



**SIÇANLARDA DELTAMETRİN KAYNAKLI
HEPATOTOKSİSİTEDE PROPOLİSİN
KORUYUCU ETKİSİ**

**2024
YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA**

Tuğba KÖSEOĞLU

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Tahir KAHRAMAN**

**SIÇANLARDA DELTAMETRİN KAYNAKLI HEPATOTOKSİSİTEDE
PROPOLİSİN KORUYUCU ETKİSİ**

Tuğba KÖSEOĞLU

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Tahir KAHRAMAN**

**T.C.
Karabük Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

**KARABÜK
Ağustos 2024**

Tuğba KÖSEOĞLU tarafından hazırlanan “SIÇANLARDA DELTAMETRİN KAYNAKLI HEPATOTOKSİSİTEDE PROPOLİSİN KORUYUCU ETKİSİ” başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Tahir KAHRAMAN

.....

Tez Danışmanı, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından Oy Birliği ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 19/08/2024

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

İmzası

Başkan: Prof. Dr. Tahir KAHRAMAN (KBÜ)

.....

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARA(KBÜ)

.....

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Kürşat KAYA (PÜ)

.....

KBÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile, Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Doç. Dr. Zeynep ÖZCAN

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü



“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Tuğba KÖSEOĞLU

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

SIÇANLARDA DELTAMETRİN KAYNAKLI HEPATOTOKSİSİTEDE PROPOLİSİN KORUYUCU ETKİSİ

Tuğba KÖSEOĞLU

Karabük Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Tahir KAHRAMAN

Ağustos 2024, 60 sayfa

Bu çalışmada, deneysel deltametrin uygulaması ile intoksikasyon oluşturulmuş sıçanlarda, güçlü antioksidan etkili propolis uygulamasının karaciğer dokusundaki hasar ve oksidatif stres üzerindeki koruyucu etkisi araştırıldı. Çalışmada 32 adet erkek sıçan, dört farklı gruba gelişigüzel olarak dağıtıldı. Kontrol , Propolis (PROP, 100 mg/kg), Deltametrin (DEL, 1,28 mg/kg, 1/100 LD50), Propolis + Deltametrin (PROP+DEL, 100 mg/kg propolis + 1.28 mg/kg deltametrin) olarak intragastrik yolla uygulandı. Denemenin 15. gününde anestezi altında karaciğer dokusu alındı. Karaciğer dokusunda, biyokimyasal olarak oksidatif stres belirteçleri ve patolojik incelemeler yapıldı. Çalışma sonucunda deltametrin uygulanan gruplarda diğer gruplara göre MDA, TOS ve OSİ değerlerinde artış, GSH, TAS, SOD ve GSH-Px değerlerinde istatistiksel anlamda azalma tespit edildi. PROP+DEL grubunda (deltametrin öncesi propolis uygulaması ile) deltametrin grubuna göre MDA, TOS ve OSİ değerleri istatistiksel anlamda azalırken, GSH, SOD ve GSH-Px değerlerinde artış

tespit edildi. Karaciğer patolojisinin değerlendirilmesinde deltametrin uygulanan grubun en yüksek hasar skoruna sahip olduğu görüldü. Karaciğer hasar skorunda PROP+DEL grubunda DEL grubuna göre istatistiksel anlamda azalma gözlemlendi. PROP grubunda MDA ve TOS düzeyinde azalma ve GSH, SOD, GSH-Px ve TAS değerlerinde artış görüldü. Antioksidan özelliğe sahip propolisin deltametrin ve deltametrin benzeri pestisit hasarına karşı koruyucu olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler : Deltametrin, propolis, oksidatif stres, hepatotoksisite, antioksidan, pestisit

Bilim Kodu : 1090



ABSTRACT

Master Thesis

PROTECTIVE EFFECT OF PROPOLIS ON DELTAMETRIN INDUCED HEPATOXICITY IN RATS

Tuğba KÖSEOĞLU

Karabük University

Institute of Graduate Programs

Department of Medical Biochemistry

Thesis Advisor:

Prof. Dr. Tahir KAHRAMAN

August 2024, 60 pages

In this study, the effect of propolis application, known for its strong antioxidant effect, on liver tissue damage and oxidative stress was investigated in rats intoxicated with deltamethrin application by experimental methods. The study included 32 male rats, which were randomly divided into four different groups: Control , Propolis (PROP, 100 mg/kg), Deltamethrin (DEL, 1,28 mg/kg, 1/100 LD50), and Propolis + Deltamethrin (PROP+DEL, 100 mg/kg propolis + 1.28 mg/kg deltamethrin). These were administered intragastrically. On the 15th day of the experiment, liver tissue was taken under anesthesia. Biochemical oxidative stress markers and pathological examinations were performed on the liver tissue.

The study results showed that in the groups treated with deltamethrin, there was a statistically significant increase in MDA, TOS, and OSI values, while GSH, TAS, SOD, and GSH-Px values decreased compared to the other groups. In the PROP+DEL group (propolis application before deltamethrin), MDA, TOS, and OSI values

decreased statistically significantly compared to the deltamethrin group, while GSH, SOD, and GSH-Px values increased. The highest damage score was observed in the group treated with deltamethrin. In the PROP+DEL group, a statistically significant decrease in liver damage score was observed compared to the deltamethrin (DEL) group. In the PROP group where propolis was applied, a decrease in MDA and TOS levels and an increase in GSH, SOD, GSH-Px and TAS values were observed. It was concluded that propolis, which has antioxidant properties, may be protective against deltamethrin and deltamethrin-like pesticide damage.

Key Words : Deltametrin, propolis, oxidative stress, hepatotoxicity, antioxidant, pesticide

Science Code : 1090

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda danışmanlığımı üstlenen, tezin hipotezinin planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde, değerlendirilmesinde ve sonuçlandırılmasında destek sağlayan, bilgi ve tecrübeleri ile bana yön çizen danışmanım Prof. Dr. Tahir KAHRAMAN'a minnetarlığımı ifade etmek isterim.

Patolojik incelemelerde yardımlarını esirgemeyen Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hikmet KELEŞ ve Doktora öğrencisi Veteriner Hekim Muhammad Nasir BHAY'a, şükranlarımı sunarım.

Maddi destekleriyle projemin hayata geçirilmesine katkıda bulunan Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (Proje No: KBÜBAP-22-YL-095), ve deneysel çalışmaların gerçekleştirilmesinde Karabük Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne teşekkür ederim.

Tez çalışmasında ve istatistik analizlerde yardımcı olan Arş. Gör. Şeyda SEÇGİN'e de saygı ve teşekkürlerimi iletmek isterim.

Hayatımın her alanında bana destek olan ve rehberlik eden sevgili babam ve anneme, bu akademik yolculuğumda bana verdiği sonsuz destek ve sabır için eşim Nurullah Köseoğlu'na ve geleceğe dair umutlarımı yeşerten oğlum Göktaş KÖSEOĞLU'na derin sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	4
GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. PESTİSİTLER.....	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Pestisitlerin Çevreyle Olan İlişkisi	4
2.1.3. Pestisitlerin Sınıflandırması.....	5
2.2. PİRETİROİDLER	6
2.2.1. Piretroidlerin Etki Mekanizması.....	7
2.3. DELTAMETRİN.....	8
2.3.1. Deltametrinin Etki Mekanizması.....	8
2.4. KARACİĞER.....	8
2.4.1. Karaciğerin Temel Fonksiyonları	9
2.5. OKSİDATİF STRES	9
2.6. SERBEST RADİKALLER	10
2.7. ANTİOKSİDAN MEKANİZMA.....	12
2.7.1. Katalaz	13
2.7.2. Süperoksit Dismutaz.....	13

	<u>Sayfa</u>
2.7.3. Glutatyon Peroksidaz.....	14
2.7.4. Glutatyon Redüktaz	14
2.7.5. Glutatyon	15
2.7.6. Vitamin E (Tokoferol)	15
2.7.7. Vitamin A	15
2.7.8. Vitamin C.....	15
2.7.9. Melatonin.....	16
2.7.10. Bilirubin.....	16
2.7.11. Albümin	16
2.7.12. Transferrin	16
2.8. PROPOLİS	16
2.8.1. Propolisin Antioksidan Etkisi.....	17
 BÖLÜM 3	 19
GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. DENEY HAYVANLARI	19
3.2. KULLANILAN MALZEMELER	19
3.3. KULLANILAN LABORATUVAR ARAÇ VE GEREÇLERİ.....	20
3.4. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI	21
3.5. DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI.....	21
3.5.1. Karaciğer Dokularının Homojenizasyonu	22
3.6. KARACİĞER DOKUSU MALONDİALDEHİT (MDA) TAYİNİ.....	22
3.7. KARACİĞER DOKUSU GLUTATYON (GSH) TAYİNİ	24
3.8. KARACİĞER DOKUSU TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE (TAS) TAYİNİ.....	25
3.9. KARACİĞER DOKUSU TOTAL OKSİDAN SEVİYE (TOS) TAYİNİ ..	25
3.10. KARACİĞER DOKUSU OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSİ) DEĞERİ HESAPLAMASI.....	26
3.11. KARACİĞER DOKUSU SÜPEROKSİD DİSMUTAZ (SOD) TAYİNİ ...	26
3.12. KARACİĞER DOKUSU GLUTATYON PEROKSİDAZ (GSH-Px) TAYİNİ.....	26
3.13. KARACİĞER DOKUSU HİSTOPATOLOJİK ANALİZLERİ.....	27
3.14. İSTATİSTİK ANALİZLER	27

	<u>Sayfa</u>
BÖLÜM 4	29
BULGULAR.....	29
4.1. KARACİĞER DOKUSU BİYOKİMYASAL BULGULARI.....	29
4.1.1. Karaciğer Dokusu Malondialdehit (MDA) Düzeyleri.....	30
4.1.2. Karaciğer Dokusu Glutasyon (GSH) Düzeyleri.....	30
4.1.3. Karaciğer Dokusu Total Oksidan Kapasite (TOS) Düzeyleri	31
4.1.4. Karaciğer Dokusu Total Antioksidan Kapasite (TAS) Düzeyleri	32
4.1.5. Karaciğer Dokusu Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Düzeyleri.....	33
4.1.6. Karaciğer Dokusu Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Düzeyleri.....	33
4.1.7. Karaciğer Dokusu Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Enzim Düzeyleri ..	34
4.2. KARACİĞER DOKUSU HİSTOPATOLOJİK BULGULARI.....	35
TARTIŞMA.....	38
KAYNAKLAR.....	46
EK AÇIKLAMALAR A. ETİK KURUL İZNİ	58
ÖZGEÇMİŞ	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Deltametrinin kimyasal formülü	8
Şekil 2.2. Propolisin kimyasal içeriği	17
Şekil 2.3. Propolisin antibakteriyel etki mekanizması	18
Şekil 4.1. Karaciğer dokusu MDA düzeyleri (nmol/g yaş doku).....	30
Şekil 4.2. Karaciğer dokusu GSH düzeyleri (nmol/g yaş doku).	31
Şekil 4.3. Karaciğer dokusu TOS düzeyleri (µmol H ₂ O ₂ Equiv /L).....	32
Şekil 4.4. Karaciğer dokusu TAS düzeyleri (mmol Trolox Equiv/L).	32
Şekil 4.5. Karaciğer dokusu OSI düzeyleri.	33
Şekil 4.6. Karaciğer dokusu SOD enzim düzeyleri (U/mg protein).	34
Şekil 4.7. Karaciğer dokusu GSH-Px enzim düzeyleri (U/mg protein).....	34
Şekil 4.8. Kontrol ve Propolis grubu karaciğer dokusu histopatolojik bulguları x10'luk büyütme.	36
Şekil 4.9. Deltametrin ve Propolis+Deltametrin grubu karaciğer dokusu histopatolojik bulguları x10'luk büyütme (f: fibrozis, d: dejenerasyon, i: inflamasyon, c: konjesyon)	37

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1. Kimyasal yapılarına ya da hedef aldıkları canlı türlerine göre sınıflandırma	5
Çizelge 2.2. Kimyasal yapılarına göre sınıflandırma.....	6
Çizelge 2.3. Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonu.....	11
Çizelge 2.4. Reaktif O ₂ ve Nitrojen çeşitleri.....	12
Çizelge 2.5. Antioksidanlar	13
Çizelge 4.1. Karaciğer dokusu MDA, GSH, TAS, TOS, OSI düzeyleri.....	29
Çizelge 4.2. Karaciğer dokusuna ait SOD ve GSH-Px enzim düzeyleri.	29
Çizelge 4.3. Karaciğer dokusu histopatolojik hasar skoru dağılımları.	35

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

μ	: Mikro
O_2	: Oksijen
$O_2^{\bullet-}$	: Süperoksit radikali
DTNB	: 5'-Ditiyobis 2-Nitrobenzoik asit
H_2O_2	: Hidrojen peroksit
KH_2PO_4	: Potasyum dihidrojen fosfat
$NO^{\bullet}$	: Nitrik oksit radikali
NO_2	: Nitrojen dioksit
$OH^{\bullet}$	: Hidroksil radikali
Fe^{2+}	: Demir(II) iyonu
Fe^{3+}	: Demir(III) iyonu
K^+	: Potasyum iyonu
Na^+	: Sodyum iyonu
NaCl	: Sodyum klorür

KISALTMALAR

ABTS	: 3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
CAT	: Katalaz
CAPE	: Kafeik asit fenil ester
COX	: Siklooksijenaz
DDT	: Diklorodifeniltri-kloroetan
DEL	: Deltametrin
DMSO	: Dimetil Sülfoksit

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FAD	: Flavın adenin dinükleotid
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GSSG	: Glutasyon okside formu
HE	: Hematoksilen-eozin
LD50	: %50 öldürücü doz
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LPO	: Lipid peroksidasyon
MDA	: Malondialdehid
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
PROP	: Propolis
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
SOD	: Süperoksit dismutaz
TAS	: Total antioksidan seviye
TBA	: Tiyoarbütürik asit
TOS	: Total oksidan seviye

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Pestisitler tarımda, ürün randımanını arttırmak amacıyla kullanılmaktadır. Ülkemizde yetiştirilen kültür bitkilerinin her yıl 1/3'ü birçok hastalık nedeniyle zarara uğramaktadır. Bu nedenle günümüzde pestisit kullanımı devam etmektedir [1]. Piretroidler, güneş ışığından az etkilendiği, düşük konsantrasyonlarda bile güçlü etki gösterdiği için piyasada yaygın olarak kullanılmaktadır. Piretroidler, vücuda temas ettikten sonra, sindirim sisteminde mide, bağırsak, karaciğer ve böbrek sistemine hızla yayılım gösterirler [2].

Memelilerde karaciğerde detoksifikasyona uğrayan piretroidler hedef organlarda tam anlamıyla detoksifiye edilemezler ve kalıntı bırakırlar [3,4]. Uzun süre yüksek doz pestisit kalıntısı içeren gıdalarla beslenen insanlar veya canlılar toksik etkiye maruz kalabilirler. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporunda her yıl bir milyon kişinin ciddi zehirlenmeler yaşadığını ve iki milyon kişinin pestisit kullanarak intihar girişimi nedeniyle hastaneye yatırıldığını bildirmektedir [5].

Çevre ya da insan sağlığı için risk potansiyeli yüksek olan deltametrin (DEL), pestisitler içinde sıkça tercih edilen suni kimyasal maddedir. DEL; sinir, solunum ve hematolojik sistemler üzerinde etkili sentetik bir piretroid bileşendir [6]. Birçok ülkede ve Türkiye'de tarım ve hayvancılık etkinliklerinde böcek zararlılarının kontrolünde yaygın olarak, ayrıca Afrika'da da sıtma mücadelesinde kullanılmaktadır [7,8].

Karaciğer; karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasındaki ana görevlerinin yanında, ksénobiyotiklerin detoksifikasyonundan da sorumlu olan organizmadaki başlıca organ olarak yer almaktadır. Bu işlevlerinin kaybı vücutta önemli zararlara neden olabilir [8]. Serbest radikal ailesinin bir parçası olan, yüksek oksidatif reaksiyon potansiyeline sahip bileşikler, reaktif oksijen türleri (ROS)'dir. Testis, karaciğer gibi

bazı organlarda ROS üretimi doğal bir fizyolojik süreçtir. Bu fizyolojik süreçte ROS sentezindeki artışlar, hücrelerde oksidasyon sonucu DNA hasarına sebebiyet vermektedir. Çok sayıda bilim insanı tarafından rapor edilen katarakt, infertilite, miyokardiyal enfarktüs, kanser, diyabet, romatoid artrit gibi çeşitli hastalıklarla birlikte sinir, solunum ve üriner sistem bozuklukları, yaşlanma ya da stres süreci boyunca antioksidan enzim seviyelerinde belirgin değişimler, lipid peroksidasyonunda (LPO) yükselme gözlemlenmiştir [9].

DEL ile akut maruziyetin, karaciğer hepatosit hücrelerinde dejenerasyon, nekroz ve fibrözün fokal alanları, kan sinüzoidlerinde genişleme ve tıkanıklık ve merkezi damarlarda tromboz oluşumunu indüklediği bildirilmektedir [8].

Apiterapi ajanlarından birisi olan propolisin kimyasal yapısı; toplandığı coğrafi konuma, bitkisel orijinine ve mevsimsel değişikliklere göre çeşitlilik göstermektedir. Analizlerde propolisin içeriğinde başlıca; balmumu, uçucu yağlar, fenolik bileşikler, aromatik asitler ve amino asitler olmak üzere 300'ü aşkın bileşen tespit edilmiştir. Propolisin biyolojik etkileri hidrosinamik asit türevleri ya da flavonoidler gibi fenolik elementlerin varlığından kaynaklanır [10]. Propolis içeriği; antimikrobiyal aktiviteye, radyasyonun neden olduğu hasara karşı koruyucu etkiye sahip tıbbi özellikleri kapsayan aktif bileşenlerdir. Antimutajenik etki, antihiperalejik etki ve antiinflamatuvar aktivite gibi etkilerin çoğu, propolisin antioksidan ve serbest radikal süpürücü özellikleri ile bağdaştırılmaktadır [11].

Karaciğer hastalıkları sıklıkla oksidatif stres ile bağlantılıdır. Antioksidanlar, ROS ve LPO'yu ortadan kaldıran, iyileştirilmeyi sağlayan bileşiklerdir. Biyolojik antioksidanlardan; GSH-Px (glutasyon peroksidaz), GSH (glutasyon), SOD (süperoksit dismutaz), CAT (katalaz), serbest radikallerin baskılanmasında ve nötralize edilmesinde kritik öneme sahiptir. Bu nedenle ROS temizleme etkisine sahip maddeler karaciğer işlevlerini düzeltebilir [12].

Propolis, içeriğindeki aktif merkez bileşeni kafeik asit fenil ester (CAPE) ve diğer polifenoller sayesinde yüksek antioksidan özelliğe sahiptir. Propolisin etkin bir parçası olan CAPE, kuvvetli antioksidan etkinliğe sahiptir. Bu bileşen COX-1 (siklooksijenaz-

1), COX-2 (siklooksijenaz-2), ksantin oksidaz ve glutatyon S-transferaz gibi enzimlerin işlevlerini inaktive eder. Antioksidan özellikleri sayesinde propolis, oksidatif stresin oluşturduğu stres ürünlerinin artmasını engeller. Ayrıca vücudun kendi antioksidan mekanizmasında yer alan CAT, SOD ve GSH-Px enzimleri daha etkin hale gelmektedir [13].

Çalışmada deltametrin kaynaklı karaciğer toksisitesinde propolisin koruyuculuğunu deneysel olarak araştırmak amaçlanmıştır.



BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. PESTİSİTLER

2.1.1. Tanım

Pestisitler istenmeyen böcek, yabani ot, mantar gibi zararlı organizmaları yok etmek ve tarımda verimi artırmak amacıyla kullanılır. Fakat hedef organizmalar dışındaki hücrelere de etki ederek hasara neden olabilir. Canlılar yaşamları boyunca kimyasal maddelere maruz kalmaktadır. Bu kimyasallardan biri de pestisitlerdir. Pestisitler uygunsuz dozlarda ve bilinçsiz şekilde kullanıldıklarında çevre ve insan sağlığı için aşırı toksik etkilere neden olabilmektedir [14]. Pestisitler, deri, solunum ve ağız yolu ile vücuda girerler. Uzun süre maruz kalınması toksik etkiyle sonuçlanmaktadır. DSÖ verilerine göre pestisit zehirlenmelerinin 220.000/3.000.000'i ölümlle sonuçlanmaktadır [15].

Pestisitlerin uygun şekilde kullanılması durumlarında ise insanlara çok faydalı olduğunu, ürün verimini artırdığını ve çeşitli hastalıkların yayılmasını önlediğini kanıtlayan çalışmalar da bulunmaktadır [16]. Ülkemizde üretilen bitkilerin üçte biri bitki zararlıları nedeniyle kaybedilmektedir. Bu ürün kaybını önlemek amacıyla tarımda pestisitler kullanılmaktadır. İlk pestisitler arasında arsenik ve kükürt bulunmaktadır. Günümüzde pestisit kullanımı devam etmektedir [17].

2.1.2. Pestisitlerin Çevreyle Olan İlişkisi

Dünya nüfusu hızla artarken tarım bölgelerinde artış olmaması aynı büyüklükte tarım alanından daha çok ürün alınması sonucunu ortaya çıkarmıştır. Bu durum tarımsal verimin önemini ortaya koymuştur. İnsanlar tarımsal verimi artırmak, ürünlerdeki

kayıpları önlemek amacıyla organizmaların zararlı olanlarıyla mücadeleye başlamıştır. Bu mücadelede pestisitler önemli rol oynamıştır. Pestisitler sayesinde insanlar tarımda verimi arttırmış ve bitki hastalıklarını önlemiştir [18]. Pestisitler aynı zamanda istenmeyen şekilde doğal hayatın tahrip olmasına, çevre kirliliğine, toprak ve su kontaminasyonuna sebep olarak toksik etkilere de neden olmaktadır [19]. Oksijen metabolizması olan organizmalarda aktif oksijen türevleri kendiliğinden oluşurken, dış kaynaklı olarak ozon, radyasyon, hava kirleticileri, sigara dumanı, organik çözücüler, pestisitler aktif oksijen türevleri oluşturabilir [20].

2.1.3. Pestisitlerin Sınıflandırması

Pestisitler; kimyasal yapılarına ya da hedef aldıkları canlı türlerine göre sınıflandırılmaktadır.

Çizelge 2.1. Kimyasal yapılarına ya da hedef aldıkları canlı türlerine göre sınıflandırma [21].

İnsektisitler	Böcek öldüren
Rodendisitler	Kemirici öldüren
Fungusitler	Mantar öldüren
Bakterisitler	Bakteri öldüren
Mitisitler	Kene öldüren
Larvasitler	Larva öldüren
Nematositler	Solucan öldüren
Akarisitler	Örümcek öldüren
Mollusitler	Salyangoz öldüren
Herbisitler	Yabancı ot öldüren

Çizelge 2.2. Kimyasal yapılarına göre sınıflandırma [22].

Organik klorlu pestisitler	Bu gruplar, yapılarında karbon, hidrojen ve klor atomlarını barındırırlar.	Dikloro Difenil Trikloroetan, Dieldrin, Heptaklor, Aldrin, Endosülfan, Endrin, Lindan	Temas ve solunum
Organik fosforlu pestisitler	Genellikle triester yapılarına sahip olan bu bileşikler, fosforik asit türevleri olup, aktif maddeleri içerisinde fosfor atomu içerirler.	Klorpirifos, Diazinon, Koumafos, Malathion, Diklorvos, Paration, Triklorfon, Mevinfos.	Temas, sindirim ve solunum
Karbamatlı pestisitler	Bu bileşikler, karbamik asit esterleri olarak tanımlanır.	Aldikarb, Oksamyl, Karbofuran, Karbaril, Metiokarb, Metomil, Pirimikarb	Temas, sindirim ve solunum
Piretroit grubu pestisitler	Piretrinler, krizantem çiçeklerinden elde edilen doğal bileşikler olup, bunların sentetik benzerleri olarak bilinirler.	Deltametrin, Alfa-sipermetrin, Sifluthrin, Permetrin, Lambda-sihalotrin, Bifentrin, Fenvalerat	Temas ve sindirim

2.2. PİRETİROİDLER

Piretroidler, güçlü etkili ve piyasada yaygın kullanılan insektisitlerdir. Bu maddelerin etki spektrumu, karasinekler, sivrisinekler, tahtakuruları, pireler ve hamamböcekleri gibi haşereleri kapsar. Güneş ışığından az etkilenmeleri ve düşük dozda bile maksimum etki göstermeleri sebebiyle açık ve kapalı alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır [23].

İlk olarak Farslar tarafından *Chrysanthemum cinerariaefolium* bitkisinin yaprak bitleri ve hamam böceklerine etki ettiğinin gözlenmesi ile kullanılmaya başlanmıştır. Dalmaçya'da anlatılan bir efsaneye göre, beyaz papatyaları andıran çiçekleri toplayan bir kadın, çiçeklerin solması üzerine onları yere bırakır ve etraflarında ölü böcekler olduğunu keşfeder. Krizantem ailesine ait olan bu çiçeklerin gücü, solan çiçeklerin yanında bulunan ölü böceklerle keşfedilmiştir. Sonraki yıllarda bu çiçek kurutulularak

ABD'ye ihraç edilir. Sonrasında sentetik olarak üretilmeye başlar ve 1900'lü yıllarda piretroid olarak adlandırılır [24].

Piretroidler vücuda temas ettikten sonra mide, bağırsak, karaciğer, böbrek ve sinir sistemine hızla yayılırlar. Yağda çözünme özellikleri vardır. Bu özellik sayesinde kütikuladan hızla emilirler ve toksik etkilerini gösterirler [25-28]. Memelilerde karaciğerde detoksifikasyona uğrarlar. Hedef organizmalarda tam anlamıyla detoksifiye edilemez, kalıntı bırakırlar. Bu pestisit kalıntıları toksik etkiye sahiptir. DSÖ raporunda her yıl bir milyon kişinin istemsiz zehirlenme yaşadığı ve iki milyon kişinin pestisit kullanarak intihara teşebbüsü nedeniyle hastaneye yatırıldığı bildirilmektedir [29-31]. Piretroidler uçucu değildir. Bu sebeple inhalasyonla zehirlenme gözlenmez [27].

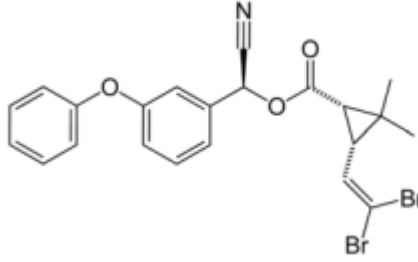
2.2.1. Piretroidlerin Etki Mekanizması

Piretroidler, Na^+ kanallarının normalde bir impuls geçtiğinde milisaniyeden daha kısa sürmesi gereken açık kalma süresini uzatır. Kanalın kapatılması geciktiğinde dışarı Na^+ sızar. Tip 2 piretroidler için çok daha belirgin olan bu olay dakikalarca sürebilir. Bu durumda dinlenme potansiyeli oluşmaz, ancak eylem potansiyeli eşiğine ulaşmak için eylem potansiyelleri art arda devam eder [32-37].

Parazitlerin kitin yapısını pasif difüzyonla kolaylıkla geçebilen piretroidler Na^+ kanallarına etki ederek kapanmasını engeller ve felce neden olurlar [38]. Bazı piretroidler ise klor kanalları üzerinden etki göstererek parazitlerin ölümüne neden olurlar. Bu sebeple sağlık alanında ektoparaziter ve insektisit olarak kullanılır. İnsektlerdeki önemli bir etkisi de yere serici etkisidir. Bu etki sinir hücrelerini inhibe eder [39]. Türkiye'de ve birçok ülkede tarım ve hayvancılıkta zararlı organizmalara karşı sıklıkla kullanılan, insan ve çevre sağlığı açısından önemli risk teşkil eden sentetik madde DEL'dir [40].

2.3. DELTAMETRİN

DEL, düşük toksisiteli bir α -siyano tip-II sentetik piretroidir [41]. Hematolojik, solunum ve sinir sistemi üzerine etki eder. [42].



Şekil 2.1. Deltametrinin kimyasal formülü [43].

DEL, dünya genelinde tarımda, ev haşere kontrolünde, gıda maddelerinin korunmasında ve hastalık vektör kontrolünde ayrıca Afrika’da sıtma ile mücadelede yaygın olarak kullanılmaktadır [40-42].

2.3.1. Deltametrinin Etki Mekanizması

DEL, zararlılara temas etme veya sindirim yoluyla etki gösterir. DEL toksisitesi ilgili hayvan türüne, cinsiyetine, uygulama yolları ve kullanılan çözücülere göre değişiklik göstermektedir [43]. DEL’in nörodejeneratif etkisi, nefrotoksik etkisi, merkezi ve periferik sinir sistemi etkisi vardır [44]. DEL canlılarda 48 saat içinde atılırken gıda, su ve toprakta uzun süre kalabilir [45]. DEL ile zehirlenme belirtileri arasında denge güçlüğü, nörolojik işlev bozuklukları, dermatit, dispne, diyare, şok, kasılmalar ve titreme gözlenir [46] .

2.4. KARACİĞER

Karaciğer; yaklaşık 1,5 kg ağırlığında, sağ hipokondriyal bölgede karın boşluğunun yukarısında yer alan, ekzokrin ve endokrin özellikte sindirime yardımcı en büyük lenfoid organdır. Ağırlığı erkeklerde kadınlara göre daha fazladır [47, 48]. İki büyük sol lob ve sağ lobdan oluşur [49]. Karaciğerde hepatik ven, hepatik portal ven, hepatik

arter ve safra kanalları yer alır [50]. Beslenme, %75 portal ven ve %25 hepatik arter tarafından karşılanır. Venöz drenaj ise hepatik venlerle vena kava inferiora olmaktadır [49].

2.4.1. Karaciğerin Temel Fonksiyonları

- Plazma proteinleri özellikle albümin ve pıhtılaşma faktörlerinin sentezi.
- İlaçların ve toksik maddelerin detoksifikasyonunun gerçekleşmesi,
- Karbonhidratın (glukoz) glikojen şeklinde depolanması ve salınması, açlık durumunda enerji kaynağının sürdürülmesi.
- Safra ve ürenin yapımı.
- Protein sentezi.
- Yağların sentezi ve depolanması (örneğin kolesterol) [50].

Karaciğer, vücuda alınan bütün ilaç, mikroorganizma ve toksik maddelere ve zararlı etkilere maruz kalan bir organdır. Sürekli olarak zararlıları detoksifiye eder ve rejenerasyonla hasar onarımını sağlar [51]. Karaciğer yetmezliği oluştuğunda birçok aktivite etkilenir. Başta detoksifikasyon, sentez, biyotransformasyon ve ekskresyon metabolizmasının kaybıyla karaciğer kendi rejenerasyon yeteneğini baskılayacaktır [52]. Karaciğerde inflamasyon veya toksik hasar oluştuğunda bu hasara karşı fibrotik doku oluşur. Bu dokular zamanla karaciğerin çeşitli yerlerinde birleşirler. Bu olaya köprüleşme fibrozisi denir. Hepatik hasarın geri dönüşümü mümkün olmayan sonucu, siroz olarak karşımıza çıkar [53]. Karaciğerde hasar oluşturan kimyasallar oksidanlarla protein sentezini dolaylı ya da doğrudan engellerler [54]. Karaciğer hasarı oksidasyonun artması ile artarken, anti oksidasyonun artmasıyla azalacaktır. Diyetle antioksidan maddelerin tüketilmesi oksidasyona karşı karaciğer hasarını korumaktadır [55-56].

2.5. OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, antioksidan ve oksidan dengenin bozulması ile oluşur. Antioksidan sistemin yetersizliği sonucunda aşırı serbest radikal üretimi gerçekleşir. ROS üretimindeki artış sonucunda da hücre hasarı meydana gelir. Oksidatif stres, hepatit,

siroza ve kansere kadar değişebilen farklı parankimal hasarlara, infertiliteye, sepsise, alzheimer hastalığı, huntington hastalığı ve parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklara neden olur. Bunların yanı sıra diyabet, viral hepatitler ve HIV enfeksiyonlarından da sorumludur [57]. Vücudumuz sürekli olarak ROS saldırısı altındadır. Çoğu hücrenin antioksidan sistemi ve onarım sistemi mevcuttur, oksidasyona sebep olan molekülleri tanır ve uzaklaştırır. Bu sayede oksidatif strese karşı dayanabilir [58].

2.6. SERBEST RADİKALLER

Dış yörüngesinde birden çok eşlenmemiş elektron barındıran, O₂ veya nitrojen kaynaklı biyomoleküller serbest radikallerdir. Kararsız yapıları sebebiyle reaksiyona girerek peroksidasyon reaksiyonlarına neden olur. Serbest radikallerin miktarında artış olduğunda yapısal bozukluklar oluşabilir. Düşük düzeyleri ise yararlı olabilmektedir. Serbest radikaller katarakt, ateroskleroz, parkinson hastalığı, iskemik hasar, romatoid artrit gibi pek çok hastalığa sebep olabilirler [59]. Serbest radikaller vücutta gerektiği miktarı aşarsa, çevresindeki protein, lipid, nükleik asitler gibi moleküllerle etkileşime girer. Bu etkileşim sırasında hücrenin yapı ve organellerinde anomalilere neden olur [60]. Serbest radikaller, oksidatif fagositoz reaksiyonlarında ve mitokondriyal elektron transportu sonucunda endojen olarak; toksinler, X-ray ışınları, güneş ışınları, pestisitler ve hava kirliliği gibi çevresel faktörler sonucunda eksojen olarak oluşurlar. Serbest radikaller, dokularda; lipid, protein ve DNA ile birleşir ve görevlerini aksatmalarına sebep olur. Bu nedenle yaşlanmanın da sorumlusu olarak görülürler [61]. Biyolojik sistemde oksijenden oluşan serbest radikallere ROS denir. Radikal ve radikal olmayan olarak ikiye ayrılırlar [59,60].

Serbest radikaller arasında bulunan süperoksit radikali, oksijen molekülüne bir elektron eklenmesiyle oluşur ve aşırı reaktif değildir. Ekseriyetle hücre mitokondrisinde üretilir. Normal koşullarda O₂•⁻, savunma sistemince etkisiz hale getirilirken ,oksidatif stres altında yeterince engellenemez ve mitokondride hasar oluşturur [61].

Aşırı reaktif olan $\text{OH}^\bullet$, biyolojik makromoleküllerle daha kuvvetli etkileşime girdiği için, biyolojik ağlara diğer ROS'den daha fazla zarar verir. Toksik etkisi fazla olan bu radikal Haber-Weiss reaksiyonu ve Fenton reaksiyonu sonucunda oluşmaktadır [62].

Çizelge 2.3. Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonu [61].

	$\text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^{\bullet-} \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2$
Haber-Weiss reaksiyonu	$\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^\bullet + \text{OH}^-$
	$\text{O}_2^{\bullet-} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH}^\bullet + \text{OH}^- + \text{O}_2$
Fenton reaksiyonu	$\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^\bullet + \text{OH}^-$

ROS'nden başka reaktif nitrojen türevleri de organizmada yer almaktadır ve $\text{NO}^\bullet$ ile NO_2 bu türlere örnektir. [62]. ROS ve RNS, diğer radikal olmayan reaktif türlere hızla dönüşebilir. Bu türler serbest radikaller gibi tek elektron içermediği halde kimyasal reaksiyonlara katılabilirler. Radikal olmayan reaktif türler içinde H_2O_2 bulunmaktadır. Hücrede biyolojik reaksiyonları düzenleyen ve hücre sinyalleşmesini sağlayan moleküllerden biri olan hidrojen peroksit serbest radikallerden değildir. İki şekilde oluşur :

- $\text{O}_2^{\bullet-}$ 'ye bir elektron eklenmesiyle
- O_2 'ye iki elektron eklenmesiyle

Biyolojik zarları kolayca geçebilir. Miyeloperoksidaz enzimi, hidrojen peroksiti hipokloröz aside dönüştürür. Bu dönüşüm sırasında, geçiş metallerinin oksidasyonu, $\text{OH}^\bullet$ oluşturur [59-62].

Çizelge 2.4. Reaktif O₂ ve Nitrojen çeşitleri [59].

Reaktif Oksijen Çeşitleri	
Radikaller	Radikal olmayanlar
Süperoksit. O ₂ ⁻	Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)
Hidroksil·	Hipokloroz asit
Peroksil·	Ozon
Hidroperoksil	Peroksinitril
Reaktif Nitrojen Çeşitleri	
Nitrik oksit	Nitrosil
Nitrojen dioksit	Nitrikoksit
	Nitroz asit
	Dinitrojen trioksit
	Dinitrojen tetraoksit
	Nitronyum iyonu
	Peroksinitrit
	Alkil peroksinitrit

ROS hücre zarındaki doymamış yağ asitlerine etki ederek, peroksit, aldehit, alkol, pentan, MDA gibi çeşitli ürünlerin oluşumuna neden olurlar. Bu olaya LPO adı verilir. Doymamış yağ asidinin alfa metilen grubundan hidrojen atomu uzaklaştırılması sonucunda başlayan bu reaksiyonlar zincir tepkimeler şeklindedir ve durdurulamazsa otolize neden olur [2, 46, 60, 61].

2.7. ANTİOKSİDAN MEKANİZMA

Hücrelerin oksidatif hasara karşı geliştirdikleri mekanizmaya antioksidan savunma mekanizması denir [62].

Antioksidanlar 4 farklı mekanizma ile çalışırlar:

- Temizleme (Scavenging) etkisi: Enzimler tarafından oksidanların zayıf moleküle dönüşmesi işlemidir.
- Baskılama (Quencher) etkisi: Flavonoidler ve vitaminler tarafından oksidanlara hidrojen aktararak etkisiz hale getirilmesi işlemidir.
- Onarma etkisi: Serbest radikalleri yakalayarak veya onları daha zayıf yeni moleküllere dönüştürerek aktivitelerini azaltır ya da serbest radikalleri kendilerine bağlayarak reaksiyon zincirini kırar ve onarırlar.

- Zincir koparma etkisi: E vitamini, hemoglobin ve seruloplazmin tarafından oksidanların bağlanarak fonksiyonlarının engellenmesi işlemidir [63].

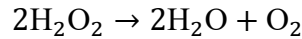
Vücut bazı antioksidanları diyetle alırken bazılarını kendisi üretir. Antioksidanlar endojen ve eksojen olarak ikiye ayrılırken endojenler de enzimatik (vücudun ürettiği) ve enzimatik olmayanlar olarak ikiye ayrılır [64, 65].

Çizelge 2.5. Antioksidanlar [66].

Enzimatik Antioksidanlar	Enzimatik olmayan antioksidanlar
▪ Katalaz ▪ Süperoksit dismutaz ▪ Glutatyon peroksidaz ▪ Glutatyon redüktaz	▪ Glutatyon ▪ A, E ve C vitaminleri ▪ Melatonin ▪ Bilirubin ▪ Albümin ▪ Transferrin

2.7.1. Katalaz

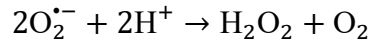
4 hem grubundan oluşan bir hemoprotein olan CAT, H_2O_2 'yi O_2 ve suya ayırır. Yüksek konsantrasyonlarda aktivite kazanır. CAT aktivitesi düşükken SOD aktivitesi yüksek olursa H_2O_2 birikir. H_2O_2 yığılması ise hidroksil radikallerinin ortaya çıkmasına sebebiyet verir. Kemik iliği, böbrek, karaciğer dokuları ve kanda yoğunluğu yüksektir. Peroksizomlarda %80 oranında bulunmaktadır. Patolojik durumlarda artış gösteren oksidatif strese karşı antioksidan sistemin öncelikli savaşçısıdır. [67,68].



2.7.2. Süperoksit Dismutaz

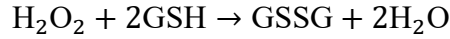
Süperoksit moleküllerini O_2 'e dönüştürerek ve aynı zamanda başka bir süperoksit molekülünü H_2O_2 'e indirgeyerek hücrelerimizi koruyan bir enzimdir [67]. Bakır-çinko içeren, demir içeren, mangan içeren dismutazlar olmak üzere üç gruba ayrılır. Bakır-çinko içeren SOD sitoplazmada bulunur ve vücutta en bol olan SOD formudur.

Enzimatik aktivitede önem arz eder. SOD yüksek derecede H₂O₂ oluşumuna neden olur ve insanlarda CAT ve GSH-Px enzimleri H₂O₂ yıkımında çalışmaktadır [68]. SOD enziminin aktivitesi, oksijen tüketimi yüksek olan dokularda daha fazladır. Normal metabolizmada süperoksit üretimi oldukça yüksek olmasına rağmen hücre dışı aktivitesi çok düşüktür. SOD bir metalloproteindir. Bir süperoksit molekülünü O₂ molekülüne okside ederken, diğer süperoksit molekülünü H₂O₂'ye indirger [68,72,75].



2.7.3. Glutatyon Peroksidaz

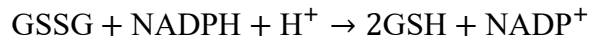
Hücrelerin sitoplazmasında bulunurlar. Selenosistein içeren 4 birimden oluştuğu için selenoprotein grubuna girerler [66-68]. H₂O₂'i su molekülüne parçalarlar [69]. Karaciğer ve eritrositlerde enzim aktivitesi maksimum düzeye çıkar [70]. GSH-Px, GSH'ü okside ederek H₂O₂'i suya indirgemektedir[71]. Yüksek toksisiteli lipid peroksidleri yağ asitlerine dönüştürür. GSH-Px, H₂O₂ ve organik oksitleyicilerin GSH tarafından dönüştürülmesini destekleyen peroksidazlardan biridir [72].



GSH-Px maksimum etki için selenyumun desteğine gereksinim duyar [75].

2.7.4. Glutatyon Redüktaz

GR, Glutatyonun okside formunun (GSSG), NADPH kullanarak tekrar GSH'a dönüşmesini sağlayan FAD içeren bir enzimdir [72,73]. Kaynağı pentoz fosfat yolu olan NADPH, bu sebeple serbest radikal hasarını engellemek için gereklidir [75].



2.7.5. Glutasyon

GSH glisin, sistein ve glutamik asitten sentezlenmektedir. Vücuttan safra yoluyla atılan GSH En çok karaciğerde sentezlenir. Safra içinde bulunan GSH'un LPO'u önlediği, epitelyumu koruduğu ve oksidatif strese önemli rol oynadığı bilinmektedir. GSH-Px, substratı olan GSH'u kullanarak lipidleri peroksidasyondan korur [70-73]. GSH, α -tokoferol, vitamin C, sistein ve koenzim A gibi moleküllerin düzenlenmesi ve korunmasında rol alır. GSH'un koruma rolü hücrelerin radyasyon ve toksik bileşenlerine karşı da kendisini gösterir [74].

2.7.6. Vitamin E (Tokoferol)

Esansiyel vitaminlerden olan vitamin E'nin en aktif formu α -tokoferoldür. Antioksidan sistemde zincir kırıcı etki göstererek serbest radikallerin peroksidasyon zincirini kırar. Onarım ve savunma göreviyle de antioksidan sistemde önemli rol üstlenir [66, 68, 75].

E vitamini, steroid hormonların sentezlendiği dokularda yüksek seviyelerde bulunur. Bu bölgelerde, LPO'nun zararlı etkilerine karşı sitokrom p-450 enziminin kritik steroid üretim işlevlerini muhafaza eder. Bu koruma mekanizması, hücre zarlarının bütünlüğünü ve dolayısıyla hücrelerin sağlıklı işleyişini destekler [76].

2.7.7. Vitamin A

Görme duyusunda önemli rol oynayan karotenler yağda çözünebilen, diyetle alındıktan sonra ince bağırsaktan pasif difüzyonla emilen vitaminlerdir [75]. En önemli türevi olan β -karoten, güçlü bir O_2 temizleyicidir. Hücre membranındaki lipidleri dejenerasyon karşısında korumakla görevlidir [77].

2.7.8. Vitamin C

Askorbik asit yani C vitamini su içinde çözünme özelliğine sahip bir vitamin çeşididir. Hücreleri zincir kırıcı etkisi sayesinde ROS etkilerine karşı korur [78]. Aynı zamanda

Fe^{+3} 'ü, Fe^{+2} ye dönüştürerek LPO'nu artırır. H_2O_2 'in hidroksil radikaline çevrilmesine sebep olmaktadır [79].

2.7.9. Melatonin

Karanlıkta sentezlenerek uyku-uyanıklık ve sirkadiyen ritim düzenleme gibi görevleri bulunan kan-beyin bariyerini geçebilen bir hormondur [80]. Serbest radikallerin etkilerinin azaltılması ve enzimatik antioksidanları uyararak antioksidan sistemin düzenlenmesine katkı sağlar [81].

2.7.10. Bilirubin

Hem metabolizmasının son ürünü olarak bilinen bilirubin, eritrositlerin parçalanmasıyla ortaya çıkar. Peroksi radikallerinde zincir kırıcı etki göstererek antioksidan sisteme dahil olur [82, 83].

2.7.11. Albümin

İnsanda 35-50 mg/mL arasında bulunan, 66 kDa'luk bir molekül ağırlığına sahip bir proteindir. Albümin, demirin H_2O_2 ile reaksiyonunda oluşan bazı hidroksil radikallerini temizleyerek antioksidan sisteme dahil olmaktadır [84].

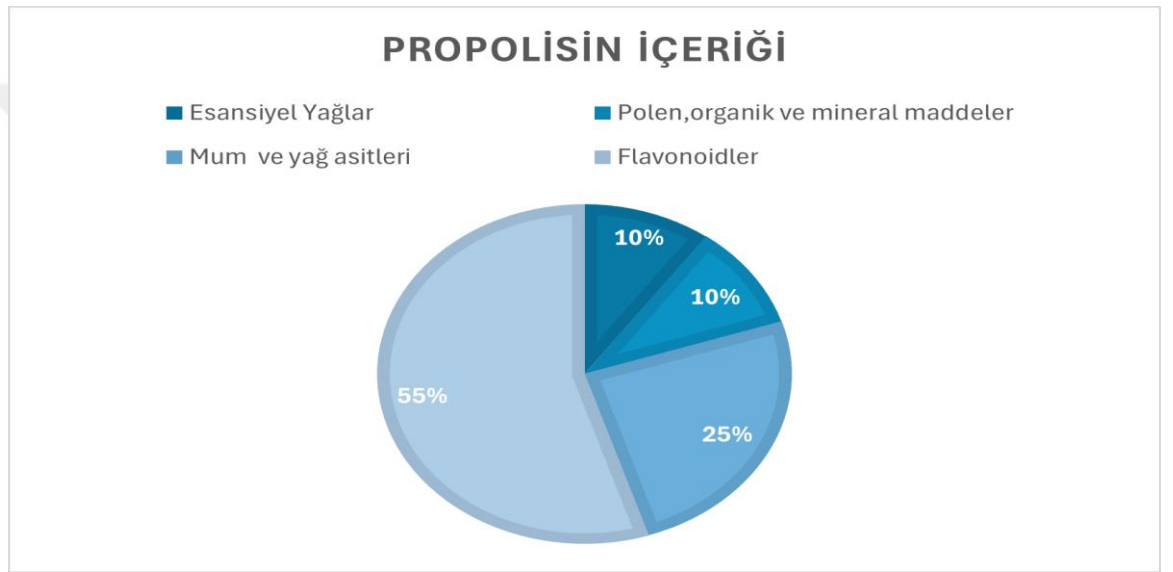
2.7.12. Transferrin

Transferin, yüksek orada serumda düşük miktarlarda ise biyosıvılarda bulunur. Beyin ve birçok dokuda sentezlenir. Hücrelere Fe^{+3} taşımakla yükümlüdür. Fenton reaksiyonu sırasında Fe^{2+} , H_2O_2 'i $\text{OH}\cdot$ 'a dönüştürerek oksitadif stres oluşturur. Transferrin, serbest Fe^{+2} konsantrasyonu azaltarak antioksidan sisteme dahil olur [85].

2.8. PROPOLİS

Propolis; arıların kovanlarını savunmak, kovan içindeki zararlıları engellemek ve kovan duvarındaki boşlukların doldurulması için kullandıkları biyobileşendir [86].

Propolis toplandığı yer ve kaynağa göre rengi değişen suda erimeyen, alkolde çözünebilen, oda sıcaklığında elastik ve yumuşak, 80°C üstü sıcaklıklarda eriyebilen, kendisine özgü keskin aromatik kokusu olan bir arı ürünüdür [87]. Arılar bitkilerden topladıkları reçineleri kendi enzimleri ve mumla birleştirerek yapışkan propolisi oluşturur. Antik çağdan beri insanlar tarafından kullanılan propolis; antibakteriyel, antioksidan, antiviral, antikanser etkileriyle ön plana çıkmaktadır [88]. Propoliste fenolik asitler, flavonoidler, B vitaminleri, metal iyonları, A vitamini ve C vitamini de dahil 300'den fazla kimyasal bileşen mevcuttur [89].



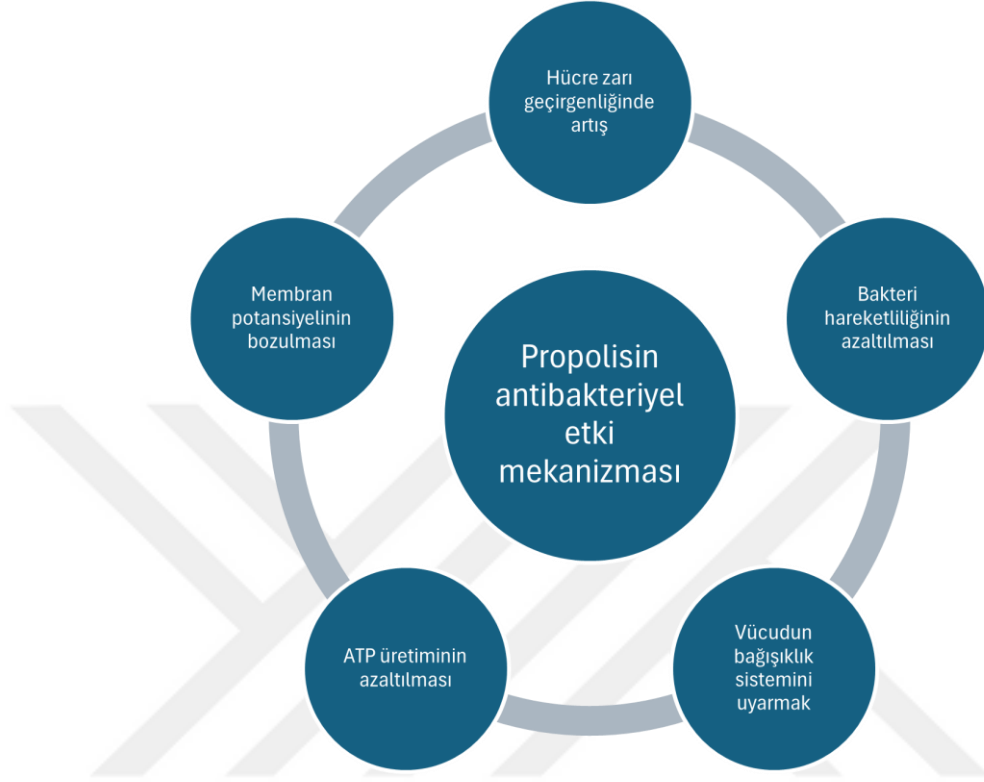
Şekil 2.2. Propolisin kimyasal içeriği [89].

Propolis mikroorganizmaların hücre zarı geçirgenliği ve zar potansiyelini bozarak bakteri hareketliliğinin azalmasını sağlar [86].

2.8.1. Propolisin Antioksidan Etkisi

Propolis içerik bakımından çok zengin çeşitliliğe sahiptir. İçeriğindeki yüksek antioksidan aktiviteye sahip içerikler propolisin antioksidan etkisini açıklamaktadır. Özellikle içerdiği flavonoidler yüksek antioksidan etkisiyle bilinmektedir. Flavonoidler serbest radikalleri uzaklaştırarak rejenerasyona olanak sağlar [90]. Propolisin içerdiği kafeik asit, H_2O_2 'in düzeyini azaltarak, LPO'nda hücresel

membranı koruyarak , ROS üretimini inhibe ederek antioksidan mekanizmada rol alır [91].



Şekil 2.3. Propolisin antibakteriyel etki mekanizması [91].

BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEY HAYVANLARI

Çalışma Karabük Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulunun 01/03/2022 tarih ve 2022/2/5 sayılı onayı ile Karabük Üniversitesi (DETUM) Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Çalışmada 3 ve 4 aylık 180-240 gram ağırlıkta 32 adet erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar, randomize her grupta ayrı kafeslerde, denemeye alındı. Deneme süresince kafes temizliği her gün yapıldı. Ad libidum beslenme gerçekleştirildi ve içme suları düzenli değiştirildi.

3.2. KULLANILAN MALZEMELER

1,1,3,3-Tetrahidropropan	Sigma
Dimetil sülfoksit	Sigma
Asetik asit	Isolab
Redükte glutatyon	Sigma
Bovine serum albumin	AFG
Deltametrin	Bayer
Di-sodyum hidrojen fosfat	AFG
Etanol	Carlo Erba
Etilen diamin tetra asetik asit	Carlo Erba
Fenol	Merck
Süperoksit dismutaz enzim kiti	Rel Assay
Formaldehit	Isolab
Glutatyon peroksidaz enzim kiti	Rel Assay
Metafosforik asit	Carlo Erba

N-butanol-1	Carlo Erba
Piridin	Carl Roth
Potasyum dihidrojen fosfat	AFG
Potasyum sodyum tartarat	AFG
Propolis	Sepenatural
Sodyum dihidrojen fosfat	Acros
Sodyum dodesil sülfat	Carlo Erba
Sodyum hidroksit	Isolab
Sodyum klorid	AFG
TAS kiti Rel Assay (Sıçan) 96'lık	Rel Assay
Tiyobarbitürik asit	Sigma
TOS kiti Rel Assay (Sıçan) 96'lık	Rel Assay
DTNB (Ellman Reaktif) (5,5-ditiyo-bis-(2-nitrobenzoik asit)	Sigma

3.3. KULLANILAN LABORATUVAR ARAÇ VE GEREÇLERİ

• Derin dondurucu (-80 C°)	Nüve FR-490
• Distile su cihazı	Nüve
• ELISA mikropate okuyucu	Thermo
• Etüv	Nüve
• Hassas terazi	Radwog As 220
• Homojenizatör	Bioprep-24
• Mikropipet seti	İsolab
• pH metre	AD 1000
• Santrifüj cihazı	Nüve NF 1200
• Su banyosu	Nüve ST 30
• Vorteks	Velp ZX3

3.4. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

32 adet erkek sıçan, 8'erli olmak üzere 4 gruba randomize olarak dağıtıldı. Deneme 14 gün boyunca sürdürüldü.

- **Kontrol Grubu:** Deneme süresince günlük her bir sıçana serum fizyolojik (%10 DMSO içeren) + mısır yağı oral gavaj yoluyla verildi.
- **PROP Grubu:** Deneme süresince günlük her bir sıçana 100 mg/kg PROP serum fizyolojik çözeltisi (%10'luk DMSO içeren) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi [92].
- **DEL Grubu:** Deney sürecinde, her bir sıçanın günlük olarak alması gereken DEL dozu, mısır yağı içinde çözülerek 1,28 mg/kg oranında (LD50'nin 1/100'ü) oral gavaj yolu ile uygulanmıştır [93].
- **PROP + DEL Grubu:** Deneme sürecinde, günlük her bir sıçana 100mg/kg PROP, serum fizyolojik çözeltisi (%10'luk DMSO içeren) çözülerek oral gavaj yoluyla (0,5mL) verildi. 45 dk sonrasında DEL mısır yağı içerisinde 1,28 mg/kg (1/100 LD50) oranında çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

3.5. DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Araştırmanın tamamlanmasının ardından, deney hayvanlarına ketamin dozu 100 mg/kg, ksilazin dozu ise 10 mg/kg olmak üzere anestezi uygulaması yapıldı. Bu kombinasyon intraperitoneal yolla hayvanlara verilerek ötenazi uygulandı. Abdomen açılarak karaciğer doku numuneleri alındı. Serum fizyolojikle yıkanan karaciğerin bir parçası biyokimyasal analizler için -80°C de biyokimyasal analizlere kadar saklandı. Diğer bir parçası da histopatolojik analizler için %10 luk formaldehit çözeltisine alındı. Karaciğer dokusu homojenatında; oksidatif stres ve antioksidan düzeylerin göstergesi biyokimyasal parametreler ile formaldehitteki dokuda da histopatolojik analizler gerçekleştirildi.

3.5.1. Karaciğer Dokularının Homojenizasyonu

Derin dondurucuda -80°C’de dondurulan karaciğer dokuları aşamalı olarak buz içinde oda sıcaklığına gelene kadar tutuldu. Ekstraksiyon işlemi sırasında, 1 mmol/L konsantrasyonda EDTA ve pH değeri 7,4 olan 50 mM potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄) içeren tampon çözeltisi tercih edildi [94].

İşlem sırasında, 500 mg ağırlıktaki doku örneği alındı, son hacmi 5 mL olacak şekilde soğuk tampon çözeltisi eklenip cam bir baget kullanılarak doku ezildi. Buz içinde tüplerdeki dokular, 16000 rpm’de 3 dakika homojenizatör yardımı ile homojenize edilip elde edilen homojenizat, +4 °C’de ve 4000 rpm’de 15 dakika santrifüj işlemine tabi tutuldu. Sonuç olarak ortaya çıkan süpernatantta oksidatif stres ve oksidatif stres parametreleri analiz edildi.

3.6. KARACİĞER DOKUSU MALONDİALDEHİT (MDA) TAYİNİ

Deneyin Prensibi:

LPO’un bir göstergesi olan MDA, tiyobarbütirik asit (TBA) ile girdiği reaksiyon sonucu pembe-kırmızı renkli kompleks oluşturuldu. Oluşan bu kompleksin absorbansı spektrofotometrik yöntemle analiz edildi [95].

Kullanılan Çözeltiler:

- Stok tetrametoksipropan: 1 mL çözücü içerisinde, 0,92 gram tetrametoksipropan çözündürüldü.
- Günlük tetrametoksipropan: 10 mL stok çözelti, distile su eklenerek toplam hacmi 100 mL’ye ulaşacak şekilde tamamlandı. Daha sonra, her gün laboratuvar çalışmaları için bu çözelti 1/10 oranında daha da seyreltili.
- Sodyum dodesil sülfat (SDS): 8,1 gram SDS, distile su içinde çözülerek 100 mL çözelti haline getirildi.
- Asetik asit: 20 mL asetik asit, distile su eklenerek toplam hacmi 100 mL’ye ulaşacak şekilde seyreltili ve pH değeri 3,5 olarak ayarlandı.

- TBA: 0,8 gram TBA, distile su içerisinde çözünerek 100 mL çözelti haline getirildi.
- N-butanol-piridin (15:1): Stok piridin çözeltisinden alınan 1 mL, 15 mL n-bütanol ile karıştırılarak istenen çözelti elde edildi.

Deneyin Yapılışı:

Deneyde kullanılan kör, standart ve test örneklerinin tüplerine aşağıdaki şekilde belirtilen düzene uygun olarak pipetleme işlemi uygulandı.

	Kör	Standart	Örnek
Standart	-	50 µL	-
Homojenizat	-	-	50 µL
SDS çöz.	100 µL	100 µL	100 µL
Asetik Asit çöz.	750 µL	750 µL	750 µL
TBA çöz.	750 µL	750 µL	750 µL
Distile su	400 µL	350 µL	350 µL

Tüpler, deney protokolüne uygun olarak 95 °C sıcaklıkta yarım saat süresince inkübasyona alındı. Çözelti, suyun altında serinletildi. Üzerine 500 µL distile su ve 2,5 mL n-bütanol-piridin karışımının eklenmesinin ardından kapalı tüplere alınarak vorteks yardımıyla beyazlaşmaya kadar karıştırıldı. Örnekler, 4000 rpm'da 15 dakika boyunca santrifüj makinesinde işlendi. Süpernatantın bir mL'si ayrılarak pleytlere aktarıldı, 532 nm dalga boyunda kör numuneye göre ELISA cihazı kullanılarak ölçüm yapıldı. Spektrofotometrik analiz gerçekleştirildi. Karaciğer dokusu MDA düzeyleri, kalibrasyon eğrisi kullanılarak belirlendi. [95].

3.7. KARACİĞER DOKUSU GLUTATYON (GSH) TAYİNİ

Deneyin Prensipleri:

Beutler ve ark. [96]'nın tanımladığı prosedüre göre gerçekleştirilen GSH tayin metodunda, süpernatanttan alınan hemolizat içerisindeki -SH grupları içermeyen proteinler ayrıştırıldı. Ardından, berraklaştırılmış sıvıda, -SH gruplarının DTNB ile reaksiyonu sonucu meydana gelen sarı renkli kompleks, 412 nm'de kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Karaciğer dokusundan elde edilen süpernatantta GSH miktarının tespiti için, klasik DTNB metodu uygulanarak 5,5'-dithionitrobenzoik asit ile renk değişimi gözlemlendi ve spektrofotometrik yöntemle analiz edildi.

Kullanılan Çözeltiler

- Çöktürücü: 1,67 gram Metafosforik asit, 0,2 gram EDTA ve 30 gram NaCl'den oluşan karışım, 100 mL'lik distile su ile tamamlanarak çözelti haline getirildi. Elde edilen bu karışım 3 hafta dayanıklıdır.
- Fosfat çözeltisi: Disodyum hidrojen fosfatın 26,7 gramı, 500 mL distile su ile karıştırılarak tamamlandı. Bu çözelti bir yıl süreyle stabil kalabilmektedir.
- DTNB çözeltisi (Ellman's reaktifi): 40 mg DTNB, yüzde birlik sodyum sitrat çözeltisi kullanılarak 100 mL hacme ulaşacak şekilde hazırlandı. Elde edilen bu karışım 13 hafta dayanıklıdır.
- GSH standardı: GSH'un 40 mg'ı, distile su ile seyreltilerek 100 mL hacimde çözelti haline getirildi. Bu karışım taze hazırlandı.

Deneyin Yapılışı

- Kör: 2 mL distile su ve 3 mL çöktürücü karıştırılarak hazırlandı.
- Standart: 0,2 mL GSH Standardı ile 1,8 mL distile su ve 3 mL prespitasyon çözeltisi karıştırıldı. Karışım 5 dakika süreyle bekletildi. Ardından standart bir süzgeç kâğıdı kullanılarak filtre edildi ve elde edilen süpernatantın 1 mL'si yeni bir tüpe aktarıldı. Bu tüpe 4 mL fosfat çözeltisi ve 0,5 mL DTNB ayırıcı eklendi ve karışım homojen hale gelene kadar karıştırıldı. Elde edilen çözelti,

412 nm dalga boyunda ve 10 dakika içinde distile suya karşı spektrofotometrik olarak ölçüldü.

- Numune: Süpernatanttan 0,2 mL alınarak üzerine distile su 1,8 mL olarak eklenip karıştırıldı, içine çöktürücü 3 mL eklendi ve karıştırıldı. 5 dakika beklendi [96].

Karışım süzöldükten sonra, 1 mL süpernatant süzöntüden alındı. Bu süpernatanta 0,5 mL DTNB ve 4 mL fosfat çözeltisi eklendi. Oluşan renkli karışım pleytlere aktarıldı ve 412 nm dalga boyunda ELISA cihazı kullanılarak spektrofotometrik ölçüm yapıldı. GSH düzeyleri, kalibrasyon eğrisi kullanılarak belirlendi.

3.8. KARACİĞER DOKUSU TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE (TAS) TAYİNİ

Karaciğer dokusu TAS tayini, Erel [97] yöntemi kullanılarak ölçüldü. Bu yöntem, antioksidanların ABTS (2,2'-Azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) radikalini indirgeyerek renksiz hale getirmesi esasına dayanır. Analiz TAS Rel Assay marka kitle, ölçümler 660 nm'de ve 25°C'de ELISA cihazında spektrofotometrik olarak yapıldı. Testin kalibrasyonu için Trolox, yani vitamin E'nin bir analogu, kullanıldı ve sonuçlar mmol Trolox Equiv/L cinsinden raporlandı.

3.9. KARACİĞER DOKUSU TOTAL OKSİDAN SEVİYE (TOS) TAYİNİ

Karaciğer örneklerinin TOS tayini, Erel'in [98] metodolojisi doğrultusunda incelendi. Bu analiz için Rel Assay Diagnostics tarafından Gaziantep/Türkiyede üretilen Total Oksidan Status kitleri kullanıldı. Ferrik iyonlar ve kromojen solüsyonunun etkileşimiyle meydana gelen turuncu renkli kompleks, 530 nm'de ve 25 °C ortam sıcaklığında ELISA cihazında spektrofotometrik olarak ölçülerek tespit edildi. Kalibrasyon aşamasında H₂O₂ referans alındı ve bulgular µmol H₂O₂ Equiv /L olarak kaydedildi.

3.10. KARACİĞER DOKUSU OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSİ) DEĞERİ HESAPLAMASI

Karaciğer dokusunun OSİ değeri, TOS'nin TAS'ye oranının 10 ile çarpılmasıyla hesaplanır [99]. Bu hesaplama şu formülle yapıldı: [100]

$$\text{OSI} = \text{TOS} (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv/L}) / \text{TAS} (\text{mmol Trolox Equiv/L}) \times 10$$

3.11. KARACİĞER DOKUSU SÜPEROKSİD DİSMUTAZ (SOD) TAYİNİ

SOD enzim tayini için, ELISA yöntemiyle analiz yapmak için tasarlanmış kitler kullanıldı. Pleytler, sıçan SOD antikorları ile kaplanmıştır. Numuneler kuyucuklara eklendiğinde, enzim bu antikorlara bağlanır. Biotinle işaretlenmiş sıçan SOD antikoru eklenir ve numunedeki SOD'ye bağlanır. Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinle işaretlenmiş SOD antikorlarına bağlanır. İnkübasyon sürecinin ardından, bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkama adımı ile uzaklaştırılır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenir ve sıçan SOD miktarına bağlı olarak renk gelişir. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırılır ve absorbans 450 nm dalga boyunda ölçülür [101].

3.12. KARACİĞER DOKUSU GLUTATYON PEROKSİDAZ (GSH-Px) TAYİNİ

GSH-Px enzim tayini, ELISA yöntemiyle analiz yapmak için özel kitler kullanıldı. Pleytler, sıçan GPx-1 antikorları ile kaplanmıştır. Numunede bulunan GSH-Px-1 kuyucuklara eklendiğinde, enzim bu antikorlara bağlanır. Ardından streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş GSH-Px-1 antikoru bağlanır. İnkübasyon sürecinden sonra, bağlanmamış streptavidin-HRP yıkama adımı ile uzaklaştırılır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenir ve sıçan GSH-Px-1 miktarına bağlı olarak renk oluşur. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırılır ve absorbans 450 nm dalga boyunda ölçülür [102].

3.13. KARACİĞER DOKUSU HİSTOPATOLOJİK ANALİZLERİ

Detaylı histopatolojik incelemelerde, aşağıdaki laboratuvar ekipmanlarından yararlanıldı.

Hassas Terazi	: Bel Engineering, Italya
Kronometre	: Isolab Laborgerate GmbH
Distile Su Cihazı	: Nüve ND8
Doku Takip Cihazı	: Leica TP 1020
Mikrotom	: Leica RM 2155
Işık Mikroskobu	: Nikon Eclipse Ci
Görüntüleme Yazılımı:	Hayear®

Öncelikle, sıçanların karın bölgesi açılarak karaciğer dokusu dikkatlice çıkarıldı. Bu dokular, gözle muayene edildikten sonra, kesilerek %10'luk nötral formalin solüsyonunda sabitlendi. Daha sonra, bu örnekler boyut olarak küçültülüp, takip kasetlerine yerleştirildi ve su altında bir gece bekletildikten sonra otomatik doku takip cihazında (Leica TP 1020) alkol dereceleri artan sırayla (50, 70, 80, 96'lık ve absolut alkol) dehidrasyon işlemine tabi tutuldu ve ksilol ile şeffaflaştırıldı. Erimiş parafin içerisinde 28°C ve 56-58°C sıcaklıklarında, iki saat bekletilen dokular kullanılarak parafin blokları oluşturuldu. Rotary mikrotom (Leica RM 2155) kullanılarak parafin bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Su banyosunda lamlara yerleştirilen kesitler, etüvde kurutulduktan sonra, ksilol serileri ile absolut ve 96, 80, 70 ve 50'lik alkol ile işleminden geçirilerek HE (hematoksilen-eozin) boyası ile renklendirildi [103] ve lamel ile kapatıldı. Hazırlanan kesitler, Nikon Eclipse Ci marka ışık mikroskobu altında incelenerek doku ve lezyon hasarı, 0'dan 3'e kadar derecelendirildi. Bulgu yokluğu 0 olarak, varlığı ise hafiften şiddetliye doğru 1 ile 3 arasında değerlendirildi ve histopatolojik bulgular Hayear® marka dijital kamera ile kaydedildi [93].

3.14. İSTATİSTİK ANALİZLER

Araştırma verilerinin grup içi ve gruplar arası istatistiksel analizleri Microsoft Excel (2016) ve SPSS (21.0) programları kullanılarak yapıldı. Tüm gruplardaki analiz

sonuçları aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ($X \pm SS$) olarak sunuldu. Verilerin normal dağılımına uygunluğu Shapiro Wilk normalite testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren grupların verileri ANOVA testi ile karėılaėtırıldı. Parametrelerin varyans homojenliği Levene testi kullanılarak değerlendirildi. Post hoc test olarak Tukey HSD testi ve Dunnett T3 oklu karėılaėtırma testi uygulandı.

Normal dağılım göstermeyen grupların verileri ise Kruskal Wallis testi ile analiz edilip post hoc pairwise comparison testi uygulandı.

Her iki testte de gruplararası anlamlılık $p < 0,05$ kabul edildi.



BÖLÜM 4

BULGULAR

4.1. KARACİĞER DOKUSU BİYOKİMYASAL BULGULARI

Karaciğer dokusu MDA, GSH, TAS, TOS, OSİ düzeyleri Çizelge 4.1’ de sunulmuştur.

Çizelge 4.1. Karaciğer dokusu MDA, GSH, TAS, TOS, OSİ düzeyleri.

Gruplar	MDA nmol/g yaş doku	GSH nmol / g yaş doku	TAS umol Trolox Equiv/L	TOS mmol H ₂ O ₂ Equiv /L	OSİ
Kontrol	1,95±0,39 ^a	63,70±0,39 ^x	1,03±0,14 ⁺	3,62±0,33 [*]	35,15±1,9 ^k
PROP	1,67±0,23 ^a	85,39±1,01 ^z	1,04±0,18 ⁺	3,87±0,79 [*]	37,21±6,1 ^k
DEL	2,35±0,21 ^b	58,26±0,27 ^y	0,72±0,03 ^x	13,43±0,90 ^{**}	186,53±8,7 ^m
PROP+DEL	1,92±0,19 ^a	63,37±1,66 ^x	1,02±0,19 ⁺	9,37±0,92 [*]	91,86±7,3 ⁿ

Sütunlar incelendiğinde farklı harf ve sembol içerenler istatistik açıdan önemlidir (p<0,05).

Karaciğer dokusuna ait SOD ve GSH-Px enzim düzeyleri Çizelge 4.2’ de sunulmuştur.

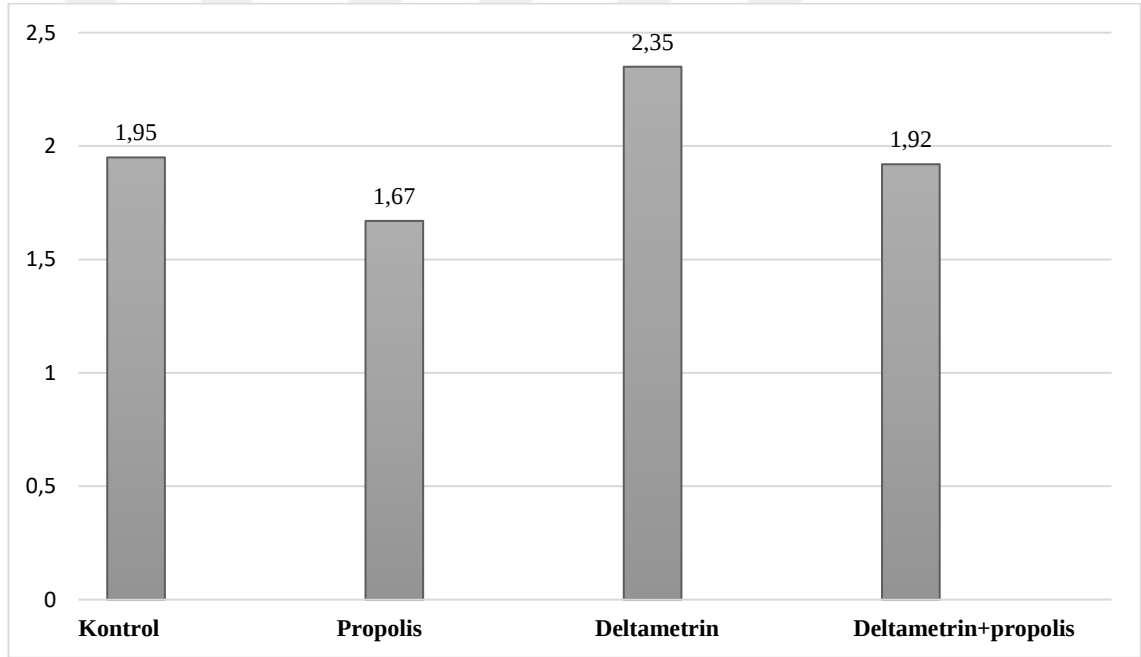
Çizelge 4.2. Karaciğer dokusuna ait SOD ve GSH-Px enzim düzeyleri.

Gruplar	SOD U/mg protein	GSH-Px U/mg protein
Kontrol	11,81±1,41 ^{ad}	19,47±0,89 ^x
PROP	25,79±6,34 ^b	24,70±3,85 ^y
DEL	8,54±0,89 ^c	6,15±1,06 ^z
PROP+DEL	18,14±2,50 ^d	19,14±0,79 ^x

Sütunlar incelendiğinde farklı harf ve sembol içerenler istatistik açıdan önemlidir (p<0,05).

4.1.1. Karaciğer Dokusu Malondialdehit (MDA) Düzeyleri

Çalışmada, PROP ve DEL maddelerinin karaciğer dokusu üzerindeki etkileri incelendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PROP uygulanan grupta MDA ($1,67 \pm 0,23$ nmol/g) seviyelerinde düşüş gözlemlenirken, DEL ($2,35 \pm 0,21$ nmol/g) uygulanan grupta bu seviyelerde belirgin bir artış saptandı. PROP ve DEL birlikte uygulandığında MDA seviyeleri, kontrol grubuna yakın bir değer olan $1,92 \pm 0,19$ nmol/g olarak ölçüldü. PROP+DEL grubunda DEL grubuna göre MDA düzeylerinde istatistiksel anlamda azalma tespit edildi ($p < 0,05$). İstatistik analizler, tüm grupların normal dağılım gösterdiğini ve gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya koydu ($p < 0,05$).

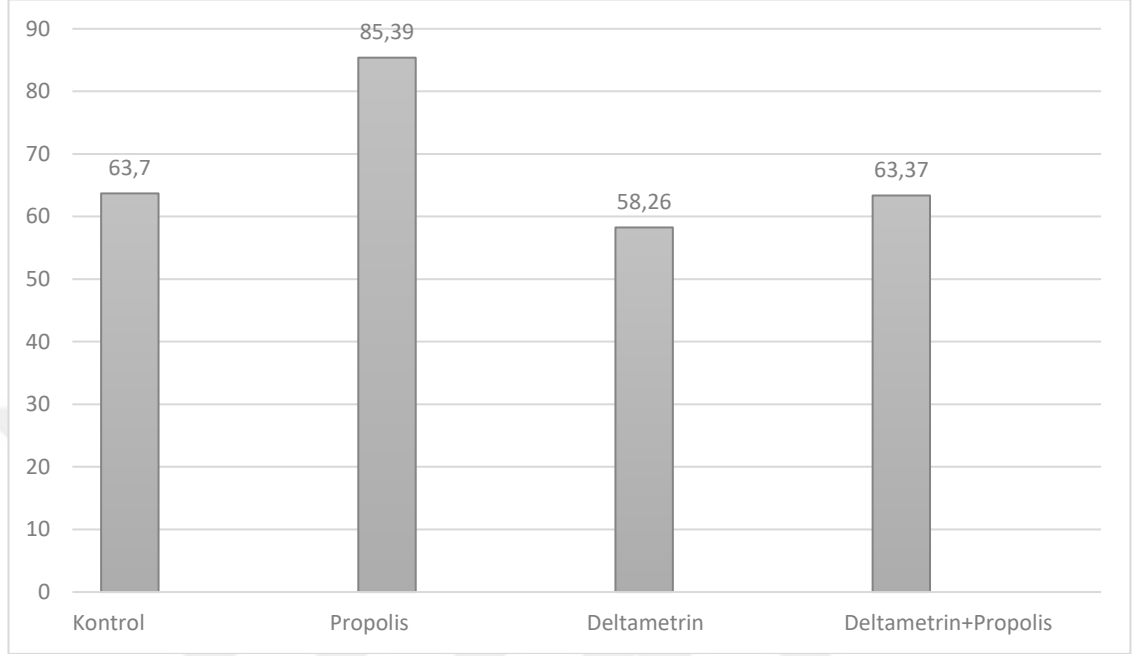


Şekil 4.1. Karaciğer dokusu MDA düzeyleri (nmol/g yaş doku).

4.1.2. Karaciğer Dokusu Glutatyon (GSH) Düzeyleri

PROP uygulanan grubun GSH düzeylerinin ($85,39 \pm 1$, nmol/g) kontrol grubu ile karşılaştırılmasında, GSH seviyelerinde önemli bir artış gözlemlendi. Öte yandan, deltametrin uygulanan DEL grubunda, kontrol grubuna kıyasla GSH ($58,26 \pm 0,27$ nmol/g) seviyelerinde önemli bir düşüş saptandı. PROP ve DEL grubunun GSH düzeylerinin DEL grubu ile karşılaştırılmasında GSH düzeyleri kontrol grubu

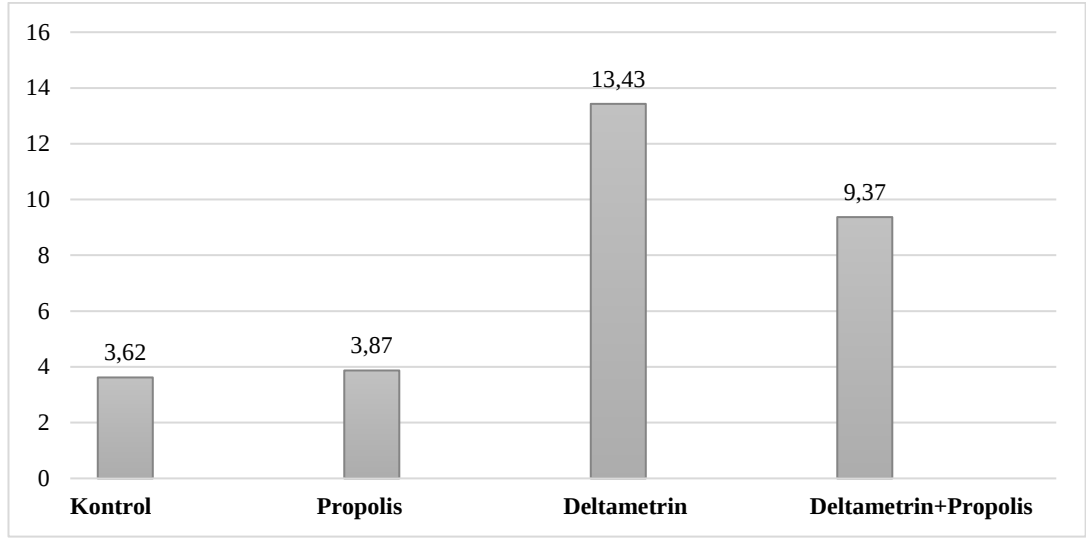
düzeylerine inmiştir. İstatistik analizler, gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu göstermiştir ($p<0,05$).



Şekil 4.2. Karaciğer dokusu GSH düzeyleri (nmol/g yaş doku).

4.1.3. Karaciğer Dokusu Total Oksidan Kapasite (TOS) Düzeyleri

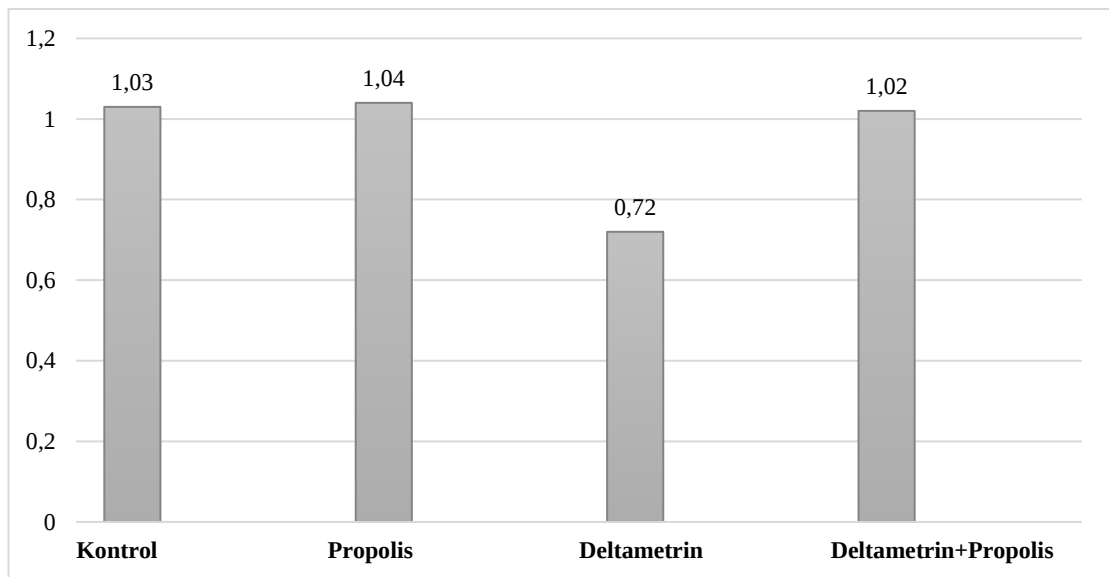
Kontrol grubu ile PROP grubu karşılaştırılmasında, PROP grubu TOS ($3,87\pm0,79$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv /L) değerlerinde hafif bir artış gözlemlendi. DEL grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında TOS ($13,43\pm0,90$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv /L) değerlerinde dikkate değer bir artış tespit edildi. Ancak, PROP+DEL birlikte uygulandığında, TOS ($9,37\pm0,92$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv /L) değerlerinin DEL uygulanan gruba göre anlamlı derecede düştüğü tespit edildi. İstatistik analizler, gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya koydu ($p<0,05$).



Şekil 4.3. Karaciğer dokusu TOS düzeyleri (µmol H₂O₂ Equiv/L).

4.1.4. Karaciğer Dokusu Total Antioksidan Kapasite (TAS) Düzeyleri

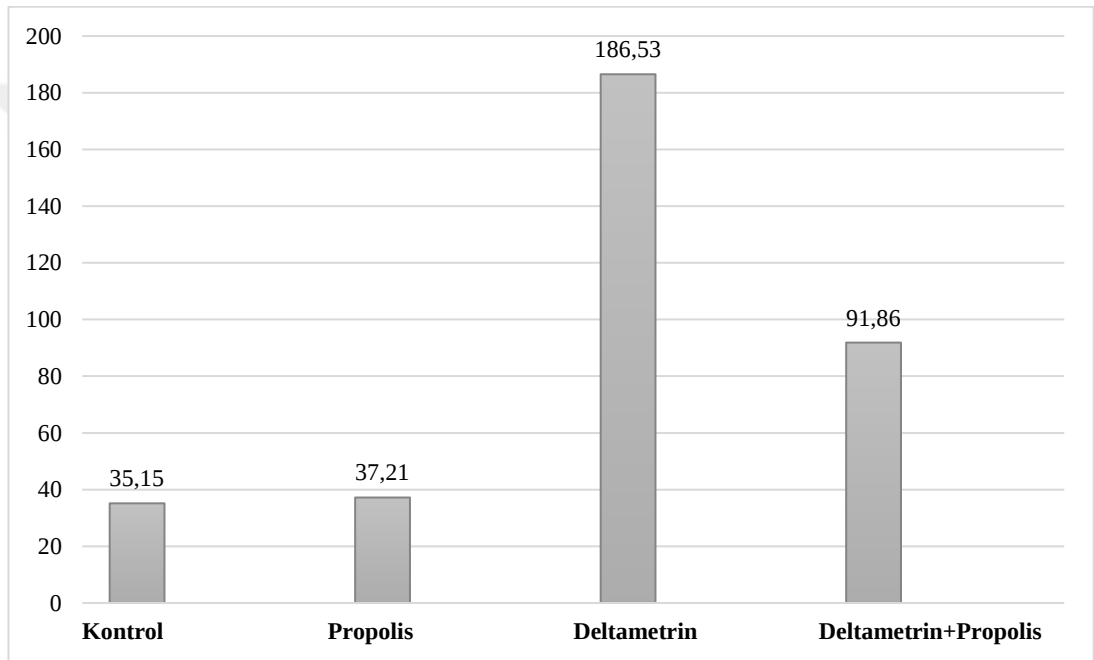
Kontrol grubu ile PROP grubu karşılaştırıldığında, TAS değerlerinde minimal bir değişiklik gözlemlendi. DEL uygulanan grup ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında TAS değerlerinde önemli bir düşüş saptandı. PROP+DEL birlikte uygulandığında, TAS değerlerinin neredeyse kontrol grubu seviyelerine yakın olduğu gözlemlendi. İstatistik analizler, gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya koydu ($p<0,05$).



Şekil 4.4. Karaciğer dokusu TAS düzeyleri (mmol Trolox Equiv/L).

4.1.5. Karaciğer Dokusu Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Düzeyleri

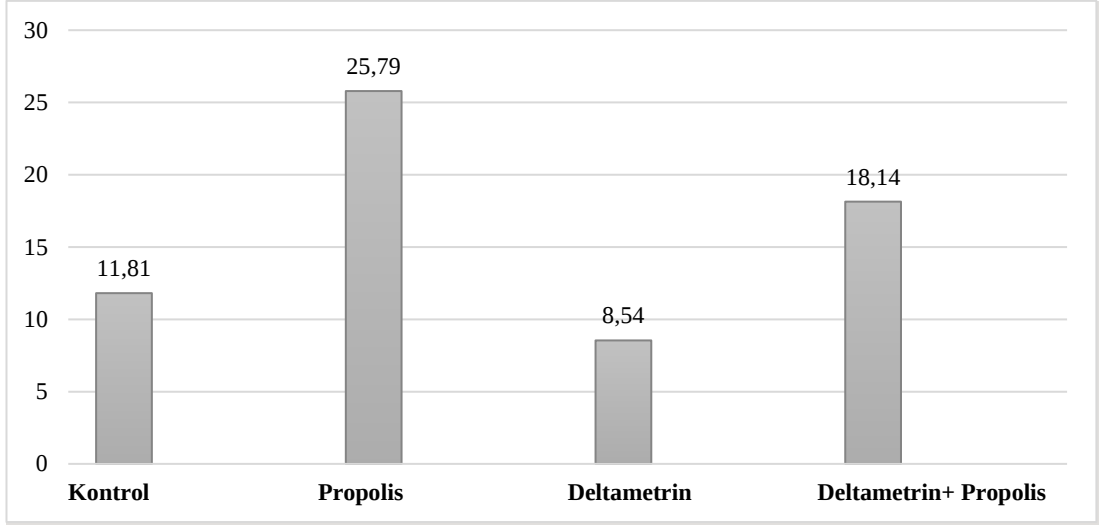
Kontrol grubu ile PROP grubu OSİ değerlerinin karşılaştırılmasında, PROP uygulanan grup OSİ değerlerinde hafif bir artış gözlemlendi. DEL uygulanan grupta, kontrol grubuna kıyasla OSİ ($186,53 \pm 8,7$) değerlerinde önemli bir artış saptandı. PROP+DEL birlikte uygulandığında , OSİ ($91,86 \pm 7,3$) değerlerinin DEL uygulanan gruba göre azaldığı gözlemlendi. İstatistik analizler, gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya koydu ($p < 0,05$).



Şekil 4.5. Karaciğer dokusu OSİ düzeyleri.

4.1.6. Karaciğer Dokusu Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Düzeyleri

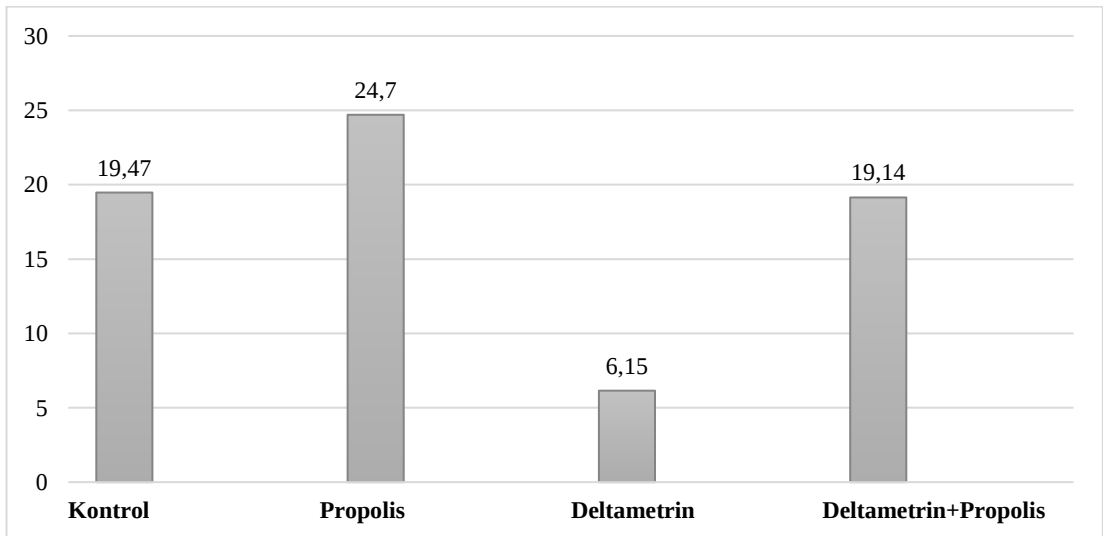
Kontrol grubu ile propolis uygulanan PROP grubunun karşılaştırılmasında, PROP uygulanan grupta SOD ($25,79 \pm 6,34$ U/mg protein) aktivitesinde istatistik anlamlılıkta artış gözlemlendi. DEL uygulanan grup ile kontrol grubunun kıyaslamasında SOD ($8,54 \pm 0,89$ U/mg protein) aktivitesinde anlamlı bir azalma saptandı. PROP ve DEL birlikte uygulandığında , SOD ($18,14 \pm 2,50$ U/mg protein) aktivitesinin DEL uygulanan gruba göre arttığı tespit edildi. İstatistik analizler, gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya koydu ($p < 0,05$).



Şekil 4.6. Karaciğer dokusu SOD enzim düzeyleri (U/mg protein).

4.1.7. Karaciğer Dokusu Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Enzim Düzeyleri

Kontrol grubu ile PROP grubunun karşılaştırılmasında, PROP grubunda GSH-Px ($24,70 \pm 3,85$ U/mg protein) aktivitesinde önemli bir artış gözlemlendi. DEL uygulanan grupta, kontrol grubuna kıyasla GSH-Px ($6,15 \pm 1,06$ U/mg protein) aktivitesinde anlamlı bir azalma saptandı. PROP+DEL birlikte uygulandığında, GSH-Px ($19,14 \pm 0,79$ U/mg protein) aktivitesi DEL uygulanan gruba göre arttığı tespit edildi. İstatistik analizler, gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya koydu ($p < 0,05$).



Şekil 4.7. Karaciğer dokusu GSH-Px enzim düzeyleri (U/mg protein).

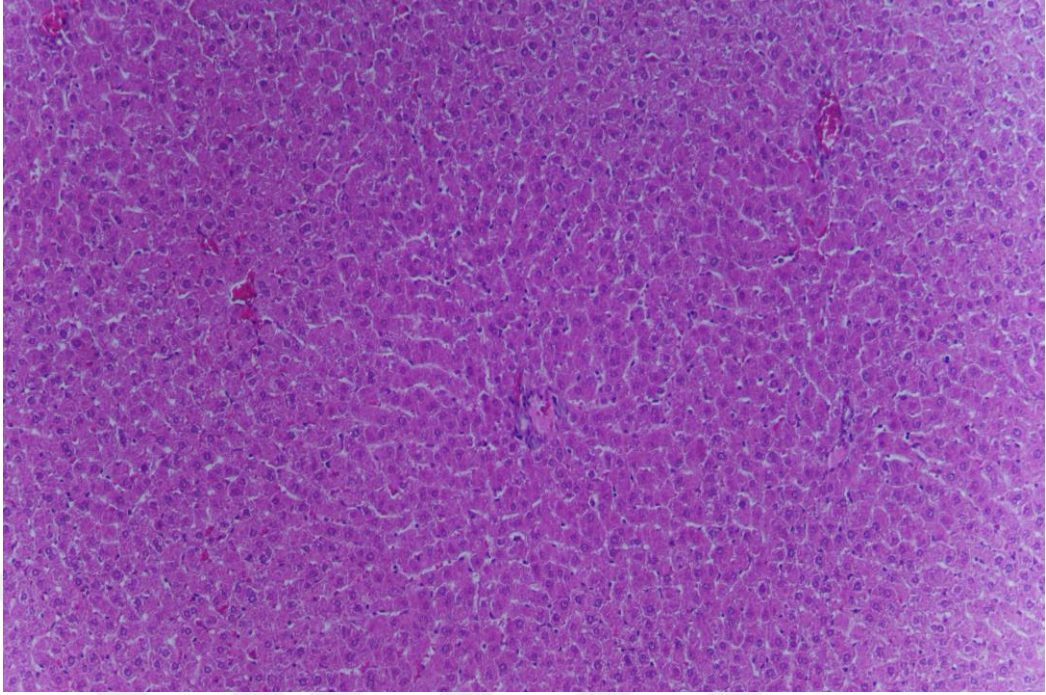
4.2. KARACİĞER DOKUSU HİSTOPATOLOJİK BULGULARI

Çizelge 4.3. Karaciğer dokusu histopatolojik hasar skoru dağılımları.

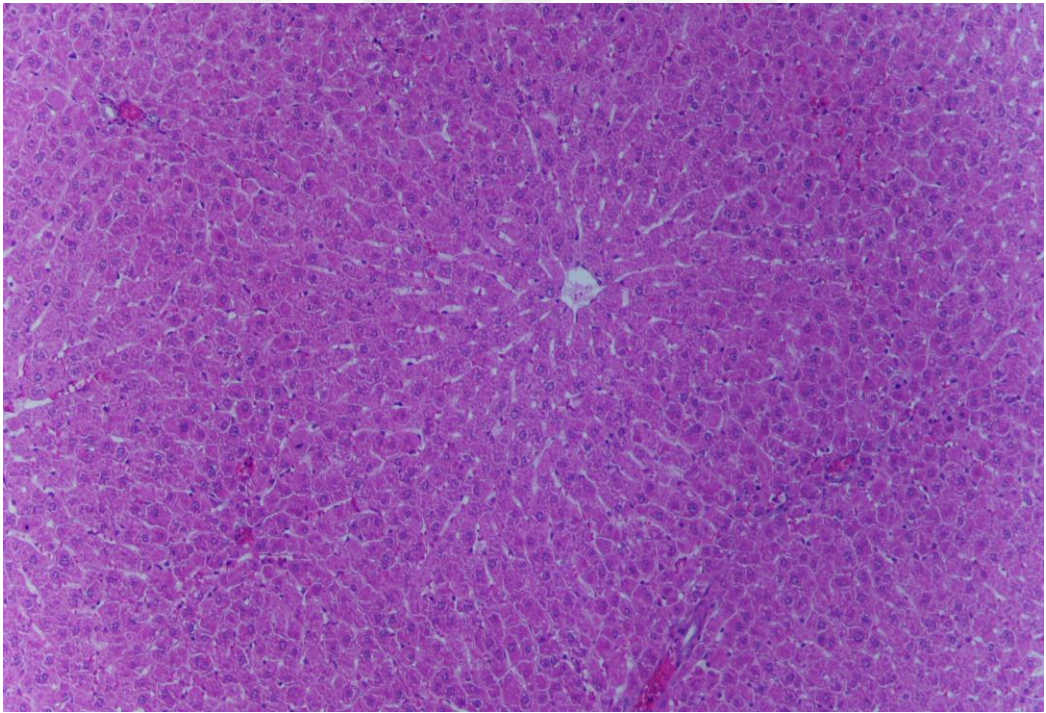
Gruplar	Hasar Skoru (Ortalama±Standart Sapma)
Kontrol	0,40±0,49 ^a
PROP	0,75±0,31 ^a
DEL	2,25±0,53 ^b
PROP+DEL	1,40±0,45 ^c

Sütunlar incelendiğinde farklı harf içerenler istatistik açıdan önemlidir (p<0,05).

Karaciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde, Propolis uygulanan PROP grubu ve kontrol grubundaki karaciğer doku örneklerde normal histolojik yapılar gözlemlendi. (Şekil 4.8) Bununla birlikte, DEL uygulanan grupta inflamasyon, dejenerasyon ve bağ dokusunda artış görülürken, PROP ile birlikte DEL uygulanan grupta ise konjesyon gibi patolojik değişiklikler saptandı. DEL grubunda, karaciğer hasar skoru 2,25±0,53 olarak en yüksek değere ulaştı (Çizelge 4.3). İstatistik analizler, DEL grubunun kontrol ve PROP gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksek hasar gösterdiğini (p<0,05) ortaya koydu. Ancak, PROP+DEL grubunda, DEL grubuna kıyasla karaciğer hasar skorunda anlamlı bir düşüş (p<0,05) gözlemlendi.

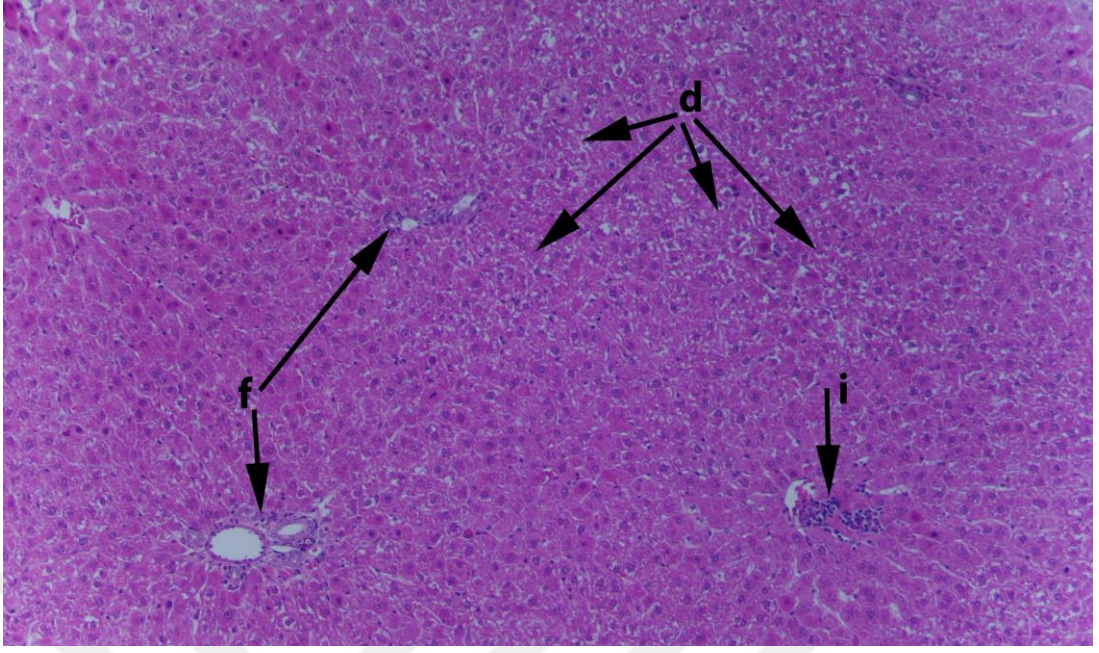


Kontrol Grubu

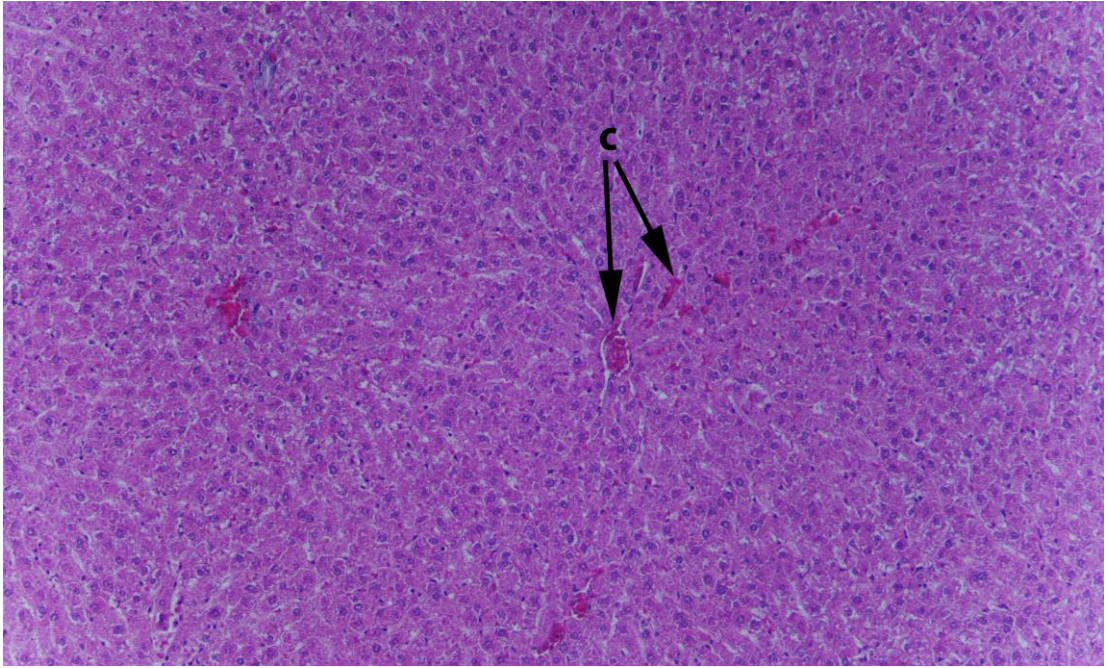


Propolis Grubu

Şekil 4.8. Kontrol ve Propolis grubu karaciğer dokusu histopatolojik bulguları x10'luk büyütme.



Deltametrin Grubu



Propolis + Deltametrin Grubu

Şekil 4.9. Deltametrin ve Propolis+Deltametrin grubu karaciğer dokusu histopatolojik bulguları x10'luk büyütme (f: fibrozis, d: dejenerasyon, i: inflamasyon, c: konjesyon)

BÖLÜM 5

TARTIŞMA

Çalışmamızda DEL kaynaklı hepatotoksisitenin azaltılmasında PROP'un koruyucu etkisi incelendi. Sentetik piretroid grubunda, geniş spektrumlu bir insektisit olan DEL, Na⁺ kanallarının uzun süre açık kalmasına neden olarak insanlarda oksidatif strese ve karaciğer enzim değerlerinde bozulmaya sebep olur [104]. DEL lipofilik yapısı sayesinde hücre zarından kolayca geçerek oksidatif hasara yol açar. Bu bileşik, çeşitli serbest radikaller üretir, bu radikaller hücre zarına saldırarak LPO'nun bir sonucu olarak hücre zarında destabilizasyon ve dejenerasyona yol açar [105].

Pestisitlerin biyotransformasyona uğradığı yer olan karaciğer, toksikasyondan en fazla etkilenen dokudur [106]. Normalde düşük seviyelerde bulunması gereken ROS, hücrelerde bulunan makro molekülleri (nükleik asitler, proteinler ve lipidler) hasara uğratarak dokularda işlev kayıplarına sebebiyet verir ve birçok hastalığın patogenezi oluşturur [107]. Düşük düzeyleri antioksidan sistem tarafından temizlenerek antioksidan – oksidan denge sağlanır. Fakat DEL gibi ajanlar bu dengeyi bozarak oksidatif stres meydana getirir. Bu dengesizlik bozukluğun derecesine ve hedef hücrenin özelliğine bağlı olarak apoptozise veya proliferasyon sonucunda malignitelere sebep olur [108,109].

ROS tarafından oluşturulan hasara karşı ilk savunma SOD, CAT ve GSH-Px gibi enzimler tarafından gerçekleştirilir. SOD, hücrede yüksek oranda üretilen süperoksit radikalini H₂O₂'e dönüştürür. Oluşan H₂O₂ ciddi hasarlara yol açabilen reaktif bir moleküldür. CAT ve GSH-Px, H₂O₂'yi; su ve moleküler O₂'e parçalayarak, SOD aktivitesindeki artış doğrultusunda H₂O₂ birikmesinin önüne geçer [110-112].

Serbest radikal oluşumunda DEL intoksikasyonunun önemli rol oynadığı bilinmektedir [113]. DEL ile kronik maruziyet süperoksit radikali, nitrik oksit,

hidroksil radikali ve peroksinitrit gibi radikaller üreterek hücre zarına saldırır. Serbest radikallerin birikmesinin oksidatif hasarla ilişkili olduğu bildirilmiştir [114].

DEL ile sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde antioksidan enzim aktivitelerinde azalma gözlenirken, LPO ve oksidatif strese artış görülmüştür [115]. Aşırı ROS üretimi sonucu LPO ürünü olan MDA'da artış görülür bu artış ise hücre hasarının göstergesidir [116].

Çalışmamızda 8 adet sıçana DEL (1,28 mg/kg, 1/100 LD50) uygulandı. 15 gün sonunda yapılan biyokimyasal analizlerde DEL grubunda MDA'da artış görüldü. Bu artışı oksidatif hasarla ilişkilendirdik [116].

İkincil savunma ise GSH gibi nonenzimatik ajanlar tarafından yapılır. GSH, serbest radikalleri okside forma dönüştürerek hücreleri ağır metallere ve peroksitlerden korur [117,118].

SOD, Süperoksit radikalini H_2O_2 'e dönüştürmekle görevlidir [119]. GSH-Px, çeşitli fizyolojik maddeler tarafından hücrede etkisiz hale getirilir. Patolojik hayvan modellerinde oksidatif stresin meydana geldiği dokularda GSH-Px aktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir. GSH-Px oksidatif strese inaktif olmaktadır [120]. SOD ve GSH-Px aktivitesindeki azalış sonucu vücutta MDA artışı olur. Serbest radikaller ve ROS artarak oksidatif strese ve karaciğer hasarına neden olur [121].

Çalışmamızda da yukarıdaki bilgilerle uyumlu olarak DEL verilen grupta karaciğer dokularında SOD ve GSH-Px enzimlerinin aktivitelerinde bir azalma ve MDA düzeylerinde bir artış saptandı, bu değişikliklerin oksidatif hasardaki artışın göstergesi olduğunu ayrıca MDA'da kontrol grubuna göre anlamlı artış olmasının aşırı ROS üretimine bağlı olduğunu düşünüyoruz. Verilerimiz DEL grubunda, GSH ve GSH-Px seviyelerinde azalma olduğunu gösterdi. Bu azalmanın DEL tarafından oluşturulan oksidatif strese veya GSH-Px enzim inhibisyonuna bağlı GSH depolarının tükenmesine bağlı olduğunu düşünüyoruz [116-122].

DEL kullanılarak gerçekleştirilen sıçan deneylerinde yapılan incelemeler, toksisitenin meydana gelmesindeki ana etkenin oksidatif stresin yükselmesi olduğunu göstermektedir. DEL'in, LPO seviyelerini yükseltmesinin yanı sıra, antioksidan enzimlerin aktivitesinde bir düşüşe neden olduğu gözlemlenmiştir [123]. Orhan ve ark. (2024) 30 gün boyunca oral gavaj yoluyla DEL uygulanan sıçanlarla yaptığı çalışmada SOD, GSH-Px ve GSH seviyelerinde DEL uygulanan gruplarda azalma; MDA düzeyinde ise artış tespit etmişler ve DEL' in oksidatif DNA hasarına sebep olduğunu bildirmişlerdir [124].

Cihan ve ark. (2022) yaptığı çalışmada DEL'in SOD ve GSH-Px ekspresyon seviyelerini baskılayarak oksidatif stres oluşturduğu bildirilmiştir [125]. Abdel-Daim ve ark. (2013) yaptığı bir çalışmada, DEL'in karaciğerdeki GSH ile SOD seviyelerini düşürdüğü, buna karşılık MDA seviyesini artırdığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca, karaciğer hasarının biyokimyasal göstergeleri olan AST, ALT ile LDL seviyelerinde artış saptanmış, bu artışı da aşırı ROS üretimi ve oksidatif stresin varlığına bağlamışlardır [126].

Ballı ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada, DEL'in sıçanların beyin dokularında MDA seviyelerinde artışa ve GSH ile SOD aktivitelerinde azalmaya yol açarak sıçan siyatik sinirinde DEL'e bağlı oksidatif stresin varlığını ortaya koymuşlardır [127].

Sharma ve ark. (2014) Wistar sıçanlarının testis, karaciğer ve böbreklerinde DEL'in doza bağlı etkisinin araştırıldığı bir çalışmada DEL'e maruziyet sonucu sıçanların testis, karaciğer ve böbrek dokularında, antioksidan enzimlerin (GSH, SOD ile GSH-Px) düzeylerinde azalmalar gözlemlemiş ve aynı dokularda LPO seviyelerinde artış saptamıştır. Histolojik analizler sonucunda testis, karaciğer ve böbreklerde önemli morfolojik değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir. Araştırma, DEL'in yüksek dozlarının, doza bağlı olarak sistemik toksisiteyi artırdığı ve daha şiddetli toksik etkilere sebep olduğunu ayrıca proinflamatuvar sitokinleri aktive ederek karaciğer dokusunda da inflamasyona neden olduğu sonucuna ulaşmışlardır [128].

Sharma ve ark (2018) yaptığı bir başka çalışmada DEL maruziyeti sonucunda sıçanlarda enzimatik olmayan antioksidan GSH ve enzimatik antioksidanlar olan SOD

ve GSH-Px aktivitelerinde azalmalar gözlemlenmiştir. Bu azalmalar DEL maruziyetinin hücreler üzerindeki olumsuz etkilerini göstermiştir. Ayrıca LPO seviyesinde artış ve GSH seviyelerinde azalma tespit etmişlerdir. GSH'deki bu azalma, pestisit maruziyeti sonrası serbest radikallerin detoksifikasyonu için GSH'in artan kullanımına, SOD aktivitesinde önemli azalmalar tespit edilmiş, bu durum dokuların serbest radikalleri yönetme kapasitesindeki azalmaya, GSH-Px aktivitesindeki önemli azalmalar ise GSH-Px'in bir substratı olan GSH seviyesindeki düşüşe bağlanmıştır. Bu değişikliklerin ROS kaynaklı hücre hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir [129].

Çalışmamızda da DEL verilen grupta MDA seviyesinde artış, GSH, SOD ve GSH-Px seviyelerinde azalma, bağ dokusunda artış, dejenerasyon ve inflamasyon gibi patolojiler olduğu görüldü. Bu veriler oksidatif hasarın varlığını kanıtlar niteliktedir. Çalışmamız; deltametrinin antioksidanlar üzerine etkileri üzerine yapılan araştırmalarla uyumludur [123-129].

Günümüzde organik ürünlerin kullanımı hızla artmaktadır. Araştırmalar bu bileşiklerin toksikasyonla savaştığını, oksidatif stresin etkilerine karşı antioksidan tepki oluşturduğunu göstermektedir [130].

Bitkilerde bulunan güçlü antioksidan etkileriyle tanınan flavonoidler serbest radikalleri etkisiz hale getirerek LPO'nu önler. Peroksi radikalleri ile doymamış yağ asitlerinin etkileşimini engelleyerek LPO'nun başlangıç aşamasına etki eder. Flavonoidlerin antioksidan etkilerinin lipid peroksit ve tekli oksijen radikallerini uzaklaştırma aktiviteleri ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir [131-133].

Propolis üzerinde yapılan çalışmalar içerdiği flavonoid, fenolik asit ve terpenoid sayesinde antioksidan-oksidan dengenin sağlanmasına yardımcı olduğunu ve CAPE bileşeniyle antiinflamatuvar ve antioksidan etki göstererek toksisiteye karşı koruyucu olabileceğini ortaya koymuştur [134,135]. Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bir araştırmada, oral yolla alınan propolisin kanın antioksidan aktivitesini artırdığı belirlenmiştir [136].

Çalışmamızda 14 gün boyunca 8 sıçana PROP (100 mg/kg) uygulandı. 14 günün sonunda karaciğer dokusunda PROP'ın koruyucu etkisi araştırıldı. Çalışma sonunda PROP grubunda GSH, SOD ve GSH-Px gibi biyobelirteç seviyelerinin arttığı, MDA ve karaciğer dokusu histopatolojik hasar skorlarının azaldığı görüldü. Deltametrinin zararlı etkisine karşı PROP grubunda ve koruyucu amaçlı propolis verilen PROP+Del grubunda oksidatif stres belirteçlerin düştüğü, endojen antioksidan ajanların arttığı tespit edildi. Koruyucu amaçla verilen propolisin deltametrinin zararlı etkisinden karaciğeri koruduğu ortaya konuldu.

DEL'in erkek albino sıçanların üreme sistemleri üzerindeki etkilerini inceleyen bir araştırmada, bu maddenin testislerde ve sperm hücrelerinde anomalilere yol açtığı tespit edilmiştir. Ancak, propolisin, üreme sağlığı üzerindeki toksik etkileri azalttığı gözlemlenmiştir. Bu iyileştirici etki, propolisin içerdiği flavonoid bileşenlerin antioksidan özelliklerinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır [137].

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada metotreksatla karaciğer hasarı oluşturulmuş ve propolis eklenmesi sonucu karaciğerde MDA düzeyini azalma ve GSH-Px seviyesinde artma görülmüştür [138].

Lipopolisakkarit ile endotoksemi oluşturulan sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada lipopolisakkarit uygulanan gruplarda ciddi doku hasarı görülmüş, propolis verilen gruplarda ise bu hasarın azaldığı tespit edilmiştir [139].

Gomaa ve ark (2011) pretiroid grubu insektisitlerden sipermetrinle yaptığı çalışmada, sipermetrin uygulanması, karaciğer enzimlerinde, total kolesterol ve MDA seviyelerinde belirgin bir artış; total protein, albumin, trigliserid ve antioksidan enzim seviyelerinde ise azalma gözlenmiş. Histopatolojik incelemeler sonucunda, hepatositlerinde hidropik dejenerasyon, merkezi ve portal venlerde tıkanıklık tespit edilmiş. Sipermetrin ile birlikte propolis uygulanan gruplarda ise, karaciğer enzimleri, total kolesterol ve MDA seviyelerinde önemli bir düşüş; antioksidan enzimler, total protein ve trigliserid seviyelerinde ise önemli bir yükseliş tespit edilmiş. Sipermetrin kaynaklı lezyonlarda propolis uygulaması sonucu iyileşme olduğu görülmüş. Bu

bulgular ışığında, propolisin sipermetrinin hepatotoksik etkilerini hafifletmede olumlu etkiler sunduğu sonucuna varılmıştır [140].

Aynı zamanda propolisin, LPO'nu inhibe ederek oksidatif stresin yol açtığı retinal hasara karşı nöroprotektif etki gösterdiği [141] bunun yanı sıra Shukla ve ark (2004) yaptığı çalışmada, karbon tetraklorür ile indüklenen hepatotoksisite durumunda propolis ekstraktının histopatolojik hasarı onardığı [142] El-Khatib ve ark (2002) araştırmasında ise, karbon tetraklorür ile tetiklenen hepatotoksisitede propolis LPO'nu ve sitozolik LDH geçirgenliğini düşürdüğü bulunmuştur [143].

Weina Gao ve ark [144] yaptığı çalışmada, propolis grubunda serum GSH, flavonoidler ve polifenollerin seviyelerinde önemli bir artış gözlemlenmiş ve serum LDH aktivitesinde önemli bir düşüş tespit edilmiştir. Bu bulgular, propolisin antioksidan fonksiyonunu iyileştirme konusunda etkili olduğunu göstermektedir.

Sathiavelu ve ark [145]'nin gerçekleştirdiği çalışmada, bal ve propolisin aktif bileşenlerinden biri olan krisinin, etanol ile indüklenen hepatotoksisiteye karşı oksidatif stresi hafifletme yolunda olumlu etkiler sağladığı gözlemlenmiştir.

Propolis, antioksidan aktivitesiyle dikkat çeker ve hem hayvan modellerinde hem de insanlarda MDA düzeylerinin yükselmesini önleyerek antioksidan enzim aktivitesini artırma yeteneği kanıtlanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalar, propolisin MDA ve süperoksit anyonunun fazla üretimini azalttığını ve mitokondriyal dokuda solunum kontrol oranını düzeltebildiğini, böylece oksidatif stresle ilişkili doku hasarını engelleyebileceğini ortaya koymuştur. Bu sebeple, propolis, mitokondriyal oksidatif stresi azaltarak glikoz metabolizmasını iyileştirir [146]. Serbest radikalleri nötralize ederek hücre içi oksidatif stresi azaltır ve bu sayede serbest radikallerin neden olabileceği doku hasarı ile DNA mutasyonlarını önler [147].

Malathion maruziyetine uğramış sıçanların karaciğer dokularının histolojik incelemelerinin yapıldığı bir çalışmada karaciğerde dejeneratif değişiklikler tespit edilmiş, ayrıca sitoplazma bölgelerinde normal hücresel organellerin eksik olduğu ve artan sayıda lipid vakuolü bulunduğu görülmüş. Bu değişiklikler, sitoplazmanın odak

dejenerasyonunu doğrular niteliktedir. Pestisitlerle yapılan başka bir çalışmada pestisitlerin karaciğer sinüzoidlerinde dilatasyona, kupffer hücrelerinde proliferasyona ve sinüzoidlerde genişlemeye neden olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, pestisit maruziyetinin karaciğer dokusunda belirgin yapısal değişikliklere yol açtığını göstermektedir. DEL'in lipofilikliği, hücre zarlarına kolay dahil edilmesini destekleyerek fiziksel ve kimyasal bozulmalara sebebiyet verir ve zarlarda işlev bozukluğuna yol açar. Bu nedenle, DEL'in birincil etkileri, zar lipid yapısı düzeyindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu değişiklikler, sitoplazmanın odak dejenerasyonunu doğrulamaktadır. Sonuç olarak, sitoliz oluşmakta ve karaciğerin ana parankim hücreleri olan hepatositlerin biyomembranının sızdırması, K⁺ çıkışı, Na⁺ girişi ve hücreye su girişine neden olarak sitotoksik ödem oluşmaktadır [148,149].

Sıçanların karaciğer dokularında pestisit maruziyeti sonucunda sinüzoidal dilatasyon, kupffer hücre proliferasyonu, santral venin konjesyonu, portal alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, konjesyone hepatosit çekirdekleri etrafında haleler ve fibrozis oluştuğunu propolis ve arı ürünlerinin bu etkileri azalttığını rapor eden çalışmalar mevcuttur [150-152].

Çalışmamızda da DEL grubunda deney sonucunda elde edilen dejenerasyon, inflamasyon ve fibrozis gibi bulguların PROP+DEL grubunda görülmediği, bu grupta konjesyon varlığının olduğu görüldü. Literatürle uyumlu olarak DEL'in sebep olduğu patolojik sorunların propolis verilen Prop+DEL grubunda görülmemesi propolisin anti-inflamatuvar aktivitesi ile karaciğer hasarını önlediğini ortaya koyar niteliktedir [137-152].

Yapılan literatür çalışmasında, propolis uygulamasının oksidatif stresi azaltma ve hücre hasarını önleme amacı taşıdığı gözlemlenmiştir. Sıçanların karaciğer dokusunda yaptığımız analizler sonucunda yukarıda belirttiğimiz literatürlerle uyumlu veriler elde edildi. Propolisin GSH, SOD VE GSH-Px gibi antioksidan seviyelerini artırarak MDA ve karaciğer dokusu histopatolojik hasar skorlarını düşürdüğü ve böylece oksidatif strese karşı koruyucu bir etki oluşturduğu görüldü. DEL ile sıçanlarda karaciğer hasarı oluşturulan bu çalışmada DEL uygulanan gruplarda MDA, TOS ve OSİ değerlerinde artış görülürken, GSH, TAS, SOD ve GSH-Px değerlerinde azalma görüldü.

Deltametrin uygulanan grup, karaciğer dokusu histopatolojik hasar skorunda en yüksek skora sahip olan grup olarak görüldü. Karaciğer dokusu histopatolojik hasar skoru propolis verilen gruplarda ise azalma gösterdi. PROP uygulanan gruplarda MDA azalması ve GSH, SOD, GSH-Px ve TOS değerlerinde artış görülmesi propolisin oksidatif strese koruyucu olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak tarımda ve insan yaşamında yaygın olarak kullanılan pretiroidlerden olan deltametrinin verebileceği hasara karşı antioksidan özelliğe sahip propolis kullanımının yararlı olabileceği kanaatine varıldı.



KAYNAKLAR

1. Ögüt, E., “Kronik deltametrin uygulaması sonrası sirinjik asidin hipokampus ve öğrenme üzerindeki etkilerinin araştırılması”, Doktora Tezi, **Akdeniz Üniversitesi**, Antalya (2018).
2. Güntay, O., Çay, H., Durusel, B. ve Terzi, Y., “Sentetik piretroidlere genel bakış”, **Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi**, 52 (2): 201-223 (2021).
3. Bouzar, A.C., Benali, Y., and Bitam, A., “A low-dose protective effect of phycocyanin on the toxicity of deltamethrin to vital organs in rats”, An in vivo study, **Pasteur Enstitüsü**, Cezayir (2019).
4. Ertürk, B., “Deltametrin ve thiakloprid karışımının insan akciğer hücrelerindeki sitotoksitesi ve DNA çift zincir kırıkları üzerindeki etkileri”, Doktora Tezi, **Ordu Üniversitesi**, Ordu (2019).
5. Acute, J. J., “Pesticide poisoning: A major global health problem”, **World Health Stat Q**, 43: 139-144 (1990).
6. Hossain, M. M. ve Richardson, J. R., “Mechanism of pyrethroid pesticide-induced apoptosis: Role of calpain and the ER stress pathway”, **Toxicological Sciences**, 122: 512-525 (2011).
7. Ünal, G. ve Gürkan, M., “İnsektisitler: Kimyasal yapıları, toksikolojileri ve ekotoksikolojileri”, Doktora Tezi, **Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi**, Ankara (2001).
8. Hosbas, S., Hartevioglu, A., Pekcan, M. ve Orhan, D., “Assessment of hepatoprotective activity of *Achillea biebersteinii* ethanol extract on carbon tetrachloride-induced liver damage in rats.”, **Fabad Journal Of Pharmaceutical Sciences**, 36 (1):33 (2011).
9. Yüce, A. ve Aksakal, M., “Ratların karaciğer ve testis dokusundaki antioksidan aktivite üzerine nar suyunun etkisi”, **Fü Sağ Bil Dergisi**, 21: 253-256 (2007).
10. Haverinen, J. ve Vornanen, M., “Deltamethrin is toxic to the fish (crucian carp, *Carassius carassius*) heart”, **Biochemistry and Physiology**, 129: 36-42 (2016).
11. Ünal, M., Öztürk, O., Selcuk, Y. ve Oruç, M., “Propolis-literatür ne diyor?” **Bozok Tıp Dergisi**, 10 (2): 215-223 (2010).
12. Feriani, A., Tir, M., Gómez-Caravaca, A. M., Contreras, M. D. M., Talhaoui, N., Taamalli, A. ve Tlili, N., “Extraction and evaluation of cardioprotective effect of *zygophyllum album* roots HPLC-DAD-ESI-QTOF-MS/MS profile against deltamethrin-induced myocardial injuries in rats through suppression of

- inflammation and apoptosis via NF- κ B signaling pathway”, *Etnofarmakoloji Dergisi*, 247 (2020).
13. Küşümler, A. A. ve Çelebi, A., “Propolis ve sağlık üzerine etkileri”, *Akademik Gıda*, 19 (1): 89-97 (2021).
 14. Aldemir, O., Yıldırım, H. K. ve Sözmen, E. Y., “Antioxidant and anti-inflammatory effects of biotechnologically transformed propolis”, *Journal of Food Processing and Preservation*, 43 (6):12-14 (2019).
 15. Demirdöğen, B. C., “Organofosfatlı pestisit zehirlenmeleri ve serum paraoksonaz 1 (PON1) enziminin organofosfat metabolizmasındaki rolü”, *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 67 (2): 97-112 (2010).
 16. Tiryaki, O., “Türkiye’de yapılan pestisit kalıntı analiz ve çalışmaları”, *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 32 (1): 72-80 (2016).
 17. Kaymak, S., “Pestisit sektöründe araştırma ve geliştirme”. *Meyve Bilimi*, 2 (1): 27-34 (2015).
 18. Akkuzu, E., Ayberk, H. ve Mol, T., “Pestisit kullanımı ve faydalı arthropodlar üzerindeki etkileri”, *Journal of the Faculty of Forestry Istanbul University*, 51 (2): 85-90 (2014).
 19. Dervişoğlu, M., Osman, G., Yazıcı, F. ve Aydemir, O., “Süt ve süt ürünlerinde organik klorlu pestisit varlığı”, *Gıda ve Yem Bilimi Teknolojisi Dergisi*, 13: 31-40 (2014).
 20. Çömelekoğlu, Ü., Mazmancı, B. ve Arpacı, A., “Pestisidlerin kronik etkisine maruz kalan tarım ekipmanlarının kapasitesinin incelenmesi”, *Türk J Biol*, 24: 461-466 (2000).
 21. Denizli, A., Şener, G. ve Özgür, E. “Pestisitler”, *Tübitak Bilim ve Teknik Dergisi*, 77 (5): 34-37 (2001).
 22. Saler, S., “Pestisitlerin akuatik omurgasızlar üzerine etkisi” Yüksek Lisans Tezi, *Fırat Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi* (2006).
 23. Balcıoğlu, E., Yalçın, B., Önder, G. Ö. ve Özdamar, S., “Metoksiklorun böbrek ve karaciğer dokuları üzerine etkisi”, *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 28 (2): 57-61 (2019).
 24. Anadón, A., Martínez-larrañaga, M. R. ve Martínez, M. A., “Veteriner hekimlikte piretrinlerin ve sentetik piretroidlerin kullanımı ve kötüye kullanılması”, *Veteriner Dergisi*, 182 (1): 7-20 (2009).
 25. Çalışkan, M., “Sentetik piretroid insektisit tetramethrin’in albino farelerde (Mus musculus) serum proteinleri üzerine etkileri”, *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 67 (2): 65-71 (2010).

26. Aydın, Ç. ve Mammadov, R., “İnsektisit aktivite gösteren bitkisel sekonder metabolitler ve etki mekanizması”, *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21 (1): 30-37 (2017).
27. Canbar, R. ve Yazar, E., “Kedilerde piretroid toksikasyonu”, *Eurasian Journal of Biological and Chemical Sciences*, 3 (2): 165-168 (2020).
28. Stenersen, J., “Chemical Pesticides: Mode of Action and Toxicology”, *CRC Press* (2004).
29. Kocaoğlu, S., ve Öz, S., “Alfa-sipermetrin’in Davranışsal Toksisitesinin *Drosophila melanogaster*’de İncelenmesi”, *Etoxec*, 4(1):26–37(2024).
30. İli, P., ”Tau-fluvalinat İçerikli Bir İnsektisitın Sitotoksik ve Genotoksik Etkilerinin *Allium Testi* Kullanılarak İncelenmesi”, *Journal of the Institute of Science and Technology*, 14(1): 75-86(2024).
31. Yalçın, A., Gürel, A., “Theraupeutic potency of benfotiamine against methotrexate-induced kidney injury and irisin immunoreactivity”, *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(2), 244-253 (2020).
32. Karaboduk, H. ve ark.,” Fenamifos’ un Sıçan Kan ve Dalak Dokusunda Sebep Olduğu Oksidatif Stres Üzerine Naringenin’in Koruyucu Rolü” *Journal of the Institute of Science and Technology*, 14 (2): 625-635(2024).
33. Semsi, R. ve ark.,” Poster Presentation Abstract Poster Sunum Özetleri” *Turkish Journal of Biochemistry*, 48 (2) :73-86 (2024).
34. Tekeli, M.Y., “Sipermetrine Maruz Kalan Sıçanlarda Baikalinin Lipid Peroksidasyon ve Oksidatif Hasar Üzerine Etkileri” *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20 (1): 38-46 (2023).
35. Casida, J.E. ve Quistad, G.B.,”Golden Age Of Insecticide Research: Past, Present, Or Future”, *Annual Review of Entomology*, 43 (1): 1-16 (1998).
36. Dabsu, T.K., “Bazı Entomopatojen Fungus İzolatlarının Domates Güvesi Tuta Absoluta (Meyrick) [Lepidoptera:Gelechiidae] Larvalarına Karşı Etkinliğinin Belirlenmesi” Doktora Tezi, *Bursa Uludağ Üniversitesi*, Bursa (2023).
37. Secgin, Ş., ve Kahraman, T. “Effect of morin hydrate on oxidative stress and renal function in methotrexate-induced nephrotoxicity” *Medicine Science | International Medical Journal*, 13 (2): 399-405, (2024).
38. Zeng, X., Du, Z., Ding, X., & Jiang, W., “Protective effects of dietary flavonoids against pesticide-induced toxicity: A review” *Trends in Food Science & Technology*, 109, 271-279 (2021).
39. Stenersen, J., “Chemical pesticides: Mode of action and toxicology”, *CRC Press* (2004).

40. Ünal, G. J., “Yaprak biti kalıntılarının tahıl ürünlerindeki faydalı omurgasızlara karşı toksisitesi”, *Uygulamalı Biyoloji Annals*, 118 (3): 493-502 (1991).
41. Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi, “CID 40585, Deltamethrin için PubChem Bileşik Özeti”, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Deltamethrin> (11 Eylül 2023).
42. Yousef, M., Awad, T. İ. ve Mohamed, E. H., “Sıçanlarda deltametrin kaynaklı oksidatif hasar ve biyokimyasal değişiklikler”, *Toksikoloji*, 227 (3): 240-247 (2006).
43. Pham, H., Navarro-Delmasure, C., Clavel, P., Vanhaverbeke, G. ve Cheav, S. L., “Deltametrinin toksikolojik çalışmaları”, *Uluslararası Doku Reaksiyonları Dergisi*, 6 (2): 127-133 (1984).
44. Berköz, M., Yalın, S., Çömelekoğlu, Ü., Mazmancı, B., Mazmancı, M. A., Ünyayar, A. ve Eroğlu, P., “Deltametrinin beyinde oluşturduğu oksidatif hasarın önlenmesinde *Funalia troglia*’nin rolü”, *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3 (1): 1-10 (2010).
45. Kaymak, G., “Farklı dozlarda deltametrin ve kadmiyum uygulanan kılıçkuyruk (*Xiphophorus hellerii*) balıklarında oluşan oksidatif stres tayini”, Doktora Tezi, *Marmara Üniversitesi*, İstanbul (2001).
46. Bayındır, S., Koçyiğit, F. ve Özcan, S., “Parenteral yolla deltametrin ve dimethoat karışımının suisit amaçlı intoksikasyonu: Olgu sunumu”, *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 29(1): 45-50 (2015).
47. Yılmaz, O. F., “Oksidatif stres ve karaciğer hastalıkları”, *Muş Alparslan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1 (1): 8-15 (2021).
48. Dawson, P.A., “Bile Secretion and the Enterohepatic Circulation.” In: Feldman, M., Friedman, S.L., Brandt, J.L. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease*, Cilt 1, 1085-1099 (2016).
49. Başak, M. ve Akan, B. “Karaciğerin ve safra yollarının radyolojik anatomisi”, *Türk Radiol Semin*, 3: 336-348 (2015).
50. Moore, K. L., Dalley, A. F. ve Agur, A. M., “Joints of the upper limb” *Clinically Oriented Anatomy*, 808-811 (2013).
51. Elmas, N. ve Harman, M., “Karaciğerin vasküler hastalıkları” *Trd Sem*, 3: 394-405 (2015).
52. Çelik, M. ve Aydın, P. “4-hidroksifenilboronik asitin HepG2 hücre hattında asetaminofen ile indüklenen karaciğer hücre hasarı üzerine etkisinin araştırılması”, *Journal of Boron*, 7 (3): 507-513 (2022).
53. İnal, V., “Karaciğer destek sistemleri”, *Türkiye Klinikleri J Intensive Care-Special Topics*, 2 (2): 37-42 (2016).

54. Armbrust, T. vd., "Mast cells distribution in human liver disease and experimental rat liver fibrosis. Indications for mast cell participation in development of liver fibrosis", *Journal of Hepatology*, 26 (5): 1042-1054 (1997).
55. Saral, Ö. ve Kolaylı, S., "Arı ürünlerinin karaciğer hasarını önlemedeki rolü nedir?" *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 12 (2): 147 (2012).
56. Thiel, C. vd., "The enterohepatic circulation of amanitin: Kinetics and therapeutical implications", *Toxicology Letters*, 203 (2): 142-146 (2011).
57. Tabakoğlu, E. ve Durgut, R., "Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri", *Avkæ Derg*, 3 (1): 69-75 (2013).
58. Burton, G. V. J., "Oksidatif stres", *En İyi Uygulama ve Araştırma Klinik Doğum ve Jinekoloji*, 25 (3): 287-299 (2011).
59. Karabulut, H. ve Gülay, M. Ş., "Serbest radikaller", *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4 (1): 50-59 (2016).
60. Pekcan, Z. Ç. M., Gürkan, M. ve Kumandaş, A., "Ankara keçilerinde propofol ve izofluran anestezisinin oksidatif stres üzerine etkileri", *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.*, 6 (3): 217-222 (2011).
61. Karakan, M. ve Nazlıkul, H., "Oksidatif stres ve serbest radikallerin vücut üzerindeki etkisi", *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi*, 11 (2): 7-11 (2017).
62. Aybastier, Ö., "DNA'nın oksidatif hasarı üzerine fenolik maddelerin etkisi", Doktora tezi, *Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Bursa, 10-12 (2016).
63. Halliwell, B. ve Gutteridge, J. M. C. "Free radicals in biology and medicine." *Oxford University Press*, USA, (2015).
64. Büyükuslu, N. ve Yiğitbaşı, T., "Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres", *Clinical and Experimental Health Sciences*, 5 (3): 197-203 (2015).
65. Dıraman, E., "Karaciğerde detoksifikasyon", *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (32): 1156-1161 (2021).
66. Memişoğulları, R., "Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi", *Duzce Medical Journal*, 7 (3): 30-39 (2005).
67. Aslankoç, R., Demirci, D., İnan, Ü., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M., Savran, E. Ş., ve Yılmaz, B. "Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü: Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX)." *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 26 (3): 362-369 (2019).
68. Karabulut, H. ve Gülay, M. Ş. "Antioksidanlar", *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 1 (1): 65-76 (2016).

69. Dursun, E., “Metotreksat ile oluşturulan beyin ve bağırsak hasarı üzerine maydanoz (*Petroselinum crispum*) ekstrelerinin etkilerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, *Marmara Üniversitesi*, 19-21 (2023).
70. Margis, R., Dunand, C., Teixeira, F. K., ve Margis-Pinheiro, M. “Glutathione peroxidase family—an evolutionary overview.” *The Febs Journal*, 275 (15): 3959-3970 (2008)
71. Przybylski, P., Żebrowski, M., Witkowski, W., Cybularczyk-Cecotka, M. ve Litwinienko, G., “The antioxidant activity of bilirubin in micelle and liposomal systems is pH-dependent”, *Antioxidants*, 13 (426): 426 (2024).
72. Çaylak, E., “Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar”, *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 9 (1): 73-83 (2011).
73. Temel, Y., Bozkuş, T., Karagözoğlu, Y., ve Çiftçi, M. “Glutatyon redüktaz (GR) enziminin Japon bildırcın (*Coturnix coturnix japonica*) eritrositlerinden saflaştırılması ve karakterizasyonu.” *Journal of The Institute of Science and Technology*, 7 (3): 143-150 (2017).
74. Aksoy, Y., “Antioksidan mekanizmada glutatyonun rolü”, *T Klin Tıp Bilimleri*, 22: 442-448 (2002).
75. Özdemir, A., “Ratlara farklı çözücülerde hazırlanarak verilen *Mentha spicata* lamiaceae nane ekstreleri ile kuru tozunun kanda, β -karoten, A, C vitaminleri, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, malondialdehid, superoksid dismutaz enzimler ve total antioksidan kapasite üzerine etkilerinin araştırılması.” Doktora Tezi, *Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü* 25-28(2010).
76. Altınar, A., Atalay, H. ve Bilal, T. “Bir antioksidan olarak E vitamini”, *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6 (3): 149-157 (2017).
77. Gökpınar, Ş., Koray, T., Akçiçek, E., Göksan, T., ve Durmaz, Y. “Algal antioksidanlar.” *Su Ürünleri Dergisi*, 23 (1): 85-89 (2006).
78. Hemila, H., “Vitamin C and infections”, *Nutrients*, 9 (4): 339 (2017).
79. Proteggente, A. R., Rehman, A., Halliwell, B., ve Rice-Evans, C. A. “Potential problems of ascorbate and iron supplementation: Pro-oxidant effect in vivo?” *Biochemical And Biophysical Research Communications*, 277 (3): 535-540 (2000)
80. Hardeland, R., Pandi-Perumal, S. R. ve Cardinali, D. P., “Melatonin”, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 38 (3): 313-316 (2006).
81. Reiter, R. J., “Free radical-mediated molecular damage: Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 939 (1): 200-215 (2001).

82. Stocker, R., Yamamoto, Y., McDonagh, A. F., Glazer, A. N., ve Ames, B. N. "Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance." *Science*, 235 (4792): 1043-1046 (1987)
83. Gutteridge, J., "Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage", *Clinical Chemistry*, 41 (12): 1819-1828 (1995).
84. Roche, M., Rondeau, P., Singh, N. R., Tarnus, E., ve Bourdon, E. "The antioxidant properties of serum albumin." *Febs Letters*, 582 (13): 1783-1787 (2008).
85. Chauhan, A., Chauhan, V., Brown, W. T., ve Cohen, I. "Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin—the antioxidant proteins." *Life Sciences*, 75 (21): 2539-2549 (2004).
86. Przybyłek, I. ve Karpiński, T. M., "Antibacterial properties of propolis", *Molecules*, 24 (11): 2047 (2019).
87. Reynolds, B., "Beeswax & propolis for pleasure and profit", *International Bee Research Association*, 18(1):22-28 (1998).
88. Sawicka, D., Car, H., Borawska, M. H., ve Nikliński, J. "The anticancer activity of propolis." *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 50 (1): 25-37 (2012).
89. Bakkaloğlu, Z. ve Arıcı, M., "Farklı çözücülerle propolis ekstraksiyonunun toplam fenolik içeriği, antioksidan kapasite ve antimikrobiyal aktivite üzerine etkileri", *Akademik Gıda*, 17 (4): 538-545 (2019).
90. Coşkun, P. ve Hakan, İ., "Propolisin kimyasal içeriği ile antibakteriyel, antiviral ve antioksidan aktivitesi", *Ispen Journal of Agricultural Sciences*, 4 (4): 1053-1070 (2020).
91. Memmedov, H., Aldemir, O. ve Aliyev, E. "Propolisin antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi." *Arıcılık Araştırma Dergisi*, 9 (2): 56-62 (2017).
92. Telci, L., "Asit Baz Dengesi", *Nobel Tıp Kitabevi*, İstanbul, 25-29 (2011).
93. Ögüt, E., "Kronik diltametrin uygulaması sonrası sirinjik asidin hipokampus ve öğrenme üzerindeki etkilerinin araştırılması" Doktora tezi, *Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, 25-26 (2017).
94. Hanalp, H.C., "Streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratlarda hanzabel (*Achillea arabica*) bitki ekstraktının antidiyabetik ve antioksidan etkilerinin araştırılması", Yüksek Lisans Tezi, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, 45-46 (2019).
95. Ohkawa, H., Ohishi, N. ve Yagi, K., "Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction", *Analytical Biochemistry*, 95 (2): 351-358 (1979).
96. Beutler, E. ve Kelly, B.M., "The effect of sodium nitrite on red cell gsh", *Experientia*, 19: 96-97 (1963).

97. Erel, O., "A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable abts radical cation", *Clin Biochem*, 37 (4): 277-285 (2004).
98. Erel, O., "A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status", *Clin Biochem*, 38 (12): 1103-1111 (2005).
99. Yumru, M., Savas, H. A., Kalenderoglu, A., Bulut, M., Celik, H. ve Erel, O., "Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study" *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 33 (6): 1070-1074 (2009).
100. Kosecik, M., Erel, O., Sevinc, E. ve Selek, S., "Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking", *Int J Cardiol*, 100 (1): 61-64 (2005).
101. Sun, Y., Oberley, L. W., Li, Y., "A simple method for clinical assay of superoxide dismutase", *Clin Chem* 34: 497-500 (1988).
102. Pagila, D. E. ve Valentine, W. N., "Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase", *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 70, 158-168 (1967).
103. Luna, L. G. "Silahlı Kuvvetler Patoloji Enstitüsü'nün histolojik boyama yöntemleri kılavuzu." *Blakiston Division, McGraw-Hill*, New York, 242-248 (1968).
104. Dai, P., Wang, Q., Sun, J., Liu, F., Wang, X., Wu, Y. ve Zhou, T., "Effects of sublethal concentrations of bifenthrin and deltamethrin on fecundity, growth, and development of the honeybee *Apis mellifera ligustica*", *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29: 644-649 (2010).
105. Kaymak, G., "Farklı dozlarda deltametrin ve cadmiyum uygulanan kılıçkuyruk (*Xiphophorus hellerii*) balıklarında oluşan oksidatif stres tayini", Yüksek Lisans Tezi, *Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 46-48 (2011).
106. Kalender, S., Ögütçü, A., Uzunhisarcıklı, M., Açıkgöz, F., Durak, D., Ulusoy, Y. ve Kalender, Y., "Diazinon-induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes", *Toxicology*, 211 (3): 197-206 (2005).
107. Gür, C., Genç, A. ve Kandemir, Ö., "Ratlarda deltametrin'in neden olduğu dalak toksisitesine karşı rutin'in potansiyel koruyucu etkilerinin oksidatif stres, apoptoz ve inflamasyon belirteçleri üzerinden araştırılması", *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 17 (1): 6-10 (2022).
108. Gür, C., Kandemir, F. M. ve Aydın, G., "Bortezomib ile kalp hasarı oluşturulan ratlarda berberinin oksidatif ve nitroztatif stres üzerine etkisi", *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 9 (2): 118-126 (2020).
109. Durackova, Z., "Some current insights into oxidative stress", *Physiological Research*, 59: 459-469 (2010).

110. Karabulut, H. ve Gülay, M. Ş., “Antioksidanlar”, *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 1 (1): 65-76 (2016).
111. Deaton, C. M. ve Marlin, D. J., “Exercise-associated oxidative stress”, *Clinical Techniques in Equine Practice*, 2 (3): 278-291 (2003).
112. Kandemir, F. M., Çağlayan, C., Aksu, E. H., Yıldırım, S., Küçükler, S., Gür, C. ve Eser, G., “Protective effect of rutin on mercuric chloride-induced reproductive damage in male rats”, *Andrologia*, 52 (3): e13524 (2020).
113. Manna, S., Bhattacharyya, D., Mandal, T. K. ve Das, S., “Repeated dose toxicity of deltamethrin in rats”, *Indian Journal of Pharmacology*, 37: 160-164 (2005).
114. Mani, V. M., Gokulakrishnan, A. ve Sadiq, A. M., “Molecular mechanism of neurodevelopmental toxicity risks of occupational exposure of pyrethroid pesticide with reference to deltamethrin-a critical review”, *BAOJ Pathology*, 1 (2): 5-8 (2017).
115. Çağlayan, C., Kandemir, F. M., Darendelioğlu, E., Küçükler, S. ve Ayna, A., “Hesperidin protects liver and kidney against sodium fluoride-induced toxicity through anti-apoptotic and anti-autophagic mechanisms”, *Life Sciences*, 281: 119730 (2021).
116. Benzer, F., Kandemir, F. M., Küçükler, S., Çomaklı, S. ve Çağlayan, C., “Chemoprotective effects of curcumin on doxorubicin-induced nephrotoxicity in wistar rats: By modulating inflammatory cytokines, apoptosis, oxidative stress and oxidative DNA damage”, *Archives of Physiology and Biochemistry*, 124 (5): 448-457 (2018).
117. Tekeli, M. Y., Eraslan, G., Çakır Bayram, L. ve Soyer Sarıca, Z., “Sıçanlarda subakut deltametrin maruziyetine karşı diosminin lipid peoksidasyonu ve organ hasarı üzerine etkisi”, *Çevre Bilimi ve Kirlilik Araştırması*, 28: 15890-15908 (2021).
118. Çağlayan, C., Kandemir, F. M., Darendelioğlu, E., Küçükler, S. ve Ayna, A., “Hesperidin protects liver and kidney against sodium fluoride-induced toxicity through anti-apoptotic and anti-autophagic mechanisms”, *Life Sciences*, 281: 119730 (2021).
119. Elbetieha, A. ve Da’as, S. I., “Assessment of antifertility activities of abamectin pesticide in male rats”, *Ecotoxicol Environ Saf.*, 55 (3): 307-313 (2013).
120. Miyamoto, Y., Koh, Y. H., Park, Y. S., Fujiwara, N., Sakiyama, H., Misonou, Y., ve Taniguchi, N., “Oxidative stress caused by inactivation of glutathione peroxidase and adaptive responses” *Biol Chem.*, 384 (4): 567-574 (2003).
121. Küçükler, S., Özdemir, S., Çomaklı, S. ve Kandemir, F. M., “Effects of chrysin against isoniazid-induced lung injury in rats”, *Kocatepe Veterinary Journal*, 13 (2): 161-171 (2020).

- 122.Çelik, O. ve Küçükler, S., “Ratlarda deltametrin kaynaklı testis hasarı üzerine rutin’in etkilerinin araştırılması”, *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi* 17(1): 45-52(2023).
- 123.Topal, O., “Ratlarda deltametrin maruziyetine karşı krisin, vitamin e ve kombinasyonlarının etkinliğinin değerlendirilmesi”, *Erciyes Üniversitesi Dergisi*, 1 (1): 6-10 (2023).
- 124.Küçükler, S., Çelik, O., Özdemir, S., Aydın, Ş., Çomaklı, S. ve Dalkılıç, E., “Effects of rutin against deltamethrin-induced testicular toxicity in rats: Biochemical, molecular, and pathological studies”, *Food and Chemical Toxicology*, 58 (3): 114562-114570 (2024).
125. Thangarajan, S., Vedagiri, A., Somasundaram, S., Sakthimanogaran, R. ve Murugesan, M., “Neuroprotective effect of morin on lead acetate-induced apoptosis by preventing cytochrome c translocation via regulation of Bax/Bcl-2 ratio”, *Neurotoxicol Teratol.*, 66: 35-45 (2018).
- 126.Abel-Daim, M. M., Abuzead, S. M. M. ve Halawa, S. M., “Protective Role of *Spirulina platensis* against Acute Deltamethrin-Induced Toxicity in Rats”, *PLoS ONE*, 8 (9): e72991 (2013).
- 127.Ballı, E., Yalın, S., Mazmancı, B., Mazmancı, M., “Deltametrinin oluşturduğu periferik sinir hasarı üzerine E vitaminin etkisinin araştırılması”, *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7 (1): 17-23 (2015).
- 128.Sharma, P., Singh, R. ve Jan, M., “Dose-dependent effect of deltamethrin in testis, liver, and kidney of wistar rats”, *Toxicology International*, 21 (2): 131-139 (2014).
- 129.Sharma, P., Khan, I. A. ve Singh, R., “Curcumin and quercetin ameliorated cypermethrin and deltamethrin-induced reproductive system impairment in male Wistar rats by upregulating the activity of pituitary-gonadal hormones and steroidogenic enzymes”, *International Journal of Fertility & Sterility*, 12 (1): 72-80 (2018).
- 130.İleritürk, M., Doğan, T. ve Kandemir, F.M., “Ratlarda borteomib kaynaklı dalak hasarı üzerine berberinin etkisinin arginaz aktivitesi ve oksidan-antioksidan parametreler ile incelenmesi”, *Kocatepe Veterinary Journal*, 14 (1): 6-15 (2021).
- 131.Atıncı, M. ve Kalkan, İ., “Flavonoidler ve sağlık üzerine etkileri”, *Aydın Gastronomy*, 2 (1): 31-38 (2018).
- 132.Pascual, C., Gonzales, R. ve Torricella, R. G., “Scavenging action of propolis extract against oxygen radicals”, *Journal of Ethnopharmacology*, 41: 9-13 (1994)
- 133.Scheller, S., Wilczok, T., Imielski, S., “Free radical scavenging by ethanol extract of propolis”, *International Journal of Radiation Biology*, 57 (3): 461-465 (1990).

- 134.Doğanyigit, Z., “Propolis ve karaciğere koruyucu etkisi”, *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 13 (2): 70-78 (2013).
- 135.Küşümler, A. S. ve Çelebi, A., “Propolis ve sağlık üzerine etkileri”, *Akademik Gıda*, 19 (1): 89-97 (2021).
- 136.Orhan, H., Marol, S., Hepsen, I. F. ve Sahin, G., “Effects of some probable antioxidants on selenite induced cataract formation and oxidative stress related parameters in rats”, *Toxicology*, 139: 219-232 (2009).
- 137.Al-Amoudi, W. M., “Propolisin erkek albino sıçanlarda deltamethrin tarafından indüklenen üreme toksisitesi üzerine etkisi”, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 10 (4): 44-52 (2016).
- 138.Çetin, A., Kaynar, L., Eser, B., Karadağ, C., Sarayman, B., Öztürk, A. ve Silici, S., “Methotrexate-induced liver injury in rats and the beneficial effects of propolis”, *Acta Oncologica Turcica*, 44 (1): 18-23 (2011).
- 139.Doğanyigit, Z., “Endotoksemi oluşturulmuş sıçanlarda propolisin karaciğer koruyucu etkinliğinin araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, *Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Kayseri (2012).
- 140.Gomaa, M., Abd Alla, M. ve Sameer, M. M., “Propolisin (arı tutkalı) yetişkin albino sıçanlarda sipermetrin kaynaklı hepatotoksosite üzerindeki olası koruyucu etkisi”, *Mansoura Adli Tıp ve Klinik Toksikoloji Dergisi*, 19 (1): 17-32 (2011).
- 141.Nakajima, Y., Shimazawa, M., Mishima, S. ve Hara, H., “Water extract of propolis and its main constituents, caffeoylquinic acid derivatives, exert neuroprotective effects via antioxidant actions”, *Life Sciences*, 80: 370-377 (2007).
- 142.Shukla, S., Bhadauria, M. ve Jadon, A., “Effect of propolis extract on acute carbon tetrachloride induced hepatotoxicity”, *Indian Journal of Experimental Biology*, 42: 993-997 (2004).
- 143.El-Khatib, A.S., Agha, A.M., Mahran, L. G. ve Khayyal, M. T., “Prophylactic effect of aqueous propolis extract against acute experimental hepatotoxicity in vivo”, *Zeitschrift für Naturforschung C*, 57: 379-385 (2002).
- 144.Gao, W., Pu, L., Wei, J., “Çin propolisi tüketimi sonrası tip 2 diabetes mellituslu hastalarda serum antioksidan parametreleri önemli ölçüde arttı: Açlık serum glukoz düzeyine dayalı randomize kontrollü bir çalışma”, *Diabetes Therapy*, 9: 101-111 (2018).
- 145.Sathiavelu, J., Senapathy, G.J., Devaraj, R. ve Namasivayam, N., “Hepatoprotective effect of chrysin on prooxidant-antioxidant status during ethanol-induced toxicity in female albino rats”, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61 (6): 809-817 (2009).
- 146.Fukuda, T., Fukui, M., Tanaka, M., Senmaru, T., Iwase, H., Yamazaki, M. ve Marunaka, Y., “Effect of Brazilian green propolis in patients with type 2 diabetes:

- A double-blind randomized placebo-controlled study”, *Biomedical Reports*, 3 (3): 355-360 (2015).
147. Memmedov, H., Aldemir, O. ve Aliyev, E., “Propolisin antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi”, *Arıcılık Araştırma Dergisi*, 9 (2): 56-62 (2017).
148. Rezg, R., Mornagui, B., El-Fazaa, S. ve Gharbi, N., “Sıçanlarda malathion'a subkronik maruziyette hepatik hasarın biyokimyasal değerlendirmesi: doğal PAGE kullanılarak süperoksit dismutaz ve katalaz aktiviteleri üzerindeki etkisi”, *Comptes Rendus. Biyolojiler*, 331 (9): 655-662 (2008).
149. Kalıpçı, E., “2,4-D herbisitler ve endüstriyel atık sularının ekotoksik etkilerinin azaserin-sıçan modelinde karaciğer ve pankreasta araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, *Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, (2023).
150. Hastings, C. E., Llewellyn, G. C., “Reduced aflatoxicosis in livers of hamsters feda manganese sulfate supplement”, *Nutr Cancer*, 10 (1-2): 67-77 (1987).
151. Armbrust, T., Batusic, D., Ringe, B. ve Ramadari G., “Mast cells distribution in human liver disease and experimental rat liver fibrosis. Indications for mast cell participation in development of liver fibrosis”, *Journal of Hepatology*, 26 (5): 1042-1054 (1997).
152. Uzaticı, A., Kılınç, N., Çelik, K., Şener, A. ve Elmas, S., “The hepatic antioxidant defense efficacy of IDA propolis in aflatoxin B1 administered male rats and related histopathological findings: Aflatoksin B1”, *Chronicles of Precision Medical Researchers*, 3 (3): 107-114 (2022).

EK AÇIKLAMALAR A.

ETİK KURUL İZNİ

Tarih ve Sayı: 01.03.2022 - E.111002



T.C.
KARABÜK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : E-55212866-050.99-111002
Konu : 2022/2/5 Nolu Karar

01.03.2022

Sayın Prof. Dr. Tahir KAHRAMAN

Karabük Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna proje yürütücüsü olarak sunmuş olduğunuz *"Sıçanlarda Deltametrin Kaynaklı Hepatotoksisite de Propolisin Koruyucu Etkisi"* başlıklı Yüksek Lisans araştırma projeniz 10.02.2022 tarihinde yapılan etik kurul toplantısında amaç, gerekçe ve uygulamayla ilgili olarak Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine göre incelenmiş olup, etik açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim

Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Adresi :

Belge Doğrulama Kodu: BSVKY5MYLE

<https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=4043&eD=BSVKY5MYLE&eS=111002>

Adres: Karabük Üniversitesi Demir Çelik Kampüsü Merkez/Karabük

Telefon: 444 0478

e-Posta: iletisim@karabuk.edu.tr

Kep Adresi: karabukuniversitesi@hs01.kep.tr

İnternet Adresi: <http://www.karabuk.edu.tr>

Bilgi için: Muharrem KARA
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



ÖZGEÇMİŞ

Tuğba KÖSEOĞLU, Çorum Atatürk Anadolu Lisesi'nden mezun oldu. 2014'te Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü'nde lisans eğitimine başladı. Mezun olduktan sonra Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde (2019) hemşirelik görevine başladı. Daha sonra Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde (2022) göreve başladı ve halen görevine devam etmektedir. Karabük Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Biyokimya AD Yüksek Lisans programına 2021 yılında kaydoldu.