



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

ACETAMİPRİD'İN RATLARIN ÇEŞİTLİ DOKULARINDA
MEYDANA GETİRDİĞİ TOKSİSİTE ÜZERİNE SODYUM
SELENİTİN KORUYUCU ROLÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Büşra Nur ATASOY

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi FİLİZ DEMİR

TOKAT – 2025



Bu tez çalışması;

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2023/91 nolu proje ile desteklenmiştir.

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Dr. Öğr. Üyesi FİLİZ DEMİR danışmanlığında hazırlamış olduğum “Acetamiprid’in Ratların Çeşitli Dokularında Meydana Getirdiği Toksisite Üzerine Sodyum Selenitin Koruyucu Rolü” adlı Yüksek Lisans tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

02/07/2025

Büşra Nur ATASOY

JÜRİ KABUL VE ONAY

Büşra Nur ATASOY tarafından hazırlanan “**Acetamiprid’in Ratların Çeşitli Dokularında Meydana Getirdiği Toksisite Üzerine Sodyum Selenitin Koruyucu Rolü**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 02/07/2025 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)

İmzası

Üye (Başkan) :

Üye:

Üye:

ONAY/...../.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin başladığı ilk günden tamamlanmasına kadar geçen tüm süreç boyunca, bilgi birikimi ve deneyimleriyle beni yönlendiren değerli hocam ve danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Filiz DEMİR’e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Lisans ve Yüksek lisans eğitimimde değerli katkıları bulunan Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Biyoloji Bölümü hocalarıma teşekkürlerimi içtenlikle sunarım.

Tez çalışmam esnasında bana destek olan arkadaşlarım Şeyma CERİT ve Fatih SÜSLÜ ile değerli arkadaşım Emine MUTLU EVCİL’e teşekkür ederim.

Son olarak eğitim hayatım boyunca destekleriyle yanımda olan aileme tüm sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

ACETAMİPRİDİN RATLARIN ÇEŞİTLİ DOKULARINDA MEYDANA GETİRDİĞİ TOKSİSİTE SODYUM SELENİTİN KORUYUCU ROLÜ

Atasoy,Büşra Nur
Yüksek Lisans, Biyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Filiz Demir
Temmuz 2025, xiv+68 sayfa

Acetamiprid, yaygın olarak kullanılan ticari neonikotinoidlerden birisidir. Neonikotinoidler, böcek kontrolünde son yıllarda oldukça adından bahsedilen bir pestisit grubudur. Selenyum ise gıdalarda doğal olarak bulunan, vücut için önemli bir antioksidandır. Bu tez çalışmasında, Acetamiprid, Sodyum selenit, Acetamiprid+SodyumSelenit 28 gün boyunca yetişkin erkek Wistarlaragavaj yoluyla verilmiştir. Uygulamadan sonra ratların böbrek ağırlıkları, böbrek fonksiyonunun göstergesi olan serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarları ve ışık mikroskopuyla böbrek dokularında meydana gelen histopatolojik değişiklikler kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Deneyin 4. haftasının sonunda kontrol grubu, Sodyum selenit uygulanan grup, Acetamiprid uygulanan grup ve Sodyum selenit+Acetamiprid uygulanan gruplar absolü böbrek ağırlıkları ve nisbi böbrek ağırlıkları bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Kontrol grubu Sodyum selenit uygulanan grup ile karşılaştırıldığında üre, ürik asit ve kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Kontrol grubu ve Sodyum selenit uygulanan gruplar ile Acetamiprid ve Sodyum selenit+Acetamiprid uygulanan gruplar karşılaştırıldığında serum üre seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış, ürik asit ile kreatinin seviyelerinde bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Acetamipriduygulanan grup Sodyum selenit+Acetamiprid uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ise Sodyum selenit+Acetamiprid uygulanan grupta serum üre, ürik asit ve kreatinin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Böbrek dokusu incelendiğindeAcetamipriduygulanan grupta şiddetli tübüler dejenerasyon ve vasküler konjesyon, orta derecede glomerular atrofi, hemoraji, infiltrasyon ve glomerularlobulasyon gözlemlenmiştir. Sodyum selenit+acetamiprid uygulanan grupta ise dahaz hafif derecede histopatolojik değişiklikler gözlemlenmiştir. Sonuç olarak acetamipridratlarda nefrotoksositeye sebep olmuştur ve sodyum selenit bu nefrotoksositeyi tam olarak azaltmasa da hafiflettiği gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Acetamiprid, Antioksidan, Böbrek, Pestisit, Sodyum Selenit

ABSTRACT

THE TOXICITY OF ACETAMIPRID IN VARIOUS TISSUES OF RATS AND THE PROTECTIVE ROLE OF SODIUM SELENITE

Atasoy, Büşra Nur
Master's Thesis, Department of Biology
Advisor: Dr. Filiz Demir
July 2025, xiv+68 pages

Acetamiprid is one of the most commonly used commercial neonicotinoids. Neonicotinoids have recently gained significant attention as a group of pesticides used in insect control. Selenium, on the other hand, is a naturally occurring antioxidant in food that is essential for human health. In this thesis, Acetamiprid, Sodium Selenite, and a combination of Acetamiprid + Sodium selenite were administered via gavage to adult male Wistar rats for 28 days. After the administration period, kidney weights, serum levels of urea, uric acid, and creatinine (which are indicators of kidney function), as well as histopathological changes in kidney tissues under light microscopy, were examined comparatively with the control group. At the end of the 4th week of the experiment, no statistically significant differences were observed in absolute or relative kidney weights between the control group, the Sodium selenite group, the Acetamiprid group, and the Sodium selenite + Acetamiprid group. When comparing the control group and the Sodium selenite group, no significant differences were found in the serum levels of urea, uric acid, and creatinine. However, when the control group and Sodium selenite treated groups were compared with Acetamiprid and Sodium selenite+Acetamiprid treated groups, a statistically significant increase in serum urea levels and no change in uric acid and creatinine levels were observed. When Acetamiprid treated group was compared with Sodium selenite+Acetamiprid treated group, a statistically significant decrease was observed in serum urea, uric acid and creatinine levels in Sodium selenite+Acetamiprid treated group. When the kidney tissue was examined, severe tubular degeneration and vascular congestion, moderate glomerular atrophy, hemorrhage, infiltration and glomerular lobulation were observed in Acetamiprid treated group. Mild histopathologic changes were observed in the sodium selenite+acetamiprid treated group. In conclusion, acetamiprid caused nephrotoxicity in rats and sodium selenite alleviated this nephrotoxicity, although not completely.

Keywords: Acetamiprid, Antioxidant, Kidney, Pesticide, Sodium Selenite

İÇİNDEKİLER

ETİK SÖZLEŞME.....	iii
JÜRİ KABUL VE ONAY.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xiv
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR ÖZETLERİ.....	3
3.MATERYAL ve YÖNTEM.....	26
3.1.Hayvanlar.....	26
3.2. Kimyasallar.....	26
3.3. Hayvanlara Uygulama Planı.....	26
3.3.1. Kontrol Grubu.....	27
3.3.2. Sodyum Selenit Uygulanan Grup.....	27
3.3.3. Acetamiprid Uygulanan Grup.....	27
3.3.4. Sodyum Selenit+Acetamiprid Uygulanan Grup.....	27
3.4. Böbrek Ağırlıklarının Ölçülmesi.....	28
3.5. Serum Böbrek Fonksiyon Testlerinin Belirlenmesi.....	28
3.6. Işık Mikroskobu İncelemeleri.....	28
3.7. İstatistiksel Analizler.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Böbrek Ağırlıklarının Değerlendirilmesi.....	30
4.2 Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	31
4.3. Histopatolojik Değerlendirme.....	35
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49

7. KAYNAKLAR.....	50
8. ÖZGEÇMİŞ.....	68



KISALTMALAR VE SİMGELER

Kısaltmalar

ACM

AChE

ALT

ALP

AST

ATP

CAMP

CAT

GR

GPx

G6PD

GST

GSH

LDH

LDL

LPS

LD50

LH

MDA

NO

nAChR

OP

ROS

RNS

Se

SOD

Açıklama

Acetamiprid

Asetilkolinesteraz

Alanin Aminotransferaz

Alkalen Fosfataz

Aspartat Aminotransferaz

Adenozin Trifosfat

Siklik Adenozin Monofosfat

Katalaz

Glutasyon Redüktaz

Glutasyon Peroksidaz

Glukoz-6-Fosfataz

Glutasyon-S-Transferaz

Glutasyon

Laktat Dehidrogenaz

Kolesterol

Lipopolisakkarit

Letal Doz

Lüteinize Edici Hormon

Malondialdehit

Nitrik Oksit

Nikotinik Asetik Kolin Reseptör

Organofosfat

Reaktif Oksijen Türleri

Reaktif Nitrojen Türleri

Selenyum

Süperoksit Dismutaz

Simgeler

Ppm

Açıklama

Milyonda Bir

°C	Derece
Gr	Gram
Ml	Mililitre
μ	Mikrometre
mg	Miligram
kg	Kilogram
%	Yüzde



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Günümüzde Kullanılan Pestisitler ve Yüzdeleri.....	4
Şekil 2.2. Pestisitlerin Maruziyet Yolları.....	6
Şekil 2.3. Acetamiprid'in Moleküler Yapısı.....	9
Şekil 4.1.4. Haftanın Sonunda Kontrol Grubu ve Muameleli Grupların Absolü Böbrek Ağırlıklarının Karşılaştırılması	30
Şekil 4.2. 4. Haftanın Sonunda Kontrol Grubu ve Muameleli Grupların Nisbi Seviyelerinin Karşılaştırılması.....	31
Şekil 4.3. 4. Haftanın Sonunda Kontrol Grubu ve Muameleli Grupların Üre Seviyelerinin Karşılaştırılması.....	32
Şekil 4.4. 4. Haftanın Sonunda Kontrol Grubu ve Muameleli Grupların Ürik Asit Seviyelerinin Karşılaştırılması.....	32
Şekil 4.5. 4. Haftanın Sonunda Kontrol Grubu ve Muameleli Grupların Kreatinin Seviyelerinin Karşılaştırılması.....	33
Şekil 4.6. Kontrol Grubundaki Ratların Böbrek Dokularının Korteks Bölümünün Histolojik Görüntüsü.....	34
Şekil 4.7. Kontrol Grubundaki Ratların Böbrek Dokularının Medulla Bölümünün Histolojik Görüntüsü.....	34
Şekil 4.8. Sodyum Selenit Grubundaki Ratların Böbrek Dokularının Korteks Bölümünün Histolojik Görüntüsü.....	35
Şekil 4.9. Sodyum Selenit Grubundaki Ratların Böbrek Dokularının Medulla Bölümünün Histolojik Görüntüsü.....	35
Şekil 4.10. Acetamiprid Grubundaki Ratların Böbrek Dokularının Korteks Bölümünün Histolojik Görüntüsü.....	36
Şekil 4.11. Acetamiprid Grubundaki Ratların Böbrek Dokularının Korteks Bölümünün Histolojik Görüntüsü.....	36
Şekil 4.12. Acetamiprid Grubundaki Ratların Böbrek Dokularının Korteks Bölümünün Histolojik Görüntüsü.....	37
Şekil 4.13. Acetamiprid Grubundaki Ratların Böbrek Dokularının Medulla Bölümünün Histolojik Görüntüsü.....	37

Şekil 4.14. Sodyum Selenit + Acetamiprid Grubundaki Ratların Böbrek Dokularının Korteks Bölümünün Histolojik Görüntüsü.....	38
Şekil 4.15. Sodyum Selenit + Acetamiprid Grubundaki Ratların Böbrek Dokularının Korteks Bölümünün Histolojik Görüntüsü.....	38
Şekil 4.16. Sodyum Selenit + Acetamiprid Grubundaki Ratların Böbrek Dokularının Medulla Bölümünün Histolojik Görüntüsü.....	39



ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 3.1. Hayvanlara Uygulama Planı.....	26
Çizelge 4.1. Böbrek Dokusunda Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi.....	40



1.GİRİŞ

Günlük yaşantımızda tüketilen ve üretilen meyve ve sebzeler, insan sağlığını tehdit eden çeşitli zararlılara maruz kalmaktadır. Bu zararlı organizmalar arasında böcekler, kemirgenler, yabani otlar, mantarlar ve parazitler yer almakta olup, genel olarak “pest” olarak adlandırılmaktadır (Ware ve Whitacre, 2004). Bu organizmalarla mücadele etmek, çoğalmalarını engellemek, kontrol altına almak veya popülasyonlarını azaltmak amacıyla kullanılan kimyasal maddeler ise “pestisit” olarak tanımlanır (Aktar ve ark., 2009).

Pestisitler, kullanım amaçlarına göre çeşitli gruplara ayrılmaktadır. Bunlar arasında insektisitler (böceklerle karşı), herbisitler (yabancı otlara karşı), fungisitler (funguslara karşı), akarisitler (akarlara karşı) ve rodentisitler (kemirgenlere karşı) yer almaktadır (Casida ve Durkin, 2013). Özellikle tarımsal üretimde en fazla zarara yol açan etmenlerin başında böcekler ve bu böceklerin taşıdığı bulaşıcı hastalıklar gelmektedir. Bu zararlılarla mücadelede verimliliği artırmak ve ürün kaybını önlemek amacıyla hem biyolojik hem de sentetik kökenli insektisitler yaygın olarak kullanılmaktadır. İnsanoğlunun yaşam alanlarında da yer bulan insektisitler; bahçecilikte, ormancılıkta, balık ve hayvan yetiştiriciliğinde, ev içi haşere kontrolünde sıklıkla tercih edilmektedir (Jeschke ve Nauen, 2008).

Son yıllarda böcek kontrolünde sıkça adından söz ettiren yeni nesil pestisit gruplarından biri de neonikotinoidlerdir. Bu grup pestisitler, sinir sisteminde asetilkolin reseptörlerine bağlanarak etkili olur ve hedef dışı organizmalar üzerinde de toksik etkilere neden olabilirler (Tomizawa ve Casida, 2005). Neonikotinoid grubunda yer alan Acetamiprid, tarımda yaygın şekilde kullanılan bir insektisittir. Özellikle sebze ve meyve üretimi, süs bitkileri, turunçgiller, tütün ve pamuk gibi birçok tarımsal üründe zararlı böcekleri kontrol etmek amacıyla uygulanmaktadır. Literatürde yer alan toksisite çalışmalarında, acetamipridin özellikle karaciğer ve böbrek dokularında birikim gösterdiği bildirilmiştir (Tsunemitsu ve ark., 2020).

Pestisitlerin toksik etkilerini azaltmak amacıyla antioksidan bileşikler sıklıkla araştırma

konusu olmuştur. Antioksidanlar, organizmada serbest radikallerin neden olduğu hücresel hasarı önleyerek oksidatif stresi azaltır (HalliwellveGutteridge, 2015). Selenyum, gıdalarda doğal olarak bulunan ve antioksidan özellik gösteren, insan sağlığı için önemli bir eser elementtir. Glutasyon peroksidaz (GPx) enziminin yapısında yer alarak hücreleri oksidatif strese karşı korur (Rayman, 2012).

Böbrek, omurgalılarda bulunan ve kandaki metabolik atıkları süzerek idrar oluşturan temel bir boşaltım organıdır. Böbreğin fonksiyonel birimi olan nefron, glomerulus adı verilen kapiller bir ağ içerir. Bu yapı oldukça geçirgen özellikte olup plazmadaki maddelerin seçici süzülmesini sağlar. Bu süreç “glomerüler filtrasyon” olarak adlandırılır ve idrar oluşumunun ilk aşamasını oluşturur (Guyton ve Hall, 2020). Glomerül, kandan atık maddeleri uzaklaştırma, su, sodyum ve üre gibi maddeleri süzme gibi önemli görevleri üstlenir. Üre, glomerulustan serbestçe filtrelenir ve tübüler sistem boyunca pasif olarak yeniden emilir; bu süreç idrar akış hızına bağlı olarak değişiklik gösterir (Brenner ve Rector, 2011).

Bu tezinamacı tarımda özellikle de Türkiye’de geniş bir şekilde kullanılan yeni nesil bir pestisit olan Acetamiprid’in ratların böbrek dokusunda meydana getirdiği toksisite üzerine antioksidan özelliği olduğu bilinen Selenyumun koruyucu rolünü araştırmaktır.

2. LİTERATÜR ÖZETLERİ

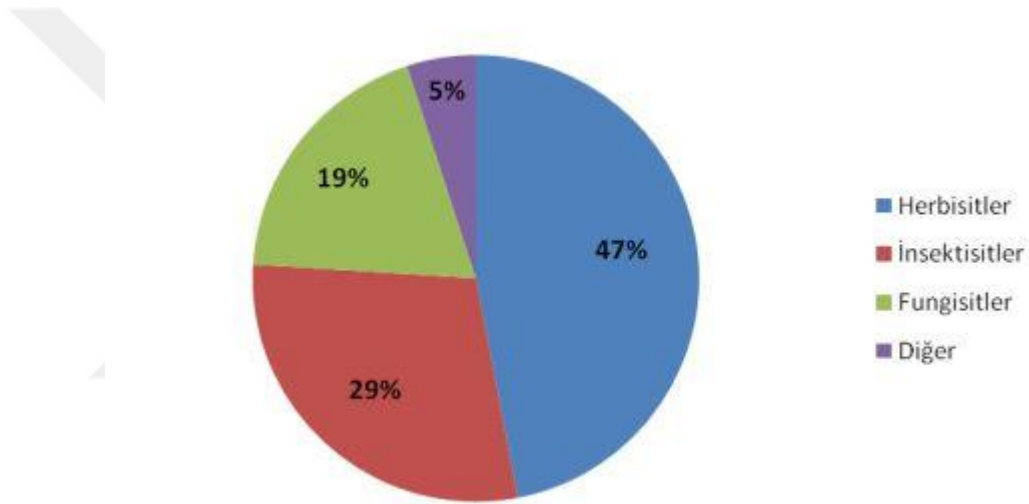
Pestisitler, zararlıları, yabancı otları ve bitki hastalıklarını kontrol etmek için tasarlanan heterojen bir kimyasal birleşik grubudur. Pestisitlerin uygulanması, bitkilerin zararlılara karşı korunmasında kullanılan en etkili yöntem olup tarımsal üretkenliği ve ürün verimini arttırmada da önemli katkılar sağlamaktadır (Bolognesi, 2003). Bilinçsiz pestisit kullanımı sonucunda insan, hava, su, toprak ve yabancı hayat olumsuz etkilenmekte, hedef alınan canlılarda direnç oluşmakta, yararlı canlılar ve doğal hayatın öldürülmesiyle doğal denge bozulmakta ve bitkilerde fitotoksisite görülmektedir (Yıldırım, 2008).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) pestisitleri aktif oldukları etkenlere göre 9 ana grup altında sınıflandırmaktadır (Koren ve ark.,1996):

- İnsektisit (böcek öldürücüler),
- Herbisit (zararlı ot öldürücüler),
- Fungusit (mantar öldürücüler),
- Akarisit (akar öldürücüler),
- Rodentisit (kemirgen öldürücüler),
- Pisisit (balık öldürücüler),
- Avisit (kuş öldürücüler),
- Mollusisit (yumuşakça öldürücüler),
- Nematosit (nematod öldürücü).

Hastalık ve zararlı organizmalarla mücadele, gıda üretiminin artırılması ve ekosistem dengesinin korunması açısından pestisitlerin kullanımı yaygın ve önemli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak hem ulusal hem de uluslararası düzeyde yapılan çok sayıda araştırmada, bu kimyasalların çeşitli riskler taşıdığı pek çok bilim insanı tarafından rapor edilmiştir (Delaplane, 1996). Pestisitler, insan vücuduna pestisit bulaşmış su veya gıda maddelerinin tüketilmesi ile oral yoldan; pestisit partikülleri bulunan ortamlarda ise solunum yoluyla ve pestisit ile direkt temas ederek deri yoluyla girmektedir (Sacramento, 2008).

Pestisitler, bitki ve hayvanlardaki herhangi bir zararlının kontrolünde veya önlenmesinde kullanılması tasarlanan bir madde ya da maddelerin karışımıdır. Binden fazla aktif maddenin karışımı ile elde edilen 35.000 civarında pestisit preparatı vardır(Malley 1997; Karadağ, 2000). Günümüzde kullanılan pestisitlerin yaklaşık olarak yüzdelerine baktığımızda herbisitler %47'lik oranla ilk sırada bulunmaktadır. Herbisitlere insektisitler %29, fungusitler ise %19'luk kullanımla takip etmektedir. Toplamda kullanımın %80'e yakını herbisit ve insektisitlerden oluşmaktadır. Geriye kalan kullanımın ise %15'i fungusitler, %5'i diğer pestisitleri içermektedir (FAO, 2022a; Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Günümüzde kullanılan pestisitler ve yüzdeleri
(Tiryaki ve ark., 2010).

Pestisitler, insan vücudunda biyolojik olarak birikme ve zamanla yoğunlaşma eğilimi göstermektedir. Ayrıca su ve toprağa doğrudan uygulanan pestisitler, bu ortamlarda uzun süre kalıcılığını sürdürerek birikmekte ve bu kümülatif etkileri nedeniyle insan sağlığı üzerinde olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir (Karalliedde ve Senanayake 1989; Güler ve Çobanoğlu 1997; Kamel ve Hoppin 2004). Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre; gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık 3 milyon işçi her yıl pestisitlerden kaynaklanan ciddi zehirlenmeler yaşıyor ve bunların yaklaşık 18.000'i sonunda ölüyor (Min ve ark., 2017).

Gelişmekte olan ülkelerde, pestisit zehirlenmesinden kaynaklanan ölümler enfeksiyon hastalıkları sebebiyle meydana gelen ölümlerden daha fazladır. Bu ülkelerde pestisitlerin kolay temin edilmesi, pestisit içerek intihar girişimini en popüler kendine zarar verme (intihar) yöntemi haline getirmiştir (Eddleston ve ark., 2002). Pestisitlerin lösemi (Brown ve ark., 1990; Dichve ark., 1997), mesane kanseri (Viel ve Chaliel, 1995), non-hodgkin's lenfoma (Waddel ve ark., 2001), pankreas kanseri (Ji ve ark., 2001), Parkinson (Jenner, 2001), gibi kanser ve genetik hastalıklara yol açtığı rapor edilmiştir.

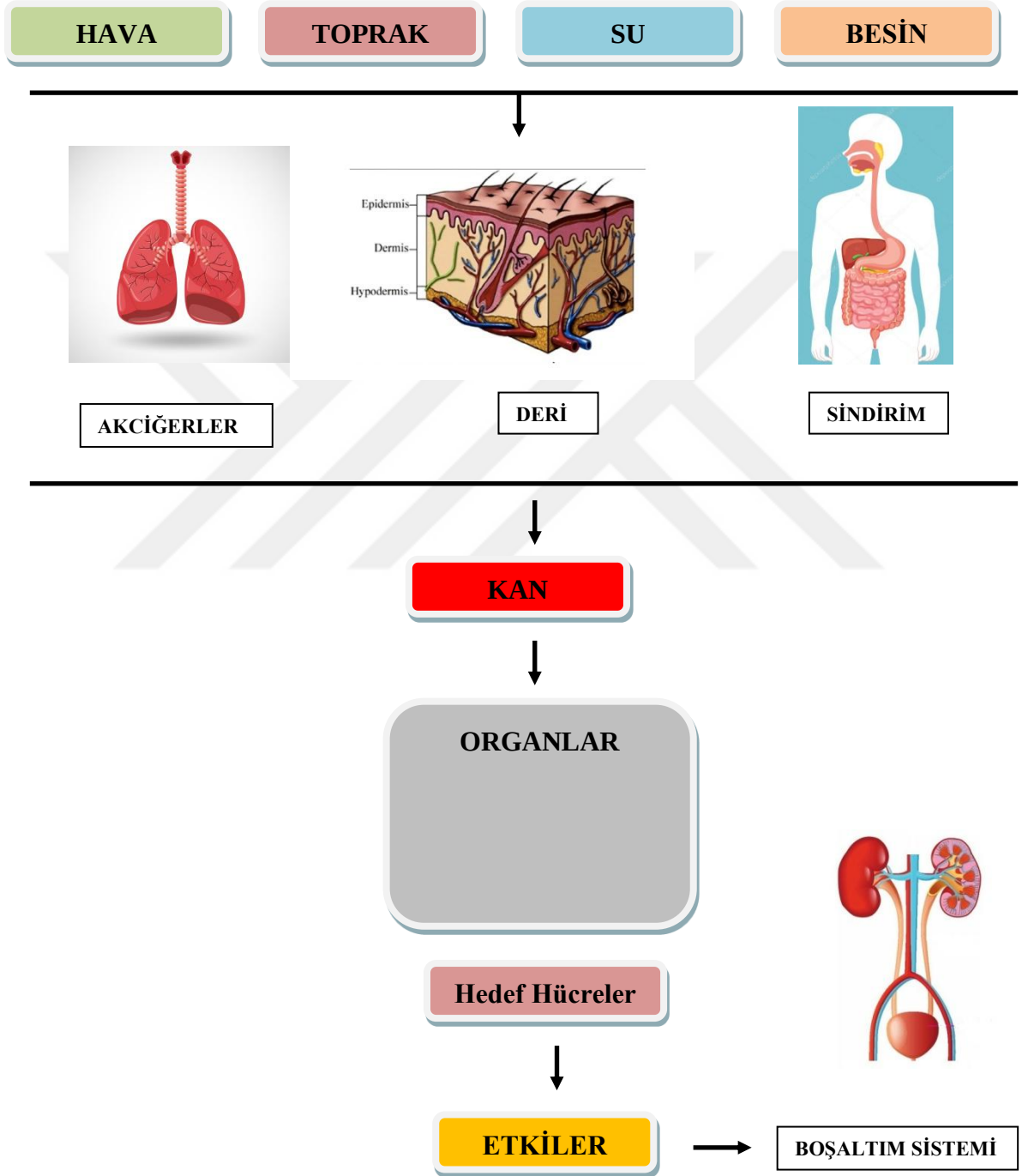
Bazı literatür çalışmalarında, pestisit maruziyeti ile depresyon, demans, Alzheimer, Parkinson ve amiotrofik lateral skleroz (ALS) gibi çeşitli psikiyatrik ve nörolojik hastalıklar arasında bir ilişki olduğu belirtilmektedir (Mostafalou ve Abdollahi, 2013). Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen bir araştırmada ise, pestisitlere maruz kalan tarım işçilerinde, genel popülasyona kıyasla nörodavranışsal sorunların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Rohlman ve ark., 2001).

Pestisitlere maruziyetin temel yollarını oral, inhalasyon ve dermal geçişler oluşturmaktadır (Schwartz ve ark., 2004; Şekil 2.2). Solunum ve deri yoluyla pestisitlere maruz kalma açısından özellikle uygulayıcılar ile tarım işçileri yüksek risk grubunda yer almaktadır. Ayrıca pestisitlerin zararlı etkilerine karşı yenidoğanlar, küçük çocuklar, yaşlı bireyler ve kronik hastalığı bulunan kişiler daha hassas kabul edilmektedir (Schwartz ve ark., 2004).

Pestisitlere maruziyet, kazara gerçekleşebileceği gibi kasıtlı eylemler sonucunda da ortaya çıkabilmektedir. Özellikle pestisit uygulamaları sırasında işlemlerin hatalı yapılması veya gerekli koruyucu önlemlerin ihmal edilmesi, ciddi düzeyde mesleki ya da meslek dışı maruziyete yol açabilmektedir. Ayrıca pestisitler, intihar veya cinayet amacıyla kasıtlı olarak da kullanılabilir (Vural, 1996; Dağlıoğlu, 2004; Garfit ve ark., 2002). Pestisit kalıntısı içeren gıdaların tüketimi, hem akut hem de kronik zehirlenmelere neden olabilmektedir. Özellikle sebze ve meyvelere pestisit uygulandıktan sonra, önerilen bekleme süresine uyulmaması veya yeterli yıkama işleminin yapılmaması durumunda, bu ürünlerin tüketilmesi zehirlenme vakalarına yol

açabilmektedir (Vural, 2005).

Pestisitlerin organizmalara ait dokularda ilerleme ve etkileme yolları aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 2.2: Pestisitlerin maruziyet yolları

İnsektisitler, özellikle tarımsal bitki üretimini tehdit eden zararlı böceklerin kontrolü ile bu böceklerin taşıdığı bulaşıcı hastalıkların önlenmesinde kullanılan, biyolojik ya da sentetik kökenli pestisitlerdir (Kumargal, 2012). Tarım ve bahçecilikte zararlı böceklere karşı mücadelede, ormancılıkta kerestenin korunmasında, su ürünleri yetiştiriciliğinde balıkların zarar görmesinin engellenmesinde, evcil hayvanlarda ve hayvancılık faaliyetlerinde vektör kontrolünde ve kentsel alanlarda ev haşereleriyle mücadelede insektisitlerden yararlanılmaktadır (Simon-Delso ve ark., 2015).

Günümüzde kullanılan tüm insektisitlerin, hedef organizmalar üzerinde sinir sistemi üzerinde toksik etki oluşturarak nörotoksik bir mekanizma ile işlev gördüğü bildirilmektedir (Costa, 2008). Özellikle son yıllarda, nikotin benzeri doğal bileşikler ile neonikotinoid gibi sentetik kimyasalların kullanımında belirgin bir artış olduğu ifade edilmektedir (Ford, 2008).

Neonikotinoidler koruma ürünleri arasında oldukça güçlü bir insektisittir (Sevim, 2019). Nikotin, *Nicotianatabacum* adlı tütün bitkisinden elde edilen insektisittir (Öndeş, 2017). İlk neonikotinoid grubu pestisitler 1991 senesinde Avrupa ve Japonya’da uygulanmaya başlanmıştır (Bayraktar, 2017). Neonikotinoidler Asya, Amerika ve Avrupa’da yaygın olarak kullanılmaktadır (Wang ve ark., 2018) ve imidakloprid, Acetamiprid, klotianidin, tiametoksam, tiakloprid, nitenpiram ve dinotefuran gibi çeşitli neonikotinoid böcek ilaçları 120’den fazla ülkede mevcuttur (Han ve ark., 2018).

Neonikotinoidler 2010 yılında dünya genelinde kullanılan toplam insektisitlerin %26’sını oluşturmuş ve birinci sırada yer almıştır (Sparks ve Nauen, 2015). Hasat edilen ürünlerin %60’tan fazlasında neonikotinoidler de dahil olmak üzere 2 veya daha fazla pestisit kalıntısı içerdiği tahmin ediliyor (US Department of Agriculture 2018a). Neonikotinoidler şimdiye kadar küresel pazara sunulan en önemli böcek öldürücü sınıfındandır (Zbilji ve ark., 2015).

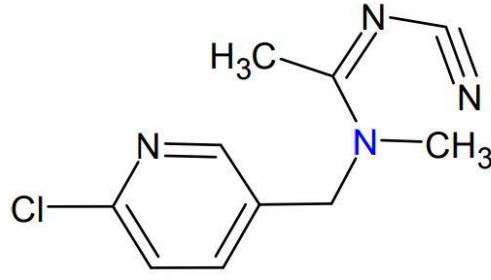
Neonikotinoid pestisitlerin böceklerin merkezi sinir sisteminde bulunan nikotinik asetilkolin reseptörlerinde birikerek insektlerin (böceklerin) ölümüne yol açtığı rapor edilmiştir (Tomizawa ve Casida, 2005). Neonikotinoidlerin, memeliler ve sucul canlılar

üzerinde düşük toksisiteye sahip olduğu bildirilmektedir (Kiriya ve ark., 2003). Bu durum, neonikotinoidlerin memelilerde bulunan nikotinik asetilkolin reseptörlerine (nAChR) olan afinitesinin, böceklerdeki reseptörlere kıyasla daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır (Tomizawa ve Casida, 2003; Kiriya ve ark., 2003).

Neonikotinoid sınıfına ait insektisitlerin özellikle DNA hasarına yol açtığı (Bull ve ark., 2006), kardeş kromatid değişimi, mikroçekirdek oluşumu ve kromozomal anomalilerle ilişkilendirildiği düşünülmektedir (Rupa ve ark., 1988). Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, bu tür DNA hasarlarının sinir sistemi, solunum sistemi, üreme ve bağışıklık sistemi bozukluklarına neden olduğunu (Colosio ve ark., 2005) ve tümör gelişiminde rol oynadığını ortaya koymuştur (Dich ve ark., 1997).

Acetamiprid, zararlı böceklerle karşı sıklıkla tercih edilen bir neonikotinoid insektisittir. İmidaklopridden sonra geliştirilen ikinci neonikotinoid olarak bilinmekte olup, ilk kez Japonya’da ‘Mospilan’ ticari adıyla piyasaya sunulmuştur (Yamamoto ve Casida, 1999; Ünver ve Uysal, 2014). Çiçekçilikte yaygın kullanılan Acetamiprid, yapraklı meyveler, sebzeler, turunçgiller, üzüm, pamuk ve narenciye gibi bitkilerde zararlı olan emici böcek türlerini (örneğin yaprak bitleri, beyaz sinek) kontrol etmek amacıyla uygulanmaktadır (Yeter, 2007; FAO, 2011).

Acetamiprid ((E)-N¹-(6-kloro-3-piridil) metil-N²-siyano-N¹-metil asetamidin) yapısal olarak iki ana bölümden oluşan bir siyanoamid ve 6-kloro-3-piridilmetil bileşiğidir (Şekil 2.3). Molekül formülü C₁₀H₁₁ClN₄ olup, molekül ağırlığı 222,68 g/mol’dür (National Center for Biotechnology Information, 2025). Biyolojik olarak kolay parçalanamayan Acetamiprid, atmosferde fotokimyasal olarak oluşan hidroksil radikalleri ile buhar fazında reaksiyona girerek bozunur. Havadaki yarılanma ömrü yaklaşık 5 saat, suda ise 34 gün olarak rapor edilmiştir. Sudaki bozunma hızı, oksijen varlığında orta düzeyde gerçekleşirken, oksijensiz ortamda oldukça yavaştır. Toprakta ise oksijenli metabolizma ortamlarında Acetamiprid’in bozunması daha hızlı ilerlemektedir (EPA, 2002; Arıcan, 2017).



Acetamiprid

Şekil 2.3: Acetamiprid'in moleküler yapısı
(Ewereve ark., 2021).

Acetamiprid nörotoksik etkiye sahiptir, canlıların sinir sisteminde tahribata yol açmaktadır (Ünver ve Uysal 2014). Yapılan araştırmalarda Acetamiprid aktif maddesinin, memeliler üzerinde düşük seviyelerde akut ve kronik toksisiteye neden olduğu, karsinogenik, nörotoksik ve endokrin bozukluklara dair bir bulgunun olmadığını ortaya koymaktadırlar (Yamada ve ark., 1999; Gilbert ve Gill 2010). Acetamiprid ile gerçekleştirilen çalışmalarda, oral yolla alınan Acetamiprid'in hızlıca emilerek karaciğer, böbrek, adrenal ve tiroid bezleri gibi organlara ulaştığı; tüm vücuda dağıldığı ve uygulamadan 24 saat sonra idrar yoluyla atıldığı tespit edilmiştir (Heddle ve ark., 1983).

Kemirgenlerde tek doz (1 veya 50 mg/kg v.a.) oral uygulama sonrasında Acetamiprid'in geniş ölçüde metabolize edildiği belirlenmiştir. Uygulanan dozun %50-70'i metabolitler şeklinde idrar ve dışkı yoluyla atılırken, tekrarlayan dozlarda bu oran %90'ın üzerine çıkmaktadır (EFSA, 2013).

Fransa'da bebekler ve 3 yaş altı çocukların gıdalarındaki pestisit kalıntılarının incelendiği bir çalışmada, analiz edilen 516 pestisit ve metaboliti arasında, numunelerin %5'inden fazlasında tespit edilen insektisitlerden biri Acetamiprid olmuştur (Nougadere ve ark., 2020).

Bir çalışmada, Pekin ve Shandong illerinde karpuz ve toprak örneklerinde maksimum Acetamiprid kalıntılarının sırasıyla 0,01 mg/kg ve 0,3 mg/kg olduğu rapor edilmiştir. Bu, Acetamiprid kalıntılarının çevrede ve yiyeceklerde kalabileceğini ve bu kalıntılarında insan vücudunda birikme ve insan sağlığını etkileme potansiyeline sahip

olduğunu göstermektedir (Wu ve ark., 2012).

Çin’de yapılan bir araştırmada neonikotinoid düzeylerinin belirlenmesi konusunda 386 yetişkin idrar numunesi alınmış, incelenen 10 neonikotinoid türevi arasında en yüksek düzeyde bulunan bileşiğin Acetamiprid (ortalama 49,43 mg/g kreatinin) olduğu saptanmıştır (Zhou ve ark., 2021).

Başka bir çalışmada, sıçanlara 27,5, 55 ve 110 mg/kg dozlarında %20’lik Acetamiprid formülasyonu 90 gün boyunca oral yolla uygulanmıştır. Uygulama sonrası karaciğer, dalak, böbrek, beyin, kas, yağ dokuları ve dışkıda Acetamiprid düzeyleri incelenmiştir. En yüksek Acetamiprid konsantrasyonu, erkek sıçanların 110 mg/kg doz grubunda karaciğer dokusunda $1,118 \pm 0,29$ µg/g olarak ölçülmüştür. Ayrıca, Acetamiprid seviyesinin en yüksek ikinci olarak böbrek dokusunda tespit edildiği bildirilmiştir (Shakthi Devan ve ark., 2015).

Tekrarlayan maruziyet çalışmalarında, Acetamiprid’in 1000 ppm düzeyindeki dozlarının karaciğer ve böbrekleri hedef organlar olarak etkilediği belirlenmiştir. Uygulanan dozlarda karsinogenik etkisinin bulunmadığı, ancak meme bezi hiperplazisi gibi değişikliklere yol açtığı gözlemlenmiştir (European Commission, 2004).

Dış orbitalinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan, yüksek enerjili atom veya moleküller serbest radikal olarak tanımlanmaktadır. Bu eşlenmemiş elektronlar nedeniyle serbest radikaller, diğer maddelerle kolayca reaksiyona girebilme özelliğine sahiptir (Karabulut ve Gülay, 2016).

Serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilir. Oksijen kaynaklı olanlarreaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen kaynaklı olanlar reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak adlandırılır (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Valko ve ark., 2007).Serbest radikaller, başka moleküllerle kolayca elektron alışverişine girdikleri için onların yapılarında değişikliklere sebep olmaktadır (Çaylak, 2011).

Reaktif oksijen türleri (ROS); süperoksit (O^{2-}), hidroksil ($OH^{\cdot}$), peroksil ($ROO^{\cdot}$), lipid

peroksil ($\text{LOO}^\cdot$), ve alkoksil ($\text{RO}^\cdot$) radikalleri örnek verilebilir. Reaktif nitrojen türlerini (RNS); nitrik oksit ($\text{NO}^\cdot$) ve azot dioksit ($\text{NO}_2^\cdot$) oluşturur. ROS ve RNS diğer nonradikal reaktif türlere kolay bir şekilde dönüşebilirken, oksidanlar olarak adlandırılan hidrojen peroksit (H_2O_2), ozon (O_3), singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), hipokloröz asit (HOCl), nitrik asit (HNO_2), peroksinitrit (ONOO^-), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve lipit peroksit (LOOH) serbest radikaller arasında gösterilmezler. Patolojik ve fizyolojik koşullar altında bu oksidan türleri canlılar tarafından üretilir ve kolaylıkla serbest radikal reaksiyonlarına yol açabilirler (Valko ve ark., 2007; Pham-Huy ve ark., 2008).

Oksidatif stres, ROS üretimi hedef hücredeki antioksidan kapasitesini geçersiz kıldığı zaman ortaya çıkar ve nükleik asitler, lipidler ve proteinler gibi makromoleküllerin, hedef hücre fonksiyonunda değişikliklere ve hücre ölümüne yol açan hasara neden olur (Stephan ve ark., 1997).

Sağlıklı bir bedende ROS ve antioksidanlar denge halinde bulunurlar. Fakat ROS üretimi ve antioksidan koruyucu mekanizmalar arasındaki denge reaktif oksijen türlerinin lehine bozulabilir ve burda oksidatif stres ortaya çıkabilir (Firuzi ve ark., 2011).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile vücudun reaktif ara maddeleri detoksifiye etme veya ortaya çıkan hasarı kolayca onarma yeteneği arasındaki dengesizliktir. Toksik etkiler, protein, lipidler, DNA ve RNA dahil olmak üzere hücrenin tüm bileşenlerine zarar veren peroksitlerin ve serbest radikallerin üretiminden kaynaklanır (Muniz ve ark., 2008).

Hücreler, oksidatif stresi hafifletmek ve hasarlı makromolekülleri onarmak için farklı mekanizmalara sahiptir (El-Gendy, 2010). Birincil savunma, serbest radikalleri ve ROS'u süpürdüğü gösterilen enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından sunulmaktadır. Antioksidan enzimler; CAT, SOD, glutatyon redüktaz (GR), GPx, G6PD, GST ve GSH dahil enzimatik olmayan antioksidanların pestisit maruziyetinden önemli ölçüde etkilendiği gösterilmiştir (El-Gendy ve ark., 1990; Banerjee ve ark., 2001; Bebe ve Panemangalore, 2005).

Enzimatik olmayan antioksidanlar, serbest radikallerin kontrolsüz oluşumunu önleyebilir ya da biyolojik bölgelerle reaksiyonları engelleyebilir. Ayrıca çoğu serbest radikalın yok edilmesi, esas olarak molekülleri süpürerek ve indirgeyerek endojen antioksidanların oksidasyonuna dayanır (Attia ve El-Demerdash, 2002; Zamave ark., 2007).

ROS'un kendine has biyokimyasal özellikleri canlı organizmaların gelişimi için gerekli mekanizmaların temelini oluşturur. ROS'un aşırı üretimi kanser, nörodejeneratif hastalıklar, (Barnham ve ark., 2004) inflamasyon, vb. gibi birçok hastalıkta rol oynayan oksidatif strese yol açmaktadır (Yang ve ark., 2018).

Son zamanlarda, pestisitlerin ROS oluşumu yoluyla farklı dokularda oksidatif stres ürettiği varsayılmıştır. Oksidatif stres aynı zamanda ksenobiyotik maruziyet ve farklı çevresel kontaminasyon seviyeleri ile ilgili bir süreçtir. Bu gibi durumlarda, membran lipidlerinin peroksidasyonu doku hasarında kaçınılmaz bir süreç olarak görünmektedir ve antioksidan savunmalarını bozarak oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengeyi bozarak oksidatif hasara yol açabilir (Possamai ve ark., 2007).

Serbest radikallerin ve geçiş metalleriyle katalize edilen reaksiyonların yaşlanma ve dejeneratif hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilimsel olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, antioksidan savunma sistemlerinin güçlendirilmesi ile metal iyonlarının kontrol altında tutulması, yaşlanma sürecinin yavaşlatılmasında ve ilgili hastalıkların önlenmesinde kritik öneme sahiptir (Yalçın., 2022).

Serbest radikaller sadece insan vücudundaki oksidatif reaksiyonundan değil, aynı zamanda organofosfat (OP) böcek ilacı maruziyetinden sonra da üretilir. Antioksidanları veya oksijensiz serbest radikal enzimlerini değiştirebilir ve kan veya doku hücreleri gibi hücrelerdeki molekülleri değiştirerek hücre hasarına veya hücre ölümüne neden olabilirler (Thongchui ve ark., 2010).

Vücutta bulunan antioksidanlar üretilen serbest radikalleri bastıramazsa, serbest radikal

aktivitesi oksidatif stres olarak bilinen hücre hasarına yol açabilir (Cochrane, 1991). Çeşitli çalışmalar, oksidatif stresin sıçanlarda OP'ler tarafından indüklendiğini kanıtlamıştır (Gultekin, 2000; Gupta ve ark., 2001; Akhgari ve ark., 2003).

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bu türlerin yol açtığı hasarı engellemek amacıyla çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bu mekanizmalar, genel olarak 'antioksidan savunma sistemleri' ya da kısaca 'antioksidanlar' olarak adlandırılmaktadır (Akkuş, 1995). Antioksidanlar vücudumuzda serbest radikaller gibi davranarak lipid peroksidasyonunu ve serbest radikallerin oluşturduğu hasarı azaltır. Böylece serbest radikallerin neden olduğu çeşitli hastalıklara karşı koruma sağlar (Gençaslan, 2007).

İnsanlar kadar hayvanlar da serbest radikallerin neden olduğu hasarlara karşı çeşitli savunma mekanizmalarına sahiptir. Bunların en temel ve etkili olanı antioksidan ajanlardır. Antioksidanlar, bir hedef molekülde oluşabilecek oksidatif hasarı geciktiren veya engelleyen maddeler olarak tanımlanır. Bu moleküller, elektron vererek serbest radikalleri nötralize eden kararlı yapılar gösterirler. Serbest radikallerden kaynaklanan hasara karşı ana savunma sistemi, oksidasyona karşı enzimattiktir (Abdollahi ve ark., 2004).

Vücudun antioksidan savunma sisteminde yer alan bileşenler arasında enzimler ve metal iyonlarını bağlayan proteinler bulunmakta; bunlar suda ve yağda çözünebilen radikal tutucu olarak işlev görmektedir (Percival, 1998; Halliwell, 1994).

Antioksidan savunma mekanizmaları serbest radikallere karşı etkilerini 4 yolla gösterirler (Benzie, 2000).

- Radikal reaksiyonlarının sonlandırılması
- Radikal oluşumunun sınırlandırılması
- Oluşan radikallerin detoksifiye edilmesi
- Oksidatif hasara uğramış yapıların onarımı veya ortamdan uzaklaştırılması

Antioksidanlar endojen ve eksojen olarak ayrılır. Endojen antioksidanlar enzimattik ve

nonenzimatik olmak üzere 2 alt birime ayrılır (Karabulut ve Gülay, 2016a). Canlılar oksidatif hasara karşı enzimatik ve nonenzimatik antioksidan savunma mekanizmaları ve moleküllerle korunur. Hücre seviyesinde etkili olan enzimatik antioksidan sistemler içerisinde süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz yer alır (Kuş ve ark., 2004; Akyol, 1994).

Enzimatik antioksidan savunma mekanizmaları; Katalaz (CAT), SOD, GSH-Px vb. Nonenzimatik antioksidan savunma mekanizmaları; Glutatyon (GSH), tokoferol, askorbik asit vb. olarak isimlendirilir (Valko ve ark., 2007). Antioksidan enzimler, özellikle süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx), oksidatif stres kaynaklı serbest radikallere karşı vücudun ilk savunma hattını oluşturmaktadır (Özden ve ark., 2009).

Hücrede enerji üretim reaksiyonları sırasında meydana gelen zararlı radikallerin zararsız moleküllere dönüşmesinde süperoksit dismutaz (SOD) görev alır. SOD, superoksidin hidrojen perokside ve zararsız hale dönüşmesinde etkilidir. SOD 3 gruba ayrılır. Bunlar: Cu-Zn-SOD, Mn-SOD ve Cu-SOD(Akdo ve ark., 1998).Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve GPx serbest oksijen radikallerinin etkilerine karşı biyolojik sistemlerin temel antioksidan enzimleridir (İlce ve ark., 2019).

Katalaz (CAT) enzimi neredeyse tüm canlı organizmalarda bulunur. Hidrojen peroksitin oksijen ve suya parçalanmasını katalize eden yaygın bir enzimdir (Palmer,1995). Katalaz enzimimikroorganizmalarda, bitkisel ve hayvansal hücrelerde bol miktarda bulunur (Vlasitsve ark., 2010).Katalaz enzimi genellikle peroksizom adı verilen hücresel, iki kutuplu bir çevre organelinde bulunur. Kanda, kemik iliğinde, müköz membranlarda, karaciğerde ve böbreklerde bol miktarda bulunur (İmik ve ark., 1999; Alberts ve ark., 2002).

Katalaz, SOD'a benzer bir dismutasyon mekanizması ile H_2O_2 'i su ve moleküler oksijene parçalayarak biyolojik sistemleri hidrojen peroksitin zararlarına karşı korurlar (Aebi 1984; Nordberg ve Arnér2001).

Hücre içi antioksidan savunma sisteminin kritik bir bileşeni olan glutatyon peroksidazlar (GPx), reaktif oksijen türlerine karşı anahtar enzimler olarak görev yapmaktadırlar (Matés ve Sánchez-Jiménez, 1999). GPx, E vitamininin yetersiz olduğu durumlarda membranı peroksidasyona karşı korur ve eritrositlerdeki en güçlü antioksidan olarak bilinir. GPx yetersizliği Selenyum eksikliği sonucu olabilir. Çünkü Selenyum bu enzimin bir integral parçasıdır (Young ve Woodside 2001, Chao ve ark., 2002).

Glutatyon peroksidaz (GPx), hücrede bulunan diğer antioksidanlarla birlikte, solunum patlaması esnasında oluşan serbest radikalleri etkili biçimde engelleyerek fagositik hücrelerin zarar görmesini önlemektedir. Yapılan çalışmalar, yaşlı bireyler ve Down sendromlu hastalarda eritrosit GPx aktivitesinin yüksek olduğunu, prematürelerde ise düşük seviyelerde bulunduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, hipertansiyonlu hastalar ve yaşlılarda lökosit GPx aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (Beckman ve Ames, 1998).

Glutatyon-s-transferazlar (GST), glutatyon ile ksenobiyotikler arasındaki reaksiyonları katalize eden enzimlerdir (Hayes ve Pulford, 1995). GST'ler metabolizma sürecinde önemli bir rol üstlenir; toksinlerin detoksifikasyonunu sağlar ve hücre içinde bağlayıcı ile taşıyıcı moleküller olarak işlev görürler (Thomas ve Aust, 1986).

Yapılan pek çok çalışmada pestisitlerin serbest radikal oluşumunu artırarak oksidatif stres meydana getirdiği ve oluşan oksidatif stresin hayvanların çeşitli doku ve hücrelerinde hasar meydana getirdiği bildirilmiştir. Örneğin Muniz ve ark., (2008) yaptıkları bir çalışmada tarım işçilerinde organofosfat pestisit maruziyetlerinin idrar biyobelirteçlerini ölçmek ve pestisit maruziyeti ile oksidatif stres ve DNA hasarı ölçümleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için tasarlanmış bir çalışmanın sonucunda, yaygın olarak kullanılan bir organofosfat olan azinphos metil (AZM) uygulanan lenfosit kültürlerinde benzer biyobelirteçler inceleyerek in vitro olarak doğrulanmış ve organofosfat pestisitlerine maruz kalmanın tarım işçilerinde oksidatif stres ve DNA hasarına neden olduğunu ve oksidatif stresin bu biyobelirteçlerinin doza bağlı olduğunu göstermiştir.

Yapılan bir çalışmada organoklorlu pestisit metoksiklorun kısa süreli uygulanmasının yetişkin sıçanların testislerinde oksidatif strese neden olup olmadığını araştırmışlar ve Metoksiklor (50, 100 veya 200 mg/kg vücut ağırlığı/gün) 1, 4 veya 7 gün boyunca oral yoldan uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda antioksidan enzimler süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidazın aktiviteleri azalırken, 4 veya 7 günlük tedaviden sonra testiste lipid peroksidasyon seviyesi arttığını gözlemlemişlerdir. Metoksiklora kısa süreli maruz kalmanın antioksidan enzimleri azaltarak ve lipid peroksidasyonunu artırarak, reaktif oksijen türlerini indükleyerek testiste oksidatif strese neden olduğunu bildirmişlerdir (Latchoumycandane ve Mathur, 2002).

Othmène ve arkadaşları (2020b) yaptıkları bir çalışmada Tebukonazol'e (TEB) subkronik maruziyetin erkek sıçanların böbrekleri üzerindeki olumsuz etkilerini araştırmıştır. TEB'in böbrekte oksidatif strese neden olduğunu, kontrollerle karşılaştırıldığında malondialdehit (MDA), protein karbonil (PC), ileri oksidasyon protein ürünü (AOPP) seviyelerinde ve DNA hasarında artışla gösterildiğini göstermiştir. Ayrıca, tedavi edilen sıçanların böbrek dokusunda süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) aktiviteleri arttığını bildirmişlerdir.

Sıçanlara düşük dozlarda (12,5; 25 ve 35 mg/kg vücut ağırlığı) 90 gün boyunca subkronik Acetamiprid maruziyeti uygulanmış ve bu süreçte Acetamiprid'in toksik etkileri ile mekanizmaları incelenmiştir. Plazma ve testis dokusunda oksidatif hasar ve biyokimyasal parametreler, histolojik bulgular ile sperm kalitesi değerlendirilmiştir. Luteinize edici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) seviyeleri düşük ve orta doz gruplarında artış gösterirken, yüksek doz grubunda azalma gözlemlenmiştir. Testosteron ve kolesterol seviyeleri doz artışıyla birlikte azalmış; maruziyet konsantrasyonlarına paralel olarak total antioksidan seviyesi (TAS) ve glutatyon (GSH) değerlerinde düşüş, total oksidan seviyesi (TOS) ve malondialdehit (MDA) seviyelerinde ise artış tespit edilmiştir (Arıcan, 2017).

Bununla birlikte ACM'nin de in vitro ve in vivo olarak deney hayvanlarının çeşitli dokularında oksidatif stres oluşturduğu ve bunun sonucunda vücut ve organ ağırlıklarında değişiklik, biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde değişiklik ile

sitopatolojik ve histopatolojik dejenerasyona yol açtığını gösteren çeşitli çalışmalar da mevcuttur.

Chakroun ve arkadaşları (2016) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, erkek sıçanlara oral yoldan Acetamiprid (ACM) uygulanmış ve doz artışına bağlı olarak vücut ağırlığında azalma, nisbi karaciğer ağırlığında artış gözlemlenmiştir. Ayrıca beyaz kan hücresi sayısında artış, kırmızı kan hücresi, hematokrit, hemoglobin ve platelet seviyelerinde azalma meydana gelmiştir. Serumda AST, ALT, ALP ve LDH enzim aktivitelerinde artış; total protein seviyesinde ise azalma kaydedilmiştir. Karaciğer dokusunda malondialdehit (MDA) miktarının yükselmesi ile süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) enzim aktivitelerinde azalma tespit edilmiştir. Histopatolojik incelemelerde ise merkezi ven hipertrofisi, sinüzoid genişlemesi, portal alanda genişleme, lenfoid infiltrasyon, nekroz, hiperkromatik nükleus ve ödem gibi değişiklikler bildirilmiştir.

Yao ve arkadaşları (2006) tarafından yapılan bir çalışmada, Acetamiprid'in *Escherichia coli* K12, *Pseudomonas* sp. FH2 ve *Bacillus subtilis* B19 olmak üzere üç bakteri türünde süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) enzim aktivitelerini kısa süreli olarak artırdığı rapor edilmiştir.

Yapılan bir diğer çalışmada 30 NMRI dişi fare 5 gruba ayrılmış, ACM ve melatonin tüm farelere bir ay boyunca günlük olarak intraperitoneal enjeksiyon yapılmıştır. ACM, farelerin ovaryumlarında histolojik hasarlara neden olmuş ve in vitro fertilizasyon parametrelerine göre atretik folikül sayısında artışa ve oosit kalitesinde azalmaya neden olduğu gözlemlenmiştir. Bu değişikliklerin melatonin tarafından önemli ölçüde azaltıldığını bildirmişlerdir (Hassanzadeh ve ark., 2023).

Yapılan bir başka çalışmada Acetamiprid (ACM) ile oluşturulan karaciğer oksidatif stresi ve beyin hasarına karşı N-Asetil-L-sistein (NAC) ve S-metil-L-sisteinin (SMC) koruyucu etkileri araştırılmış, 42 sıçan rastgele 6 gruba ayrılarak bir hafta süreyle intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Çalışmanın sonucu Acetamiprid'in inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, konjesyon ve değişmiş histo-mimari dâhil olmak üzere

karaciğer yaralanmalarına ve gliozis, hiperemi ve nekroz dâhil olmak üzere beyin hasarlarına neden olduğunu göstermiştir. Biyokimyasal analizler sonucunda, Acetamiprid'in hücre zarlarının bütünlüğünün kaybına bağlı olabilecek karaciğerin yapısal ve biyokimyasal profillerini önemli ölçüde değiştirdiğini bildirmişlerdir (Khovarnagh ve Seyedalipour, 2021).

Zhang ve arkadaşları (201) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, Acetamiprid'in 30 mg/kg vücut ağırlığı dozunda 35 gün süreyle maruziyeti sonucunda seminifer tübüllerde ve Leydig hücrelerinde hasar gözlemlenmiştir. Ayrıca Leydig hücrelerinde mitokondri ve endoplazmik retikulumda dejenerasyon, oksidatif hasarın indüklenmesi ile testis dokusunda nitrik oksit ve malondialdehit (MDA) seviyelerinde artış; katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitelerinde azalma ile p38 mitogen-aktif protein kinaz aktivasyonunda yükselme tespit edilmiştir.

Deying Kong ve ark., (2016) yaptıkları bir çalışmada sıçanlara 35 gün boyunca tek başına veya E vitamini ile birlikte oral Acetamiprid uygulamıştır. Sıçan plazma testosteron konsantrasyonu ve sperm kalitesi, maruziyetten sonra luteinize edici hormon (LH) seviyeleri önemli ölçüde azaldığını gözlemlemişler. Aynı zamanda, Acetamiprid Leydig hücrelerinin malondialdehit ve nitrik oksit (NO) seviyelerini artırdığını ve sonuçlarında Acetamiprid'in Leydig hücrelerinde oksidatif strese ve mitokondriyal hasara neden olduğunu ve testiküler ATP ve cAMP sentezini engellediğini gözlemlemişlerdir.

Yapılan bir çalışmada 2 ay boyunca erkek sıçanlara ACM ve azoxystrobin verilmiş, 30 ve 60 günlük süre boyunca oksidatif ve metabolik süreçlerin bozulduğu gözlemlenmiştir. Nitrik oksit seviyeleri önemli ölçüde artarken, süperoksit dismutaz enzimi olan katalaz ve glutatyon redüktaz aktivitesi azaldığı, seks hormonları, kalsiyum ve toplam proteinin serum seviyeleri sıçanlarda önemli ölçüde düşmüştür. Sonuç olarak, Acetamiprid ve azoxystrobin, testis hasarına neden olan oksidatif parametreler üzerinde doza ve zamana bağlı etkiler gösterdiği gözlemlenmiştir (Heba NagehGad EL-Hak ve ark., 2022).

Çamlıca ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, Acetamiprid ile d-

tübokürarin'in kurbağa sinir dokusu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Acetamiprid'in siyatik sinir dokusunda katalaz (CAT) ve asetilkolinesteraz (AChE) enzim aktivitelerini anlamlı düzeyde azalttığı, malondialdehit (MDA) seviyelerini ise artırdığı gözlemlenmiştir. Çalışma sonucunda, yüksek konsantrasyondaki Acetamiprid'in oksidatif strese bağlı doku hasarlarına yol açtığı bildirilmiştir.

Bir çalışmada, albino sıçanlara 3,14 mg/kg vücut ağırlığında Acetamiprid oral yolla 90 gün süreyle uygulanmış ve Acetamiprid'in genel olarak pro-oksidan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Beyinde glutatyon (GSH) ve glutatyon peroksidaz (GPx) ile katalaz (CAT) aktivitelerinin azaldığı; glutatyon-S-transferaz (GST) enzim aktivitesi ve malondialdehit (MDA) seviyelerinde ise artış gözlemlenmiştir (Gasmi ve ark., 2016). Ayrıca süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimlerinin reaktif oksijen türlerini (ROT) ortamdan temizleyen önemli enzimatik antioksidanlar olduğu belirtilmiştir (Ozbek, 2012).

Yapılan bir başka çalışmada dişi Sprague-Dawley sıçanlarında ağız yoluyla verilen sipmetrinin (insektisit) neden olduğu serum biyokimyasal değişiklikleri ve Selenyumun koruyucu etkileri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda, sipmetrinle tedavi edilen sıçanlarda ALP ve ALT enzim aktivitelerinin anlamlı derecede ($P<0.05$) arttığını göstermiştir. Toplam bilirubin, üre ve kreatinin düzeyleri ise sipmetrin uygulamasına bağlı olarak önemsiz düzeyde artış göstermiştir. Ayrıca, bazı parametrelerde kombine tedavi grubunda Selenyumun sipmetrinin zararlı etkilerini azalttığı gözlemlenmiştir (Khalid, 2022).

Saadi ve ark., (2019) düşük dozlarda verilen iki farklı asetemipridin akciğer ve karaciğer yapısı ile karaciğer fonksiyonu üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Karaciğer enzim analizleri, plazma AST ve ALT konsantrasyonlarında önemsiz değişiklikler olduğunu, Ayrıca, histolojik inceleme; kanamalar, lökosit infiltrasyonları ve kapiller ile alveolerseptaların endotel duvarlarında kalınlaşma olduğunu gözlemlenmişlerdir.

Yaşamsal organlardan biri olan böbrek, vücudun homeostazının sağlanması, yabancı

kimyasalların atılması, asit-baz dengesinin korunması, arteriyel kan basıncının düzenlenmesi, eritrosit üretiminin kontrolü ile sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanmasında önemli işlevlere sahiptir (Hall ve Guyton, 2003). Böbrek, tübüler hücreler ve glomerulus gibi yapılarıyla, çeşitli ksenobiyotik bileşiklerin neden olduğu toksik etkiler açısından kritik bir hedef organ olarak kabul edilmektedir (Shen ve ark., 2018; National Research Council, 1995).

Yapılan çalışmalarda uzun süreli olarak pestisitlere mesleki olarak maruz kaldığından şüphelenilen olgularda yapılan ultrasonografik böbrek anatomik incelemesinde böbreklerde belirgin anormalliklerin daha sık görüldüğü, daha ileri incelemelerde böbreklerde belirgin iltihaplı lezyonların olduğu tespit edilmiştir (Gomes ve ark., 1999).

Uzun ve Kalender (2011) yaptıkları bir çalışmada erkek Wistar sıçanlarına 4 hafta boyunca günlük olarak malathion ve C vitamini+E vitamini vermiştir. 4 haftanın sonunda malathion, C+E vitaminleri artı malathion ile tedavi edilen gruplar kontrol, vücut ve böbrek ağırlıkları ile karşılaştırıldığında vücut ve böbrek ağırlıklarında azalma; serum üre, ürik asit ve kreatinin düzeyleri önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada sıçanlara 28 gün boyunca gavaj yoluyla bir pestisit türü olan Tebuconazole verilmesi sonucunda sıçanların kalp ve böbreklerinde histolojik hasarın olduğu ve bu hasarın doza bağlı olarak daha da arttığı belirlenmiştir (Othmène ve ark., 2020a; 2020b)

Hamadive ark., (2010) yaptıkları bir çalışmada sıçanların 3 hafta boyunca lambda-sihalotrine (LTC) maruz bırakılması sonucu böbrek MDA ve protein karbonil seviyelerinde kontrollerle karşılaştırıldığında önemli bir artışa neden olduğunu tespit etti. LTC ile tedavi edilen sıçanların böbreğinde ciddi vakuolleşmeler, hücre infiltrasyonu ve genişlemiş tübüler lümen sergilediği gözlemlendi. Katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR) ve glutatyon-S transferaz (GST) aktiviteleri lambda-sihalotrin maruziyeti nedeniyle önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir. C vitamininin eş zamanlı uygulanması aminotransferazların (AST ve ALT), laktat dehidrogenazın (LDH), kreatinin ve üre

seviyelerinin enzimatik aktivitelerindeki artışı iyileştirdiğini ve antioksidan durumunu iyileştirdiğini belirtmişlerdir.

Karaca ve ark., (2019) yaptıkları bir çalışmada 12.5, 25 ve 35 mg/kg'a 90 günlük ACM subkronik maruziyetten sonra erkek sıçanlarda karaciğer ve böbrek toksisitesini araştırmışlar, biyokimyasal ve oksidatif hasar parametreleri plazma ile doku örneklerinde, karaciğer ve böbrek dokularında histopatolojik değerlendirmede belirlemişlerdir. Bunun sonucunda Acetamiprid'in oksidatif hasara neden olduğu ve karaciğeri etkilediğini, ayrıca plazma üre, ürik asit ve kreatinin seviyelerinde de azalma olduğunu belirtmişlerdir.

Mondal ve ark., (2014) Acetamiprid'e (ACM) çoklu maruziyetten sonra toksik patolojik değişiklikleri görmek amacıyla 72 dişi Wistar sıçanına oral yoldan üç farklı dozda (25, 100 ve 200 mg/kg) ACM konsantrasyonu uygulamışlar. Deneyde test edilen plazma enzimlerinde önemli bir artış gözlemlenmiş, plazma glikozunda, kolesterolde ve düşük yoğunluklu lipid'de önemli bir azalma görmüşlerdir. Hayati organlarda (karaciğer, böbrek, kalp, yumurtalık ve beyin üzerinde) nekrotik ve dejeneratif değişiklikler olduğunu gözlemlenmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada Wistar sıçanlara oral yoldan Acetamiprid uygulanmış, kolesterol seviyelerinde artma ve vücut ağırlığında, yem tüketiminde, azalma, glutatyon, CAT, SOD, GPx ve AchE'de azalmalar gözlenmiştir. Karaciğer ve böbrekte lipid peroksidasyonu arttığı gözlemlenmiştir. Acetamiprid kalıntılarının karaciğer, böbrek, dalak, kaslar, beyin, yağda devam ettiğini ve histopatoloji karaciğerde lezyonlar olduğunu belirtmişlerdir (Devan ve ark., 2015).

Selenyum (Se) 1817'de Berzelius tarafından pirit (FeS₂) mineralinin işlendiği yerlerdeki toz içinde keşfedilmiştir (Vural, 2005). Selenyum tahıllarda, sebzelerde, deniz ürünlerinde ve et gibi gıdalarda bulunmaktadır (DosSantos ve ark., 2007). Selenyum, glutatyon peroksidazlar ve tioredoksin redüktaz gibi çeşitli enzimlerin yapısal bir bileşeni olduğu için canlı organizmalar için temel bir eser element olarak kabul edilir (Agarwal ve Behari, 2007; Aslanturk ve ark., 2014).

Temel eser element Selenyum, insan sağlığının korunmasındaki potansiyelleri nedeniyle son zamanlarda ilgi çekmektedir. Selenyum, peroksit yok edici enzim glutatyon peroksidazın aktif bölgesinin bir parçasını oluşturur ve ayrıca biyotransformasyon, detoksifikasyon ve bağışıklık tepkisi gibi diğer işlevlere de sahiptir (Nève, 1991). Selenyumun başlıca atılım yolu böbreklerdir. Böbrekler haricinde ter ve ekspirasyon havası ile de atılmaktadır (Vural, 2005).

Vücutta toplam miktarı 10-20 mg arasında değişen selenyum, özellikle kas dokusu, eritrositler, trombositler ve bağışıklık sistemi hücrelerinde yüksek oranda bulunur (Levander, 1986). Orta düzeyde selenyum eksikliği, Alzheimer ve Parkinson gibi nörolojik hastalıklara, enfeksiyonların artmasına, kanser riskinin yükselmesine ve tiroid fonksiyonlarında azalmaya neden olabilir. Bu durum, selenyumun insan sağlığı açısından kritik bir mineral olduğunu göstermektedir (Navarro-Alarcon ve Cabrera-Vique, 2008).

Selenyumun uzun süreli eksikliğinde ise tüm vücut dokularında glutatyon peroksidazın (GPx) aktivitesinin azaldığı görülmüştür. Enzimin aktivitesi kandaki Selenyum seviyesi ile orantılıdır (Hsu ve ark., 1998). Selenyum eksikliğine bağlı en belirgin semptomlar, kas ağrısı, kas zayıflığı, deri ve saçta pigment kaybı ve tırnak yataklarının beyazlaşmasıdır (VonStockhausen, 1988; Chen ve ark., 1980).

Yüksek doz selenyum maruziyeti sonucunda güçsüzlük hissi, saç ve tırnaklarda deformasyon ve dökülme; bulantı, kusma ve mide ağrısı gibi gastrointestinal belirtiler ile hepatoselüler dejenerasyon ve dalakta konjesyon gibi etkiler rapor edilmiştir (Wilber, 1980; Burk ve Levander, 1999).

Düşük düzeyde diyetssel selenyum alımının, mesane, beyin, özefagus, akciğer, baş-boyun, yumurtalık, pankreas, tiroid, mide, deri ve kolon kanserleri gibi çeşitli kanser türleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Helzlsouer ve ark., 1996; Combs ve ark., 1997).

Mevcut literatürde, Selenyumun bağışıklık sisteminin işleyişi için gerekli olduğu ve ayrıca yaşlanma sürecini geciktirmede rol oynadığı belirtilmektedir. Se eksikliği diyabet, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar gibi bir dizi rahatsızlıkla ilişkilendirilmiştir (Yan ve Barrett, 1998), normal nöronal gelişim için çok önemlidir (Chen ve Berry, 2003).

Bazı çalışmalar, selenyumun insanlarda antioksidan kapasiteyi artırıcı etkileri nedeniyle kanser ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere pek çok hastalığa karşı koruyucu rol oynadığını ortaya koymuştur (De Zoysa ve ark., 2008; El-Demerdash ve Hoda, 2014).

Serum, plazma ve idrar Se düzeyleri, hem eşleştirilmiş hem de eşleştirilmemiş kontrollerle karşılaştırıldığında çeşitli kanser türlerinde düşüktür ve epidemiyolojik çalışmaların çoğu, Se'nin belirli kanserler için kemopreventif bir bileşik olduğuna dair kanıt sağlar. Se'nin antikarsinojenik etkinliği, kimyasal formuna ve dozajına bağlıdır (Ip, 1998).

Hayvanlarda ortaya çıkan patolojilerden başka Selenyum eksikliği nedeniyle insanlarda Keshan hastalığı olarak adlandırılan bir durum ortaya çıkmaktadır. Bu hastalık kardiyomiopatiye neden olarak çok sayıda çocuğun ölümüne neden olmuştur ve yapılan Selenyum takviyesi hastalığı tamamen tedavi etmiştir (Combs ve Combs, 1984).

Katarakt, kas distrofisi, artrit, hemofilik anemi ve gece körlüğü gibi hastalıkların, insanlarda selenyum ile ilişkilendirildiği bilinmektedir (Foster ve Suma, 1997).

Yapılan bir çalışmada sıçan kalbinde peroksidasyona karşı korumada glutatyon peroksidaz ve katalazın önemi incelenmiştir. Sıçanlara düşük Selenyumlu bir diyet uygulanmış, 2 ay sonra Selenyum eksikliği olan sıçanlarda mitokondriyal ve sitozolik GPx aktivitelerinde %87 azalma görülmüştür ve hidrojen peroksitin detoksifikasyonu için önemli olduğu belirtilmiştir (Molina ve Garcia 1997).

Taktak ve ark., (2022) yaptıkları bir çalışmada kısa süreli akut Selenyum (Se) tedavisinin

oksidatif durum ve akut böbrek hasarına olan etkilerini gözlemlemek için bir deney yapmışlar, 18 yetişkin Long Evans cinsi rat kullanmışlar ve rastgele 3 gruba ayırmışlardır. Kısa süreli akut Se tedavisi hücrenin oksidatif durumunu düzeltmekle birlikte bu durum histopatolojik ve biyokimyasal iyileşme için yetersiz olduğunu, ayrıca hâlihazırda hasarlı böbrekte Se tedavisinin mevcut durumu kötüleştirdiğini gözlemlemişlerdir.

Gurbanov ve ark. (2016) böbrekteki diyabet kaynaklı yapısal değişiklikleri ortaya çıkarmak ve Selenyumun diyabet üzerindeki etkilerini değerlendirmek için bir çalışma yapmıştır. Deneyde 12 ila 14 haftalık erkek yetişkin Wistar sıçanlar (250–300 g) kullanmışlardır. Analizler sonucunda Selenyumla tedavi edilen diyabetik grupların düşük ve orta dozlarının diyabetik gruptan başarıyla ayrıldığını ve kontrole daha yakın kümelandiğini göstermiştir. Çalışma orta ve daha ağırlıklı olarak düşük doz Selenyum tedavisinin diyabet kaynaklı yapısal değişiklikleri ortadan kaldırmada etkili olabileceğini göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin neden olduğu kardiyovasküler hastalıklarda Selenyum takviyesinin koruyucu rolü araştırılmıştır. 35 erkek Wistar ratlara 10 gün boyunca Sodyum selenit ve insülin uygulanmış, deney sonucunda insülin uygulaması kan şekeri, toplam kolesterolü, LDL'i, trigliseritleri, lipidleri, kalp MDA içeriğini ve GST aktivitelerini önemli ölçüde artırırken buna karşılık kalp GSH'ı, GPx, CAT aktivitelerinin önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Mevcut çalışmada diyabetik sıçanların Sodyum selenit ile tedavisinin lipid peroksidasyonu ve serbest radikallerin neden olduğu kardiyovasküler hastalıkları önlediğini gözlemlemişlerdir (Boussekine ve ark., 2014).

Yapılan bir başka çalışmada Selenyumun sıçanlarda deneysel demansa (scopolamine, SCOP) bağlı beyin ve kan oksidatif stresine, apoptozis seviyelerine ve sitokin üretimine karşı koruyup korumadığını araştırılmıştır. Sonuç olarak, Selenyum, sitokin üretimi, E vitamini, glutatyon konsantrasyonları ve GPx aktivitesinin düzenlenmesi yoluyla deneysel demans kaynaklı beyin ve kan oksidatif hasarlarına ve apoptoza karşı koruyucu etkilere neden olduğu gözlemlenmiştir (Demirci ve ark., 2016).

İlce ve ark., (2019) yaptıkları bir çalışmada sıçanların böbreklerinde lipopolisakkaritin (LPS) akut etkileri ile E vitamini ve Sodyum selenitin koruyucu rollerini araştırmış, LPS + Selenyumve/veya vitamin E ile tedavi edilen grubu, LPS ile tedavi edilen grupla karşılaştırdıklarında, SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinin arttığını ve MDA düzeylerinin tedavi periyodunun sonunda anlamlı şekilde azaldığını bildirmişlerdir.

Selenyum nanopartiküllerinin (SeNP'ler) gliserol kaynaklı akut böbrek hasarı modeline karşı koruma sağlayıp sağlayamayacağını değerlendirmek için ratlar üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Selenyum nanopartikülleri gliserol tarafından üretilen biyokimyasal, moleküler ve histolojik değişiklikleri azalttığı gözlemlenmiştir. Selenyum nanopartiküllerinin antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-apoptotik aktiviteler yoluyla akut böbrek gelişimine karşı koruma sağlamak için kullanılabileceğini bildirilmiştir (AlBasher ve ark., 2019).

Yapılan bir çalışmada kırk beş erkek sıçana kadmiyum klorür ve Selenyum verilmiş, Selenyum ile ön tedavisinin, sıçanların böbrek dokularını kadmiyum uygulamasından kaynaklanan biyokimyasal değişikliklere karşı koruduğu bulunmuştur. Ek olarak, Selenyum tedavisi, MDA seviyelerini düşürdüğü ve bu dokulardaki antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırdığı için böbrek dokularını kadmiyum toksisitesine karşı koruyabildiği gözlemlenmiştir (El-Sharaky ve ark., 2007).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Hayvanlar

Deneylerimizde 200-250 gr ağırlığındaki erkek Wistar ratlar kullanılmıştır. Ratlar özel kafesler içerisinde (her kafeste 6 rat olacak şekilde) bakılarak, standart laboratuvar diyeti ve su ile beslenmişlerdir. Ratlara 18- 22°C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık fotoperiyodu uygulanmıştır.

3.2. Kimyasallar

Neonikotinoid bir insektisit olan Acetamiprid'in ticari formülasyonu (Escape ® 20SP, %20 Acetamiprid, Hektaş ticaret, Türkiye) ve antioksidan özelliğe sahip olan Sodyum selenit (%99 saflıkta, Sigma-Aldrich, Almanya) kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan diğer bütün kimyasallar Carlo Erba (İtalya) ve Sigma-Aldrich (Almanya) marka kullanılmıştır.

3.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Ratlar, kontrol grubu (n=6) ve uygulama grubu (n=18) olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Uygulama grubu ise kendi içinde üç alt gruba bölünmüştür. Tüm hayvan gruplarına ilişkin bilgiler aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Çizelge 3.1. Hayvanlara uygulama planı

Grup no	Gruplar	Hayvan Sayısı	Uygulanan Maddeler ve Dozları
1	Kontrol	6	1 ml/kg v.a distile su ile
2	Sodyum selenit	6	1mg/kg v.a. distile su ile
3	ACM	6	1/10 LD50, 217 mg /kg v.a. distile su ile
4	Sodyum selenit+ACM	6	1mg/kg v.a. distile su ile Sodyum selenite +1/10 LD50, 217 mg /kg v.a. distile su ile Acetamiprid

Acetamidrid uygulaması Sodyum selenit uygulamasından yarım saat sonra yapılmıştır. Deney 4 hafta (28 gün) sürmüştür ve uygulamalar günde bir defa sabah saatlerinde (09.00-10.00 arasında) aç olmayan hayvanlara oral gavaj yoluyla yapılmıştır. Acetamidrid ve Sodyum selenitin uygulandığı ilk gün deneyin 0. günü olarak kabul edilmiştir.

3.3.1. Kontrol grubu

Her bir rata günlük 1 ml/kg vücut ağırlığında (v.a) distile su gavaj yoluyla verilmiştir.

3.3.2. Sodyum selenit uygulanan grup

Her bir rata günlük olarak 1 mg/kg v.a. Sodyum selenit distile su içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir (Apaydin ve ark., 2015).

3.3.3. Acetamidrid uygulanan grup

Her bir rata günlük olarak 21,7 mg/kg v.a. (1/10 LD50) ACM distile su içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir (Chakroun ve ark., 2016).

3.3.4. Sodyum selenit+Acetamidrid uygulanan grup

Her bir rata günlük 1 mg/kg v.a. Sodyum selenit uygulamasından yarım saat sonra her bir rata günlük olarak 21,7 mg/kg v.a. (1/10 LD50) ACM distile su içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

Uygulama süresinin sonunda her gruptan 6 rat ketamin+ksilazin anestezisi altında anestezi uygulandı. Biyokimyasal analizler için steril ve vakumlu tüplere kalplerinden kan alınarak ötenazi yapıldı. Hayvanların organ ağırlıkları ölçüldükten sonra organlarının bir kısmı oksidatif stresin ve antioksidan enzim aktivitelerinin tayini için - 80 °C derin dondurucuda saklandı, diğer kısmı ise ışık mikroskobu incelemeleri için fiksasyonları yapılarak stoklandı.

Çalışmada kullanılan tüm gruplara ait parametreler istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi. Sodyum selenit uygulanacak gruba ait parametrelerin diğer gruplar ile karşılaştırılması çalışmanın doğru yorumlanması için gereklidir. Bu gruba ait parametrelerin verileri için literatürde bulunan önceki çalışmalardaki verilerin kullanılması intial kapsamına gireceğinden çalışma için tüm gruplar gereklidir. Bunun yanı sıra bir deney ortamındaki tüm bireylerin aynı fizyolojik ve stres koşullarına maruz kalması çalışmanın güvenilirliğini artırmaktadır.

3.4. Böbrek Ağırlıklarının Ölçülmesi

Deneyin 0. günü ve 4. haftanın sonunda tüm hayvanlar JADAVER NWT-6K marka terazide hayvan tartım modunda tartılmıştır.

Deneyin dördüncü haftasının sonunda, her gruptan 6 rat diseke edilerek böbrek dokuları hızla çıkarılmış ve çevre dokulardan arındırıldıktan sonra KERN PCB marka terazide tartılmıştır. Böbrek ağırlığı, her iki böbreğin toplam ağırlığı olarak kaydedilmiştir.

3.5. Serum Böbrek Fonksiyon Testlerinin Belirlenmesi

Deneyin dördüncü haftasında, her gruptan 6 rat diseke edilerek kalplerinden steril ve vakumlu tüplerle kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri, 3500 rpm'de 20 dakika süreyle santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Böbrek fonksiyonunun göstergeleri olan serum üre, ürik asit ve kreatinin değerleri, Beckman Coulter AU480 otomatik analiz cihazı kullanılarak ölçülmüştür.

3.6. Işık Mikroskobu İncelemeleri

Ratlardan alınan böbrek dokuları, ışık mikroskobu incelemeleri için %10'luk nötral formalin ile 24 saat boyunca sabitlenmiştir. Dokular, yıkama ve dehidrasyon işlemlerinin ardından parafin bloklar halinde hazırlanmıştır. Hazırlanan parafin bloklardan, mikrotom (Microm HM 315, Walldorf, Almanya) kullanılarak 6-7 µm kalınlığında kesitler alınmıştır. Kesitler, hematoksin-eozin ile boyanmış (Özban ve

Özmutlu, 1991), ataçmanlı mikroskop (Nikon Optiphot-2, Nikon Coolpix P7100, Japonya) ile incelenmiş ve görüntüleri kaydedilmiştir. Her bir hayvandan alınan böbrek dokusu örneklerinden 10 preparat değerlendirilmiş olup, bu preparatlar glomerüler atrofi, glomerüler lobülasyon, Bowman kapsülünde genişleme, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, tübüler dejenerasyon, fibrozis ve vasküler konjesyon açısından incelenmiştir. Tüm gruplardaki preparatlar patolojik bulguların derecesine göre (-) yok, (+) az, (++) orta ve (+++) şiddetli şeklinde çizelgede gösterilmiştir (Çizelge 4.1).

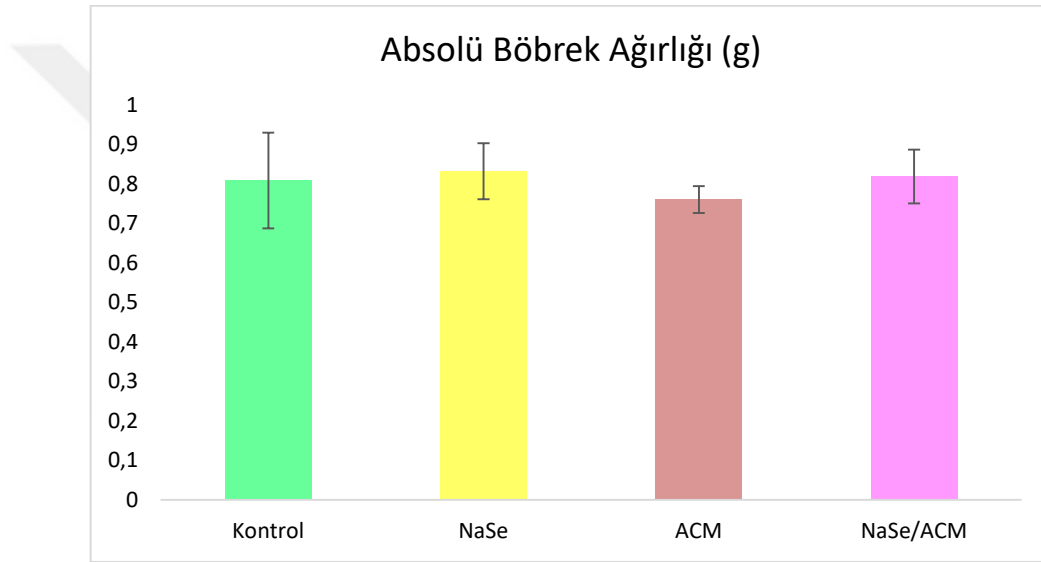
3.7. İstatistiksel Analizler

Biyokimyasal veriler ile vücut ve böbrek organ ağırlıkları, IBM SPSS 20 programı kullanılarak tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi ile analiz edilmiştir. $P < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

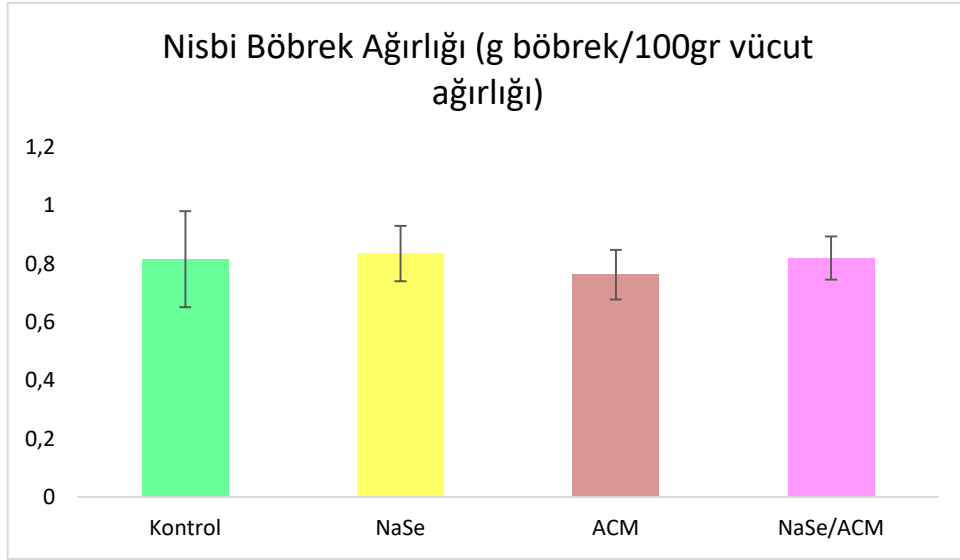
4. BULGULAR

4.1. Böbrek Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Deneyin 4. haftasının sonunda kontrol grubu, Sodyum selenit uygulanan grup, Acetamiprid uygulanan grup ve Sodyum selenit+Acetamiprid uygulanan gruplar absöü böbrek ağırlıkları ve nisbi böbrek ağırlıkları bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. 4. Haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların absöü böbrek ağırlıklarının karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0.05).

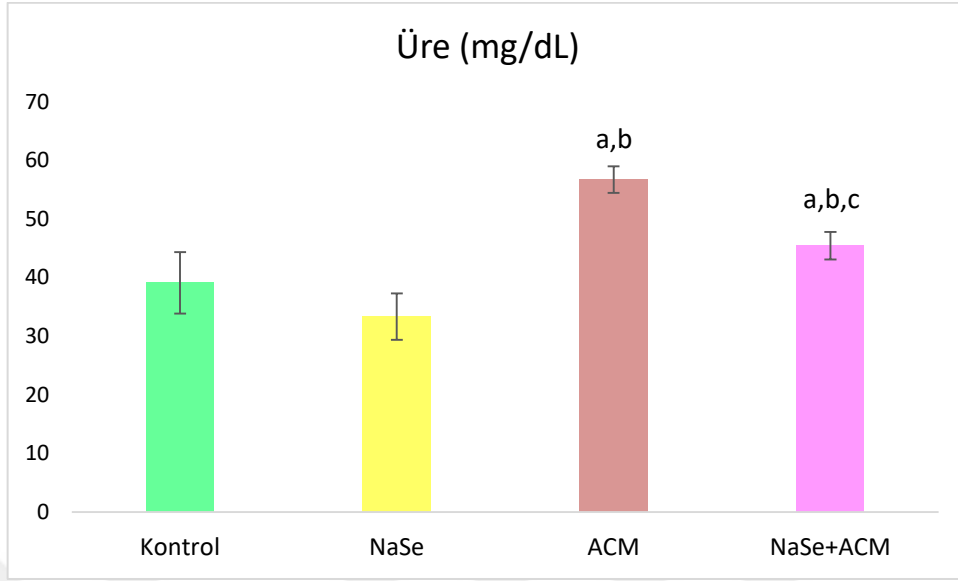


Şekil 4.2. 4. Haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların nisbi böbrek ağırlıklarının karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0.05).

4.2 Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

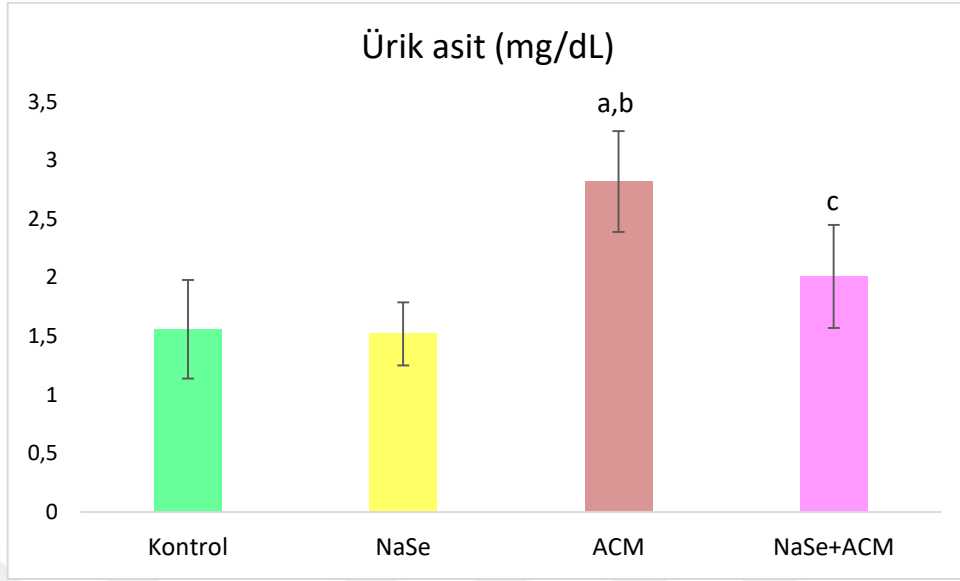
Kontrol grubu, Sodyum selenit uygulanan grup ile karşılaştırıldığında üre, ürik asit ve kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Şekil 4.3).

Deneyin 4. haftasının sonunda kontrol grubu ve Sodyum selenit uygulanan gruplar Acetamidrid ve Sodyum selenit+Acetamidrid uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında serum üre seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Acetamidrid uygulanan grup Sodyum selenit+Acetamidrid uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ise Sodyum selenit+Acetamidrid uygulanan grupta serum üre seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (Şekil 4.3).



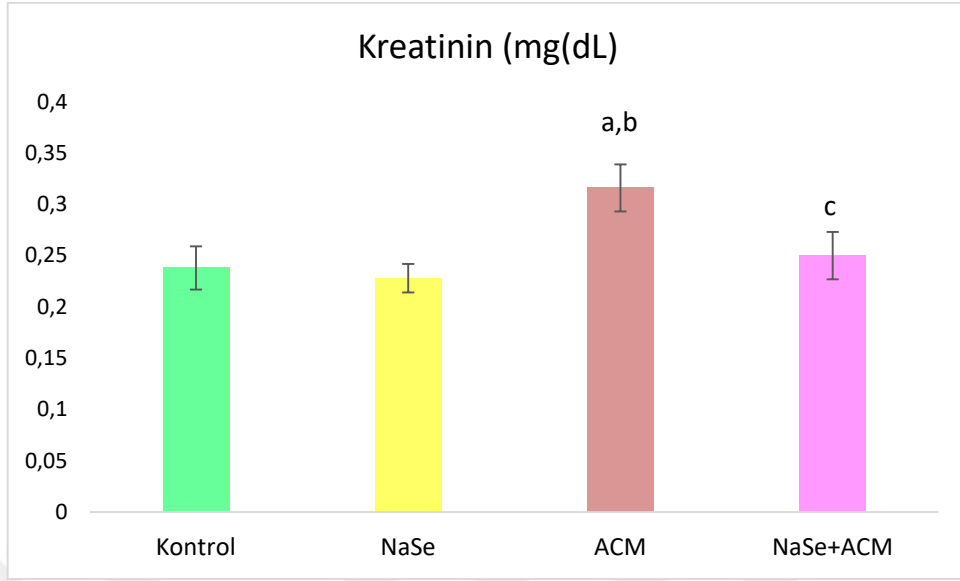
Şekil 4.3. 4. haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların üre seviyelerinin karşılaştırılması. ^aKontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması. ^bSodyumselenit uygulanan grup ile Acetamiprid ve Sodyum selenit+Acetamiprid uygulanan grupların karşılaştırılması. ^cAcetamiprid uygulanan grup ile selenit+Acetamiprid uygulanan grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0.05).

Yapılan çalışmanın sonunda kontrol grubu ve Sodyum selenit uygulanan gruplar Acetamiprid uygulanan grup ile karşılaştırıldığında serum ürik asit seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Şekil 4.4). Sodyum selenit+Acetamiprid uygulanan grup sadece Acetamiprid uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. 4. haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların üre seviyelerinin karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0.05).

Deneyin 4. haftasının sonunda kontrol grubu ve Sodyum selenit uygulanan gruplar Acetamiprid uygulanan grup ile karşılaştırıldığında serum kreatinin seviyelerinde anlamlı bir artış gözlenirken Sodyum selenit+Acetamiprid uygulanan grup sadece Acetamiprid uygulanan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (Şekil 4.5).

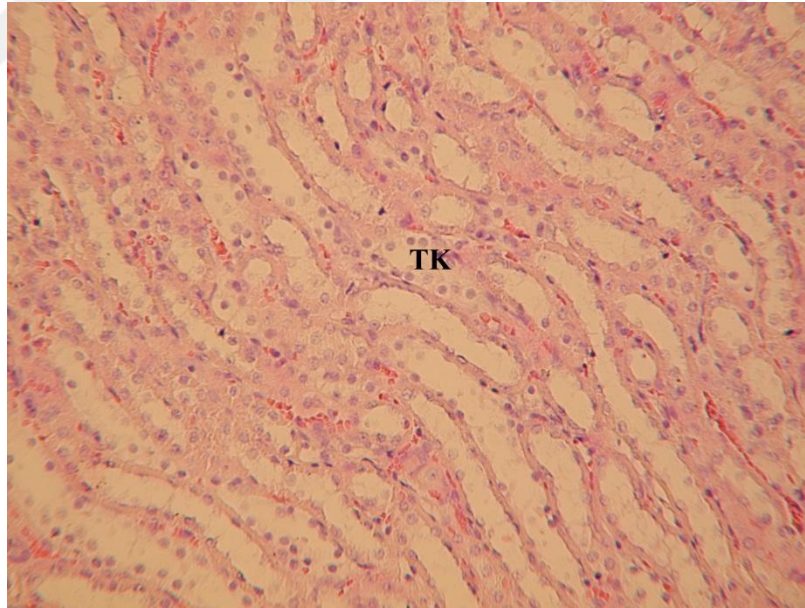


Şekil 4.5. 4. haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların kreatinin seviyelerinin karşılaştırılması. ^aKontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması. ^bSodyumselenit uygulanan grup ile Acetamiprid ve Sodyum selenit+Acetamiprid uygulanan grupların karşılaştırılması. ^cAcetamiprid uygulanan grup ile selenit+Acetamiprid uygulanan grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0.05).

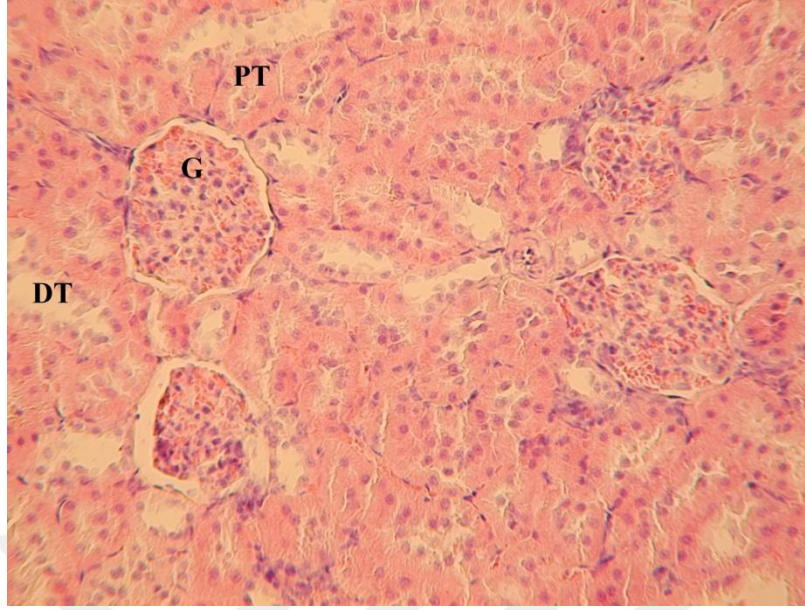
4.3. Histopatolojik Bulguların Değerlendirmesi



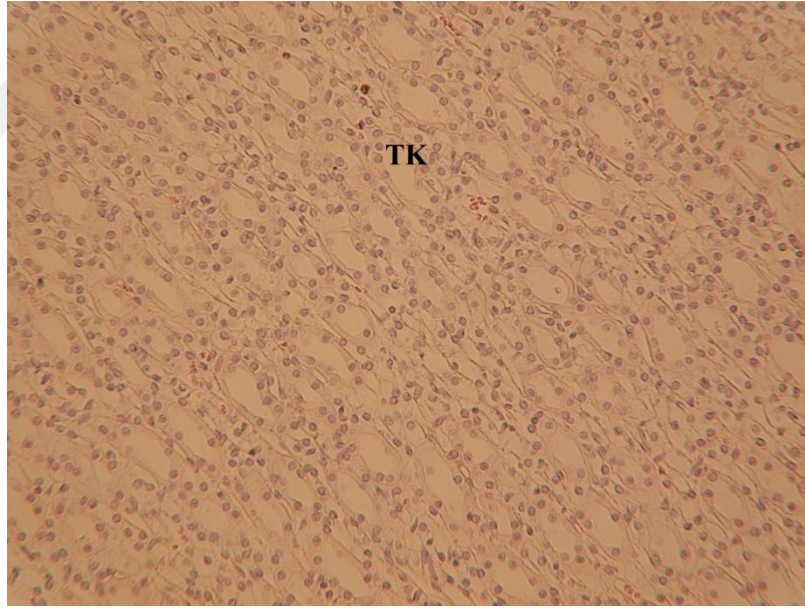
Şekil 4.6. Kontrol grubundaki ratların böbrek dokularının korteks bölümünün histolojik görüntüsü. PT: Proksimal tübül, DT: Distal tübül, G: Glomerulus. H&E, X400.



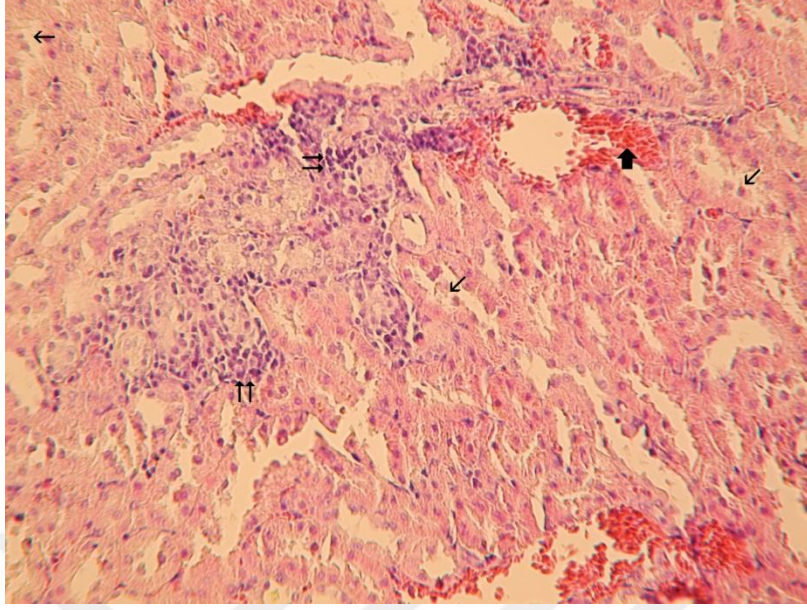
Şekil 4.7. Kontrol grubundaki ratların böbrek dokularının medulla bölümünün histolojik görüntüsü. TK: Toplayıcı kanal. H&E, X400



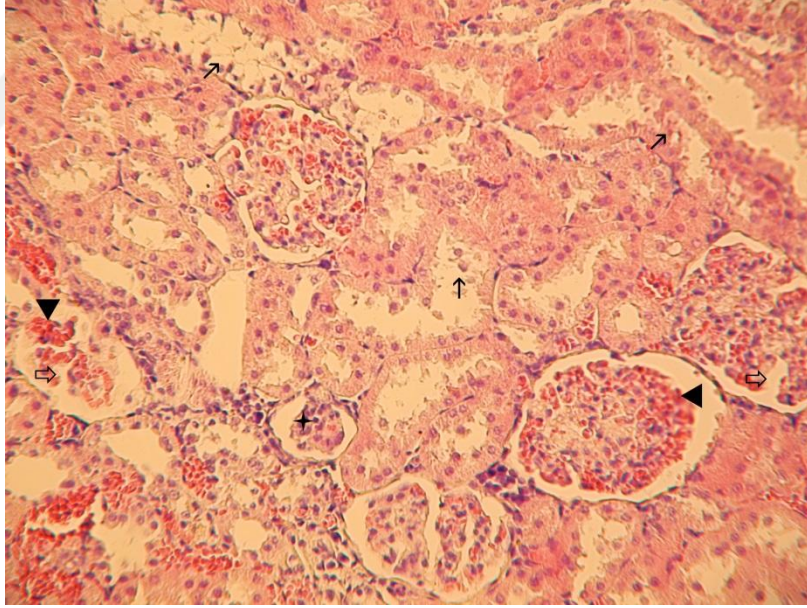
Şekil 4.8. Sodyum selenit uygulanan ratların böbrek dokularının korteks bölümünün histolojik görüntüsü. PT: Proksimal tübül, DT: Distal tübül, G: Glomerulus. H&E, X400



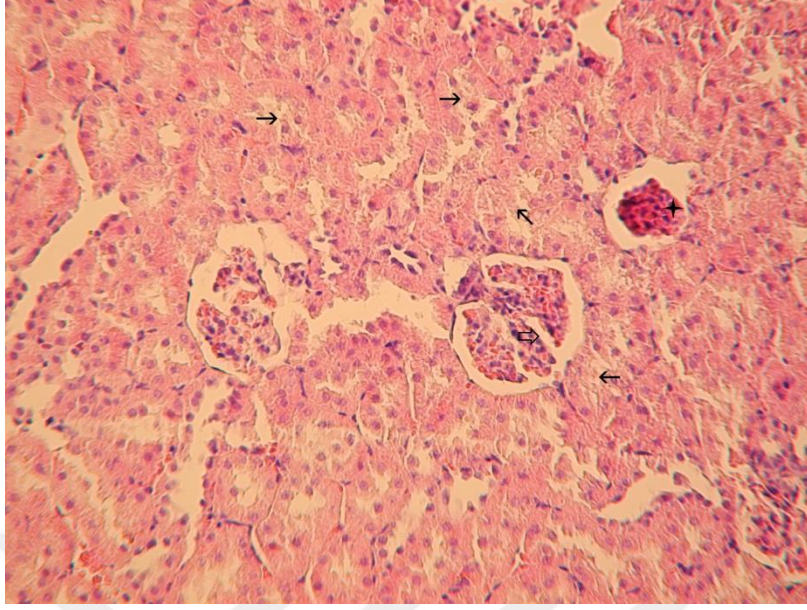
Şekil 4.9. Sodyum selenit uygulanan ratların böbrek dokularının medulla bölümünün histolojik görüntüsü. TK: Toplayıcı kanal. H&E, X400



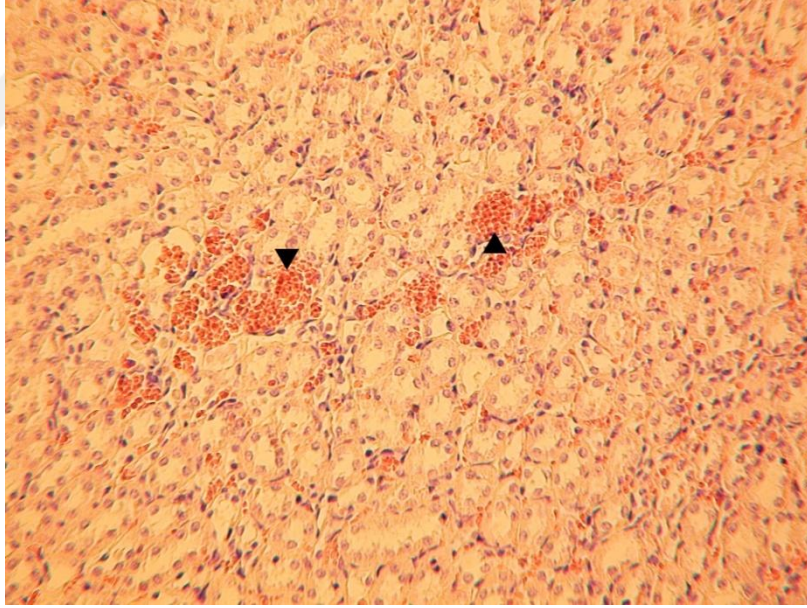
Şekil 4.10. Acetaminiprid uygulanan ratların böbrek dokularının korteks bölümünün histolojik görüntüsü. (←): Tübüler dejenerasyon, (⇔): İnfiltrasyon, (▲): Konjesyon, H&E, X400



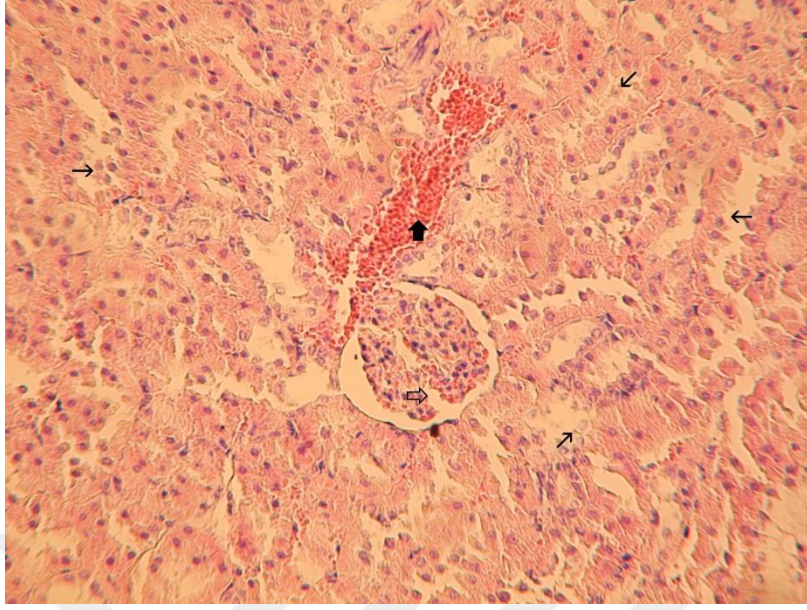
Şekil 4.11. Acetaminiprid uygulanan ratların böbrek dokularının korteks bölümünün histolojik görüntüsü. (←): Tübüler dejenerasyon, (+): Glomerular atrofi, (▲): Hemoraji, (⇨): Glomerular lobulasyon, H&E, X400



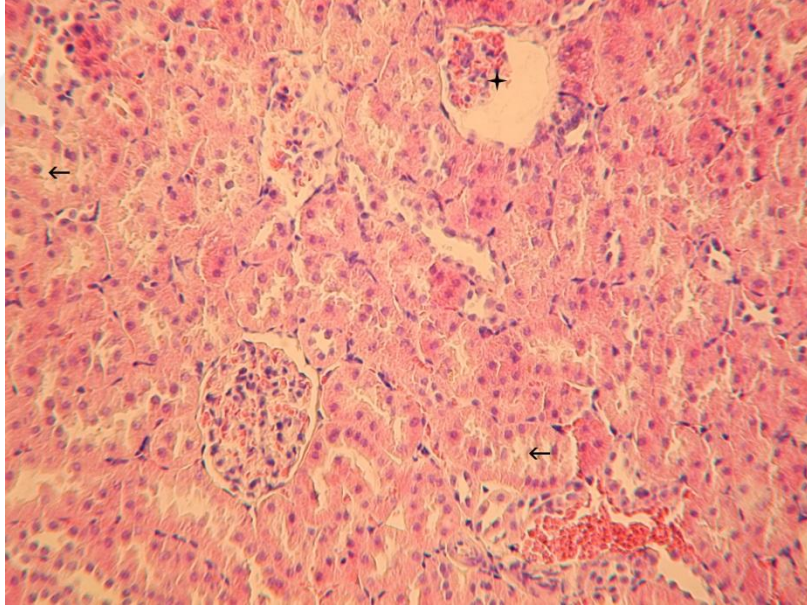
Şekil 4.12.Acetamiprid uygulanan ratların böbrek dokularının korteks bölümünün histolojik görüntüsü, (←): Tübüler dejenerasyon, (+): Glomerular atrofi, (⇔): Glomerular lobulasyon, H&E, X400



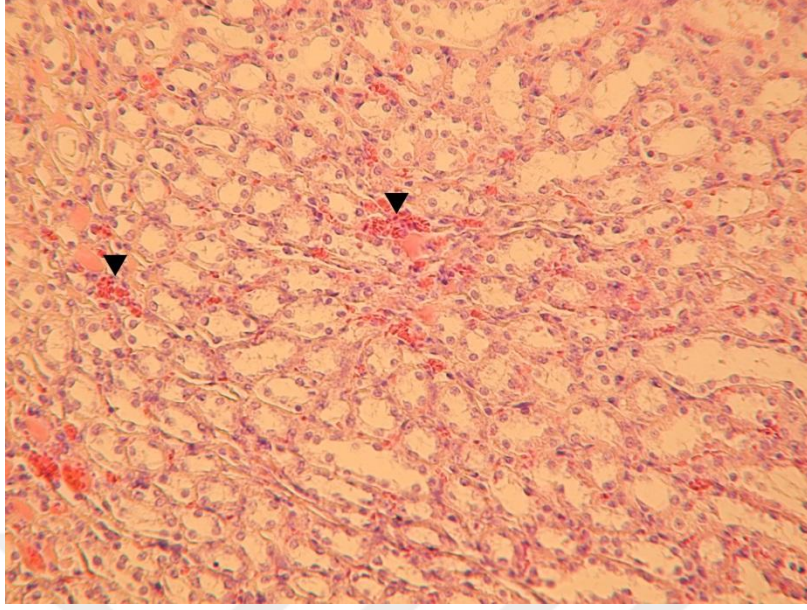
Şekil 4.13.Acetamiprid uygulanan ratların böbrek dokularının medulla bölümünün histolojik görüntüsü, (▲): Hemoroji, H&E, X400



Şekil 4.14.Sodyum selenit + Acetamiprid uygulanan ratların böbrek dokularının korteks bölümünün histolojik görüntüsü, (←): Tübüler dejenerasyon, (⇨): Glomerular lobulasyon, (⬆): Konjesyon, H&E, X400



Şekil 4.15.Sodyum selenit + Acetamiprid uygulanan ratların böbrek dokularının korteks bölümünün histolojik görüntüsü, (←): Tübüler dejenerasyon, (+): Glomerular atrofi, H&E, X400



Şekil 4.16.Sodyum selenit + Acetamiprid uygulanan ratların böbrek dokularının medulla bölümünün histolojik görüntüsü, (▲): Hemoraji, H&E, X400

Çizelge 4.2. Böbrek dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

Gruplar	Patoloji					
	Glomerular atrofi	Glomerularlobüla syon	İnfiltrasyon	Tübüler dejenerasyon	Hemoraji	Vasküler konjesyon
Kontrol	-	-	-	-	-	-
Sodyum selenit	-	-	-	-	-	-
Acetamiprid	++	++	++	+++	++	+++
Sodyum selenit+Acetamiprid	+	+	-	+	+	++

Skorlama dereceleri: (-) yok, (+) az, (++) orta, (+++) şiddetli

5. TARTIŞMA

Günümüzde istenmeyen yabancı otları ve böcekleri yok etmek için çeşitli kimyasal bileşikler sürekli olarak kullanılmaktadır ve bunların arasında en yaygın olanı pestisitlerdir (Cerde ve ark., 2017). Pestisitler, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, böcekler, kemirgenler, fungi, istenmeyen yabancı otlar gibi zararlıları öldürmek amacıyla kullanılan kimyasallar olarak tanımlanmaktadır. Bu kimyasallar tarımda, ürün kaybının azaltılmasını sağlamaları ve uygun fiyatlı gıda verimini ve ürün kalitesini artırabilme yetileri nedeniyle önemli bir role sahip oldukları kabul edilmektedir (Tudi ve ark., 2021). Pestisitler, insanlar da dahil olmak üzere bazı organizmalar için potansiyel olarak toksiktir ve güvenli bir şekilde kullanılmaları ve uygun şekilde atılmaları gerekir (Cestonaro ve ark., 2020). Ancak, çok sayıda uygulamada gelişigüzel kullanılmaları nedeniyle bu pestisitlere mesleki ve mesleki olmayan ortamlarda maruz kalma riski yüksektir (Kori ve ark., 2019).

Acetamiprid (ACM), zararlı kontrolünde sıklıkla tercih edilen bir neonikotinoid insektisittir. İmidacloprid'ten sonra en fazla üretilen ikinci neonikotinoiddir (Whitehorn ve ark., 2012). İlk olarak Japonya'da "Mospilan" markası altında satışa sunulmuştur (Cavas ve ark., 2014). Özellikle ACM, karaciğer, böbrek, adrenal bez ve tiroid bezi dokularında yüksek konsantrasyonlara ulaşır ve vücut genelinde dolaşır. Uygulanan dozun %50–70'i idrar ve dışkı yoluyla metabolitler şeklinde atılırken, tekrarlanan dozların %90'ından fazlası yine metabolit olarak vücuttan atılır (Wu ve ark., 2012; Yeter ve Aydın 2014; Chakroun ve ark., 2016).

Toksikoloji çalışmalarında organ ağırlıkları, test edilen kimyasalın organizma üzerindeki potansiyel toksik etkilerinin değerlendirilmesinde önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Özellikle deney hayvanlarında yapılan toksisite çalışmalarında, bazı belirli organların ağırlıkları hem erken toksik etki göstergesi olarak hem de histopatolojik bulguların destekleyicisi olarak kullanılmaktadır. Örneğin böbrek ağırlığında gözlemlenen değişiklik, böbrek fonksiyonları üzerinde bir etkilenme olabileceğini gösterir. Organ ağırlıklarındaki değişiklikler, toksik etkilerin hem yerini hem de şiddetini anlamada yardımcı olur (Nirogi et al., 2014).

Organ ağırlıklarındaki değişiklikler, histopatolojik değişimlerden önce meydana gelebileceğinden, toksik etkinin erken dönemde belirlenmesine olanak tanır (Michael ve ark., 2007). Bu değişiklikler genellikle ilgili organda meydana gelen hücresel düzeydeki hasarın, inflamasyonun, ödemin ya da atrofinin bir göstergesi olabilir. Örneğin, bir organın ağırlığında artış gözlemlenmesi; hücresel hipertrofi, konjesyon ya da inflamatuvar bir yanıtla ilişkili olabilirken, ağırlıkta azalma; hücre kaybı ya da doku atrofi gibi dejeneratif süreçleri işaret edebilir (Bailey ve ark., 2004).

Bu tür değerlendirmelerde genellikle hem mutlak organ ağırlıkları hem de vücut ağırlığına oranlanmış relatif organ ağırlıkları dikkate alınır. Çünkü organ ağırlıkları, bireysel hayvanlar arasında görülebilecek doğal vücut ağırlığı farklarından etkilenebilir. Bundan dolayı, relatif değerlerin hesaplanması, sonuçların daha güvenilir ve karşılaştırılabilir olmasını sağlar (OECD, 2001).

Sonuç olarak, organ ağırlıkları toksisite değerlendirmelerinde ekonomik, hızlı, duyarlı ve tamamlayıcı bir parametre olarak öne çıkmaktadır ve özellikle böbrek, karaciğer, kalp ve dalak gibi toksisiteye duyarlı organlarda, kimyasal maddelerin neden olduğu biyolojik etkilerin belirlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır.

Yapılan önceki çalışmalarda, oral yoldan Acetamiprid uygulanan Wistar sıçanlarda, deneyin sonunda kontrol grubuna kıyasla vücut ağırlığında, dalak ve beyin mutlak ağırlığında, eş zamanlı ve istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (Didenko ve ark., 2022). Phogat ve ark., (2024) ACM ile yaptıkları bir çalışmada vücut ağırlığının önemli ölçüde azalttığını ve göreceli organ ağırlıklarının (böbrek ve karaciğer) değiştirdiğini rapor etmişlerdir.

Devan ve ark., (2015) ACM ile yaptıkları bir çalışmada vücut ağırlığı ve yem tüketiminde azalma gözlemlenmişler, karaciğer, böbrek, dalak, kas, beyin, yağ dokusu gibi çeşitli organlarda Acetamiprid kalıntısı tespit etmişlerdir ve karaciğerde hasar (lezyonlar) gözlemlenmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada Acetamiprid'in (LD50'nin 1/20, 1/10 ve 1/5'i) tekrarlanan oral

uygulamasının toksik etkileri araştırılmıştır. Acetamiprid'in hematolojik, biyokimyasal ve toksikopatik etkileri değerlendirilmiştir. Acetamiprid'in en yüksek dozu olan LD50'nin 1/5'inde vücut ağırlığı artışında anlamlı bir azalma fark edilmiştir (Chakroun ve ark., 2016).

Yapılan bu çalışmada dakontrol grubu, Sodyum selenit uygulanan grup, Acetamiprid uygulanan grup ve Sodyum selenit+Acetamiprid uygulanan gruplar absöü böbrek ağırlıkları ve nisbi böbrek ağırlıkları bakımından karşılaştırıldığında ACM uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgular literatür ile korelasyon oluşturmamaktadır. Bunun nedeni çalışmada kullanılan ACM 1/10 LD50 dozunda uygulanmıştır ve bu dozun organ ağırlıklarında bir değişiklik oluşturacak düzeyde olmamasından kaynaklanabilir.

Böbrekler, aktif metabolitlerin temizlenmesi ve vücutta dengede tutulmasında kritik bir rol oynar ve birçok metabolit böbrekler yoluyla atılır (Garimella ve ark., 2021). Üre, ürik asit ve kreatinin insan idrarında bulunan başlıca metabolik atıklardır (Zuo ve ark., 2008).

Üre, protein yıkımı sonucunda açığa çıkan amino gruplarının karaciğerde üre döngüsü (ornitin döngüsü) aracılığıyla detoksifikasyon sürecinde dönüştürülmesiyle oluşur. Amonyak, hücreler için toksik olduğundan, karaciğerde karbondioksit ile birleşerek üreye çevrilir ve daha sonra kana karışır. Ardından böbrekler yoluyla idrarla atılır. Üre miktarın artması yüksek protein alımı, gastrointestinal kanamalar, katabolik durumlar, dehidratasyon, böbrek yetmezliğine neden olabilir (Henry, 2001).

Ürik asit, pürin bazlarının (adenin ve guanin) yıkımı sonucu oluşan azotlu bir bileşiktir, böbrekler ve bağırsaklar aracılığıyla vücuttan atılır. Ürik asit düzeylerinin artması gut artrisine, urat nefropatisine ve böbrek taşı oluşumuna neden olabilir (Burtis ve ark., 2012).

Kreatinin, kas hücrelerinde enerji kaynağı olarak görev yapan kreatin fosfatın non-enzimatik şekilde yıkılmasıyla oluşur. Sürekli ve sabit bir hızla üretildiğinden, plazma

düzeyi genellikle kas kitlesiyle doğru orantılıdır. Böbreklerden glomerüler filtrasyon yoluyla atılır (Tietz, 2006).

Yapılan bir çalışmada erkek sıçanlarda 90 günlük subkronik maruziyet sonrası Acetamiprid'in verilmiş, plazma üre, ürik asit ve kreatinin düzeylerinde de azalma gözlenmiştir (Karaca ve ark., 2019). Yapılan bir diğer çalışmada sazan balıklarında acetemiprid pestisitine bağlı toksisite sonucu karaciğer ve böbrek fonksiyonları değerlendirilmiştir. Pestisite maruz kalan balıklarda serum, üre ve kreatinin düzeylerinde, pestisite maruz kalmayanlara göre anlamlı bir artış gözlemlenmiştir (Obaid ve ark., 2022). Alhusaini ve ark., (2019) yaptıkları bir çalışmada ACM alımının serum kreatinin, üre ve ürik asitte, serum lipid peroksidasyonunda ve nitrik oksitte önemli bir artışa neden olduğunu gözlemlemişlerdir.

Yapılan bir başka çalışmada ratlara oral yoldan bir pestisit olan permetrin verilmiş, böbrek ve karaciğer dokuları incelenmiştir. Toksisite açısından serum ve idrar biyokimyasal parametrelerinde bir değişiklik olmadığını, ancak histopatolojik kesitlerde karaciğer ve böbrek dokularında, karaciğer parankimal hücrelerinde şişmiş hiperkromatik çekirdekler ve böbreklerde şişmiş proksimal tübüller gibi önemli değişiklikler olduğu rapor edilmiştir (Sun ve ark., 2022).

Yapılan bu tez çalışmasında kontrol grubu ve Sodyum Selenit uygulanan gruplar Acetamiprid ve Sodyum Selenit+Acetamiprid uygulanan grup ile karşılaştırıldığında serum üre seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Sodyum Selenit+Acetamiprid uygulanan grup sadece Acetamiprid uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Kontrol grubu ve Sodyum selenit uygulanan gruplar Acetamiprid uygulanan grup ile karşılaştırıldığında serum ürik asit ve kreatinin seviyelerinde anlamlı bir artış gözlenirken Sodyum Selenit+Acetamirid uygulanan grup sadece Acetamiprid uygulanan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Bu veriler literatürdeki veriler ile eşleşmektedir. Serum üre, ürik asit ve kreatinin değerlerindeki değişiklikler Acetamiprid'in böbrek dokusu üzerinde dejeneratif değişiklikler oluşturması ve bu nedenle glomerular filtrasyonu bozmasından

kaynaklanabilir.

Histopatolojik incelemeler, toksisite kaynaklı morfolojik değişimlerin ortaya konulmasında önemli bir araçtır. Histopatoloji, doku örneklerinin mikroskop altında incelenmesi yoluyla hücresel yapıdaki değişimlerin değerlendirilmesini sağlar. Aynı zamanda toksikoloji açısından, bir kimyasalın veya farmakolojik ajanın canlı dokular üzerinde oluşturduğu hasarın histolojik düzeyde doğrudan gözlemlenebilmesi, bu yöntemi son derece değerli kılmaktadır (Haschek ve ark., 2013). Histopatolojik bulgular; nekroz, hücresel infiltrasyon, dejenerasyon, hücre atrofisi, fibrozis gibi spesifik patolojik durumları kapsar. Bu tür veriler, toksik etkenin hedef organlarını belirlemede ve etki mekanizmasının anlaşılmasında kilit rol oynar (Klaassen, 2019).

Toksisite çalışmalarında, kimyasalların hangi dokularda ne düzeyde ve ne tür hasar oluşturduğu, mikroskopik analizlerle ortaya konulur (Haschek ve ark., 2013). Örneğin böbrekde glomerüler lobulasyon, bowmann kapsülünde genişleme, glomerüler dejenerasyon gibi durumlar toksisite göstergesi olarak değerlendirilir.

Yapılan bir çalışmada erkek Wistar ratlara ACM ve folik asit verilmiş, böbrek ve karaciğer dokularında histopatolojik ve biyokimyasal toksisite araştırılmıştır. Karaciğerde yağlı karaciğer hücreleri, lökosit infiltrasyonu ve hemoraji görülürken böbrek dokularında tübüler atrofi, yoğun eozinofilik sitoplazma ve genişlemiş konjesyone kan damarları görülmüştür. Ayrıca ürik asit ve toplam antioksidan kapasite gibi diğer belirteçler Acetamiprid verilen sıçanlarda belirgin şekilde azaldığı gözlemlenmiştir (Toghan ve ark., 2022).

Yapılan bir başka çalışmada farelere (Mus musculus) 14 gün boyunca oral gavaj yoluyla Acetamiprid uygulanmış, uygulama sonrası böbrekleri alınıp histopatolojik olarak incelenmiştir. Acetamiprid uygulanan gruplarda, doza bağlı olarak artan şiddette ve sıklıkta olmak üzere, distal ve proksimal tübüllerde dejenerasyon, glomerüler dejenerasyon, kapsül alanında artış, glomerüler atrofi ve hemoraji saptanmıştır (Nur ve ark., 2022).

Acetamidrid'in böbrek üzerine olası toksik etkilerinin vitamin E ile melatonin (Mel) olası koruyucu etkilerinin araştırılması üzerine bir çalışma yapılmış, deneyin sonunda ratların böbrek dokuları incelenmiştir. Histopatolojik bulgularda ACM grubuna ait böbrek kesitlerinde proksimal ve distal tübüllerde hafif ila orta derecede epitel hasarı yaygın olarak gözlenmiştir. Bazı bölgelerde tübüler dejenerasyon tespit edilmiş, böbrek parankiminde farklı derecelerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlemlenmiştir. Peritübüler vasküler yapılarda yaygın konjesyon (damar dolgunluğu) gözlemlenmiştir. Glomerüllerde belirgin kapiller çökme, bazı glomerüllerin tamamen çöktüğü ve kapiller lümenlerin tamamen tıkanıpı tespit edilmiştir. ACM + Mel, ACM + vitamin E ve ACM + Mel + vitamin E gruplarında, hematoksilen ve eozin ile boyanmış kesitlerde tübüler epitel hasarında belirgin iyileşmeler gözlemlenmiştir (Erdemli ve ark., 2020).

Yapılan bu tez çalışmasında da ACM grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında şiddetli tübüler dejenerasyon ve vasküler konjesyon, orta derecede glomerular atrofi, hemoroji, infiltrasyon ve glomerular lobulasyon gözlemlenmiştir. Bu bulgular literatürde yapılan önceki çalışmalar ile korelasyon göstermektedir. Böbrek dokusundaki bu tür histopatolojik değişiklikler Acetamidrid'in oksidatif stres oluşturarak veya reaktif oksijen türleri üretimini artırarak gelişmiş olabilir.

Antioksidanlar, vücutta serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarı önleyen veya azaltan moleküllerdir. Serbest radikaller, hücrelerde lipit, protein ve DNA gibi önemli biyomoleküllere zarar vererek yaşlanma ve çeşitli hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir. Antioksidanlar bu serbest radikalleri etkisiz hale getirerek oksidatif stresi azaltır ve hücrel hasarı önler (Halliwell ve Gutteridge, 2015).

Selenyum (Se), beslenme açısından gerekli bir iz elementtir ve hayvanlar ile insanlar üzerinde önemli işlevlere sahiptir (Agar ve ark., 2013). Bu element, serbest radikalleri nötralize eden ve oksidatif stresi ortadan kaldıran glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin bir bileşenidir. Se, vücutta C ve E vitaminleri gibi antioksidan maddelerin korunmasına yardımcı olur ve serbest radikallerin neden olduğu hasarı azaltır (Kaur ve Kaur 2000). Böbrek dokusu, yüksek konsantrasyonda Se içerir ve bu da böbreği lipid peroksidasyonuna karşı koruyabilir (Deying Kong ve ark., 2016).

Yapılan bir çalışmada ratlara bir tür kanseri ilacı olan Siklofosfamid (CP) verilmiş ve antioksidan özelliğe sahip olan Selenyumun koruyucu etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonunda böbrek dokuları histolojik olarak incelendiğinde; sadece CP ile tedavi edilen hayvanlarda küçük hemorajik alanlar, iltihabi odaklar, konjesyona uğramış kan damarları, daralmış Bowman kapsülü boşluğu, glomerüler sıkışma ve tübüler epitel hücrelerinde lokal dökülmeler belirgin şekilde gözlenmiştir. Selenyum ile birlikte CP uygulanan grupta isedoza bağlı olarak Se uygulanmasının histolojik dejenerasyonları hafifçe azalttığı gözlemlenmiştir (Dunes ve ark. 2018).

Selenyum ile serum kreatinin arasındaki ilişki, 589 yaşlı birey üzerinde incelenmiştir. Böbrek fonksiyonu, başlangıçta ve 48 ay sonra glomerüler fonksiyon ölçümleriyle değerlendirilmiştir. Yapılan bu çalışma sonunda Selenyum uygulanan bireylerin serum kreatinin değerlerinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (Alehagen ve ark., 2020).

Yapılan bir çalışmada Se'nin T-2 kaynaklı böbrek lezyonlarına karşı koruyucu etkilerini ve mekanizmalarını araştırmak amacıyla 48 erkek fareye 28 gün boyunca T-2 toksini ile muamele edilmiş, Bu etki, vücut ağırlığı ve böbrek katsayısında artış, böbrek yapısal hasarının hafiflemesi, böbrek fonksiyonu ile ilişkili biyobelirteçlerin azalması, reaktif oksijen türleri (ROS) düzeylerinin düşmesi ve mitokondriyal membran potansiyelinin artması gibi göstergelerle ortaya konmuştur (Zhang ve ark., 2022).

Yapılan bu tez çalışmasında Acetamidrid'in uygulanan dozda böbrek ağırlığını değiştirmediği, buna karşın serum üre, ürik ve kreatinin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik meydana getirdiği ve böbrek dokularında önemli histopatolojik değişiklikler oluşturduğu tespit edilmiştir. Acetamidrid ile birlikte Sodyum selenit uygulandığında ise Sodyum selenitin mevcut toksisiteyi azalttığı ancak tam olarak korumadığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular literatürde daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu görünmektedir. Sodyum selenitin tam olarak koruyucu etki göstermemesi uygulanan dozun yeterli olmamasından veya uygulama süresinin yeterli olmamasından kaynaklanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pestisitlerin zararlı etkilerinin olduğu bilinmektedir. Yaygın olarak kullanılan ticari neonikotidlerden biri olan Acetamiprid'intoksik etkisi yapılan çalışmalara bakıldığında göz ardı edilmeyecek kadar fazladır. Asetamipridin kullanımı giderek arttığından hedef olmayan organizmalar üzerindeki olası olumsuz etkilerinin belirlenmesi gerekmektedir. Günümüzde organoSelenyum bileşiklerine olan ilgi, farmakolojik özelliklerinden dolayı giderek artmaktadır. Selenyum, antioksidan özelliklerinden dolayı ek besin takviyesi adı altında satışa sunulmaktadır. Ancak Selenyumun eksikliği insanlarda çeşitli sağlık sorunlarına yol açabildiği gibi fazla miktarda kullanılması da toksisiteye neden olmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada Acetamiprid'in erkek sıçanların böbrek dokularında oluşturabileceği olumsuz etkiler üzerine Sodyum selenitin koruyucu etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Yapılan bu çalışmada Acetamiprid'in rat böbreklerinde histopatolojik zararlara yol açtığı gözlemlenmiştir. Bir antioksidan olan Selenyum ise Acetamiprid'in neden olduğu mevcut toksisiteyi azalttığı ancak tam olarak korumadığı gözlemlenmiştir.

Elde edilen bulgular doğrultusunda, Acetamiprid kullanımından kaçınılması ya da kullanımının bilinçli şekilde sınırlandırılması, kullanım dozlarının mümkün olduğunca azaltılması ve Acetamiprid'e alternatif olabilecek pestisit maddelerinin araştırılması gerekmektedir. Ayrıca, antioksidan maddelerin iyileştirici etkileri göz önünde bulundurularak, bu maddelerin uygun doz ve sürelerde kullanımına özen gösterilmelidir.

7. KAYNAKLAR

- Abdollahi, M., Mostafalou, S., Pournourmohammadi, S., & Shadnia, S. (2004). Oxidative stress and cholinesterase inhibition in saliva and plasma of rats following subchronic exposure to malathion. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 137(1), 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2003.11.003>
- Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. In L. Packer (Ed.), *Methods in enzymology* (Vol. 105, pp. 121–126). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05016-3)
- Agar, G., Alpsoy, L., Bozari, S., Erturk, F. A., & Yildirim, N. (2013). Determination of protective role of selenium against aflatoxin B1-induced DNA damage. *Toxicology and Industrial Health*, 29(5), 396–403. <https://doi.org/10.1177/0748233711433930>
- Agarwal, R., & Behari, J. R. (2007). Role of selenium in mercury intoxication in mice. *Industrial Health*, 45(3), 388–395. <https://doi.org/10.2486/indhealth.45.388>
- Akdo, M., Akku, S., Akku, F., & Koyu, A. (1998). Romatoid artrit ve osteoartrozlu hastalarda eritrosit süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz enzim düzeyleri. *Van Tıp Dergisi*, 5(2), 66–71.
- Akhgari, M., Abdollahi, M., Kebryaezadeh, A., Hosseini, R., & Sabzevari, O. (2003). Biochemical evidence for free radical induced lipid peroxidation as a mechanism for subchronic toxicity of malathion in blood and liver of rats. *Human & Experimental Toxicology*, 22(4), 205–211. <https://doi.org/10.1191/0960327103ht345oa>
- Akkuş, İ. (1995). *Serbest oksijen radikalleri ve fizyopatolojik etkileri*. Mimoza Basım Yayın ve Dağıtım.
- Aktar, M. W., Sengupta, D., & Chowdhury, A. (2009). Impact of pesticides use in agriculture: Their benefits and hazards. *Interdisciplinary Toxicology*, 2(1), 1–12. <https://doi.org/10.2478/v10102-009-0001-7>
- Akyol, Ö. (1994). *Beyin tümörlerinde doku SOD, CAT ve GSH-Px aktiviteleri* [Uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı].
- AlBasher, G., Alfarraj, S., Alarifi, S., Alkhtani, S., Almeer, R., Alsultan, N., & Abdel-Moneim, A. E. (2019). Nephroprotective role of selenium nanoparticles against glycerol-induced acute kidney injury in rats. *Biological Trace Element Research*, 192(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01726-3>
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). *Molecular biology of the cell* (4th ed.). Garland Science. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26858/>
- Alehagen, U., Aaseth, J., Alexander, J., Brismar, K., & Larsson, A. (2020). Selenium and coenzyme Q10 supplementation improves renal function in elderly individuals with selenium deficiency: Results from observational studies and a subgroup analysis of a

prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutrients*, 12(12), 3780. <https://doi.org/10.3390/nu12123780>

Alhusaini, A., Fadda, L. M., Ali, H. M., Hasan, I. H., Ali, R. A., & Zakaria, E. A. (2019). Mitigation of acetamiprid-induced renotoxicity by natural antioxidants via the regulation of ICAM, NF- κ B and TLR4 pathways. *Pharmacological Reports*, 71(5), 1020–1029. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.05.009>

Apaydin, F. G., Kalender, S., Baş, H., Demir, F., & Kalender, Y. (2015). Lead nitrate induced testicular toxicity in diabetic and non-diabetic rats: Protective role of sodium selenite. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 58(1), 68–74. <https://doi.org/10.1590/S1516-89132015000100009>

Arıcan, Y. E. (2017). *Neonikotinoid grubu insektisitlerden Acetamiprid'in erkek üreme sistemi üzerine etkisinin araştırılması* [Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü].

Aslantürk, A., Uzunhisarcıklı, M., Kalender, S., & Demir, F. (2014). Sodium selenite and vitamin E in preventing mercuric chloride-induced renal toxicity in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 70, 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.05.009>

Attia, A. M., & El-Demerdash, F. M. (2002). Potent protective effects of melatonin on cypermethrin-induced oxidative damage in rats in vivo. *Journal of Pest Control and Environmental Sciences*, 10(2), 91–104.

Bailey, S. A., Zidell, R. H., & Perry, R. W. (2004). Relationship between organ weight and histopathology in toxicity studies. II. Liver. *Toxicologic Pathology*, 32(4), 447–459. <https://doi.org/10.1080/01926230490465874>

Banerjee, B. D., Seth, V., & Ahmed, R. S. (2001). Pesticide-induced oxidative stress: Perspectives and trends. *Reviews on Environmental Health*, 16(1), 1–40.

Barnham, K. J., Masters, C. L., & Bush, A. I. (2004). Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(3), 205–214. <https://doi.org/10.1038/nrd1330>

Bayraktar, H. (2017). *Neonikotinoid grubu insektisit formülasyonlarının, farklı Ankara ergin ev sinekleri (Musca domestica L.) popülasyonlarındaki etkinliklerinin araştırılması* [Yüksek lisans tezi, Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü].

Bebe, F. N., & Panemangalore, M. (2005). Pesticides and essential minerals modify endogenous antioxidant and cytochrome P450 in tissues of rats. *Journal of Environmental Science and Health, Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, 40(5), 769–784. <https://doi.org/10.1081/PFC-200062470>

Beckman, K. B., & Ames, B. N. (1998). The free radical theory of aging matures. *Physiological Reviews*, 78(2), 547–581. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.2.547>

Benzie, I. F. F. (2000). Evolution of antioxidant defence mechanisms. *European Journal of Nutrition*, 39(2), 53–61. <https://doi.org/10.1007/s003940070030>

Bolognesi, C. (2003). Genotoxicity of pesticides: A review of human biomonitoring studies. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 543(3), 251–272. [https://doi.org/10.1016/S1383-5742\(03\)00015-2](https://doi.org/10.1016/S1383-5742(03)00015-2)

Boussekine, S., Bouzerna, N., & Rouabhi, R. (2014). Protective effect of selenium supplementation on antioxidant defence and cardiovascular diseases in alloxan diabetic rats. *International Journal of Biosciences*, 4(5), 1–10.

Brenner, B. M., & Rector, F. C. (2011). *The kidney* (9th ed.). Elsevier Health Sciences.

Brown, L. M., Blair, A., Gibson, R., Everett, G. D., Cantor, K. P., Schuman, L. M., Burmeister, L. F., Van Lier, S. F., & Dick, F. (1990). Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Research*, 50(21), 6585–6591.

Bull, S., Fletcher, K., Boobis, A., & Battershill, J. (2006). Evidence for genotoxicity of pesticides in pesticide applicators: A review. *Mutagenesis*, 21(2), 93–103. <https://doi.org/10.1093/mutage/gel005>

Burk, R. F., & Levander, O. A. (1999). Selenium. In M. Shils, J. Olson, M. Shike, & A. C. Ross (Eds.), *Modern nutrition in health and disease* (9th ed., pp. 265–276). Williams & Wilkins.

Burtis, C. A., Ashwood, E. R., & Bruns, D. E. (2012). *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics* (5th ed.). Elsevier.

Casida, J. E., & Durkin, K. A. (2013). Neuroactive insecticides: Targets, selectivity, resistance, and secondary effects. *Annual Review of Entomology*, 58, 99–117. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-120811-153645>

Cavas, T., Cinkılıç, N., Vatan, O., & Yılmaz, D. (2014). Effects of fullerene nanoparticles on acetamiprid-induced cytotoxicity and genotoxicity in cultured human lung fibroblasts. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 114, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2014.06.007>

Cerda, R., Avelino, J., Gary, C., Tixier, P., Lechevallier, E., & Allinne, C. (2017). Primary and secondary yield losses caused by pests and diseases: Assessment and modeling in coffee. *PLoS ONE*, 12(1), e0169133. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169133>

Cestonaro, L. V., Garcia, S. C., Nascimento, S., Gauer, B., Sauer, E., Göethel, G., & Piton, Y. (2020). Biochemical, hematological and immunological parameters and relationship with occupational exposure to pesticides and metals. *Environmental Science and Pollution Research*, 27, 29291–29302. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09156-y>

Chakroun, S., Ezzi, L., Grissa, I., Kerkeni, E., Neffati, F., Bhourri, R., & Ben Cheikh, H. (2016). Hematological, biochemical, and toxicopathic effects of subchronic acetamiprid toxicity in Wistar rats. *Environmental Science and Pollution Research International*, 23(24), 25191–25199. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7672-0>

Chao, J. C. J., Huang, C. H., Wu, S. J., Yang, S. C., Chang, N. C., Shieh, M. J., & Lo, P. N. (2002). Effects of beta-carotene, vitamin C and E on antioxidant status in hyperlipidemic smokers. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 13(8), 427–434. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00227-4](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00227-4)

Chen, J., & Berry, M. J. (2003). Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases. *Journal of Neurochemistry*, 86(1), 1–12. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01856.x>

Chen, X., Yang, G., Chen, J., Chen, X., Wen, Z., & Ge, K. (1980). Studies on the relations of selenium and Keshan disease. *Biological Trace Element Research*, 2(2), 91–107. <https://doi.org/10.1007/BF02795615>

Cochrane, C. G. (1991). Cellular injury by oxidants. *The American Journal of Medicine*, 91(3C), 23S–30S. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90267-Z](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90267-Z)

Combs, G. F. Jr., Clark, L. C., & Turnbull, B. W. (1997). Reduction of cancer mortality and incidence by selenium supplementation. *Medizinische Klinik (Munich, Germany: 1983)*, 92(Suppl. 1), 42–45.

Combs, G. F. Jr., & Combs, S. B. (1984). The nutritional biochemistry of selenium. *Annual Review of Nutrition*, 4, 257–280. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.04.070184.001353>

Colosio, C., Birindelli, S., Corsini, E., Galli, C. L., & Maroni, M. (2005). Low-level exposure to chemicals and immune system. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 207(2 Suppl), S320–S328. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.01.060>

Costa, L. G. (2008). Toxic effect of pesticides. In C. D. Klaassen (Ed.), *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons* (7th ed., pp. 883–930). McGraw-Hill Medical Publishing Division.

Çamlıca, Y., Bediz, S. C., & Yalın, S. (2017). Acetamiprid ve d-Tüboküarin'in kurbağa sinir dokusu üzerine etkilerinin incelenmesi (I: Oksidatif potansiyel). *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21, 149–155. <https://doi.org/10.12991/mpj.2017.10>

Çaylak, E. (2011). Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 9(1), 73–83.

Dağlıoğlu, N. (2004). *Akut organofosfatlı pestisit entoksikasyonlarının sıçanlarda deneysel olarak gösterilmesi* [Yüksek lisans tezi, Çukurova Üniversitesi].

Delaplane, K. S. (1996). *Pesticide usage in the United States: History, benefits, risks and trends*. Southern Extension and Research Activity – Information Exchange Group 1 (Southern Region Pesticide Impact Assessment Program).

Demirci, K., Nazıroğlu, M., Övey, İ. S., & Balaban, H. (2016). Selenium attenuates apoptosis, inflammation and oxidative stress in the blood and brain of aged rats with scopolamine-induced dementia. *Metabolic Brain Disease*, 32(2), 321–329. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9906-7>

Devan, R. K. S., Mishra, A., Prabu, P. C., Mandal, T. K., & Panchapakesan, S. (2015). Sub-chronic oral toxicity of acetamiprid in Wistar rats. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 97(9), 1236–1252. <https://doi.org/10.1080/02772248.2015.1086776>

Kong, D., Zhang, J., Hou, X., Zhang, S., Tan, J., Chen, Y., Yang, W., Zeng, J., Han, Y., Liu, X., Xu, D., & Cai, R. (2016). Acetamiprid inhibits testosterone synthesis by affecting the mitochondrial function and cytoplasmic adenosine triphosphate production in rat Leydig cells. *Biology of Reproduction*, 95(5), 96. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.141291>

De Zoysa, M., Lee, J., Lee, S., & Lee, J. (2008). Transcriptional up-regulation of disk abalone selenium-dependent glutathione peroxidase by H₂O₂ oxidative stress and *Vibrio alginolyticus* bacterial infection. *Fish & Shellfish Immunology*, 25(4), 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2008.06.010>

Dich, J., Zahm, S. H., Hanberg, A., & Adami, H. O. (1997). Pesticides and cancer. *Cancer Causes & Control*, 8(3), 420–443. <https://doi.org/10.1023/A:1018443003450>

Didenko, M. M., Yastrub, T. O., Hrygorieva, K. V., & Dontsova, D. O. (2022). Dose dependence of subchronic influencing of acetamiprid on the organism of rats from data of morphological researches. *Wiadomości Lekarskie*, 75(12), 2987–2993.

Dos Santos, R. A., Jordao, A. A., Vannucchi, H., & Takahashi, C. S. (2007). Protection of doxorubicin-induced DNA damage by sodium selenite and selenomethionine in Wistar rats. *Nutrition Research*, 27(6), 343–348. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2007.04.004>

Eddleston, M., Karalliedde, L., Buckley, N., Fernando, R., Hutchinson, G., Isbister, G., Konradsen, F., Murray, D., Piola, J. C., Senanayake, N., Sheriff, R., Singh, S., Siwach, S. B., & Smit, L. (2002). Pesticide poisoning in the developing world: A minimum pesticides list. *The Lancet*, 360(9340), 1163–1167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11204-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11204-9)

EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). (2013). Scientific opinion on the developmental neurotoxicity potential of acetamiprid and imidacloprid. *EFSA Journal*, 11(12), 1–47. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3471>

El-Gendy, K. S. (1990). The effects of thiodicarb and cypermethrin on some liver enzymes of rats. *Bulletin of Alexandria Faculty of Medicine*, 36, 607–612.

El-Gendy, K. S., Aly, N. M., Mahmoud, F. H., Kenawy, A., & El-Sebae, A. K. H. (2010). The role of vitamin C as an antioxidant in protection against oxidative stress induced by imidacloprid. *Food and Chemical Toxicology*, 48(1), 215–221. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.10.003>

El-Demerdash, F. M., & Hoda, M. N. (2014). Antioxidant effect of selenium on lipid peroxidation, hyperlipidemia and biochemical parameters in rats exposed to diazinon. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28(1), 89–93. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.07.003>

El-Sharaky, A. S., Newairy, A. A., Badreldeen, M. M., Eweda, S. M., & Sheweita, S. A. (2007). Protective role of selenium against renal toxicity induced by cadmium in rats. *Toxicology*, 235(3), 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.04.005>

Environmental Protection Agency (EPA). (2002). *Pesticides – Fact sheet for acetamiprid; reason for issuance: Conditional registration*. https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-09/documents/acetaminprid_fact_sheet.pdf

Erdemli, M. E., Zayman, E., Erdemli, Z., Gul, M., Gul, S., & Gozukara Bag, H. (2020). Protective effects of melatonin and vitamin E in acetamiprid-induced nephrotoxicity. *Environmental Science and Pollution Research*. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10010-1>

European Commission. (2004). *Review report for the active substance acetamiprid*. Health and Consumer Protection Directorate-General. The Standing Committee on the Food Chain and Animal Health. https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/plant/docs/pesticides_ppp_app-proc_2004-12_acetamiprid.pdf

Ewere, E. E., Reichelt-Brushett, A., & Benkendorff, K. (2021). Impacts of neonicotinoids on molluscs: What we know and what we need to know. *Toxics*, 9(2), 21. <https://doi.org/10.3390/toxics9020021>

Firuzi, O., Miri, R., Tavakkoli, M., & Saso, L. (2011). Antioxidant therapy: Current status and future prospects. *Current Medicinal Chemistry*, 18(22), 3871–3888. <https://doi.org/10.2174/092986711796391185>

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). (2011). *Acetamiprid*. http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/R_eport11/Acetamiprid.pdf (Erişim tarihi: 20 Ocak 2018)

Ford, K. A. (2008). *Metabolism, pharmacokinetics and toxicology of the neonicotinoid insecticides in mice* (ss. 1–7). University of California, Molecular Toxicology.

Foster, L. H., & Sumar, S. (1997). Selenium in health and disease: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 37(3), 211–228. <https://doi.org/10.1080/10408399709527798>

Garfitt, S. J., Jones, K., Mason, H. J., & Cocker, J. (2002). Exposure to the organophosphate diazinon: Data from a human volunteer study with oral and dermal doses. *Toxicology Letters*, 134(1-3), 105–113. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(02\)00035-8](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(02)00035-8)

Garimella, P. S., Tighiouart, H., Sarnak, M. J., Levey, A. S., & Ix, J. H. (2021). Tubular secretion of creatinine and risk of kidney failure: The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study. *American Journal of Kidney Diseases*, 77(6), 992–994. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.004>

Gasmi, S., Rouabhi, R., Kebieche, M., Salmi, A., Boussekine, S., Toualbia, N., et al. (2016). Neurotoxicity of acetamiprid in male albino rats and the opposite effect of quercetin. *BioTechnology: An Indian Journal*, 12(7), 113.

Gençaslan, G. T. (2007). *Türkiye’de tıbbi amaçlı kullanılan bazı bitkilerin antioksidan etkilerinin taranması* [Yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi].

Gilbert, L. I., & Gill, S. S. (2010). *Insect control: Biological and synthetic agents* (p. 769). Academic Press.

Gokhan, N., Çaylak, E., Aksu Kilicle, P., Sandayuk, S., & Önen Celebi, O. (2022). Immunohistochemical distribution of Bcl-2 and p53 apoptotic markers in acetamiprid-induced nephrotoxicity. *Open Medicine*, 17, 1788–1796. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0307>

Gomes, J., Dawodu, A. H., Lloyd, O., Revitt, D. M., & Anilal, S. V. (1999). Hepatic injury and disturbed amino acid metabolism in mice following prolonged exposure to organophosphorus pesticides. *Human & Experimental Toxicology*, 18(1), 33–37. <https://doi.org/10.1177/096032719901800106>

Gultekin, F. (2000). The effect of organophosphate insecticide chlorpyrifos-ethyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes (in vitro). *Archives of Toxicology*, 74(8), 533–538. <https://doi.org/10.1007/s002040000141>

Gunes, S., Sahinturk, V., Uslu, S., Ayhanci, A., Kacar, S., & Uyar, R. (2018). Protective effects of selenium on cyclophosphamide-induced oxidative stress and kidney injury. *Biological Trace Element Research*, 185(1), 116–123. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1196-8>

Gupta, R. C., Milatovic, D., & Dettbarn, W. D. (2001). Depletion of energy metabolites following acetylcholinesterase inhibitor-induced status epilepticus: Protection by antioxidants. *Neurotoxicology*, 22(2), 271–282. [https://doi.org/10.1016/S0161-813X\(01\)00005-6](https://doi.org/10.1016/S0161-813X(01)00005-6)

Gurbanov, R., Bilgin, M., & Severcan, F. (2016). Restoring effect of selenium on the molecular content, structure and fluidity of diabetic rat kidney brush border cell membrane. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1858(4), 845–854. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2015.12.013>

Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2020). *Textbook of medical physiology* (14th ed.). Elsevier.

Güler, Ç., & Çobanoğlu, Z. (1997). *Çevre sağlığı temel kaynak dizisi no: 52* (9–10. basım). Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü Yayını.

Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Saunders/Elsevier.

Mohamed, M., Abdellatif, M. D., Sabar, A., & Elglammal, M. D. (2003). Sodium fluoride ion and renal function after prolonged sevoflurane or isoflurane anaesthesia. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 19(2), 79–83.

Halliwell, B. (1994). Free radicals, antioxidants and human disease: Curiosity, cause or consequence? *The Lancet*, 344(8924), 721–724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92275-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92275-X)

Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (1999). *Free radicals in biology and medicine* (3rd ed.). Oxford University Press.

Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (2015). *Free radicals in biology and medicine* (5th ed.). Oxford University Press.

Fetoui, H., Makni, M., Garoui, E. M., & Zeghal, N. (2010). Toxic effects of lambda-cyhalothrin, a synthetic pyrethroid pesticide, on the rat kidney: Involvement of oxidative stress and protective role of ascorbic acid. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62(6), 593–599. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2009.02.001>

Han, W., Tian, Y., & Shen, X. (2018). Human exposure to neonicotinoid insecticides and the evaluation of their potential toxicity: An overview. *Chemosphere*, 192, 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.10.086>

Haschek, W. M., Rousseaux, C. G., & Wallig, M. A. (2013). *Fundamentals of toxicologic pathology* (2nd ed.). Academic Press.

Hassanzadeh, R., Joursaraei, G. A., Hejajian, L. B., Feazi, F., & Najafzadehvarzi, H. (2023). Evaluation of the protective effect of melatonin on oocyte, embryo and ovarian tissue parameters in female mice exposed to acetamiprid. *JBRA Assisted Reproduction*, 27(3), 407–413. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20230056>

Hayes, J. D., & Pulford, D. J. (1995). The glutathione S-transferase supergene family: Regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 30(6), 445–600. <https://doi.org/10.3109/10409239509083491>

Gad El Hak, H. N., Al Eisa, R. A., Ryad, L., Halawa, E., & El Shenawy, N. S. (2022). Mechanisms and histopathological impacts of acetamiprid and azoxystrobin in male rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 29, 43114–43125. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-20134-1>

Heddle, A. J., Hite, M., Kirkhart, B., Mavournin, K., MacGregor, T. J., Newell, W. G., & Salamone, M. F. (1983). The induction of micronuclei as a measure of genotoxicity: A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutation Research*, 123(1), 61–118. [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(83\)90019-6](https://doi.org/10.1016/0165-1110(83)90019-6)

Helzlsouer, K. J., Alberg, A. J., Norkus, E. P., Morris, J. S., Hoffman, S. C., & Comstock, G. W. (1996). Serum selenium and risk of cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 88(1), 32–37. <https://doi.org/10.1093/jnci/88.1.32>

Henry, J. B. (2001). *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods* (20th ed.). W.B. Saunders.

Hirata, F., & Hayaishi, O. (1971). Possible participation of superoxide anion in the intestinal tryptophan 2,3-dioxygenase reaction. *Journal of Biological Chemistry*, 246(24), 7825–7826.

Hsu, P. C., Liu, M. Y., Hsu, C. C., Chen, L. Y., & Guo, Y. L. (1998). Effects of vitamin E and/or C on reactive oxygen species-related lead toxicity in the rat sperm. *Toxicology*, 128(3), 169–179. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(98\)00126-7](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(98)00126-7)

Ilçe, F., Gök, G., & Pandir, D. (2019). Acute effects of lipopolysaccharide (LPS) in kidney of rats and preventive role of vitamin E and sodium selenite. *Human & Experimental Toxicology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/0960327118817107>

Ip, C. (1998). Lessons from basic research in selenium and cancer prevention. *The Journal of Nutrition*, 128(11), 1845–1854. <https://doi.org/10.1093/jn/128.11.1845>

İmİK, H., & Fidancı, U. R. (1999). Ankara keçisi oğlaklarında C ve E vitaminlerinin metabolik strese karşı etkisi. *Veteriner Bilimleri Dergisi*, 15.

Food and Agriculture Organization (FAO). (2022a). Pesticide use. <https://www.fao.org/faostat/en/#data/RP>

Jenner, P. (2001). Parkinson's disease, pesticides and mitochondrial dysfunction. *Trends in Neurosciences*, 24(5), 245–246. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)01858-0](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01858-0)

Jeschke, P., & Nauen, R. (2008). Neonicotinoids—from zero to hero in insecticide chemistry. *Pest Management Science*, 64(11), 1084–1098. <https://doi.org/10.1002/ps.1631>

Ji, B. T., Silverman, D. T., Stewart, P. A., Blair, A., Swanson, G. M., Baris, D., Greenberg, R. S., Hayes, R. B., Brown, L. M., Lillemoe, K. D., Schoenberg, J. B., Pottern, L. M., Schwartz, A. G., & Hoover, R. N. (2001). Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *American Journal of Industrial Medicine*, 39(1), 92–99. [https://doi.org/10.1002/1097-0274\(200101\)39:1<92::AID-AJIM6>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1097-0274(200101)39:1<92::AID-AJIM6>3.0.CO;2-Y)

Min, J., Han, J., Kim, K., Park, S., Lee, S., Hong, J., Gil, H., Song, H., & Hong, S. (2017). Human cholestatic hepatitis owing to polyoxyethylene nonyl phenol ingestion: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 96(32), e7737. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007737>

Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016a). Antioksidanlar. *MAE Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1(1), 65–76.

Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). Serbest radikaller. *MAKÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1), 50–59.

Karaca, B. U., Arican, Y. E., Boran, T., Binay, S., Okyar, A., Kaptan, E., & Özhan, G. (2019). Toxic effects of subchronic oral Acetamiprid exposure in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 35(11-12), 679–687. <https://doi.org/10.1177/0748233718823257>

Karalliedde, L., & Senanayake, N. (1989). Organophosphorus insecticide poisoning. *British Journal of Anaesthesia*, 63(6), 736–750. <https://doi.org/10.1093/bja/63.6.736>

Kamel, F., & Hoppin, J. A. (2004). Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. *Environmental Health Perspectives*, 112(9), 950–958. <https://doi.org/10.1289/ehp.7135>

Kaur, R., & Kaur, K. (2000). Effects of dietary selenium on morphology of testis and cauda epididymis in rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 44(3), 265–272. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.65491>

Khalid, T. (2022). Preventive effects of selenium against cypermethrin induced haematological toxicity in Sprague-Dawley rats [Preprint]. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.xxxxxx>

Khovarnagh, N., & Seyedalipour, B. (2021). Antioxidant, histopathological and biochemical outcomes of short-term exposure to Acetamiprid in liver and brain of rat: The protective role of N-acetylcysteine and S-methylcysteine. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 29(3), 280–289. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.12.008>

Kiriyama, K., Itazu, Y., Kagabu, S., & Nishimura, K. (2003). Insecticidal and neuroblocking activities of Acetamiprid and related compounds. *Journal of Pesticide Science*, 28, 8–17. <https://doi.org/10.1584/jpestics.28.8>

Karadağ, K. (2000). Kolinesteraz inhibitörü pestisitlere maruz kalan işçilerde iş sağlığı uygulamaları. *Türk Tabipler Birliği Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi*.

Klaassen, C. D. (Ed.). (2019). *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons* (9th ed.). McGraw-Hill Education.

Koren, H., & Bisesi, M. (1996). *Handbook of environmental health and safety* (pp. 275–310). CRC Press.

Kori, R. K., Hasan, W., Jain, A. K., & Yadav, R. S. (2019). Cholinesterase inhibition and its association with hematological, biochemical and oxidative stress markers in chronic pesticide-exposed agriculture workers. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 33, e22367. <https://doi.org/10.1002/jbt.22367>

Kumargal, D. (2012). İyon kanallarını hedef alan insektisitler. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(2), 7–13.

Kuş, İ., Zararsız, İ., Yılmaz, H. R., Türkoğlu, A. Ö., Pekmez, H., & Sarsılmaz, M. (2004). The protective effects of melatonin hormone against exposure of formaldehyde-induced oxidative damage in prefrontal cortex of rats. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13(2), 1–7.

Latchoumycandane, C., & Mathur, P. P. (2002). Induction of oxidative stress in the rat testis after short-term exposure to the organochlorine pesticide methoxychlor. *Archives of Toxicology*, 76(12), 692–698. <https://doi.org/10.1007/s00204-002-0386-7>

Levander, O. A. (1986). Selenium. In W. Mertz (Ed.), *Trace elements in human and animal nutrition* (5th ed., pp. 209–270). Academic Press.

Matés, J. M., & Sánchez-Jiménez, F. (1999). Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. *Frontiers in Bioscience*, 4, D339–D345. <https://doi.org/10.2741/mates>

McCord, J. M. (1985). Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *New England Journal of Medicine*, 312(3), 159–163. <https://doi.org/10.1056/NEJM198501173120304>

Michael, B., Yano, B., Sellers, R. S., Perry, R., Morton, D., Roome, N., ... & Bradley, A. (2007). Evaluation of organ weights for rodent and non-rodent toxicity studies: A review of regulatory guidelines and a survey of current practice. *Toxicologic Pathology*, 35(5), 742–750. <https://doi.org/10.1080/01926230701598743>

Malley, M. (1997). Clinical evaluation of pesticide exposure and poisonings. *The Lancet*, 349(9068), 1161–1166. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07438-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07438-2)

Molina, H., & García, M. (1997). Enzymatic defenses of the rat heart against lipid peroxidation. *Mechanisms of Ageing and Development*, 97(1), 1–7. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(96\)01706-4](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(96)01706-4)

Mondal, S., Ghosh, R. C., Karnam, S. S., & Purohit, K. (2014). Toxicopathological changes on Wistar rat after multiple exposures to Acetamiprid. *Veterinary World*, 7(12), 1058–1065. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2014.1058-1065>

Mostafalou, S., & Abdollahi, M. (2013). Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 268(2), 157–177. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.03.025>

Muniz, J. F., McCauley, L., Scherer, J., Lasarev, M., Koshy, M., Kow, Y. W., & Kisby, G. E. (2008). Biomarkers of oxidative stress and DNA damage in agricultural workers: A pilot study. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 227(1), 97–107. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.11.015>

National Center for Biotechnology Information. (2025). *PubChem compound summary for CID 213021, Acetamiprid*. Retrieved May 12, 2025, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/213021>

National Research Council. (1995). *Biologic markers in urinary toxicology* (pp. 27–36). The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/4847>

Navarro-Alarcón, M., & Cabrera-Vique, C. (2008). Selenium in food and the human body: A review. *Science of the Total Environment*, 400, 115–141. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.05.011>

Nève, J. (1991). Physiological and nutritional importance of selenium. *Experientia*, 47(2), 187–193.

Nirogi, R., Goyal, V. K., Jana, S., Pandey, S. K., & Gothi, A. (2014). What suits best for organ weight analysis: Review of relationship between organ weight and body/brain weight for rodent toxicity studies. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(4), 1525–1532.

Nordberg, J., & Arnér, E. S. J. (2001). Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(11), 1287–1312.

Nougadère, A., Sirot, V., Cravedi, J. P., Vasseur, P., Feidt, C., Fussell, R. J., et al. (2020). Dietary exposure to pesticide residues and associated health risks in infants and young children: Results of the French infant total diet study. *Environment International*, 137, Article 105529.

Nur, G., Caylak, E., Kilicle, P. A., Sandayuk, S., & Celebi, O. O. (2022). Immunohistochemical distribution of Bcl-2 and p53 apoptotic markers in Acetamiprid-induced nephrotoxicity. *Open Medicine*, 17, 1788–1796.

Obaid, M. A., Sarhan, S. R., & Al-Sariy, J. S. M. (2022). Evaluation of liver and kidney functions in common carp fishes due to environmental toxicity with Acetamiprid pesticide. *International Journal of Health Sciences*, 6(S6), 11280–11287.

Tiryaki, O., Canhilal, R., & Horuz, S. (2010). Tarım ilaçları kullanımı ve riskleri. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 26(2), 154–169.

Othmène, Y. B., Hamdi, H., Salem, I. B., Annabi, E., Amara, I., Neffati, F., Najjar, M. F., & Abid-Essefi, S. (2020a). Oxidative stress, DNA damage and apoptosis induced by tebuconazole in the kidney of male Wistar rat. *Chemico-Biological Interactions*, 330, Article 109114.

Othmène, Y. B., Hamdi, H., Annabi, E., Amara, I., Ben Salem, I., Neffati, F., Najjar, M. F., & Abid-Essefi, S. (2020b). Tebuconazole induced cardiotoxicity in male adult rat. *Food and Chemical Toxicology*, 137, Article 111134.

Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2001). *Guidance document on the recognition, assessment, and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animals used in safety evaluation* (Series on Testing and Assessment No. 19). OECD Publishing.

Özban, N. ve Özmutlu, Ö., (1991). Mikropreparasyon yöntemleri. Yayıncı: İstanbul Üniversitesi Yayınları

Özbek, E. (2012). Induction of oxidative stress in kidney. *International Journal of Nephrology*, 2012, Article 465897. <https://doi.org/10.1155/2012/465897>

Özden, S., Catalgol, B., Gezgin-Oktayoglu, S., Arda-Pirincci, P., Bolkent, S., & Alpertunga, B. (2009). Methiocarb induced oxidative damage following subacute exposure and the protective effects of vitamin E and taurine in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 47(7), 1676–1684. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.04.006>

Öndeş, B. (2017). *Bazı neonikotinoid insektisitlerin modifiye olmuş ve olmamış elektrotlarla voltametrik tayin koşullarının araştırılması* (Yüksek lisans tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü). Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi. https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=k4krX9T_Yl3d-TQ0ZYozIQ

Palmer, T. (1995). *Understanding enzymes* (4th ed.). Prentice Hall.

Percival, M. (1998). Anti-oxidants. *Clinical Nutrition Insight*, 31, 1–4.

Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science*, 4(2), 89–96.

Phogat, A., Singh, J., Sheoran, R., Hasanpuri, A., & Malik, V. (2024). Acetamiprid maruziyeti sıçanların karaciğer ve böbrek dokularında moleküler ve yapısal değişikliklere neden olur. *Chemical Biology Letters*, 11(3), 671.

Possamai, F. P., Fortunato, J. J., Feier, G., Agostinho, F. R., Quevedo, J., Filho, D. W., & Dal-Pizzol, F. (2007). Oxidative stress after acute and sub-chronic malathion intoxication in Wistar rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 23, 198–204. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2006.09.004>

Rayman, M. P. (2012). Selenium and human health. *The Lancet*, 379(9822), 1256–1268. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61452-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61452-9)

Rohlman, D. S., Bailey, S. R., Anger, W. K., & McCauley, L. (2001). Assessment of neurobehavioral function with computerized tests in a population of Hispanic

adolescents working in agriculture. *Environmental Research*, 85(1), 14–24. <https://doi.org/10.1006/enrs.2000.4102>

Rupa, D., Rita, P., Reddy, P., & Reddi, O. S. (1988). Screening of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of vegetable garden workers. *Human Toxicology*, 7(4), 333–336. <https://doi.org/10.1177/096032718800700408>

Sacramento, C. (2008). Department of pesticide regulation. In *Community guide to recognizing and reporting pesticide problems* (pp. 27–29).

Saadi, L., Bouazza, M., & Lebaili, N. (2019). Acetamiprid-induced histopathological alteration in lung and liver of male mice. *University of Blida 1, Faculty of SNV, Department of Cellular Biology and Physiology; Kouba Higher Normal School, Laboratory of Animal Ecobiology, Algeria*.

Schwartz, A., Stanbury, M., & Granger, J. (2004, August). *What you need to know about pesticides and your health* (J. D. Olszewski, Ed.). Michigan Department of Community Health – Division of Environmental and Occupational Epidemiology.

Sevim, Ç. (2019). *Probiyotiklerin kronik neonikotinoid (Acetamiprid, İmidacloprid) toksisitesi üzerine etkilerinin ratlarda araştırılması* (Doktora tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü). Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi. <https://tez.yok.gov.tr>

Shakthi Devan, R. K., Prabu, P. C., & Panchapakesan, S. (2015). Immunotoxicity assessment of sub-chronic oral administration of acetamiprid in Wistar rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 38(3), 328–336. <https://doi.org/10.3109/01480545.2014.956254>

Shen, H., Wang, X., Chen, Y., Xu, L., & Zhang, W. (2018). Xenobiotic transporters in the kidney: Function and role in toxicity. *Seminars in Nephrology*, 38(1), 68–84. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.12.010>

Simon-Delso, N., Amaral-Rogers, V., Belzunces, L. P., Bonmatin, J.-M., Chagnon, M., Downs, C., Furlan, L., Gibbons, D. W., Giorio, C., & Girolami, V. (2015). Systemic insecticides (neonicotinoids and fipronil): Trends, uses, mode of action and metabolites. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(1), 5–34. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3470-y>

Sparks, C. T., & 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.2014.12.014>

Stephan, B., Kyle, L., & Yong, X. (1997). Role of oxidative stress in the mechanism of dieldrin's hepatotoxicity. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 27(3), 196–208.

Sun, Y.-J., Liang, Y.-J., Yang, L., Long, D.-X., Wang, H.-P., & Wu, Y.-J. (2022). Long-term low-dose exposure of permethrin induces liver and kidney damage in rats.

BMC Pharmacology and Toxicology, 23, Article 46. <https://doi.org/10.1186/s40360-022-00565-9>

Taktak, A., Bayrakçı, U. S., Karakuş, E., Çelikel Acar, B., Köksoy, A., Alışık, M., ve ark. (2022). Akut kısa süreli selenyum tedavisi: Akut böbrek hasarında kurtarıcı bir tedavi olabilir mi? *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 16(3), 210–214. <https://doi.org/10.4274/tchd.galenos.2022.98002>

Tanç Yeter, O. (2007). *Bal örneklerinde acetamiprid kalıntısının ve bozunma ürününün tayini için yöntem geliştirilmesi* (Doktora tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı). Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi. <https://tez.yok.gov.tr>

Thomas, C. E., & Aust, S. D. (1986). Free radicals and environmental toxins. *Annals of Emergency Medicine*, 15(9), 1075–1083. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(86\)80427-6](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(86)80427-6)

Thongchuai, B., Narongchai, P., Narongchai, S., Panthong, A., Lertprasertsuk, N., & Praputpittaya, C. (2010). Effects of *Zingiber officinale* Roscoe on methyl parathion intoxication in rats. *Chiang Mai Medical Journal*, 49(1), 81–88.

Tietz, N. W. (2006). *Fundamentals of clinical chemistry* (6th ed.). Saunders.

Toghan, R., Amin, Y. A., Ali, R. A., Fouad, S. S., Ahmed, M. A. E. B., & Saleh, S. M. M. (2022). Protective effects of folic acid against reproductive, hematological, hepatic, and renal toxicity induced by acetamiprid in male albino rats. *Toxicology*, 15, 469. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153380>

Tomizawa, M., & Casida, J. E. (2003). Selective toxicity of neonicotinoids attributable to specificity of insect and mammalian nicotinic receptors. *Annual Review of Entomology*, 48, 339–364. <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.48.091801.112731>

Tomizawa, M., & Casida, J. E. (2005). Neonicotinoid insecticide toxicology: Mechanisms of selective action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45, 247–268. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095930>

Tsunemitsu, Y., Morimoto, N., & Kaneko, H. (2020). The toxic effects of acetamiprid on the liver and kidney of rats. *Journal of Pesticide Science*, 45(3), 115–121. <https://doi.org/10.1584/jpestics.D20-030>

Tudi, M., Ruan, H. D., Wang, L., Lyu, J., Sadler, R., Connell, D., Chu, C., & Phung, D. T. (2021). Agriculture development, pesticide application and its impact on the environment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), Article 1239. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031239>

US Department of Agriculture. (2018a). *Pesticide data program—Annual summary, calendar year 2016*. Washington, DC. <https://www.ams.usda.gov/sites/default/files/media/2016PDPAnnualSummary.pdf>

Uzun, F. G., & Kalender, Y. (2011). Protective effect of vitamins C and E on malathion induced nephrotoxicity in male rats. *Gazi University Journal of Science*, 24, 193–201.

Ünver, S., & Uysal, H. (2014). Neonikotinoid insektisitlere bağlı olarak *Drosophila melanogaster*'in AChE aktivitesinde meydana gelen değişikliklerin bitkisel ekstraktlar ile giderilmesi üzerine araştırmalar. *Cumhuriyet Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Bilimleri Dergisi*, 35(4), 107–116.

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>

Viel, J. F., & Charlier, B. (1995). Bladder cancer among French farmers: Does exposure to pesticides in vineyards play a part? *Occupational and Environmental Medicine*, 52(9), 587–592. <https://doi.org/10.1136/oem.52.9.587>

Vlasits, J., Jakopitsch, C., Bernroither, M., Zamocky, M., Furtmüller, P. G., & Obinger, C. (2010). Mechanisms of catalase activity of heme peroxidases. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 500(1), 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.04.013>

Von Stockhausen, H. B. (1988). Selenium in total parenteral nutrition. *Biological Trace Element Research*, 15, 147–155. <https://doi.org/10.1007/BF02784471>

Vural, N. (1996). *Toksikoloji* (ss. 182–373). Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları.

Vural, N. (2005). *Toksikoloji* (No. 347-560). Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları.

Waddel, B. L., Zahm, S. H., Baris, D., Weisenburger, D. D., Holmes, F., Burmeister, L. F., Cantor, K. P., & Blair, A. (2001). Agricultural use of organophosphate pesticides and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among male farmers (United States). *Cancer Causes & Control*, 12(6), 509–517. <https://doi.org/10.1023/A:1011273706806>

Wang, X., Anadón, A., Wu, Q., Qiao, F., Ares, I., Martínez-Larrañaga, M. R., Yuan, Z., & Martínez, M. A. (2018). Mechanism of neonicotinoid toxicity: Impact on oxidative stress and metabolism. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 58, 471–507. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052655>

Ware, G. W., & Whitacre, D. M. (2004). *The pesticide book* (6th ed.). MeisterPro Information Resources.

Whitehorn, P. R., O'Connor, S., Wackers, F. L., & Goulson, D. (2012). Neonicotinoid pesticide reduces bumble bee colony growth and queen production. *Science*, 336(6079), 351–352. <https://doi.org/10.1126/science.1215025>

Wilber, C. G. (1980). Toxicology of selenium: A review. *Clinical Toxicology*, 17(3), 171–230. <https://doi.org/10.3109/15563658008990377>

Wu, J., Wang, K., & Zhang, H. (2012). Dissipation and residue of acetamiprid in watermelon and soil in the open field. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 89(3), 644–648. <https://doi.org/10.1007/s00128-012-0676-4>

Yalçın, A. S. (Ed.). (2022). *Serbest radikaller ve antioksidanlar*. Marmara Üniversitesi Yayınevi.

Yang, B., Chen, Y., & Shi, J. (2019). Reactive oxygen species (ROS) based nanomedicine: [Review article]. *Chemical Reviews*, 119(8), 4881–4985. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00501>

Yan, J., & Barrett, J. N. (1998). Purification from bovine serum of a survival-promoting factor for cultured central neurons and its identification as selenoprotein-P. *Journal of Neuroscience*, 18(21), 8682–8691. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-21-08682.1998>

Yamamoto, I., & Casida, J. E. (1999). Nicotinoid insecticides and the nicotinic acetylcholine receptor. *Journal of Pesticide Science*, 24(2), 123–130. <https://doi.org/10.1584/jpestics.24.123>

Yamada, T., Takahashi, H., & Hatano, R. (1999). A novel insecticide, acetamiprid. In I. Yamamoto & J. E. Casida (Eds.), *Nicotinoid insecticides and the nicotinic acetylcholine receptor* (pp. 149–176). Springer.

Yao, X. H., Min, H., & Lv, Z. M. (2006). Response of superoxide dismutase, catalase, and ATPase activity in bacteria exposed to acetamiprid. *Biomedical and Environmental Sciences*, 19(4), 309–314.

Yeter, O., & Aydın, A. (2014). Determination of acetamiprid and IM-1-2 in postmortem human blood, liver, stomach contents by HPLC-DAD. *Journal of Forensic Sciences*, 59(2), 287–292. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.12215>

Yıldırım, E. (2008). *Tarımsal zararlılarla mücadele yöntemleri ve ilaçlar*. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Ofset Tesisi, Erzurum, Türkiye.

Young, I. S., & Woodside, J. V. (2001). Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology*, 54(3), 176–186. <https://doi.org/10.1136/jcp.54.3.176>

Zama, D., Meraihi, Z., Tebibel, S., Benayssa, W., Benayache, F., Benayache, S., & Vlietinck, A. J. (2007). Chlorpyrifos-induced oxidative stress and tissue damage in the liver, kidney, brain and fetus in pregnant rats: The protective role of the butanolic extract of *Paronychia argentea* L. *Indian Journal of Pharmacology*, 39(3), 145–150. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.38588>

Zbilji, J., Guzsány, V., Vajdle, O., Prlina, B., Agbaba, J., Kónya, Z., & Kalcher, K. (2015). Determination of H₂O₂ by MnO₂ modified screen printed carbon electrode during Fenton and visible light-assisted photo-Fenton based removal of acetamiprid from water. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 755, 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2015.06.015>

Zhang, J.-J., Wang, Y., Xiang, H.-Y., Li, M.-X., Li, W.-H., Ma, K.-G., ve ark. (2015, May). Oxidative stress: Role in acetamiprid-induced impairment of the male mice reproductive system. *Agricultural Sciences in China*, 10(5), 786–796. [https://doi.org/10.1016/S1671-2927\(09\)60122-9](https://doi.org/10.1016/S1671-2927(09)60122-9)

Zhang, X., Wang, Q., Zhang, J., Song, M., Shao, B., Han, Y., Yang, X., & Li, Y. (2022). The protective effect of selenium on T-2-induced nephrotoxicity is related to the inhibition of ROS-mediated apoptosis in mice kidney. *Biological Trace Element Research*, 200(1), 206–216. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02200-z>

Zhou, W., Yue, M., Liu, Q., Wang, F., Liu, L., Wang, L., et al. (2021). Measuring urinary concentrations of neonicotinoid insecticides by modified solid-phase extraction ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Application to human exposure and risk assessment. *Chemosphere*, 273, Article 129714. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129714>

Zuo, Y., Wang, C., Zhou, J., Sachdeva, A., & Ruelos, V. C. (2008). Simultaneous determination of creatinine and uric acid in human urine by high-performance liquid chromatography. *Analytical Sciences*, 24(12), 1423–1426. <https://doi.org/10.2116/analsci.24.1423>

8. ÖZGEÇMİŞ

