paraben uygulaması yapılan grup. Glomerulus (Gl), bowman kapsülü (okbaşı), hematopoetik doku (yıldız), melanomakrofaj merkezleri (siyah halka), Tubul epitel ve lümen kısmı (beyaz halka), glomerular lobulasyon (kesik çizgiler), glomerular atrofi (Gla), tubul epitelinde dejenerasyonlar (yeşil ok), hematopoetik dokuda azalma (dh), şiddetli glomerular atrofi (sGla), bowman boşluğunda genişleme (kesikli çift taraflı ok), tubul epitelinde hidropik dejenerasyon (sarı ok), renal tubular nekroz (kırmızı ok), nekroz (n), tubul lümeninde sıvı birikimi (siyah ok), (Büyütme: x400 (a, b, c, d, e, f, g), x100 (h) , Bar: 30 µm. H&E.

Çizelge 3.5. *Oncorhynchus mykiss*'de böbrek dokusunda histopatolojik lezyonlara ait doku değişim derecelendirmeleri.

Böbrek doku lezyonları	Kontrol grubu	Metil paraben doz grupları		
		1 mg/L	5 mg/L	8 mg/L
Tubul epitelinde hidropik dejenerasyon	-	+	++	++
Melanomakrofaj merkezleri	+	++	++	+++
Renal tubuler nekroz	-	+	++	+++
Glomerular atrofi	-	+	++	+++
Glomerularlobulasyon	-	-	+	++
Hematopoetik doku azalması	-	+	+	+
Tübüllerde sıvı birikimi	-	+	+	+

-: anormallik yok, +: anormallik frekansı düşük, ++: anormallik frekansı orta, +++: anormallik frekansı yüksek.

4. TARTIŞMA

Parabenler, insanların gündelik hayatlarında kullandıkları birçok ürün içeriğinde bulunmaktadır. Bu ürünlerde koruyucu olarak kullanılmakta iken, zararlı etkilerinin de olabileceği bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda parabenlerin insan endokrin sistemi ve sucul ekosistem üzerine zararlı ve hatta öldürücü etkilerinin olduğu belirtilmektedir. Parabenler, para-hidroksibenzoikasitin esterleri olup, adını buradan almıştır. Yaygın parabenler, metil paraben (E218), etil paraben (E214), propil paraben (E216), bütül paraben ve heptil paraben (E209) kapsamaktadır. Daha az yaygın olarak parabenler; izobütül paraben, izopropil paraben, benzil paraben ve onun sodyum tuzu olarak bulunmaktadır (Azeredo ve diğerleri, 2023). Parabenler kozmetik ürünlerde, ilaçlarda ve gıdalarda antimikrobiyal amaçlı kullanılan koruyuculardır. Ucuz olmaları ve düşük toksisiteye sahip olmaları nedeniyle tercih edilirler. Avrupa kozmetik yönergesinde kozmetiklerin içerebileceği paraben oranları tek ester için %0,4, ester karışımları için %0,8 olarak belirlenmiştir. Kozmetik ürünlerde günlük kullanılan paraben içeriğinin, erişkinlerde 17,76 g, yeni doğanlarda 378 mg olduğu tahmin edilmektedir (Çağlar ve Saral, 2014; Anonymous, 2008). Şekerleme ve kurutulmuş etlerde de metil paraben, etil paraben ve propil paraben kullanılmaktadır. Parabenler sindirim yoluyla alınabilir ya da kullanılan topikalere bağlı deriden absorbe olabilirler. Stratumkorneuma penetrasyon sonrasında keratinositlerde parahidroksibenzoikasite hidrolize olurlar ve karaciğerde glisin, sülfat ya da glukronat ile konjuge olabilirler. Feçes ve idrarla atılırlar. Kronik maruziyet sonrasında dahi depolanmazlar (Larsson ve diğerleri, 2014; Çağlar ve Saral, 2014). Parabenler östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenik etki gösterirler. Östrojenik etkilerinden dolayı meme kanseri ve erkek infertilitesi etiyolojisinde suçlanmaktadır. Invitro ortamda insan meme kanser hücrelerinin büyümesini tetikledikleri gösterilmiştir. Bu da bazı araştırmacıların parabenlerin meme kanserini tetikleyici ya da başlatıcı rol oynadıklarını öne sürmesine sebep olmuştur. Meme kanserlerinin sıklıkla üst dış kadranda olması, bu alanın da antiperspirant uygulanan alanda olması bu şüpheyi desteklemektedir. Propil ve bütül parabenlerin erken çocukluk döneminde maruz kalınması ile erkeklerde fertilité üzerine olumsuz etkileri olabileceğine dair şüpheler mevcuttur (Castelain ve Castelain, 2012). Metil ve propil parabenlerin mitokondri fonksiyonlarının kuvvetli inhibitörleri olmaları nedeniyle erkek infertilitesinden sorumlu olabileceklerini düşündürmektedir (Crinnion, 2010). Fareler üzerinde yapılan bir deneyde gebelik ve emzirme döneminde annenin yüksek dozlarda bütül paraben maruziyetinin (100mg/kg dozda subkutan uygulama) epididimiste sperm sayı ve

motilitesinin azaldığı gösterilmiştir (Kang ve diğerleri, 2002). Butil parabenler ile ilgili daha önceki çalışmaya benzer şekilde fakat çok daha geniş fare sayısı üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise 10000 ppm dozunda oral uygulama (1141,1 mg/kg/gün) sonrasında üreme sisteminde herhangi bir yan etki görülmediği belirlenmiştir. Parabenlerin östrojenik etkilerinin olumsuz etkiler oluşturabilmek adına çok zayıf kaldığı düşünülmektedir (Çağlar ve Saral, 2014; Anonymous, 2008).

Parabenlerin çeşitli tüketici ürünlerinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen, bu kimyasalların su ortamlarında biyolojik birikimi hakkında çok az şey bilinmektedir. Ortaya çıkan endişe verici farklı kirleticiler arasında parabenler, dünya çapında su kaynaklarında yaygın olarak tespit edilmeleri nedeniyle giderek artan bir ilgi kazanmıştır. Bunun nedeni parabenlerin kişisel bakım ürünlerinde, farmasötik ürünlerde ve gıdalarda kullanılması ve kalıntıların üretilip su ortamlarına salınmasıdır. Parabenlerin kullanımına ilişkin düzenlemeler farklı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir ve bu da küresel olarak farklı konsantrasyonların gözlenmesine neden olmaktadır. Parabenler vücuttan hızla atılsa da bu maddelerin varlığı su içeren ekosistemlerde, kanalizasyon sularında, günlük ve tarımda kullanılan sularda tespit edilmiştir (Yamamoto ve diğerleri, 2011; Brausch ve Rand, 2012). Bu şekilde, vücudumuzdan attığımızı düşündüğümüz kimyasallar yine çevresel etkenlerle geri dönebilmekte, sürekli bir döngü içinde bizi etkileyebilmektedirler (Bedoux, Roig, Thomas, Dupont ve Le Bot 2012). Atık su arıtma tesislerinde ve yüzey sularında 100 µg/L'yi aşan paraben konsantrasyonları bulunurken, içme suyu (DW) kaynakları tipik olarak 6 µg/L'nin altında konsantrasyonlar sergiler. Düşük seviyelerine rağmen, DW'deki parabenlerin varlığı, insanlar için potansiyel bir maruz kalma yolu olup hem insan sağlığı hem de çevresel mikrobiyota açısından endişeleri artırmaktadır (Pereira, Simões ve Gomes, 2023). Xue, Xue, Liu, Adams ve Kannan (2017) yaptıkları çalışmada, Florida kıyılarındaki subtropikal deniz besin ağından toplanan abiyotik (su, tortu) ve biyotik (köpek balıkları, omurgasızlar, bitkiler dâhil balık) numunelerinde altı paraben ve bunların dört ortak metaboliti araştırmışlardır. Abiyotik örneklerin tamamında (%100) ve biyotik örneklerin çoğunda (%87) metil paraben (MeP) bulunduğunu bildirmişlerdir.

Karaciğer, balıklarda metabolik reaksiyonların yoğun olduğu bir organdır. Özellikle sucul ortamdan kaynaklı kirleticilerin meydana getirdiği etkilerin görülebilmesi için incelenen en önemli organlardan biridir (Srivastava ve diğerleri, 2010). Ma ve arkadaşlarının erkek sivrisinek balığı ile yaptıkları çalışmada, karaciğerde 4. günde histopatolojik değişiklikler bulunmuş ve 32. günde hepatik sinüs dilatasyonu, sitoplazmik vakuolasyon, sitoliz ve

nükleer agregasyonu içeren ciddi hasar tanımlanmıştır (Ma ve diğerleri, 2023). Yapılan bir diğer çalışmada, yetişkin zebra balıklarına 28 gün boyunca artırılmış dozlarda metil paraben uygulanarak karaciğerdeki etkisine bakılmıştır. Metil paraben subkronik dozlarda zebra balığında hepatoselüler vakuolizasyonun ortaya çıkmasına sebep olmuştur. En şiddetli belirti ise dişi zebra balığının karaciğer hücre zarının yırtılmasıdır (Hu ve diğerleri, 2022). Başka bir çalışmada metilparabenin Brezilya gitar balıklarının kas örneklerinde biyo birikimin az (0,01 ng/g) ancak karaciğerde biyobirikiminin (78,52 ng/g) daha yüksek konsantrasyonlarda olduğunu bildirmişlerdir (Martins, Costa ve Bianchini, 2023). Literatürdeki diğer bir çalışmada ise beyaz kas dokusunda laktat birikiminin kalp, kırmızı kas, beyin ve karaciğer dokularındaki birikiminden daha fazla olduğu, beyaz kasın muhtemelen hipoksik şartlardaki alabalıklarda temel laktat sebebi olduğunu kanıtlamıştır (Omlin ve Weber, 2010). Yapılan bir çalışmada çizgi boyunlu su kaplumbağasına çeşitli dozlarda butil paraben uygulanmış ve karaciğer dokusu incelenmiştir. Karaciğerde kontrol gurubuna oranla diğer butil paraben uygulanan guruplarda fibrotik dokular belirgin şekilde çoğalmış, portal bölgede inflamasyon alanları belirginleşmiş ve santral venin kesit alanı belirgin derecede azalmıştır (Yin ve diğerleri, 2023). Besiciliği yapılan sucul türlerin stresli koşullarda bağışıklık sistemlerinin zayıflaması, yapılan araştırmalar ile belgelenmiştir (Roosta ve Hoseinifar, 2016). Hipoksik, normoksik ve hiperoksik koşullarda yapılan balık transferlerinde balıklarda biyokimyasal değişimler gözlenmiştir (Duran, 2023). Nil tilapyası ile yapılan bir çalışmada benzilparabene maruz bırakılan balık karaciğerinde gliserol fosfolipidler, gliserolipidler ve sfingomiyelinlerde metabolik bozukluklara neden olmuştur (Lin ve diğerleri, 2022). Metil paraben'in kontrol gurubu, 0,84; 1,68; 4,2 mg/L dozları ile uygulama yapılan bir çalışmada zamana bağlı olarak karaciğer ağırlığında önemli artış olduğu gözlemlenmiştir. Buna karşın testis büyüklüklerinde dozlar ile ters orantılı şekilde bir azalma olduğu gözlemlendi. Boyutun en çok azaldığı oran en yüksek doz olan 4,2 mg/L dozda gerçekleşti. Bu çalışmada metil paraben'in solungaç, kas, beyin, karaciğer ve testislerde varlığı tespit edilmiştir. 0,84 mg/L ile 1,68 mg/L dozlar kıyaslandığında biyo birikimin 1,68 mg/L çözültide önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir. İlk hafta ile kıyaslama yapıldığında maruziyetin ikinci haftasında biyo birikimin iki katına çıktığı tespit edilmiştir. 0,84 mg/L doz metil paraben uygulanan grupta karaciğerdeki histopatolojik değişikliklerde vakuollerde azalma ve hafif derecede inflamasyon görünmüştür. Ancak 1,68 ve 4,2 mg/L doz uygulanan grupta fokal hepatositlerde nekroz görünümü ve vakuollerde genel bir artış gözlemlenmiştir (Barse ve diğerleri, 2010). Huang ve diğerlerinin (2024) değişik dozlarda butil paraben kullanarak zebra balığı ve insan embriyonik böbrek hücrelerinde yaptıkları çalışmada zebra balığında

maruziyetin artması ile vücut uzunluğu farklı derecelerde kısılma gösterdi. Bu duruma ek olarak kalp atış hızında azalma ve davranışsal aktivitede durgunlaşma görüldü. Buda butilparaben'in gelişimsel olarak zebra balıklarının üzerinde toksik olduğunu göstermektedir. Diğer deney hayvanları ile yapılan çalışmada propilparaben'in subkronik maruziyetinin yetişkin erkek sıçanlarda hepatotoksitesisi genişlemiş portal venler, nekrotik alanlar, hepatositlerde inflamasyon alanları ve sitoplazmik vakuolizasyon görülmüştür (Salem, Said, Badawi ve Rabo, 2013). Literatürdeki bir çalışmada, etil paraben'in rohu balıkları üzerindeki histopatolojik incelemede rohu balıklarının karaciğerinde karaciğer dokusunda nekrotik alanlar, melano makrofajlar ve sinüzodial boşluklar gözlemlendi (Akmal, Ahmad, Abbasi, Jabeen ve Shahzad, 2024). Yaptığımız çalışmada metil parabenin gökkuşağı alabalıklarının karaciğer dokusunda histopatolojik değişikliklere sebep olduğu tespit edilmiştir. Literatürdeki araştırmaların da bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları desteklediği görülmektedir.

Balıklarda böbrekler; anatomik olarak vücut boşluğunun dorsalinde, omurganın ve dorsal aortanın ventralinde yer alan, ince-uzun, koyu kırmızı-kahverengi renkli, baştan kuyruğa kadar bir doku parçası olarak uzanan bir çift retroperitoneal organdır (Mumford ve diğerleri, 2007; Timur, 2008). Melanomakrofaj merkezlerin balıklarda birçok fizyolojik ve patolojik olaylarda etkin rol oynadıkları bildirilmiştir (Agius ve Roberts, 2003; Öztürk, 2014). Bazı araştırmacılar tarafından su içinde bulunan toksik kimyasalların, özellikle ağır metallerin etkisi ile böbreklerde bu merkezlerde belirgin artışların şekillendiğini bildirmişlerdir (Kranz, Gercken, 1987; Pulsford, Ryan ve Nott, 1992). Böbrekler, kanın süzme işini yaparak idrarı oluştururlar. Oluşan idrar, üreterler aracılığı ile idrar kesesinde toplanır ve üretra ile dışarı atılır. İdrar ile atılan en önemli metabolizma artıkları üre ve ürik asit gibi nitrojen içeren artıklardır. Böbrekler aynı zamanda kalsiyum (Ca) metabolizmasının kontrolü ile ilgili bir vitamin D türevi olan 1,25-hidroksikolekalsiferol'ü 14 aktive eder (Sivrioğlu, 2005). Böbreklerin sürekli çalışmasıyla nitrojen artıkları, plazmadan toksik düzeylere erişmeden atılmaktadır. Proteinlerin yıkımı ile oluşan ürün amonyaktır (NH_3). NH_3 , hücreler için çok toksik bir maddedir. Bu nedenle karaciğerde üre haline dönüştürülür ve böbrek tarafından atılır. Böbrekte idrarı oluşturan en küçük ünite nefrondur. Her böbrekte yaklaşık bir milyonun üzerinde nefron bulunur. Nefron, çift yapraklı bowman kapsülü içine yerleşmiş glomerul yumağı ve tübülüslerden oluşur. Glomerul yumağı, kanı filtre eder. Tübüller, idrar oluşturan bölümdür. Kan glomerullerin kapiller bölgesine aff. arter ile gelir; gelen kan burada süzöldükten sonra eff. arter ile gider (Anafarta ve Bedük, 1998). Yapılan bir

çalışmada sipermethrin maruziyeti sonucunda kontrol grubuna kıyasla kan serumundaki üre, ürik asit, kreatinin, AST ve ALT değerlerinde yükselme olduğu bildirilmiştir (Tekeli, 2023). Metil paraben ve propil paraben uygulamasının birlikte yapıldığı bir çalışmada, serum AST ve ALT değerlerinin arttığı, serum üre seviyelerinin ise kontrol grubuna göre azaldığı, ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca dokuların histolojik incelemesinde karaciğer parankimasında dejenerasyon, piknotik hücreler, sinuzoidal genişleme, nekroz, ödem ve konjesyon tespit edildi. Böbrek dokusunda ise tübüler dejenerasyon ve hiperplazi, mononükleer hücre infiltrasyonu, bowman kapsülünde genişleme ve glomerular atrofi bildirilmiştir (İnkaya ve Barlas, 2022). Jeong, Xue, Park, Kannan ve Moon' un (2019) normal yunus balığı ve yüzgeçsiz yunus balıkları ile yaptıkları çalışmada metil paraben ve parahidroksibenzoik asit kullanılmış ve dokulardaki birikimine bakılmıştır. Tüm organlarda metil paraben ve parahidroksibenzoik asit varlığı olmasına karşın böbrek ve karaciğerde daha yüksek konsantrasyonda olduğu tespit edilmiştir. Yaptıkları araştırmada yunusların diğer organlarına göre en yüksek metilparaben konsantrasyonları böbrek (ortalama: 130 ng/g), karaciğer (120 ng/g) ve mide (80 ng/g)'de görüldüğü bildirilmiştir. Literatürdeki bir çalışmada çeşitli dozlarda butilparaben kullanarak zebra balığı ve insan embriyonik böbrek hücrelerinde akut ve kronik toksisiteye bakılmış. Zebra balığı larvalarında glomeruler hasara, glomeruler kistlere, glomeruler podositler görülmesine, neden olduğu ve bowman kapsülünde genişlemelere sebebiyet verdiği, yetişkin zebra balıklarında ise kronik nefrotoksisite ve ayrıca butilparaben'in lipit peroksidasyonuna sebebiyet vererek glomerullere ve böbrek tübüllerine zarar verdiğini tespit edilmiştir (Huang ve diğerleri, 2024). Literatürdeki bir çalışmada, etil paraben'in rohu balıkları üzerindeki histopatolojik incelemede rohu balıklarının böbreklerinde hasarlı parankim dokuları, melano makrofajların oluşumu, glomeruler genişleme, Bowman kapsülünün yokluğu ve tübüler hücrelerin çekirdeklerinde büyüme gözlemlenmiştir (Akmal, Ahmad, Abbasi, Jabeen ve Shahzad, 2024). Yaptığımız çalışmada metil parabenin gökkuşağı alabalıklarının böbrek dokularında histopatolojik değişikliklere sebep olduğu tespit edilmiştir. Literatürdeki araştırmaların çalışmamızdaki sonuçları desteklediği görülmektedir.

Barse ve diğerleri (2010) metilparaben'in kontrol gurubu, 0,84; 1,68; 4,2 mg/L dozları ile yaptıkları çalışmada sazan balıklarında vitellogenin indüksiyonu, metabolik enzimler, somatik indeksler ve biyobirikim sonuçlarını incelemişler. Metilparaben'in fosfataz (asit fosfataz ACP- alkalın fosfataz ALP) ve transaminaz (alanin aminotransferaz ALT – aspartat aminotransferaz AST) değerlerinde anlamlı değişiklikler tespit edilmiş. ACP değeri doz

miktarındaki artışa oranla ters olarak 1,68 mg/L konsantrasyona kadar düşüş gözlemlenmiştir. ALK doz miktarındaki artışa eş güdümlü olarak 1,68 mg/L konsantrasyona kadar yükseliş kaydedilmiştir. AST değerleri kontrol grubuna oranla tüm uygulama guruplarında düşüş göstermiştir. En düşük doz olan 0,84 mg/L doz uygulanan gurup ile en yüksek doz olan 4,2 mg/L uygulanan guruplar arasında yükselme yönlü bir değişim söz konusu olmuştur. ALT ise doza bağlı olarak 1,68 mg/L doza kadar artış gösterdi. 1 hafta boyunca 0,84 mg/L doz metilparaben'e maruziyetin ACP, ALP Vitellogenin ve testis ile karaciğer boyutlarındaki değişikliklerin gözlemlenmesi için yeterli olduğu 2 hafta 0,84 mg /L doz metilparaben'e maruziyetin ise ALT ve AST değerlerindeki değişikliklerin gözlenmesi için yeterli olduğu kanısına varılmıştır. Hiperoksik ve normoksik transfer şartlarında üre, ürik asit ve kreatinin değerlerinin kontrol grubuna karşın artması böbreklerde bir hasara sebep olma ihtimalini ortaya koyarken, LDH aktivitesindeki artış artan enerji gereksiniminin glikolizis sayesinde karşıladığını gereksinimi olan glukozu ise glukoneogenezis vasıtasıyla sağladığını göstermektedir (Duran 2023). Literatürdeki bir çalışmada gökkuşacağı alabalıklarının nakil işlemi öncesi (k), nakil işleminin hemen ardından (t0), nakil işleminden 12 saat sonra (t12), kan elektrolit değerlerinden Na, K, Cl değerleri bunun yanında azotlu atık ürünleri olan üre, ürik asit ve BUN kan serum değerleri kontrol edildi. Bu duruma göre, nakilden önce (k) ve nakilden 12 saat sonra (t12) serum Na ölçümlerinin birbirine yakın olduğu ancak nakilden hemen sonra (t0) yükseldiği gözlemlendi. Nakledilen balıklarda serum üre, ürik asit ve BUN değerlerinin nakledilmeyen gruba göre önemli seviyede yüksek olduğu tespit edildi. 3 gurubun da (k, t0, t12), serum K ve Cl ölçüm düzeylerinin birbirine yakın olduğu bununla birlikte önemli bir seviyede değişim olmadığı gözlemlendi (Keleştemur ve Özdemir, 2010). Gökkuşacağı alabalıklarının transferi sonrasında guruplar arasında üre ve ürik asit seviyelerinde istatistiki farklılıklar söz konusu olmuştur (Duran, 2023). Hiperoksiye maruz bırakılan morina balıklarında serum üre seviyesinin önemli ölçüde yükseldiğini bildirmişlerdir (Karlsso, Heier, Rosseland, Salbu ve Kiessling, 2011). Doğal ortamda yetişen balıklar ile kafes ve havuz da yetişen balıklar kıyaslanmış sonuç olarak doğal ortamda yetişen balıkların üre ve ürik asit değerleri daha yüksek çıkmıştır (Çelik ve Çakıcı, 2005). Kafes ve havuz ortamında yetişen balıkların kıyaslamasında ise üre ve ürik asit değerleri birbirine yakın oranda çıkmıştır (Ural, Parlak ve Alayunt, 2013).

Yaptığımız araştırma ile biyokimyasal açıdan metil paraben uygulaması sonucu kan serum üre ve ürik asit miktarlarında değişiklikler gözlemlenmiştir. Literatürdeki araştırmaların da araştırma sonuçlarımızı desteklediği görülmektedir.

Stres oluşumu ile artan ve pek çok hastalığın patogenezinden sorumlu olan ortaklanmamış bir elektron içeren serbest radikaller, membran poliansatüre (çoklu doymamış yağ asidi) yağ asitlerinin oksidatif yıkımına (lipid peroksidasyonu) neden olup karbonhidrat ve nükleik asitleri okside ederek oksidatif stres oluşumuna yol açarlar (Conta, 2004; Prunet, Cairns, Winberg ve Pottinger, 2008). Bu radikaller organizmanın normal homeostaz sürecinde meydana gelebildiği gibi çeşitli dış etkenlerle de oluşabilirler (Wang, Yuan, Jin, Tian ve Song, 2007; Bray, 2000). Membran poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu oluşan malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonun en önemli göstergesidir (Iwama, 2004; Moraes, 2004). Malondialdehit gibi sitotoksik aldehytler hücrede DNA ve proteinler gibi makro moleküllere zarar vererek hücrenin fonksiyonunu kaybetmesine neden olurlar (Ritola, Peters, Livingstone ve Seppa, 2002). Dokularda lipid peroksidasyon oluşumu ve buna bağlı olarak MDA artışı, hücrede membran bütünlüğünün yok olmasına, permabilitenin artmasına, hücrelere kalsiyum ve sodyum gibi elektrolit geçişlerinin hızlanması sonucu ATP kaybına, DNA hasarına ve hücre ölümleri ile sonuçlanan fizyolojik, metabolik ve işlevsel bozukluklara yol açabilmektedir (Tarín, Brines ve Cano, 1998). Nakil uygulamaları sırasında ve sonrasında balıklarda oluşabilecek stres faktörlerinin, hücrelerde metabolik aksaklıklara, oksidatif savunma mekanizması gücünün aşılmasına ve lipid peroksidasyona bağlı MDA artışının durdurulamaması sonucu immun sistem başta olmak üzere birçok doku ve organda fonksiyonel bozukluklara neden olarak toplu balık ölümlerine yol açabileceği dikkate alınmalıdır (Moraes, 2004). Hu ve diğerleri (2022) yaptıkları çalışmada, metil paraben maruziyetinin oksidatif stres ile antioksidan kapasite arasındaki dengeyi bozduklarını tespit etmişlerdir. Bağırsak, kan ve karaciğer sistemindeki lipid metabolizma dinamikleri, metilparabene maruz kaldıktan sonra, lipid nükleer reseptörlerinin transkripsiyonlarını ve anahtar metabolitlerin konsantrasyonlarını değiştirerek önemli ölçüde düzensizleşmiştir.

Yetişkin Nil tilapia'sı ile yapılan bir çalışmada 6 ve 12 gün boyunca metil, etil, propil, bütül ve benzil paraben ile metil ve propil paraben karışımına maruz kalan balıkların, karaciğerdeki toplam glutatyon (GSH-t) içeriği, parabenlere 6 gün maruz kaldıktan sonra azaldı. Ancak 12 gün sonunda karaciğerde GSH-t seviyeleri arttı; bu, ölümcül olmayan dozlarda parabenlere maruz kalmaya karşı antioksidan adaptasyonunu gösteriyor. Parabenlerin çoğuna maruz kaldıktan sonra solungaçlarda ve karaciğerde SOD, GSH-Px ve GR aktivitesi önemli ölçüde arttı. CAT aktivitesinde ise karaciğerde ve solungaçlarda bir değişiklik gözlenmedi. MDA seviyelerine ilişkin olarak, kontrole kıyasla solungaçlarda herhangi bir değişiklik gözlenmedi ve karaciğerde MDA içeriği, etil paraben,

bütül paraben ve paraben karışımına 12 gün maruz bırakıldıktan sonra azaldı; bu, analiz edilen dokularda lipit peroksidasyonunun olmadığını gösterir (Silva ve diğerleri, 2018). Li ve diğerlerinin (2023) butil paraben ve zebra balıkları ile yaptığı bir çalışmada butil parabene maruz kalan zebra balığı larvalarında, MDA seviyesinde artış olurken, CAT ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitelerinde önemli oranda azalma meydana gelmiştir. Hipoksik şartlar altında yapılan transfer süreçlerinde artan reaktif oksijen türlerine karşın kontrol grubuna göre GSH-Px aktivitesinde azalma kaydedildi. Ayrıca MDA değerlerindeki artış sebebiyle lipit peroksidasyonu meydana geldiği tespit edildi (Duran, 2023). Chaeun, Hyeri, Younglim ve Kyunghye (2024) tarafından yapılan çalışmada yetişkin zebra balığı ve embriyoları 21 gün boyunca propilparaben 64 µg/L ve 64,5 µg/L, benzisothiazolinone 229 µg/L ve bu iki koruyucunun karışımına maruz bırakıldı. İncelemede CAT, SOD VE GSH değerleri ve vücut canlı ağırlığı ve uzunluğu değerlendirildi. 64,5 µg/L propilparabene maruz kalan embriyoların vücut uzunluğunda önemli ölçüde azalma oldu. Karışıma maruz kalanlarda ise embriyo pıhtılaşması, kuluçka zamanı, malformasyon oranı ve kalp atış hızında önemli artışlar görülürken vücut uzunlukları ve canlı ağırlıkları önemli ölçüde azaldı. Propilparabene ve karışım dozlarına maruz kalan larvalarda ise ROS, SOD, CAT ve GPx önemli ölçüde artış gösterdi. Propilparabene maruz kalan erkek balıklarda vitellogenin transkripsiyonu önemli derecede artış gösterdi. GSİ (gonadosomatik indeks) önemli ölçüde azalırken, HSİ önemli ölçüde artış gösterdi. Buna rağmen dişi balıklarda GSİ ve HSİ de önemli ölçüde bir değişiklik gözlemlenmedi. *Artemia franciscana*'da metilparabenin öldürücü olmayan iki dozu ile 0,0085 ve 0,017 mg/L 48 saatlik akut toksisitesi test edildi. Bu çalışmada CAT, Glutasyon-S-transferaz (GST), sinirsel aktivite (kolinesteraz (ChE)) ve ksenebiyotik biyotransformasyonu (karboksilesteraz (CbE)) üzerine etkilerine bakıldı. 48 saat sonunda metilparabenin *Artemia franciscana* için zararlı olduğu CAT düzeyinde bir azalmaya neden olduğunu göstermiş, ancak GST, ChE ve CbE üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamamıştır (Comeche, Martín-Villamil, Picó ve Varó, 2017). Huang ve diğerlerinin (2024) çeşitli dozlarda butilparaben kullanarak zebra balığı ve insan embriyonik böbrek hücrelerinde akut ve kronik nefrotoksik etkilerini araştırmak amacı ile bir çalışma yapmış. Çalışmada insan embriyonik böbrek hücrelerinde maruziyetin artmasıyla hücre sayısının azaldığı ve oksidatif strese yol açtığı tespit edilmiştir. Farklı butilparaben dozlarına maruz kalan zebra balıklarında ise böbreklerde MDA ve CAT enzimlerinde önemli ölçüde artış, SOD içeriğinde ise önemli derecede azalma tespit edilmiştir. Zebra balığı larvalarına metilparaben uygulanan bir çalışmada biyokimyasal tahlil sonuçlarında GST ve nitrik oksit

(NO) düzeylerinde önemli azalma meydana gelirken, MDA düzeyinde ise önemli bir artışa sebep olduğu tespit edildi (Ateş ve diğerleri, 2018).

Araştırmamız ile metil paraben uygulanan gökkuşuğu alabalıklarının GSH-Px düzeyleri ve MDA düzeylerinde değişiklikler olduğu tespit edilmiştir. Literatürdeki araştırmaların da araştırma sonuçlarımızı desteklediği görülmektedir.



5. SONUÇ

Çalışmamızda da diğer araştırmacıların çalışmalarına paralel bir şekilde serum üre ve ürik asit düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla bir artış gözlenmiş olup, karaciğer dokusunda ise hepatositlerde dejenerasyon, sinuzoidal konjesyon, safra kanalında dejenerasyon ve proliferasyon gözlemlendi. Çalışmamızda kullanılan metil paraben piyasada birçok sektördeki tüketici ürünlerinde antimikrobiyal bir koruyucu olarak yaygın şekilde kullanılmakta olup, potansiyel endokrin bozucu özelliğinden dolayı yaygın bir endişe kaynağı olmaktadır. Özellikle paraben ve özelde de metil parabenler doğaya ve sucul ekosisteme karışabilme potansiyelleri nedeniyle sucul canlıların bünyesine alınmakta ve dokularında birikim sonucu besin zincirinin son basamağındaki bizlerin bunlarla tekrar karşılaşmasını sağlamaktadır. Bundan dolayı özellikle kişisel bakım ürünlerinde paraben içermeyen ürünlerin tercih edilmesinin insan ve doğa sağlığı açısından oldukça önemli olduğu düşüncesindeyiz. Çalışmamız sonucunda metil paraben'in uygulanan dozlarda Gökkuşuğu alabalıklarının (*O. mykiss*) hemotoksik, hepatotoksik, nefrotoksik ve histopatolojik reaksiyonlar sonucu parabenlere karşı duyarlı ve kirleticilere verilen tepkilerin belirlenmesinde yararlı biyomarkırlar olabileceği belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Akmal, H., Ahmad, S., Abbasi, M. H., Jabeen, F.&Shahzad, K. (2024). A study on assessing the toxic effects of ethyl paraben on rohu (Labeo rohita) using different biomarkers; hemato-biochemical assays, histology, oxidant and antioxidant activity and genotoxicity. *PloSone*, 19(5), e0302691.
- Anafarta, K. ve Bedük, Y. Temel Üroloji-Ürogenital Sistemin Fizyolojisi. 1. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri, (1998). 36-69.
- APHA, AWWA, WEF. (1998). Standard methods New York: American Public Health Association.
- APHA, AWWA, WPCF. (1981). Standard methods for the examination of water and wastewater. American Public Health Association, Washington, DC.
- Ateş, P. S., Ünal, İ., Üstündağ, Ü. V., Alturfan, A. A., Yiğitbaşı, T. & Emekli-Alturfan, E. (2018). Methylparaben induces malformations and alterations on apoptosis, oxidant-antioxidant status, ccd1 and myca expressions in zebrafish embryos. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 32(3), e22036. <https://doi.org/10.1002/jbt.22036>
- Atlı, E. (2021). The Effect of Methylparaben on Development and Fecundity of *Drosophila melanogaster*. *Commagene Journal of Biology*, 5(2), 177-181. <https://doi.org/10.31594/commagene.1019502>
- Aubert N., Ameller T., Legrand JJ. Systemic exposure to parabens: pharmacokinetics, tissue distribution, excretion balance and plasma metabolites of [14C]-methyl-, propyl- and butylparaben in rats after oral, topical or subcutaneous administration. *Food Chem Toxicol.* (2012) Mar;50(3-4):445-54. doi: 10.1016/j.fct.2011.12.045.
- Azeredo DBC., de Sousa Anselmo D., Soares P., Graceli JB., Magliano DC., Miranda-Alves L. Environmental Endocrinology: Parabens Hazardous Effects on Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. *Int J Mol Sci.* (2023). Oct 17;24(20):15246. <https://doi.org/10.3390/ijms242015246>.

KAYNAKÇA

- Balta, F. (2020). Fırtına Deresindeki Gökkuşuğu Alabalık Çiftliklerinde İzole Edilen *Aeromonas* spp. İzolatlarının Antimikrobiyel Hassasiyetin Belirlenmesi. *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*, 5(3), 397-407. <https://doi.org/10.35229/jaes.785447>
- Barse, A.V., Chakrabarti, T., Ghosh, T.K., Pal, A., Kumar, N., Raman, R.P. & Jadhao, S.B. (2010). Vitellogenin Induction and Histo-metabolic Changes Following Exposure of *Cyprinus carpio* to Methyl Paraben. *Asian-australasian Journal of Animal Sciences*, 23, 1557-1565.
- Bayram A. (2020). Lokal Anestezik Toksisitesi. *Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi*, 1, (özel sayı), 23-27.
- Bedoux, G., Roig, B., Thomas, O., Dupont, V. & Le Bot, B. (2012). Occurrence and toxicity of antimicrobial triclosan and by-products in the environment. *Environmental science and pollution research international*, 19(4), 1044–1065. <https://doi.org/10.1007/s11356-011-0632-z>
- Bernet, D., Schmidt, H., Meier, W., Brkhardt-Holm, P., Wahli, T. (1999). Histopathology in fish: Proposal for a protocol to assess aquatic pollution. *J. Fish. Dis.*, 22, 25-34. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2761.1999.00134.x>
- Bilal M., Mehmood S., Iqbal HMN. The Beast of Beauty: Environmental and Health Concerns of Toxic Components in Cosmetics. *Cosmetics*. 7(1): 13, (2020). <https://doi.org/10.3390/cosmetics7010013>
- Bolujoko, N. B., Unuabonah, E. I., Alfred, M. O., Ogunlaja, A., Ogunlaja, O. O., Omorogie, M. O. & Olukanni, O. D. (2021). Toxicity and removal of parabens from water: A critical review. *The Science of the total environment*, 792, 148092. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148092>
- Bray T.M. Dietary antioxidants and assessment of oxidative stress, *Nutrition*, 16, 7/8, 578-581, (2000).
- Castelain F., Castelain M. Parabens: a real hazard or a scare story? *European journal of dermatology: EJD* (2012). 22:723-7.

KAYNAKÇA

- Chaeun P., Hyeri J., Younglim K. and Ji, K. (2024). The combined effects of preservative chemicals in consumer products: an analysis using embryonic and adult zebrafish. *Chemosphere*, 357. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2024.141984>
- Crinnion WJ. Toxic effects of the easily avoidable phthalates and parabens. *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutics* (2010). 15:190-6.
- Comeche, A., Martín-Villamil, M., Picó, Y. & Varó, I. (2017). Effect of methylparaben in *Artemia franciscana*. *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology: CBP*, 199, 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2017.04.004>
- Conta F.S. Stress and the welfare of cultured fish. *Applied Animal, Behaviour Science*, 86, 205-223, 2004.
- Çağlar AB., Saral S. Kozmetolojide Toksikite Sorunu. *Turk J Dermatol*, (2014). 4: 248-51
- Duran, U. (2023) *Yetişkin gökkuşuğu alabalıklarının (oncorhynchus mykiss) transferinde farklı oksijen konsantrasyonlarının oksidatif stres ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi*. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Samsun.
- Dobbins, L. L., Usenko, S., Brain, R. A. ve Brooks, B. W. (2009). Probabilistic ecological hazard assessment of parabens using *Daphnia magna* and *Pimephales promelas*. *Environmental toxicology and chemistry*, 28(12), 2744–2753. <https://doi.org/10.1897/08-523.1>
- İnternet: ECHA (2016). Registered Substances Database. European Chemicals Agency, Helsinki, Finland. Accessed 1 April 2016 at URL: <http://echa.europa.eu>. Son Erişim Tarihi: 28.03.2024
- Faul F., Erdfelder E., Lang AG., Buchner A., G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* (2007). 39: 175-191.

KAYNAKÇA

- Fayyaz S., Kreiling R., Sauer UG. Application of grouping and read-across for the evaluation of parabens of different chain lengths with a particular focus on endocrine properties. *Arch Toxicol.* (2021) Mar;95(3):853-881. doi: 10.1007/s00204-020-02967-0. Epub 2021 Jan 18.
- Fransway AF., Fransway PJ., Belsito DV., Warshaw EM., Sasseville D., Fowler JF Jr., DeKoven JG., Pratt MD., Maibach HI., Taylor JS., Marks JG., Mathias CGT., DeLeo VA., Zirwas JM., Zug KA., Atwater AR., Silverberg J., Reeder MJ. Parabens. *Dermatitis.* (2019). Jan-Feb;30(1):3-31. doi: 10.1097/DER.0000000000000429.
- Gao, C.J., Kannan, K. (2020). Phthalates, bisphenols, parabens, and triclocarban in feminine hygiene products from the United States and their implications for human exposure. *Environ. Int.* 136. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105465>.
- Global Market Insights. *Cosmetic Preservatives Market -By Product (Natural/Organic Preservatives, Synthetic/ Chemical Preservatives), By Application (Hair Care, Skin Care, Toiletries, Fragrances and Perfumes, Baby Products) & Forecast, 2022-2028.* Report ID: GMI1279, 2022.
- Hardy, R. W. (2002). Rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. Nutrient requirements and feeding of finfish for aquaculture, 184-202.
- Hu, C., Sun, B., Tang, L., Liu, M., Huang, Z., Zhou, X. & Chen, L. (2022). Hepatotoxicity caused by methylparaben in adult zebrafish. *Aquatic Toxicology (Amsterdam, Netherlands)*, 250, 106255. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2022.106255>
- Huang, L., Xu, J., Jia, K., Wu, Y., Yuan, W., Liao, Z., Cheng, B., Luo, Q., Tian, G. & Lu, H. (2024). Butylparaben induced zebrafish (*Danio rerio*) kidney injury by down-regulating the PI3K-AKT pathway. *Journal of hazardous materials*, 470, 134129. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.134129>
- Iwama, K. G. Stress in fish, *Fish Biology Fisheries*, 8(1), 35-56, (2004).

KAYNAKÇA

- İnkaya EN., Barlas N. Investigation of combined effects of propyl paraben and methyl paraben on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in male rats. *Toxicol Ind Health*. (2022). 38(10):687-701. doi: 10.1177/07482337221117652
- Jeong, Y., Xue, J., Park, K. J., Kannan, K. ve Moon, H. B. (2019). Tissue-Specific Accumulation and Body Burden of Parabens and Their Metabolites in Small Cetaceans. *Environmental Science & Technology*, 53(1), 475–481. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b04670>
- Kang, K. S., Che, J. H., Ryu, D. Y., Kim, T. W., Li, G. X. & Lee, Y. S. (2002). Decreased sperm number and motile activity on the F1 offspring maternally exposed to butyl p-hydroxybenzoic acid (butyl paraben). *The Journal of Veterinary Medical Science*, 64(3), 227–235. <https://doi.org/10.1292/jvms.64.227>
- Karataş, M., Sayılı, M., Koç, B. (2008). Sivas ili gökkuşuğu alabalığı işletmelerinin yapısal ve ekonomik analizi. *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi (BİBAD)*, 1(2): 55-61.
- Keleştemur, G. T. ve Özdemir, Y. (2010). Nakil işleminin gökkuşuğu alabalıkları (*Oncorhynchus mykiss*, w. 1792)'nin bazı kan parametre değerleri üzerine etkileri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fen Bilimleri Dergisi*, 5(2), 187–193.
- Karlsson, A., Heier, L. S., Rosseland, B. O., Salbu, B. ve Kiessling, A. (2011). Changes in arterial PO₂, physiological blood parameters and intracellular antioxidants in free-swimming Atlantic cod (*Gadus morhua*) exposed to varying levels of hyperoxia. *Fish Physiology and Biochemistry*, 37(1), 249–258. <https://doi.org/10.1007/s10695-010-9438-z>
- Kidd, H., James, D.R. (1991). *The Agrochemicals Handbook*, third edition. Royal Society of Chemistry Information Services, Cambridge, UK, pp. 7–8.
- Kranz H., Gercken J. Effects of Sublethal Concentration of Potassium Dichromate on the Occurrence of Splenic Melanomacrophage Centres in Juvenile Plaice, *Pleuronectes platessa* L. *Journal of Fish Biology*, (1987). 31, s 75–80.

KAYNAKÇA

- Larsson, K., LjungBjörklund, K., Palm, B., Wennberg, M., Kaj, L., Lindh, C. H., Jönsson, B. A. ve Berglund, M. (2014). Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environment international*, 73, 323–333. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.08.014>
- Lee, J., Park, N., Kho, Y., Lee, K. ve Ji, K. (2017). Phototoxicity and chronic toxicity of methyl paraben and 1, 2-hexanediol in *Daphnia magna*. *Ecotoxicology*, 26(1), 81-89.
- Luna, L.G. (1968). Manual of histologic staining methods of armed forces institute of pathology. Blakiston Division, Graw. Hill Book Comp. 3rd edition, London.
- Li, Z., Jia, K., Chen, X., Guo, J., Zheng, Z., Chen, W., Peng, Y., Yang, Y., Lu, H. ve Yang, J. (2023). Exposure to Butylparaben Induces Craniofacial Bone Developmental Toxicity in Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos. *Ecotoxicology and environmental safety*, 265, 115523. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115523>
- Lin, H., Jia, Y., Han, F., Xia, C., Zhao, Q., Zhang, J. ve Li, E. (2022). Toxic effects of waterborne benzylparaben on the growth, antioxidant capacity and lipid metabolism of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Aquatic toxicology (Amsterdam, Netherlands)*, 248, 106197. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2022.106197>
- Lincho, J., Martins, R.C., Gomes, J. (2021). Paraben compounds—part i: an overview of their characteristics, detection, and impacts. *Appl. Sci.* 11, 1–38. <https://doi.org/10.3390/app11052307>.
- Ma, Y., Li, Y., Song, X., Yang, T., Wang, H., Liang, Y., Huang, L. ve Zeng, H. (2023). Endocrine Disruption of Propylparaben in the Male Mosquitofish (*Gambusia affinis*): Tissue Injuries and Abnormal Gene Expressions of Hypothalamic-Pituitary-Gonadal-Liver Axis. *International journal of environmental research and public health*, 20(4), 3557. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043557>
- Madsen T., Boyd HB., Nylén D., Pedersen AR., Petersen GI. ve Simonsen F. (2001). Environmental and Health Assessment of Substances in Household Detergents and Cosmetic Detergent Products. Danish Environmental Protection Agency, Copenhagen, Denmark. Accessed 12 February 2022 at <http://www2.mst.dk>.

KAYNAKÇA

Martins MF., Costa PG., Bianchini A. Bioaccumulation and potential impacts of persistent organic pollutants and contaminants of emerging concern in guitar fishes and angel sharks from South eastern Brazil. *Science of The Total Environment*, Volume 893, 164873, (2023). <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.164873>.

Moraes G. Metabolic responses in adaptation to stress in fish, *International Congress on the Biology of Fish*, Brazil, 47, (2004).

Mumford, S., Heidel, J., Smith, C., Morrison, J., MacConnell, B., Blazer, V. (2007). *Fish histology and histopathology*. U.S. Fish & Wildlife Service, National Conservation Training Center, 4 th., 357p.

İnternet: National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 7180, Benzyl 4-hydroxybenzoate. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzyl-4-hydroxybenzoate>. Son Erişim Tarihi: 28.03.2024

İnternet: National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 7184, Butylparaben. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Butylparaben>. Son Erişim Tarihi: 28.03.2024

İnternet: National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 8434, Ethylparaben. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethylparaben>. Son Erişim Tarihi: 28.03.2024

İnternet: National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 7456, Methylparaben. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methylparaben>. Son Erişim Tarihi: 28.03.2024

İnternet: National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 7175, Propylparaben. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Propylparaben>. Son Erişim Tarihi: 28.03.2024

KAYNAKÇA

- Nowak, K., Ratajczak-Wrona, W., Górska, M. ve Jabłońska, E. (2018). Parabens and their effects on the endocrine system. *Molecular and cellular endocrinology*, 474, 238–251. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.03.014>
- Nur, G. ve Deveci, H. A. (2018). Histopathological and biochemical responses to the oxidative stress induced by glyphosate-based herbicides in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Journal of Cellular Neuroscience and Oxidative Stress*, 10(1), 656-665. <https://doi.org/10.37212/jcnos.418666>
- Omlin, T. ve Weber, J.-M. (2010). “Hypoxia stimulates lactate disposal in rainbow trout”, *Journal of Experimental Biology*, 213(22), 3802–3809.
- Özkan, B., Ustaoglu, B., Can, T. H., Baloglu, M. C., CelikAltunoglu Y. (2019). Genome-Wide Determination, Characterization and Bioinformatic Analysis of ColdShock Protein (CSP) Genes In Atlantic Salmon (*Salmo salar*), Carp (*Cyprinus carpio*) and Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Kastamonu University Journal of Engineering and Sciences*, 5(1), 16-35.
- Pereira AR., Simões M., Gomes IB. Parabens as environmental contaminants of aquatic systems affecting water quality and microbial dynamics. *Sci Total Environ.* (2023). Dec 20;905:167332. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167332>.
- Presnell, J., Schreiber, M.P. (1997). *Animal Tissue Techniques*, 5. ed. The Johns Hopkins University Press Ltd., London, pp.269-271.
- Prunet, P., Cairns, M. T., Winberg, S., ve Pottinger, T. G. (2008). Functional Genomics of Stress Responses in Fish. *Reviews in Fisheries Science*, 16(sup1), 157-166. doi:10.1080/10641260802341838
- Pulsford AL., Ryan KP., Nott JA., Metals and Melano-macrophages in Flounder *Platichthys flesus* Spleen and Kidney, *Journal of the Marine Biological Association*, U.K. (1992). 72, s 483-498.

KAYNAKÇA

- Ritola O., Peters L.D., Livingstone D.R., Seppa P.L. (2002). Effects of in vitro exposure to ozone and hyperoxia on superoxide dismutase, catalase, glutathione and lipid peroxidation in red blood cell and plasma, *Aquaculture Research*, 33, 165-175.
- Ross L., Ross B. Anaesthetic and sedative techniques for aquatic animals. John Wiley & Sons, Oxford, (2008).
- Roosta, Z., Hoseinifar, S. H. (2016). "The effects of crowding stress on some epidermal mucus immune parameters, growth performance and survival rate of tiger barb (*Puntius tetrazona*)", *Aquaculture Research*, 47(5), 1682–1686.
- Salem, A. M., Said, M. M., Badawi, M. M. ve Rabo, M. M. A. (2013). Sub chronic toxicity of propyl paraben in adult male rats. *Egypt. J. Biochem. Mol. Biol*, 31, 1-20.
- Sarıyüpeoğlu, M., Özcan, M. ve Barata, S. (2017). Gökkuşluğu Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*)'nda Deri Enzimyalarıyla Operasyon Uygulanması ve Balığın Canlılığının Kontrolü Üzerine Bir Araştırma. *Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 29(1), 9-13.
- Silva, D. C., Serrano, L., Oliveira, T. M. A., Mansano, A. S., Almeida, E. A. ve Vieira, E. M. (2018). Effects of parabens on antioxidant system and oxidative damages in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Ecotoxicology and environmental safety*, 162, 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.06.076>
- Sivrioğlu, K. Bladder anatomy and physiology of micturition. *Turk J Phys Med Rehab*(2005). A16-A18.
- Soni, M.G., Burdock, G.A., Taylor, S.L., Greenberg, N.A. (2001). Safety assessment of propylparaben: a review of the published literature. *Food Chem. Toxicol.* 39, 513–532. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(00\)00162-9](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(00)00162-9)
- Srivastava, A.K., Mishra, D., Shrivastava, S., Srivastav, S.K. ve Srivastav, A.K. (2010). Acute toxicity and behavioural responses of *Heteropneustes fossilis* to an organophosphate insecticide, dimethoate, *International Journal of Pharma and BioSciences*, 1, 4, 359-363.

KAYNAKÇA

- Tarín, J. J., Brines, J. ve Cano, A. (1998). Antioxidants may protect against infertility. *Human reproduction* (Oxford, England), 13(6), 1415–1416. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.6.1415>.
- Tekeli MY. Sipermetrin maruz kalan sıçanlarda baikalinin lipid peroksidasyon ve oksidatif hasar üzerine etkileri. *Erciyes UnivVet Fak Derg*(2023). 20(1):38-46
- Timur, G.(2013). Balık histolojisi ve embriyolojisi. İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yayın No:15. İstanbul, 275s.
- Tran, T.M., Tran-Lam, T.T., Mai, H.H.T., Bach, L.H.T., Nguyen, H.M.N., Trinh, H.T., Dang, L.T., Minh, T.B., Quan, T.C., Hoang, A.Q. (2021). Parabens in personal care products and in door dust from Hanoi, Vietnam: temporal trends, emissionsources, andnon-dietary exposure through dustingestion. *Sci. Total Environ.* 761 <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143274>
- Türkoğlu Ş, Pirinç B. Investigation of The Effects of Ethyl Paraben and Methyl Paraben on The Longevity and Fecundity of *Caenorhabditis elegans*. *Cumhuriyet University Faculty of Science Science Journal (CSJ)*. 2016;37(4):371-390.
- Ural, M. Ş., Parlak, A. E. ve Alayunt, N. Ö. (2013). “Farklı ortamlarda yetişen gökkuşağı alabalığı'nın (*Oncorhynchus mykiss walbaum*, 1792) bazı kan parametrelerinin karşılaştırılması”, *Fırat Üniv. Fen Bilimleri Dergisi*, 25(1), 19–26.
- US EPA (2008). Estimations Programs Interface (EPI) Suite for Microsoft Windows®, v 4.10. United StatesEnvironmentalProtectionAgency, Washington DC, USA. Availableat URL:<http://www.epa.gov>. Son Erişim Tarihi: 02.04.2024
- Vale, F., Sousa, C. A., Sousa, H., Santos, L. veSimões, M. (2022). Impact of parabens on micro algae bioremediation of wastewaters: a mechanisticstudy. *ChemicalEngineeringJournal*, 136374.
- Wang, J., Yuan, X., Jin, Z., Tian, Y., Song, H. (2007). Free radical and reactive oxygen species scavenging activities of peanut skins extract. *Foodchemistry*, 104(1), 242-250.

KAYNAKÇA

- Wei, F., Mortimer, M., Cheng, H., Sang, N. ve Guo, L. H. (2021). Parabens as chemicals of emerging concern in the environment and humans: A review. *Science of the Total Environment*, 778, 146150.
- WoRMS. (2022). World Register of Marine Species., URL:<https://www.marinespecies.org/aphia.php?p=taxdetails&id=127185>. Son Erişim Tarihi: 14.03.2024
- Xue, X., Xue, J., Liu, W., Adams, D. H. ve Kannan, K. (2017). Trophic magnification of parabens and their metabolites in a subtropical marine food web. *Environmental science & technology*, 51(2), 780-789.
- Yamamoto, H., Tamura, I., Hirata, Y., Kato, J., Kagota, K., Katsuki, S., Yamamoto, A., Kagami, Y., Tatarazako, N. (2011). Aquatic toxicity and ecological risk assessment of seven parabens: Individual and additive approach. *The Science of the total environment*, 410-411, 102–111. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.09.040>
- Yamamoto, H., Watanabe, M., Katsuki, S., Nakamura, Y., Moriguchi, S., Nakamura, Y., ve Sekizawa, J. (2007). Preliminary ecological risk assessment of butylparaben and benzylparaben -2. Fate and partitioning in aquatic environments. *Environmental sciences: an international journal of environmental physiology and toxicology*, 14 Suppl, 97–105.
- Yin, Y., Xie, Z., Sun, X., Wu, X., Zhang, J., Shi, H., Ding, L. ve Hong, M. (2023). Effect of Butyl Paraben on Oxidative Stress in the Liver of *Mauremys sinensis*. *Toxics*, 11(11), 915. <https://doi.org/10.3390/toxics11110915>
- Yoshioka, T., Kawada, K., Shimada, T., ve Mori, M. (1979). Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *American journal of Obstetrics and gynecology*, 135(3), 372–376. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(79\)90708-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(79)90708-7)



TEKNOVERSİTE



teknoversite

İSTE

