دانشگاه علوم پزشکی

و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده بهداشت

پایان‌نامه کارشناسی‌ارشد رشته بهدشت محیط – سم شناسی محیط

عنوان

(ارزیابی استرس اکسیداتیو و آسیب DNA ناشی از مسمومیت با پاراکوات در مدل حیوانی)

توسط

(سهیلا علیزاده)

اساتید راهنما

دکتر مجید هاشمی | دکتر غلام رضا عنانی سراب

استاد مشاور

دکتر هدی امیری

شماره پایان‌نامه: **(10/8/1/3)** **سال تحصیلی (اسفند 1400)**

KERMAN UNIVERSITY
OF MEDICAL SCIENCES

School of Public Health

In Partial Fulfillment of the Requirments for the Degree (MSc)

Title

Evaluation of oxidative stress and DNA damage caused by Paraquat poisoning in animal model

By

(Soheila Alizadeh)

Supervisor/s

1-(Dr. Majid Hashemi) | 2-(Dr. Gholamreza Anani-sarab)

Advisor/s

(Dr. Hoda Amiri)

Thesis No: **(10/8/1/3)** Date:

(February,2022)

چکیده

مقدمه و اهداف: پاراکوات (PQ، دی کلرید 1،1-دی متیل -4،4-بی پیریدینیم) در گروه علف کش های بی پیریدین، یک علف کش تماسی سریع و دومین علف کش پرفروش است که به صورت محلول 20% در دسترس است. علف کش پاراکوات در مناطق مختلف ایران در شرایط آب و هوایی متفاوت و فعالیت های کشاورزی مختلف استفاده می‌گردد. شواهدی مبنی بر امکان ایجاد آسیب DNA در اثر مواجهه با پاراکوات وجود دارد.هدف این مطالعه ارزیابی استرس اکسیداتیو، آسیب DNA و سمیت سلولی ناشی از مواجه با پاراکوات در سلول های لنفوسیت محیطی در شرایط in vivo و همچنین تغییرات پاتولوژیک در بافت های مختلف است.

روش‌ها: در این مطالعه ی مداخله ای تعداد 28 رت ویستار نر در 6 گروه مختلف با گاواژ پاراکوات مسموم شدند. گروه الف (گروه کنترل منفی با گاواژ 2 CC آب مقطر) گروه ب (گاواژ mg/kg bw 30 پاراکوات، هر روز یک مرتبه گاواژ، به مدت سه روز) گروه ج (گاواژ mg/kg bw 60، هر روز یک مرتبه گاواژ، به مدت سه روز) گروه د (گاواژ mg/kg bw 200 یک دفعه) گروه ه (گاواژ mg/kg bw 50 به مدت سه هفته، دوبار در هفته (جمعا 6مرتبه گاواژ)). پس از طی دوره ی مسمومیت از قلب رت ها خون گیری انجام شد. میزان استرس اکسیداتیو با تست FRAP(Ferric Reducing Antioxidant Potential)، آسیب DNA با تست کامت قلیایی، یکپارچگی غشاء سلولی با اندازه گیری میزان LDH (Lactate Dehydrogenase) در سرم و سمیت سلولی با رنگ آمیزی Hoechst و فلوسایتومتری با پروپیدیوم یدید (PI) مورد ارزیابی قرار گرفت. بافت های ریه، کلیه و کبد نیز از نظر آسیب شناختی بررسی شدند.

یافته‌ها: مواجهه با پاراکوات باعث کاهش ظرفیت تام آنتی اکسیدانی (الف=481.8، ب=357، ج=320.8، د=310.8، ه=320.6) در گروه های مختلف در مقایسه با گروه کنترل شد. نتایج آزمون کامت نشان دهنده ی آسیب DNA در لنفوسیت ها ی خون محیطی بود. مقادیر Olive moment و Tail moment بدین ترتیب بود: (الف=0.58، ب=0.88، ج=1.73، د=2.12، ه=1.72) و (الف=0.15، ب=0.36، ج=0.88، د=1.16، ه=1.13). بر اساس نتایج رنگ آمیزی Hoechst سلول های آپوپتوتیک در مواجهه با mg/kg bw 200 پاراکوات در مقایسه با گروه کنترل از 11.58% به 61.04% افزایش پیدا کرد. قرار گرفتن در معرض پاراکوات منجر به افزایش مرگ لنفوسیت ها به میزان 41/5 درصد در گروه د و 99/2 درصد در گروه ه شد. آسیب شناسی بافت های مختلف نشان دهنده ی افزایش ضخامت سپتاهای آلوئولی، ایجاد غشا هیالین و نکروز در بافت ریه، آتروفی گلومرولی، نکروز، آتروفی و اتساع تبول در کلیه و همچنین نکروز و التهاب در بافت کبد بود.

بحث و نتیجه‌گیری: پاراکوات باعث القا استرس اکسیداتیو و فعال شدن محافظت آنتی اکسیدانی گردید. این استرس اکسیداتیو باعث شکستن رشته های DNA در سلول های لنفوسیت محیطی در شرایط in vivo شد. ارزیابی میزان لاکتات دهیدروژناز در سرم بیانگر از بین رفتن یکپارچگی غشاء سلولی در مواجهه با پاراکوات بود. روند آسیب DNA و افزایش میزان LDH هر دو حاصل از استرس اکسیداتیو ناشی از مصرف پاراکوات در رت بود. با توجه به عوارض گسترده ی این سم به خصوص ایجاد استرس اکسیداتیو و آسیب DNA که می تواند در سرطان زایی موثر باشد پیشنهاد می شود جایگزین های مناسب و کم خطر تری بجای این آفت کش ساخته و یا معرفی شوند.

کلمات کلیدی: پاراکوات، استرس اکسیداتیو، آسیب DNA، سمیت سلولی، شرایط in vivo

Abstract

Background and objectives: Paraquat (PQ, 1, dimethyl-4,4-bipyridylium dichloride-1) in the group of bipyridine herbicides is a rapid contact herbicide that works by diverting electrons from photosystem I (PSI) into the chloroplast. PQ is the second best-selling herbicide available as a 20% solution Paraquat is used in different regions of Iran under different climatic conditions and different agricultural activities. There is evidence that DNA damage may be caused by exposure to paraquat. The objective of this study was to evaluate oxidative stress, DNA damage and cytotoxicity induced by paraquat in peripheral lymphocyte cells in vivo as well as pathological changes in various tissues.

Methods: For this purpose, 28 male Wistar rats in 6 different groups were poisoned by paraquat gavage. Group A (negative control group with 2 cc distilled water gavage) Group B (30 paraquat mg / kg bw gavage, once daily for three days) Group C (60 mg / kg bw gavage, once daily gavage, For three days) group D (gavage mg / kg bw 200 once) group E (gavage 50 mg / kg bw for three weeks, twice a week (total 6 times gavage)). blood samples were taken from the hearts of rats after during the poisoning period. Oxidative stress, DNA damage, cell membrane integrity, serum lactate dehydrogenase (LDH) and cytotoxicity, were investigated by Ferric Reducing Antioxidant Potential (FRAP) test, alkaline comet assay, measuring serum lactate dehydrogenase (LDH) and Hoechst staining and flow cytometry with propidium iodine (PI) respectively. The lung, kidney and liver tissues were also examined pathologically

Results: Exposure to paraquat reduced the total antioxidant capacity (a = 481.8, b = 357, c = 320.8, d = 310.8, e = 320.6) in different groups compared to the control group. Comet test results showed DNA

damage in peripheral blood lymphocytes. The values of olive moment and tail moment was as follows: (A = 0.58, B = 0.88, C = 1.73, D = 2.12, E = 1.72) and (A = 0.15, B = 0.36, C = 0.88, D = 1.16, E = 1.13). Based on the results of Hoechst staining, apoptotic cells increased from 11.58% to 61.04% in the presence of 200 paraquat mg / kg bw compared to the control group. Paraquat exposure increased lymphocyte death by 41.5% in group D and 99.2% in group E. Pathology of different tissues showed an increase in the thickness of alveolar septa, hyaline membrane formation and necrosis in lung tissue, gromerole atrophy, necrosis, atrophy and dilatation of renal tissue, as well as necrosis and inflammation in liver tissue.

Cuncolusion: Paraquat induced oxidative stress and activated antioxidant protection. This oxidative stress induced breaking DNA strands in peripheral lymphocytes in vivo. Evaluation of serum lactate dehydrogenase level showed loss of cell membrane integrity in the presence of paraquat. The trend of DNA damage and increased LDH levels were both the result of paraquat oxidative stress in rats. Regarding the widespread side effects of this toxin, especially oxidative stress and DNA damage that can be effective on carcinogenesis, it is suggested to make and / or introduce more appropriate and less dangerous alternatives instead of this pesticide.

Keywords: Paraquat, Oxidative stress, DNA damage, Cytotoxicity, in vivo

فهرست مندرجات

عنوان
صفحه

فهرست جداول ..... ر
فهرست تصاویر یا نمودارها 11
فهرست ضمائم و پیوست‌ها 12
فهرست کوتاه نوشته‌ها..... ز
فصل اول: مقدمه و اهداف

چکیده ..... ت
1-1 مقدمه..... 2
2-1 بیان مسئله و ضرورت موضوع..... 4
3-1 اهداف کلی 7
4-1 اهداف جزئی..... 7
5-1 اهداف کاربردی 7
6-1 سوالات تحقیق 8
7-1 فرضیات تحقیق..... 8
8-1 پیش‌فرض‌های تحقیق..... 8
9-1 تعاریف واژه‌های کلیدی..... 8
فصل دوم:مروری برمتون

1-2 آفت کش ها..... 12
2-2 علف کش ها..... 13
3-2 پاراکوات 14
4-2 خواص فیزیکی و شیمیایی پاراکوات..... 16
5-2مکانیسم اثر پاراکوات در گیاه 19
6-2 موارد استفاده از پاراکوات 20
7-2سرنوشت پاراکوات در محیط زیست..... 21
1-7-2 پاراکوات درخاک 21
2-7-2 پاراکوات در آب..... 24
3-7-2 پاراکوات در هوا 24
8-2 روش های تجزیه ی پاراکوات در محیط های آلوده..... 24
1-8-2 روشهای فیزیکوشیمیایی برای تخریب پاراکوات..... 24
2-8-2 تخریب میکروبی پاراکوات 25
9-2 پاراکوات در زنجیره ی غذایی 27
10-2 اکوتوکسیکولوژی پاراکوات..... 28
1-10-2 گیاهان 28
2-10-2 جانوران خاک 28
3-10-2 باکتری های خاک..... 29
4-10-2 پرندگان..... 29
5-10-2 زنبور عسل 29
6-10-2 دوزیستان..... 29
7-10-2 ماهی و سایر گونه های آبزی 30
11-2 اثرات فیزیولوژیک پاراکوات برای انسان 30
1-11-2 استرس اکسیداتیو 31
2-11-2 تماس پوستی..... 32
3-11-2 استنشاق 32
4-11-2 ریه..... 33
5-11-2 کلیه 34
6-11-2 کبد 34

2-11-7 دستگاه گوارش 35
2-11-8 قلب 35
2-11-9 پانکراس 35
2-11-10 چشم 35
2-11-11 پارکینسون 35
2-12 جایگزین هایی برای پاراکوات 35
2-13 مروری بر پژوهش‌های پیشین 35
2-13-1 پیشینه در خارج از کشور 35
2-13-2 مطالعات داخلی 35

فصل سوم: مواد و روش ها

3-1 روش کار 38
3-2 جنبه‌های مهم روش تحقیق 38
3-2-1 جامعه پژوهش 38
3-2-2 محیط پژوهش 39
3-2-3 مواد و وسایل 40
3-2-4 نمونه های پژوهش 41
3-2-5 روش نمونه‌گیری 42
3-3 روش انجام آزمون کامت 44
3-3-1 ساخت محلول هاي مورد نياز 44
3-3-2 مراحل انجام آزمون کامت قلیایي 46
3-3-2-1- تهيه ژل 46
3-3-2-2- آماده سازي لام ها 46
3-3-2-3- تهيه لام حاوي سلول ها 46
3-3-2-4- ليز کردن سلول ها 46
3-3-2-5- تيمار قليايي 47
3-3-2-6- الکتروفورز 47
3-3-2-7- خنثي سازي و تثبيت 47
3-3-2-8- رنگ آميزي 47
3-3-2-9- عکسبرداري از کامت ها و ارزيابي مقدار آسيب DNA 48
3-3-2-10- رنگ شويي، نگهداري و بررسي مجدد لام ها 48
3-4 رنگ آمیزی باHoechst 48
3-5 بررسی ظرفیت آنتی اکسیدانی تام 49
3-6 آزمون لاکتات دهیدروژنا 49
3-7 فلوسایتو متری 51
3-8 نمونه برداری بافتی برای آزمون هیستوپاتولوژی 51
3-9 اسکور بندی در بررسی های آسیب شناسی 53
3-10 ملاحظات اخلاقی 55
3-11 تجزیه و تحلیل اطلاعات 55
3-12 محدودیت‌های پژوهش 56

فصل چهارم:یافته ها

4-1 نتایج ارزیابی ظرفیت آنتی اکسیدانی تام 58
4-2 نتایج تست کامت 59
4-3 نتایج لاکتات دهیدروژناز 61
4-4 نتایج رنگ آمیزی Hoechst 63
4-5 نتایج فلوسایتو متری 65
4-6 نتایج آسیب شناسی 67
4-6-1 بافت ریه 67
4-6-2 بافت کلیه 70

3-6-4 کبد 73
فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

5-1 بحث و تفسیر 77
5-2 نتیجه گیری..... 83
5-3 پیشنهادات پژوهش..... 83
منابع..... 92
پیوست ها 104

فهرست جداول

عنوان
صفحه

جدول 1-2: خصوصیات فیزیکی و شیمیایی پاراکوات دی کلراید((C12H14Cl2N2 18
جدول 1-3: مواد استفاده شده در تحقیق 48
جدول 2-3: دستگاه ها و وسایل استفاده شده د تحقیق 49
جدول 3-3 نمرات آسیب توبول کلیه 63
جدول 4-3 نمرات مربوط به التهاب داخل پارانشیم کبد و مجاری پورتال..... 64
جدول 5-3 نمرات مربوط به التهاب ریه 64
جدول6-3 نمرات مربوط به ایجاد غشاء هیالین در ریه..... 65
جدول 1-4: میزان ظرفیت آنتی اکسیدانی تام برای گروه های Aتا B..... 69
جدول 2-4: مقادیر tail moment برای گروه های A تا E..... 71
جدول 3-4: مقادیرOlive Moment برای گروه های A تا E 71
جدول4-4: میزان لاکتات دهیدروژناز (U/L)در سرم..... 73
جدول 5-4: درصد سلول های آپوپتوتیک در گروه Aوگروه E 74
جدول 6-4: نمرات اختصاص داده شده به التهاب ریه برای گروه های A تا E 79
جدول7-4: نمرات اختصاص داده شده به غشا هیالین درریه برای گروه های A تا E 80
جدول 8-4: نمرات اختصاص داده شده به آتروفی گرومرولی برای گروه های A تا E..... 82
جدول9-4: نمرات اختصاص داده شده به آسیب تبول برای گروه های A تا E 83
جدول10-4: نمرات اختصاص داده شده به التهاب کبد برای گروه های A تا E..... 84

فهرست تصاویر یا نمودارها

عنوان
صفحه

شکل 1-2: علف کش پاراکوات که به صورت محلول مورد استفاده قرار می گیرد.....14
شکل 2-2: سنتز نمک دی کلراید پارکلوات 17
شکل 2-3: مسیر پیشنهادی تجزیه ی پارکلوات دی کلراید (1) توسط میکروفاونا خاک) 27
شکل 2-4: تصویر برداری با اشعه ایکس قفسه سینه که پنوموتوراکس سمت راست را نشان می دهد ، پاراکوات باعث بیماری ریوی و آمفیزم زیر جلدی گسترده شده است 34
شکل 2-5: در این بیمار، پس از 8 روز مصرف پاراکوات، سطح زبان با نکروز زرد و زخم با مناطق خونریزی فعال و شکاف در دو سوم قدامی زبان مشاهده می شود 36
شکل2-6: زخم های قرنیه به شکل هلال (رنگ آمیزی شده با فلورسئین). انسداد عروق مجاور شبکه ی عروقی لیمبال و احتقان شدید ملتحمه (راست) احتقان شدید ملتحمه(چپ) 37
شکل 3-1 محل قرار گیری سلول های PBMC بعد از سانتریفیوژ خون و فایکول 50
شکل 3-2 مراحل جدا سازی PBMC با فایکول.....51
شکل3-3 مشاهده ی لام های آزمون کامت 56
شکل 3-4 عکس‌برداری از لام های تهیه شده برای رنگ آمیزی Hoechst.....57
شکل 3-5 جدا سازی بافت های مختلف پس از بیهوشی رت 61
شکل 3-6 لام های رنگ آمیزی شده با هماتوکسیلین-ائوزین 61
شکل 3-7 روش رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین.....62
نمودار 1-4: مقایسه ی میانگین میزان ظرفیت آنتی اکسیدانی تام به روشFRAD برای گروه های آزمایش در مقایسه با گروه کنترل منفی. 68
شکل1-4: تصاویر تهیه شده با میکروسکپ اپی فلئورسنت از دنباله های ایجاد شده 70
نمودار2-4: الف: نمودار مقایسه میانگین tail moment برای گروه های آزمایش در مقایسه با گروه کنترل منفی 70
نمودار3-4: نمودار مقایسه میانگین میزان لاکتات دهیدروژناز برای گروه های آزمایش در مقایسه با گروه کنترل منفی. 72
شکل 2-4: تصاویر تهیه شده با میکروسکپ فلئورسنت با نور UV با رنگ آمیزی هسته ای Hoechst 73
نمودار4-4: درصد سلول های آپوپتوتیک در گروه Aوگروه E 74
شکل 3-4: الف: تجزیه و تحلیل پراکندگی لنفوسیت ها توسط فلوسایتومتری.....76
شکل4-4: در تصاویرالف تا د افزایش سپتا های آلوئولی قابل مشاهده است(تصویر میکروسکپ نوری ازمقاطع ریه رنگ آمیزی شده با H&E با بزگنمایی10X،) ه: نکروز بافت ریه در مواجهه با پاراکوات را نشان می دهد(بزرگنمایی 10X)و:تجمع سلول ها در آلوئول ها را نشان می دهد. (بزرگنمایی 40X) ز: بزرگنمایی20X،ایجاد غشاء هیالین در مواجهه با پاراکوات را نشان می دهد 78
نمودار 5-4: الف: میانگین التهاب آلوئول ها در اثر مواجه با پاراکوات در گروه های مختلف در مقایسه با گروه کنترل. ب: میانگین نمرات اختصاص داده شده برای غشاء هیالین در بافت ریه 79
شکل 5-4:تصاویر تهیه شده با میکروسکپ نوری از بافت کلیه.....81
نمودار6-4: الف:مقایسه میانگین تعداد گرومرول های آتروفی شده در گروه های مختلف مواجهه یافته با پاراکوات وگروه کنترل.ب: میانگین نمره ی ضایعات تبولی کلیه در گروه های مختلف مواجهه یافته با پاراکوات در مقایسه با گروه کنترل.....82
شکل6-4: تصاویر تهیه شده با میکروسکپ نوری از بافت کبد.....83
نمودار7-4: میانگین نمره ی التهاب در بافت کبد در گروه های مختلف مواجهه یافته با پاراکوات در مقایسه با گروه کنترل.....84

فهرست ضمائم و پیوست‌ها

عنوان
صفحه

پیوست شماره یک: برگه ی اطلاعات ایمنی اتیل متان سولفونات.....106
پیوست شماره دو:برگه ی اطلاعات ایمنی اتیدیوم برواید 108
پیوست شماره سه:ب کنوانسیون روتردام در مورد رویه رضایت آگاهانه قبلی برای برخی از مواد شیمیایی و آفت کش های خطرناک در تجارت بین المللی.....110

فهرست منابع

1. Khazraei S, Marashi SM, Sanaei-Zadeh H. Ventilator settings and outcome of respiratory failure in paraquat-induced pulmonary injury. Scientific reports. 2019;9(1):16541.
2. Laghrib F, Bakasse M, Lahrich S, El Mhammedi MA. Electrochemical sensors for improved detection of paraquat in food samples: A review. Materials science & engineering C, Materials for biological applications. 2020;107:110349.
3. Tukmechi A, Rezaee J, Nejati V, Sheikhzadeh N. Effect of acute and chronic toxicity of paraquat on immune system and growth performance in rainbow trout, Oncorhynchus mykiss. Aquaculture Research. 2014;45(11):1737-43.
4. Roberts TR, Dyson JS, Lane MCG. Deactivation of the Biological Activity of Paraquat in the Soil Environment: a Review of Long-Term Environmental Fate. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2002;50(13):3623-31.
5. Ostadi A, Paeezi M. Hemoperfusion efficiency in paraquat toxicity. International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine. 2018;8(4):151-6.
6. Kermani M, Asadzadeh SN, Farzadkia M, Gholami M. Using H2O2-Based Photochemical Oxidation (UV/ H2O2) in Eliminating Paraquat from Aqueous Solutions. Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. 2018;10(1):36-45.
7. Huang Y, Zhan H, Bhatt P, Chen S. Paraquat Degradation From Contaminated Environments: Current Achievements and Perspectives. Front Microbiol. 2019;10:1754-.
8. Wu CY, Liu JK, Chen SS, Deng X, Li QF. Isolation and Characterization of Paraquat-Degrading Extracellular Humus-Reducing Bacteria from Vegetable Field. Advanced Materials Research. 2013;807-809:1026-30.
9. Sartori F, Vidrio E. Environmental fate and ecotoxicology of paraquat: a California perspective. Toxicological & Environmental Chemistry. 2018;100(5-7):479-517.
10. Wang J, Jiang X, Lu G, Zhou J, Kang J, Zhang J-s. Identify the Early Predictor of Mortality in Patients with Acute Paraquat Poisoning. BioMed Research International. 2020;2020:8894180.
11. Oghabian Z, Williams J, Mohajeri M, Nakhaee S, Shojaeepour S, Amirabadizadeh A, et al. Clinical Features, Treatment, Prognosis, and Mortality in Paraquat Poisonings: A Hospital-Based Study in Iran. J Res Pharm Pract. 2019;8(3):129-36.
12. Park SK, Kang D, Beane-Freeman L, Blair A, Hoppin JA, Sandler DP, et al. Cancer incidence among paraquat exposed applicators in the

agricultural health study: prospective cohort study. Int J Occup Environ Health. 2009;15(3):274-81.
13. Sittipunt C. Paraquat poisoning. Respiratory care. 2005;50(3):383-5.
14. Wu L, Cen Y, Feng M, Zhou Y, Tang H, Liao X, et al. Metformin Activates the Protective Effects of the AMPK Pathway in Acute Lung Injury Caused by Paraquat Poisoning. Oxidative medicine and cellular longevity. 2019;2019:1709718.
15. Wang S, Wang Z, Chen D, Chen M, Lin Y, Liu Z, et al. Effect of acute paraquat poisoning on CYP450 isoforms activity in rats by cocktail method. International journal of clinical and experimental medicine. 2015;8(10):19100-6.
16. Zhao X, Zhang X, Cai Z, Tian X, Wang X, Huang Y, et al. Chaos enhanced grey wolf optimization wrapped ELM for diagnosis of paraquat-poisoned patients. Computational biology and chemistry. 2019;78:481-90.
17. Zhu Y, Deng G, Ji A, Yao J, Meng X, Wang J, et al. Porous Se@SiO2 nanospheres treated paraquat-induced acute lung injury by resisting oxidative stress. International journal of nanomedicine. 2017;12:7143-52.
18. Yanling W, Duo G, Zuojun G, Zhongqiang S, Yankai W, Shan L, et al. Radiomics Nomogram Analyses for Differentiating Pneumonia and Acute Paraquat Lung Injury. Scientific reports. 2019;9(1):15029.
19. Flechel A, Jolivet A, Boukhari R, Misslin-Tritsch C, Manca MF, Wiel E, et al. Paraquat poisoning in Western French Guyana: a public health problem persisting ten years after its withdrawal from the French market. European review for medical and pharmacological sciences. 2018;22(20):7034-8.
20. Gao L, Yuan H, Xu E, Liu J. Toxicology of paraquat and pharmacology of the protective effect of 5-hydroxy-1-methylhydantoin on lung injury caused by paraquat based on metabolomics. Scientific reports. 2020;10(1):1790.
21. Ranjbar A, Soleimani Asl S, Firozian F, Heidary Dartoti H, Seyedabadi S, Taheri Azandariani M, et al. Role of Cerium Oxide Nanoparticles in a Paraquat-Induced Model of Oxidative Stress: Emergence of Neuroprotective Results in the Brain. Journal of molecular neuroscience : MN. 2018;66(3):420-7.
22. Betteridge DJ. What is oxidative stress? Metabolism: clinical and experimental. 2000;49(2 Suppl 1):3-8.
23. Liu B, Chen A, Lan J, Ren L, Wei Y, Gao L. Protective mechanism of 1-methylhydantoin against lung injury induced by paraquat poisoning. PloS one. 2019;14(9):e0222521.

24. Omura T, Asari M, Yamamoto J, Oka K, Hoshina C, Maseda C, et al. Sodium tauroursodeoxycholate prevents paraquat-induced cell death by suppressing endoplasmic reticulum stress responses in human lung epithelial A549 cells. Biochemical and biophysical research communications. 2013;432(4):689-94.
25. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. European journal of medicinal chemistry. 2015;97:55-74.
26. Klotho Alleviates Lung Injury Caused by Paraquat via Suppressing ROS/P38 MAPK-Regulated Inflammatory Responses and Apoptosis. 2020.
27. He F, Zhou A, Feng S, Li Y, Liu T. Mesenchymal stem cell therapy for paraquat poisoning: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies. PloS one. 2018;13(3):e0194748.
28. Kumar H, Singh VB, Meena BL, Gaur S, Singla R. Paraquat Poisoning: A Case Report. Journal of clinical and diagnostic research : JCDR. 2016;10(2):Od10-1.
29. Watson MB, Nobuta H, Abad C, Lee SK, Bala N, Zhu C, et al. PACAP deficiency sensitizes nigrostriatal dopaminergic neurons to paraquat-induced damage and modulates central and peripheral inflammatory activation in mice. Neuroscience. 2013;240:277-86.
30. Hajji K, Mteyrek A, Sun J, Cassar M, Mezghani S, Leprince J, et al. Neuroprotective effects of PACAP against paraquat-induced oxidative stress in the Drosophila central nervous system. Human molecular genetics. 2019;28(11):1905-18.
31. Tsai W-T. A review on environmental exposure and health risks of herbicide paraquat. Toxicological & Environmental Chemistry. 2013;95(2):197-206.
32. Hu X, Guo R, Chen X, Chen Y. Increased plasma prothrombin time is associated with poor prognosis in patients with paraquat poisoning. Journal of clinical laboratory analysis. 2018;32(9):e22597.
33. Colle D, Farina M. Chapter 8 - Oxidative stress in paraquat-induced damage to nervous tissues. In: Patel VB, Preedy VR, editors. Toxicology: Academic Press; 2021. p. 69-78.
34. Ansari MY, Ahmad N, Haqqi TM. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2020;129:110452.
35. https://meshb.nlm.nih.gov/MeSHonDemand).
36. Gaweł S, Wardas M, Niedworok E, Wardas P. [Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker]. Wiad Lek. 2004;57(9-10):453-5.
37. Dehghani DR. Environmental toxicology.
38. Cohen M. Environmental toxins and health--the health impact of pesticides. Australian family physician. 2007;36(12):1002-4.

39. Hosseinzad Javad SS, Dashti Qader, Hayati Babollah, Kazemieh Fatemeh. Economic Valuation of Environmental Benefits of Chemical Toxin Reduction Programs (Case Study: Khuzestan Province). Agricultural knowledge and sustainable production (agricultural knowledge). [cited 2021March29]; 20/2 (4): 87-112. Available from: https://www.sid.ir/fa/journal/ViewPaper.aspx?id=143333 2010.
40. Hashemi SSaA NAaK, Reza and Ostan, Shahin. Biodegradation of Paraquat herbicide by two bacteria Achromobacter xylosoxidans and Streptomyces sp. Identified from East Azerbaijan region, the first national conference on operational. strategies for sustainable development (agriculture, natural resources and environment); Tehran2012.
41. http://www.pic.int/TheConvention/Chemicals/Recommendedforlisting/Paraquatdichloride/tabid/2396/language/en-US/Default.aspx. [
42. Bora S, Vardhan GSH, Deka N, Khataniar L, Gogoi D, Baruah A. Paraquat exposure over generation affects lifespan and reproduction through mitochondrial disruption in C. elegans. Toxicology. 2021;447:152632.
43. Chang ZS, Xia JB, Wu HY, Peng WT, Jiang FQ, Li J, et al. Forkhead box O3 protects the heart against paraquat-induced aging-associated phenotypes by upregulating the expression of antioxidant enzymes. Aging cell. 2019;18(5):e12990.
44. Buendía JA, Chavarriaga GJR, Zuluaga AF. Burden of paraquat poisoning in the department of Antioquia, Colombia. BMC Pharmacology and Toxicology. 2019;20(1):11.
45. Delirrad M, Majidi M, Boushehri B. Clinical features and prognosis of paraquat poisoning: a review of 41 cases. International journal of clinical and experimental medicine. 2015;8(5):8122-8.
46. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 15939 PhpnnngcPAN, 2021.
47. Hawkes TR. Mechanisms of resistance to paraquat in plants. Pest management science. 2014;70(9):1316-23.
48. Khan SU, P. B. Marriage, and W. J. Saidak. 1975. “Residues of Paraquat in an Orchard Soil.”, 73–75. CJoSS.
49. Pateiro-Moure M, Pérez-Novo C, Arias-Estévez M, Rial-Otero R, Simal-Gándara J. Effect of organic matter and iron oxides on quaternary herbicide sorption-desorption in vineyard-devoted soils. J Colloid Interface Sci. 2009;333(2):431-8.
50. Weber JB, P. W. Perry, and R. P. Upchurch. 1965. “The Influence of Temperature and Time on, the Adsorption of Paraquat D, 2,4-D and Prometone by Clays, Charcoal, and an AnionExchange Resin.” Soil Science Society of America Journal 29 (6): 678–688. doi:10.2136/, sssaj1965.03615995002900060026x.

51. Senesi N, D'Orazio V, Miano TM. Adsorption mechanisms of s-triazine and bipyridylium herbicides on humic acids from hop field soils. Geoderma. 1995;66(3):273-83.
52. Yao J, Zhang L, Ran J, Wang S, Dong N. Specific recognition of cationic paraquat in environmental water and vegetable samples by molecularly imprinted stir-bar sorptive extraction based on monohydroxylcucurbit[7]uril-paraquat inclusion complex. Mikrochimica acta. 2020;187(10):578.
53. Li H, Qi H, Yin M, Chen Y, Deng Q, Wang S. Carbon tubes from biomass with prominent adsorption performance for paraquat. Chemosphere. 2021;262:127797.
54. Bacigalupo MA, Meroni G, Mirasoli M, Parisi D, Longhi R. Ultrasensitive quantitative determination of paraquat: application to river, ground, and drinking water analysis in an agricultural area. J Agric Food Chem. 2005;53(2):216-9.
55. Heydebreck F. Monitoring of Paraquat in soya products intended for animal feed. International Journal of Food Contamination. 2021;8(1):4.
56. Fang H, Zhang X, Zhang SJ, Liu L, Zhao YM, Xu HJ. Ultrasensitive and quantitative detection of paraquat on fruits skins via surface-enhanced Raman spectroscopy. Sensors and Actuators B: Chemical. 2015;213:452-6.
57. Maldani M, Messaoud B, Nassiri L, Ibijbijen J. Influence of Paraquat on Four Rhizobacteria Strains: Pantoea agglomerans, Rhizobium nepotum, Rhizobium radiobacter and Rhizobium tibeticum. Open Environmental Sciences. 2018;10:48-55.
58. Hoffman DJ, Franson JC, Pattee OH, Bunck CM, Murray HC. Toxicity of paraquat in nestling birds: effects on plasma and tissue biochemistry in American kestrels. Archives of Environmental Contamination and Toxicology. 1987;16(2):177-83.
59. Mussi MA, Calcaterra NB. Paraquat-induced oxidative stress response during amphibian early embryonic development. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology. 2010;151(2):240-7.
60. Badroo IA, Nandurkar HP, Khanday AH. Toxicological impacts of herbicide paraquat dichloride on histological profile (gills, liver, and kidney) of freshwater fish Channa punctatus (Bloch). Environmental science and pollution research international. 2020;27(31):39054-67.
61. Amin F, Roohbakhsh A, Memarzia A, Kazerani HR, Boskabady MH. Paraquat-induced systemic inflammation and increased oxidative markers in rats improved by Zataria multiflora extract and carvacrol. Avicenna J Phytomed. 2020;10(5):513-22.

62. Sukumar CA, Shanbhag V, Shastry AB. Paraquat: The Poison Potion. Indian J Crit Care Med. 2019;23(Suppl 4):S263-S6.
63. Patel RK, Sa DK, Behra A, Meher K. A Rare Case of "Paraquat Tongue". Indian J Dermatol. 2020;65(3):245-6.
64. Ranjbar A, Pasalar P, Sedighi AR, Abdollahi M, Danesh-Nia J. Induction of Oxidative Stress in Paraquat Herbicide Formulating Workers. Journal of Arak University of Medical Sciences. 2003;6(2):28-31.
65. Ranjbar A. Evidence of Oxidative Damage in Paraquat Toxicity. Zahedan J Res Med Sci. 2014;16(12):1-8.
66. Jin H. Imrecoxib Inhibits Paraquat-Induced Pulmonary Fibrosis through the NF-κB/Snail Signaling Pathway. Comput Math Methods Med. 2020;2020:6374014.
67. Wang J, Yu W, Wu N, Gitonga EN, Shen H. Efficacy of high-dose ambroxol for paraquat poisoning: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Res Med Sci. 2020;25:67-.
68. Kumar S. Paraquat tongue. Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology. 2016;35(4):321.
69. Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. British journal of clinical pharmacology. 2011;72(5):745-57.
70. Liu Z, Wang X, Li L, Wei G, Zhao M. Hydrogen Sulfide Protects against Paraquat-Induced Acute Liver Injury in Rats by Regulating Oxidative Stress, Mitochondrial Function, and Inflammation. Oxidative medicine and cellular longevity. 2020;2020:6325378-.
71. Lin CC, Hsu KH, Shih CP, Chang GJ. Hemodynamic and electromechanical effects of paraquat in rat heart. PloS one. 2021;16(4):e0234591.
72. Zhang L, Feng Q, Wang T. Necrostatin-1 Protects Against Paraquat-Induced Cardiac Contractile Dysfunction via RIP1-RIP3-MLKL-Dependent Necroptosis Pathway. Cardiovascular toxicology. 2018;18(4):346-55.
73. EIZADI MOOD N, SABZGHABAEE AM, SHIRIN SADAT B. PARAQUAT POISONING: WHAT THE ACUTE CARE PHYSICIAN NEEDS TO KNOW? JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL (IUMS). 2011;29(148):-.
74. Gao Y, Hou L, Wang Y, Guo S, Yuan D, Jiang Y, et al. Octreotide alleviates pancreatic damage caused by paraquat in rats by reducing inflammatory responses and oxidative stress. Environmental toxicology and pharmacology. 2020;80:103456.
75. Lo J, Poon LY. Systemic Paraquat Intoxication Presenting with Peripheral Ulcerative Keratitis: A Case Report and Literature Review. Ocular immunology and inflammation. 2020;28(6):871-5.

76. Aryal B, Lee Y. Disease model organism for Parkinson disease: Drosophila melanogaster. BMB Rep. 2019;52(4):250-8.
77. Nandipati S, Litvan I. Environmental Exposures and Parkinson's Disease. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2016;13(9).
78. Vaccari C, El Dib R, de Camargo JLV. Paraquat and Parkinson's disease: a systematic review protocol according to the OHAT approach for hazard identification. Syst Rev. 2017;6(1):98-.
79. Paul KC, Sinsheimer JS, Cockburn M, Bronstein JM, Bordelon Y, Ritz B. NFE2L2, PPARGC1α, and pesticides and Parkinson's disease risk and progression. Mech Ageing Dev. 2018;173:1-8.
80. Chinta SJ, Woods G, Demaria M, Rane A, Zou Y, McQuade A, et al. Cellular Senescence Is Induced by the Environmental Neurotoxin Paraquat and Contributes to Neuropathology Linked to Parkinson's Disease. Cell reports. 2018;22(4):930-40.
81. Ming F, Tan J, Qin L, Zhang H, Tang J, Tan X, et al. The PARK2 Mutation Associated with Parkinson's Disease Enhances the Vulnerability of Peripheral Blood Lymphocytes to Paraquat. BioMed Research International. 2020;2020:4658109.
82. Wibawa W, Mohamad R, Omar D, Juraimi A. Less hazardous alternative herbicides to control weeds in immature oil palm. Weed Biology and Management. 2007;7:242-7.
83. Gonzalez-Hunt CP, Wadhwa M, Sanders LH. DNA damage by oxidative stress: Measurement strategies for two genomes. Current Opinion in Toxicology. 2018;7:87-94.
84. Martino AT, Nayak S, Hoffman BE, Cooper M, Liao G, Markusic DM, et al. Tolerance induction to cytoplasmic beta-galactosidase by hepatic AAV gene transfer: implications for antigen presentation and immunotoxicity. PloS one. 2009;4(8):e6376-e.
85. El-Aarag B, Magdy M, AlAjmi MF, Khalifa SAM, El-Seedi HR. Melittin Exerts Beneficial Effects on Paraquat-Induced Lung Injuries In Mice by Modifying Oxidative Stress and Apoptosis. Molecules (Basel, Switzerland). 2019;24(8).
86. Li C, Hu D, Xue W, Li X, Wang Z, Ai Z, et al. Treatment Outcome of Combined Continuous Venovenous Hemofiltration and Hemoperfusion in Acute Paraquat Poisoning: A Prospective Controlled Trial. Critical care medicine. 2018;46(1):100-7.
87. Ko DR, Chung SP, You JS, Cho S, Park Y, Chun B, et al. Effects of Paraquat Ban on Herbicide Poisoning-Related Mortality. Yonsei medical journal. 2017;58(4):859-66.
88. Wang Y, Chen Y, Mao L, Zhao G, Hong G, Li M, et al. Effects of hemoperfusion and continuous renal replacement therapy on patient survival following paraquat poisoning. PloS one. 2017;12(7):e0181207.

89. Zhao G, Cao K, Xu C, Sun A, Lu W, Zheng Y, et al. Crosstalk between Mitochondrial Fission and Oxidative Stress in Paraquat-Induced Apoptosis in Mouse Alveolar Type II Cells. International journal of biological sciences. 2017;13(7):888-900.
90. Li HF, Zhao SX, Xing BP, Sun ML. Ulinastatin suppresses endoplasmic reticulum stress and apoptosis in the hippocampus of rats with acute paraquat poisoning. Neural regeneration research. 2015;10(3):467-72.
91. Ross WE, Block ER, Chang R-Y. Paraquat-induced DNA damage in mammalian cells. Biochemical and biophysical research communications. 1979;91(4):1302-8.
92. Kavousi-Gharbi S, Jalli R, Rasekhi-Kazerouni A, Habibagahi Z, Marashi SM. Discernment scheme for paraquat poisoning: A five-year experience in Shiraz, Iran. World journal of experimental medicine. 2017;7(1):31-9.
93. Jafari F, Moradi S, Nowroozi A, Sadrjavadi K, Hosseinzadeh L, Shahlaei M. Exploring the binding mechanism of paraquat to DNA by a combination of spectroscopic, cellular uptake, molecular docking and molecular dynamics simulation methods. New Journal of Chemistry. 2017;41(23):14188-98.
94. Ranjbar A, Mohsenzadeh F, Chehregani A, Khajavi F, Zijoud SM, Ghasemi H. Ameliorative effect of Matricaria chamomilla .L on paraquat: Induced oxidative damage in lung rats. Pharmacognosy research. 2014;6(3):199-203.
95. Atale N, Gupta S, Yadav UC, Rani V. Cell-death assessment by fluorescent and nonfluorescent cytosolic and nuclear staining techniques. Journal of microscopy. 2014;255(1):7-19.
96. Crowley LC, Marfell BJ, Waterhouse NJ. Analyzing Cell Death by Nuclear Staining with Hoechst 33342. Cold Spring Harbor protocols. 2016;2016(9).
97. Abedini MR, Qiu Q, Yan X, Tsang BK. Possible role of FLICE-like inhibitory protein (FLIP) in chemoresistant ovarian cancer cells in vitro. Oncogene. 2004;23(42):6997-7004.
98. Poljsak B, Šuput D, Milisav I. Achieving the Balance between ROS and Antioxidants: When to Use the Synthetic Antioxidants. Oxidative medicine and cellular longevity. 2013;2013:956792.
99. Rubio CP, Hernández-Ruiz J, Martinez-Subiela S, Tvarijonaviciute A, Ceron JJ. Spectrophotometric assays for total antioxidant capacity (TAC) in dog serum: an update. BMC Veterinary Research. 2016;12(1):166.
100. Benzie IF, Choi SW. Antioxidants in food: content, measurement, significance, action, cautions, caveats, and research needs. Advances in food and nutrition research. 2014;71:1-53.

101. Farhana A, Lappin SL. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

102. Jovanovic P, Zoric L, Stefanovic I, Dzunic B, Djordjevic-Jocic J, Radenkovic M, et al. Lactate dehydrogenase and oxidative stress activity in primary open-angle glaucoma aqueous humour. Bosn J Basic Med Sci. 2010;10(1):83-8.
103. Crowley LC, Scott AP, Marfell BJ, Boughaba JA, Chojnowski G, Waterhouse NJ. Measuring Cell Death by Propidium Iodide Uptake and Flow Cytometry. Cold Spring Harbor protocols. 2016;2016(7).
104. Chen J, Ren J, Loo WTY, Hao L, Wang M. Lysyl oxidases expression and histopathological changes of the diabetic rat nephron. Mol Med Rep. 2018;17(2):2431-41.
105. Sun P, Feng S, Guan Q, Adomat H, Barbour S, Gleave ME, et al. Clusterin Deficiency Predisposes C57BL/6j Mice to Cationic Bovine Serum Albumin-Induced Glomerular Inflammation. J Inflamm Res. 2020;13:969-83.
106. Nelson C, Lee J, Ko K, Sikora AG, Bonnen MD, Enkhbaatar P, et al. Therapeutic Efficacy of Esomeprazole in Cotton Smoke-Induced Lung Injury Model. Frontiers in Pharmacology. 2017;8(16).
107. Pourfathi M, Cereda M, Chatterjee S, Xin Y, Kadlecek S, Duncan I, et al. Lung Metabolism and Inflammation during Mechanical Ventilation; An Imaging Approach. Scientific reports. 2018;8(1):3525-.
108. Gagné F. Chapter 6 - Oxidative Stress. In: Gagné F, editor. Biochemical Ecotoxicology. Oxford: Academic Press; 2014. p. 103-15.
109. Pickering AM, Vojtovich L, Tower J, A Davies KJ. Oxidative stress adaptation with acute, chronic, and repeated stress. Free Radic Biol Med. 2013;55:109-18.
110. Petrovská H, Dušinská M. Oxidative DNA damage in human cells induced by paraquat. Altern Lab Anim. 1999;27(3):387-95.
111. Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. Br J Clin Pharmacol. 2011;72(5):745-57.
112. Demirbag R, Yilmaz R, Kocyigit A. Relationship between DNA damage, total antioxidant capacity and coronary artery disease. Mutation research. 2005;570(2):197-203.
113. Liao W, McNutt MA, Zhu WG. The comet assay: a sensitive method for detecting DNA damage in individual cells. Methods (San Diego, Calif). 2009;48(1):46-53.
114. Tokunaga I, Kubo S-i, Mikasa H, Suzuki Y, Morita K. Determination of 8-hydroxy-deoxyguanosine formation in rat organs: Assessment of paraquat-evoked oxidative DNA damage. IUBMB Life. 1997;43(1):73-7.

115. Kavousi-Gharbi S, Jalli R, Rasekhi-Kazerouni A, Habibagahi Z, Marashi SM. Discernment scheme for paraquat poisoning: A five-year experience in Shiraz, Iran. World J Exp Med. 2017;7(1):31-9.
116. RANJBAR A, PASALAR P, SEDIGHI AR, ABDOLLAHI M, DANESH-NIA J. INDUCTION OF OXIDATIVE STRESS IN PARAQUAT HERBICIDE FORMULATING WORKERS. ARAK MEDICAL UNIVERSITY JOURNAL (AMUJ). 2003;6(2 (23)):-.
117. Marashi SM, Raji H, Nasri-Nasrabadi Z, Majidi M, Vasheghani-Farahani M, Abbaspour A, et al. One-lung circumvention, an interventional strategy for pulmonary salvage in acute paraquat poisoning: An evidence-based review. Tzu Chi Medical Journal. 2015;27(3):99-101.
118. Rubfiaro AS, Tsegay PS, Lai Y, Cabello E, Shaver M, Hutcheson J, et al. Scanning Ion Conductance Microscopy Study Reveals the Disruption of the Integrity of the Human Cell Membrane Structure by Oxidative DNA Damage. ACS Applied Bio Materials. 2021;4(2):1632-9.
119. Awadalla EA. Efficacy of vitamin C against liver and kidney damage induced by paraquat toxicity. Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie. 2012;

64(5):431-4.
120. Tan D, Wang Y, Bai B, Yang X, Han J. Betanin attenuates oxidative stress and inflammatory reaction in kidney of paraquat-treated rat. Food and Chemical Toxicology. 2015;78:141-6.
121. Eftekhari A, Hasanzadeh A, Khalilov R, Hosainzadegan H, Ahmadian E, Eghbal MA. Hepatoprotective role of berberine against paraquat-induced liver toxicity in rat. Environmental Science and Pollution Research. 2020;27(5):4969-75.

بسمه تعالی

تاریخ .....

شماره.....

پیوست.....

صورتجلسه دفاع از پایان نامه

دانشگاه علوم پزشکی کرمان

تحصیلات تکمیلی دانشگاه

جلسه دفاعیه پایان نامه تحصیلی خواهشمند است نظر خود را در مورد پایان نامه خانم سهیلا علیزاده دانشجوی کارشناسی ارشد رشته سم شناسی محیط تحت عنوان "ارزیابی استرس اکسیداتیو و آسیب DNA ناشی از مسمومیت با پاراکوات در مدل حیوانی" به راهنمایی آقای دکتر مجید هاشمی – آقای دکتر غلام رضا عنانی سراب اعلام نمائید. در ساعت ۱۲ روز چهار شنبه مورخ ۱۴۰۰/۱۲/۰۴ با حضور اعضای محترم هیات داوران متشکل از:

سمت	نام و نام خانوادگی	امضا
الف:استاد(ان) راهنما	آقای دکتر مجید هاشمی آقای دکتر غلام رضا عنانی سراب	
ب: استاد(ان) مشاور	خانم دکتر هدی امیری	
ج: عضو هیات داوران (داخلی)	خانم دکتر هستی دارایی	
د :عضو هیات داوران (خارجی)	آقای دکتر عباس آقایی افشار	
ه :نماینده تحصیلات تکمیلی	خانم دکتر مریم فرجی	

تشکیل گردید و ضمن ارزیابی به شرح پیوست با درجه ..... و نمره ..... مورد تأیید قرار گرفت.

مهر و امضاء معاون آموزشی

آموزش

دانشکده بهداشت