



T.C.

AKSARAY ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GLİFOSAT ve PROPOLİS UYGULANMIŞ SAZAN
BALIKLARINDA TİROİD UYARICI HORMON (TSH) ve
TİROİD HORMONLARI SEVİYELERİNDEKİ DEĞİŞİMLER**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Dilber ÇELİK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet İlker DOĞRU

AKSARAY, 2018

AKSARAY ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY BELGESİ

Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 122307408 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi, "Dilber ÇELİK", ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "GLİFOSAT ve PROPOLİS UYGULANMIŞ SAZAN BALIKLARINDA TİROİD UYARICI HORMON (TSH) VE TİROİD HORMONLARI SEVİYELERİNDEKİ DEĞİŞİMLER" başlıklı tezini, aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

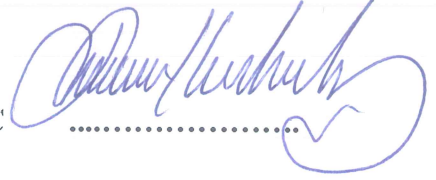
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mehmet İlker DOĞRU



Aksaray Üniversitesi

Jüri Üyeleri :

Doç. Dr. Teoman KANKILIÇ



Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi

Jüri Üyeleri :

Doç. Dr. Hüseyin POLAT



Aksaray Üniversitesi

Teslim Tarihi:

Savunma Tarihi :

DOĞRULUK BEYANI

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yol ve yardıma başvurmaksızın yazdığımı, yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu ve bu eserleri her kullanışmada alıntı yaparak yararlandığımı belirtir; bunu şerefimle doğrularım. Enstitü tarafından belli bir zamana bağlı olmaksızın, tezimle ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

Dilber ÇELİK

ÖNSÖZ

Günümüzde ve gelecekte hızla artan dünya nüfusunun en önemli sorunlarından birisi hiç kuşkusuz beslenme problemidir. Kısıtlı olan tarım alanlarından hızla artan nüfusun ihtiyacını karşılamamanın yolu, birim alandan yüksek verim alınmasıdır. Ürün miktarını arttırma çalışmaları beraberinde çeşitli uygulamaları getirmiştir. Bu uygulamaların yanında canlı yaşamı ve çevreyi olumsuz yönde etkileyebilecek çeşitli kimyasal maddeler geliştirilmiştir. Geliştirilen bu kimyasalların özensiz ve aşırı kullanılması havanın, toprağın ve suyun kirlenmesine sebep olmaktadır. Kirlenmeyi su ürünleri açısından ele aldığımızda, suların dolaylı yollardan pestisitlere maruz kalması su içerisinde yaşayan canlılara direkt ya da indirekt yollarla toksik etki yaratmaktadır. Bu da besin zincirine katılarak insanlara kadar ulaşması anlamına gelmektedir. Tez çalışmamızda glifosat ve propolis uygulanmış sazan balıklarının TSH ve tiroid hormonları seviyelerindeki olumlu ve olumsuz değişimleri araştırmayı amaçladık.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince desteğini benden esirgemeyen, çalışma konusunun seçiminde ve yaptığım araştırmalarım boyunca bilgi, tecrübe ve yardımlarından dolayı saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Mehmet İlker DOĞRU'ya teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarımın her aşamasında yanımda olan ve desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen değerli annem Seher ÇELİK'e ve değerli babam Ahmet ÇELİK'e kardeşlerim Sümeyra ÇELİK ve Dilan Meryem ÇELİK'e teşekkür eder sevgilerimi sunarım. Ayrıca tez yazım aşamasında manevi desteğini esirgemeyen Fatih ARSLAN'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
ŞEKİLLER	vii
ÇİZELGELER	viii
SİMGELER	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
1.1 Pestisitler	2
1.2. Pestisitlerin sınıflandırılması.....	2
1.2.1 Herbisitler.....	4
1.3. Glifosat.....	5
1.3.1 Glifosatın fiziksel ve kimyasal özellikleri	6
1.3.2 Glifosatın metabolizması ve kalıcılığı	6
1.3.3 Glifosatın herbisidal etki mekanizması	8
1.3.4 Glifosatın toksik etkileri.....	8
1.3.5 Glifosatın kullanım alanları	8
1.4 Propolis	9
1.4.1 Propolisin tarihçesi.....	9
1.4.2 Propolisin genel özellikleri	9
1.4.3 Propolisin fiziksel yapısı ve özellikleri	10
1.4.4 Propolisin kimyasal yapısı ve özellikleri	10
1.4.5 Propolisin biyolojik yapısı ve özellikleri	10
1.4.6 Propolisin antioksidan özelliği.....	11
1.5 Tiroid Bezi	12
1.5.1 Tiroid sistemi	12
1.5.2 Tiroid bezi	12
1.5.3 Tiroid hormonları	12
1.5.4 TSH'ın görevleri	13
2. LİTERATÜR ÖZETİ	14
3. MALZEME VE YÖNTEM	17
3.1 Materyal	17
3.1.1 Araştırma birimi	17
3.1.2 Akvaryum sistemi	17
3.1.3 Deneyde kullanılan balıklar	18
3.1.4 Etik kurul.....	18
3.1.5 Deney düzeneği.....	18
3.2 Yöntem	19

	<u>Sayfa</u>
3.2.1 Glifosatın uygulanması	19
3.2.2 Propolisin hazırlanması	19
3.2.3 Akvaryumun su kalite kriterleri	19
3.2.4 Serum hormon analizleri	20
3.2.5 İstatistiksel analiz	20
4. BULGULAR	21
4.1 Toplam T ₃ Hormon Seviyelerindeki Değişimler	22
4.2 Toplam T ₄ Hormon Seviyelerindeki Değişimler	22
4.3 TSH Seviyesindeki Değişimler	23
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	25
KAYNAKLAR	29
ÖZGEÇMİŞ.....	40

ÖZET

GLİFOSAT ve PROPOLİS UYGULANMIŞ SAZAN BALIKLARINDA TİROİD UYARICI HORMON (TSH) VE TİROİD HORMONLARI SEVİYELERİNDEKİ DEĞİŞİMLER

Modern tarımda pestisitlerin giderek artan kullanımı tüm dünyada önemli bir problem olarak görülmektedir. Organofosfatlı herbisitler sucul çevre için en tehlikeli agro kimyasallar içerisinde yer almaktadır. Glifosat bazlı non-sellektif bir herbisit olan Roundup®'un kullanımının giderek artması sonucunda, glifosat su kaynaklarında yaygın bir şekilde tespit edilmekte ve balıklar gibi hedef olmayan canlılara karşı da risk oluşturmaktadır. Propolis, farmakolojik olarak aktif bileşenler içeren, bal arıları tarafından üretilen doğal bir üründür. Propolisin anti-kanser, antioksidan, anti-mikrobiyal, anti-enflamatuar ve antibiyotik özellikleri olduğu rapor edilmiştir. Tiroid hormonları canlılarda farklılaşma ve doku gelişimi, sinir sisteminin gelişimi ve muhafazası ve metabolik denge gibi meydana gelen çeşitli fizyolojik süreçlerde temel rollere sahiptir. Tarafımızca yapılan bu çalışmada glifosat ve propolis uygulanan sazan balıklarında (*Cyprinus carpio*) tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve tiroid hormon (T3, T4) seviyelerindeki değişimlerin araştırılması amaçlanmıştır. Sonuçlar bir bütün olarak değerlendirildiğinde, propolis uygulamasının glifosatın TSH ve tiroid hormon seviyelerindeki etkilerini düzeltme yönünde iyileştirici etkisi olmadığı ifade edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Glifosat, Propolis, Tiroid Hormonları ve TSH

ABSTRACT

THE ALTERATIONS OF THYROID STIMULATING HORMONE (TSH) AND THYROID HORMONES LEVEL OF CARP EXPOSED TO GLYPHOSATE AND PROPOLIS

The increasing use of pesticides in contemporary agriculture is considered a major problem worldwide. Organophosphate herbicides are among the most dangerous agrochemicals for the aquatic environment. The use of Roundup®, a glyphosate-based non-selective herbicide, has increased and as a consequence of the extensive use of this herbicide, glyphosate has been widely detected in water bodies increasing significantly the risks to non-target organisms, namely fish. Propolis, a natural product produced by honeybee, has pharmacologically active molecules. It has been reported to have some biological properties, such as anticancer, antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory and antibiotic activity. Thyroid hormones are essential for the proper functioning of the organisms, taking part in various physiological processes, such as differentiation and tissue proliferation, training and maintaining the stability of the nervous system and metabolic balance. In this study, we aimed to investigate the alterations of thyroid stimulating hormone (TSH) and thyroid hormone (T3, T4) levels of carp (*Cyprinus carpio*) exposed to glyphosate and propolis. When the results are taken together, it can be concluded that propolis treatment has no ameliorative effect on tsh and thyroid hormone levels of carp (*Cyprinus carpio*) exposed to glyphosate.

Keywords: Glyphosate, Propolis, Thyroid Hormones and TSH

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1.1a: Pestisitlerin kullanım amaçlarına göre sınıflandırılması	3
Şekil 1.2b: Pestisit türlerine göre Türkiye'de tarım ilacı kullanımı.....	4
Şekil 1.3c: Gligosatın genel formülü	6
Şekil 3.1: Akvaryum sistemi	17
Şekil 3.2: Araştırmada kullanılan sazan (<i>Cyprinus carpio</i> L.) balığı	18
Şekil 4.1a: Deney gruplarında TT ₃ seviyelerindeki değişimler.....	22
Şekil 4.2b: Deney gruplarında TT ₄ seviyelerindeki değişimler	23
Şekil 4.1c: Deney gruplarında TSH seviyelerindeki değişimler	24

ÇİZELGELER

Sayfa

Çizelge 3.1: Deneyde kullanılan suyun kalite kriterleri	20
Çizelge 4.1: Deney gruplarında TT_3 , TT_4 ve TSH seviyelerindeki değişimler	21

SİMGELER

ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
°C	Santigrat derece
cm	Santimetre
g	Gram
GSH-Px	Glutatyon peroksidaz
L	Litre
mg	Milligram
ppm	Milyonda bir birim
pH	Çözeltinin asitlik/bazlık derecesini ifade eden ölçü birimi
%	Yüzde

KISALTMALAR

AChE	Asetiklolinesteraz Enzimi
AMPA	Aminometilfosfonik asit
cAMP	Siklik Adenozin Mono Fosfat
CAT	Katalaz
DIT	Diiyodotirozin
LD₅₀	Letal dozun yüzde ellisi
LDH	Laktat dehidrogenaz
MDA	Malondialdehid
MIT	Monoiyodotirozin
SOD	Süperoksit dismutaz
Tg	Tiroglobulin
TRH	Tirotropin Releasing Hormon
TSH	Tiroit Stimüle Edici hormon
T₃	Triiyodotronin
T₄	Tiroksin

1. GİRİŞ

Günümüz koşullarında herbisit ve insektisit yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Dünya çapında devam eden toksikolojik çalışmalarla bu maddelerin yerine kullanılabilecek çevreye daha az zarar veren alternatif maddelerin araştırılması tüm hızıyla devam etmektedir [1].

Kimya endüstrisinin hızla gelişimi ile günlük yaşantımızda, tarımda ve endüstride birçok kimyasal madde kullanılmaktadır. Bu kimyasal maddeler, bugünkü yaşamın vazgeçilmezlerinden olmuştur. Bu maddelerin faydalarının yanında, çeşitli nedenlerle doğrudan maruz kalma veya kullanımları sonucu çevreye yayılarak zararlarının da olduğu görülmüştür. Ekosistemin su, hava, toprak ve canlılar gibi bütün ögeleri birbiriyle ilişkilidir ve tarımda kullanılan zirai ilaçlar su ve toprak başta olmak üzere bütün abiyotik ortamı kirletirler [2].

Kimyasal maddenin bir etki meydana getirebilmesi için öncelikle belirli bir yoldan vücuda alınması, absorbe olması gereklidir. Her kimyasal madde uygun yolla ve uygun dozda canlı organizmaya verildiğinde zararlı etki meydana getirme kapasitesine sahiptir. Sonuçta meydana gelen etkinin şiddeti, organizmada etki yerine ulaşan madde miktarına bağlıdır. Bir kimyasal maddenin toksisite riskini belirlerken sadece ne tip bir etkisi olduğunu bilmek yeterli değildir. Etkiyi yaratacak doz düzeyi, maddenin fizikokimyasal özellikleri, temas koşulları ve temas edilen organizma hakkında bilgi sahibi olmak gereklidir. Toksisiteyi etkileyen esas faktörler toksik maddenin dozu, veriliş yolu, temas süresi ve sıklığıdır [3].

Bir herbisit olan glifosat, toksisitesi olan ve Türkiye’de tarım alanlarında yaygın olarak kullanılan bileşiklerden biridir. Herbisitler artan nüfusun ihtiyacını karşılayabilmek için tarımda verimi arttırmada kullanılmaktadır. Bu ilaçlar yağmurlarla göl ve akarsulara karışarak balıklarda birikim yapmakta ve besin zinciri yolu ile insanlara kadar ulaşabilmektedir [4].

Kimyasal maddelerin risk oluşturabilirliğinin ortaya konması için temel olarak balık, alg gibi canlıların üzerinde yapılan akut toksisite biyodeneylei öncelikli olarak baz alınır. Rotifera, Cladocera, Bacteria ve diğer gruplar kullanılarak yapılan su testleri de kayda değerdir fakat balıklarla yapılan çalışmaların yerine geçemezler. Bunun en önemli nedeni ise beslenme seviyelerindeki toksik etkileri gösterebilmeleridir. Oysa deneylerde baz olarak alınan besin zincirinin son halkası olan balıklardaki toksisitedir [5].

1.1 Pestisitler

Pestisit kelime anlamı olarak yıkan, zarar veren, kemiren (İngilizce pest)'dir. Başka bir deyişle pestisit, canlılar üzerinde yaşayan ya da çevreye zarar veren zararlıları (böcek kemirici, mantar, yabancı otlar) etkisiz hale getirmek için kullanılan maddelerdir. Pestisitler kullanımlarına göre toz, sulu zeltilei, suda çözünen tozlar, tanecikler, aerosol, emlsyon konsantre ilaçlar ve zehirli yemler gibi çeşitli şekillerde bulunabilmektedirler [6].

Günümüz modern tarımında pestisitlerin kullanılması kaçınılmaz olmuştur. Ancak pestisit (tarım ilacı) kullanılırken hem ürünün hastalık, zararlı ve yabancı otlara karşı korunması hem de insan ve çevreye olumsuz etkileri birlikte değerlendirilmelidir [7]. Hastalık, zararlı ve yabancıotlara karşı zirai mücadele yöntemleri arasında en çok kullanılan kimyasal mücadele %95'lik pay ile geçerliliğini korumaktadır. Pestisitlerin kullanılmadığı durumlarda kalite ve verim düşüklüğü olduğu görülmüştür. Bu nedenle, ürün kaybı ve kalite düşüklüğünün önüne geçmek için tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi, ülkemizde de bitki koruma ürünlerinin kullanılması kaçınılmazdır [8].

1.2 Pestisitlerin Sınıflandırılması

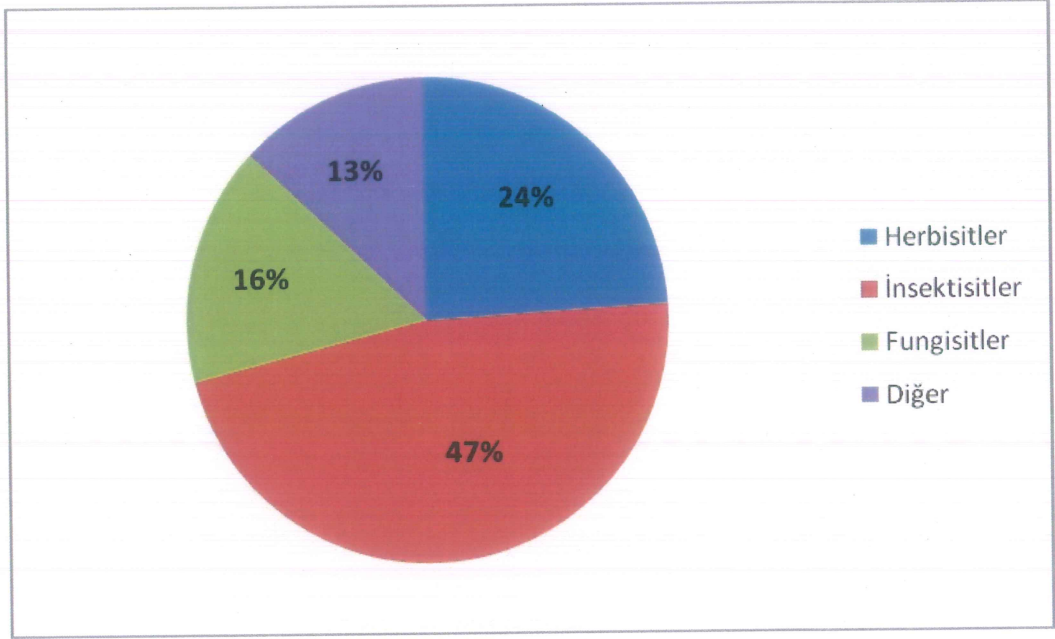
Pestisitler görünüş, fiziksel yapı ve formülasyon şekillerine, etkiledikleri zararlı ve hastalık grubu ile bunların biyolojik dönemine, içerdikleri aktif maddenin cins ve grubuna göre, zehirlilik derecesine ve kullanım tekniğine göre değerşik şekillerde sınıflandırılırlar. Bunlardan sıklıkla kullanılan sınıflandırma şekilleri ise kullanıldıkları zararlı gruplarına ve yapısındaki aktif madde grubuna göre yapılan sınıflandırmalardır. Kullanıldıkları zararlı gruplarına ya da hedef alınan organizmaya göre yapılan sınıflandırmada; en önemli üç büyük pestisit grubu insektisit, fungusit ve

herbisittir [9,10]. Pestisitlerin kullanım amaçlarına göre sınıflandırılması Şekil 1.1a’da gösterilmiştir.

PESTİSİTLER	1.İNSEKTİSİT (Böceklerle karşı)
	2. HERBİSİT (Yabancı otlara karşı)
	3. FUNGİSİT (Funguslara karşı)
	4. AKARİSİT (Akarlara karşı)
	5. RODENTİSİT (Kemirgenlere karşı)
	6. NEMATİSİT (Nematodlara karşı)
	7. MOLLUSKİSİT (Yumuşakçalara karşı)
	8. BAKTERİSİT (Bakterilere karşı)
	9. VİRİSİT (Virüslere karşı)

Şekil 1.1a: Pestisitlerin kullanım amaçlarına göre sınıflandırılması.

Türkiye’de tarım ilacı tüketimi ortalama 33.000 tondur. Bu miktarın % 47’sini insektisitler, % 24’ünü herbisitler, % 16’sını fungusitler oluştururken % 13’ ünü de diğer gruplar oluşturmaktadır [8]. Pestisit türlerine göre Türkiye’de tarım ilacı kullanılması Şekil 1.2b dairesel grafikte gösterilmiştir.



Şekil 1.2b: Pestisit türlerine göre Türkiye’de tarım ilacı kullanımı [8].

Kimyasal mücadele, tarımsal mücadelede en çok kullanılan yöntemdir. Çünkü kimyasal mücadele yüksek etkinliğe sahiptir ve hızlı sonuç verir; bilinçli, kontrollü kullanıldığında ekonomiktir ve ürünü toksin salgılayan organizmalardan da korur [11].

1.2.1 Herbisitler

Herbisit kelimesi (herbicide); herba (=yabani ot), cide (=öldürücü) olup yabancı ot öldürücü anlamına gelir. Herbisitler istenmeyen yabancı otları azaltmak ya da etkisiz hale getirmek için kullanılan kimyasallardır ve olumsuz etkileri besin zinciri yolu ile diğer canlılara da taşınır. Bu kimyasallar hormonlar aracılığıyla, özellikle bitkilerle beslenen böcek türlerinin bıraktıkları yumurta sayısını, gelişimlerini ve eşey oranını etkilediği, glikojen seviyesinde düşüşe ve kromozom bozukluklarında artma gibi etkilere de neden olduğu yapılan deneylerle görülmüştür [12]. Tarımsal alanlarda çeşitli sorunlara yol açan allelopatik bitkilerle mücadelede kullanılan herbisitler, kaliteli tarım ürünleri elde etmede oldukça önemlidir. Fitotoksik etkileri incelenmek üzere daha önceden sentezlenmiş ve yayınlanmış bir seri bileşik bu amaçla kullanılmıştır. Tarımda zararlı bitkilerin yok edilmesi için kullanılan herbisitlerin çeşitlendirilmesi önemlidir. Zararlı bitkilerin her biri için ayrı herbisit kullanılmaktadır. Bu da yeni herbisitler, yeni tarım mücadeleleri anlamına gelmektedir. Piyasada bu amaçla kullanılan birçok tarım ilacı zararlı bitkilerle mücadele ederken

olması istenen bitkilere de zarar verebilmektedir. Spesifik bileşiklerin bulunmasına dair çalışmaların artması gereklidir. Bu spesifik bileşiklerle sadece zararlı bitkilerin yok edebilmesi amaçlanmalıdır. Bitkiler sürekli kullanılan tarım ilaçlarına karşı zamanla direnç geliştirebilmektedirler. Bu sebeple yeni bileşiklerin bulunması bu bakımdan önemlidir [13,14]. Önemli bir nokta olarak yetiştirilen tarım ürünleri üzerinde yapılan analizlerde yüksek miktar herbisit bulunması insan sağlığını tehdit etmektedir. Bu da dozajı düşük olan yeni herbisit bileşiklerin sentezinin önemini ortaya koymaktadır [15].

Herbisitler;

1. Seçici olmayan herbisitler
2. Seçici herbisitler olmak üzere iki sınıfta incelenir [16].

Herbisitler bitkilere etki yerlerine göre ise üçe ayrılır:

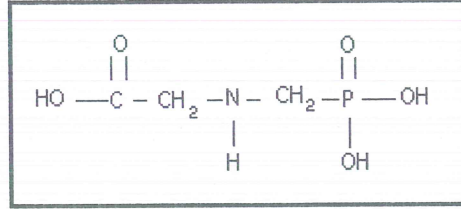
1. Sistematik herbisitler: Etkilerini bitkinin vasküler sistemine yayılarak gösterirler. Bu herbisitler bitkinin kök ve yapraklarıyla temas halinde oldukları için bitkinin damarlarından hızla absorbe edilmelerini sağlar. Geniş yapraklı bitkiler üzerinde etkilerini gösterirler [16].
2. Kök ve tohumları etkileyen herbisitler: Toprağa bırakılan herbisitler tohumları ve kökleri etkileyerek bunların gelişimlerini engeller. Arsenik asit türevleri bu herbisitlere örnek olarak gösterilebilir.
3. Kontakt herbisitler: Bitkinin yaprak ve gövdesiyle temas ettiği an bitkinin ölümüne sebep olur. Örnek olarak bipridil grubu gösterilebilir [17].

1.3 Glifosat (Glyphosate)

Yeni bir herbisit olarak 1971 yılında tanımlanmış olan glifosat, sulama kanallarının yabancı otlardan korunmasında, nehir, göl kenarlarında kamış ve sazlıkların kurutulmasında, fabrika ve demiryollarının kenarlarındaki yabancı otların imhasında kullanılmaktadır. Ayrıca tarım ürünleri ve endüstri bölgelerinde de kullanılmaya başlanmıştır [18]. Sistemik adı N-fosfonometil glisindir. Çok yıllık bitkilerde tirozin, triptofan ve fenilalanin aminoasitlerinin sentezini yapacak olan enzimi çalışmasını durdurarak etki eder. Yaşamsal öneme sahip olan bu aminoasitler sentezlenemediği için de bitki ölür, ama insanlarda bu enzim olmadığı için insanlarda zehirli bir etki göstermez. Erime noktası oldukça yüksektir (200 °C)[18].

1.3.1 Glifosatın fiziksel ve kimyasal özellikleri

Glifosat, N-fosfonometil glisin organofosfatlı bir herbisittir [19]. İçeriğinde karbon ve fosfat bulunduran zayıf bir organik asittir (Şekil 1.3c).



Şekil 1.3c: Glifosatın genel formülü ($\text{C}_3\text{H}_8\text{NO}_5\text{P}$) [20].

$\text{C}_3\text{H}_8\text{NO}_5\text{P}$ ($\text{HO}-\text{COH}_2\text{NHCH}_2\text{P}=\text{O}(\text{OH})_2$) genel formülüne sahip, renksiz katı kristaller halindedir [21].

Görünümü: Berrak, kehribar renkli, yapışkan

Erime noktası: 200°C

Molekül ağırlığı: 169.08 Dalton [22].

Glifosat tüm sucul flora ve fauna üzerinde toksikolojik özellikleri gösterebilmektedir [23]. Laboratuvar koşullarında steril sularda yüksek derecede stabiliteye sahipken sahadaki sucul ortamlarda ise hızlı bir dağılıma sahip olmaktadır [24].

1.3.2 Glifosatın metabolizması ve kalıcılığı

Glifosat toprakta hızlı bir şekilde parçalanırken suda minimal düzeyde parçalanır. Yıkım ürünlerinden biri aminometilfosfonik asit (AMPA)'tir. Bu yıkım ürününden toksik bir bileşik olan formaldehit meydana gelir. Glifosatın biyolojik parçalanması C-N bağının ayrılması ile AMPA oluşumu şeklindedir. Parçalanma oksijenli ortamlarda oksijensiz ortamlara göre daha hızlı olmaktadır [25].

Birçok araştırmacı tarafından glifosatın mikroorganizmalar ve bitkiler tarafından AMPA ve sarkozine parçalandığını ve bunların da daha sonra su, karbondioksit ve fosfata kadar parçalandığı görülmüştür. Abiyotik parçalanma da glifosatın çevresel dağılımında önemli rol oynamaktadır. Glifosat'ın hidrolizi steril tamponlarda yavaş olmaktadır. Işıktaki parçalanmanın (foto-degradasyon) direkt olarak gerçekleşmediği düşünülse de daha sonra yapılan çalışmalarda ışıktaki parçalanmanın olabileceği ancak bu parçalanmada ışık kaynağının ve bileşiğin içeriğinin önemli olduğu tespit

edilmiştir [26]. Glifosat, suda yüksek oranda çözünme gösterirken organik çözücülerde hemen hemen hiç çözünme göstermez. Glifosatın sudaki çözünürlüğü 25°C’de 12 g/L ‘dır. Sudaki iyonik durumundan dolayı suda ve toprakta buharlaşması beklenmez. Sudaki kalıcılığı topraktaki kalıcılığına göre daha azdır. Topraktaki yarı ömür birkaç günden birkaç aya, sudaki yarı ömrü ise 12 saatten 7 haftaya kadar değişiklik gösterebilir. Kanada’da göl suyunda 12–60 gün arasında kalıcılığı tespit edilmiş olsa da sedimenlerdeki kalıcılığı daha fazla olduğu görülmüştür. Amerika’da, Missouri’de, sedimenlerde yarılanma ömrü ortalama 120 gün olarak tespit edilmiş; Michigan ve Oregon’da ise bu zaman dilimi 1 yıldan fazla bir süre olarak rapor edilmiştir. Glifosat silikatlar, metal oksitler, kristalize olmayan materyaller ve organik madde ile bağ kurarak toprak içinde tutulur ve bu şekilde 174 günden daha fazla kalıcılığa ulaşması beklenir [27].

Topraktaki glifosat varlığı mikrobiyal populasyon ve aktivitesinde değişikliklere sebep olur. Wradle ve Parkinson’un (1990) çalışmaları toprakta glifosat varlığının topraktaki bakteri sayısı ve mikrobiyal aktiviteyi geçici olarak arttırdığını göstermiştir. Mantar ve aktinomiset sayısında ise herhangi bir değişiklik kaydedilmemiştir. Haney ve ark. (2000) ve Busse ve ark.’nın (2001) çalışmaları da benzer sonuçlar göstermiştir. Diğer taraftan Stratton ve Stewart (1992) çalışmasında mikrobiyal kütlede küçük bir artış görülürken mikroorganizma sayısında ya da toprak havalanmasında negatif veya pozitif bir glifosat etkisi görülmemiştir. Araujo ve ark. (2003) topraktaki glifosat varlığı ve mikrobiyal aktivite üzerindeki çalışmalarında, glifosat uygulanan toprak örneklerinin inkübasyonu sırasında kontrol gruplarına göre daha fazla miktarda karbondioksit açığa çıktığını rapor etmişlerdir. Aynı çalışma sonunda glifosat varlığının topraktaki mikrobiyal aktiviteyi kısa ve uzun dönemlerde uyardığını göstermiştir [28]. Glifosat içerikli herbisitlerin akut ya da kronik toksisitelerinde çevresel faktörler (pH, asılı partiküller vs.) etkili olmaktadır [29]. Glifosat’ın yaygın kullanılması nedeniyle toprak ve sucul sistem sürekli olarak kontamine olmaktadır ve bu yolla hedef olmayan organizmalar, sudaki çözünürlüklerinin yüksek olması, çok fazla miktarlarda ve yaygın kullanılmasından dolayı glifosata maruz kalabilirler. Bu kimyasal canlıların gelişimi, morfolojisi, immünolojisi, fizyolojisi ve biyokimyası üzerinde birçok değişikliğe neden olmaktadır [30].

Glifosat kullanımının artışı araştırmacıları glifosata dirençli bitkiler bulma arayışına yönlendirmiştir. Genetiği değiştirilmiş bu bitkilerde verim artışının gözlenmesinin yanı sıra insan ve hayvanların daha fazla glifosat kalıntısı almalarına neden olmuştur [31].

1.3.3 Glifosatın herbisidal etki mekanizması

Glifosat tirozin, triptofan ve fenilalanin gibi aromatik amino asitlerin bitkilerde sentezini inhibe eden bir herbisittir [32]. Bitkilerde 5-enolpiruvilshikimat 3-fosfat sentaz, glifosat tarafından inhibe edilir. 5-enolpiruvilshikimat 3-fosfat sentaz (EPSPS), primer olarak plastidlerde yer alır ve inhibisyonu shikimat-3-fosfatın birikmesine sebep olur, bundan dolayı aromatik amino asitlerin üretimi engellenir ve bu da protein sentezinin durması anlamına gelir. EPSPS, glifosat'ın hedef aldığı bilinen tek enzim de olsa, glifosat tarafından birçok fizyokimyasal süreçlerin etkilendiği görülmektedir [33].

1.3.4 Glifosatın toksik etkileri

Türkiye'nin de dahil olduğu birçok ülkede yabancı otların temizlenmesi amacıyla glifosatın kullanıldığı bilinmektedir [34]. Bir herbisit olmasına rağmen glifosat maruziyeti yer solucanlarının, bal arıları gibi yararlı böcek türlerinin, balıkların, kuşların ve bazı küçük memelilerin de içinde bulunduğu birçok hayvan popülasyonuna zarar verdiği çoğu raporda belirtilmiştir [35].

Toprakta bulunan glifosat, yağmur sularının etkisiyle akıntı yoluyla uygulandığı bölgeden akıntı yönünde taşınmakta ve uygulandığı alanın dışındaki bu bölgelerde de kirliliğe neden olmaktadır [36]. Glifosat bazlı herbisitlerin, glifosatın saf formundan sucul organizmalara karşı daha toksik olduğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır [37]. Balıklardaki toksik etkileri, balıkların türlerine göre değişmekte olup Roundup'un glifosata göre 30 kata kadar daha fazla toksik etkisi olduğu bilinmektedir [38].

1.3.5 Glifosat'ın kullanım alanları

Glifosat herbisit, çoğu ülkede karasal ve sucul ortamda etkin olarak kullanılmaktadır [39,40]. Türkiye'de ise kullanım alanları daha azdır, sadece narenciye, elma, armut, erik, zeytin ve muz bahçelerinde yabancı otların kontrolünde kullanılır [41].

Dar ve geniş yapraklı otlara karşı; meyvelerde 700-1200 ppm kullanılırken turuncgillerde ve fındıklarda ise 1000 ppm olarak kullanılmaktadır [42].

Glifosat 1976 yılında ABD’de başlıca tarım ürünlerinde, arpa, buğday, mısır, soya fasülyesinde kullanılmaya başlanmış olup 1980 yılında 50’nin üzerindeki tarım ürünleri ile endüstri bölgelerinde kullanılmaya başlanmıştır [18].

1.4 Propolis

1.4.1 Propolisin tarihçesi

Propolis kelimesinin kökeni Eski Yunanca’ya dayanır. Eski Yunan’da pro (korunmak ya da savunmak) ve polis (şehir) anlamına geldiği bilinmektedir. Bununla birlikte propolisin tam anlamı “şehrin (kovanın) korunması” dır [43,44]. Propolis ilk kez eski çağlarda Yunanlılar tarafından keşfedilmiş ve doğal bir antibiyotik olarak kullanılmıştır. Son zamanlarda değerli olan bu arı ürününün; antiviral, antifungal, antibakteriyel özelliklerinin yanında antitümör, anti-ülser, lokal anestezik, antiinflamatuvar, immun sistemi uyarmak gibi birçok yararlı biyolojik aktivite özelliği göstermesi; tıp, sağlıklı besin üretimi, biyokozmetik ve apiterapi gibi alanlarda kullanımını yaygın olmuştur [43,45-47].

1.4.2 Propolisin genel özellikleri

Bitkilerin tomurcuk ve salgılarından toplanan propolis, bal arıları tarafından balmumuyla karıştırılır. Birçok amaç için kullanılan doğal, reçinemsi bir üründür [45,46,48]. Propolisi elde etmek için işçi arılar materyal olarak yapraklardaki lipofilik materyalleri, bitkilerin yara bölgelerinden salgılanan maddeleri, müsilaç, zambak ve reçine gibi maddeleri kullanırlar. Arılar bitkilerden elde edilen reçineyi çiğnenip tükürük enzimlerini ilave ederek kısmen sindirilmiş materyal ve balmumunu karıştırırlar. Bu şekilde kovanlarında kullanırlar [49].

Propolisi arılar kovan içerisindeki besinlerini, yavru arılarını ve çeşitli mikroplardan (bakteriler, virüsler, funguslar) korumak için kullanırlar. Ayrıca kovan dezenfeksiyonunda, kovan yapımı, korunumu ve devamlılığında kullanırlar [43,44-47]. Bunun yanında propolis, kovanların zarar görmüş kısımlarının tamirinde, kovanın dış ortamdan izole edilmesinde giriş deliklerinin daraltılmasında kullanılır. Kovana giren zararlı maddelerin ve böceklerin mumyalanarak etkisiz hale getirilmesinde de kullanılır [43,46,48].

1.4.3 Propolisin fiziksel yapısı ve özellikleri

Propolis genellikle karaağaç, kayın ve kozalaklı ağaçlardan arılar tarafından toplanmaktadır [50]. Propolisin yapısı 10°C'nin altında sert ve kırılğan iken 15°C - 25°C sıcaklıklar arasında mumsu kıvamda elastik bir yapı göstermekte, 30°C - 40°C'de ise yumuşak ve yapışkan durumdadır. 80°C'de kısmen eridiği görülmektedir. Kovandan alındığında yapışkan ve kendine özgü kokusu hissedilir. Dondurucuya konulduğu zaman kısa sürede katılaşır [51,52].

1.4.4 Propolisin kimyasal yapısı ve özellikleri

Dünyanın birçok farklı bölgesinden toplanan propolis örneklerinin bileşiminde 300'den fazla kimyasal bileşik tanımlanmıştır [53]. Propolis örneklerinde belirlenen bileşik grupları elde edildiği kaynağa göre değişiklik gösterebilmektedir [54]. Çözünürlüğü su ve organik çözücülerde düşükken, alkollerde bu oran yüksektir [55]. Propoliste bulunan bazı mineral maddeler son yıllarda yapılan araştırmalara göre Kalsiyum (Ca), Potasyum (K), Sodyum (Na), Demir (Fe), Magnezyum (Mg), Çinko (Zn) Bakır (Cu) ve Mangan (Mn) olarak saptanmıştır [51]. Propoliste vitaminlerin miktarları düşüktür. Çoğunlukla B1, B2, B6, C, E, nikotinik ve pantotenik asit vitaminlerini içerdiği tespit edilmiştir. Propolis; serin, aspargin, glutamik asit, alanin, triptofan, fenilalanin, lösin, sistin, lizin, histidin, arginin, prolin, treonin aminositlerini içerir [53].

1.4.5 Propolisin biyolojik yapısı ve özellikleri

Propolisin farmakolojik aktivitesi 4'e ayrılır. Bunlar; elektron taşınmasının hızlandırılması, ağır metal iyonlara bağlanması, biyolojik polimerlere bağlanma eğilimi ve serbest radikalleri tutma kabiliyetidir. Bu özelliklerinden ötürü propolis; anestezi, antibakteriyel, antikanser, antioksidan, antihepatotoksik, antiinflamatuvar, sitotoksik, immünomodülatör, antiviral, antitümör, immünostimülatör, antifungal gibi biyolojik aktiviteleri gösterir. Popüler bir ilaç olarak halk arasında apiterapide, biokozmetikte ve ilaç sanayinde olmak üzere birçok alanda kullanılmaktadır [53,56-60]. Propolisin flavonoid yapısı toplandığı bitkiye göre farklılıklar gösterebilmektedir. Propoliste bulunan bileşenlerin tümünün içinde flavonoidlerin oranı %25'in üzerindedir. Flavonoidler polifenolik bileşiklerdir. Serbest radikal temizleme özellikleri bulunduğundan dolayı antioksidan özellikleri vardır ve lipid peroksidasyonunu inhibe ederler [53].

Propolis toksik olmayan dozlarda verildiğinde bazı antibiyotiklerin antibakteriyel etkisini artırdığı gözlemlenmiştir. Bakteriyel hücre bölünmesini engellerken bakteriyel enfeksiyon sırasında fagositleri uyarır ve bakteriyel hücre duvarı ve sitoplazmasını bozar. Propolisin antiinflamatuvar özelliği vardır. Dermatitlere karşı antibakteriyel krem olarak kullanılır ve doku yenileme özelliğine sahiptir [53].

Propolis makrofajları aktive etmesi ile nonspesifik bağışıklık sisteminde düzenleyici rol oynar [61]. Kumazawa ve ark. fenetil kafeat ve kamferol gibi antioksidan içeriğinden dolayı propolisin güçlü antioksidan özelliğinin olduğunu gözlemlemişlerdir [62]. Flavonoidlerin propolis içindeki en çok ve en etkili antioksidan madde olduğu belirtilmektedir [63].

1.4.6 Propolisin antioksidan özelliği

Propolis antiviral [64], antibakteriyel [65,66] antioksidan [67] gibi özelliklere sahiptir. Propolis antifungal, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antiviral, yara iyileştirmede, doku yenilemede, antioksidan ve anestezik özelliği ile birçok biyolojik aktivitenin gerçekleşmesini sağlar [68]. Propolisin antioksidan özelliği, serbest radikalleri tutmak veya daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürmektir. Bu yüzden serbest radikallerle etkileşime girip oksidan maddelerin aktivitelerini azaltmaktadır. Bu şekilde serbest radikaller etkilerini kendilerine bağlamak ve reaksiyonun zincirini kırmak ya da onarım yapmak ile göstermektedirler [69].

Propolisi oluşturan flavonoidler ve fenolikler en önemli farmakolojik etkiye sahiptirler. Oksidatif hasar durumunda vitamin C ve diğer bileşikler lipidleri serbest radikallere karşı korurlar [70,71]. Propolis içerisinde en fazla flavanoidler bulunur ve önemli antioksidanlardır. Antioksidanlar, serbest radikallerin zararlı etkilerinin oluşmasını engeller. Bu özelliklerinden dolayı lipidleri korurlar, C vitamini gibi diğer bileşiklerin oksitlenmesini ve yıkılmasını önlerler [72]. Antioksidanlar kanda serbest radikallere karşı bir savunma mekanizmasında önemli rol oynarlar. Katalaz, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve nonenzimatik antioksidanlardan redükte glutatyon gibi enzimler oksidasyona karşı olan temel maddelerdir. Serbest radikal üretimine karşı enzimatik kapasitenin yetersiz kaldığı durumlarda vitaminler ikinci kademe savunma etkenleri olarak rol oynarlar [73,74]. Antioksidan olan vitamin C ve E serbest radikallerin oksidan etkilerini durdururlar [74,75]. Propoliste

300 den fazla bileşen bulunduğu bilinmektedir. Bundan dolayı günümüzde propolisin oksidatif stresle olan ilişkisinin önemi artmaktadır [76].

Ticari olarak değeri her geçen gün artan propolisin eczanelerde ve aktarlarda satılan pek çok ürünü geliştirilmiştir [77]. Propolisin gıda olarak bugün geniş ölçüde kullanılması ile kalp hastalıkları, diabet, kanser ve yangı gibi hastalıklara engel olması ile sağlığın gelişmesine önemli rol oynar [78].

1.5 Tiroid Bezi

1.5.1 Tiroid sistemi (HPT)

Tiroid sistemi tiroid hormonları, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) olmak üzere üç bileşenden oluşmaktadır. Bu bileşenler sağlıklı bireylerde birbirleriyle uyum içinde çalışmaktadırlar. Hipotalamustan salgılanan TRH, hipofizden TSH salınımını uyarak kandaki TSH artışını meydana getirir. TSH artışı ile tiroid bezinden tiroid hormonlarının salınımı uyarılır. Tiroid sistemi elemanları arasında fonksiyonel bir geri bildirim mekanizması vardır. Bu mekanizmada olası bir bozulma tiroid işlev bozukluğuna sebep olmaktadır.

1.5.2 Tiroid bezi

Tiroid bezi folliküllerden meydana gelmektedir. Folliküllerin ortasında bulunan lümenin etrafında tek sıralı epitel hücreleri sıralanmış haldedir. Folliküllerin lümeni içinde kolloid bulunur. İyotlanmış glikoprotein olan tiroglobulin koloidin yapısında önemli bir yer tutar, tiroid hormonlarının deposu görevini görür [79]. T4 ve T3 hormonlarını salgılayan tiroit bezi organizmada birçok metabolik olaya aracılık eder [80].

1.5.3 Tiroid hormonları

Tiroid bezi hormonları olan T3 ve T4 büyüme, farklılaşma ve metabolizma üzerinde çoklu etkiye sahiptirler. Bu hormonların birincil işlevleri zarın yapısında bulunan enzimleri aktive ederek mitokondrilerde oksitlenme hızını arttırmak ve nükleer reseptörler aracılığıyla protein yapımını düzenlemektir [81,82]. Bunun yanında tiroid hormonlarının zar Na^+ , K^+ ve ATPaz aktivitelerini arttırarak O_2 tüketimi uyarır ve hücre içerisinde glikoz/aminoasit taşınmasının hızlanması gibi genomik olmayan işlevleri de bilinmektedir [83,84]. T3 biyolojik olarak aktif olan hormondur ve tiroid dışındaki dokularda T4'ten sentezlenmektedir. T4, hormon öncülü olarak görev yapar

anamlı bir biyoaktivitesi bulunmamaktadır [85].Tiroid bezinde hormon sentezi ve salgılanması diğerk pek çok hormonun tersine, çevresel uyarılara bağılı hızlı ve yüksek konsantrasyonlarda yapılıp, folikül lümeninde yüksek miktarlarda depo edilebilir. Tiroid bezinden salgılandıkları zaman aktiviteleri düşük prohormon durumundadır ve plazma proteinlerine bağılıdırlar. Aktif hormon formları periferik dokularda özgün reseptörlere bağlanmaları ile sağılanır [82].

1.5.4 TSH'ın görevi

Tiroit hormonları kalbin frekansını artırır, protein metabolizması üzerine bifazik etki göstererek protein sentezini uyarır, kas hücrelerinin refraktör dönemini kısaltır, katekolaminlerle kalbin verdiği yanıtı artırır [86]. T3, Ca yüklemesini inhibe ederek olası miyokardiyal problemlere engel olur [87]. Fizyolojik yan yollar tiroid hormonlarını ve pek çok metaboliti içerir ve hayvanların enerji durumları hakkında bilgi verdiği yapılan birçok çalışmalarda görülmüştür [88,89].

2. LİTERATÜR ÖZETİ

Tarımsal ve diğer birçok zararlıda mücadelede önemli rol oynayan tarımsal mücadele ilaçları olan pestisitler, istenmeyen yan etkilere sebep olabilmektedirler. Bilinçsiz uygulanan pestisitler insan, hayvan ve çevre sağlığını tehdit etmektedir [90].

Wheelock ve ark. (2005), AChE'nin aktivitesinin OP'li ve karbamatlı pestisitlerle kalmasının bir biyobelirteç olarak izlenmesinin geleneksel bir hal aldığını, AChE aktivitesinin bu agro kimyasallar ile duyarlılığı yüksek bitim noktası olmayabileceğini, OP'lilerin AChE aktivitesine etki etmeyen derişimlerde ters fizyolojik etkilere sebep olabileceğini rapor etmişlerdir. Enzim ailesiyle bağlantılı olan karboksilesterazın kimi OP'liler ve karbamatlılar için AChE'den daha fazla afiniteye sahip olduğu ve bu pestisitlere maruz kalmış olan çevrenin duyarlı indikatörü olabileceğini bildirdiler. Jüvenil *Oncorhynchus tshawytscha* balıklarını OP'li klorprifosa maruz bırakarak karboksilesteraz ve AChE aktivitelerini gözlemlemişlerdir [91].

Gardner ve Branham (2001), çıplak toprakların çimlendirme işleminde pestisitlerin sürekli kullanılmasıyla toprakta biriken pestisitlerin değışkenlik göstermeleri üzerine bir çalışma yapmışlardır. Çimlenme için kullanılan mefenoxam [N-(2,6-dimethylphenyl)-N-(methoxyacetyl)-D-alanine methyl ester] ve propiconazole (1-[[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-yl]methyl]-1H 1,2,4-triazole)' nin hareket ve dağılmalarının suyla etkileşimini incelenmişlerdir. Deney ortamında kullanılan 20 cm çaplı silindirlerin bir kısmı çimlendirilmiş bir kısmı da çıplak bırakılmıştır. Mefenoxam (Metelaksil)'in hızlı bir dağılım göstermesi organik madde miktarına veya sulamaya bağlanmıştır. İlerleyen günlerde sulamaya veya çim örtüsüne önem verilmedikçe uygulamanın 4-8-16-32 ve 64 günlük kayıtlarında toprağın 15-30 cm'lik bölümünde ilaç kalıntılarına rastlanmıştır. İlaçların yarılanma süreleri çimlendirilmiş alanlarda 12 ila 15 gün arasında iken, çıplak topraklarda 29 gün olarak kaydedilmiştir [92].

Sivikova ve ark., (2006)'nın gerçekleştirdikleri epidemiyolojik çalışmalarda deri ve göz tahrişi, kan basıncında artma, mide bulantısı, baş ağrısı gibi birçok klinik sendromlar glifosat ürünleri ile meydana geldiği rapor edilmiştir. Diğer yandan Kolpin ve ark. (2006) çalışmalarında glifosat uygulamasından kısa bir süre sonra çiftçilerin idrarlarında glifosat kalıntıları olduğunu tespit etmişlerdir. Diğer çalışmalarda glifosat içerikli herbisit kullanan bazı tarım işçilerinin üreme ile ilgili sorunlarının olduğu ve bazı enzimlerin aktivitelerinde değişimler olduğu kayıt edilmiştir [93-96].

Williams ve ark.(2000); Daruich ve ark. (2001) tarafından glifosatın toksik etkisinin tam anlamıyla açığa çıkarılmamış olmasına karşın, gebelik döneminde glifosata maternal maruziyet ile gebe sıçanlar ve fetüslerinin beyin, kalp ve karaciğerlerinde bulunan enzimlerin özgül aktivitesinde birçok fonksiyonel anormalliklerin olduğu saptanmıştır [95,96].

Çağlar ve Kolankaya (2008)'nın yetişkin dişi ve erkek Sprague-Dawley sıçanlara oral yolla 56 mg/kg/gün ve 560 mg/kg/gün (LD50 değerinin % 1'i ve % 10'nu) glifosat uyguladıkları çalışmada 5 ve 13 haftalık iki ayrı deney grubunda karaciğer dokusunda apoptotik hepatositler, sitoplazmik dejenerasyon ve konjesyon, mononükleer hücre infiltrasyonu olduğu görülmüştür. Deneyde erkek sıçanların ortalama serum ALT aktivitesindeki azalma, AST aktivitesinde artış görülürken LDH enzim aktivitesinde düşük dozlarda kısa süreli uygulamada azalma, yüksek dozlarda uzun süreli uygulamada ise artış olduğu görülmüş ve bu sonuçların glifosatın sub-kronik etkisinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir [97].

Chan & Mahler (1992) çalışmalarında 50000 ppm glifosat uyguladıkları hayvanlarda vücut ağırlıklarının azaldığını gözlemlemişlerdir [98].

El-Ghazaly vd (2010), ratlarla oluşturduğu farklı gruplara gama radyasyonu uygulamıştır. Oluşan oksidatif hasara karşı propolis ekstraktının etkisini araştırmışlardır. Radyasyon uygulama işlemi sonrası plazmada MDA düzeyindeki artış ve kanda SOD aktivitesinde oluşan azalma istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Propolis ekstraktı ile yapılan bu uygulama ile plazma MDA seviyesindeki azalmanın ve SOD enzim aktivitesinin artışının önemli olduğunu bildirmişlerdir [99].

Bozkurt vd (2010), çalışmalarında farelerde propolis verilmesinin deney öncesi ve sonrası kan MDA düzeyindeki değişimin istatistiksel olarak önemli olduğunu saptamışlardır [100].

Kanbura ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada propetamfosa maruz kalan Wistar albino türü sıçanlarda propolisin antioksidan etkisi araştırılmıştır. 28 gün boyunca propetamfosa maruz kalan sıçanların karaciğer dokularında MDA düzeyleri, GSH-Px, SOD ve CAT aktiviteleri ölçülmüştür. Grupların CAT aktiviteleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında propetamfos grubunda CAT aktivitesinde anlamlı azalmalar gözlenirken propolis grubunun kontrol grubuna yakın değerlerde olduğu kayıt edilmiştir. MDA düzeylerinde ise; kontrol grubu ile propetamfos uygulamasına maruz kalan sıçanlarla kıyaslandığında propetamfos grubunda anlamlı artışlar gözlemlenirken propolis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı değişiklikler görülmemiştir. Propolis ve propetamfos her ikisinin de uygulandığı grupta ise enzimatik parametrelerin kontrol grubuna yakın olduğu kayıt edilmiştir [101].

Sun ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise, propolisin sıçanlarda E ve C vitaminleri ile etkileşimi ve antioksidatif aktivitesi *in vivo* ortamda incelenmiştir. Ayrıca sıçanlarda E vitamini yetersizliğine bağlı olarak oksidatif stres oluşturularak propolisin iyileştirici etkisi gözlemlenmiştir. Sun ve arkadaşları deney sonunda propolisin bazı bileşenlerinin kan dolaşımına katılarak antioksidan gibi davrandığını tespit ettiler. Aynı çalışmada 8 hafta sonunda propolis uygulanan gruptaki canlıların kalın bağırsaklarında lipit peroksidasyon konsantrasyonunda önemli oranda azaldığını rapor etmişlerdir [102].

3. MALZEME VE YÖNTEM

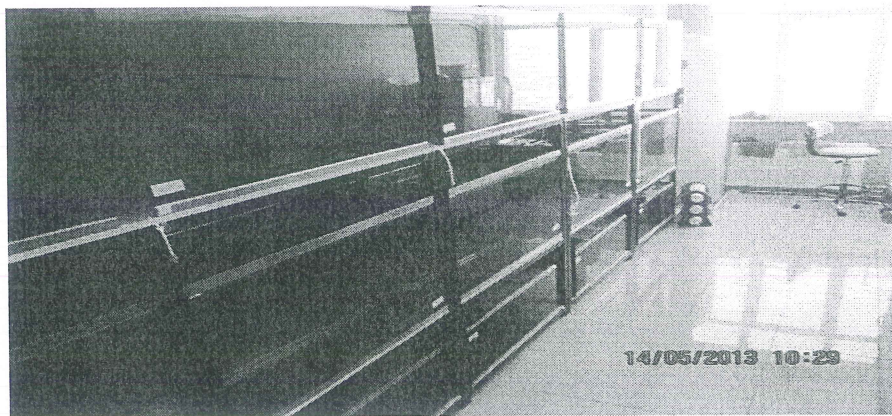
3.1 Materyal

3.1.1 Araştırma birimi

Bu çalışma Aksaray Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezinin (ASÜBTAM) Akuatik Toksikoloji laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Akvaryumlarda kullanılan suya ilişkin parametrelerin analizinde ASÜBTAM imkanlarından faydalanılmıştır.

3.1.2 Akvaryum sistemi

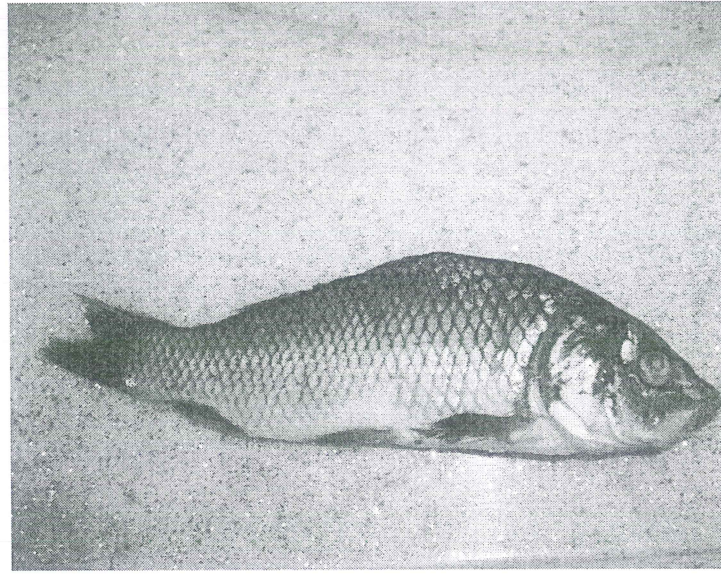
Çalışma öncesi akvaryumlar temizlenerek dezenfekte edilmişlerdir (Şekil 3.1). Akvaryumlar için an şebekeden alınan su, kaba atıklardan temizlenmesi için karbon filtreden geçirildi. Daha sonraki filtre sistemleri ile suyun toplam sertlik parametreleri ayarlandı ve depolandı. Depolanan su pompalar yardımıyla akvaryumlara aktarıldı. Akvaryumlarda su üç gün boyunca bekletildi. Bu süre içerisinde hava filtreleri çalıştırıldı, ortamın çözünmüş oksijen oranı 7.5-8 ppm, pH değeri 7.2-7.4 olarak ayarlandı. Süre sonunda balıklar adaptasyon ve deney için akvaryumlara aktarıldı. Akvaryum Sistemi 3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1: Akvaryum Sistemi.

3.1.3 Deneyde kullanılan balıklar

Deneyde kullanılan sazan (*Cyprinus carpio* L., 1758) balıkları hibe yolu ile Orman ve Su İşleri Bakanlığı DSİ 7. Bölge Müdürlüğü 73. Şube Müdürlüğü Yedikır Su Ürünleri İstasyonundan tedarik edilmiştir. Adaptasyon sürecinde balıklar 20 gün boyunca 250 L'lik akvaryumlarda muhafaza edilmiştir. Balıklar, adaptasyon süreci ve deney boyunca pınar pelet yemle beslendi. Deneyde kullanılan balıklar, ortalama ağırlıkları 100-140g, ortalama uzunlukları ise 20-22 cm arasında değişen genç balıklardır. Araştırmada kullanılan balık Şekil 3.2'de gösterilmiştir.



Şekil 3.2: Araştırmada Kullanılan Sazan (*Cyprinus carpio* L., 1758) Balığı.

3.1.4 Etik kurul

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi tarafından çalışmaya Etik Kurul onayı alınmıştır. (16.03.2012 tarih ve 472 sayılı yazısı).

3.1.5 Deney düzeneği

Balıkların adaptasyonları sağlandıktan sonra deney düzeneği aşağıdaki gibi planlanmıştır.

Kontrol grubu

1. 4 gün 10 ppm propolis
2. 21 gün 10 ppm propolis
3. 4 gün 6 ppm glifosat
4. 21 gün 6 ppm glifosat

5. 4 gün 12 ppm glifosat
6. 21 gün 12 ppm glifosat
7. 4 gün 6 ppm glifosat + 10 ppm propolis
8. 21 gün 6 ppm glifosat + 10 ppm propolis
9. 4 gün 12 ppm glifosat + 10 ppm propolis
10. 21 gün 12 ppm glifosat + 10 ppm propolis

3.2 Yöntem

3.2.1 Glifosatın uygulaması

Bu çalışmada glifostat herbisitinin ticari formu olan Roundup® (Glifosat potasyum tuzu, 441 g/L) kullanılmıştır. Stok halinde ve suda çözünen konsantre formda olan bu üründen 250 L lik akvaryumlarda 6 ve 12 ppm olacak şekilde glifosat uygulaması yapılmıştır.

3.2.2 Propolisin hazırlanması

Propolis örnekleri Balıkesir ili Kocaavşar köyünde bir çiftlikten temin edildi. Propolis %30 alkolik ekstraksiyon olacak şekilde hazırlandı. Bunun için 30 g. Propolisin üzerine 100 mL olacak şekilde % 70' lik etanol çözeltisi eklendi. Hazırlama aşamasında oda sıcaklığında, parlak ışıktan korunacak şekilde ve bir gün boyunca düşük hızda çalkalama işlemi uygulanarak çalışıldı. İşlem sonunda propolis özütü iki kez filtre edildi, kurutuldu ve sızdırmaz şişelerde kullanılacağı zamana kadar 4° C'de muhafaza edildi. Propolis uygulaması için (10 ppm) kuru propolis tartımı yapıldıktan sonra %10 luk etanol çözeltisi içinde sıvılaştırılan propolis akvaryumlara uygulandı.

3.2.3 Akvaryum su kalite kriterleri

Akvaryumlardaki su, deney başlangıcında, haftalık ve deney boyunca analiz edilmiştir. Su sıcaklığı, sertlik, askıda katı madde, pH, toplam azot miktarı ve çözülmüş oksijen değerleri deney boyunca düzenli olarak ölçülmüştür. Çalışmaya ilişkin deney gruplarının su kalite parametrelerinin ortalamaları Çizelge 3.1'de belirtilmiştir.

Çizelge 3.1: Deneyde kullanılan suyun kalite kriterleri.

Parametreler	Deney öncesi	Deney sonrası
Çözünmüş oksijen (mg/L)	7.75 ± 0.41	7.28 ± 0.30
Kimyasal oksijen (mg/L)	16.17 ± 0.22	18.14 ± 0.18
Su sıcaklığı (°C)	12.40 ± 0.10	13.60 ± 0.15
Ph	7.32 ± 0.24	7.61 ± 0.32
Bulanıklık	0.81 ± 0.05	0.94 ± 0.06
İletkenlik (mS)	124.70 ± 5.10	137.40 ± 6.20
Toplam sertlik (CaCO ₃) (mg/L)	101.50 ± 3.40	92.60 ± 2.10

3.2.4 Serum hormon analizleri

Deney sonrası balıkların kanları “direkt kuyruk kesme yöntemi” ile dorsal aorttan cam tüplere alındı. Soğutmalı santrifüj ile kan örnekleri +4°C’de ve 5000 rpm’de santrifüj edilerek serumlar elde edildi. Serumlar analiz edilene kadar -40°C’de muhafaza edildi. Elektro Kemilüminesans (ECL) yöntemli Roche marka Modüler E170 model cihaz kullanılarak serumlarda toplam T₃, T₄ ve TSH analizleri yapılmıştır.

3.2.5 İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Tüm veriler aritmetik ortalama ± Standart Sapma (S.D.) şeklinde gösterilmiştir. Deneysel parametrelerin analizinde tek yönlü varyans analizini (ANOVA) takiben Duncan’s multiple range testi kullanıldı. Aynı doz gruplarının 4 ve 21 günlük deney sonuçlarının karşılaştırmasında ise bağımsız t-testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Akut ve sub-kronik fazda gifosat ve propolis uygulanan sazan balığında toplam triiyodotironin (TT₃), tiroksin (TT₄) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyelerinde meydana gelen değişimler Çizelge 4.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1: Deney gruplarında TT₃, TT₄ ve TSH seviyelerindeki değişimler.

Deney Grupları	Uygulam a	TT ₃ (ng/mL)	TT ₄ (nmol/L)	TSH (ng/mL)
Kontrol		1.67±0.02 ^{a, A}	45.00±0.10 ^{a, A}	3.46±0.02 ^{b, B}
Propolis	4 gün	0.80±0.02 ^c	39.45±1.05 ^b	3.92±0.17 ^a
	21 gün	0.76±0.02 ^D	35.50±0.40 ^{B, *}	3.88±0.05 ^A
6 ppmGlifosat	4 gün	1.05±0.04 ^c	39.15±0.75 ^b	3.27±0.14 ^b
	21 gün	1.07±0.02 ^C	29.50±0.30 ^{C, *}	3.26±0.24 ^B
12 ppmGlifosat	4 gün	0.91±0.08 ^d	36.60±0.30 ^c	3.32±0.21 ^b
	21 gün	1.01±0.13 ^C	10.35±0.15 ^{F, *}	3.34±0.12 ^B
6 ppmGlifosat+propolis	4 gün	1.15±0.06 ^b	39.55±0.25 ^b	3.29±0.16 ^b
	21 gün	1.23±0.03 ^B	27.55±1.75 ^{D, *}	3.33±0.09 ^B
12 ppmGlifosat+propolis	4 gün	1.02±0.04 ^c	20.25±1.15 ^d	3.27±0.27 ^b
	21 gün	1.24±0.02 ^{B, *}	14.33±0.15 ^{E, *}	3.24±0.07 ^B

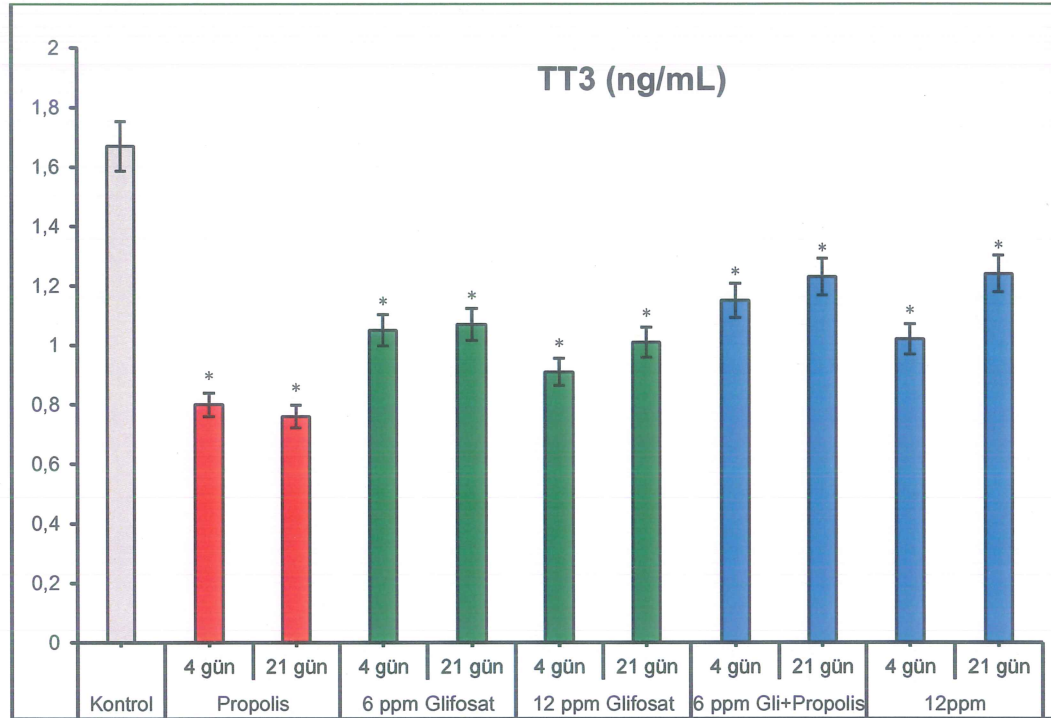
[a, b, c, d, e] Aynı sütunda 4 günlük uygulama grupları arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir (p<0.05).

[A, B, C, D, E, F] Aynı sütunda 21 günlük uygulama grupları arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir (p<0.05).

* Aynı doz grubunun 4 ve 21 günlük uygulama grupları arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir (p<0.05).

4.1 Toplam T₃ Hormon Seviyelerindeki Değişimler

Akut ve sub-kronik fazda, kontrol grubuna göre diğer tüm deney gruplarında TT₃ hormon seviyelerindeki azalmalar istatistiksel olarak önemlidir. Buna karşın hem akut hem de sub-kronik fazda, 6 ve 12 ppm glifosat gruplarında azalan TT₃ hormon seviyeleri, propolis uygulamasına bağlı olarak istatistiksel olarak önemli artış göstermiştir ($p<0.05$). Aynı doz grubunun akut ve sub-kronik süreleri karşılaştırıldığında, sadece 12 ppm glifosat+propolis deney gruplarındaki TT₃ hormon seviyelerindeki değişimler istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$) Şekil 4.1a'da gösterilmiştir.

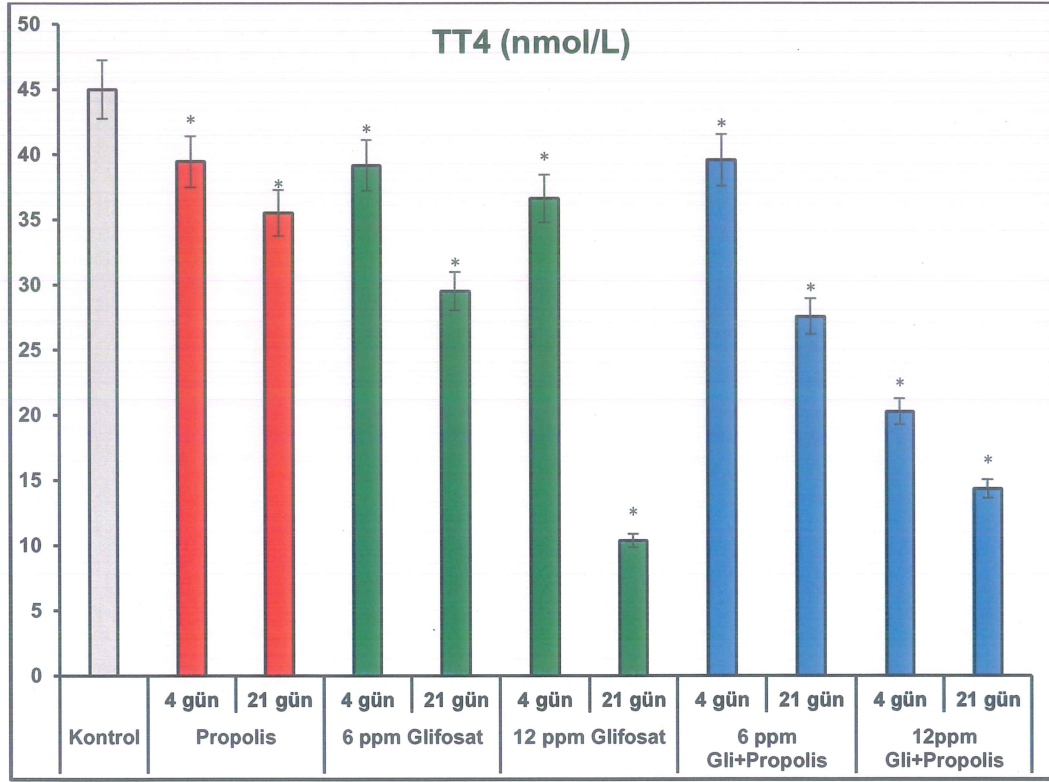


Şekil 4.1a: Deney Gruplarında TT₃ seviyelerindeki değişimler (*: Kontrol grubuna göre deney gruplarındaki istatistiksel olarak önemli değişimleri göstermektedir. $p<0.05$).

4.2 Toplam T₄ Hormon Seviyelerindeki Değişimler

Akut ve sub-kronik fazda, kontrol grubuna göre diğer tüm deney gruplarında TT₄ hormon seviyelerindeki azalmalar istatistiksel olarak önemlidir. Akut fazda sadece 12 ppm glifosat grubunda propolis uygulamasına bağlı olarak TT₄ hormon seviyesindeki değişim istatistiksel olarak önemli iken, sub-kronik fazda hem 6 ppm glifosat hem de 12 ppm glifosat gruplarında propolis uygulamasına bağlı olarak TT₄ hormon seviyelerindeki değişimler istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$). Aynı doz

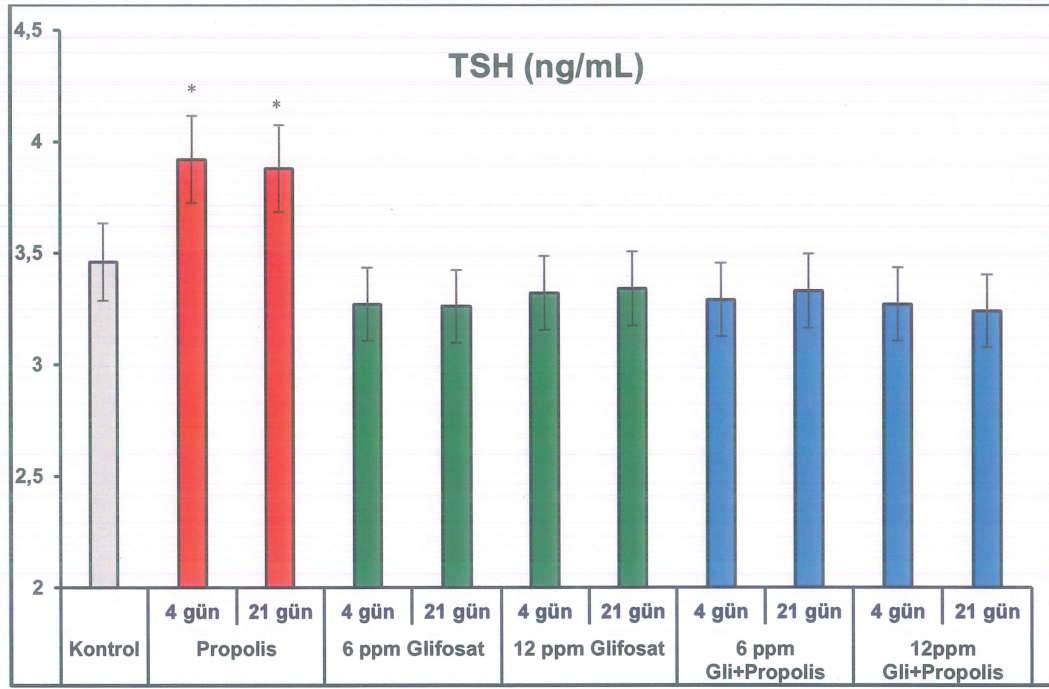
grubunun akut ve sub-kronik süreleri karşılaştırıldığında, tüm deney gruplarındaki TT₄ hormon seviyelerindeki değişimler istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$) Şekil 4.2b’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2b: Deney gruplarında TT₄ seviyelerindeki değişimler (*: Kontrol grubuna göre deney gruplarındaki istatistiksel olarak önemli değişimleri göstermektedir. $p<0.05$).

4.3 TSH Seviyelerindeki Değişimler

Akut ve sub-kronik fazda propolis uygulanan gruplar hariç diğer tüm gruplarda kontrol grubuna göre TSH seviyelerindeki değişimler istatistiksel açıdan önemli değildir ($p>0.05$). Buna karşın hem akut hem de sub-kronik fazda propolis uygulanan gruplarda, kontrol grubuna göre TSH seviyelerindeki artışlar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$). Aynı doz grubunun akut ve sub-kronik süreleri karşılaştırıldığında, tüm deney gruplarındaki TSH seviyelerindeki değişimler istatistiksel olarak önemli değildir ($p>0.05$) Şekil 4.3c’de gösterilmiştir.



Şekil 4.3c: Deney gruplarında TSH seviyelerindeki değişimler (*: Kontrol grubuna göre deney gruplarındaki istatistiksel olarak önemli değişimleri göstermektedir. $p<0.05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sazan balıkları ile yapılan bu çalışmada glifosat ve propolisin farklı dozların (6-12mg/L) etkisiyle 4 ve 21 günlük uygulanma süreleriyle TSH, T3 ve T4 değerleri incelenmiştir. Yapılan bu çalışma ile glifosat ve propolis uygulanan sazan balıklarında olumlu ya da olumsuz etkilerin ortaya çıkması sağlanmıştır.

Balıklar su kirliliğinin izlenmesinde besin zinciri yoluyla kirliliğin diğer canlı sistemler üzerindeki etkilerinin incelenmesinde önemli bir role sahip biyoindikatörlerdir. Balıklar sucul ortamlarda meydana gelen değişimlere karşı çok hassas oldukları için bu tür çalışmalarda sıkça kullanılırlar. Kısa sürede fizyolojik ve biyokimyasal yanıt oluşturabilme özellikleri vardır. Sucul canlıların çeşitli maddelere maruz kalması ile uygulanan maddelerin canlının fizyolojik birimlerinde birikimleri meydana gelmektedir. Bu birikimler antioksidan enzimlerin aktivitelerinde değişme ve canlılarda çeşitli hasarlara sebep olabilmektedir [103,104].

Gluszczak ve ark. (2006)'nın balıklarda (*Leporinus obtusidens*) kısa dönemde glifosat uygulamasının AChE aktivitesine, metabolik ve hematolojik parametrelere olan etkisini araştırmışlardır. Balıkların kontrol, 3, 6, 10 ve 20 mg/L olmak üzere Roundup'ın farklı konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılması sonucunda tüm hematolojik parametrelerin azaldığı bildirilmiştir [105].

Siluridae familyasına ait bir balık türü Jundi'a (*Rhamdia quelen*) ile yapılan sub-letal bir çalışmada glifosatın, yumurta yaşayabilirliğini, fertilizasyon oranını, tek seferde yumurtadan çıkan yavru sayısını, embriyonun hayatta kalması ve gelişimini etkileyebileceği belirtilmiştir [106]. Yapılan teratojenite çalışmalarında, gebelik döneminde oral uygulamalar sonucu maternal toksisite, fetüslerde iskelet sistemi bozukluklarının yanı sıra implantasyon oranının azaldığı, erken rezorpsiyonların olduğu ve yaşayan yavru sayısında azalma rapor edilmiştir [107].

Glifosat esaslı herbisitler (GBH)'in gonadal sistem için bir endokrin bozucu olarak etkilerini anlamak amacıyla bir çalışmada gebe sıçanlara glifosat uygulanmıştır.

Deney hayvanları kontrol, 5 mg/kg/gün ve 50 mg/kg/gün olmak üzere üç gruba ayrılmış ve gebeliğin 18. günden itibaren (GD18) doğum sonrası 5. günde (PND5) maruz bırakılmıştır. Ötenazi edilen erkek yavrularda hormonal değerlendirme (TSH-Tiroid stimüle edici hormon, T3-triiodotironin ve T4-tiroksin), genlerin metabolomik ve mRNA analizleri için kan ve hipotalamus, hipofiz, karaciğer ve kalpten doku örnekleri toplanmıştır. Hormonal profillerde, maruz kalan gruplarda TSH konsantrasyonunda azalma görülürken, gruplar arasında T3 ve T4 tiroid hormon seviyelerinde değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir. Maruz kalan grupların hipotalamus gen ekspresyon analizi, deodinazaz 2 (Dio2) ve 3 (Dio3) ve TH taşıyıcıları *Slco1c1* ve *Slc16a2* kodlayan genlerin ekspresyonunda bir azalma olduğunu ortaya çıkmıştır. Yapılan bu çalışma ile erkek sıçanlarda perinatal dönemde GBH maruziyetinin muhtemelen translasyon sonrası bir süreci yansıtan TSH ayar noktasını bozduğunu ve tiroit hormonu homeostazi ve fonksiyonuyla ilişkili çeşitli genlerin ekspresyonunu bozduğunu gösterilmiştir [108].

Anguilla anguilla (teleost balık) ile yapılan bir çalışmada Roundup®'un genotoksik potansiyelini değerlendirmek için balıklar bir veya üç gün boyunca bu herbisit (58 ve 116 µg/L) iki farklı konsantrasyonlarına maruz bırakılmıştır. Spesifik genetik hasarı belirlemek için solungaç ve karaciğer hücrelerine uygulanmıştır. Genel olarak iki organ, iki Roundup® konsantrasyonu ve maruz kalma süresi için DNA hasarında bir artış sergilerken, karaciğerin daha düşük konsantrasyona daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir. Daha yüksek Roundup® konsantrasyonunda 3 günlük maruz kalma ile karaciğerde FPG (formamidopirimidin)'ye duyarlı bölgeler oluştuğunu gösterilmiştir [109].

Bir başka çalışmada Sprague-Dawley sıçanlara gebeliklerinin 6-19. günleri boyunca 0, 300, 1000 ve 3500 mg/kg dozlarda teknik glifosat uygulanmıştır. Uygulamalar sonucunda en yüksek doz olan 3500 mg/kg doz grubunda şiddetli maternal toksisite, kilo alımında azalma, ölüm oranında yükselme (25 hayvandan 6'sı), implantasyon oranında azalma, fetüs gelişiminde gerileme, hayatta kalan fetüs sayısında düşüş ve fetüslerde sternebraların kemikleşmesinde gerilik olduğu gözlemlenmiştir [110].

Oryzias javanicus ile yapılan bir çalışmada glifosatın farklı konsantrasyonları (100, 200, 300, 400 ve 500 ppm) F2 kuşağının döllenmiş yumurtalarına uygulanmıştır. Embriyoların hayatta kalması, kuluçka hızları, kalp hızı ve morfolojik

bozukluklardaki değişiklikler rapor edilmiştir. Hayatta kalma ve kuluçka yüzdesi, glifosat konsantrasyonu arttıkça azaldığı bildirilmiştir [111].

Endokrin bozucuların, hormonal regölasyonu ve normal endokrin sistemi değiştirme potansiyeli olan eksojen bileşikler olduğu bildirilmektedir [112]. Bu etkilerin hormon üretimi, salınımı ve metabolizması üzerine olduğu ifade edilmektedir [113]. Son yıllarda endokrin bozucuların hipotalamus-hipofiz tiroit aksı (HPT) ekseninde meydana gelen değişimleri gösteren çalışmalar yapılmaktadır [114,115].

Farklı kirleticilerin etkisinin belirlenmesinde endokrin organların hormonlarının bir biomarker olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir [116]. Bu biomarkerların, diğer omurgalılarda olduğu gibi balıkların sağlık durumunun yorumlanmasında, büyüme ve gelişimi üzerine etkilerini belirlemede yardımcı olacağı düşünölebilir.

Balıkların, homeostazı sürdürdükleri hayati fizyolojik süreçleri koordine etmek için nöroendokrin sistemini merkez olarak geliştirdikleri bilinmektedir [117]. Tiroit aksını hipotalamik-hipofiz bileşenleri yöneterek tiroit folliküllerinden tiroksin (T₄) ve triiodotironin (T₃) üretimini sağlamaktadır [117]. Hipotalamus-hipofiz tiroit aksı (HPT) hormonlarının balıklarda enerji metabolizması, lipid metabolizması, üreme [118-120] ve genetik transkripsiyon üzerindeki etkileri nedeniyle büyüme metabolizmasında önemli rol oynadığı bildirilmektedir [108,117,121,122]. Yapılan araştırmalarda T₃ ve T₄ hormonlarının kısmi tükenmesinin genç balıkların kuluçka, hayatta kalma ve gelişimi üzerinde belirgin bir etkisi olduğu [123], tiroit bezi inhibisyonunun ise larval ve juvenil balıkların metamorfozunu engellediği bildirilmektedir [124]. Eksojen T₃ ve T₄ uygulamasının balıklarda erken metamorfoza girdiği gösterilmiştir [125].

Bu araştırmada farklı sürelerde ve dozlarada uygulanan glifosatın sazan balıklarında TSH ve tiroit hormonlarını önemli ($p<0.05$) düzeyde azalttığı belirlenmiştir (Şekil 4.1a, 4.2b ve 4.3c). Son yıllarda endokrin bozuculara ilişkin birçok çalışma, kan dolaşımındaki tiroid hormonlarının salgılanmasından sorumlu olan hipotalamik-hipofiz-tiroid (HPT) ekseninde engelleme olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [126,127]. Yine yapılan araştırmalarda endokrin bozucuların doz ve maruz kalma süresi gibi faktörlere bağlı olarak endokrin sistemi etkilediği bildirilmektedir [112,128]. HPT ekseninin bozulmasını bildiren çalışmalarda, HPT ekseninin çeşitli noktalarından etkilenmesi sonucu, tiroid hormon periferik

konsantrasyonunun, metabolizmasının ve sentezinin değişdiği belirlenmiştir [114,115,126,127]. Glifosat dünya çapında en çok kullanılan herbisit olup, en fazla çalışılan endokrin bozuculardan biridir [129,130]. Glifosatın insanlarda ve hayvanlarda düşük doz konsantrasyonlarının bile endokrin bozucu özelliği olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [129-131]. Tarafımızca yapılan literatür taramasında balıklarda glifosatın HPT aksı üzerine etkisini belirlemeye yönelik araştırmaya rastlanılmadı. Sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalarda glifosat uygulaması sonucunda TSH düzeyinde azalmaya neden olduğu, T3 ve T4 düzeylerinin değişmediği bildirilmektedir [108]. Buna rağmen endokrin bozuculara maruz kalan hayvanlarda, tiroit hormonları tarafından kontrol edilen hipotalamik genlerin transkripsiyonu, T3 yokluğunda belirgin bir değişikliğe uğrayarak bozulduğu bildirilmektedir [132]. Deiodinazlar tiroid hormonunun aktivasyonundan sorumlu enzimlerdir [108]. Yokluğunda tiroit hormon aktivasyonu ve deaktivasyonundan sorumlu olan azalmalarının temelini oluşturmaktadır. Yapılan araştırmada endokrin bozucuların deiodinaz gen ekspirasyonunun azalttığı bilirmektedir [108]. Bu sonuçlar tarafımızca balıklarla yapmış olduğumuz araştırma sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Yine bu araştırmada farklı sürelerde ve dozlarada uygulanan propolisın sazan balıklarında tiroit hormonlarındaki azalışın, TSH hormon düzeylerindeki artışın önemli ($p<0.05$) olduğu belirlenmiştir (şekil 4.1a, 4.2b ve 4.3c). Balıklarda ve diğer hayvanlar üzerinde propolisın tiroit hormonları üzerine etkisini belirlemeye yönelik araştırmaya tarafımızca rastlanılmamıştır. Bu sonuçlar, balıklarda propolisın tiroit bezi aktivitesini önemli düzeyde etkilediği bu nedenle tiroit hormon düzeylerinin azalabileceğini düşündürmektedir. Azalan tiroit hormon seviyelerinin negatif geri bilirimle, TSH düzeylerinin artışına neden olabileceğini düşünmekteyiz. Propolisın, glifosatın etkilerini düzeltme yönünde terapotik etkisinin olmadığı Glifosat+Propolis guplarından elde edilen sonuçlara bakıldığında ifade edilebilir.

KAYNAKLAR

- [1] Gomez, L. Duran, E. Gazquez, A. Martinez, S. Masot J. ve Roncero V., 2002. Lesions Induced by 2,4-D and Chloropyrifos in Tench (*Tinca tinca* L.): Implication in toxicity Studies, J. Environ. Sci. Health B, 37, 1, 43-51.
- [2] Polat, H., 1999. Beta-Cyphemethrin Pestisitinin Balıklara Ani Toksik Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [3] Burgaz, S., 1999. Kimyasal Bileşiklerin Toksikolojik Risk Değerlendirmesi- Genel Prensipler, Kimyasal Bileşiklerin Toksikolojik Risk Değerlendirmesi, Altın Madencilğinde Siyanür Kullanımı, 2. Ulusal Toksikoloji Kongresi Raporu, Türk Toksikoloji Derneği, Ankara, 7-35.
- [4] Çolak, A., Atalay, A. ve Cengiz, S., 1989. Sivas Yöresinde 2,4-D Adlı Herbisitinin Balıklara Biyolojik Etkisinin incelenmesi. Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu Veterinerlik ve Hayvancılık Araştırma Grubu Proje No:698
- [5] Castano, A. ve Cantarino, M. J., 1996. Correlations Between the RTG-2cytotoxicity test EC50 and in-vivo LC50 Rainbow trout Bioassay, Chemosphere, 32,11, 2141-2157.
- [6] Ketenoğlu, O., Evren, H., Kurt, L. ve Düzenli, S., 2000. Çevre Kirliliği (Çevre Biyolojisi), Palme Yayıncılık, 145-155.
- [7] Tiryaki, O., Canhilal, R. ve Horuz, S., 2010. Tarım ilaçları kullanımı ve riskleri, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 26, 2, 154-169.
- [8] Turabi, M.S., 2007. Bitki Koruma Ürünlerinin Ruhsatlandırılması. Tarım İlaçları Kongre ve Sergisi, TMMOB Zir. Müh Odası ve TMMOB Kimya Müh Odası, Bildiriler Kitabı, 50-61.
- [9] Öncüer, C., 1995. Tarımsal Zararlılarla Savaş Yöntemleri ve İlaçları, 333.
- [10] Toros, S. ve Maden, S., 1991. Tarımsal Savaş Yöntem ve İlaçları, Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yay, No. 1222, Ders kitabı No: 352, Ankara.
- [11] Durmuşoğlu, E., Tiryaki, O. ve Canhilal, R. 2010. Türkiye'de Pestisit Kullanımı, Kalıntı ve Dayanıklılık Sorunları, VII. Türkiye Ziraat Mühendisliği Teknik Kongresi, TMMOB Ziraat Mühendisleri Odası, Ankara, Bildiriler Kitabı, 2, 589-607.

- [12] Kaya, B. ve Yanıkoğlu, A., 1999. 2,4-D ve 4-CPA'nın *Drosophila melanogaster* in F1, F2 ve F3 kuşaklarında gelişim süresi ve ergin birey sayılarına etkisi, Tr. J. of Zoology, 23, Ek Sayı 1, 297-301.
- [13] Daidone, G., Maggio, B. ve Schillaci, D., 1990. Salicylanilide and Its Heterocyclic Analogues a Comparative Study of Their Antimicrobial Activity, Pharmazie, 45, 6, 441-442.
- [14] Duke, S. O., 1990. Overview of Herbicide Mechanisms of Action, Environmental Health Perspectives, 87, 263-271.
- [15] Macias, F.A., Marin, D., Oliveros-Bastidas, A., Castellano, D., Simonet, A.M. ve Molinillo, J.M.G., 2005. Structure-Activity Relationships (SAR) Studies of Benzoxazinones, Their Degradation Products and Analogues. Phytotoxicity on Standard Target Species (STS), Journal of Agricultural and Food Chemistry, 53, 538-548.
- [16] Ecevit, O., Mennan, H., Aksoy, H.M. ve Akça, İ., 1999. Tarımsal Mücadele İlaçları ve Çevreye Olan Etkileri, O.M.Ü Ziraat Fak. Ders Kitabı, 25.
- [17] Washington State Department of Ecology, 2001. Herbicide Risk Assessment for the Aquatic Plant Management Final Supplemental Environmental Impact Statement, Appendix C, 3: Publication number, 00-10-043.
- [18] Monsanto, C., 1980. Toxicology and Environmental Review, Roundup Herbicide bulletin, 1, 1-3.
- [19] Kidd, H. ve James, D.R., Eds 1991. The Agrochemicals Handbook, Third Edition. Royal Society of Chemistry Information Services, Cambridge, 2-10.
- [20] <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Glyphosate.svg> 09.05.2018.
- [21] Knuuttila, P. ve Knuuttila, H. 1979. The crystal and molecular structure of N-Phosphonomethyl glycine (Glyphosate), Acta Chemica Scandinavia B, 33, 623-626.
- [22] Madsen, H.E.L., Christensen, H.H. ve Gottlieb-Petersen, C., 1978. Stability constants of copper (II) zinc manganese (II), calcium and manganisium complexes of N- (phosphonometyl) Glycine (Glyphosate), Acta Chemica Scandinavia A, 23, 79-83.
- [23] Goldsborough, L.G. ve Beck, A.E., 1989. Rapid dissipation of glyphosate in small forest ponds, Archives Environmental Contam. Toxicology, 18, 537-544.
- [24] Bronstad, J.O. ve Friestad, H.O., 1985. Behavior of glyphosate in the aquatic environment. In E. Grossbard and D. Atkinson (Editor), The herbicide glyphosate. Butterworths, London, 200-205.

- [25] Brewster, D.W., Warren, J. ve Hopkins, W.E., 1991. Metabolism of glyphosate in Sprague-Dawley rats: tissue distribution, identification, and quantitation of glyphosate-derived materials following a single oral dose, *Fundamental Applied Toxicology*, 17, 43-51.
- [26] Çağlar, S. 2007. Glifosatın (herbisit) sıçanlar üzerine toksik etkilerinin hematolojik, biyokimyasal ve histolojik olarak incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [27] Veiga, F., Zapata, J.M., Marcos, M.L.F. ve Alvarez, E., 2001. Dynamics of glyphosate and aminomethylphosphonic acid in a forest soil in Galicia, north-west Spain, *The Science of The Total Environment*, 271, 135-144.
- [28] Araujo, A.S.F., Monteiro, R.T.R. ve Abarkeli, R.B., 2003. Effect of glyphosate on the microbial activity of two Brazilian soils, *Chemosphere*, 52, 799-804.
- [29] Tsui, M.T.K. ve Chu, L.M., 2003. Aquatic toxicity of glyphosate-based formulations: comparison between different organisms and the effect of environmental factors, *Chemosphere*, 52, 1189-1197.
- [30] Tate, T.M., Spurlock, J.O. ve Christian, F.A., 1997. Effect of glyphosate on the Development of *Pseudosuccinea columella* snails, *Archives Environmental Contam Toxicology*, 33, 286-289.
- [31] Sivikova, K. ve Dianovsky, J., 2006. Cytogenetic effect of technical glyphosate on cultivated bovine peripheral lymphocytes, *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 209, 15-20.
- [32] Santos, B.M., Gilreath, J.P., Camile, E.E. ve Siham, M.N., 2007. Effects of sublethal glyphosate rates on fresh market tomato, *Crop Protection*, 26, 89-91.
- [33] Baylis, A.D., 2000. Why glyphosate is a global herbicide: strenghts, weaknesses and prospects, *Pest Management Science*, 56, 299-308.
- [34] Delen, N., Tosun, N., Toros, S., Öztürk, S., Yücel, A. ve Çalı, S., 1995. Tarım ilaçları kullanımı ve üretimi, Türkiye Ziraat Mühendisliği IV. Teknik Kongresi. T.C. Ziraat Bankası Kültür Yayınları No: 26, 1015-1028.
- [35] Cox, C., 1996. Glyphosate, Part 2: Human Exposure and Ecological Effects. <http://www.panna.org/resources/pestis/PESTIS.1996.129.html>. 09.05.2018
- [36] Peruzzo, P.L., Porta, A.A. ve Ronco, A.E., 2008. Levels of glyphosate in surface waters, sediments and soils associated with direct sowing soybean cultivation in north pampasic region of Argentina, *Environmental Pollution*, 156, 61-66.
- [37] Kolpin, D.W., Thurman, E.M., Lee, E.A., Meyer, M.T., Furlong, E.T. ve Glassmeyer, S.T., 2006. Urban contributions of glyphosate and its degradate AMPA to streams in the United States, *Science of The Total Environment*, 354, 191-197.

- [38] Mitchell, D.G., Chapman, P.M. ve Long, T.J., 1987. Acute toxicity of Roundup and Rodeo herbicides to rainbow trout, chinook, and coho salmon, Bulletin Environmental Contam Toxicology, 39, 1028-1035.
- [39] Worthing CR (edition), 1983. The Pesticide Manual (A World Compendium) 7th Ed., The British Crop Protection Council, Cryodon.
- [40] Hartman, W.A. ve Martin, D.B., 1984. Effect of suspended bentonite clay on the acute toxicity of glyphosate to *Daphnia pulex* and *Lemna minor*, Bull. Environmental Contam. Toxicology, 33, 355-361.
- [41] Özer, Z., Kadioğlu, İ., Önen, H. ve Tursun, N., 1997. Herboloji (Yabancı Ot Bilimi). Gazi Osmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Yayın No: 20, 326-351. Tokat.
- [42] Anonymous., 1992. Farm Chemical Handbook, Maisters Publishing, Company, Ohia, 125-129.
- [43] Kumova, U., Korkmaz, A., Avcı, B.C. ve Ceyran, G., 2002. Önemli bir arı ürünü:Propolis, Uludağ Arıcılık Dergisi, 10-23.
- [44] Burdock, G. A., 1998. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis(Propolis), Food and Chemical Toxicology, 36, 347-363.
- [45] Eroğlu, H.E., Tatlısen, A. ve Özkul, Y., 2004. Mesane kanserli doku kültürlerindeki mikronukleous üzerine propolis ve mitomisin-c'nin etkileri, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (E.Ü. Journal of Health Sciences), 13, 15-20.
- [46] Chu, W.H., 2006. Adjuvant effect of propolis on immunisation by inactivated *Aeromonashydrophila* in carp (*Carassius auratus gibelio*), Fish and Shellfish Immunology, 21, 113-117.
- [47] Girgin, G., Baydar, T., Tüylü, A.O., Sorkun, K., Salih, B. ve Şahin, G., 2006. Effect of various propolis on erythrocyte superoxide dismutase and catalase activities: A preliminary study, Toxicology Letters, 164, 138.
- [48] Marcucci, M.C., 1995. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity, Apidologie, 26, 83-99.
- [49] Bonvehi, J. ve Coll, F.V.,2000. Study on propolis quality from China and Uruguay, Naturforschung, 55, 26, 83-99.
- [50] Popova, M., Silici, S., Kaftanoglu, O. ve Bankova, V., 2005. Antibacterial activity of Turkish propolis and its qualitative and quantitative chemical composition, Phytomedicine, 12, 221-228.
- [51] Silici, S., 2003. Propolisin bazı antimikrobiyel ve farmakolojik aktiviteleri üzerine bir araştırma. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.

- [52] Reynolds, B., Stokely, M., Houghton, P.J., Fearnley, J. Ve Krell, R., 1998. Beeswax & Propolis for pleasure and profit, International Bee Research Association, 18 North Road, Cardiff CFI 3DY, 30.
- [53] Özkan, F., 2006. Propolisin kırık iyileşmesi üzerine etkilerinin deneysel olarak incelenmesi, Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas.
- [54] Gençay, Ö. ve Sorkun, K., 2002. Propolis hakkında neler biliyoruz, Teknik Arıcılık, 75, 17-21.
- [55] Campos, M.G., Webby, R.F., Markham, K.R., Mitchell, K.A. ve Da Cunha, A.P., 2003. Age-induced diminution of free radical scavenging capacity in bee pollens and the contribution of constituent flavonoids, J. Agric. Food. Chem, 51, 742-745.
- [56] Eser, B., 2009. Ratlarda metotreksatin yol açtığı intestinal mukoza hasarı ve oksidatif stres üzerine propolisin etkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri.
- [57] Kaya, E.G. ve Özbilge, H., 2011. Lipopolisakkarit ile uyarılmış makrofajlarda propolis'in sitokin salınımı üzerine etkileri, Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi, 2, 4, 366-370.
- [58] Kutluca, S., 2003. Propolis üretim yöntemlerinin koloni performansı ve propolisin kimyasal özellikleri üzerine etkileri, Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- [59] Şahinler, N., Kurt, Ş. ve Kaftanoğlu, O., 2003. Propolisin kireç hastalığı üzerine etkileri, Uludağ Arı Dergisi, 37-39.
- [60] Seven, İ., Aksu, T. ve Seven, P., 2007. Propolis ve hayvan beslemede kullanımı, YYÜ Vet. Fak. Dergisi, 18, 2, 79-84.
- [61] Sforcin, J.M., 2007. Propolis and the immune system: a review, J Ethnopharmacol, 113, 1, 1-14.
- [62] Kumazawa, S., Tamasaka, T. ve Nakayama, T., 2004. Antioxidant activity of propolis of various geographic origins, Food Chemistry, 84, 329-339.
- [63] Scheller, S., Wilczok, T. ve Imielski, S., 1990. Free radical scavenging ethanolic extract of propolis, International Journal of Radiation Biology, 57, 461-465.
- [64] Amoros, M., Lurton, E., Boustie, J., Girre, L., Sauvager, F. ve Cormier, M., 1994. Comparison of the anti-Herpes simplex virus activities of propolis and 3-methyl-butyl-2-enyl caffeate, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 7, 644-647.
- [65] Ghisalberti, E.L., 1979. Propolis: A review, Bee World, 60, 2, 59-84.

- [66] Meezes, H., Bacci, Jr, M., Oliveria, S.D. ve Pagnocca, F.C., 1997. Antibacterial properties of propolis and products containing propolis from Brazil, *Apidologie*, 28, 71-76.
- [67] Isla, M.I., Moreno, M.I., Sampietro, A.R. ve Vattuone, M.A., 2001. Antioxidant activity of Argentina propolis extracts, *Journal Ethnopharmacol*, 76, 165-170.
- [68] Kaya, E., 2015. Propolisin Radyasyona Maruz Bırakılan Ratlarda Lipid Peroksidasyonu ve Bazı Antioksidan Parametreler Üzerine Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Bingöl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bingöl.
- [69] Özalkan, A., 2001. Temel Radyobioloji, 1. Basım, Haliç Üniversitesi Yayınları, İstanbul, 1- 218.
- [70] Vennat, B., Arvouet-Grand, A., Gross, D. ve Pourrat, A., 1995. Qualitative and quantitative analysis of flavonoids and identification of phenolic acids from a propolis extract, *Journal de Pharmacie de Belgique*, 50, 438-444.
- [71] Popeskovic, D., Kepcija, D., Dimitrijevic, M. ve Stojanovic, N., 1980. The antioxidative properties of propolis and some of its components, *Acta Veterinaria*, Belgrade, 30, 133- 136.
- [72] Russo, A., Cardileb, V., Sanchez, F., Troncosoc, N., Vanellaa, A. ve Garbarinod, J.A., 2004. Chilean propolis: antioxidant activity and antiproliferative action in human tumor cell lines, *Life Science*, 76, 5, 545-558.
- [73] Tatlı Seven, P., 2008. The effects of dietary Turkish propolis and vitamin C on performance, digestibility, egg production and egg quality in laying hens under different environmental temperatures, *Asian Australasian Journal of Animal Sciences*, 21, 8, 1164-1170.
- [74] Tatlı Seven, P., Yılmaz, S., Seven, I., Çerçi, İ.H., Azman, M.A. ve Yılmaz, M., 2009. The effect of propolis on selected blood indicators and antioxidant enzyme activities in broilers under heat stress, *Acta Veterinaria Brno*, 78, 75-83.
- [75] Halliwell, B. ve Gutteridge, J.M., 1984. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy, *Lancet*, 1396 -1397.
- [76] Tatlı Seven, P., Yılmaz, S., Seven, I. ve Tuna Keleştemur, G., 2012. The Effects of propolis in animals exposed oxidative stress, In: Lushchak VI (Editor): Chapter, Oxidative Stress-Environmental Induction and Dietary Antioxidants, 267- 288.
- [77] Moreira, L., Dias, L.G., Pereira, J.A. ve Estevinho, L., 2008. Antioxidant properties, total phenols and pollen analysis of propolis samples from Portugal, *Food and Chemical Toxicology*, 46, 3482-3485.

- [78] Banskota, AH., Tezuka, Y., Adnyana, IK., Midorikawa, K., Matsushige, K., Message, D., Huertas, AA. ve Kadota, S., 2000. Cytotoxic, hepatoprotective and free radical scavenging effects of propolis from Brazil, Peru, the Netherlands and China, In Journal of Ethnopharmacology, 72, 1-2, 239-246.
- [79] Molvalılar, Ş., 2007. Tiroid hastalıkları, Büyüköztürk K. (Editör), İç Hastalıkları Cilt 1, 365-82.
- [80] Masters, PA. ve Simons, RJ 1996. Clinical use of sensitive assays of thyroid stimulating hormone, Journal of General Internal Medicine, 11, 115-127.
- [81] Kopp P., 2001. Human genome and disease : Review, The TSH receptor and its role in thyroid disease, Cellular and Molecular Life Science, 58, 1301-1322.
- [82] Yiğit G. ve Yiğit R., 2001. Tiroid Fizyolojisi. (Editör) Ünal G.:Tiroid hastalıkları, 28-64.
- [83] Davis, P.J. ve Davis, F.B., 1996. Nongenomic actions of thyroid hormone, Thyroid, 6, 497-504.
- [84] Koloğlu, S. ve Erdoğan, G., 2005. Genel görüş ve bilgiler, Erdoğan, G (Editör), Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik, 166.
- [85] Murray R.K., Rodwell VW., Garnner, D.K. ve Mayes, P.A., 2003. Harper's Illustrated Biochemistry, 26th edition, 247-258.
- [86] Reece, W.O.; Dukes' physiology of domestic animals (12th edition), Cornell University Press, 2004.
- [87] Oshiro, Y., Shimabukuuro, M., Takasu, N., Asahi, T., Komiya, I. ve Yoshida H., 2001. Triiodotyronine concomitantly inhibits calcium overload and postischemic myocardial stunning in diabetic rats, Life Sciences, 68, 1907-1918.
- [88] Meikle, A., Kulcsar, M., Chilliard, Y., Febel, H., Delavaud, C., Cavestany, D. ve Chilbroste, P. 2004. Effect of parity and body condition at parturition on endocrine and reproductive parameters of the cow, Journal of Society for Reproduction and Fertility, 127, 727-737.
- [89] Cavestany, D., Kulcsar, M., Crespi, D., Chilliard, Y., Manna, A.L., Balogh, O., Keresztes, M., Delavaud, C., Huszenicza, G. ve Meikle, A., 2009. Effect of prepartum energetic supplementation on productive and reproductive characteristics and metabolic and hormonal profiles in dairy cows under grazing conditions, Reprod. Dom. Anim, 44, 663-671.
- [90] Yıldırım, E., 2000. Tarımsal Zararlılarla Mücadele Yöntemleri ve Kullanılan İlaçlar. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, No: 219, 344, Erzurum.

- [91] Wheelock, C.E., Eder, K.J., Werner, I., Huang, H., Jones, P. D., Brammell, B.F., Elskus, A.A. ve Hammock, B.D., 2005. Individual Variability in Esterase Activity and CYP1A Levels in Chinook Salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*) Exposed to Esfenvalerate and Chlorpyrifos, *Aquatic Toxicology*, 74, 172-192.
- [92] Gardner, D.S. ve Branham, B. E., 2001. Effect of Turfgrass Cover and Irrigation on Soil Mobility and Dissipation of Mefenoxam and Propiconazole, Technical Report, Organic Compounds in the Environment, <http://intl-jeq.scijournals.org/cgi/content/abstract/30/5/1612>.
- [93] Savitz, D.A., Arbuckle, T., Kaczor, D. ve Curtis, K.M., 1997. Male pesticide exposure and pregnancy outcome, *Am. J Epidemiol.*, 146, 1025-1036.
- [94] Acquavella, J.F., Bruce, H., Alexander, B.H., Mandel, J.S., Gustin, C. ve Baker, B., 2004. Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: results from the farm family exposure study, *Environ Health Perspect*, 112, 3, 321-326.
- [95] Daruich, J., Zirulnik, F. ve Gimenez, M.S., 2001. Effect of the herbicide glyphosate on enzymatic activity in pregnant rats and their fetuses, *Environ Research*, 85, 3, 226-231.
- [96] Williams, G.M., Kroes, R. ve Munro, I.C., 2000. Safety Evalution and Risk Assesment of the Herbicide Roundup and Its Active Ingredient, Glyphosate, for Humans, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 31, 2, 117-165.
- [97] Çağlar, S. ve Kolankaya, D., 2008. The effect of sub-acute and sub chronic exposure of rats to the glyphosate-based herbicide Roundup, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 25, 1, 57-62.
- [98] Chan, P.O. ve Mahler, J.F., 1992. NTP technical report on toxicity studies of glyphosate (CAS No. 1071-83-6) administered in dosed feed to F344/N rats and B6C3F1 mice, *Toxicity Report Series*, 16, 92-3135.
- [99] El-Ghazaly, MA., Rashed, RRA. ve Khayyal, MT., 2011. Anti-ulcerogenic effect of aqueous propolis extract and the influence of radiation exposure, *International Journal of Radiation Biology*, 87, 10, 1045-1051.
- [100] Bozkurt, AF. ve Firuze Kurtoglu, F., 2010. Evaluation of the effects of propolis administration on lipid peroxidation (MDA) and some biochemical parameters of mice, *Mellifera*, 10, 20, 2-13.
- [101] Kanbura, M., Eraslan, G. and Silici, S., 2009. Antioxidant effect of propolis against exposure to propetamphos in rats, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72, 909-915.
- [102] Lendhardt, M., 1992. Seasonal changes in some blood chemistry parameters and in relative liver and gonad wieghts of pike (*Esox lucius* L.) from River Danube, *J. Fish Biol*, 40, 5, 709-718.

- [103] Atli, G., Alptekin, Ö., Tükel, S. ve Canli, M., 2006. Response of catalase activity to Ag⁺, Cd²⁺, Cr⁶⁺, Cu²⁺ and Zn²⁺ in five tissues of freshwater fish *Oreochromis niloticus*, *Comparative Biochemistry and Physiology Part C Toxicology & Pharmacology*, 143, 218–224.
- [104] Palaniappan, P.R., ve Vijayasundaram, V., 2008. FTIR study of arsenic induced biochemical changes on the liver tissues of fresh water fingerlings *Labeo Rohita*, *Romanian J. Biophys*, 18, 135–144.
- [105] Gluszcak, L.G., Miron, D.S., Crestani, M., Fonseca, M.B., Pedron, F.A., Duarte, M.F., Vieira, V.L.P., 2006. Effect of glyphosate herbicide on acetylcholinesterase activity and metabolic and hematological parameters in piava (*Leporinus obtusidens*), *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 65, 237–241.
- [106] Soso, A.B., Barcellos, L.J.G., Ranzai-Paiva, M.J., Kreutz, L.C., Quevedo, R.M., Anziliero, D., Lima, M., Silva, L.B., Ritter, F., Bedin, A.C. ve Finco, J.A., 2007. Chronic exposure to sub-lethal concentration of a glyphosate-based herbicide alters hormone profiles and affects reproduction of female Jundia (*Rhamdia quelen*), *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 23, 308–313.
- [107] World Health Organisation (WHO), 1994. United Nations Environment Programme, the International Labour Organisation, Glyphosate, *Environmental Health Criteria*, Geneva, Switzerland, 159.
- [108] de Souza, J.S., Kizys, M.M.L., da Conceição, R.R., Glebockia, G., Romanob, R.M., Ortiga-Carvalhoc, T.M., Giannoccoa, G., da Silvad, I.D.C.G., da Silvaa, M.R.D., Romanob, M.A. ve Chiamolera, M.I., 2017. Perinatal exposure to glyphosate-based herbicide alters the thyrotrophic axis and causes thyroid hormone homeostasis imbalance in male rats, *Toxicology*, 377, 25–37.
- [109] Guilherme, S., Gaivãob, I., Santosa, M.A. ve Pacheco M., 2012. DNA damage in fish (*Anguilla anguilla*) exposed to a glyphosate-based herbicide – Elucidation of organ-specificity and the role of oxidative stress, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 743, 1–9.
- [110] Gerişlioğlu, A., 2010. Glifosatın sıçanlar üzerindeki toksik ve teratojenik etkilerinin incelenmesi, Yüksek Lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- [111] Yusof, S., Ismail, A. ve Alias, M.S., 2014. Effect of glyphosate-based herbicide on early life stages of Java medaka (*Oryzias javanicus*): A potential tropical test fish, *Marine Pollution Bulletin*, 85, 494–498.
- [112] Vandenberg, L.N., Colborn, T., Hayes, T.B., Heindel, J.J., Jacobs Jr., D.R., Lee, D.H., Shioda, T., Soto, A.M., vomSaal, F.S., Welshons, W.V., Zoeller, R.T. ve Myers, J.P., 2012. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low dose effects nonmonotonic dose responses, *Endocrine*, 33, 378–455.

- [113] Tabb, M.M., Blumberg, B., 2006. New modes of action for endocrine-disrupting chemicals, *Molecular Endocrinology*, 20, 475–482.
- [114] Pearce, E.N., Lazarus, J.H., Smyth, P.P., He, X., Dall'amico, D., Parkes, A.B., Burns, R., Smith, D.F., Maina, A., Bestwick, J.P., Jooman, M., Leung, A.M. ve Braverman, L.E., 2010. Perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in First-trimester pregnant women, *Jorunal Clinical Endocrinology*, 95, 3207–3215.
- [115] Sathyapalan, T., Manuchehri, A.M., Thatcher, N.J., Rigby, A.S., Chapman, T., Kilpatrick, E.S. ve Atkin, S.L., 2011. The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study, *The Journal Clinical Endocrinology& Metabolism*, 96, 5, 1442–1449.
- [116] Lawrence, A.J. ve Hemingway, K.L. 2003. Effects of Pollution on Fish, UK. P, 144-153.
- [117] Peter, M.C.S., 2011. The role of thyroid hormones in stress response of fish, *General and Comparative Endocrinology*, 172, 2, 198-210.
- [118] Lynshiang, D.S. ve Gupta, B.B.P., 2000. Role of thyroidal and testicular hormones in regulation of tissue respiration in the male air-breathing fish *Clariasbatrachus* (Linn.), *Indian Journal of Experimental Biology*, 38, 705-712.
- [119] Eales, J.G., 2006. Modes of action and physiological effects of thyroid hormones in fish. In: M. Reinecke, G. Zaccane & B.G. Kapoor (Editor), *Fish Endocrinology*, 768-808.
- [120] Blanton, M.L. ve Specker, J.L., 2007. The hypothalamic–pituitary–thyroid (HPT) axis in fish and its role in fish development and reproduction, *Critical Reviews in Toxicology*, 37 97–115.
- [121] Li, W., Zha, J.M., Spear, P.A., Li, Z.L., Yang, L.H. ve Wang, Z.J., 2009. Changes of thyroid hormone levels and related gene expression in Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*) during 3-amino-1,2,4-triazole exposure and recovery, *Aquatic Toxicology*, 92, 1, 50–57.
- [122] Liu, S., Chang, J., Zhao, Y. ve Zhu, G., 2011. Changes of thyroid hormone levels and related gene expression in zebra fish on early life stage exposure to triadimefon, *Environ Toxicology and Pharmacology*, 32, 3, 472-477.
- [123] Tagawa, M. ve Hirano, T., 1991. Effects of thyroid hormone deficiency in eggs on early development of the Medaka, *Oryzias latipes*, *The Journal of Experimental Zoology*, 257, 3, 360-366.

- [124] Miwa, S. ve Inui, Y., 1987. Effects of various doses of thyroxine and triiodothyronine on the metamorphosis of flounder (*Paralichthys olivaceus*), General and Comparative Endocrinology, 67, 3, 356-363.
- [125] Brown, D.D., 1997. The role of thyroid hormone in zebrafish and axolotl development, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 13011-13016.
- [126] Pearce, E.N. ve Braverman, L.E., 2009. Environmental pollutants and the thyroid, Best Practise & Research Clinical Endocrinology& Metabolism, 23, 801-813.
- [127] Leung, A.M., Pearce, E.N. ve Braverman, L.E., 2010. Perchlorate, iodine and the thyroid, Best Practise & Research Clinical Endocrinology& Metabolism, 24, 133-141.
- [128] Schug, T.T., Janesick, A., Blumberg, B. ve Heindel, J.J., 2011. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility, Journal Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 127, 204-215.
- [129] Romano, M.A., Romano, R.M., Santos, L.D., Wisniewski, P., Campos, D.A., de Souza, P. B., Viau, P., Bernardi, M.M., Nunes, M.T. ve de Oliveira, C.A., 2012. Glyphosate impairs male offspring reproductive development by disrupting gonadotropin expression, Archives of Toxicology, 86, 4, 663-673.
- [130] Myers, J.P., Antoniou, M.N., Blumberg, B., Carroll, L., Colborn, T., Everett, L.G., Hansen, M., Landrigan, P.J., Lanphear, B.P., Mesnage, R., Vandenberg, L.N., VomSaal, F.S., Welshons, W.V. ve Benbrook, C.M., 2016. Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: a consensus statement, Environ Health, 15, 19.
- [131] Benachour, N., Sipahutar, H., Moslemi, S., Gasnier, C., Travert, C. ve Seralini, G.E., 2007. Time and dose dependent effects of roundup on human embryonic and placental cells, Archives of Environ. Contam. Toxicology, 53, 1, 126-133.
- [132] Decherf, S., Seugnet, I., Fini, J.B., Clerget-Froidevaux, M.S. ve Demeneix, B.A., 2010. Disruption of thyroid hormone-dependent hypothalamic set-points by environmental contaminants, Molecular and Cellular Endocrinology, 323, 2, 172-1.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Dilber Çelik

Doğum Tarihi ve Yeri: 10/07/1988 Ş.Koçhisar

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans :Aksaray Üniversitesi 2012

Yüksek Lisans :Aksaray Üniversitesi 2018

İLETİŞİM BİLGİLERİ

Adres : Tepebaşı Mah. Çaldağı Sok. 39-14 Keçiören ANKARA

E-posta adresi : dilber.celik006@gmail.com

Tel : 0554 908 77 69