

Pestisitler ve Oksidatif Stres

Naime Çelik¹

Özet

Modern dünyada hastalık kontrolü, tarımsal verim artışı ve estetik beklentilerin yükselmesi nedeniyle pestisitler önemli bir araç hâline gelmiş olsa da, bu maddelerin yol açtığı insan zehirlenmeleri uzun süredir ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. İnsanlar dermal maruziyet, inhalasyonla maruziyet, oral alım ve transplasental maruziyet gibi çeşitli çevresel ve mesleki yollarla pestisitlere maruz kalırlar.

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunun artmasıyla organizmanın bu reaktif molekülleri etkisiz hâle getirme ya da meydana gelen hücresel hasarı onarma kapasitesi arasındaki dengenin bozulması sonucunda meydana gelir. Pestisitlerin biyolojik sistemler üzerindeki toksik etkileri; oksidatif stres indüksiyonu, kolinesterazın inhibisyonu, endokrin bozukluklar, genotoksisite, nörotoksisite, mitokondriyal disfonksiyon, epigenetik modifikasyonlardır. Pestisitler, aşırı reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak antioksidan savunma mekanizmalarını bozar; bunun sonucunda hücresel hasar, lipid peroksidasyonu, DNA mutasyonları ve sonunda kanser gelişimi ortaya çıkabilir. Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların birlikte sergilediği bozulmuş yanıt, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuyla birleştiğinde oksidatif dengenin bozulmasını daha da şiddetlendirir.

1. GİRİŞ

Pestisit, gıda, tarım ürünleri, odun ve odun ürünleri veya hayvan yemlerinin üretimi, işlenmesi, depolanması, taşınması veya pazarlanması sırasında zarara neden olan insan veya hayvan hastalıkları vektörleri, istenmeyen bitki veya hayvan türleri de dahil olmak üzere herhangi bir zararlıyı önlemek, yok etmek veya kontrol etmek amacıyla kullanılan herhangi bir madde veya madde karışımı olarak tanımlanır. Hayvanlara vücutlarında veya üzerinde bulunan

1 naime.celik@afsu.edu.tr, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Afyonkarahisar, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-2270-8312>

böceklerin, araknidlerin veya diğer zararlıların kontrolü için uygulanabilir (FAO, 1986).

1940'ların ortalarından bu yana, küresel pestisit talebi, öncelikle ticari çiftçilik nedeniyle keskin ve istikrarlı bir şekilde artmıştır (Elbially et al., 2021). Aşırı ve kontrolsüz pestisit kullanımı, gıda kontaminasyonunun yanı sıra çevre, tarım ve su kirliliğine de yol açmıştır (Cech et al., 2023). Meyveler, sebzeler, işlenmiş gıdalar, su, hava ve toprak pestisit kalıntıları içerebilir. Tarımsal pestisitlerin ve bunlara beslenme yoluyla maruz kalmanın akut ve kronik sağlık etkileri, özellikle gelişmekte olan ülkelerde ciddi halk sağlığı sorunlarıdır. İnsan sağlığı açısından kimyasal pestisitler kanserojen, sitotoksik ve mutajenik olabilir (Fang et al., 2020). Pestisitlerin etki mekanizması tek bir türe özgü olmadığından, genellikle zararlılar dışındaki insanlar dahil olmak üzere organizmalara zarar verirler. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler Çevre Programı (UNEP) raporuna göre, çoğu gelişmekte olan ülkelerde dünya çapında üç milyon kişi pestisitlere maruz kalma nedeniyle zehirleniyor ve yaklaşık 200.000 kişi ölmektedir (Boedeker et al., 2020). Pestisitler sıklıkla hassasiyet olmadan uygulanır ve bu da akut zehirlenmeden beyin kanseri, meme kanseri, prostat kanseri, mesane kanseri ve kolon kanseri gibi çeşitli kanser türlerini içeren kronik hastalıklara kadar insan sağlığı üzerinde bir dizi olumsuz etkiye yol açar (Rani et al., 2020; Singh et al., 2010), Alzheimer hastalığı (AD) (Frisoni et al., 2022), Parkinson hastalığı (Perrin et al., 2021), nörotoksisite (Sanborn et al., 2007; Wang et al., 2024), kısırlık (Bhardwaj et al., 2020; Foucault et al., 2021), lösemi (Rafeenia et al., 2023) ve diyabet (Hernandez et al., 2022). Ancak pestisitler, tarımsal verimlilik açısından birçok avantaja sahiptir. Zararlıların, hastalıkların ve yabancı otların neden olduğu kayıpları azaltarak ürün veriminin artmasına yardımcı olurlar (Papp et al., 2013; Tudi et al., 2021).

Pestisit alımı esas olarak cilt ve gözler, solunum veya yutma yoluyla gerçekleşir. Yağda çözünen pestisitler ve bir dereceye kadar suda çözünen pestisitler sağlam deri yoluyla emilir. Yaralar ve sıyrıklar deri yoluyla emilimi kolaylaştırabilir. Pestisit buharları veya küçük aerosol damlacıkları akciğerler yoluyla etkili bir şekilde emilir. Daha büyük solunan partiküller veya damlacıklar hava yollarından temizlendikten sonra yutulabilir. Yutma, kontamine gıdaların tüketilmesi veya kontamine mutfak eşyalarının kullanılmasıyla da gerçekleşebilir. Kirlenmiş eller de pestisit alımına yol açabilir (WHO/UNEP, 1990). Mesleki maruziyetler, ekipmanların karıştırılması ve yüklenmesi ile böcek ilaçlarının püskürtülmesi ve uygulanması sırasında meydana gelir. Deri yoluyla maruziyetten kaynaklanan emilim, maruz kalan çalışanlar için en önemli alım yoludur. Akut toksik etkiler kolayca fark edilirken, düşük dozlara uzun süreli maruziyetten kaynaklanan etkileri ayırt

etmek genellikle zordur. Özellikle, gıdalardaki pestisit kalıntılarının düzenli olarak tüketilmesinin etkilerini tespit etmek ve ölçmek zordur (WHO/UNEP, 1990). Genel “pestisitler” terimi 1000’den fazla çeşitli kimyasal maddeyi kapsar ve 1950’lerden beri ekinler ve hayvanlar üzerinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Pestisitlerin sınıflandırılması zordur çünkü bir madde farklı kimyasal gruplara ait olabilir, farklı hedeflere ve çeşitli etki mekanizmalarına sahip olabilir (European Commission, 2009).

Oksidatif stres; oksidan–antioksidan dengesinin oksidanlar lehine kayması, lipidlerin oksidasyonu ve serbest radikal ya da reaktif oksijen moleküllerinin yükselmesiyle hücresel zarar oluşması durumudur. Eğer organizmanın oksidatif strese karşı geliştirdiği antioksidan savunma sistemleri yetersiz kalırsa, hücrelerde oksidatif zarar oluşur ve bu durum hücresel işlevlerin ciddi şekilde bozulmasına neden olur. Bu süreç, yaşlanmanın yanı sıra kardiyovasküler patolojiler, maligniteler, sepsis, nörodejeneratif hastalıklar, renal yetmezlik, infertilite ile kas ve karaciğer hastalıkları gibi birçok hastalığın etiyolojik faktörleri arasında gösterilmektedir (Ercan&Fidancı., 2012; Ergönül., 2009; Freeman&Crapo., 1982; Gutteridge&Halliwell., 1993).

Pestisitler, antioksidan seviyelerini ve hücrelerin oksidatif hasardan korunma yeteneklerini azaltan reaktif oksijen türlerinin üretimine yol açar. Uzun vadeli sağlık etkileri, reaktif oksijen türleri ve oksidatif stresten kaynaklanır (Kaur et al., 2019).

2. PESTİSİTLER (Oluşumları ve sınıflandırmaları)

Pestisitler, çeşitli uygulama alanlarına ve zararlı etkilerine göre farklı gruplara ayrılmıştır. Bunlar, kimyasal bileşime göre, vücuda giriş yollarına göre, ticari formülasyonlarına göre ve hedef canlı türüne göre yapılan sınıflandırmalardır. Pestisitler, kimyasal yapılarına göre sınıflandırıldıklarında organik ve inorganik olmak üzere iki temel kategoriye ayrılmaktadır. Flor, kükürt, klor, oksijen, fosfor ve karbon gibi elementleri içeren bileşikler organik pestisitler olarak tanımlanırken; kükürt ve bakır gibi elementleri içeren bileşikler inorganik pestisitler grubuna dahil edilmektedir. İnorganik pestisitler, bünyelerinde barındırdıkları fonksiyonel gruplara göre karbamatlar, organoklorinler, organofosfatlar, diamidler, neonicotinoidler ve fenoksiller gibi alt sınıflara ayrılabilir. Pestisitlerin büyük bir kısmı kimyasal yapıları ile etki mekanizmaları bakımından benzer özellikler gösterse de, hedefledikleri spesifik biyolojik bölgeler açısından belirgin farklılıklar ortaya koymaktadır (Doğaç et al., 2015; Bilal et al., 2019). Kullanımı en yaygın sınıflandırma metodu, pestisitlerin etki ettikleri organizmalara göre

kategorize edilmesidir (Afify et al., 2010). Dünyada en çok kullanılan ve araştırma konusu olan pestisit grupları ise sırasıyla; herbisitler, insektisitler ve fungusitlerdir (Chowla et al., 2018; Akdoğan et al., 2012).

Tablo 1. Hedef zararlılara göre pestisitlerin sınıflandırılması (Ifeyinwa et al., 2024).

PESTİSİT TÜRÜ	FONKSİYONU	PESTİSİT ÖRNEKLERİ
Herbisitler	Herbisitler, istenmeyen bitki örtüsünü kontrol etmek için uygulanan kimyasallardır	Triazinler, amidler, üre türevleri, sülfonil üre, urasil, karbamatlar, bipiridiller ve dinitroanilinler
İnsektisitler	Böcekleri öldürmek veya önlemek için kullanılan kimyasallardır.	Organofosfatlar, hidrokarbonlar, piretrinler ve karbamatlar
Rodentisitler	Rodentisitler kemirgenleri öldüren pestisitlerdir.	Klorofasinon ve varfarin
Fungusit ve bakterisitler	Mantar ilaçları ve bakteri öldürücüler, mantar ve bakterilerin neden olduğu zararı engeller veya azaltır	Benzimidazoller, diazinler, morfolinler, diazoller ve triazol
Akarisitler	Hayvanlar ve bitkilerle beslenen akarları öldürür	Bifenazat
Algaitler	Yosunları öldürmek ve büyümesini önlemek için kullanılan kimyasal maddeler	Bakır Sülfat
Silvisitler	Odunsu bitkilere karşı kullanılırlar	Tebuthiuron ve kakodilik asit
Larvasitler	Larvaların büyümesini engeller	Metopren ve temefos
Ovisitler	Yumurtaları öldürmek için kullanılır	Benzoksazin
Nematositler	nematodları öldürmek ve bitki parazitleri gibi davranmak için kullanılırlar	Aldikarb ve karbamat
Pisisitler	Bahklara karşı kullanılırlar	Rotenon, niklosamid ve antimisin A
Kurutucular	Bitkilerin dokularını kurutarak etki eder	Borik asit
Termisitler	Termitleri yok etmek için kullanılırlar	Fiproni ve klorantraniliprol

2. 1. Herbisitler: Zararlılarla mücadeleyle bağlı olarak pestisitlerin bir alt kümesi olan herbisit, besin, su ve ışık için rekabet ederek ürün büyümesini engelleyen, istenmeyen yabancı otları yok etmek veya azaltmak için kullanılan herhangi bir doğal veya kimyasal bileşik olarak tanımlanır (Reddy, 2015).

Günümüzde herbisit kullanımı yalnızca tarımsal uygulamalarla sınırlı olmayıp, aynı zamanda sucul yabancı ot yönetimi, yaban hayatı ekosistemi ve kentsel alanların bakımı gibi tarım dışı uygulamaları da kapsamaktadır (Stallings et al., 2015; Wagner et al., 2017; Rojas et al., 2021). Küresel olarak, bu pestisit, maliyet etkinliği, zaman ve insan emeği tasarrufu ve yüksek yabancı ot kontrol etkinliği gibi çeşitli avantajları nedeniyle diğer pestisitler arasında en yüksek tüketimi göstermektedir (Statista., 2023).

Bazı herbisitler, ökaryotik hücreler için gerekli olan mikrotübül oluşturan tübülün proteinini hedef alarak etki gösterir. Bu maddeler tübüline bağlanarak düzenli hücre bölünmesini engeller. Hücre bölünmesini engelleyen herbisitler, piridinler, benzoik asitler ve dinitroanilinler gibi birçok farklı kimyasal sınıfta bulunabilir. Birçok herbisit, bitkiler için kritik bir mekanizma olan fotosentezi engelleyerek etki gösterir. Triazinler, fenilüreler, nitriller, piridazinler ve fenil karbamatlar gibi azot bazlı maddelerin fotosentezi sınırladığı bilinmektedir. Herbisitler, serbest radikallerin üretimini engelleyerek, fotosentezi engelleyerek, elektron taşıma sistemine zarar vererek ve koruyucu pigmentleri yok ederek çeşitli şekillerde etki gösterir (Corniani et al., 2014; De Roos et al., 2005; Throll et al.). Herbisitler, bitkileri nasıl etkilediklerini belirleyen çeşitli etki mekanizmalarına sahip olabilir.

Herbisitlerin yaygın kullanımı, kalıntılarının adsorpsiyon, akış veya buharlaşma gibi transfer süreçleri yoluyla çevresel kaynaklara girmesine olanak tanır ve bu da belirli kalıntıların doğada kaldığı biyolojik birikime neden olur (Tudi et al., 2021). Bu nedenle, kalıntılara maruz kalma; cilt teması, solunum, yutma gibi çeşitli bulaşma yolları ve kendine zarar verme, kazara maruz kalma, kirli gıda tüketimi veya mesleki temas (örneğin tarım, bahçecilik ve endüstriyel üretim) gibi çeşitli durumlarda meydana gelebilir (Fishel., 2015). Bu maruziyetler, insanları olumsuz etkileyen hedef dışı sonuçlara yol açmaktadır.

Kimyasalların Sınıflandırılması ve Etiketlenmesine İlişkin Küresel Uyumlaştırılmış Sistem (GHS) sınıflandırmasına göre, akut toksisite beş seviyeye ayrılır ve 1. sınıf en ciddi tehlikeyi temsil eder (ChemSafetyPro, n. d.). Herbisitlerin çoğu akut dermal toksisite açısından Kategori 1 olarak sınıflandırılır ve bu da ciddi cilt ve göz tahrişine işaret eder. Herbisit zehirlenmesinin ilk klinik belirtileri, aşırı tükürük salgısı, mide bulantısı, kusma, uyuşukluk veya mukoza yanıkları gibi spesifik olmayan belirtilerdir (NCBI, n. d.-a; NCBI, n. d.-b; NCBI, n. d.-c; NCBI, n. d.-d). Herbisit kaynaklı başlıca öldürücü olmayan etkiler arasında nörodejeneratif bozukluklar, kanser, üreme sistemi bozuklukları, konjenital bozukluklar,

solunum sistemi bozuklukları ve immünolojik bozukluklar yer almaktadır (Hongoeb et al., 2025).

2.2. İnsektisitler: Bulunduğumuz ortamlarda sağlığını tehdit eden faktörlerin en başında böcekler gelmektedir. Böcekler insanlarda tiksinti gibi psikolojik etkilere neden olmalarının yanında veba, sarılık ve tifo gibi hastalıkların yayılmasında önemli rol oynarlar. Bunların dışında böcek ısırması insanlarda deride döküntü, kaşıntı ve ağrı gibi şikâyetlere neden olabilmektedir. Tarım ve hayvancılık ve yaşamın birçok alanında böcekleri öldürmek için kullanılan pestisitlere 'İnsektisit' adı verilir. İnsektisitler, herbisitlerin ardından dünyada en yaygın kullanılan ikinci pestisit türüdür (Chowla et al., 2018; Akdoğan et al., 2012; Deveci et al., 2021).

Çok sayıda pestisit, sinir sistemi sinyallerini engelleyerek etki gösterir. Sinyali kesintiye uğratan kimyasallar genellikle güçlü toksinlerdir. Bu gruptan piretrinler ve organoklorinler en önemli insektisitler arasındadır. Lindan ve endosülfan gibi organoklorinler, gama-aminobütirik asit (GABA) kanallarını bloke edebilir ve sinir sistemindeki klorür iyonu (Cl-) akışını engelleyebilir. GABA, merkezi sinir sisteminde nöronal uyarılabilirliğin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan inhibitör bir nörotransmitterdir. Klorür iyon kanalları olan GABA reseptörlerine bağlanarak nörona klorür iyonlarının akışına neden olur. Negatif yüklü klorür iyonlarının bu akışı, nöronu hiperpolarize ederek aksiyon potansiyeli oluşturma olasılığını azaltır ve nöronal aktiviteyi azaltır (Rojashekar et al., 2016; Nauen., 2006, Elbert et al., 2008).

Ayrıca, kolinesteraz ve kitin sentezi inhibitörleri böcek öldürücü olarak önemli bir rol oynar. Böcek öldürücülerdeki organofosfor, asetilkolinesterazın (AChE) esteratik aktif bölgesini fosforile eder; AChE, sinir uyarılarının iletilmesinde rol oynayan bir nörotransmitter olan asetilkolinin parçalanmasından sorumludur (Sanga&Okonkwo., 2016). Organofosforlu böcek öldürücüler gibi karbamatlar da AChE enzimini inhibe etse de, her ikisi de böcek öldürücü etkilerini kolinesteraz inhibitörleri aracılığıyla gösterir. Kitin gibi polisakkaritler dünyanın her yerinde bulunur. Kitin eklem bacaklılarda ve mantarlarda bulunur, ancak bitkilerde veya memelilerde bulunmaz. Benzoilüreler, N-asetilglukozamin ünitelerinin kitin zincirine bağlantısını bozarak ve böceklerin tüy dökme sürecini engelleyerek böcek kütiküllerindeki kitin sentezini zorlaştırır (Sparks&Nauen; 2015; Jayaraj et al., 2016).

2.3. Fungusitler

Fungusitler, tarım arazilerinde bitkilerdeki patojenik mantarları kontrol etmek için sıklıkla kullanılan bir pestisit türüdür. Fungusitler, mısır, buğday,

zeytin, antep fıstığı ve meyvelerin yanı sıra diğer bitkileri işlemek ve korumak için kullanılır (Chen et al., 2008; Temiz et al., 2019., Avenot et al., 2008).

Fungisitler hücre bölünmesinin inhibisyonu, ergosterol sentezinin inhibisyonu ve mantar hücrelerinin enzimlerinin sülfidril grupları üzerinde etki ederek farklı etki mekanizmalarıyla etki gösterir. Sülfidril (SH), mantar öldürücü etkide önemli rol oynayan birçok enzimde bulunur. Ditiyokarbamat fungisitler, mantar hücrelerinin SH grubuna sahip enzim ve koenzimlerine saldırır. Kaptan ve folpet gibi pestisitler, SH grubuna sahip enzimlerle çalışır. Bu fungisitler hücre zarlarının yapısını ve işlevini değiştirir ve enzim sistemini durdurur (Perez et al., 1991; Carr et al., 2005; Sioud et al., 2009; White et al., 2010; Apanto et al., 2010).

Tübülün, hücre içi iskeletin temel bir proteindir ve benzimidazol, tübülinle reaksiyona girerek hücre içi iskeletin oluşumunu engeller. Genellikle pestisitler, mikrotübül oluşumunu engelleyerek hücre bölünmesini engeller. Bu şekilde çalışan birçok farklı fungisit türü vardır; bunlar arasında tiyabendazol, karbendazim ve benomil bulunur (Oruç., 2010).

Ergosterol inhibitörü fungisitler birçok farklı mantar türünü öldürebilir ve yüksek bitkilerin sterol ve gibberellin üretimini engeller. Sterol sentezi karmaşık bir süreçtir ve fungisitler sentez yolunda etki eder. Piridinler, morfolinler ve piperazinler gibi demetilaz inhibitörleri olarak kullanılan birçok fungusit vardır (Bolognesi&Merlo., 2019). Ayrıca, mantarların birçok bölgesini hedef alan ve hücre redoks dengesini bozan antioksidan enzimleri inhibe eden birçok fungisit de vardır ve bunların birçoğu nükleer faktör-kB sinyal iletimi kaskadını da engelleyerek çok sayıda olumsuz biyokimyasal etki gösterir (Rath et al., 2011).

3. SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller, atomik veya moleküler orbitallerde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren moleküller veya moleküler parçalar olarak tanımlanabilir. Serbest oksijen radikalleri veya daha genel olarak reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS), normal hücresel metabolizmanın ürünleridir. ROS ve RNS, hem zararlı hem de faydalı türler olarak ikili bir rol oynamalarıyla iyi bilinmektedir, çünkü canlı sistemler için hem zararlı hem de faydalı olabilirler (Valko et al., 2006). Serbest radikallerin potansiyel biyolojik hasara neden olan zararlı etkisine oksidatif stres ve nitrozatif stres denir (Kovacic&Jacintho., 2001; Ridnour et al., 2005; Valko et al., 2001). Bu durum, biyolojik sistemlerde bir tarafta ROS/RNS'nin aşırı üretimi, diğer tarafta ise enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların eksikliği olduğunda ortaya çıkar. Başka bir deyişle, oksidatif stres, oksijen

kullanan metabolik reaksiyonlardan kaynaklanır ve canlı organizmalardaki prooksidan/antioksidan reaksiyonların denge durumunda bir bozulmaya işaret eder. Aşırı ROS, hücrel lipitlere, proteinlere veya DNA'ya zarar vererek normal işlevlerini engeller. Bu nedenle, oksidatif stresin birçok insan hastalığının yanı sıra yaşlanma sürecinde de rol oynadığı düşünülmektedir (Dröge., 2002).

Oksijenden türetilen radikaller, canlı sistemlerde üretilen radikal türlerinin en önemli sınıfını temsil eder. Moleküler oksijen (dioksijen) benzersiz bir elektronik konfigürasyona sahiptir ve kendisi de bir radikaldır. Dioksijene bir elektron eklenmesi, süperoksit anyon radikalini ($O_2^{\bullet-}$) oluşturur (Miller et al., 1990). Süperoksit üretimi çoğunlukla hücrenin mitokondrilerinde meydana gelir. Mitokondriyal elektron taşıma zinciri, memeli hücresindeki ATP'nin ana kaynağıdır ve bu nedenle yaşam için gereklidir. Enerji dönüşümü sırasında, az sayıda elektron oksijene erken "sızarak" çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayan serbest oksijen radikal süperoksitini oluşturur (Kovacic et al., 2005; Valko et al., 2004).

Hidroksil radikali ($\bullet OH$), hidroksit iyonunun nötr formudur. Hidroksil radikali yüksek bir reaktiviteye sahiptir ve bu da onu çok kısa bir in vivo yarı ömre sahip, çok tehlikeli bir radikal yapar (Pastor et al., 2000). Hidroksil radikali, geçiş metalleri aracılığıyla Fenton reaksiyonu ve süperoksit radikalinin dahil olduğu Haber-Weiss reaksiyonu yoluyla hidrojen peroksitten üretilebildiği gibi, suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucu da oluşabilir (Cheesman&Slater., 1993; Halliwell&Gutteridge., 1999; Song., 2004). Lipitler, proteinler ve nükleik asitler dahil olmak üzere hemen her biyomolekülü okside edebilir (Fantel., 1996); bu nedenle diğer reaktif türlere kıyasla biyolojik yapılarda daha geniş çaplı hasara yol açar (Betteridge., 2000).

Canlı sistemlerde oluşabilen oksijenden türetilen ek reaktif radikaller peroksil radikalleridir ($ROO^{\bullet}$). En basit peroksil radikali, süperoksidin ($O_2^{\bullet-}$) protonlanmış formu olan ve genellikle hidroperoksil radikali veya perhidroksil radikali olarak adlandırılan $HOO^{\bullet}$ 'dur (De Grey., 2002).

Peroksizomlar, hücrede oksijen tüketiminin başlıca yerleridir ve oksijen kullanan çeşitli metabolik fonksiyonlarda rol oynarlar. Peroksizomdaki oksijen tüketimi, çeşitli molekülleri okside etmek için kullanılan H_2O_2 üretimine yol açar. Organel ayrıca, hidrojen peroksidi parçalayan ve muhtemelen bu toksik bileşiğin birikmesini önleyen katalaz içerir. Bu nedenle peroksisom, bu enzimlerin göreceli konsantrasyonları veya aktiviteleri arasında hassas bir denge sağlayarak net ROS üretiminin olmamasını sağlar. Peroksisomlar hasar gördüğünde ve H_2O_2 tüketen enzimleri baskılandığında, sitozole

H₂O₂ salınır ve bu da oksidatif strese önemli ölçüde katkıda bulunur (Decoursey&Ligeti., 2005).

Nitrik oksit (NO[•]), eşleşmemiş bir elektron içeren küçük bir moleküldür ve bu nedenle bir radikaldir. NO[•], biyolojik dokularda spesifik nitrik oksit sentazlar (NOS'ler) tarafından üretilir. NO[•], nörotransmisyon, kan basıncı düzenlemesi, savunma mekanizmaları, düz kas gevşemesi ve bağışıklık düzenlemesi de dahil olmak üzere çok çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli bir oksidatif biyolojik sinyal molekülü görevi gören aktif bir radikaldir (Benesetol., 1999).

Reaktif azot türlerinin aşırı üretimine nitrozatif stres denir (Klatt&Lamas., 2000). Bu durum, bir sistemdeki reaktif azot türlerinin üretiminin, sistemin bunları nötralize etme ve yok etme kapasitesini aşması durumunda ortaya çıkabilir. Nitrozatif stres, proteinlerin yapısını değiştirebilen ve böylece normal işlevlerini engelleyebilen nitrozilasyon reaksiyonlarına yol açabilir. Bağışıklık sistemi hücreleri, inflamatuvar süreçler sırasında tetiklenen oksidatif patlama sırasında hem süperoksit anyonu hem de nitrik oksit üretir. Bu koşullar altında, nitrik oksit ve süperoksit anyonu, önemli miktarlarda oksidatif olarak daha aktif bir molekül olan peroksinitrit anyonu (ONOO⁻) üretmek için birlikte reaksiyona girebilir. Bu, DNA parçalanmasına ve lipid oksidasyonuna neden olabilen güçlü bir oksitleyici ajandır (Ridnour et al., 2004; Carr et al., 2000).

3.1. Biyomoleküllerde Oksidatif Hasar

Serbest radikaller monosakkaritlerin otooksidasyonunu tetikleyerek hidrojen peroksit, organik peroksitler ve okzoaldehit türünde bileşiklerin oluşumuna yol açar. DNA, RNA ve proteinlere kovalent bağlanabilen okzoaldehitlerin bu özellikleri, hücre bölünmesini baskılayan antimitotik etkilere neden olmakta ve bu durumun kanser ile yaşlanma mekanizmalarında önemli olabileceği ileri sürülmektedir (Thornalley&Vasak., 1985).

Hidroksil radikali gibi yüksek reaktif serbest radikaller, karbonhidratlarla reaksiyona girip karbon atomlarından birindeki hidrojen atomunu uzaklaştırarak karbon merkezli radikallerin oluşmasına neden olur. Ortaya çıkan bu radikaller, hyaluronik asit başta olmak üzere birçok önemli yapısal molekülde zincir yapısının bozulmasına ve kopmalara yol açabilmektedir (Devasagayam et al., 2004).

Hücre organellerinin membran lipidleri serbest radikal kaynaklı oksidatif hasara karşı oldukça hassastır. Radikallerin lipidlerle reaksiyonu sonucunda oluşan lipid peroksidasyonu, hücre için son derece zararlı biyokimyasal değişikliklere yol açabilir. Bu oksidatif süreçte yüksek miktarlarda oluşan

toksik yan ürünler, ikinci haberci özellikleriyle üretildikleri bölgeden uzak dokularda bile etkilerini sürdürebilmektedir (Devasagayam et al., 2003). Çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidasyonu, zincirleme bir mekanizma izleyerek ilerler ve membranda irreversibl hasarla sonuçlanır (Aydilek&Aksakal., 2003). Yağ asidi zincirindeki çift bağ, komşu karbon üzerindeki C-H bağını zayıflatarak bu bölgeden hidrojen atomunun kopmasını kolaylaştırır. Dolayısıyla, hücresel membranlarda bulunan poliansatüre yağ asidi zincirleri oksidatif peroksidasyona karşı daha hassastır (Gutteridge., 1995). Bir yağ asidi hidrojenini kaybettiğinde molekül içi yeniden düzenlenme gerçekleşir ve konjuge dien yapısı oluşur. Bu yapı oksijenle reaksiyona girerek lipit peroksil radikalleri (LOO•) meydana getirir. Ortaya çıkan peroksil radikalleri başka yağ asitlerinden hidrojen uzaklaştırarak zincir şeklinde ilerleyen peroksidasyon reaksiyonlarını tetikler (Girotti., 1998). Lipit peroksidasyonu sırasında hücre membranında bulunan glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, Na⁺/K⁺-ATPaz gibi temel enzimlerin yanı sıra hormon reseptörleri de işlevlerini yitirir; bu durum hücrelerde dejeneratif, mutajenik ve karsinojenik bozulmalara yol açar (Aydilek&Aksakal., 2003).

Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan hidroksil radikali ve diğer reaktif oksijen türleri, hücre içi proteinlerde reversibl veya irreversibl oksidatif modifikasyonlara yol açarak oksidatif hasarın gelişmesine neden olur (Prokai et al., 2007; Rao&Moller., 2011). ROS ve RNS kaynaklı protein oksidasyonu, protein hidroperoksitler gibi stabil fakat oldukça reaktif ürünlerin oluşumuna yol açar. Bu oksidatif ürünler geçiş metallerinin iyonlarıyla etkileştiğinde ek radikal türleri meydana gelebilir. Okside proteinlerin çoğu biyolojik olarak inaktiftir ve hızlı şekilde degradasyona uğrar; ancak zaman içinde kısmi bir birikim gerçekleşebilir ve bu durum hem çeşitli patolojilerin gelişimiyle hem de yaşlanmaya bağlı hücresel hasarlarla ilişkilendirilir (Devasagayam et al., 2004; Sarma et al., 2010).

Normalde kararlı bir molekül olan DNA da, diğer biyomoleküller gibi spontan kimyasal oksidatif hasara maruz kalabilir. Oksidatif hasar sonucu DNA'da tek ve çift dal kırıkları, abazik alanlar, baz modifikasyonları, şeker hasarı meydana gelebilir (Burçak&Andican., 2004). Oluşan baz radikalleri proteinlerdeki aromatik amino asitlerle reaksiyona girerek 'DNA-protein' çapraz bağlarının oluşmasına neden olur (Cooke et al., 2003). Ayrıca hidroksil radikalleri, DNA'daki şeker kalıntılarından hidrojen atomu kopararak şeker yapılarında değişikliklere ve zincir kırılmalarına yol açabilir. Bu durum replikasyon ve transkripsiyon süreçlerini bozarak DNA tamirini engeller ve hasarı artırır (Hu et al., 1995). DNA'ya bağlı hasar, karsinogenezisin temel patolojik sürecini oluşturur ve oksidatif stresin, kanserin başlama, ilerleme

ve malign dönüşüm evrelerinde belirleyici etkisi olduğu düşünülmektedir (Hardie et al., 2000).

Ayrıca, DNA, hidroksil radikali ve diğer reaktif oksijen türleri tarafından değişikliğe uğratılabilir ve bu da metillenmiş ve oksitlenmiş DNA lezyonlarının oluşumuna yol açabilir. ROS ayrıca, metil radikallerinin oluşumuna katkıda bulunabilen ve potansiyel kimyasal DNA hipermetilasyonuna yol açabilen metioninin oksidasyonunda da rol oynar (Hu et al., 2012). Aşırı ROS üretimi, hem nükleer hem de mitokondriyal DNA ve RNA dahil olmak üzere nükleik asitlerde oksidatif hasara ve bol miktarda kararlı 8-hidroksi-deoksiguanozin (8-OHdG) oluşumuna neden olur (Valavanidis et al., 2009).

4. PESTİSİTLERİN OKSİDATİF STRESE ETKİLERİ

DeneySEL kanıtlara göre, çeşitli pestisit türlerinin hepsinin ortak bir etkisi var: farklı hücre tipleri ve hayvan modellerinde oksidatif stresi tetiklemek. Pestisit kaynaklı oksidatif stres, kanser, inflamasyon ve kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkili olan reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS) tarafından tetiklenir. ROS ve RNS, mitokondri kaynaklı apoptozis de dahil olmak üzere en az beş bağımsız sinyal yolunu aktive edebilir. Sınırlı in vitro çalışmalar ayrıca, ekzojen antioksidanların pestisitlerin zararlı etkilerini azaltabileceğini veya önleyebileceğini göstermektedir (Sule et al., 2022). Mevcut bilimsel çalışmalar, hedef dokudan bağımsız olarak, pestisitlerin neden olduğu toksisitenin oksidatif stresle ilişkili olduğunu göstermektedir. Oksidatif stresin bazı ortak özellikleri arasında protein oksidasyonunda (karbonilasyon), lipid peroksidasyonunda, nükleik asit oksidasyonunda (8-OHdG) ve glutatyon gibi antioksidan seviyelerinde ve antioksidan enzim aktivitelerinde değişiklikler yer almaktadır (Ravula&Yenugu., 2021).

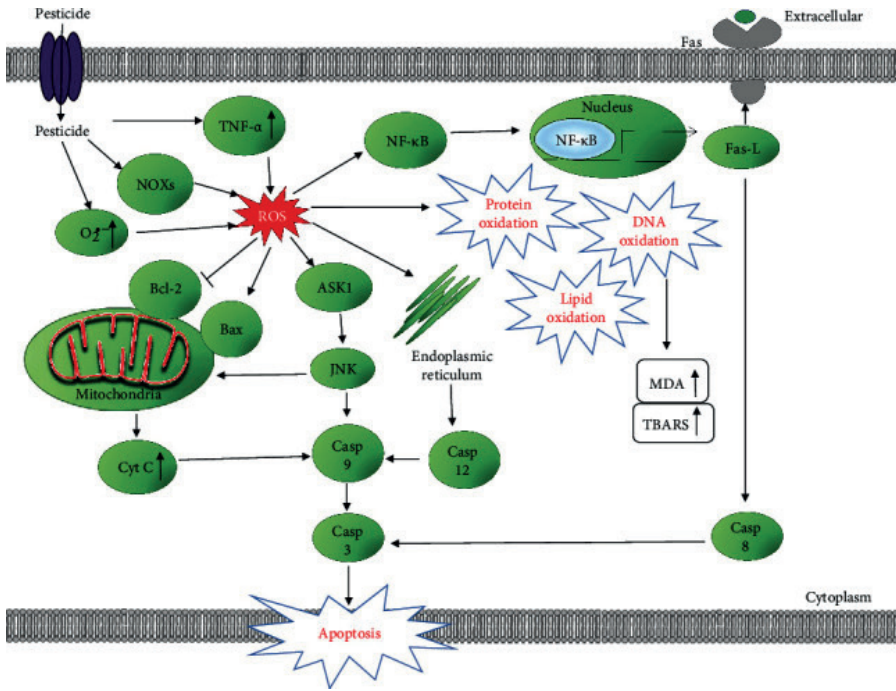
Uzun süreli pestisit maruziyetinin neden olduğu artan ROS ve RNS'nin hücreSEL makromoleküllere (nükleik asitler, proteinler ve lipidler) verdiği zararın hücre ölümüne ve genel doku hasarına yol açtığı varsayılmıştır.

Bazı pestisitler, süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri ($OH^{\bullet}$) gibi reaktif oksijen türlerini (ROS) doğrudan üretebilir (Sajad et al., 2024). Çalışmalar, pestisitlere tek başlarına veya kombinasyon halinde maruz kalmanın, katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimleri inhibe edebileceğini göstermiştir (Ojha et al., 2011). Organizmaların yağ asidi bileşimi, artan lipid peroksidasyonu yoluyla pestisit maruziyetinden etkilenebilir (Gonçalves et al., 2021). Oksidatif hücreSEL hasar, hücre

fonksiyon kaybında önemli bir faktör olan lipid peroksidasyonu (LPO), DNA hasarı, enzim inaktivasyonu ve hormon oksidasyonu ile gösterilir.

Pestisitler, NADPH oksidaz (NOX) ve süperoksit ($O_2^{\bullet-}$) seviyelerini artırarak hücrede ROS sinyal iletiminde artışa neden olur. Artan ROS, lipid, protein ve DNA oksidasyonunu tetikleyerek çeşitli toksisitelere yol açabilir. Bu stres faktörleri, TNFR1/TNF- α , MAPK'lar, NF- κ B ve mitokondriyal apoptoz yollarının aktivasyonuna yol açar. Devam eden stres ise hücre apoptozuna ve inflamasyona neden olur.

Figür 1. Pestisit kaynaklı reaktif oksijen türleri (ROS) ve oksidatif streste rol oynayan sinyal yollarının şematik gösterimi (Sule et al., 2022).



Başlıca enzimatik antioksidan savunma mekanizmaları, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutasyon peroksidazın (GPX) farklı formlarından oluşur. SOD'ların, oksijen radikallerine, özellikle de mitokondriyal solunum ve çeşitli metabolik reaksiyonlar tarafından üretilen başlıca ROS olan süperoksit anyonuna ($O_2^{\bullet-}$) karşı ilk savunma hattını oluşturduğu düşünülmektedir. SOD'lar, potansiyel olarak tehlikeli süperoksit anyonlarını H_2O_2 'e dönüştürerek biyolojik sistemlerden uzaklaştırırken, peroksisomlarda bulunan CAT, iki H_2O_2 molekülünün O_2 ve iki H_2O molekülüne dönüşümünü katalize eder (Halliwell&Gutteridge., 1990). Hücre içi antioksidanların en bol bulunanı olan glutasyon (GSH),

hücrelerin oksidatif strese karşı korunmasında rol oynar (Shi et al., 2015). Ancak pestisitlere maruz kalmanın, hücresel antioksidan sisteminin normal fizyolojik seviyelere düşürebileceği seviyenin ötesinde, önemli ölçüde artan ROS ve oksidatif stres indüksiyonuyla ilişkili olduğu görülmektedir (Sule et al., 2022).

RNS ve ROS hücre içerisinde bulunduklarında genellikle birlikte çalışırlar. Pestisit toksisitesi gibi koşullar altında, NO, iNOS ekspresyonu yoluyla üretilir ve iNOS daha sonra süperoksit radikaliyle reaksiyona girerek yüksek reaktif peroksinitrit (ONOO^-) oluşturur. ONOO^- daha sonra biyomoleküllerle etkileşime girerek hücresel hasara neden olur. Bu reaksiyonlardan biri, ONOO^- 'in guanin ile olan reaksiyonudur ve bu reaksiyon, sırasıyla 8-NO₂Gua ve 8-oksodeoksiguanozin (8-OHdG) gibi nitratif ve oksidatif DNA lezyonlarına yol açar (Hiraku., 2010). Önceki bulgular, 8-NO₂Gua oluşumunun kanserli dokularda kanserli olmayan dokulara göre daha fazla meydana geldiğini göstermiştir (Pinloar et al., 2005). Bu, pestisit maruziyetini kanserle ilişkilendiren başka çalışmaları desteklemektedir (Amizadeh et al., 2017; Alavanja et al., 2013).

Pestisitlerin, doğal hormonların düzenli işleyişini bozan endokrin bozucu kimyasallar (EDC'ler) olarak işlev gördüğü bilinmektedir (Moreira et al., 2021). Endokrin bozukluklarının kökeni, düşük dozlarda pestisitlerin hormon taklit edici etkilerine kadar uzanmaktadır; bu etkiler, vücudun doğuştan gelen hormonlarının üretim ve parçalanmasında değişikliklere yol açar (Gerunova et al., 2019). Bu maddeler öncelikle hormonal sinyal yollarını ve nöroendokrin sistemi etkilerken, aynı zamanda çeşitli metabolik durumlara katkıda bulunan oksidatif stres de oluşturur (Derouiche., 2025). Pestisitler, pankreasta toksik etkilere neden olmasının yanı sıra hormon salınımını değiştirerek metabolik bozuklukları tetikler (Kadeche et al., 2016).

Organoklorlu, organofosfatlı ve karbamatlı pestisitlerin bilinçsiz kullanımı insan sağlığına zarar vermektedir. Bu pestisitlerin eritrositlerin ve lenfositlerin biyokimyasal ve fizyolojik işlevlerini bozduğu bilinmektedir. Doku dejenerasyonu; lipit peroksitleri ve memeli dokularındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) lipit peroksidasyonunu içeren serbest radikallerle ilişkili bir süreçtir (Debnath&Mandal., 2000). Bu nedenle, lipit peroksidasyonunun pestisit kaynaklı toksisitede rol oynayan moleküler mekanizmalardan biri olduğu öne sürülmektedir (Banerjee et al., 1999). Hücre fonksiyon kaybına en büyük katkıda bulunan lipit peroksidasyonu (LPO), DNA hasarı, enzim inaktivasyonu ve hormon oksidasyonu, oksidatif hücre hasarının göstergeleridir (Ruas et al., 2008). Özellikle LPO'nun pestisit kaynaklı toksisitenin mekanizmalarından biri olduğu öne sürülmüştür.

Pestisitlerin kapsamlı analizleri, çevre üzerindeki etkilerini ortaya koymuş, olası sağlık sorunlarının belirlenmesine yardımcı olmuş, yasa ve politikalar hakkında bilgi sağlamış ve pestisit kullanımına sürdürülebilir alternatifler oluşturulmasına katkı sağlamıştır. Pestisitler yutulabilir, solunabilir veya cilt yoluyla emilebilir. Çeşitli maruz kalma yollarının kümülatif etkilerini değerlendirmek ve genel maruziyete orantılı katkılarını belirlemek zor olabilir ve bu da tam etkinin anlaşılmasında belirsizliğe yol açar. Pestisitlerin çevre ve insan sağlığı üzerinde olumsuz etkileri vardır. Paydaşları bu etkiler konusunda eğitmek, daha bilinçli kararlar almalarına, riskleri azaltmalarına, güvenlik protokollerini geliştirmelerine, çevre yönetimi uygulamalarına, toplum sağlığını korumalarına ve birbirleriyle iş birliği ve iletişim kurmalarına yardımcı olabilir. Bilim camiası, pestisitlerin etkilerine ilişkin anlayışını geliştirebilir, sorumlu kullanımı teşvik edebilir ve insan sağlığını ve çevreyi koruyan etkili, bilime dayalı politika ve uygulamaların tasarlanmasına yardımcı olabilir. Ayrıca, uluslararası pestisit izleme politikaları, insan sağlığını korumak ve kirlilikten arınmış bir çevreyi korumak için bilimsel bilgilerin geliştirilmesine düzenli olarak uyum sağlamalıdır. Devlet kurumları, üreticiler ve STK'lar gibi farklı kesimler bir araya gelerek daha az yan etkiye sahip pestisitlerin geliştirilmesine yönelik protokoller ve politikalar oluşturmalıdır. Pestisitlerin geleceğinin, teknolojik gelişmeler, düzenleyici değişiklikler, tüketici tercihleri ve sürdürülebilir tarımın önemine ilişkin artan farkındalık tarafından yönlendirilmesi beklenmektedir. Sonuç olarak, haşere yönetimi ihtiyacı ile pestisitlerle ilişkili potansiyel tehlikeler arasında denge kurmak esastır (Ifeyinwa et al., 2024).

5. Kaynaklar

1. FAO. (1986). *International code of conduct on the distribution and use of pesticides* (p. 28). Food and Agriculture Organization of the United Nations.
2. WHO/UNEP. (1990). *Public health impact of pesticides used in agriculture*. World Health Organization.
3. European Commission. (2009). *Directive 2009/128/EC of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 establishing a framework for Community action to achieve the sustainable use of pesticides*. *Official Journal of the European Union*, L 309, 71–86.
4. Elbially, Z. I., Assar, D. H., Abdelnaby, A., Abu Asa, S., Abdelhiee, E. Y., Ibrahim, S. S., Abdel-Daim, M. M., Almeer, R., & Atiba, A. (2021). RETRACTED: Healing potential of *Spirulina platensis* for skin wounds by modulating bFGF, VEGF, TGF- β 1 and α -SMA genes expression targeting angiogenesis and scar tissue formation in the rat model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 137, 111349. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111349>
5. Cech, R., Zaller, J. G., Lyssimachou, A., Clausing, P., Hertoge, K., & Linhart, C. (2023). Pesticide drift mitigation measures appear to reduce contamination of non-agricultural areas, but hazards to humans and the environment remain. *Science of the Total Environment*, 854, 158814. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.158814>
6. Fang, L., Liao, X., Jia, B., Shi, L., Kang, L., Zhou, L., & Kong, W. (2020). Recent progress in immunosensors for pesticides. *Biosensors and Bioelectronics*, 164, 112255. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112255>
7. Boedeker, W., Watts, M., Clausing, P., & Marquez, E. (2020). RETRACTED ARTICLE: The global distribution of acute unintentional pesticide poisoning: estimations based on a systematic review. *BMC public health*, 20(1), 1875. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09939-0>
8. Kaur, R., Mavi, G. K., Raghav, S., & Khan, I. (2019). Pesticides classification and its impact on environment. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci*, 8(3), 1889-1897. <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2019.803.224>
9. Rani, L., Thapa, K., Kanojia, N., Sharma, N., Singh, S., Grewal, A. S., ... & Kaushal, J. (2021). An extensive review on the consequences of chemical pesticides on human health and environment. *Journal of cleaner production*, 283, 124657. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.124657>
10. Singh, N. S., Sharma, R., Parween, T., & Patanjali, P. K. (2017). Pesticide contamination and human health risk factor. In *Modern age environmental problems and their remediation* (pp. 49-68). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-64501-8_3
11. Frisoni, G. B., Altomare, D., Thal, D. R., Ribaldi, F., van der Kant, R., Osenkopppele, R., ... & Dubois, B. (2022). The probabilistic model of Al-

- zheimer disease: the amyloid hypothesis revised. *Nature Reviews Neuroscience*, 23(1), 53-66. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00533-w>
12. Perrin, L., Spinosi, J., Chaperon, L., Kab, S., Moisan, F., & Ebaz, A. (2021). Pesticides expenditures by farming type and incidence of Parkinson disease in farmers: A French nationwide study. *Environmental research*, 197, 111161. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111161>
 13. Sanborn, M., Kerr, K. J., Sanin, L. H., Cole, D. C., Bassil, K. L., & Vakil, C. (2007). Non-cancer health effects of pesticides: systematic review and implications for family doctors. *Canadian family physician*, 53(10), 1712-1720.
 14. Wang, C., Yao, X., Li, X., Wang, Q., Jiang, N., Hu, X., ... & Wang, J. (2024). Fosthiazate, a soil-applied nematicide, induces oxidative stress, neurotoxicity and transcriptome aberrations in earthworm (*Eisenia fetida*). *Journal of Hazardous Materials*, 463, 132865. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132865>
 15. Bhardwaj, J. K., Mittal, M., Saraf, P., & Kumari, P. (2020). Pesticides induced oxidative stress and female infertility: a review. *Toxin Reviews*. <https://doi.org/10.1080/15569543.2018.1474926>
 16. Foucault, A., Vallet, N., Ravalet, N., Picou, F., Bene, M. C., Gyan, E., & Herault, O. (2021). Occupational pesticide exposure increases risk of acute myeloid leukemia: a meta-analysis of case-control studies including 3,955 cases and 9,948 controls. *Scientific reports*, 11(1), 2007. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81604-x>
 17. Rafeecinia, A., Asadikaram, G., Moazed, V., & Darabi, M. K. (2023). Organochlorine pesticides may induce leukemia by methylation of CDKN2B and MGMT promoters and histone modifications. *Gene*, 851, 146976. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146976>
 18. Hernandez-Mariano, J. A., Baltazar-Reyes, M. C., Salazar-Martinez, E., & Cupul-Uicab, L. A. (2022). Exposure to the pesticide DDT and risk of diabetes and hypertension: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 239, 113865. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113865>
 19. Popp, J., Pető, K., & Nagy, J. (2013). Pesticide productivity and food security. A review. *Agronomy for sustainable development*, 33(1), 243-255. <https://doi.org/10.1007/s13593-012-0105-x>
 20. Tudi, M., Daniel Ruan, H., Wang, L., Lyu, J., Sadler, R., Connell, D., ... & Phung, D. T. (2021). Agriculture development, pesticide application and its impact on the environment. *International journal of environmental research and public health*, 18(3), 1112. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031112>

21. Ercan, N., & Fidancı, U. R. (2012). Piyodermalı köpeklerde idrarda 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeyleri. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 59(3), 163-168. https://doi.org/10.1501/Vetfak_00000002520
22. Ergönül, S. (2009). Anaplasmosisli sığırlarda ısı şok protein (HSP), malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO) ve interlökin (IL-6, IL-10) düzeylerinin araştırılması. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(4). DOI:10.9775/kvfd.2009.068-A
23. Freeman, B. A., & Crapo, J. D. (1982). Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 47(5), 412-426.
24. Gutteridge, J. M., & Halliwell, B. (1993). Invited review free radicals in disease processes: a compilation of cause and consequence. *Free radical research communications*, 19(3), 141-158. <https://doi.org/10.3109/10715769309111598>
25. Afify, A. M. R., Mohamed, M. A., El-Gammal, H. A., & Attallah, E. R. (2010). Multiresidue method of analysis for determination of 150 pesticides in grapes using quick and easy method (QuEChERS) and LC-MS/MS determination. *J. Food Agric. Environ*, 8(2), 602-606.
26. Ifeyinwa, D. I. E., Justy, O. C., Okoroigwe, F. C., & Ezeanyanwu, V. Determination of Proximate Content and Phytochemical Analysis of Some Selected Grains, Fruits and Vegetables Commercially Sold in Eke Awka Market, Awka, Anambra State, Nigeria. <https://doi.org/10.59298/RIJPP/2024/3235362>
27. Doğaç, E., Kandemir, İ., & Taşkın, V. (2015). Geographical distribution and frequencies of organophosphate-resistant Ace alleles and morphometric variations in olive fruit fly populations. *Pest management science*, 71(11), 1529-1539. <https://doi.org/10.1002/ps.3958>
28. Bilal, M., Iqbal, H. M., & Barceló, D. (2019). Persistence of pesticides-based contaminants in the environment and their effective degradation using laccase-assisted biocatalytic systems. *Science of The Total Environment*, 695, 133896. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.133896>
29. Chawla, P., Kaushik, R., Swaraj, V. S., & Kumar, N. (2018). Organophosphorus pesticides residues in food and their colorimetric detection. *Environmental nanotechnology, monitoring & management*, 10, 292-307. <https://doi.org/10.1016/j.enmm.2018.07.013>
30. Akdoğan, A., Divrikli, Ü., & Elçi, L. (2012). Pestisitlerin önemi ve ekosisteme etkileri. *Akademik Gıda*, 10(1), 125-132.
31. Deveci, H. A., Nur, G., Deveci, A., Kaya, I., Kaya, M. M., Küürt, A., ... & Karapehlivan, M. (2021). *An overview of the biochemical and histopathological effects of insecticides*. IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.100401

32. Reddy, P. P. (2015). Impacts on weeds. In *Climate resilient agriculture for ensuring food security* (pp. 193–205). Springer India. https://link.springer.com/10.1007/978-81-322-2199-9_10
33. Stallings, K. D., Seth-Carley, D., & Richardson, R. J. (2015). Management of aquatic vegetation in the southeastern United States. *Journal of Integrated Pest Management*, 6(1), 3. <https://doi.org/10.1093/jipm/pmv002>
34. Wagner, V., Antunes, P. M., Irvine, M., & Nelson, C. R. (2017). Herbicide usage for invasive non-native plant management in wildland areas of North America. *Journal of Applied Ecology*, 54(1), 198–204. <https://doi.org/10.1111/1365-2664.12711>
35. Rojas, J. A., Dhar, A., & Naeth, M. A. (2021). Urban naturalization for green spaces using soil tillage, herbicide application, compost amendment and native vegetation. *Land*, 10(8), 854. <https://doi.org/10.3390/land10080854>
36. Statista. (2023). *Global pesticide agricultural use 2021, by type*. <https://www.statista.com/statistics/1263206/global-pesticide-use-by-type/>
37. Tudi, M., Daniel Ruan, H., Wang, L., Lyu, J., Sadler, R., Connell, D., ... & Phung, D. T. (2021). Agriculture development, pesticide application and its impact on the environment. *International journal of environmental research and public health*, 18(3), 1112. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031112>
38. Fishel FM. Pesticides: Routes of Exposure [Internet]. 2015. Available from: <https://journals.flvc.org/edis/article/download/127676/128025/212288>.
39. ChemSafetyPro. (n.d.). *GHS classification criteria for acute toxicity*. Retrieved from <https://www.chemsafetypro.com/Topics/GHS/>
40. NCBI. (n.d.). *Glyphosate*. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glyphosate>
41. NCBI. (n.d.). *Atrazine*. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Atrazine>
42. NCBI. (n.d.). *2,4-Dichlorophenoxyacetic acid*. Retrieved from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2_4-Dichlorophenoxyacetic-acid
43. NCBI. (n.d.). *Paraquat*. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Paraquat>
44. Hongoeb, J., Tantimongcolwat, T., Ayimbila, E., Ruankham, W., & Phopin, K. (2025). Herbicide-related health risks: key mechanisms and a guide to mitigation strategies. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 20(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s12995-025-00448-7>
45. Corniani, N., Velini, E. D., Silva, F. M., Nanayakkara, N. D., Witschel, M., & Dayan, F. E. (2014). Novel bioassay for the discovery of inhibitors of the 2-C-Methyl-D-erythritol 4-phosphate (MEP) and terpenoid pat-

- hways leading to carotenoid biosynthesis. *PLoS one*, 9(7), e103704. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103704>
46. De Roos, A. J., Svec, M. A., Blair, A., Rusiecki, J. A., Dosemeci, M., Alavanja, M. C., ... & Sandler, D. P. (2005). Glyphosate results revisited: De Roos et al. respond. *Environmental Health Perspectives*, 113(6), A366. DOI:10.1289/ehp.113-a366
 47. Thrall, P. H., Oakeshott, J. G., Fitt, G., Southerton, S., Burdon, J. J., Sheppard, A., ... & Ford Denison, R. (2011). Evolution in agriculture: the application of evolutionary approaches to the management of biotic interactions in agro-ecosystems. *Evolutionary applications*, 4(2), 200-215. <https://doi.org/10.1111/j.1752-4571.2010.00179.x>
 48. Rajashekar, Y., Tonsing, N., Shantibala, T., & Manjunath, J. R. (2016). 2, 3-Dimethylmaleic anhydride (3, 4-Dimethyl-2, 5-furandione): A plant derived insecticidal molecule from *Colocasia esculenta* var. *esculenta* (L.) Schott. *Scientific reports*, 6(1), 20546. DOI: 10.1038/srep20546
 49. Nauen, R. (2006). Insecticide mode of action: return of the ryanodine receptor. *Pest Management Science*, 2006, Vol. 62, No. 8, 690-692 doi:10.1002/ps.1254, 1526-4998 1526-498X
 50. Elbert, A., Nauen, R., & Salmon, E. (2008). Resistance management guidelines for the new ketoenol insecticide Movento®. *Bayer CropScience Journal*, 61(2), 403-416.
 51. Songa, E. A., & Okonkwo, J. O. (2016). Recent approaches to improving selectivity and sensitivity of enzyme-based biosensors for organophosphorus pesticides: A review. *Talanta*, 155, 289-304. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.04.046>
 52. Sparks, T. C., & Nauen, R. (2015). IRAC: Mode of action classification and insecticide resistance management. *Pesticide biochemistry and physiology*, 121, 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2014.11.014>
 53. Jayaraj, R., Megha, P., & Sreedev, P. (2016). Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment. *Interdisciplinary toxicology*, 9(3-4), 90. doi: 10.1515/intox-2016-0012
 54. Chen, P. J., Moore, T., & Nesnow, S. (2008). Cytotoxic effects of propiconazole and its metabolites in mouse and human hepatoma cells and primary mouse hepatocytes. *Toxicology in vitro*, 22(6), 1476-1483. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2008.05.001>
 55. Temiz, O. (2019). *Oreochromis niloticus*' un karaciğerinde fungisit propiconazole'un oksidatif stres parametreleri ve antioksidan sistem enzimleri üzerine etkileri. *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*, 4(1), 43-47. <https://doi.org/10.35229/jaes.532079>
 56. Avenot, H., Morgan, D. P., & Michailides, T. J. (2008). Resistance to pyraclostrobin, boscalid and multiple resistance to Pristine®(pyraclostrobin+

- boscalid) fungicide in *Alternaria alternata* causing alternaria late blight of pistachios in California. *Plant Pathology*, 57(1), 135-140. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3059.2007.01701.x>
57. Pérez, M. E., Soto, E., & Vega, R. (1991). Streptomycin blocks the post-synaptic effects of excitatory amino acids on the vestibular system primary afferents. *Brain research*, 563(1-2), 221-226. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91537-B](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91537-B)Get rights and content
 58. Carr, J. F., Gregory, S. T., & Dahlberg, A. E. (2005). Severity of the streptomycin resistance and streptomycin dependence phenotypes of ribosomal protein S12 of *Thermus thermophilus* depends on the identity of highly conserved amino acid residues. *Journal of bacteriology*, 187(10), 3548-3550. <https://doi.org/10.1128/jb.187.10.3548-3550.2005>
 59. Sioud, M., Boudabous, A., & Cekaite, L. (2009). Transcriptional responses of *Bacillus subtilis* and *thuringiensis* to antibiotics and anti-tumour drugs. *International journal of molecular medicine*, 23(1), 33-39. https://doi.org/10.3892/ijmm_00000098
 60. White, P. M., Potter, T. L., & Culbreath, A. K. (2010). Fungicide dissipation and impact on metolachlor aerobic soil degradation and soil microbial dynamics. *Science of the Total Environment*, 408(6), 1393-1402. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.11.012>
 61. Aponte, C., Marañón, T., & García, L. V. (2010). Microbial C, N and P in soils of Mediterranean oak forests: influence of season, canopy cover and soil depth. *Biogeochemistry*, 101(1), 77-92. <https://doi.org/10.1007/s10533-010-9418-5>
 62. Oruc, H. H. (2010). Fungicides and their effects on animals. *Fungicides, Carisse, O.(Ed.) In-Tech Publishers*, 349-362.
 63. Bolognesi, C., & Merlo, F. D. (2019). Pesticides: human health effects.
 64. Rath, N. C., Rasaputra, K. S., Liyanage, R., Huff, G. R., & Huff, W. E. (2011). Dithiocarbamate toxicity-an appraisal. *Pesticides in the modern world-effects of pesticides exposure, 2011*, 323-340.
 65. Valko, M., Rhodes, C. J. B., Moncol, J., Izakovic, M. M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160(1), 1-40. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>
 66. Kovacic, P., & Jacintho, J. D. (2001). Mechanisms of carcinogenesis focus on oxidative stress and electron transfer. *Current medicinal chemistry*, 8(7), 773-796. <https://doi.org/10.2174/0929867013373084>
 67. Ridnour, L. A., Isenberg, J. S., Espey, M. G., Thomas, D. D., Roberts, D. D., & Wink, D. A. (2005). Nitric oxide regulates angiogenesis through a functional switch involving thrombospondin-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(12), 6605-6610. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506100102>

- nal Academy of Sciences*, 102(37), 13147-13152. <https://doi.org/10.1073/pnas.0502979102>
68. Valko, M., Morris, H., Mazúr, M., Raptá, P., & Bilton, R. F. (2001). Oxygen free radical generating mechanisms in the colon: do the semiquinones of vitamin K play a role in the aetiology of colon cancer?. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1527(3), 161-166. [https://doi.org/10.1016/S0304-4165\(01\)00163-5](https://doi.org/10.1016/S0304-4165(01)00163-5)
69. Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>
70. Miller, D. M., Buettner, G. R., & Aust, S. D. (1990). Transition metals as catalysts of "autoxidation" reactions. *Free Radical Biology and Medicine*, 8(1), 95-108. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(90\)90148-C](https://doi.org/10.1016/0891-5849(90)90148-C)
71. Kovacic, P., Pozos, R. S., Somanathan, R., Shangari, N., & O'Brien, P. J. (2005). Mechanism of mitochondrial uncouplers, inhibitors, and toxins: focus on electron transfer, free radicals, and structure-activity relationships. *Current medicinal chemistry*, 12(22), 2601-2623. <https://doi.org/10.2174/092986705774370646>
72. Valko, M., Izakovic, M., Mazur, M., Rhodes, C. J., & Telser, J. (2004). Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and cellular biochemistry*, 266(1), 37-56. <https://doi.org/10.1023/B:MCBI.0000049134.69131.89>
73. Pastor, N., Weinstein, H., Jamison, E., & Brenowitz, M. (2000). A detailed interpretation of OH radical footprints in a TBP-DNA complex reveals the role of dynamics in the mechanism of sequence-specific binding. *Journal of molecular biology*, 304(1), 55-68. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.4173>
74. De Grey, A. D. (2002). HO₂•: the forgotten radical. *DNA and cell biology*, 21(4), 251-257. <https://doi.org/10.1089/104454902753759672>
75. Decoursey, T. E., & Ligeti, E. (2005). Regulation and termination of NADPH oxidase activity. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 62(19), 2173-2193. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5177-1>
76. Beneš, L., Ďuračková, Z., & Ferenčík, M. (1999). Chemistry, physiology and pathology of free radicals. *Life sciences*, 65(18-19), 1865-1874. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00439-7](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00439-7)Get rights and content
77. Klatt, P., & Lamas, S. (2000). Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress. *European journal of biochemistry*, 267(16), 4928-4944. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01601.x>
78. Ridnour, L. A., Thomas, D. D., Mancardi, D., Espey, M. G., Miranda, K. M., Paolocci, N., ... & Wink, D. A. (2004). The chemistry of nitrosative

- stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. Putting perspective on stressful biological situations. *Biological chemistry*, 385(1).
79. Carr, A. C., McCall, M. R., & Frei, B. (2000). Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(7), 1716-1723. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.7.1716>
 80. Thornalley, P. J., & Vařák, M. (1985). Possible role for metallothionein in protection against radiation-induced oxidative stress. Kinetics and mechanism of its reaction with superoxide and hydroxyl radicals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, 827(1), 36-44. [https://doi.org/10.1016/0167-4838\(85\)90098-6](https://doi.org/10.1016/0167-4838(85)90098-6)Get rights and content
 81. Devasagayam, T. P. A., Tilak, J. C., Bloor, K. K., Sane, K. S., Ghaskadbi, S. S., & Lele, R. D. (2004). Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *Japi*, 52(794804), 4.
 82. Devasagayam, T. P. A., Bloor, K. K., & Ramasarma, T. (2003). Methods for estimating lipid peroxidation: an analysis of merits and demerits. *Indian journal of biochemistry and biophysics*, 40(5), 300-308.
 83. Aydılek, N., & Aksakal, M. (2003). Testosteronun tavşanlarda karaciğer antioksidan sistemi üzerine etkisi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 14(2), 22-25.
 84. Gutteridge, J. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry*, 41(12), 1819-1828. <https://doi.org/10.1093/clinchem/41.12.1819>
 85. Girotti, A. W. (1998). Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *Journal of lipid research*, 39(8), 1529-1542.
 86. Sarma, A. D., Mallick, A. R., & Ghosh, A. K. (2010). Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 1(3), 185-192.
 87. Prokai, L., Yan, L. J., Vera-Serrano, J. L., Stevens Jr, S. M., & Forster, M. J. (2007). Mass spectrometry-based survey of age-associated protein carbonylation in rat brain mitochondria. *Journal of mass spectrometry*, 42(12), 1583-1589. <https://doi.org/10.1002/jms.1345>
 88. Rao, R. S. P., & Möller, I. M. (2011). Pattern of occurrence and occupancy of carbonylation sites in proteins. *Proteomics*, 11(21), 4166-4173. <https://doi.org/10.1002/pmic.201100223>
 89. Cooke, M. S., Evans, M. D., Dizdaroglu, M., & Lunec, J. (2003). Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *The FASEB journal*, 17(10), 1195-1214. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0752rev>
 90. Hu, J. J., Dubin, N., Kurland, D., Ma, B. L., & Roush, G. C. (1995). The effects of hydrogen peroxide on DNA repair activities. *Mu-*

- tation Research/DNA Repair*, 336(2), 193-201. [https://doi.org/10.1016/0921-8777\(94\)00054-A](https://doi.org/10.1016/0921-8777(94)00054-A)
91. Burçak, G., & Andican, G. (2004). Oxidative DNA damage and aging. *Cerrahpaşa J Med*, 35, 159-169.
92. Hardie, L. J., Briggs, J. A., Davidson, L. A., Allan, J. M., King, R. F. G. J., Williams, G. I., & Wild, C. P. (2000). The effect of hOGG1 and glutathione peroxidase I genotypes and 3p chromosomal loss on 8-hydroxydeoxyguanosine levels in lung cancer. *Carcinogenesis*, 21(2), 167-172. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.2.167>
93. Ravula, A. R., & Yenugu, S. (2021). Pyrethroid based pesticides—chemical and biological aspects. *Critical Reviews in Toxicology*, 51(2), 117-140. doi: 10.1080/10408444.2021.1879007.
94. Sule, R. O., Condon, L., & Gomes, A. V. (2022). A common feature of pesticides: oxidative stress—the role of oxidative stress in pesticide-induced toxicity. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022(1), 5563759. doi: 10.1155/2022/5563759.
95. Hiraku, Y. (2010). Formation of 8-nitroguanine, a nitrative DNA lesion, in inflammation-related carcinogenesis and its significance. *Environmental health and preventive medicine*, 15(2), 63-72. doi: 10.1007/s12199-009-0118-5.
96. Amizadeh, M., Safari-Kamalabadi, M., Askari-Saryazdi, G., Amizadeh, M., & Reihani-Kermani, H. (2017). Pesticide exposure and head and neck cancers: a case-control study in an agricultural region. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*, 29(94), 275.
97. Alavanja, M. C., Ross, M. K., & Bonner, M. R. (2013). Increased cancer burden among pesticide applicators and others due to pesticide exposure. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 63(2), 120-142. <https://doi.org/10.3322/caac.21170>
98. Pinlaor, S., Sripa, B., Ma, N., Hiraku, Y., Yongvanit, P., Wongkham, S., ... & Kawanishi, S. (2005). Nitrative and oxidative DNA damage in intrahepatic cholangiocarcinoma patients in relation to tumor invasion. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 11(30), 4644. doi: 10.3748/wjg.v11.i30.4644
99. Halliwell B., Gutteridge J. M. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods in Enzymology*. 1990; 186:1–85. doi: 10.1016/0076-6879(90)86093-b.
100. Shi J., Sun B., Shi W., et al. Decreasing GSH and increasing ROS in chemosensitivity gliomas with IDH1 mutation. *Tumour Biology*. 2015;36(2):655–662. doi: 10.1007/s13277-014-2644-z.
101. Sajad, M., Shabir, S., Singh, S. K., Bhardwaj, R., Alsanie, W. F., Alamri, A. S., ... & Singh, M. P. (2024). Role of nutraceutical against exposure

- to pesticide residues: Power of bioactive compounds. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1342881. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1342881>
102. Ojha, A., Yaduvanshi, S. K., & Srivastava, N. (2011). Effect of combined exposure of commonly used organophosphate pesticides on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat tissues. *Pesticide biochemistry and physiology*, 99(2), 148-156. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2010.11.011>
 103. Gonçalves, A. M., Rocha, C. P., Marques, J. C., & Gonçalves, F. J. (2021). Fatty acids as suitable biomarkers to assess pesticide impacts in freshwater biological scales—A review. *Ecological indicators*, 122, 107299. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2020.107299>
 104. Kadeche, L., Bourogaa, E., Boumendjel, A., Djeflal, A., Abdennour, C., El Feki, A., & Messarah, M. (2016). Quercetin attenuates metribuzin-induced biochemical and hematological toxicity in adult rats. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 40(1), 38-46.
 105. Moreira, S., Pereira, S. C., Seco-Rovira, V., Oliveira, P. F., Alves, M. G., & Pereira, M. D. L. (2021). Pesticides and male fertility: A dangerous crosstalk. *Metabolites*, 11(12), 799. <https://doi.org/10.3390/metabo11120799>
 106. Gerunova, L. K., Bardina, E. G., Gerunov, T. V., & Sechkina, I. V. (2019, August). Pesticides as endocrine disruptors and neurotoxicants. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 315, No. 5, p. 052049). IOP Publishing. DOI 10.1088/1755-1315/315/5/052049
 107. Derouiche, S. (2025). Therapeutic Potential of Bioconjugated Niosomes: Sonchus maritimus Extract Protects Against High-Fructose Diet-Induced Nephrotoxicity. *WSEAS Transactions on Environment and Development*, 21(1), 19-30. DOI: 10.5281/zenodo.17384527
 108. Debnath, D., & Mandal, T. K. (2000). Study of quinalphos (an environmental oestrogenic insecticide) formulation (Ekalux 25 EC)-induced damage of the testicular tissues and antioxidant defence systems in Sprague-Dawley albino rats. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 20(3), 197-204. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1263\(200005/06\)20:3<197::AID-JAT634>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1263(200005/06)20:3<197::AID-JAT634>3.0.CO;2-7)
 109. Banerjee, B. D., Seth, V., Bhattacharya, A., Pasha, S. T., & Chakraborty, A. K. (1999). Biochemical effects of some pesticides on lipid peroxidation and free-radical scavengers. *Toxicology letters*, 107(1-3), 33-47. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(99\)00029-6](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(99)00029-6)Get rights and content
 110. Ruas, C. B. G., dos Santos Carvalho, C., de Araújo, H. S. S., Espíndola, E. L. G., & Fernandes, M. N. (2008). Oxidative stress biomarkers of exposure in the blood of cichlid species from a metal-contaminated river. *Ecotoxicology and environmental safety*, 71(1), 86-93. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2007.08.018>

111. Valavanidis, A., Vlachogianni, T., & Fiotakis, C. (2009). 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of environmental science and health Part C*, 27(2), 120-139. <https://doi.org/10.1080/10590500902885684>.
112. Hu, C. W., Liu, H. H., Li, Y. J., & Chao, M. R. (2012). Direct analysis of 5-methylcytosine and 5-methyl-2'-deoxycytidine in human urine by isotope dilution LC-MS/MS: correlations with N-methylated purines and oxidized DNA lesions. *Chemical research in toxicology*, 25(2), 462-470. <https://doi.org/10.1021/tx2004954>.
113. Betteridge, D. J. (2000). What is oxidative stress?. *Metabolism*, 49(2), 3-8. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(00\)80077-3](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(00)80077-3)
114. Cheeseman, K. H., & Slater, T. F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *British medical bulletin*, 49(3), 481-493. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072625>
115. Fantel, A. G. (1996). Reactive oxygen species in developmental toxicity: review and hypothesis. *Teratology*, 53(3), 196-217. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9926\(199603\)53:3<196::AID-TERA7>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9926(199603)53:3<196::AID-TERA7>3.0.CO;2-2)
116. Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (1999). *Free radicals in biology and medicine*. 3th ed. Oxford Science Publications, 617-624.
117. Sorg, O. (2004). Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality?. *Comptes rendus biologiques*, 327(7), 649-662. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2004.05.007>

