

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SİPERMETRİN İLE AKUT TOKSİSİTE OLUŞTURULAN
GÖKKUŞAĞI ALABALIKLARI (*ONCORHYNCHUS MYKISS*)’NDA
KRİSİNİN KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Özge CERİT**

**Danışman
Prof.Dr. Feride KOÇ**

Yüksek Lisans Tezi

**Aralık 2017
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SİPERMETRİN İLE AKUT TOKSİSİTE OLUŞTURULAN
GÖKKUŞAĞI ALABALIKLARI (*ONCORHYNCHUS MYKISS*)’NDA
KRİSİNİN KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Özge CERİT**

**Danışman
Prof.Dr. Feride KOÇ**

Yüksek Lisans Tezi

**Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından TYL-2017-7303
numaralı proje ile desteklenmiştir.**

**Aralık 2017
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Özge CERİT

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI

Sipermetrin ile akut toksisite oluşturulan gökkuşığı alabalıkları (*Oncorhynchus mykiss*)’nda krisinin koruyucu etkilerinin araştırılması adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan
Özge CERİT

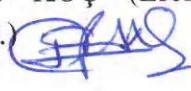
Danışman
Prof.Dr. Feride KOÇ

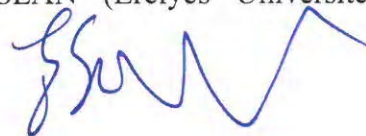
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Gökhan ERASLAN

Prof. Dr. Feride KOÇ danışmanlığında Özge CERİT tarafından hazırlanan “Sipermetrin ile akut toksisite oluşturulan gökkuşağı alabalıkları (*Oncorhynchus mykiss*)’nda krisinin koruyucu etkileri” adlı bu çalışma jüri tarafından Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

22.12.2017

JÜRİ:

Danışman: Prof. Dr. Feride KOÇ (Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji AD.) 

Üye: Prof. Dr. Gökhan ERASLAN (Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji AD.) 

Üye: Prof. Dr. Kamil ÜNEY (Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji AD.) 

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Aykut ÖZDARENDELİ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince her türlü bilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Feride KOÇ'a, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, deneysel çalışmamı yürüttüğüm birim olan Su Ürünleri ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Erdal YILMAZ ve Yrd. Doç. Dr. Emrah ŞİMŞEK'e ve çalışmamın her aşamasında destek olan Arş. Gör. M. Yasin TEKELİ'ye, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP)'ne teşekkür ederim.

Özge CERİT

Kayseri, Aralık 2017

**SİPERMETRİN İLE AKUT TOKSİSİTE OLUŞTURULAN GÖKKUŞAĞI
ALABALIKLARI (*ONCORHYNCHUS MYKISS*)’NDA KRİSİNİN KORUYUCU
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Özge CERİT

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Toksikoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Aralık 2017

Danışman: Prof. Dr. Feride KOÇ

ÖZET

Sipermetrin (SP), paraziter mücadelede çok yaygın bir kullanım alanı olan, sentetik piretroit yapısında bir insektisittir. Diğer yandan, balıklara ve akuatik omurgasızlara çok toksiktir. Krisin (KR), birçok bitkiden doğal olarak elde edilen, aynı zamanda propolis ve bazı mantar türlerinde de olan bir flavonoiddir. KR antikarsinojenik, antioksidan, antiinflamatuvar ve antiviral özelliklere sahiptir. Bu çalışmanın amacı, SP ile deneysel olarak akut toksikasyon oluşturulan balıklarda, KR’nin olası yararlı etkilerini belirlemektir. Çalışmada, balıklar her grupta 10 hayvan olacak şekilde 6 gruba ayrılarak, 60 balık kullanılmış ve yem ile KR ve sudan da SP 10 gün boyunca alacak şekilde dizayn edilmiştir. Grup 1: Kontrol; Grup 2: 0.4 µg/l SP; Grup 3: 0.4 µg/l SP+1.25 g/kg yem krisin (KR1); Grup 4: 0.4 µg/l SP+KR 2.5 g/kg yem (KR2); Grup 5: KR 1.25 g/kg yem; Grup 6: KR 2.5 g/kg almıştır. Uygulamadan sonra kan ve doku örnekleri toplanmıştır. Serumda sitokinler (IL-1β, IL-6, IL-10 and TNF-α), ALT, AST ve dokularda (karaciğer ve böbrek) MDA, SOD, GSH-Px ve CAT aktiviteleri belirlenmiştir. Mevcut çalışmada, kontrol grubu ile SP alan toksikasyon grubu mukayese edildiğinde, SP grubunda serum AST, ALT, IL-1β, TNF-α, IL-6 düzeylerinde önemli bir yükseliş, IL-10 düzeyinde ise düşüş belirlenmiştir. Doku örneklerinde ise MDA düzeyinde artış; SOD, GSH-Px ve CAT düzeylerinde azalmalar izlenmiştir. Diğer yandan, SP grupları ile KR+SP grupları karşılaştırıldığında ise, KR+SP gruplarında IL-1β, IL-6 ve TNF-α, ALT, AST ve MDA seviyelerinde azalmalar; GSH-Px, SOD ve CAT seviyelerinde doza bağlı olarak artışlar gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, balıklarda SP ile oluşturulan akut toksikasyonda, KR antiinflamatuvar ve antioksidatif etkiler yoluyla oksidasyonu etkileyerek doku hasarını önlediği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, balık, krisin, sipermetrin, sitokin.

THE EFFECTS OF CHRYSINE ON CYPERMETHRIN-INDUCED ACUTE TOXICATION IN RAINBOW TROUT (*ONCORHYNCHUS MYKISS*)

Erciyes University, Institute of Health Sciences

Veterinary Pharmacology-Toxicology

Master of Science, December 2017

Supervisor: Prof. Dr. Feride KOÇ

ABSTRACT

Cypermethrine (CP) is an insecticide with a structure of synthetic pyrethroid and it has a wide usage in combat parasites. On the other hand, it is extremely toxic to fishes and aquatic invertebrates. Chrysin (CR) is a flavonoid which can be obtained naturally from many plants and is also present in propolis and some mushroom types. The CR has got anticarcinogenic, antioxidant, antiinflammatory and antiviral properties. The aim of this study is to determine the possible positive effects of CR in fishes that created acute toxicity by CP. In the study, the trouts are divided to 6 groups with 10 fishes on each and designed to be fed CR on their food and CP on their water for 10 days. Group 1: Control; Group 2: 0.4 µg/l CP; Group 3: 0.4 µg/l CP+ CR 1.25 g/kg diet (CR1); Group 4: 0.4 µg/l CP+ CR 2.5 g/kg diet (CR2); Group 5: CR 1.25 g/kg diet and Group 6 has been fed CR 2.5 g/kg. Blood and tissue samples have been collected after the study. The serum ALT, AST, cytokines (IL-1β, IL-6, IL-10 and TNF-α) and MDA, SOD, GSH-Px and CAT levels were determined in tissues (liver and kidney). In the present study, when CP group was compared to control group, an important increase was observed in levels/activities of AST, ALT, IL-1β, TNF- α and IL-6, otherwise, there was a decrease in level of IL-10 in CP group. Additionally, an increase of MDA levels and a decrease of SOD, GSH-Px and CAT levels were observed in tissues of CP group. On the other hand, when the CP group was compared to the CR groups, there were a decrease in IL-1β, IL-6 and TNF-α, ALT, AST and MDA levels and there were an increase depend on dosage in GSH-Px, SOD and CAT levels of CR groups. In conclusion, CR can prevent tissue damage, affecting the oxidation via antiinflammatory and antioxidative effects in acute toxicity by CP-induced in fishes.

Keywords: Antioxidant, fish, chrysin, cypermethrin, cytokine.

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	iii
ONAY:	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PESTİSİTLER.....	3
2.2. SİPERMETRİN	4
2.3. SİPERMETRİN TOKSİSİTESİ	5
2.4. FLAVONOİDLER	6
2.5. KRİSİN	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM	9
3.1. CİHAZ, MALZEME VE KİMYASALLAR	9
3.1.1.Cihaz ve Malzemeler	9
3.1.2. Kimyasallar	10
3.2. YÖNTEM.....	10
3.2.1. Hayvan Deneyleri.....	10
3.2.2. Karaciğer ve Böbrek Dokularının Lipid Peroksidasyon Analizleri	11
3.2.2.1. Doku protein analizi	11

3.2.2.2. Spektrofotometrik Olarak Protein Tayin Yönteminin Uygulanışı	11
3.2.2.3. MDA (TBARS) Analizi.....	11
3.2.2.4. SOD Analizi.....	12
3.2.2.5. GSH-Px Analizi	13
3.2.2.6. CAT Analizi.....	14
3.2.3. Serum Sitokin Düzeylerinin Belirlenmesi	14
3.2.3.1. IL-1 β Analizi.....	14
3.2.3.2. IL-6 Analizi.....	15
3.2.3.3. IL-10 Analizi.....	16
3.2.3.4. TNF- α Analizi.....	16
3.2.4. Serum ALT ve AST Düzeylerinin Belirlenmesi.....	16
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	16
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	29
6. KAYNAKLAR.....	35
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER

SP: Sipermetrin

KR: Krisin

IL-6: İnterleukin-6

IL-1 β : İnterleukin-1 β

IL-10: İnterleukin-10

TNF- α : Tumor necrosis factor- α

GSH-Px: Glutasyon peroksidaz

SOD: Superoksit dismutaz

CAT: Katalaz

MDA: Malondialdehit

ALT: Alanin transferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

HRP: Konjuge streptavidin

GPT: Glutamik piruvik transaminaz

GOT: Glutamik oksaloasetik transaminaz

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:	Sipermetrinin kimyasal formülü .	5
Şekil 2:	Krisinin kimyasal formülü	8
Şekil 3:	SP ve KR uygulanan balıklardaki serum ALT düzeyleri.	18
Şekil 4:	SP ve KR uygulanan balıklardaki serum AST düzeyleri.	19
Şekil 5:	SP ve KR uygulanan balıklardaki serum IL-1 β düzeyleri.	20
Şekil 6:	SP ve KR verilen balıklardaki serum IL-6 düzeyleri.	21
Şekil 7:	SP ve KR verilen balıklardaki serum IL-10 düzeyleri.	21
Şekil 8:	SP ve KR uygulanan balıklardaki serum TNF- α düzeyleri.	22
Şekil 9:	SP ve KR alan balık gruplarının karaciğer dokularındaki MDA düzeyleri.	23
Şekil 10:	SP ve KR alan balık gruplarının karaciğer dokularındaki SOD düzeyleri.	24
Şekil 11:	SP ve KR alan balık gruplarının karaciğer dokularındaki GSH-Px düzeyleri.	24
Şekil 12:	SP ve KR alan balık gruplarının karaciğer dokularındaki CAT düzeyleri.	25
Şekil 13:	SP ve KR alan balık gruplarının böbrek dokularındaki MDA düzeyleri.	26
Şekil 14:	SP ve KR alan balık gruplarının böbrek dokularındaki SOD düzeyleri.	27
Şekil 15:	SP ve KR alan balık gruplarının böbrek dokularındaki GSH-Px düzeyleri.	27
Şekil 16:	SP ve KR alan balık gruplarının böbrek dokularındaki CAT düzeyleri.	28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pestisitlerin, tarımsal üretimde, hayvanlarda paraziter mücadelede kullanımı her geçen gün yaygın hale gelmektedir. Bu maddelerin kullanım alanları sınırlı olsa dahi, yağmur, rüzgar ve seller yardımıyla daha büyük su kütlelerine taşınarak burada suyun fiziko-kimyasal özelliklerini değiştirirler (1). Pestisitler, su topluluklarına ulaştıklarında içerisindeki balık ve diğer canlılara ya da su ürünlerine zarar vererek besin zincirine de girmiş olurlar ve pestisitlerin önemli bir kısmını oluşturan piretroitler ya da sentetik türevleri gıdalarda kalıntı problemlerine sebep olurlar. Sularda pestisitlerin ağır kontaminasyonları oksijen azalmasına, dolayısıyla da zehirlenmelere öncülük eder ve en sonunda da balıkların kitlesel ölümlerine yol açarlar (2-5). Bu sebeptir ki, sentetik piretroitlerin yaygın kullanılmasıyla birlikte çevre ve su kaynakları kirletilmekte bu durum direkt olarak akuatik hayatı, indirekt olarak da insan ve hayvan sağlığını etkilemektedir (6, 7). Sentetik piretroitler arasında yaygın olarak kullanılanlardan biri ise sarımsı kahverengi renkte ve sıvı halde bulunan sipermetrin olup, balıklara ve akuatik omurgasızlara da yüksek derecede toksiktir (8). LC50 (96 saat) değeri gökkuşağı alabalığında 0,82 ppb'dir. Balıklarda sipermetrinin metabolizması ve atılması, memeli ve kuşlarla mukayese edildiğinde çok daha yavaş olmaktadır. Çeşitli piretroitlerin vücuttan atılmaları kuşlarda ve memelilerde 6-12 saat arasında iken, alabalıklarda bu süre 48 saattir. Bu durum bu bileşiğin diğer organizmalara nazaran balıklara daha fazla toksik olduğunu açıklamaktadır. Sipermetrinin gökkuşağı alabalığında biyokonsantrasyon faktörü, balığın içinde bulunduğu suyun konsantrasyonundan 1200 kat fazla olması akuatik organizmalarda birikme potansiyeli olduğunu göstermektedir (9, 10). Sipermetrin, zirai mücadele dışında veteriner hekimlikte de sığır, koyun, kümes hayvanları ile Atlantik som balığı yetiştiriciliğinde ektoparaziter mücadelede de kullanılmaktadır (11-14). Sipermetrin gibi toksik kimyasal

kirleticilere maruz kalındığında organizmada serbest radikal üretimi artmaktadır. Ancak normal fizyolojik koşullarda hem balıklarda hem de diğer omurgalılarda oluşan serbest radikaller antioksidan enzimler tarafından hızlı bir şekilde elimine edilmektedir (15).

Günümüzde üzerine birçok araştırma yapılan maddelerden biri olan KR, yüksek oranda flavonoid içermektedir (16, 17). KR yaygın olarak tüketilen besinlerden, kekik, maydanoz, kereviz, biber, bal, mantar ve propoliste de yüksek oranda bulunmaktadır (18). KR ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda, bu maddenin antikarsinojenik (19, 20), antioksidan (21, 22), antiinflamatuvar (23) ve antiviral (24) özellikleri olduğu belirtilmektedir. KR'nin serbest radikal düzeyini azaltarak ve kanserojen maddeleri etkisiz hale getirerek toksik etki ve kanser oluşumunu engellemeye katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (20).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde, KR'nin SP ile toksikasyon oluşturulan gökkuşağı alabalığında koruyucu etkilerine yönelik bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışmada SP ile akut toksisite oluşturulan balıklarda KR'nin koruyucu etkileri belirlenmiştir. Çalışma, KR'nin hayvan türü olarak gökkuşağı alabalığında ilk defa uygulanması ve sitokin seviyelerinin de değerlendirilmesi açısından önceki araştırmalardan farklılık arz etmektedir. Bu maddenin daha önceki araştırmalarda başka hayvan türlerinde (rat, fare vb.) antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinin olduğu belirtildiğinden, subletal dozda sipermetrinle akut toksikasyon oluşturulan gökkuşağı alabalıklarında koruyucu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PESTİSİTLER

Pestisitler, pest (zararlı) ve cide (öldürücü) kelimelerinden oluşan, tarımsal mücadelede daha fazla ve kaliteli ürün elde etmek, tarım ürünlerini patojen ve zararlı organizmalardan korumak amacıyla kullanılan madde veya bileşiklerdir (25-27). Bilinçli ve kontrollü kullanıldığında ürünleri toksin salgılayan organizmalardan koruyabildiği gibi ekonomik olması da insanlar tarafından pestisit kullanımını artırmıştır (27). Özellikle zirai mücadele alanında hastalıkların kontrol altında tutulması amacıyla kimyasal maddelerin gerektiği zamanda doğru miktarda kullanılmaması sonucu çevre ve insan sağlığını olumsuz yönde etkileyecek sonuçlara yol açmaktadır (28). Bu olumsuzlukların başında kalıntı sorunu gelmektedir (29). Çözünürlük değerleri farklı olan pestisitlerin, sudaki çözünürlüklerine pH, sıcaklık, sudaki tuz ve organik madde derişimi gibi parametreler de etkilidir (30). Su ekosistemi için pestisitler tehlikeli olup, uygulanma sonrasında organizmalar uzun süre pestisitlere maruz kalacaklarından balık ve diğer sucul organizmalarda kalıntı ve birikme riski bulunmaktadır (31). Pestisitlerin suda yaşayan canlılara ve balıklara etkileri direkt olarak ölüme yol açma olabileceği gibi üremeye etki, doku hasarı ve yavru balıklar üzerinde de olumsuz etkileri vardır. Pestisitler, su ortamına ulaştıktan sonra taşınma özelliği ile sudaki canlılara zarar vermekte, yağmur ve sulama suları, yüzey akışları ile uzak alanlara da ulaşabilmektedir.

Pestisitler etki şekillerine göre, mide ve temas zehirleri, fumigantlar, sistemik zehirler ve kaçırtıcı kovucular olarak sınıflandırılırlar. Mide zehirleri; hayvanların ağızdan aldıktan sonra mideden emilerek tüm vücuda yayılmaları ile oluşturulur. Temas zehirleri; uygulandıkları yerden hayvanın derisiyle vücuda girerek sinirsel düzeyde etkisini gösterirler. Fumigantlar, çok ince toz halinde püskürtülerek hayvanların solunum sistemi vasıtasıyla vücutlarında etkisini gösterirler. Diğer yandan sistemik zehirler hayvanların herhangi bir yolla vücutuna girerek etkisini gösterirken, kaçırtıcı kovucular ise uygulandıkları bölgeden zararlıların uzaklaştırılmasına yol açarlar.

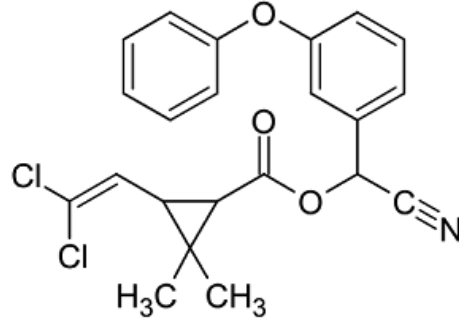
Pestisitler, hedef canlıların yanı sıra etrafındaki insan vb. diğer canlılar içinde zehirlidir ve akut zehirlilik yönünden 4 gruba ayrılarak (sınıf Ia, sınıf Ib, sınıf II, sınıf III) sınıflandırılırlar. Sınıf Ia çok zehirli, sınıf Ib zehirli, sınıf II orta derecede zehirli ve sınıf III ise az zehirlidir. Etki şekillerine göre Tip I ve Tip II bileşikler olarak ikiye ayrılırlar. Tip I bileşiklerin etki şekli DDT'ye benzerdir ve duysal sinirde ard arda uyarıya yol açarlar ve huzursuzluk, denge bozuklukları ve felce yol açabilirler. Tip II bileşikler ise piretrinler ve piretroitler (sipermetrin gibi), geçici olarak felç yapıcı özelliği olan, çarpınmalara ve denge bozukluklarına sebep olan pestisitlerdir. Tüm pestisitler, insanlar ve hayvanlar için; akut, subakut ve kronik nitelikli zehirlenmeler ile mutajenik, karsinojenikve teratojenik etki tehlikesi taşırlar ve bunun sonucunda da çevre ve besin kirlenmesine sebep olurlar (32).

Piretroitler ve sentetik türevleri tarımsal mücadelede yaygın şekilde kullanılan bir pestisit grubudur ve grubun en bilinen üyesi, 2. sınıf zehirli bir pestisit olan, toprak ve sularda birikme eğilimi gösteren sipermetrindir (8). Bu maddenin metabolizasyonu özellikle balıklarda, diğer canlı türleri (memeli ve kuş gibi)'ne göre çok daha yavaş olduğundan daha toksiktir. Son yıllarda tarım ve hayvancılıkta bilinçsiz bir şekilde kullanılmakta olan sipermetrin, üretilen gıdalarda da kalıntıya yol açmakta ve insan sağlığını ciddi bir şekilde tehdit etmektedir (29).

2.2. SİPERMETRİN

Sentetik bir piretroit olan sipermetrin (Şekil 1); berrak, açık sarıdan koyu sarıya değişen renkte, toksik bir maddedir. Yaygın bir kullanım alanına sahip olan sipermetrin, tarımsal mücadelede, hayvan barınaklarında bit ve pire kontrolünde, halk sağlığında ve hayvanlarda ektoparazit kontrolünde kullanılır (33). Sipermetrin, ektoparazitlerle mücadelede lokal olarak uygulanan ve etkisini, parazitlerin sinirlerindeki sodyum kanallarının giriş kinetiğini değiştirmek suretiyle gösterir. Bunun sonucunda, ya sürekli sodyum kaybı veya membran depolarizasyonu sonucu parazitte ölüm şekillenir (34). Temas ve mide zehiri etkili olan bu madde, balıklara ve akuatik omurgasızlara son derece toksik olup, balıklarda metabolizması ve atılması, memeli ve kuşlara oranla son derece yavaştır (9). Sipermetrin ayrıca veteriner hekimlikte sığır, koyun, kümes hayvanları yetiştiriciliğinde paraziter mücadelede kullanılmaktadır. Kimyasal güvenlik formlarına göre bulaşma şeklinin inhalasyon, göz, deri ve sindirim yoluyla olduğu bildirilmiştir (35). Sipermetrin çok düşük düzeylerde bile emilerek deriden vücuda

dağılabilir ve tek dozla uygulanan ilacın 2-6 günde, yalnızca %2'sinin idrarla, %5'in altında oranda da dışkıyla atıldığı belirtilmiştir (34). Bu tarz toksik maddelere maruz kalındığında organizmada serbest radikal üretimi artmakta ve bunlar antioksidan enzimler tarafından hızla elimine edilmektedir (15).



Şekil 1: Sipermetrinin kimyasal formülü (36).

2.3. SİPERMETRİN TOKSİSİTESİ

Sipermetrinin canlılardaki toksisitesi kullanılan farmasötik şekline ve uygulama yoluna bağlı olarak değişir. Etki süresi normal şartlar altında 10 gün iken, uygulandıkları yerlere göre bu süre bazen 12-16 hafta sürebilir. Memeliler için orta derecede toksik bir maddedir. Zehirlenmenin ilk belirtilerini atlatarak 2-3 gün hayatta kalan hayvanların iyileşebileceği belirtilmiştir (32, 37). Sipermetrinin, köpeklerle 1500 mg/kg dozda 90 gün diyetle katılarak yapılan bir çalışmada toksikasyonun belirgin bulguları olarak; anoreksi, ishal, ataksi, tremorlar, inkordinasyon ve hiperestezi gözlenmiş ise de ölüm görülmediği belirtilmiştir (38). Rapor edilen bir klinik vakada, Kangal ırkı bir köpeğe yara kurtlanmasını (miyazis) tedavi etmek amacıyla %25 sipermetrin uygulanmış ve salya artışı, kusma ve ishal, iştahsızlık, durgunluk oluşturduğu belirtilmiştir (33). Memelilerin piretroitlere karşı direnç mekanizmasının böceklerden daha yüksek olmasının sebebi, karaciğer metabolizmalarının daha hızlı olması ve idrarla aktif olmayan metabolitlerin organizmadan atılmasıdır (39). Das ve Parajuli (40) tarafından, sipermetrin toksikasyonu görülen bir insanda karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile glikoz düzeylerinin istatistiki olarak önemli değişiklikler olmadığı bildirilmiştir. Luty ve ark (33) ise 4-28 gün boyunca 250 mg/kg dozda günde 4 saat ratlara dermal uygulanan sipermetrinin karaciğer, böbrek, akciğer ve beyinde hafif histopatolojik değişikliklere

neden olduğunu bildirmiştir. Vücutta sipermetrin en çok yağ dokuda, karaciğer ve böbrekte birikir. Memelilerde sipermetrin toksisitesi bu şekildeyken, suda yaşayan organizmalar (eklem bacaklılar ve balıklar) için de birçok çalışma yapılmış ve toksik olduğu bildirilmiştir (41, 42). Kurbağa (*Rana arvalis*) larvaları ile yapılan bir çalışmada, larvaların farklı aşamalarındaki alfa-sipermetrine maruz bırakılmasının, üreme başarısının azalması ve metamorfoz süresinin gecikmesi gibi olumsuz vakalara yol açtığı bildirilmiştir (43). SP'nin zehirlilik sınıfı 2 olup LD50 ağızdan sıçanlarda 250 mg/kg (mısır yağında) ya da 4123 mg/kg (suda)'dır (44). Günlük alınabilir zararsız miktarı 0.05 mg/kg'dır (45). Sipermetrin, balıklara ve akuatik omurgasızlara yüksek derecede toksiktir. LC50 (96 saat) değeri Gökkuşluğu alabalığında 0.82 ppb, *Daphnia magna*'da ise 0.2 ppb'dir. Balıklarda sipermetrinin metabolizması ve atılması, diğerlerine kıyasla çok daha yavaş olduğundan bu bileşiğin diğer organizmalara nazaran balıklarda daha toksik ve birikme eğiliminde olduğunu göstermektedir (9, 44).

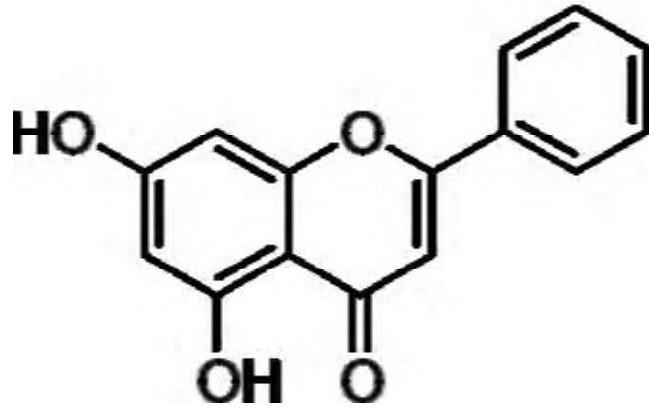
2.4. FLAVONOİDLER

Flavonoidler, 15 C atomlu, iki fenil halkasının propan zincirinden oluşan, C6-C3-C6 yapısında polifenollerdir (46). Geçmişten günümüze kadar araştırılan ancak son yıllarda adından sıkça söz ettiren flavonoidler, bitkisel besinlerde bolca bulunan yararlı biyokimyasal ve antioksidan etkileri olan bileşiklerdir. Özellikle meyve-sebzelerin ve bitkisel çayların doğal yapılarında bulunan flavonoidler, içerdikleri fenolik bileşiklerin antioksidatif ve antimikrobiyal etkilerinden dolayı sağlık açısından olumlu etkileriyle dikkat çekmektedir (47). Fenoliklere, beslenme fizyolojisi açısından olumlu etkilerinden dolayı "biyoflavonoid" de denmektedir (48, 49). Yaklaşık 6500 farklı çeşitte bulunan flavonoidlerin, antioksidan etkileri sinamik asit türevleri ve kumarinler gibi bileşiklerden oluşmaktadır (50). Flavonoidler; flavonlar, flavanonlar, isoflavonlar, flavonoller, flavanol ve antosiyanin bileşikleri olarak alt gruplara ayrılırlar (51). Büyük oranda bitkilerde bulunduğu ve insanlar tarafından sentezlenemedikleri tespit edilen (52, 53) flavonoidler, antiallerjen, antiinflamatuvar, antiviral, antitrombotik ve antibiyotik özellikte olmaları, enzim aktivitelerini düzenleyici, hücre çoğalmasını inhibe edici, ülser, ishal ve iltihabı önleyici ilaç gibi görev almalarından dolayı önem taşımaktadırlar. Flavonoidlerin antiviral etkisi, viral proteinlere bağlanma ile ilgili iken, antiinflamatuvar etkisi ise mast hücre ve histamin salınımını etkileyerek gerçekleşmektedir. Antitrombotik etki mekanizması ise platelet cAMP konsantrasyonunu artırıp, platelet

agregasyonunu önleyerek, tromboksan sentezini inhibe edip reseptörlerini bloke ederek gerçekleşmektedir. Antiallerjik etkisi ise mast hücre ve histamin salınımını inhibe ederek gerçekleşmektedir (46, 54-58). Flavonoidler sebze (domates, brokoli vb), meyve (çilek, ahududu, böğürtlen, üzüm, greyfurt, portakal, elma suyu), baklagiller ve yeşil çay gibi birçok gıda da bulunmakta olup sayıları oldukça fazladır (54-56). Flavonoidlerin dikkat çekmesindeki bir diğer özellik ise kalp rahatsızlıkları ve kanser gibi birçok hastalığın önlenmesinde etkili olmalarıdır (52, 59, 60). Son zamanlarda karaciğer hasarına karşı da kullanılan koruyucu maddeler arasında yer alan krisin, üzerinde çok sayıda araştırma yapılan flavonoidlerden biri olup bitkisel gıdalarda yüksek oranda bulunan yararlı biyokimyasal ve antioksidan etkileri olan bir bileşiktir (21, 22, 61, 62).

2.5. KRİSİN

KR, bir çok bitkiden doğal olarak elde edilen, aynı zamanda propolis ve bazı mantar türlerinde de olan, çarkıfelek veya mavi tutku çiçeği olarak bilinen, *Passiflora caerulea*'da bulunan bir flavonoiddir (61, 62). Krisinin serbest radikal düzeyini azaltarak ve kanserojen maddeleri etkisiz hale getirerek toksik etki ve kanser oluşumunu engellemeye katkı sağladığı belirtilmektedir (63). Yapılan araştırma sonuçlarına göre KR'nin anksiyolitik (64), mide, kolon ve rektum kanseri (19), meme kanseri (65), tiroid kanseri (66) ve prostat tümörüne (20) karşı olumlu etkiler gösterdiği belirlenmiştir. Genellikle *in vivo* yapılan bu çalışmalar sonucunda; KR'nin, antioksidan (21, 22, 67), antikarsinogenik (19, 20, 68), antiinflamatuvar (23) ve antiviral (24) olduğu belirtilmektedir. Ratlarda subkronik formaldehit zehirlenmesinde karaciğerde oluşan hasara karşı kullanılan KR'nin etkili olduğu belirtilmektedir (69). Gökkuşuğu alabalıklarında yapılan önceki çalışmalarda ise, SP'ye karşı propolisin hematolojik, biyokimyasal, mikrobiyolojik parametreleri üzerindeki etkileri araştırılmış, propolisin toksik etkileri nötralize ettiği belirtilmiştir (70, 71). Yapılan tüm araştırmalar neticesinde, bu çok yönlü biyolojik aktiviteleri nedeniyle KR'nin, SP toksikasyonunda yararlı etkileri olabileceği düşünülmektedir. Krisinin kimyasal formülü Şekil 2'de gösterilmiştir (72).



Şekil 2: Krisinin kimyasal formülü (72).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. CİHAZ, MALZEME VE KİMYASALLAR

3.1.1.Cihaz ve Malzemeler

1. IL-1 β Fish ELISA kit (Yehua, YHB0049FI, 96 test kit)
2. IL-6 Fish ELISA kit (Yehua YHB0043FI, 96 test kit)
3. IL-10 Fish ELISA kit (Yehua YHB0050FI, 96 test kit)
4. TNF- α Fish ELISA kit (Yehua YHB0038FI, 96 test kit)
5. Tricaine-S (MS 222, TMS, tricaine methanesulfonate, Western, Washington ABD)
6. SOD, ELISA kit (Yehua YHB0018FI, 96 test kit)
7. CAT, ELISA kit (Yehua YHB00FI, 96 test kit)
8. GSH-Px, ELISA kit (Yehua YHB0032FI, 96 test kit)
9. MDA Colormetric Kit (TBARS, FR40, Oxford Biomed)
10. Enjektör (21G)
11. Vakumlu kan alma tüpü (5 ml jelli)
12. Ependorf tüp (mikrosanrifüj, 1,5 ve 2 ml)
13. Vorteks (Heidolp)
14. Santrifüj (Sigma 3K30)
15. Deiyonize su cihazı (Millipore Milli-DI)
16. Derin dondurucu (Sanyo Ultra-MDF-U3086S -80 °C)
17. Buz makinesi (Kale Buzzbar)
18. Buz dolabı (Profilo BD 2663TM)
19. Otomatik pipet ve uçları (Finnpipette 10-100 μ l, 100-1000 μ l, 1-10 ml)
20. Hassas terazi (Santorius BP121S)
21. Plate çalkalayıcı (Heidolph Rotomax 120)
22. ELISA microplate reader (Biotek synergy H1 reader)
23. ELISA Plate Yıkayıcı (Bio-Tek ELx 50)
24. Soğutmalı Santrifüj cihazı (Hettich 38 R)

25. Homojenizatör (MRC-HOG 24)
26. İnkübatör (Memmert WB-100 wnb-14)
27. pH metre (Mettler Toledo)
28. Folin fenol (Merck 109001)
29. Bakır klorit dihidrat ($\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$) (Merck 102733)
30. Bakır sülfat (CuSO_4) (Merck 102791)
31. Tiyoobarbitürik asit (TBA) (Merck 108180)
32. Tiroklorasetik asit (TCAA) (Merck 100810)
33. Sığır albumini (Sigma A4503)

3.1.2. Kimyasallar

1. Sipermetrin (Cypermethrin, Blotic %7 EC 500 ml, Topkim, İstanbul)
2. Krisin (% 97'lik, Sigma-Aldrich, C2237)
3. Tricaine-S (MS 222, TMS, tricaine methanesulfonate, Western, Washington ABD).

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Hayvan Deneyleri

Çalışmada, 60 adet yaklaşık 180-220 g ağırlığındaki gökkuşağı alabalığı kullanıldı. Balıklar özel bir alabalık işletmesinden (Uzun Yayla, Pınarbaşı, Kayseri) temin edildi. Balıklar, deneyden bir hafta önce işletmeden getirilerek ERÜ, Veteriner Fakültesi, Su Ürünleri ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Kapalı Devre Araştırma Sistemleri Deneysel Enfeksiyon Ünitesi'nde, 16°C'de yaşam şartlarına uygun olarak adapte edildi ve deney aynı birimde gerçekleştirildi. Hayvanlarının bakımı ve tüm deneysel girişimler (ilaç verme, anestezi, kan alma, dokuların alınması) aynı üniteye yapıldı. Hayvan deneyleri, Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu kararlarına (Etik Rapor No:16/084) uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmada balıklar her grupta 10 hayvan olacak şekilde 6 gruba ayrılarak dizayn edildi. Çalışmaya başlamadan önce pelet yeme KR püskürtme yöntemiyle uygulanarak kurutuldu. Birinci gruptaki (kontrol grubu) balıklar, yalnızca yem (KR'siz yem) alarak beslenmiş olup herhangi bir ilaç uygulanmamıştır. İkinci grup; 0.4 µg/l SP 10 gün boyunca balıklara akvaryumdaki suya eklenmek suretiyle uygulandı. Üçüncü grup; 0.4 µg/l SP suya katılarak + KR 1.25 g/kg yem 10 gün boyunca uygulandı. Dördüncü grup; 0.4 µg/l SP suya katılarak ve KR 2.5 g/kg yem 10 gün boyunca verildi. Beşinci grup; sadece KR 1.25 g/kg yem 10 gün boyunca yeme

katılarak uygulandı. Altıncı gruba ise yalnızca KR 2.5 g/kg yem 10 gün süreyle verildi. Bu uygulamalar tamamladıktan sonra balıklardan hafif anestezi altında (Tricaine-S, MS 222) 30 mg/l kaudal venden kan örnekleri alındı ve jelli tüplere konuldu ve sonra balıklar ötenazi edilerek karaciğer ve böbrek dokuları çıkarıldı. Kanlar 4000 rpm'de 10 dakika +4°C'de santrifüj edilerek serumları toplandı ve deney boyunca hem dokular hem de serumlar -80°C'de saklandı. Bir kısım serumlar ise ALT ve AST aktivitesi belirlenmek üzere +4°C'de muhafaza edildi.

3.2.2. Karaciğer ve Böbrek Dokularının Lipid Peroksidasyon Analizleri

3.2.2.1. Doku protein analizi

Karaciğer ve beyin dokularının protein miktarı Lowry (73)'nin tanımladığı ve Miller (74) tarafından modifiye edilmiş spektrofotometrik bir tayin yöntemi ile saptanmıştır. Bu yöntem, proteinin tirozin ve triptofan artıkları ile alkali bakır ve fenol reaktifinin verdiği mavi renkli kompleksin renk şiddetinin 540 nm'de ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Standart olarak Sığır Serum Albumini (BSA) kullanılmıştır

3.2.2.2. Spektrofotometrik Olarak Protein Tayin Yönteminin Uygulanışı

- 1) 1 ml %10'luk doku homojenatı, mikropipet ile alınarak üzerine 1 ml bakır reaktifi eklenir ve tüpler 30 saniye vortekslenir
- 2) 10 dakika süre ile oda sıcaklığında inkübasyona bırakılır
- 3) 3 ml dilüe folin fenol reaktifi (1:10) eklenerek tüpler 30 saniye vortekslenir
- 4) Karışım 50 °C'ye ayarlanan su banyosunda 10 dakika inkübasyona bırakılır
- 5) Oluşan mavi renkli kompleksin absorbansı 540 nm'de köre karşı okunur ve belirlenen absorbanslar albümin kullanılarak hazırlanan standart eğrisi ile karşılaştırılarak mg-protein/ml süpernatant olarak hesaplandı.

3.2.2.3. MDA (TBARS) Analizi

MDA analizi için Yoshioka ve ark (75)'nin geliştirdiği yöntem kullanıldı. Deneyi gerçekleştirmek için yaklaşık 250 mg doku alındı ve 250 µl PBS (7.2 pH) eklenerek yıkama işlemi gerçekleştirildi. Buz üzerinde homojenizatör ile dokular parçalandı. 1.5 ml'lik etiketlenmiş vidalı cam tüplere 250 µl süpernatant konuldu. Her 250 µl örnek için 2.5 ml triklorasetik asit (TCAA) solüsyonu ve 1 ml tiyobarbitürik asit (TBA) solüsyonu sırasıyla eklendi. Daha sonra 30 dk 100°C'de inkübe edildi. Ardından oda sıcaklığına

getirilerek 4 ml butanol eklendi. 30 sn boyunca vorteks yapılarak 3000 rpm de 10 dk santrifüj edildi ve 1.5 ml'lik ependorflara süpernatant aktarıldı. 535 nm'de absorbanslar okundu. 1.1.3.3. tetraetoksipropan kullanılarak hazırlanmış grafikten yararlanılarak okunan absorbansa karşılık gelen MDA değerleri tespit edildi ve doku proteini (mg/l) hesaplanarak, sonuçlar nmol/mg protein olarak ifade edildi.

Kullanılan Reaktifler

1. Su banyosu ya da ısıtıcı bloğu 100°C'ye ayarlanarak tüm bileşenleri oda sıcaklığına getirildi.
2. Triklorasetik asit (%20): 200 g trikloasetik asit tridistile suda çözülerek hacim 1 L'ye tamamlandı.
3. Tiyobarbitürik asit (%0.67): 1.675 g tiyobarbitürik asit tridistile suda çözülerek hacim 250 ml'ye tamamlandı ve +4°C de saklandı.
4. N-Butanol
5. 1.1.3.3. tetraetoksipropan standartı ($C_{11}H_{24}O_4$): 1.1.3.3. tetraetoksipropandan 0.494 ml alınarak etanol ile 100 ml'ye tamamlandı. Uygun dilüsyonlarda çalışılarak grafik çizildi.

<u>Kullanılan Malzeme</u>	<u>Kör tüpü</u>	<u>Numune tüpü</u>
Plazma	—	0.5 ml
TCAA çözeltisi	3.0 ml	2.5 ml
TBA çözeltisi	1.0 ml	1.0 ml
30 dk su banyosu ve inkübasyon		
N-Butanol	4.0 ml	4.0 ml

3.2.2.4. SOD Analizi

Deney ELISA kit prosedürlerine uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan yarım saat önce kitler çıkarılarak oda sıcaklığında bekletildi. Doku örnekleri PBS solüsyonu (pH 7.0-7.4 ve 0.01 mol/l) ile 1:9 oranında (1g dokuya 9 ml PBS) kullanılarak buz üzerinde homojenizatör ile mekanik olarak parçalandı. 5000 rpmde 15 dk santrifüj edildi ve 40 µl süpernatantlar ependorflara alındı. Bunun için, 5 adet ependorf tüp S1, S2, S3, S4, S5 olarak isimlendirilerek hazırlandı ve 5 tüpe de 120 µl standart dilüsyon eklendi. Daha sonra S5'e standart solüsyondan 120 µl eklendi. Bu

karışımdan 120 µl alınarak S4'e aktarıldı. S4'de oluşan bu karışımdan 120 µl alınarak S3'e ilave edildi. S3'de oluşan bu karışımdan yine 120 µl alınarak S2'ye aktarıldı. Aynı işlem S2'den 120 µl alınarak S1'e de aktarıldı. Konsantrasyonlar aşağıdaki şekilde seyreltilti.

- Standard 5: 64 ng/ml
- Standard 4: 32 ng/ml
- Standard 3: 16 ng/ml
- Standard 2: 8 ng/ml
- Standard 1: 4 ng/ml

Çalışmada 5 farklı konsantrasyondaki standartlar ikili tekrar (S1, S2, S3, S4, S5, S5, S4, S3, S2, S1) olacak şekilde 50 µl ve en sonunda da 2 adet blank (kör) 100 µl kuyucuklara uygulandı. Standartlar dışındaki örnek kuyucuklarına süpernatantlar 40 µl konuldu ve üzerine 10 µl antibody solüsyon eklendi. Toplam 50 µl olan örneklerin 2 blank hariç hepsine 50 µl HRP (konjuge streptavidin) solüsyon eklendi. Hafif sallayarak 37°C'de 60 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun ardından kuyucuklarda mavi renkler gözlemlendi. Daha önceden hazırlanan yıkama solüsyonu (5 ml wash buffer solüsyonu+145 ml distile su) ile 5 kere yıkama işlemi gerçekleştirildi. Ardından 50 µl kromojen A solüsyonu blanklerde dahil olmak üzere hepsine eklendi. Hafif sallama işleminden sonra kromojen B solüsyonu 50 µl tüm tüplere eklendi. Pleyt, hafif salladıktan sonra 10 dk boyunca 37°C'de karanlıkta inkübe edildi. Son olarak stop solüsyonu 50 µl eklendi ve 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucuda okundu. Sonuçlar doku protein düzeyine (mg/l) göre hesaplanarak SOD miktarı ng/mg protein olarak ifade edildi.

3.2.2.5. GSH-Px Analizi

GSH-Px analizi, ELISA kit prosedürlerine uygun olarak yine SOD analizi gibi gerçekleştirildi. Bu deneyde standartlar aşağıdaki konsantrasyonlarda hazırlandı.

- Standard 5: 320 pg/ml
- Standard 4: 160 pg/ml
- Standard 3: 80 pg/ml
- Standard 2: 40 pg/ml

- Standard 1: 20 pg/ml

Enzim sonuçları, doku protein düzeyine (mg/l) göre hesaplanarak, pg/mg protein olarak ifade edildi.

3.2.2.6. CAT Analizi

Deney ELISA kit prosedürlerine uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışma prosedürü SOD ve GSH-Px'e benzer şekilde gerçekleştirildi. 5 farklı konsantrasyonda hazırlanan standartların yoğunlukları aşağıdaki gibidir.

- Standard 5: 64 ng/ml
- Standard 4: 32 ng/ml
- Standard 3: 16 ng/ml
- Standard 2: 8 ng/ml
- Standard 1: 4 ng/ml

Sonuçlar, doku protein düzeyine (mg/l) göre hesaplanarak ng/mg protein olarak ifade edildi.

3.2.3. Serum Sitokin Düzeylerinin Belirlenmesi

Analizler balıklara spesifik ELISA kit prosedürlerine uygun olarak aşağıdaki gibi gerçekleştirildi.

3.2.3.1. IL-1 β Analizi

Fish IL-1 β kaplı olan stripler +4°C de muhafaza edildi. İlk olarak standart dilüsyonu hazırlandı. Standartlar için 5 adet ependorf tüp S1, S2, S3, S4, S5 olarak isimlendirilerek hazırlandı ve 5 tüpe de 120 μ l standart dilüsyon eklendi. Daha sonra S5'e standart solüsyon 120 μ l ilave edildi. Bu karışımdan 120 μ l alınarak S4'e aktarıldı. S4'de oluşan bu karışımdan 120 μ l alınarak S3'e ilave edildi. S3'de oluşan bu karışımdan yine 120 μ l alınarak S2'ye aktarıldı. Aynı işlem S2'den 120 μ l alınarak S1'e de aktarıldı. Çalışma ikili tekrarlar gerçekleştirildi. İlk 10 kuyucuğa sırasıyla farklı konsantrasyonlardaki 5 standart ikili olarak 50 μ l hacimde standartlar eklendi (S1, S2, S3, S4, S5, S5, S4, S3, S2, S1). Son iki kuyucuğa iki kez blank 100'er μ l konuldu.

- Standard 5: 400 pg/l

- Standard 4: 200 pg/l
- Standard 3: 100 pg/l
- Standard 2: 50 pg/l
- Standard 1: 25 pg/l
- Kör

Standartlar ve blank dışındaki örnek kuyucuklarına numune serumlardan 40 µl konuldu ve üzerine 10 µl antibody solüsyon eklendi. Toplam 50 µl olan örneklerin 2 blank hariç hepsine 50 µl HRP solüsyon eklendi. Hafif sallayarak 37°C’de 60 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında kuyucuklarda mavi renk izlendi. Sonrasında, hazırlanan yıkama solüsyonu (5 ml wash buffer solüsyonu+145 ml distile su) ile 5 kere yıkama yapıldı. Sonra 50 µl kromojen A solüsyonu blanklerde dahil olmak üzere hepsine eklendi. Hafif sallama işleminden sonra kromojen B solüsyonu da 50 µl olarak tüm kuyucuklara eklendi. Pleyt hafif salladıktan sonra 10 dk boyunca 37°C’de karanlık ortamda inkübe edildi. Son aşamada stop solüsyon 50 µl hacimde eklendi ve sarıya dönen rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda ELISA’da okundu. Sonuçlar pg/l olarak ifade edildi.

3.2.3.2. IL-6 Analizi

Türe (balık) spesifik IL-6 ELISA kitleri kullanıldı ve deney yukarıdaki IL-1β prosedürüne benzerdi. Ancak sadece standart konsantrasyonlar aşağıdaki gibi hazırlandı.

- Standard 1: 6400 ng/ml
- Standard 2: 3200 ng/ml
- Standard 3: 1600 ng/ml
- Standard 4: 800 ng/ml
- Standard 5: 400 ng/ml
- Kör

Serumdaki IL-6 miktarı ng/ml olarak ifade edildi.

3.2.3.3. IL-10 Analizi

Spesifik balık IL-10 ELISA kitleri kullanıldı ve deney yukarıdaki IL-1 β ve IL-6 prosedürüne benzerdi. Ancak sadece standart konsantrasyonlar aşağıdaki gibi farklı konsantrasyonlarda hazırlandı.

- Standard 5: 480 pg/ml
- Standard 4: 240 pg/ml
- Standard 3: 120 pg/ml
- Standard 2: 60 pg/ml
- Standard 1: 30 pg/ml
- Kör

IL-10 düzeyi pg/ml olarak hesaplandı.

3.2.3.4. TNF- α Analizi

Serumda TNF- α analizi için balık türüne spesifik ELISA kitleri kullanıldı ve deney yukarıdaki IL-10, IL-1 β ve IL-6 prosedürlerine benzer şekilde gerçekleştirildi. Ancak sadece standart konsantrasyonlar aşağıdaki gibi hazırlandı.

- Standard 5: 160 ng/l
- Standard 4: 80 ng/l
- Standard 3: 40 ng/l
- Standard 2: 20 ng/l
- Standard 1: 10 ng/l
- Kör

Analiz sonuçları ng/l olarak verildi.

3.2.4. Serum ALT ve AST Düzeylerinin Belirlenmesi

Serumda ALT ve AST düzeyleri Roche/Hitachi Cobas C sistemleri üzerinde gerçekleştirildi. IFCC'nin tavsiye ettiği test prensibine göre yapıldı. ALT ve AST birimi U/l olarak ifade edildi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

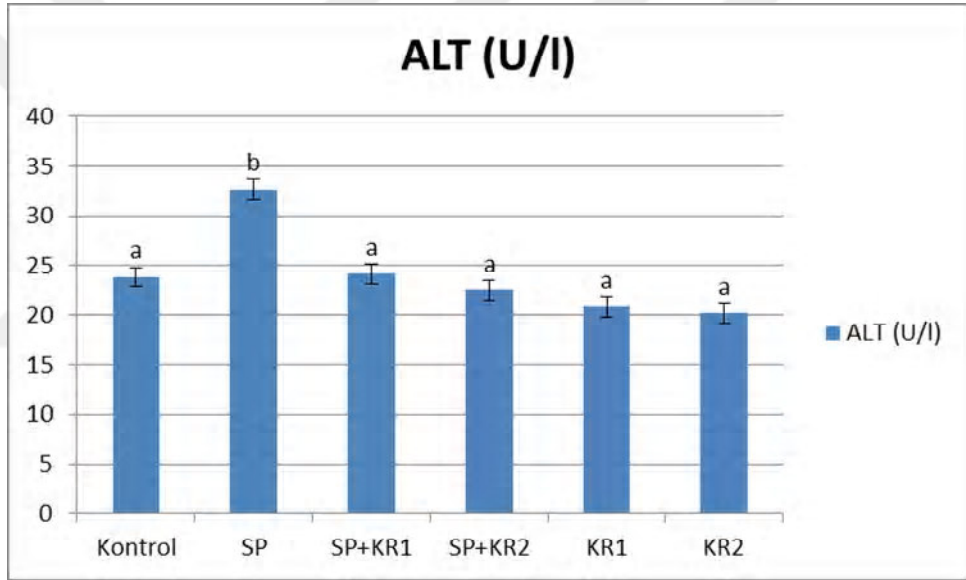
Analiz sonuçları aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verildi. Verilerin istatistiksel analizleri tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ile gruplar

arasındaki farkların belirlenmesi ise Tukey testi ile yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS programı (SPSS, version 21.0, IBM Corp.) kullanıldı. Önemlilik düzeyi olarak $p<0.05$ değeri alındı.



4. BULGULAR

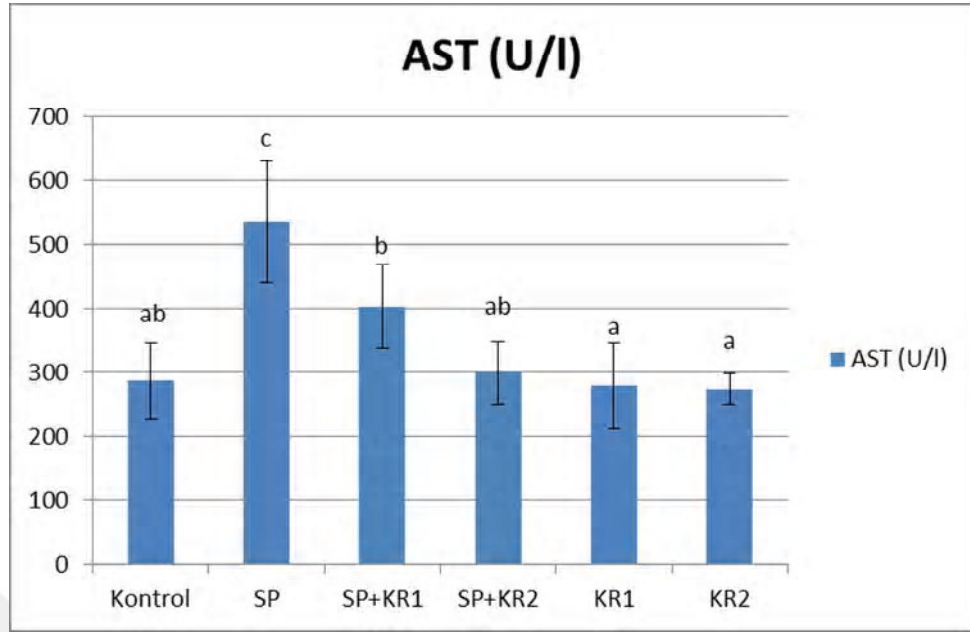
Çalışma grupları arasındaki serum sitokin düzeyleri (IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF- α), dokulardaki (karaciğer ve böbrek) antioksidan seviyeleri (MDA, SOD, GSH-Px ve CAT), ve serum enzim (ALT ve AST) düzeyleri aşağıda grafikler halinde gösterildi. SP ve KR uygulanan balıklardaki serum ALT seviyeleri Şekil 3’de gösterilmiştir.



Şekil 3: SP ve KR uygulanan balıklardaki serum ALT düzeyleri.

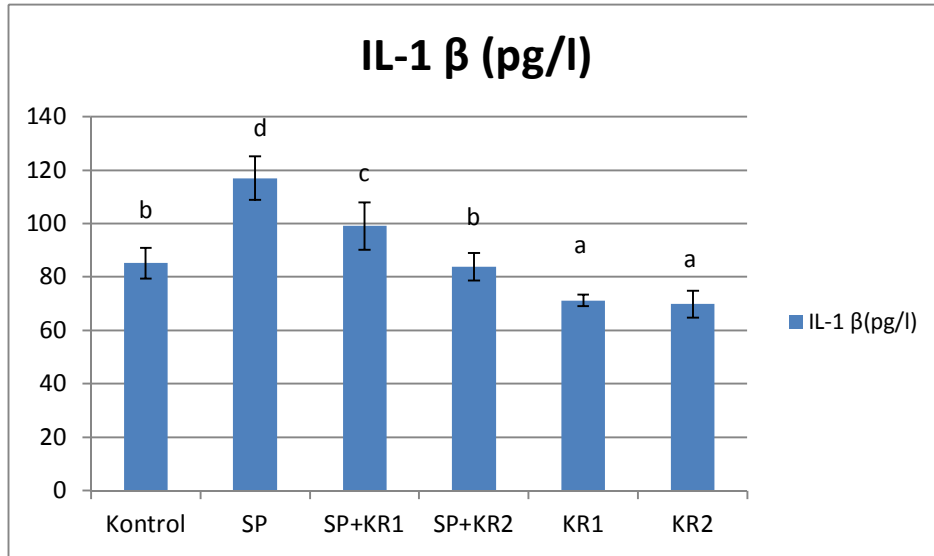
SP: Sipermetrin 0.4 mg/l su, KR1: Krisin 1.25 g/kg yem, KR2: Krisin 2.5 g/kg yem

SP ve KR uygulanan balıklarda serum ALT düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, SP alan toksikasyon grubundan elde edilen sonuçlar, kontrol dahil diğer gruplardan istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0.05$). SP ile birlikte 1.25 ve 2.5 g/kg yem olarak iki farklı dozda KR alan gruplardaki enzim düzeyleri hem kontrol hem de sadece KR alan gruplardaki ALT seviyeleri benzerdi. KR’nin doz artışına bağlı olarak bu enzim düzeyinde hafif azalmalar olmasına rağmen dozun etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.



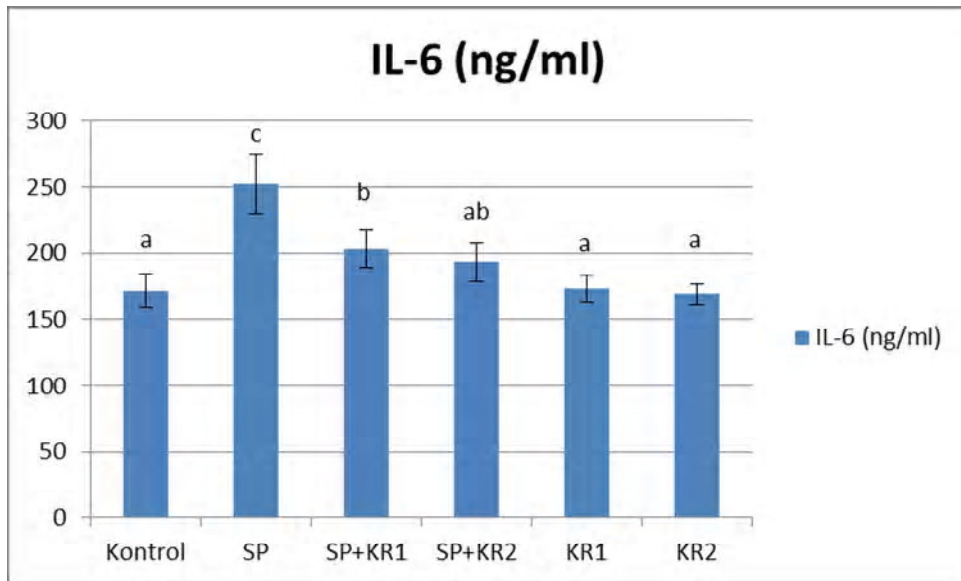
Şekil 4: SP ve KR uygulanan balıklardaki serum AST düzeyleri.

SP ve KR verilen balıklarda serum AST düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, SP alan toksikasyon grubundan elde edilen sonuçlar, kontrol dahil diğer gruplardan istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0.05$). SP ile birlikte 1.25 g/kg yem KR alan gruplardaki sonuçlar ise SP grubundan düşük ama kontrol ve KR alan diğer gruplardan önemli bir düzeyde yüksekti ($p < 0.05$) ve SP ile birlikte 2.5 g/kg yem KR alan grubun sonuçları ise kontrol grubunun sonuçları ile benzerdi. Toksikasyon grupları (SP+KR1 ve SP+KR2)'nda KR etkisi doz artışına bağlı olarak AST seviyesini istatistiksel olarak anlamlı olarak azalttı ($p < 0.05$). Sadece KR alan gruplar (KR1 ve KR2)'da ise iki farklı dozda da enzim düzeyi değişmedi ve bu enzim düzeyi tüm gruplardan düşüktü ($p < 0.05$) (Şekil 4).



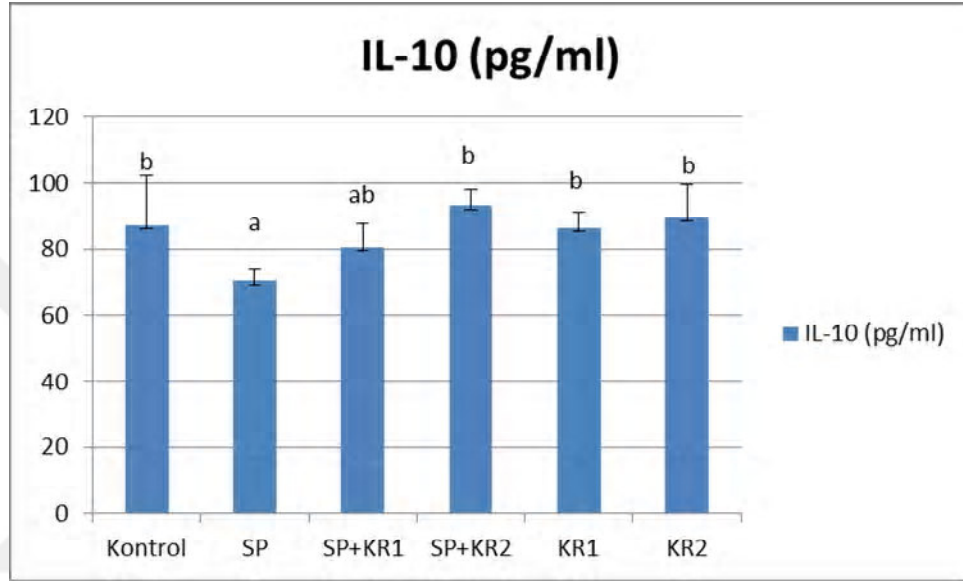
Şekil 5: SP ve KR uygulanan balıklardaki serum IL-1β düzeyleri.

Çalışma sonuçlarına göre, IL-1β düzeyi kontrole göre SP alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttı ($p < 0.05$). SP ile birlikte yüksek dozda KR alan (SP+KR2) grubun sonuçları kontrol grubun sonuçlarına yaklaştığı anlaşıldı ve etki doza bağlı artış gösterdi. Sadece KR alan gruplar (K1 ve K2)'da ise IL-1β düzeyi bakımından önemli bir fark yoktu, doza bağlı değildi ve bu gruplarda (5 ve 6. gruplar) IL-1β düzeyi tüm gruplardan istatistiki olarak anlamlı bir şekilde düşüktü ($p < 0.05$) (Şekil 5).



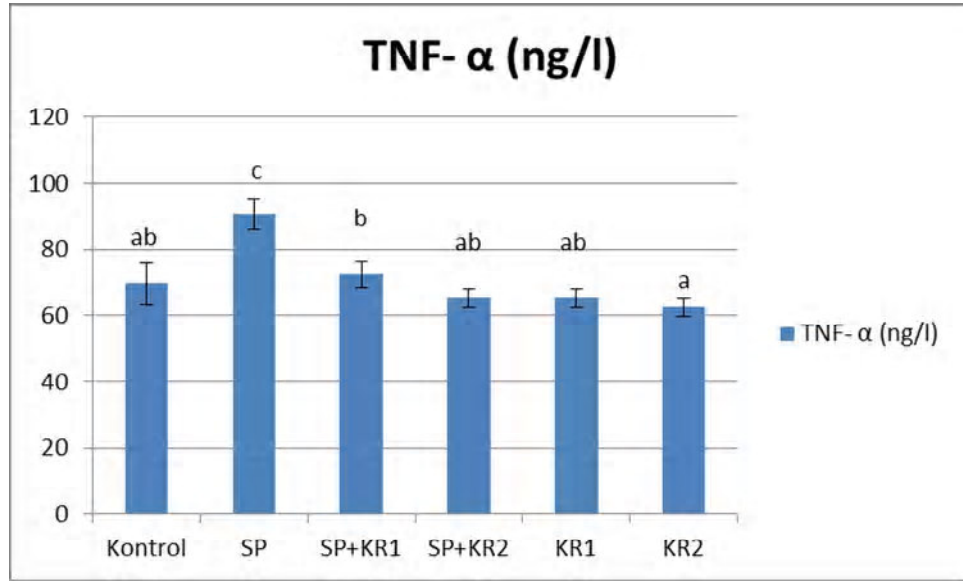
Şekil 6: SP ve KR uygulanan balıklardaki serum IL-6 düzeyleri.

Elde edilen sonuçlarına göre, IL-6 düzeyi, SP alan grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde arttı ($p<0.05$). SP ile birlikte KR alan gruplar (SP+KR1 ve SP+KR2)'da sonuçlar doza bağlı olarak farklıydı ($p<0.05$). İki farklı dozda sadece KR alan gruplar (K1 ve K2)'daki değerler ise kontrol grubu sonuçlarına yaklaşma eğilimi gösterdi (Şekil 6).



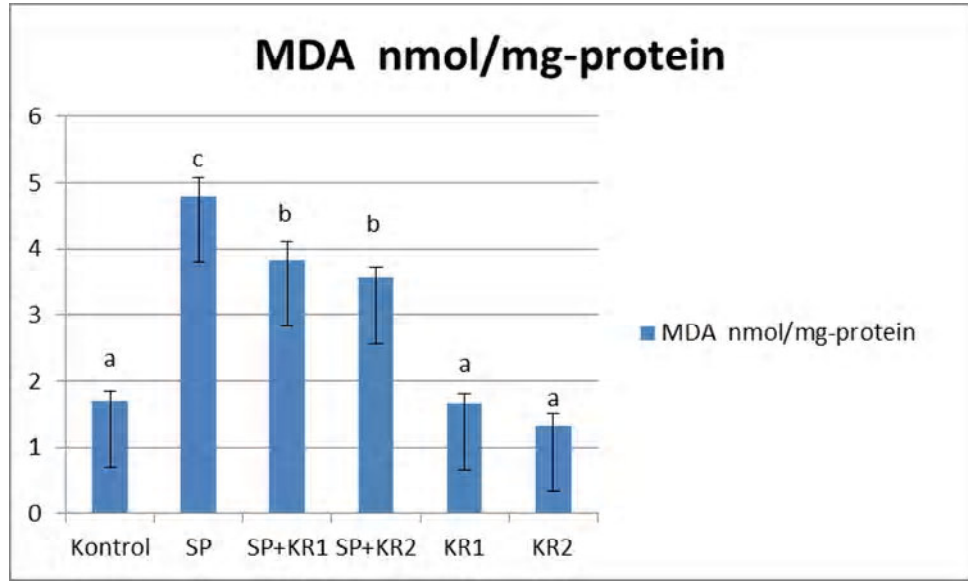
Şekil 7: SP ve KR verilen balıklardaki serum IL-10 düzeyleri.

Mevcut sonuçlara göre, IL-10 düzeyi, SP alan balık grubunda diğer tüm balık gruplarına göre istatistiki olarak önemli düzeyde azaldı ($p<0.05$). Ancak iki farklı dozda sadece KR alan (KR1 ve KR2) gruplar ve SP ile birlikte yüksek dozda KR alan grup (SP+KR2)'un IL-10 düzeyleri kontrol ile benzerdi. Sonuç olarak KR, toksikasyon grubu balıklarda doza bağlı etkiler gösterdi (Şekil 7).



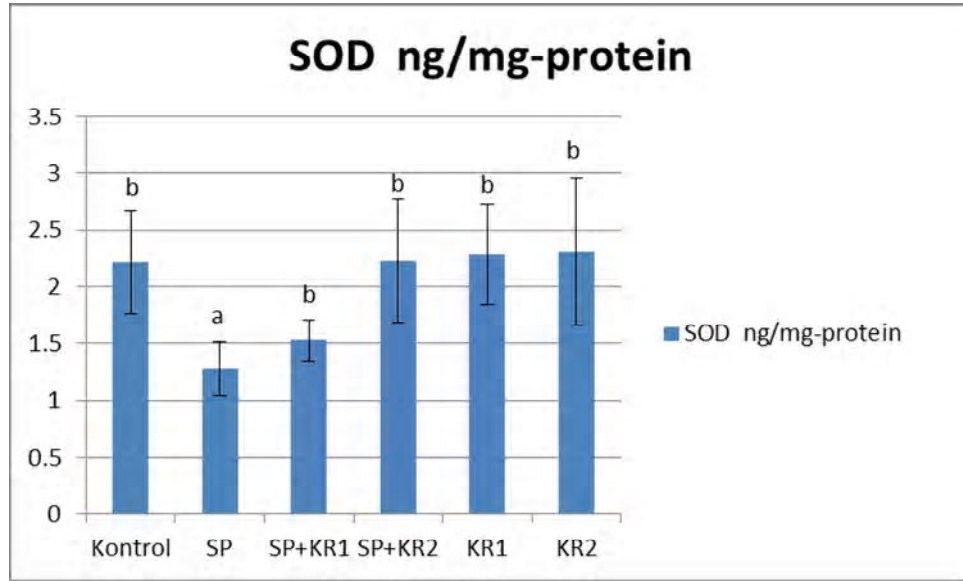
Şekil 8: SP ve KR uygulanan balıklardaki serum TNF- α düzeyleri.

Yapılan bu çalışma sonuçlarına göre, TNF- α düzeyi, SP alan grupta kontrole göre anlamlı şekilde arttı ($p < 0.05$). SP ile birlikte yüksek dozda KR alan grup (SP+KR2)'da ve sadece düşük dozda KR (KR1) alan gruplardaki sonuçlar kontrol grubunun değerlerinden farklı değildi ve KR'nin serum TNF- α düzeyine etkileri hem tek başına hem de SP ile birlikte verilen gruplarda doza bağlı olarak istatistiksel olarak önemli bir şekilde farklıydı ($p < 0.05$). Sadece KR2 alan grupta ise sitokin düzeyi SP ve SP+KR göre 'e göre anlamlı bir azalma gösterdi ($p < 0.05$) (Şekil 8).



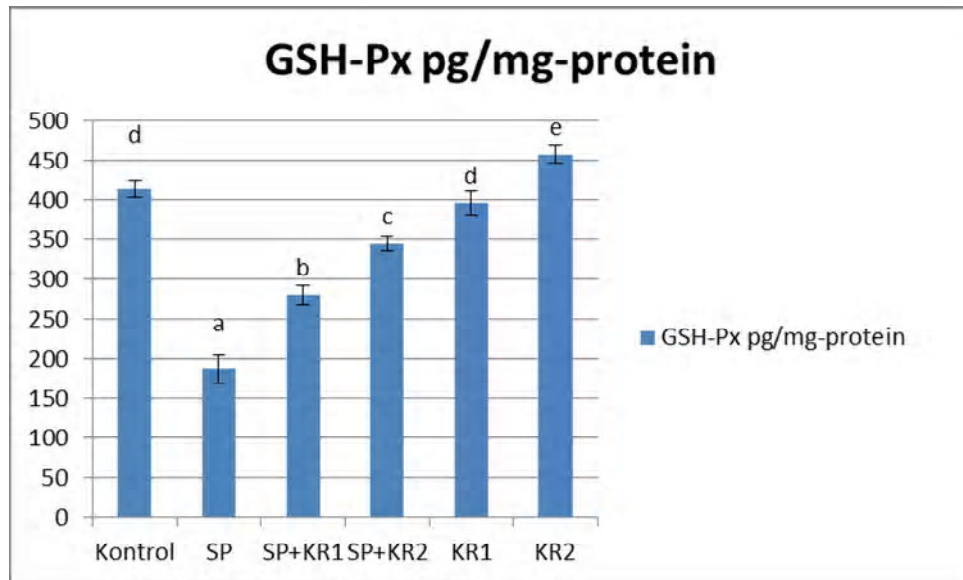
Şekil 9: SP ve KR alan balık gruplarının karaciğer dokularındaki MDA düzeyleri.

Çalışmadan elde edilen verilere göre, karaciğer MDA düzeyi SP verilen toksikasyon grubunda diğer gruplara göre istatistiki olarak önemli şekilde artış gösterdi ($p < 0.05$). İki farklı dozda sadece KR verilen iki grubun sonuçları ise kontrole benzerdi. SP ile birlikte KR verilen gruplarda ise MDA düzeyi SP grubuna göre önemli oranda azaldı ($p < 0.05$). SP ile eş zamanlı KR alan gruplardaki bu sonuçlar, hem kontrol hem de sadece KR alan grupların değerleri ile de anlamlı farklılıklar gösterdi (Şekil 9).



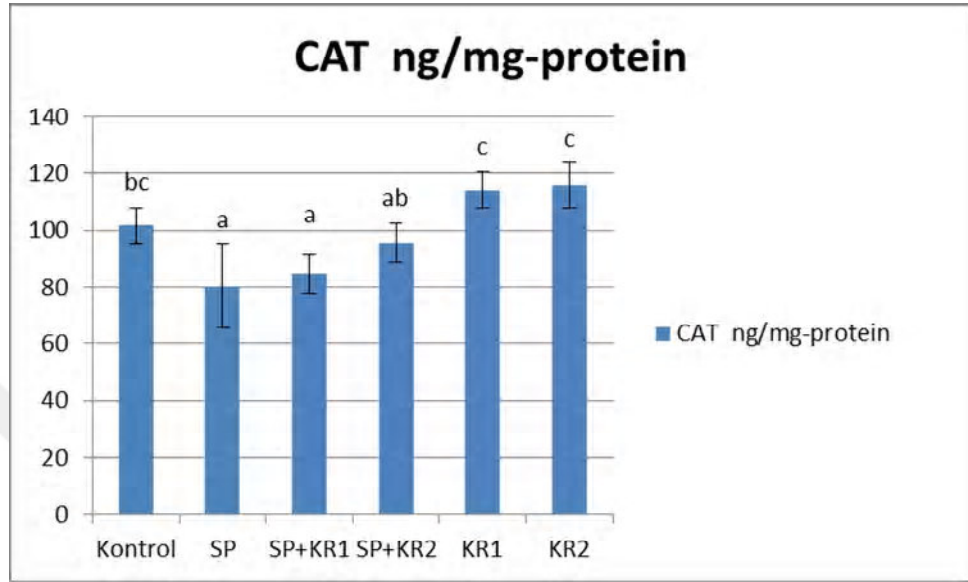
Şekil 10: SP ve KR alan balık gruplarının karaciğer dokularındaki SOD düzeyleri.

Yapılan bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre karaciğer SOD aktivitesi SP verilen toksikasyon grubunda diğer gruplara göre istatistiki olarak önemli şekilde düşüş gösterdi ($p < 0.05$). Diğer tüm grupların sonuçları kontrol grubuna benzerdi. KR'nin etkisi doza bağlı değildi (Şekil 10).



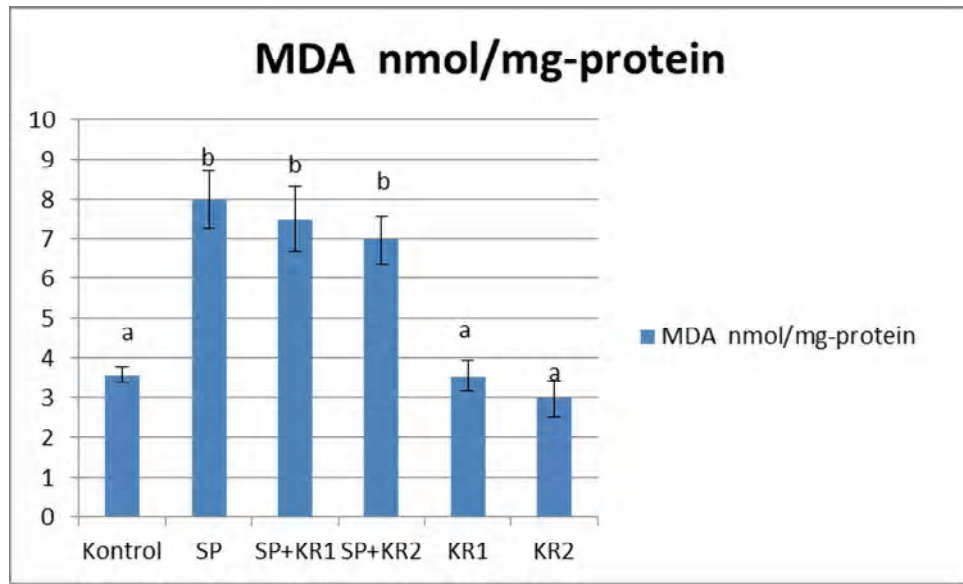
Şekil 11: SP ve KR alan balık gruplarının karaciğer dokularındaki GSH-Px düzeyleri.

GSH-Px enzim sonucu SP grubunda diğer tüm gruplara göre önemli bir düşüş gösterdi ($p<0.05$). Diğer tüm gruplarda bu enzim seviyesi doz artışına bağlı olarak anlamlı bir şekilde yükseldi ($p<0.05$) (Şekil 11).



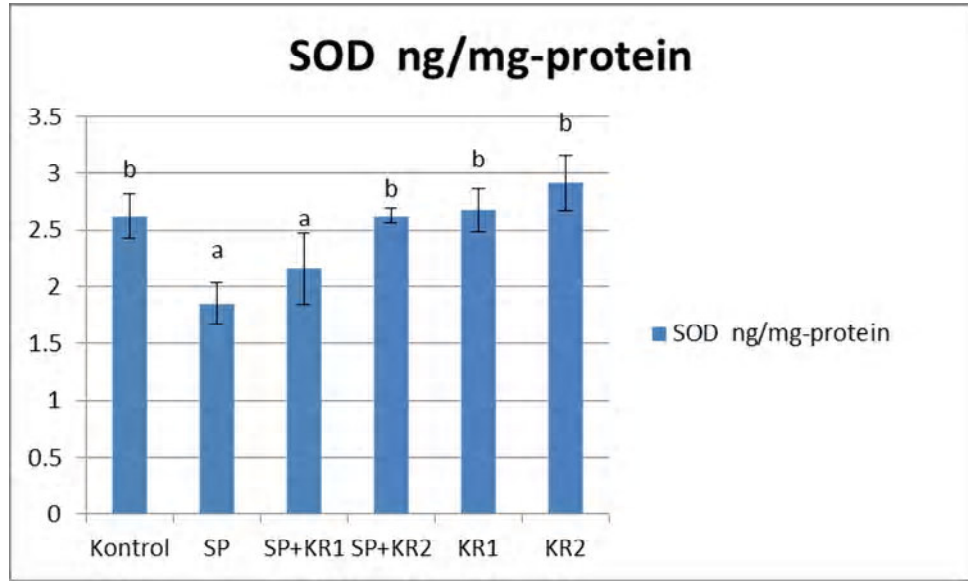
Şekil 12: SP ve KR alan balık gruplarının karaciğer dokularındaki CAT düzeyleri.

Mevcut çalışma neticesinde, CAT aktivitesi SP grubunda önemli bir azalma gösterdi ($p<0.05$) SP ile birlikte KR1 verilen grup sonuçları sadece SP alan grubun sonucundan farklı değildi. Sadece KR alan gruplar (KR1 ve KR2)'da ise CAT aktivitesi en yüksekti ve KR'nin dozu bu enzimin aktivitesini anlamlı bir şekilde değiştirmede (Şekil 12).



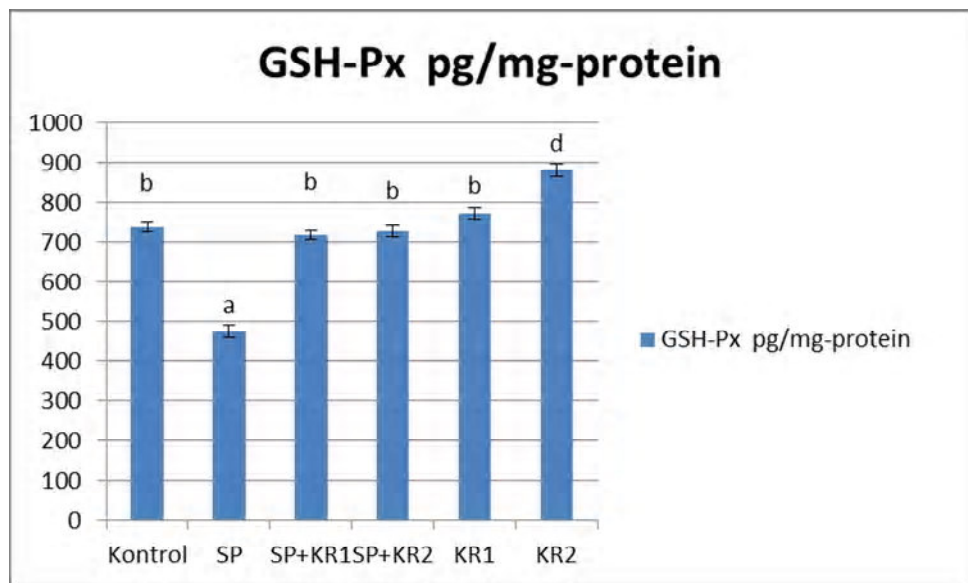
Şekil 13: SP ve KR alan balık gruplarının böbrek dokularındaki MDA düzeyleri.

Elde edilen verilere göre böbreklerde MDA düzeyi SP grupları (SP, SP+KR1 ve SP+KR2)'nda diğer gruplara göre anlamlı bir yükseklik gösterdi ($p < 0.05$). İki farklı dozda sadece KR verilen iki grubun sonuçları ise kontrol grubunun sonuçlarından farklı değildi. SP ile eş zamanlı KR alan grupların sonuçları benzerlik gösterdi ve KR her iki dozda da toksikasyon gruplarında MDA düzeyini etkilemedi. KR, SP gruplarında anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 13).



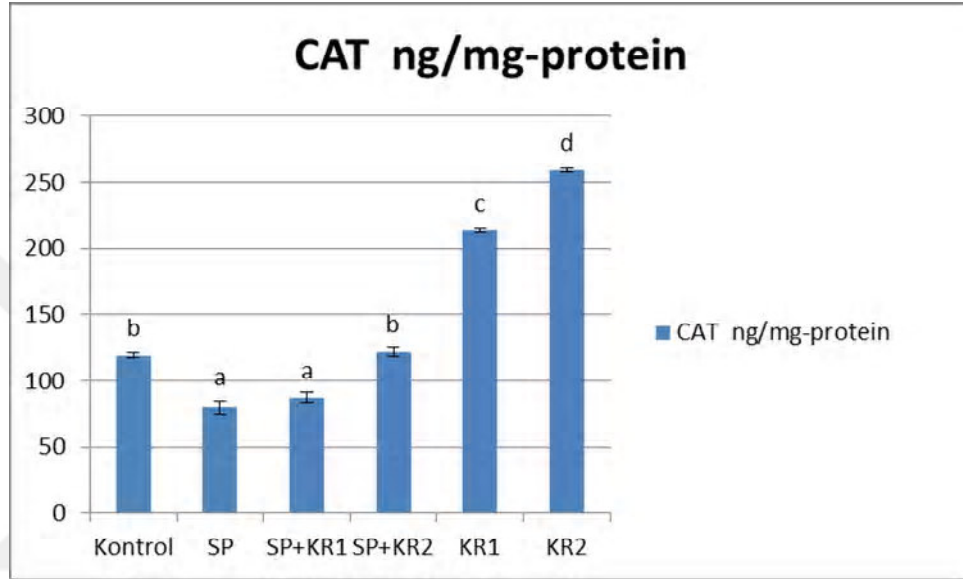
Şekil 14: SP ve KR alan balık gruplarının böbrek dokularındaki SOD düzeyleri.

Yapılan bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre böbrek SOD düzeyi SP verilen toksikasyon grubunda istatistiki olarak anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$) ve SP ile birlikte düşük düzeyde KR alan grup (SP+KR1)'un değerleri SP grundan farklı değildi ancak KR'nin dozu artırıldığında SP grubu (SP+KR2)'nda anlamlı bir farklılık gözlemlendi. Sonuç olarak, KR'nin toksikasyon grubundaki böbrek SOD düzeyine etkisi doza bağlı yükseliş olarak belirlendi ($p < 0.05$) (Şekil 14).



Şekil 15: SP ve KR alan balık gruplarının böbrek dokularındaki GSH-Px aktivitesi.

GSH-Px enzim sonucu SP grubunda kontrol dahil diğer tüm gruplara göre önemli bir azalma gösterdi ($p<0.05$). Sadece yüksek dozda KR alan grupta bu enzim aktivitesi en yüksekti. SP ile eş zamanlı KR alan grupların sonuçları, kontrol grubunun sonuçlarından ve sadece KR1 alan grubun sonuçlarından da farklı değildi. Sonuç olarak, SP gruplarında KR'nin etkisi doza bağımlı değildi (Şekil 15).



Şekil 16: SP ve KR alan balık gruplarının böbrek dokularındaki CAT düzeyleri.

Balıklarda SP toksikasyonu böbreklerde CAT seviyesini önemli şekilde azalttı ($p<0.05$). Toksikasyon oluşturulmuş balık gruplarına düşük düzeyde verilen KR bu enzim seviyesini değiştirmezken, toksikasyon oluşturulmuş balıklara yüksek düzeyde KR verildiğinde sonuçlar kontrole benzerdi. Sadece KR alan gruplarda ise sonuçlar bu enzim açısından doz artışına bağlı olarak arttı ($p<0.05$). Sonuç olarak balıklarda böbrek dokusundaki CAT seviyesine KR'nin etkisi doza bağlı olarak arttı (Şekil 16).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sipermetrin, tarımda zirai mücadelede kullanılan sentetik piretroit yapılı bir pestisitir. Deri, solunum ve sindirim yoluyla vücuda girerek canlı sağlığı üzerinde toksik, karsinogenik etkileri olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (39, 40). Diğer canlılarda olduğu gibi balıklara ve akuatik omurgasızlara da son derece toksik bir kimyasaldır (2).

Kaynağı; propolis, bazı mantar türleri, yeşil çay, tahıl, sebze ve meyve olan ve 5,7-dihidroksiflavon molekül yapısında bulunan krisin, antiinflamatuvar, antiviral, antikarsinogen ve vücutta doku hasarına neden olan serbest radikalleri temizleyici özelliğinden dolayı da güçlü bir antioksidandır (19-24).

Bu güne kadar yapılan araştırmalar incelendiğinde, SP ile farklı hayvan türlerinde (sıçan, fare, kurbağa ve bazı balık türleri) yapılan toksikasyon çalışmalarına rastlanmıştır (42, 70, 71, 75-90). Bu çalışmalarda, SP uygulanan hayvanlarda; üreme ve hareket yeteneğinin azalması, denge kaybı, renk değişimi, bir uyarıya geç tepki verme gibi davranışsal ve morfolojik değişiklikler gözlemlenmiştir (42, 90, 91). Diğer çalışmalarda ise farklı dozlarda uygulanan SP'nin, balıklarda kolesterol değerini düşürdüğü ve ALP değerini yükselttiği (70, 71, 76-77), toplam eritrosit sayısı, hemoglobin içeriği ve hematokrit değerleri ve toplam lökosit sayısını zaman ve konsantrasyona bağlı olarak düşürdüğü belirtilmiştir (92, 93). Yapılan bir araştırmada ise, sipermetrine maruz kalan sazan (*C. carpio*) balıklarında AST, ALT ve GDH'yi etkilediği ifade edilmiştir (94). Orun ve ark (95) tarafından gökkuşağı alabalıklarında SP'nin üç farklı subletal dozda verilmesi ile oluşturulan çalışmada, ALT ve AST'yi doza bağlı olarak toksik gruplarda yükselttiği belirtilmiştir. Velisek ve ark (92) tarafından SP ile gökkuşağı alabalıklarında yapılan bir araştırmada ise, AST aktivitesinin yükseldiği ve ALT aktivitesinin değişmediği belirtilmiştir. Borges ve ark (78) tarafından *Rhamdia quelen* balık türünde SP'nin üç farklı subletal dozda verilmesi ile oluşturulan çalışmada,

2. 4. ve 8. günlerde ALT ve AST aktivitelerinin zamana ve toksikasyon dozuna bağlı olarak değişkenlikler gösterdiği belirtilmiştir. Daha önce yapılan araştırmalar incelendiğinde, SP'nin tüm hayvan türlerinde ALT ve AST aktivitesini artırdığı ifade edilmektedir. Yapılan bu çalışmada da SP'nin dozuna bağlı olarak bu enzim aktivitelerinin toksikasyon gruplarında yükseldiği, KR alan gruplarda ise yine doza bağlı olarak serum aktivitelerinin azaldığı belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar önceki çalışma sonuçları ile uyumludur. ALT aktivite artışı genel hepatoselüler hasarın, AST aktivite artışı ise mitokondrial hasarın göstergesi olarak bilinir (79). Yapılan önceki çalışmalarda da SP'nin karaciğer hasarı oluşturduğu, bu hasarın SP'nin sitokrom P-450 enzim sistemi tarafından oksidasyonu sonucu meydana gelen serbest radikallerin oluşumu ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (79-87). Karaciğerde serbest radikal oluşumu sonucu, SP'nin hepatik ATPazın aktivitesini de inhibe ederek nekroz, inflamasyon ve hepatositlerde stoplazmik hipertrofiye neden olduğu belirtilmektedir (82). SP'nin ATPaz aktivitesindeki bu inhibisyonu, Na^+ , K^+ and Ca^{2+} iyonlarının aktif transportunu etkileyerek hepatositlerde hasara neden olabileceği bildirilmiştir (89, 96). Sentetik piretroidler karaciğerde stabil olmayan siyanidlere ve aldehitlere dönüşmektedirler (1). Oluşan bu metabolitlerin karaciğerde hücresel hasarın nedeni olabileceği, ATPaz aktivitesinin azalmasının ve serbest radikal artışıyla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (79).

SP toksikasyonlu balıklarda yukarıda bahsedildiği üzere enzimlerdeki bu yükselişler oksidatif stresi ve hücrelerde oksidan ve antioksidanlar arasında bir dengesizliği de akla getirmektedir. SOD ve GSH, peroksit ve serbest radikaller gibi reaktif oksijen türlerinin hücre içi koruyucu mekanizmada oluşturduğu önemli antioksidanlardır (97, 98). MDA ise çoklu doymuş yağ asitlerinin peroksidasyonundan kaynaklanan ve oksidatif stresin en önemli göstergelerinden biridir. MDA miktarına göre lipid peroksidasyon durumu belirlenmektedir (86, 87). Bugüne kadar SP ile yapılan toksikasyon çalışmaları incelendiğinde, SP'nin tüm canlılarda oksidatif hasara yol açtığı belirtilmektedir (70, 71, 77-79, 81, 85, 89, 90).

Jung-Hoon ve ark (96) tarafından yapılan araştırmada SP uygulanan balıkların (*Korean rockfish*) serum MDA, GOT (Glutamik oksaloasetik transaminaz), GPT (Glutamik püruvik transaminaz) düzey/aktivitelerinin arttığı rapor edilmiştir. Gulhan ve ark (70) tarafından yapılan bir başka çalışmada da farklı dozlarda SP'ye maruz bırakılan

gökkuşığı alabalıklarında MDA düzeyinin arttığı, propolis verilen gruplarda ise azaldığı belirtilmektedir. Kakoolaki ve ark (77) tarafından gökkuşığı alabalıklarında SP ile toksikasyon oluşturularak yapılan araştırmada ise toksikasyon grubunda beyin dokusunda MDA ve CAT düzey/aktivitelerinin kontrole göre arttığı, diğer yandan propolis verilen balıklarda ise MDA düzeyinin azaldığı bildirilmiştir. Aldemir ve ark (97) tarafından gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise SP'ye maruz bırakılan gökkuşığı alabalığı dokularında propolisin biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Sonuçların kontrol grubuna kıyasla SP'ye maruz bırakılan balık dokularında CAT ve MDA düzey/aktivitelerini artırdığı, SP ile birlikte verilen propolis gruplarında ise CAT ve MDA düzey/aktivitelerini azalttığı belirtilmiştir. Sakin ve ark (98)'nın SP ile gökkuşığı alabalıklarında yaptığı bir araştırma sonuçlarına göre SP uygulanan balıkların MDA seviyesinin kontrole göre önemli ölçüde arttığı, CAT, GSH, GSH-Px düzey/aktivitelerinin ise önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir. Eraslan ve ark (79)'nın yaptığı bir araştırmada ise sıçanlara tek doz verilen SP'ye karşı propolis kullanılmış, kan ve doku oksidasyon-antioksidasyon seviyelerine bakılmıştır. SP grubunda kontrol grubuna kıyasla, MDA seviyesinde belirgin artışlar, SOD, GSH-Px (böbrek hariç), CAT düzey/aktivitelerinde ise azalışlar olduğu, propolis uygulanan gruplarda ise tam tersi durum izlendiği ifade edilmiştir. Yapılan bir başka araştırmada ise gebe sıçanlara 1 mg/kg dozda formaldehit uygulamasının özellikle fetal karaciğerde GSH düzeylerini önemli derecede azaltarak, MDA düzeylerini ciddi şekilde artırarak karaciğer dokusunda oksidatif strese neden olduğu ve fetal karaciğer hücresi megakaryosit sayısını anlamlı derecede azaltarak oksidatif hasara yol açtığı bununla beraber, formaldehit ile krisin uygulamasının fetal karaciğerde GSH düzeylerini sadece formaldehit uygulanan gruplara göre önemli derecede artırarak ve MDA düzeylerini ciddi şekilde azaltarak fetal karaciğer dokusunda antioksidan etki gösterdiği belirtilmektedir (69). Yapılan bu çalışmada da, SP gruplarında MDA'nın artışı ve CAT, GSH-Px ve SOD'daki azalma balıklarda da oksidatif hasarı ifade etmektedir. İki farklı dozda koruyucu olarak verilen KR ise doza bağlı olarak MDA'yı azaltırken, CAT, GSH-Px ve SOD düzey/aktivitelerini yükseltmektedir. Elde ettiğimiz veriler, yukarıda bahsedilen SP ile toksikasyon oluşturulan balık ve diğer hayvanlardaki çalışmaların sonuçları ile yapısında KR bulunan ve antioksidan özelliği olan propolis kullanılan çalışma sonuçları (71, 75-78) ile benzerlik göstermektedir.

SP'nin lipid peroksidasyonuna etkisi; ya direk ya da indirek olarak SP'nin hidrofobik yapısından dolayı hücre membranında birikimi ve membran yapısının bozulması ile oksidatif stresi indükleyerek serbest radikal oluşumundan kaynaklanabileceği bildirilmiştir (1, 83). Ayrıca bu indirek mekanizmaya ATPaz inhibisyonuna bağlı olarak hücre membranından iyon geçişinin değişimi de katkı sağlayabilir. Bu güne kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde, SP'nin tüm canlı türlerinde oluşturduğu olumsuz etkilere karşı pek çok antioksidan madde koruyucu olarak kullanılmıştır (1, 78, 79, 87). Bunlardan flavolonoidlerin (propolis gibi), ksantin oksidazı inhibe ederek ve süperoksit anyon radikallerini etkileyerek antioksidan etki oluşturduğu ifade edilmektedir (77, 78). Propolis içinde de yüksek oranda bulunan bir madde olan KR'de ksantin oksidazı inhibe ederek serbest radikal oluşumunu azaltabilir.

Sitokinler, çeşitli hücre tipleri (makrofajlar ve T hücreleri) tarafından üretilen, hormona benzeyen, bağışıklık ve inflamatuvar cevapların oluşmasında rol oynayan proteinlerdir. Ayrıca, doğal bağışıklıkta lipopolisakkarid gibi mikrobik ürünler de mononükleer fagositleri direkt uyararak kendi sitokinlerini salgılatırlar. Temel etkilerine göre sitokinler, alt gruplara ayrılırlar.

TNF, mikroorganizmalardan özellikle gram negatif bakterilerin lipopolisakkaritlerine karşı cevapta aktive olmuş makrofajlar, T hücreleri, aktive NK hücreleri ve aktive mast hücreleri tarafından salgılanırlar. TNF, önemli bir mediatördür ve endotel hücrelerini adezyon moleküllerini üretmek üzere uyararak ve sitokinler için kemotaktik etkili olan kemokinleri üreterek enfeksiyon alanlarına nötrofil ve makrofajların yapışmasını sağlar. TNF aynı zamanda ateş oluşumu için hipotalamusu etkiler ve akut faz protein üretimini de kolaylaştırır. İki çeşit TNF vardır. Aktif makrofajlardan salınan TNF- α (kaşektin) ile aktif T hücrelerinden salınan TNF- β (lenfotoksin)'dir. IL-1 ise, aktive makrofajlar tarafından üretilen bir inflamatuvar sitokindir. Etkileri yönünden TNF- α 'ya benzer ve aynı zamanda T hücrelerinin aktivasyonuna da yardım eder. IL-6, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreler ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilir. IL-6'nın en belirgin etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerinedir. B lenfositlerinden immunoglobulin salınımı için bir kofaktör olarak görev yapar ve B lenfositleri için büyüme faktörü olarak rol oynar ve akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur. IL-10 ise bazı aktive B hücreleri ve TH hücreleri, aktive makrofajlar ve bazı

non-lenfositik hücre tipleri (keratinositler) tarafından üretilir. Bu sitokin inhibitör etkilidir ve bu etki de immün yanıtta azalma ile sonuçlanır. IL-10'un iki önemli etkisi vardır. Birincisi; makrofajlar tarafından sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-12, kemokin) üretimini engellemek, ikincisi ise makrofajların T hücresi aktivasyonundaki işlevlerini durdurma. IL-6, IL-1 β , TNF- α proinflatuvar sitokin, IL-10 ise antiinflatuvar bir sitokin olarak da bilinirler (99-105).

Bu güne kadar SP ile yapılan çalışmalar incelendiğinde balıklarda sitokin düzeylerine yönelik araştırmaya rastlanmamıştır. Fakat, sıçanlarda, Soliman ve ark (90) tarafından yapılan bir çalışmada, SP'ye karşı susam yağı kullanılmış ve çalışma sonucunda SP grubunda, kontrol grubuna göre albümin, üre, kreatinin, GPT, GOT, lipid profil seviyesinde ve IL-1 β , IL-6, TNF- α mRNA ekspresyonunda bir artış, IL-10 mRNA ekspresyonunda ise azalış olduğu belirtilmiştir. SP ile birlikte susam yağı verilen gruplarda ise, tam tersi durum izlendiği diğer yandan SP'nin karaciğer ve böbrek dokularında histopatolojik olarak dejeneratif değişikliklere neden olduğu ve susam yağının bu dokularda koruyucu etkiler gösterdiği belirtilmiştir. Mevcut çalışmamızda da, SP verilen toksikasyon grubunda, kontrol grubuna göre IL-1 β , TNF- α , IL-6 düzeylerinde önemli bir şekilde yükseliş, IL-10'da ise düşüş gözlemlenmiştir. KR verilen gruplarda ise doza bağlı olarak IL-1 β , TNF- α , IL-6 düzeylerinde önemli bir şekilde düşüş, IL-10'da ise artış izlenmiştir. Mevcut çalışma sonuçları yukarıdaki literatür sonuçları (90) ile uyumludur.

SP ile oluşan toksikasyonda KR'nin hem oksidasyonu hem de inflamasyonu indirek engelleyerek koruyucu etkiler göstermesinin bir başka sebebi; bu iki madde arasındaki atılım düzeyinde etkileşim olabilir. Şöyleki; KR, UDP-glukronikasit enzim sentezini artıran bir etki göstermektedir (106). Diğer yandan SP ise glukronik asitle birleşme tepkimeleri sonucunda inaktif metabolitleri şeklinde elimine edilebilmektedir (107). KR kullanımı ile artan bu enzim SP'nin metabolizasyonunu ve atılımını artırabilir.

Sonuç olarak, mevcut çalışma ile balıklarda SP toksisitesine karşı KR uygulanmasının serbest radikallerin azaltılması ve antioksidan enzimlerin artışıyla karaciğer ve böbrekte hasarını engelleyerek antioksidan aktiviteye katkı sağladığı ve sitokin düzeyindeki değişimler ile antiinflatuvar etkiler oluşturduğu belirlenmiştir. Gelecekte, KR ilave edilmiş balık yemleri balık yetiştiriciliğinde kullanılırsa, hem antioksidan kapasiteyi

yükseltmesi hem de antiinflamatuvar etkilerinden dolayı yararlı olabilir ve balıklarda bağışıklığı güçlendirici ajan olarak önerilebilir.



6. KAYNAKLAR

1. WHO Report (EHC, 82). Cypermethrin environmental health criteria. International programme on chemical safety, No 82, Ceneva, 1989
<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc82.htm> (Erişim Tarihi:12.12.2017)
2. Reddy MP, Bashamohideen M. Fenvalarate and cypermethrin induced changes in the haematological parameters of *Cyprinus carpio*. Acta Hydrochim Hydrobiol 1989; 17: 101-107
3. David BV, Somasundaram L. Synthetic pyrethroids – an evaluation of their potential effects on non-target organisms. Pesticides 1985; 19: 9-12
4. Ghosh TK, Chatterjee SK. Toxic effects of fenvelerate on *Anabus testudineus* biochemical study. Adv Bios 1987; 7: 203–208
5. Agnihothrudu V. Pyrethroids: their future and toxicity. In: Advances in toxicology and environmental health. Gupta PK, Rağivarkash V (eds), Guwahati, 1988; 65-69
6. Hill JR. Aquatic organisms and pyrethroids. Pestic Sci 1989; 27: 429-465
7. Doharty JD, Nishimura K, Kurihare N, Fujita T. Promotion of norepinephrine release and inhibition of alcium uptake by pyrethroids in brain synoptosomes Pestic. Biochem Physiol 1987; 29: 187-196
8. Bradbury S, Goel P, Coasts R. McKim IM. Differential toxicity and uptake of 2-fenvalerate for mutation in fathead minnows (*Pimephales promelas*). Environ Toxicol Chem 1985; 4: 533-542
9. Atamanalp M, Keleř MS, Haliloğlu HI, Aras MS. The Effects of cypermethrin (A synthetic pyrethroid) on some biochemical parameters (Ca, P, Na and TP) of Rainbow Trout. Turk J Vet Anim Sci 2002; 26: 1157-1160
10. Extoxnet, Extension Toxicology Network, Pesticide Information Profiles, <http://ace.orst.edu/info/extoxnet/pips/cypermet.htm> (Erişim Tarihi: 17.11.2017)

11. Richards RH. Diseases of farmed fish: Salmonids. Vet Records 1983; 112: 124–126
12. Hart JL, Thacker, JRM Braidwood, JC Fraser, NR ve Matthews, JE Novel cypermethrin formulation for the control of sea lice on salmon (*Salmo salar*). Vet Records 1997; 140: 179–181
13. Roth M, Richards RH, Sommerville C. Current practices in the chemotherapeutic control of sea lice infestations in aquaculture: a review. J Fish Dis 1993; 16 : 1–26
14. Treasurer JW, Wadsworth, SL. Interspecific comparison of experimental and natural routes of *Lepeophtheirus salmonis* and *Caligus elongatus* challenge and consequences for distribution of chalimus on salmonids and therapeutant screening. Aqua Res 2004; 35: 773–783
15. Valavanidis A, Vlahogianni T, Dassenakis M, Scoullos M. Molecular biomarkers of oxidative stress in aquatic organisms in relation to toxic environmental pollutants. Ecotox and Environ Safety 2006; 64: 178–189
16. Medina JH, Paladini AC, Wolfman C, Levi de Stein, M Calvo et al. Chrysin (5,7-di-OH-flavone), a naturally-occurring ligand for benzodiazepine receptors, with anticonvulsant properties. Biochem Pharmacol 1990; 40: 2227-2231
17. Wolfman C, Viola H, Paladini A, Dajas F, Medina JH et al. Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora coerulea*. Pharmacol Biochem Behav 1994; 47: 1-4
18. Lakhanpal P, Rai DK. Quercetin: a versatile flavonoid. IJMU 2007; 2: 22-37
19. Zheng X, Meng WD, Xu YY, Cao JG, Qing FL. Synthesis and anticancer effect of chrysin derivatives. Bioorg Med Chem Lett 2003; 13: 881–884
20. Knowles LM, Zigrossi DA, Tauber RA, Hightower C, Milner JA et al. Flavonoids suppress androgen-independant human prostate tumor proliferation. Nutr Cancer 2000; 38-1: 116-122
21. Pushpavalli G, Kalaiarasi P, Veeramani C, Pugalendi KV. Effect of chrysin on hepatoprotective and antioxidant status in D-galactosamineinduced hepatitis in rats. Eur J Pharmacol 2010; 631: 36-41
22. Ciftci O, Ozdemir İ, Aydin M, Beytur A. Beneficial effects of chrysin on the reproductive system of adult male rats. Andrologia 2012; 44: 181-186

23. Cho H, Yun CW, Park WK, Kong JY, Kim KS, Park et al. Modulation of the activity of pro-inflammatory enzymes, COX-2 and iNOS, by chrysin derivatives. *Pharmacol Res* 2004; 49: 37-43
24. Critchfield JW, Butera ST, Folks TM. Inhibition of HIV activation in latently infected cells by flavonoid compounds. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996; 12: 39-46
25. Öncüer C. Tarımsal Zararlılarla Savaş Yöntemleri ve İlaçları (4. Baskı), Adnan Menderes Üniversitesi Yayınları, Aydın, 2000: 379
26. Matsumara F. Toxicology of Insecticides: Plenum Press, New York, USA, 1985: 598
27. Haktanır K, Arcak S. Çevre Kirliliği Ders Kitabı. AÜZF Yayını, No: 1503, 1998: 457
28. Güvener A, Küçükkalıpçı F, Koçer F, Nurlu K. Gıda maddelerinde tarımsal ilaç bakiyelerinin araştırılması. TUBİTAK, TOAG/497, 1986: 1-71
29. Yazgan MS. Türkiye’de Pestisit Kirliliği, Türkiye’de Çevre Kirlenmesi Öncelikleri Sempozyumu II, Gebze, 1997; 571-577
30. Chau ASY, Afghan BK, Robinson JW. Analysis of Pesticides in Water, Vol I, II, III, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1981
31. Rand GM, Petrocelli SR. Fundamentals of Aquatic Toxicology, Methods and Applications, Hemisphere Publishing Cooperation, Washington, 1985: 666
32. Kaya S, Bilgili A. Pestisidler, In: Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji (2. Baskı), Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A (eds), Medisan Yayınevi, Ankara, 2002: 385-536
33. İssi M, Burcu G, B Gül Y. Bir köpekte saptanan akut sipermetrin intoksikasyonu. *YYU Vetr Fak Derg* 2014; 25: 19-21
34. <http://www.hektas.com.tr/uploads/urundosyalar/2085568876.pdf>. (Erişim tarihi: 23.11.2017)
35. Cypermethrin- Identification, toxicity, use, water pollution potential, ecological toxicity and regulatoryin formation
http://www.pesticideinfo.org/Detail_Chemical.jsp Rec_Id=PC35735 (Erişim Tarihi: 11.12.2017)
36. <https://yandex.com.tr/gorsel/search?text=cypermethrin%20kimyasal%20formülü> (Erişim tarihi: 23.11.2017)

37. Toros S, Maden S. Tarımsal Savaşım Yöntem ve İlaçları. Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yay. No: 1222, Ders Kitabı No: 352, Ankara, 1991
38. WHO (2013). Cypermethrin (PDS). http://www.inchem.org/documents/pds/pds/pest58_e.htm. (Erişim Tarihi: 11.07.2017)
39. Lukowicz-Ratajczak J, Krechniak J. Effect of decamethrin and cypermethrin on kidney function and metabolism. *Bromat Chem Toksykol*, 1991; 24: 133-137
40. Das RN, Parajuli S. Cypermethrin poisoning and anti-cholinergic medication- A case report *IJMU* 2006; 1: 42-44
41. Bradbury SP, Coats JR. Comparative toxicology of the pyrethroid insecticides. *Rev Environ Contam Toxicol* 1989; 133-177
42. Solomon KR, Giddings JM, Maund SJ. Probabilistic risk assessment of cotton pyrethroids: I. Distributional analyses of laboratory aquatic toxicity data. *Environ Toxicol Chem* 2001; 20: 652-659
43. Greulich K, Pflugmacher S. Differences in susceptibility of various life stages of amphibians to pesticide exposure. *Aqua Toxicol* 2003; 65: 329-336
44. Exttoxnet. <http://exttoxnet.orst.edu/pips/cypermeth.htm> Extension Toxicology Network Pesticide Information Profiles 1996. (Erişim tarihi: 12.12.2017)
45. Öncüler C. Tarımsal Zararlılarla Savaş Yöntemleri ve İlaçları. Doğruluk Matbaacılık, İzmir, 1991; 260
46. Formica JV, Regelson W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxic* 1995; 33: 1061-1080
47. Pehlivan M, Güleriyüz M. Ahududu ve böğürtlenlerin insan sağlığı açısından önemi. *Bahçe* 2004; 33: 51-57
48. Saldamlı İ. Gıda Kimyası, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2007:463-492
49. Nizamlioğlu NM, Nas S. Meyve ve sebzelerde bulunan fenolik bileşikler; yapıları ve önemleri. *Elect J Food Technol* 2010; 5: 20-35
50. Tunalier Z, Öztürk N, Koşar M, Başer KH, Duman H. et al. Antioxidant properties and phenolic composition of *Sideritis species*. *Chem Nat Compd* 2004; 40: 206-210
51. Balentine DA, Wiseman SA, Bouwens LC. The chemistry of tea flavonoids. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1997; 37: 693-704

52. Peterson J, Dwyer J. Flavonoids, dietary occurrence and biochemical activity. *Nutr Res* 1998; 18: 1995-2018
53. Sivam G. Analysis of Flavonoids. In: *Methods of Analysis for Functional Foods and Nutraceuticals*, Hurst WJ (ed), CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, 2002: 363-384.
54. Stavric B. Role of chemopreventers in human diet. *Clin Biochem* 1994; 27: 319-332
55. Stavric B. Quercetin in our diet: from potent mutagen to probable anticarcinogen *Clin Biochem* 1994; 27: 245-248
56. Bors W, Heller W, Michel C, Saran M. Flavonoid as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies. *Methods Enzimol* 1990; 186: 343-335
57. Robards K, Antolovich M. Analytical chemistry of fruit bioflavonoids: review *The Analyst* 1997; 3: 122-130
58. Coskun T. Fonksiyonel besinlerin sağlığımız üzerine etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 69-84
59. Hollman PCH, Hertog MGL, Katan MB. Analysis and health effects of flavonoids. *Food Chem* 1996; 57: 43-46
60. Buslig BS, Manthey JA. *Flavonoids in cell function*. Kluwer Academic Press, New York, 2002: 22-39
61. Medina JH, Paladini AC, Wolfman C, Levi de Stein M, Calvo, et al. Chrysin (5,7-di-OH-flavone), a naturally-occurring ligand for benzodiazepine receptors, with anticonvulsant properties. *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 2227-2231
62. Wolfman C, Viola H, Paladini A, Dajas F, Medina JH et al. Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora coerulea*. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 47: 1-4
63. Knowles LM, Zigrossi DA, Tauber RA, Hightower C, Milner JA et al. Flavonoids suppress androgen-independent human prostate tumor proliferation. *Nutr Cancer* 2000; 38: 116-122
64. Brown E, Hurd NS, McCall S, Ceremuga TE. Evaluation of the anxiolytic effects of chrysin a *Passiflora incarnata* extract in the laboratory rat *AANA J* 2007; 75: 333-337

65. Yin F, Giuliano AE, Law RE, Van Herie AJ. Apigenin inhibits growth and induces G2/M arrest by modulating cyclin CDK regulators and ERK MAP kinase activation in breast carcinoma cells. *Anticancer Res*, 2001; 21: 413-420
66. Yin F, Giuliano AE, Van Hearle, AJ. Growth inhibitory effects of flavonoids in human thyroid cancer cell lines. *Thyroid* 1999; 9: 369-376
67. Ciftci O, Ozdemir İ, Aydin M, Beytur A. Beneficial effects of chrysin on the reproductive system of adult male rats. *Andrologia* 2012; 44: 181-186
68. Jeong HJ, Shin YG, Kim H, Pezzuto, JM. Inhibition of aromatase activity by flavonoids. *Arch Pharmacol Res* 1999; 22: 309-312
69. Çay M. Ratlarda subkronik formaldehit zehirlenmelerinin karaciğerde neden olduğu hasara karşı chrysinin etkileri, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Malatya, 2012
70. Gulhan FM, Duran A, Selamoglu TZ, Kakoolaki S, Mansouri SM. Effects of Propolis on microbiologic and biochemical parameters of Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) after exposure to the pesticide. *Iran J Fish Sci* 2012; 11: 490-503
71. Orun I, Selamoglu T, Gulhan MF, Erdogan K. Role of propolis on biochemical and hematological parameters of *Oncorhynchus mykiss* exposed to cypermethrin. *J Survey Fish Sci* 2014; 1: 21-35
72. <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Chrysin.png> (Erişim Tarihi 16.10.2017)
73. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randal RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-275
74. Miller GL. Protein determination for large numbers of samples. *Anal Chem* 1959; 31: 964
75. Yoshioka T, Kamsada K, Shimada T, Mori M. Lipid peroxidation in maternal and corol blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in th blood. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 372-376
76. Atamanalp M, Yanik T, Haliloglu HI, Sitki A. Alterations in the haematological parameters of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, exposed to cypermethrin. *Isr J Aquacult, Bamidgeh* 2002; 54: 99-103
77. Kakoolaki S, Talas ZS, O Cakir, Ciftci O, I Ozdemir. Role of propolis on oxidative stress in fish brain. *Basic Clin neurosci* 2013; 4: 153-158

78. Borges A, Scotti LV, Siqueira DR, Zanini R, Amaral F, Jurinitz DF, Wassermann GF. Changes in hematological and serum biochemical values in jundiá *Rhamdia quelen* due to sub-lethal toxicity of cypermethrin. *Chemosphere* 2007; 69: 920-926
79. Eraslan G, Kanbur M, Silici S, Altınordulu Ş, Karabacak M et al. Effects of cypermethrin on some biochemical changes in rats: the protective role of propolis. *Exp Anim* 2008; 57: 453-460
80. Sankar P, Telang AG, Manimaran A. Protective effect of curcumin on cypermethrin-induced oxidative stress in Wistar rats. *Exp Toxicol Pathol* 2012; 64: 487-493
81. Yavasoglu A, Sayim F, Uyanikgil Y, Turgut M, Karabay NÜ. The pyrethroid cypermethrin-induced biochemical and histological alterations in rat liver. *J Health Sci* 2006; 52: 774-78
82. Gomaa MS, Abd Alla MA, Sameer MM. The possible protective effect of propolis (bee glue) on cypermethrin-induced hepatotoxicity in adult albino rats. *Mansoura J Forensic Med Clin Toxicol* 2011; 19: 17-32
83. R. Gabbianelli, G. Falcioni, C. Nasuti, F. Cantalamessa. Cypermethrin-induced plasma membrane perturbation on erythrocytes from rats: reduction of fluidity in the hydrophobic core and in glutathione peroxidase activity *Toxicology*, 175 (2002), pp. 91-101
84. Khan A, Faridi HAM, Ali M, Khan MZ, Siddique M, Hussain, IM et al. Effects of cypermethrin on some clinico-hematobiochemical and pathological parameters in male dwarf goats (*Capra hircus*). *Exp Toxicol Pathol*, 2009; 61: 151-160
85. Kanbur M, Eraslan G, Ince S, Altintas L, Liman CB, Çakir Bayram L et al. The effects of propetamphos, cypermethrin and propetamphos-cypermethrin combination on some biochemical and histopathological parameters in mice. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2015; 21: 187-194
86. Kannan R, Kuhlenkamp JF, Jeandidier E. Evidence for carrier-mediated transport of glutathione across the blood-brain-barrier in the rat. *J Clin Invest* 1990; 85: 2009-2013
87. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem* 1997; 43: 1209-1214

88. Draper HH, Squires EJ, Mahmoodi H et al. A comparative evaluation of thiobarbituric acid methods for the determination of malondialdehyde in biological materials. *Free Radic Biol Med* 1993; 15: 353-363
89. Manal AH, Nadia M, Abd El Mawgoud Abd Alla Asran, Lila Mowafy. Cypermethrin-induced histopathological, ultrastructural and biochemical changes in liver of albino rats: The protective role of propolis and curcumin. *BJBAS* 2017; 160-173
90. Soliman MM, Attia HF, El-Ella GA. Genetic and histopathological alterations induced by cypermethrin in rat kidney and liver: protection by sesame oil. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2015; 28: 508-520
91. Yılmaz M, Gül A, Erbaşlı K. Acute toxicity of alpha-cypermethrin to guppy (*Poecilia reticulata*, Pallas, 1859). *Chemosphere* 2004; 56: 381-385
92. Velisek J, Wlasow J, Gomulka T et al. Effects of cyperhethrin on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Vet Med* 2006; 51: 469-476
93. Adhikari S, Sarkar B, Chatterjee A et al. Effects of cypermethrin and carbofuran on certain hematological parameters and prediction of their recovery in a freshwater teleost, *Labeo rohita* (Hamilton). *Ecotoxicol Environ Saf* 2004; 58: 220-226
94. Al-Ghanim KA. Effect of cypermethrin toxicity on enzyme activities in the freshwater fish *Cyprinus carpio*. *Afr J Biotechnol* 2014; 13: 1169-1173
95. Orun I, Talas ZS, Alkan A. Modulating effect of selenium on gills of fish exposed to heavy metals. *Fresen Environ Bull* 2011; 20: 04-108
96. Jee JH, Masroor F, Kang JC. Responses of cypermethrin-induced stress in haematological parameters of Korean rockfish, *Sebastes schlegeli* (Hilgendorf). *Aqua Res* 2005; 36: 898-905
97. Aldemir OS, Talas ZS, Gulhan MF, Cakır O, Ozdemir I et al. Role of propolis on oxidative stres in various tissues of Fish. *Fresen Environ Bull* 2014; 23: 1-5
98. Sakin F, Ispir U, Yonar SM, Yonar ME, Taysı MR et al. Effect of short-term cypermethrin exposure on oxidant-antioxidant balance in the whole body of rainbow trout fry. *Fresen Environ Bull* 2011; 20: 55
99. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. *T Klin J Med Sci* 1997; 17: 65-74
100. Horii Y, Muraguchi A, Iwano M. Involvement of IL -1 in mesengial proliferative glomerulonephritis. *J Immunol* 1989; 143: 3949-3955

101. Stahl RAK. Chemoattractive cytokines (Chemokines) and immune renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 307-319
102. Nororiha IL, Niemir Z, Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 775-786
103. Kishimoto T. The biology of interleukin – 6. *Blood* 1989; 74: 1-10
104. <http://www.microbiologybook.org/Turkish-immunol/immunolchapter13turk.htm> (Erişim tarihi: 07.12.2017)
105. Moore KW, O'Garra A, Malefyt WR et al. Interleukin-10 *Ann Rev Immunol* 1993; 11: 165-190.
106. Walle T, Otake Y, Galijatovic A, Joseph K, Walle UK et al. Induction of UDP-glucuronosyl transferase UGT1A1 by the flavonoid chrysin in the human hepatoma cell line hep G2. *Drog Metabolism and Disposition*, 2000; 28: 1082
107. Edwards R, Millburn P, Hutson H. The toxicity and metabolism of the pyrethroids cis and trans –cypermethrin in rainbow trout, *Salmo gairdneri*. *Xenobiotica*, 1987; 17: 1175-1193.



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(EÜHADYЕК)



Tarih: 18.05.2016

Toplantı Sayısı: 05

Karar No:16/084

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 18.05.2016 tarihinde Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Fahri OĞUZKAYA	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Fusun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	KATILMADI
Ahmet ÖZTÜRK	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
Çağrı ŞAKALAR	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
M. Betül AYCAN	Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	KATILMADI
Nükhet KÜTÜK	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Serpil SARIÖZKAN	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	KATILMADI
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Yard.Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Hamiyet ÜNAL	Yard.Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Osman İBİŞ	Yard.Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi	
Zeynep SOYER SARICA	Dr.	Deneyisel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.	KATILMADI
Serap ALTUNTAŞ EROĞLU	Avukat	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	
Asiye GÖKBELEN	Yardım Sevenler Derneği Başkanı	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	KATILMADI

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji A.D.'dan Doç. Dr. Feride KOÇ tarafından sunulan "Sipermetrin ile Akut Toksisite Oluşturulan Gökkuşuğu Alabalıkları (*Oncorhynchus Mykiss*)'nda Krisinin Koruyucu Etkilerinin Araştırılması.." başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 18.05.2016
Etik kurul Başkan Vekili : Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA
İmza :

SİPERMETRİN İLE AKUT TOKSİSİTE OLUŞTURULAN GÖKKUŞAĞI ALABALIKLARI (ONCORHYNCHUS MYKISS)'NDA KRİSİNİN KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% **13**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **11**

İNTERNET
KAYNAKLARI

% **7**

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

readgur.com

İnternet Kaynağı

% **2**

2

openaccess.inonu.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

% **1**

3

vfdergi.yyu.edu.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

4

jfas.ege.edu.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

5

ATAMANALP, Muhammed, KELES, M. Sait
and ARAS, M. Sıtkı. "Cypermethrin (Sentetik
pretroit)' in gökkuşağı alabalığı (Oncorhynchus
mykiss)' nın alkalın fosfatez, kolesterol, glikoz
ve kreatin aktivitesine etkisi", TUBITAK, 2002.

Yayın

% **1**

6

www.hektas.com.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Özge CERİT

Uyruğu: TC

Doğum Tarihi ve Yeri: 14.07.1990/Kayseri

Medeni Durumu: Bekar

Cep Tel: 0554 123 10 87

E Mail: ozge_cerit@hotmail.com

Yazışma Adresi: Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Kocasinan/Kayseri

EĞİTİM

<u>Derece</u>	<u>Kurum</u>	<u>Mezuniyet Tarihi</u>
Yüksek Lisans	ERÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2017
Lisans	Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2014

İŞ DENEYİMLERİ

<u>Yıl</u>	<u>Kurum</u>	<u>Görev</u>
2017-Halen	Özel Sektör	Mesul Müdür

YABANCI DİL

İngilizce