



**GÖKKUŞAĞI ALABALIĞI SOLUNGAÇ
ve KARACİĞER DOKULARINDAKİ
8-HİDROKSİ-2-DEOKSİGUANOZİN
(8-OHdG) ve ANTİOKSİDAN PARAMETRELERİ
ÜZERİNE İMİDACLOPRİD'İN ETKİLERİ**

Gürdal AÇIL

**Yüksek Lisans Tezi
Su Ürünleri Anabilim Dalı
Doç. Dr. Ahmet TOPAL
2017
Her hakkı saklıdır**

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**GÖKKUŞAĞI ALABALIĞI SOLUNGAÇ ve
KARACİĞER DOKULARINDAKİ 8-HİDROKSİ-2-
DEOKSİGUANOZİN (8-OHdG) ve ANTİOKSİDAN
PARAMETRELERİ ÜZERİNE İMİDACLOPRİD'İN ETKİLERİ**

Gürdal AÇIL

SU ÜRÜNLERİ MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

ERZURUM
2017

Her Hakkı Saklıdır



**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



TEZ ONAY FORMU

**GÖKKUŞAĞI ALABALIĞI SOLUNGAÇ ve KARACİĞER DOKULARINDAKİ
8-HİDROKSİ-2-DEOKSİGUANOZİN (8-OHdG) ve ANTİOKSİDAN
PARAMETRELERİ ÜZERİNE İMİDACLOPRİD'İN ETKİLERİ**

Doç. Dr. Ahmet TOPAL danışmanlığında, Gürdal AÇIL tarafından hazırlanan bu çalışma 05/12/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Su Ürünleri Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak ~~oybirliği/oy çokluğu~~ (.../...) ile kabul edilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Ahmet TOPAL

İmza :

Üye : Doç. Dr. Gonca ALAK

İmza :

Üye : Yrd. Doç. Dr. Aslı Çilingir YELTEKİN

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 21/12/2017 tarih ve 50/19 nolu
kararı ile onaylanmıştır.

**Prof. Dr. Cavit KAZAZ
Enstitü Müdürü**

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

GÖKKUŞAĞI ALABALIĞI (*Oncorhynchus mykiss*) SOLUNGAÇ ve KARACİĞER DOKULARINDAKİ 8-HİDROKSİ-2-DEOKSİGUANOZİN (8-OHdG) ve ANTİOKSİDAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE İMİDACLOPRİD'İN ETKİLERİ

Gürdal AÇIL

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Su Ürünleri Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ahmet TOPAL

Yapılan bu araştırmada; son yıllarda kullanımı oldukça artan ve daha çok hedef olmayan canlılar üzerinde ki etkisi sebebiyle de tartışma konusu olan imidaclopridin, gökkuşağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) üzerindeki biyokimyasal etkileri çalışıldı. Çalışmada; neonikotinoid türü olan imidaclopridin üç farklı konsantrasyonu (5 mg/L, 10 mg/L ve 20 mg/L) 21 gün süreyle kronik olarak gökkuşağı alabalıklarına uygulandı. İmidaclopride maruz kalan balıklardan uygulama süresi sonunda karaciğer ve solungaç doku örneklemeleri yapıldı. Alınan örneklerde antioksidan enzimler, malondialdehit (MDA) ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) çalışıldı. Antioksidan enzimlerde süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz (SOD, CAT, GPx) düzeyleri spektrofotometrik yöntemlerle belirlendi. Farklı dozlarda uygulanan deneme gruplarında konsantrasyon arttıkça antioksidan enzim düzeylerinin de arttığı gözlemlendi. 5 mg/L deneme grubu kontrol grubuna göre CAT değerleri ile karaciğer GPx ve SOD düzeylerinde artışlar tespit edildi. 5 mg/L ile 10mg/L doz değerleri arasında MDA, 8-OHdG düzeylerinde ve karaciğer GPx-SOD ile solungaç CAT-GPx enzim aktivitelerinde anlamlı bulunan artışlar kaydedildi ($p<0.05$). 20 mg/L doz imidaclopride maruz kalan balıklardan alınan karaciğer ve solungaç dokularında bütün antioksidan enzim düzeylerinde yüksek artışlar ile dokularda bozulmalar gözlemlendi. 8-OHdG ve MDA düzeylerinde, dozdaki yükselişe paralel olarak anlamlı artışlar tespit edildi ($p<0.05$).

2017, 101 sayfa

Anahtar Kelimeler: gökkuşağı alabalığı; imidacloprid; toksisite; karaciğer; solungaç; antioksidan enzim; 8-hidroksi-2-deoksiguanozin

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

THE EFFECTS OF IMIDACLOPRID ON 8-HYDROXY-2-DEOXYGUANOSINE (8-OHdG) AND ANTIOXIDANT PARAMETERS IN GILL AND LIVER TISSUES IN RAINBOW TROUT (*Oncorhynchus mykiss*)

Gürdal AÇIL

Atatürk University
Institute of Science and Technology
Department of Aquaculture Engineering

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet TOPAL

In this research, the biochemical effects of imidacloprid, which has been increasingly used in the recent years and is a topic of discussions mostly due to its effect on non-target organism, on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) were studied.

Three different concentrations (5 mg/L, 10 mg/L and 20 mg/L) of the imidacloprid, which is a neonicotinoid, were routinely exposed to rainbow trout for 21 days.

Liver and gill tissue samples were taken from fish exposed to imidacloprid at the end of the application period. Antioxidant enzymes, malondialdehyde (MDA) and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) were studied in the samples taken. The levels of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase (SOD, CAT, GPx) were determined in antioxidant enzymes by spectrophotometric methods. In the experimental groups in which different doses were applied, it was observed that the antioxidant enzyme levels increased as the concentration increased. In 5 mg/L experimental group, it was determined that CAT values and liver GPx and SOD levels increased compared to those in the control group. It was found that there were significant increases between 5 mg/L and 10 mg/L dose groups in terms of MDA, 8-OHdG, liver GPx-SOD and gill CAT-GPx enzyme activities ($p < 0.05$). High increases in all antioxidant enzyme levels and deterioration were observed in liver and gill tissues taken from fish exposed to 20 mg/L dose imidacloprid. 8-OHdG and MDA levels significantly increased in parallel with the increase in the dose ($p < 0.05$).

2017, 101 pages

Keywords: Rainbow trout; imidacloprid; toxicity; liver; gill; antioxidant enzyme; 8-hydroxy-2-deoxyguanosine

TEŞEKKÜR

Gerek lisans eğitimimde gerekse yüksek lisans eğitim sürecimde yardımlarını, öğütlerini esirgemeyen, tez konumun belirlenmesinde, araştırma ve yazım sürecimde sabırla yanımda olan, her daim kişiliğini, faziletlerini, bilgi birikim ve başarılarını örnek aldığım kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Ahmet TOPAL'a,

Başta Su Ürünleri Fakültesi dekanı olan saygı değer hocam Sayın Prof. Dr. Murat ARSLAN olmak üzere tüm Su Ürünleri Fakültesi hocalarına,

Araştırmalarım ve çalışmalarım esnasında motivasyon ve desteklerini esirgemeyen, değerli hocam ve büyüğüm Sayın Prof. Dr. Muhammed ATAMANALP'e,

Laboratuvar incelemelerinde her zamanki gibi güler yüzlülüğünü, yardımlarını ve nezaketini esirgemeyen, üzerimizdeki değerli emekleriyle en büyük destekçilerimizden olan, öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Gonca ALAK'a,

Tezimin laboratuvar analizleri ve tamamlanmasında yardımcı olan hocam Sayın Yrd. Doç. Aslı Çilingir YELTEKİN'e

Tez yazım sürecimde destek olan abim, kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Süleyman TOY'a

Çalışmalarında ve doku analizlerinde destek ve dostluklarıyla yanımda olan Sayın Mine KÖKTÜRK, Sayın Doğukan ÖLMEZ, Sayın Şeyda TACER ve Sayın Büşra YÜKSEL'e

Tüm yaşamım boyunca sevgilerini, emeklerini esirgemeyerek bu çalışmamda da büyük destekçim, moral kaynağım, motivasyonum olan ailem Nazlı, Dursun AÇIL ve kıymetli eşim Gamze AÇIL'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Gürdal AÇIL

Kasım, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Pestisitler	5
1.1.1. Pestisitlerin sınıflandırılması	7
1.1.2. İnsektisitler	9
1.1.2.a. Neonikotinoid İnsektisitler	11
1.1.2.b. İmidacloprid	14
1.2. Serbest Radikaller.....	20
1.2.1. Reaktif oksijen türleri (ROS)	25
1.2.2. Oksidatif stres ve sonuçları	28
1.2.2.a. Oksidatif stresin DNA üzerine etkileri ve 8-Hidroksi-2-Deoksiguanozin	29
1.2.2.b. Oksidatif stresin lipidler üzerine etkileri (Lipid Peroksidasyonu) ve malondialdehit.....	32
1.3. Antioksidan Savunma Sistemi.....	35
1.3.1. Antioksidan enzimler	38
1.3.1.a. Katalaz (CAT)	39
1.3.1.b. Glutasyon peroksidaz (GPx).....	40
1.3.1.c. Süperoksit dismutaz (SOD).....	41
2. KAYNAK ÖZETLERİ	44
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	52
3.1. Materyal.....	52
3.1.1. Araştırma Yeri.....	52
3.1.2. Deneme ortamı	52
3.1.3. Balık materyali	54

3.1.4. Kullanılan kimyasal.....	55
3.2. Yöntem	55
3.2.1. Deneme planı.....	55
3.2.2. Enzimatik aktivite ölçümü.....	56
3.2.2.a. Homejenat hazırlanması	56
3.2.2.b. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin belirlenmesi	56
3.2.2.c. Katalaz (CAT) enzim aktivitesinin belirlenmesi	58
3.2.2.d. Glutasyon peroksidaz (GPx) enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	58
3.2.3. Biyokimyasal parametrelerin belirlenmesi.....	59
3.2.3.a. Lipid peroksidasyonun belirlenmesi (MDA).....	59
3.2.3.b. 8-Hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) belirlenmesi	60
3.2.3.c. Protein miktarı belirleme yöntemi	61
3.2.4. İstatistiksel analizler	61
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	62
4.1. MDA ve 8-OHdG Seviyesi Sonuçları	62
4.1.1. LPO Seviyesi	62
4.1.2. 8-Hidroksi-2-Deoksiguanozin seviyesi	64
4.2. Enzim Aktivitesi Sonuçları	65
4.2.1. SOD aktivitesi sonuçları.....	66
4.2.2. GPx aktivitesi sonuçları.....	68
4.2.3. CAT aktivitesi sonuçları.....	70
5. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	72
KAYNAKÇA	82
ÖZGEÇMİŞ	102

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

%	Yüzde değeri
μ	Mikron
μg	Mikrogram
μl	Mikrolitre
cm	Santimetre
Cu	Bakır
dk	Dakika
Fe	Demir
g	Gram
kg	Kilogram
L	Litre
M	Molar
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
mM	Milimolar
Mn	Manganez
nm	Nanometre
°C	Santigrat Derece
Zn	Çinko

Kısaltmalar

8-OHdG	8-Hidroksi-2-deoksiguanozin
AChE	Asetilkolinesteraz
AR	Androjen alıcı

ASS	Antioksidan savunma sistemi
AzMe	Azinfosmetilin
CAT	Katalaz
CbE	Karboksilesteraz
CYP 1A	Sitokrom P450-1A
DDT	Dikloro difenil trikloroethan
DHT	Dihidrotestesteron
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSİ	Devlet Su İşleri Genel Müdürlüğü
DT ₅₀	Kimyasalın topraktaki yarılanma ömrü
EC	Emülsiyon konsantre ilaçlar
EDTA	Etilen diamin tetraasetik ait
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
FLUT	Flutamide
G	Granüller
GPx	Glutasyon peroksidaz
GR	Glutasyon redüktaz
GSH	Glutasyon
GSSG	Okside glutasyon
GST	Glutasyon –S- transferaz
HCl	Hidroklorik asit
HSP70	Isı şok proteini
İMİ	İmidacloprid
KCl	Potasyum klorür
LC ₅₀	Letal konsantrasyon %50
LIN	Linuron
LPO	Lipid peroksidasyonu
M.Ö	Milattan önce
MDA	Malondialdehit
MN	Mikronükleus
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
NAPDH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NBT	Nitroblue tetrazolium
PCO	Protein karbonil
SC	Solüsyon konsantre ilaçlar
SOD	Süperoksit dismutaz
SP	Suda çözünabilir toz ilaçlar
SR	Serbest radikaller
TBA	Tiyobarbitürik asit
tGSH	Toplam glutatyon
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
WP	Islanabilir toz ilaçlar

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. DTT, malathion, permetrin ve sipermetrin formülasyonları	11
Şekil 1.2. Neonikotinoid türleri ve formülasyonları	13
Şekil 1.3. İmidacloprid insektisitinin kimyasal formülü.....	14
Şekil 1.4. İmidaclopridin hücreye etki yolu.....	16
Şekil 1.5. İmidaclopridin suda giderilme şeması	18
Şekil 1.6. İmidaclopridin önerilen metabolit giderimi.....	19
Şekil 1.7. Serbest radikal yapısı ve antioksidan etkisi	21
Şekil 1.8. Serbest radikallerin hücreye verdiği zarar	24
Şekil 1.9. Reaktif oksijen türleri	27
Şekil 1.10. ROS oluşum reaksiyonları, antioksidan enzimler	27
Şekil 1.11. 8-hidroksi-2-deoksiguanozin formülü	31
Şekil 1.12. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan MDA ve diğer reaktif bileşikler	33
Şekil 1.13. Lipid peroksidasyonu	34
Şekil 1.14. Antioksidan sistemin savunma mekanizmaları	36
Şekil 3.1. Deneme yeri.....	52
Şekil 3.2. Deneme tankları.....	53
Şekil 3.3. Denemede kullanılan gökkuşaağı alabalığı	54
Şekil 4.1. İmidaclopride maruz kalan gökkuşaağı alabalığının karaciğer dokusundaki MDA aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri	62
Şekil 4.2. İmidaclopride maruz kalan gökkuşaağı alabalığının solungaç dokusundaki MDA aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri.....	63
Şekil 4.3. İmidaclopride maruz kalan gökkuşaağı alabalığının karaciğer dokusundaki 8-OHdG aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri.....	64
Şekil 4.4. İmidaclopride maruz kalan gökkuşaağı alabalığının solungaç dokusundaki 8-OHdG aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri.....	65

Şekil 4.5. İmidaclopride maruz kalan gökkuşaağı alabalığının karaciğer dokusundaki SOD aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri.....	66
Şekil 4.6. İmidaclopride maruz kalan gökkuşaağı alabalığının solungaç dokusundaki SOD aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri.....	67
Şekil 4.7. İmidaclopride maruz kalan gökkuşaağı alabalığının karaciğer dokusundaki GPx aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri	68
Şekil 4.8. İmidaclopride maruz kalan gökkuşaağı alabalığının solungaç dokusundaki GPx aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri	69
Şekil 4.9. İmidaclopride maruz kalan gökkuşaağı alabalığının karaciğer dokusundaki CAT aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri	70
Şekil 4.10. İmidaclopride maruz kalan gökkuşaağı alabalığının solungaç dokusundaki CAT aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri.....	71

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Türkiye su kaynakları potansiyeli.....	1
Çizelge 1.2. Türkiye su ürünleri istatistikleri.....	2
Çizelge 1.3. Ülkemizdeki su ürünleri üretimi, ihracatı, ithalatı ve tüketimi.....	3
Çizelge 1.4. Türkiye’de yetiştiriciliği en çok yapılan türlerin üretim miktarları.....	4
Çizelge 1.4. Türkiye’deki tarım ilacı kullanım istatistikleri	9
Çizelge 1.5. İmidacloprid insektisitinin kimyasal özellikleri	14
Çizelge 1.6. Oksidatif stres biyobelirteçleri.....	28
Çizelge 1.7. Enzimatik olan ve olmayan endojen antioksidanlar	37
Çizelge 3.1. Araştırmada kullanılan suyun kimyasal özellikleri	53

1. GİRİŞ

Canlılığın var oluşundan bu güne su, yaşamın en büyük ve en değerli kaynaklarından biri olmuştur. Besin kaynağı olarak tüketilmesi, sucul canlılara yaşam ortamı sağlaması, zirai faaliyetler için temel unsur olmasından dolayı hayati önem taşımaktadır. Su kaynaklarının korunması, sürdürülebilirliği ve verimli olarak kullanılmasının önemi her geçen gün artmaktadır. Bunun en belirgin örneği; dünya popülasyonunun son yüzyılda üç kat artmasına karşın su tüketiminin altı kat artmasıdır (Karaman ve Gökalp 2010).

Çizelge 1.1. Türkiye su kaynakları potansiyeli (DSİ 2016)

Yıllık ortalama yağış	643 mm/yıl
Kıyı uzunluğu	7.816 km
Türkiye'nin yüzölçümü	783.577 km ²
Yıllık yağış miktarı	501 milyar m ³
Buharlaşma	274 milyar m ³
Yer altına sızma	41 milyar m ³
Yıllık yüzey akışı	186 milyar m ³
Kullanılabilir yüzey suyu	98 milyar m ³
Yıllık çekilebilir su miktarı	14 milyar m ³
Toplam kullanılabilir yeraltı suyu (net)	112 milyar m ³
DSİ sulamalarında kullanılan	32 milyar m ³
İçme suyunda kullanılan	7 milyar m ³
Sanayide kullanılan	5 milyar m ³
Toplam kullanılan su	44 milyar m ³

Ülkemizin tatlı ve tuzlu su kaynaklarının değerlendirilmesi ve bu kaynaklardan ekonomik kazanç sağlanması için su ürünleri sektörü büyük bir avantaj teşkil etmektedir. Sağlıklı ve organik gıda tüketiminin artması, insanların bilinçlenmesi, yüksek oranda sindirilebilir protein ve bünyesinde bulunan değerli yağ asitleri ile su ürünleri, tüketici taleplerinde yaşanan son yıllardaki yüksek artışlar ile dikkatleri

üzerine çekmektedir. Talebin yükselmesinden dolayı tarımın bu alanı ülkelerin önemli yatırımlar yaptığı sektörlerden biri haline gelmiştir. Son yıllarda işleme teknolojisinde yaşanan önemli gelişmeler ile de su ürünleri sadece besin kaynağı olmaktan çıkmış, yan ürünleriyle moda, kozmetik, tekstil, ilaç sanayi gibi birçok alanda kullanılabilir hale gelmiştir. Bu kazanımlarıyla ekonomik değerinin yanı sıra, yan ürünlerin kullanım alanlarının gelişmesiyle de kayıplar minimum seviyeye ulaşmıştır (Turan 2007; Çaklı 2008).

Avcılıkla tarihin en eski tarımsal faaliyetlerinden olan su ürünleri, doğal kaynakların tükenmesi, kirliliğin artması, stok kapasitelerine ulaşılmasından dolayı, her geçen gün yetiştiriciliğin daha çok gelişmesi ve yayılmasına, üretimin kontrollü şekilde yapılmasına neden olmuştur. Artan nüfusa kısa sürede kaliteli ve besleyici gıda sunulabilmesi ile de tercih edilen bir tarım alanı haline gelmiştir. Su ürünleri üretimi son 30 yılda kendi içerisinde çok önemli gelişmeler göstermiştir. Kültür balıkçılığı ve diğer su ürünleri yetiştiriciliği FAO tarafından en hızlı gelişen gıda sektörü olarak bildirilmiştir (Vannuccini 2004).

Ülkemizde de son yıllarda su ürünlerinde önemli yatırımlar ve gelişmeler gerçekleşmiştir. Denizlerimizde stok kotalarına ulaşılması, okyanusa sınırimızın bulunmayışı, nüfus artışı ve çeşitli iklimsel sebeplerden dolayı üretim, avcılıktan yetiştiriciliğe doğru kaymıştır (Sönmez 2006).

Çizelge 1.2. Türkiye su ürünleri istatistikleri (TÜİK 2016)

Yıl	Deniz Ürünleri (Ton)	Yetiştiricilik Üretimi (Ton)	Tatlısu Ürünleri (Ton)
2003	463 074	79 943	44 698
2004	504 897	94 010	45 585
2005	380 381	118 277	46 115
2006	488 966	128 943	44 082
2007	589 129	139 873	43 321

Çizelge 1.2. (devam)

2008	453 113	152 186	41 011
2009	425 046	158 729	39 187
2010	445 680	167 141	40 259
2011	477 658	188 790	37 097
2012	396 322	212 410	36 120
2013	339 047	233 394	35 074
2014	266 078	235 133	36 134
2015	397 731	240 334	34 176

Çizelge analiz edildiğinde avcılık üretimi kademeli olarak azalırken, yetiştiricilik her yıl artış ivmesini korumaktadır. İstihsalın zaman içerisinde artmasıyla su ürünleri ülkemizin önemli ihracat kalemlerinden biri olmuştur.

Çizelge 1.3. Ülkemizdeki su ürünleri üretimi, ihracatı, ithalatı ve tüketimi (TÜİK 2016)

Yıllar	Üretim (ton)	İhracat (ton)	İthalat (ton)	Tüketim (ton)		Değerlen- dirile- meyen (ton)	Kişi Başına Tüketim (kg)
				İç tüketim	Balık un/yağ		
2000	582.376	14.533	44.230	538.764	71.000	2.309	8,0
2001	594.977	18.978	12.971	517.832	62.755	8.383	7,5
2002	627.847	26.860	22.532	466.289	156.000	1.230	6,7
2003	587.715	29.937	45.606	470.131	120.000	13.253	6,7
2004	644.492	32.804	57.694	555.859	105.000	8.523	7,8
2005	544.773	37.655	47.676	520.985	30.000	3.809	7,2
2006	661.991	41.973	53.563	597.738	60.000	15.843	8,1
2007	772.323	47.214	58.022	604.695	170.000	8.436	8,6
2008	646.310	54.526	63.222	555.275	95.742	3.989	7,8
2009	622.962	54.354	72.686	545.368	90.211	5.715	7,6
2010	653.080	55.109	80.726	505.059	168.073	5.565	6,9

Çizelge 1.3. (devam)

2011	703.545	66.738	65.698	468.040	228.709	5.756	6,3
2012	644.852	74.007	65.384	532.347	94.201	9.682	7,1
2013	607.515	101.063	67.530	479.708	87.896	6.378	6,3
2014	537.345	115.682	77.545	420.361	73.667	5.180	5,5
2015	672.241	121.053	110.761	485.811	176.138	6.070	6,2

Türkiye’de de dünyada olduğu gibi hala su ürünleri istihsalinin büyük bir kısmı avcılıkla sağlanmaktadır. Fakat ülkemizde son zamanlarda yetiştiricilik üretiminin iç su ve denizlerdeki önemi giderek artmaktadır. Yetiştiriciliği yapılan su ürünlerinden özellikle iç sulardaki üretimin önemli bir kısmını oluşturan gökkuşağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*), yetiştiricilikte dikkatleri üzerine çekmektedir. Gökkuşağı alabalığının; adaptasyon yeteneğinin fazla olması, yem alma performansının yüksekliği, iyi bir yemlemede hızlı büyüme, kuluçka süresindeki kısalık ve yüksek yumurta açılma oranlarıyla ülkemizde iç su ürünleri üretiminin başlıca türlerinden biri haline gelmiştir (Güner ve Tekinay 2002; Kocaman *et al.* 2009; Mammadov 2016).

Çizelge 1.4. Türkiye’de yetiştiriciliği en çok yapılan türlerin üretim miktarları (yıl/ton) (TÜİK 2016)

Yıllar	Alabalık	Alabalık	Alabalık	Çipura	Levrek
	İç su	Deniz	Toplam		
2000	42.57	1.96	44.53	15.46	17.87
2001	36.82	1.24	38.06	12.93	15.54
2002	33.70	846	34.55	11.68	14.33
2003	39.67	1.19	40.86	16.73	20.98
2004	43.43	1.65	45.08	20.43	26.29
2005	48.03	1.24	49.28	27.63	37.29
2006	56.02	1.63	57.65	28.46	38.40
2007	58.43	2.74	61.17	33.50	41.90
2008	65.92	2.72	68.64	31.67	49.27

Çizelge 1.4. (devam)

2009	75.65	5.22	80.88	28.36	46.55
2010	78.16	7.07	85.24	28.15	50.79
2011	100.23	7.69	107.93	32.18	47.01
2012	111.33	3.23	114.56	30.74	65.51
2013	122.87	5.18	128.05	35.70	67.91
2014	107.98	5.61	113.59	41.87	74.65
2015	101.16	6.87	108.03	51.84	75.16

İç sularda yapılan alabalık yetiştiriciliği havza alanlarını etkileyen birçok faktöre karşı savunmasız durumdadır. Havza üzerindeki endüstriyel ve evsel atıklar, ağır metaller, tarımsal faaliyetlerde kullanılan kimyasallar ve ilaçlar çeşitli yollarla sucul ortama ulaşarak yetiştiriciliği olumsuz etkilemektedir (Strmach and Braunbeck 2000; Atamanalp vd 2012; Alak vd 2013). Dünya nüfusu her geçen gün artmakta, bununla doğru orantılı olarak ihtiyaç duyulan besin miktarları da artmaktadır. Bu sebeple çiftçiler ve diğer üreticiler, daha fazla para kazanmak, az alandan çok mahsulü kısa sürede hasat ederek, insanların besin ihtiyaçlarına cevap verebilmek için farklı yollarla sentezlenen hormonları ve zararlıların sebep olduğu kayıpları en aza indirmek için çeşitli tarımsal ilaçları kullanmaktadırlar. Bu ilaçlara genel olarak pestisit denilmektedir (Hopa 2010).

1.1. Pestisitler

Pestisitler; istenmeyen zararlı böcek, virüs, yabancı ot ve bakteri gibi organizmaları engellemek, onları kontrol altına almak ya da zararlarını minimum seviyeye indirmek için kullanılan madde veya maddelerden oluşan karışımlardır. M.Ö. 1500'lere kadar kullanıldığı düşünülen pestisitlerin karşımıza çıkan ilk formları kükürt ve arseniktir. İlerleyen zamanlarda ise nikotin kullanılmıştır. Bu güne kadar 6.000'e yakın sentetik bileşiğin patenti alınmış, fakat bu ürünlerden sadece 600'ü ticari olarak kullanılmaktadır (Yücel 2007). Ticari olarak kullanılan bu pestisitlerin üretimindeki temel amaç,

mücadele edilecek organizmada toksisitenin yüksek, insanda ve diğer canlılarda ise çok az olmasıdır. Aşırı ve bilinçsizce yapılan ilaçlamalarda ise bu kimyasallar, suları kirletmelerinin yanı sıra, fiziksel ve biyolojik yollarla çok uzak bölgelere dahi tesir edebilmektedirler (Bayar 2013).

Spektrumları ve kullanım alanları geniş olan bu kimyasalların, toprağa doğrudan yapılan uygulamada %10-30'u, sıkma, püskürtme ve üzerine serpme şeklindeki uygulamalarda ise %50-75'i hedef olan canlıların dışında çevreye ulaşarak farklı ekosistemlere geçebilmektedir (Ribeiro *et al.* 2005). Yapılan bu pestisit kullanımlarının hedef canlı üzerinde ki etkisi haricinde kalan büyük miktar kısım ise ekosistemde hedef olmayan hayvanlara, gıdalara, organizmalara, suya ve toprağa bulaşmaktadır. Uygulamaların çevre ile etkileşim içerisinde yapılmasından dolayı kullanılan pestisit miktarı da artmaktadır. Şöyle ki; 1 milyon böceğin öldürülmesi için 30 mg etkili madde yeterli iken arazide çevre şartları da dikkate alındığında ancak bu miktarın 3.000 katının uygulanmasıyla istenilen etkinin alınacağı belirtilmiştir (Yıldız vd 2005).

Dünya pestisit kullanımlarının %80'i gelişmiş ülkelere aittir. Türkiye'nin dünya pestisit kullanımı içindeki payı %0,6'dır. Bu verilere rağmen tarım ilacı olarak kullanılan pestisit tüketiminin ülkemizde de her geçen gün artmaktadır (Delen vd 2005). Türkiye'de tarım ilacı tüketimi etkili madde olarak 1979'da 8.396 ton iken, 2012 yılında 27.419 ton olup, son 30 yıl içerisinde yaklaşık %300'ün üzerinde bir artış göstermiştir. Bu veriler içerisinde, yine 2012 yılı istatistiklerine göre 3.376 ton insektisit kullanılmıştır (Durmuşoğlu vd 2010).

Pestisitler, sucul ekosistemde üreyen ve yaşayan canlıları, üretimi yapılan fabrikaların atıkları ile doğrudan veya yabancı bitkilerle böceklerle karşı yapılan uygulamalarla, tarım alanlarında yapılan ilaçlama faaliyetleri veya yağmur suları aracılığıyla, yer altı sularına ve su kaynaklarına karışmaları sonucunda dolaylı olarak etkilerler. Su kaynaklarına erişen bu zararlı kimyasalların büyük bir çoğunluğu çözünürlükleri yüksek olduğundan sucul ortama kısa sürede karışabilmektedir. Ortama karışan pestisitler gerek sucul canlıların ortamdan aldığı sular gerekse balıkların tükettiği besinlere kontamine

olarak akuatik canlıların yaşamlarını tehdit ederler (Atamanalp ve Yanık 2001; Kırıcı vd 2015).

Kirleticilerin balıklar üzerindeki etkilerinin belirlenmesi için yapılan pek çok araştırmada, kimyasalın yoğunluğuna bağlı olarak deneme gruplarında yüzme hareketlerinin yavaşlaması, beslenmenin durması, testis-ovaryum gelişiminin engellenmesi, dokularda lezyonlara ve popülasyonda ölümlere hatta tür çeşitliliğinde kayıplara sebep olmuştur (Taylan ve Özkoç 2007). Pestisitler ile yapılan çalışmalarda ise sucul ortamda yaşayan canlıların, pestisitlere maruz bırakılması ile bu canlıların dokularındaki toksik madde birikiminin organizmalar açısından ölümle sonuçlanabilecek etkilerinin ortaya çıkardığı bilinmektedir (Hu 2000). Su kirliliği neticesinde toksisiteye maruz kalan balıklar pek çok bulaşıcı hastalıklarla insan sağlığını da tehdit etmektedir. Bu gereklilikle pestisitlerin neden olduğu zararlara karşı sucul ekosistemlerde tedbirler alınması ve ekotoksikolojik araştırmaların yapılması zorunlu hale gelmiştir (Çelikel 2011).

1.1.1. Pestisitlerin sınıflandırılması

Pestisitler birçok şekilde sınıflandırılabilir. Bunlar başlıca şöyledir;

1. Kontrol ettiği zararlının bulunduğu yere göre
2. Bileşimindeki maddeye göre
3. Formülasyonlarına göre
4. Kullanıldıkları zararlılara göre
5. Etki şekillerine göre
6. Kullanma tekniğine göre
7. İlacın fiziki haline göre
8. Zararlıların biyolojik dönemlerine göre

Sınıflandırmada en çok tercih edilen aşağıdaki gibidir:

A-Kullanıldıkları zararlı grubuna göre sınıflandırma;

1. Kuşlara karşı (Avisit)
2. Böceklerle karşı (İnsektisit)
3. Mantarlara karşı (Fungusit)
4. Çekiciler (Atrakant)
5. Mantarların faaliyetini durduranlar (Fungustatik)
6. Yabancı otlara karşı (Herbisit)
7. Örümceklerle karşı (Akarisit)
8. Bakterilere karşı (Bakterisit)
9. Salyangozları öldürenler (Mollusisit)
10. Yaprak bitkilerine karşı (Afisit)
11. Kemirgenlere karşı (Rodentisit)
12. Nematodlara karşı (Nematosit)
13. Algilere karşı (Algisit)
14. Kaçırıcılar (Repellent) (Öncüler 2004)

B-Bileşimindeki maddeye göre sınıflandırma;

1. Phenoksi asetik bileşikler
2. Organik fosforlar
3. Organik klorlar
4. Dipyridilium bileşikler
5. Dithio - karbamatlar
6. Karbamatlar
7. Organik civa bileşikler
8. Piretroidler olarak sıralanırlar (Senvar 1988).

C-Formülasyonlarına göre sınıflandırma;

1. Akıcı (FC)
2. Islanabilir toz ilaçlar (WP)
3. Emülsiyon ilaçlar (EC veya EM)
4. Solüsyon ilaçlar (SC)

5. Suda çözünebilir toz ilaçlar (SP)
6. Zehirli yemler
7. Yazlık ve kışlık yağlar
8. Granüller (G)
9. Peletler
10. Toz ilaçlar (Dust)
11. Tabletler
12. Toz tohum ilaçları
13. Sıvı tohum ilaçları
14. Aerosoller
15. Kapsül şekli verilmiş formülasyonlar
16. Kuru akışkanlar (Anonim 2005).

Çizelge 1.4. Türkiye’deki tarım ilacı kullanım istatistikleri (ton/yıl, TÜİK 2016)

	İnsektisitler	Fungusitler	Herbisitler	Akarisitler	Rodentisitler	Diğer	Toplam
2006	7 628	19 900	6 956	902	3	9 987	45 376
2007	21 046	16 707	6 669	966	51	3 277	48 716
2008	9 251	17 863	6 177	737	351	5 613	39 992
2009	9 914	17 396	5 961	1 533	78	2 302	37 184
2010	7 176	17 546	7 452	1 040	147	5 344	38 705
2011	6 120	18 124	7 407	1 062	421	6 978	40 112
2012	7 264	15 525	7 351	859	247	8 766	40 012
2013	7 741	16 248	7 336	858	129	7 128	39 439
2014	7 586	16 674	7 794	1 513	149	6 007	39 722
2015	8 117	15 984	7 825	1 576	197	5 327	39 026

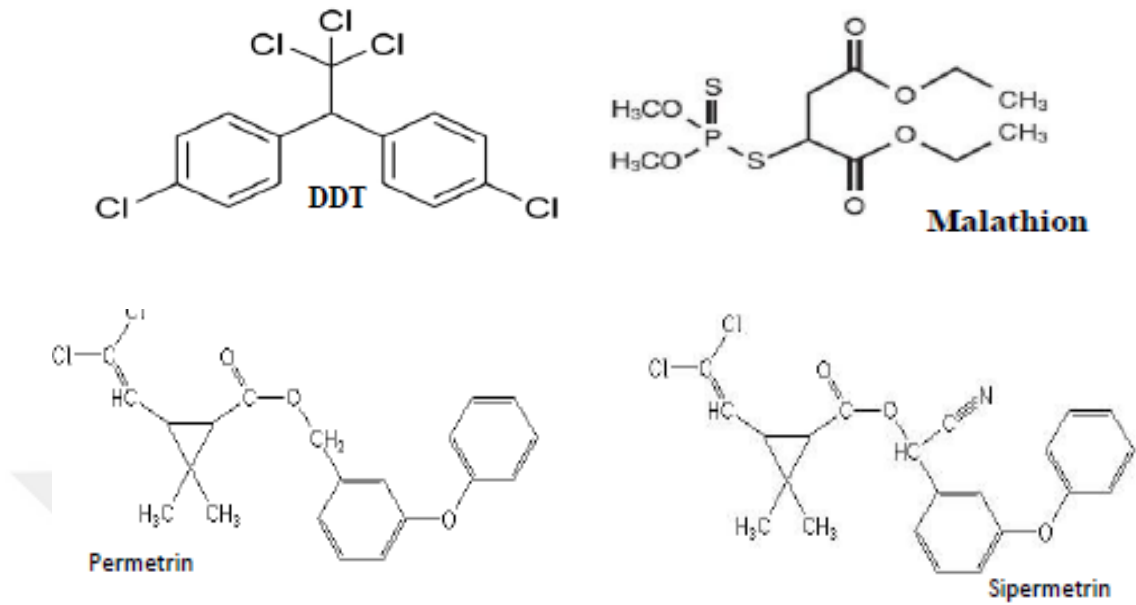
1.1.2. İnsektisitler

İnsektisitler; pestisitlerin böcekler, haşereler, pireler gibi canlılar üzerinde kullanılan türevleridir. Tarım alanlarında su ve sulak alandan kaynaklı böceklere karşı

insektisitlerin kullanılması, sulama alanlarında ve tatlı su kaynaklarına yakın yerlerde uygulamalarının yapılması sebebiyle sucul ortama kolayca kontamine olabilmektedirler (Gubler 1998; Kanbur *et al.* 2008; Ünver 2015).

İnsektisitler kendi aralarında da sınıflandırılabilirler. Bunların en bilineni ve en çok tercih edileni kimyasal formlarına göre yapılan sınıflandırmadır. Bu sınıflandırma; organoklorlular, formamidinler, piretroidler, organofosfatlılar, karbamatlar, nikotinoidler, organosülfürler, dinitrofenoller, organotinler, fenilpirazoller, quinazolinler, pridazinonlar şeklindedir (Ware and Whitacre 2004).

Organoklorlular, nöronların membranlarında katyon transferini etkileyerek, merkezi sinir sistemini uyararak etki ederler. Organoklorluların en önemli temsilcisi ilk kullanılan en eski insektisitlerden biri olan DDT'dir. Organofosfatlılar nöral iletimi bloke ederler. Bunu ise sinir uçlarındaki asetilkolinesteraz aktivitesini engelleyerek fosforilasyon sürecindeki enzimi inaktif hale getirerek yaparlar. Bu grubun en çok kullanılan insektisiti malationdur. Organofosfatlılar grubunda paration, diazinon gibi insektisitler de yer almaktadır. Organofosfatlılar gibi karbamatlar da benzer şekilde etki gösteren insektisitlerdendir. Bilinen en yaygın temsilcisi karbamildir (Simpson and Schuman 2002; Weiss *et al.* 2004). İnsektisitlerin bir diğer türü piretroidler, Asteraceae (papatyagiller) ailesinden *Chrysanthemum cinerariaefolium* (dalmaçya pireotu) ile *Pyrethrum roseum* (Oltu otu, Kafkasya pireotu) bitkilerinden edilen organik bileşiklerdir (Shafer *et al.* 2008). Bu bileşikler, merkezi sinir sistemi üzerinde etki gösterirler. Toksik etkilerini, özellikle sodyum kanallarının aktivasyonunu ve kapanmasını inhibe ederek, hücre zarı geçirgenliğini arttırarak yaparlar. Uzun süre açık kalan membrandan sodyum iyonu geçişi daha fazla olmakta böylelikle depolarizasyon meydana gelmektedir (Ray and Fry 2006; Shafer *et al.* 2008).



Şekil 1.1. DDT, malathion, permethrin ve spermethrin formülasyonları (Düzgüner And Erdoğan 2010)

Uzun zaman ekolojik tehlikelere sebep olan organoklorlu, organofosforlu insektisitlerin kullanımı, kalıcılık süresi daha az olan pestisitlerin üretilmesini teşvik etmiştir (Prasanthi *et al.* 2005). Neonikotinoidler bu sebeple yapılan çalışmalar ve yaşanan gelişmeler ile son yıllarda hedef seçici özelliğinden dolayı diğer insektisitlerin yerine kullanılmaya başlanılan insektisit türleridir (Ihara *et al.* 2006).

1.1.2.a. Neonikotinoid İsektisitler

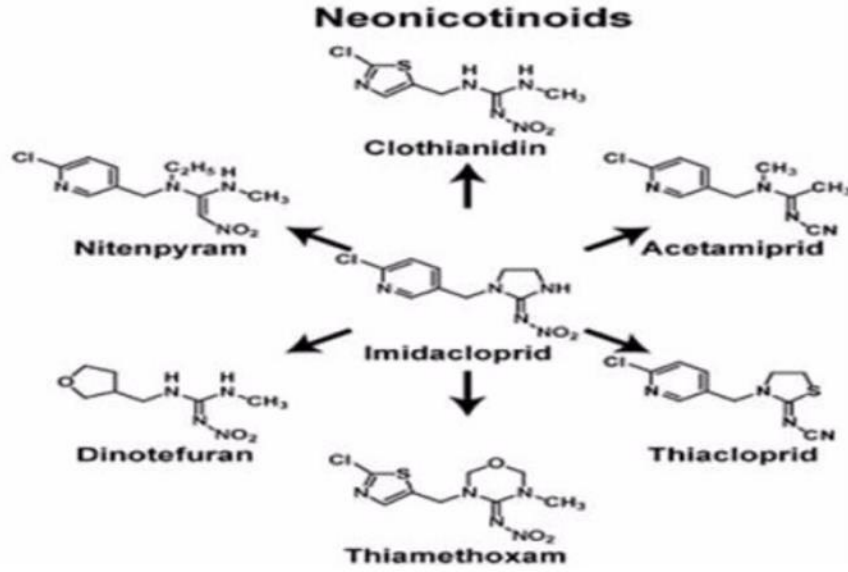
Nikotin bileşimli insektisitlerin yakın zamanda üretilen ve geliştirilenleri, neonikotinoidler olarak adlandırılır. İlk olarak 1980'lerde Shell ve 1990'larda Bayer neonikotinoid gelişimi üzerine çalışmalara başlamıştır. Neonikotinoidler insektisit ailesinin son 30 yılda gelişen ve gelişmeye devam eden en yeni sınıfıdır. Hemipterlere, evcil hayvan parazitlerine, şeker pancarı, patates kurtlarına karşı mücadelede, kalıcılığı yüksek ve ekolojik sisteme zarar veren insektisitlerin yerine kullanılmaya başlanmıştır (Tomizawa and Casida 2003).

Neonikotinoidler, dünyada kullanılan tüm insektisitlerin yaklaşık %11-%15'ini oluşturmaktadırlar (Tomizawa and Casida 2003). Dünya tarım ilaçları pazarında yıllık satışı yaklaşık 1.56 milyar dolardır. Bu satış insektisit pazarının %17'sine denk gelmektedir. Seçici toksik, etkili mücadele ve çapraz dayanıklılığa karşı dirençleri ile piretroidler ve diğer insektisit gruplarının yerine tercih edilmeye başlanmıştır (Jeschke and Nauen 2008).

Organofosfat ve karbamat insektisitleriyle karşılaştırıldığında, neonikotinoidler kuşlarda memelilerde, böceklere nazaran toksisiteleri düşüktür (Tomizawa 2005). Neonikotinoidlerin dikkat çekici avantajlarından biri de bitkiler tarafından kolaylıkla emilebilmeleridir. Bu etkileri sayesinde birçok ısırtıcı, emici böcekler ve tarım alanlarına zarar veren parazitlerde küçük dozlarda bile etkili olabilmektedir (Casida and Quistad 2004; Tomizawa and Casida 2003).

Lepidoptera (kelebek) larvalarına karşı mücadele ile temas yoluyla etki edilmesi gereken savunmalarda zayıf kalmaktadırlar. Daha çok toprak, tohum ve yaprak uygulamalarında tercih edilen nikotinoidler, böceklere karşı seçici etki ile toksisitelerini gösteriler. En etkili oldukları beyaz sinek, yaprak biti ile ciccadellid'ler (yarım kanatlılar) gibi hemipterlerdir. İlaveten, patates böceği (*Leptinotarsa decemlineata*) ve bazı çiğneyici ağız yapısına sahip böceklere karşı da etkili olabilmektedirler (Tomizawa and Casida 2003; Prabhaker *et al.* 2005). Neonikotinoidler böceklerin nikotinik asetilkolin reseptörlerine (nAChR) seçici olarak bağlanırlar bu sayede bitki ve hayvan sağlığı korumalarında yoğun bir şekilde kullanılırlar (Millar and Denholm 2007).

Neonikotinoidlerin farklı kimyasal formları mevcuttur. Kendi aralarında da neonikotinoid insektisitleri kloronikotinil, tianikotinil ve furanikotinil gibi üç alt gruba ayrılır. Kloronikotinil sınıfında nitenpiram, imidacloprid, tiakloprid ve asetamiprid, tianikotinil sınıfında ise tiyametoksam ve klotiyanidin bulunur. Furanikotinil sınıfı içindeyse dinotefuran yer almaktadır (Tomizawa 2000; Shimomura *et al.* 2003; Tomizawa and Casida 2003).



Şekil 1.2. Neonikotinoid türleri ve formülasyonları (Matsuda *et al.* 2009)

Neonikotinoidlerin nitrometilen, nitroimin veya siyanoimin grupları vardır. Nitrometilenler 2-(nitrometil) piridin yapısından elde edilmektedirler. Düşük düzeyde insektidal etki sergilerler. Kısa zamanda bu protatip alınarak nithiazin geliştirilmiştir. Nithiazin ise daha güçlü etkisine karşın düşük fotostabilite sebebiyle ticari önem arz edememiştir (Mullins 1993). Nithiazin yapısı [1-(3-piridilmetil)-2-nitrometilen-imidazolidin] (PMNI) geliştirilmesine ön ayak olmuş ilerleyen zamanlarda nitroiminlerle ilişkili, ışığa karşı daha yüksek dayanımı olan imidacloprid, nitenpiram, asetamiprid neonikotinoidler geliştirilerek ticari yönden de büyük başarı kazanılmıştır. Bu neonikotinoidler bir 6-kloro-3-piridil kısmı taşıdıklarından nikotin ve epibatine benzerler. Böylelikle nikotinik tip asetilkolin reseptörlerine bağlanabilirler (Matsuda *et al.* 2001; Matsuda *et al.* 2005).

Thiacloprid, acetamiprid gibi bileşikler içeren insektisit sınıfının en önemli temsilcisi ise imidaclopridtir (Costa *et al.* 2009). 1990'ların sonlarında öncelikli olarak, imidacloprid yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. 2000'lerin başından itibaren iki başka neonikotinoid olan clothianidin ve thiamethoxam piyasaya satılmaktaydı. 2013'ten itibaren Birleşik Devletler'de ekilen neredeyse bütün mısır bu iki böcek ilacı ve çeşitli fungusitlerden biri ile tedavi edilmiştir. 2014 yılı itibarıyla, neonikotinoid ile

muamele edilen ABD soya fasulyesinin yaklaşık üçte birinin tohumlarında imidacloprid veya tiyametoksam kullanılmaktaydı (US EPA 2014).

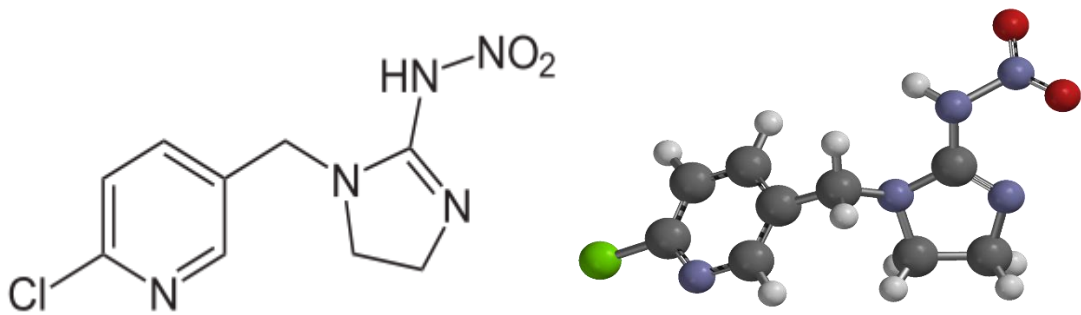
1990'ların sonlarında ve 2000'lerin başlarında neonikotinoidler, olumsuz çevresel etkileri üzerine karşı yapılan incelemeler artmıştır. Neonikotinoid kullanımı, böcek popülasyonlarında bir azalmaya, bal arısı koloni çöküşü ve bozukluğu (CCD) ile kuş popülasyonları kaybı dahil olumsuz ekolojik etkilere yol açan bir dizi çalışma ile bağdaştırıldı. 2013'te Avrupa Birliği ve AB üyesi olmayan birkaç ülke, bazı neonikotinoidlerin kullanımını kısıtladı (Cressey 2013).

1.1.2.b. İmidacloprid

Neonikotinoid insektisitler içinde ilk üretilen bileşik imidacloprid (İMİ)'tir. Bayer, imidaclopridi ilk ticari neonikotinoid olarak 1985'te patent altına almıştır (Tomizawa and Casida 2003).

Çizelge 1.5. İmidacloprid insektisitinin kimyasal özellikleri

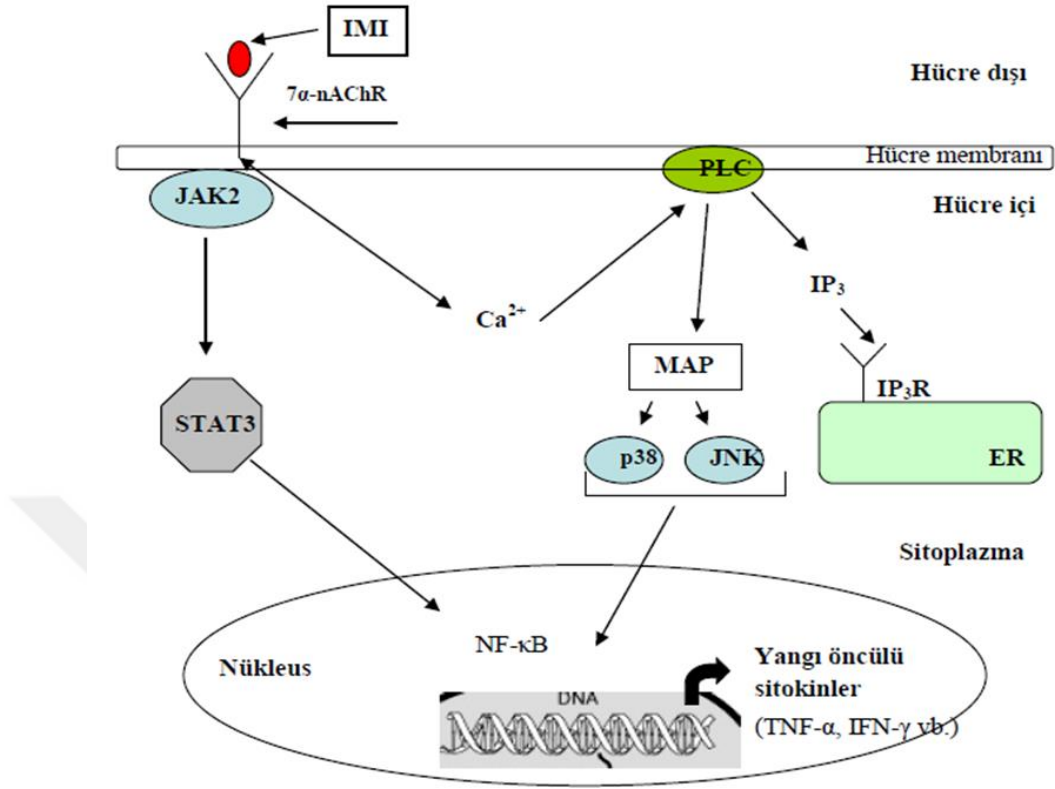
Kimyasal formül	Moleküler Ağırlık	Erime Noktası	Sudaki Çözünürlük	Renk Yapı
$C_9H_{10}ClN_5O_2$	255.661	136.4-143.8°C	0.51g/L-20°C	Renksiz kristal



Şekil 1.3. İmidacloprid insektisitinin kimyasal formülü

İmidacloprid; böcekler için bir nörotoksin gibi çalışan ve merkezi sinir sistemine etki ederek mücadele edilmesini sağlayan bir pestisittir (El-Gendy *et al.* 2010). Tarım ilaçlarında kullanımı hızla artan bir kimyasaldır (Liu *et al.* 2010; Alkan 2013). Neonikotinoidlerden, klorlu bir nikotine sahip olup kloronikotinil sınıfında yer alır.

Etki mekanizması, böcek sinir sisteminde uyarı iletimine müdahaledir. Bünyesinde taşıdığı nikotin ve etki mekanizmasının sinir sistemi üzerinde olduğundan, hücresel düzeyde nikotine benzer tepkime gösterir. Etkilerini spesifik olarak nAChR'nün 7 alfa alt ünitesine bağlanarak yapar (Tomizawa ve Casida 2005, Abou-Donia *et al.* 2008). Bu da nöronal yolun tıkanmasına neden olur. Nikotinik asetilkolin reseptörlerini bloke ederek imidacloprid, asetilkolinin sinirler arasındaki uyarıları iletmesini engeller ve böylece böceklerin felce uğramasına ve sonuç olarak ölümün gerçekleşmesine sebep olur. İmidacloprid, kedi, köpek gibi evcil hayvanların pire mücadelesinde de etkin olarak kullanılmaktadır (Schulz-Jander and Casida 2002). Ayrıca permetrin ile birleştirilerek köpeklerde kenelere karşı savunma ve uzaklaştırmalarda tercih edilmektedir (Machida *et al.* 2008).



Şekil 1.4. İmidaclopridin hücreye etki yolu (Tomizawa and Casida 2003; Abou-Donia *et al.* 2008)

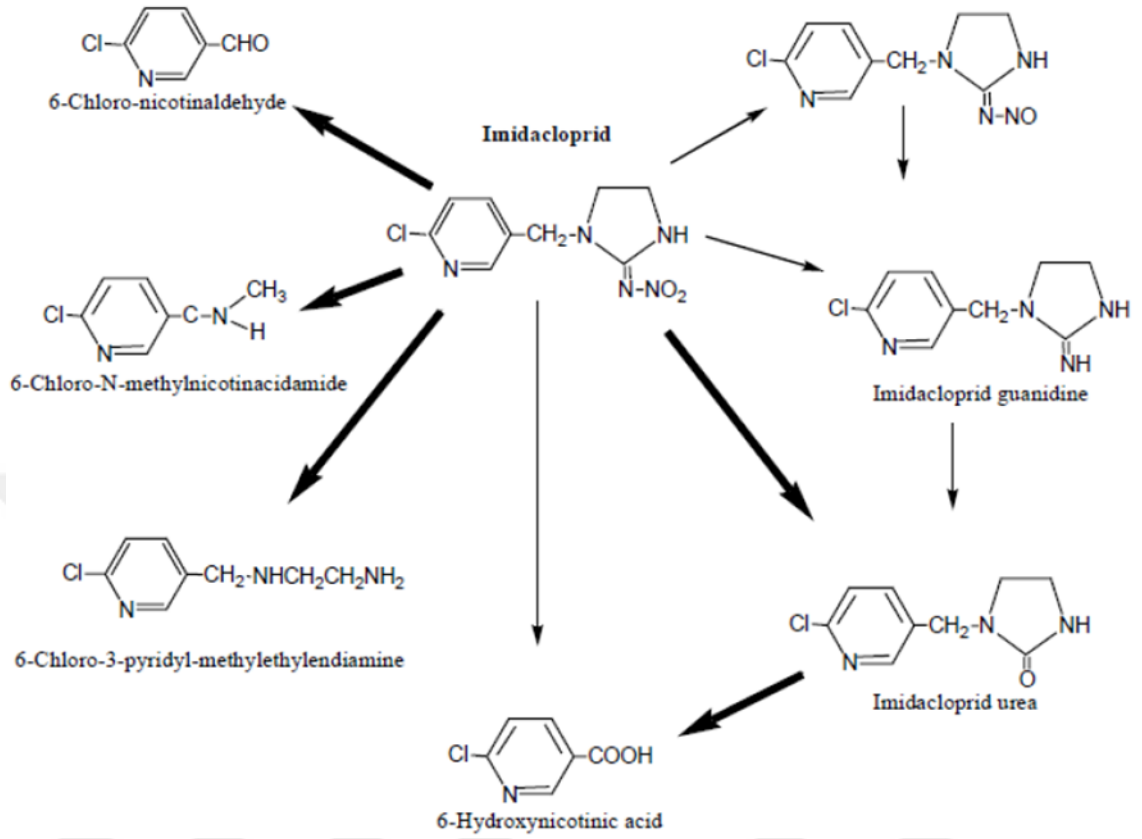
İmidaclopridin seçici toksisite özelliği mevcuttur. Böcek nöron reseptörlerine, memelinin nöron reseptörlerine kıyasla çok daha güçlü bir şekilde bağlandığı için böceklere memelilerden daha toksittir. İmidacloprid, 1999 yılı itibarıyla dünyada en fazla kullanılan insektisittir (Tomizawa and Casida 2003). Şu anda patent dışı olmasına rağmen, bu kimyasal maddenin birincil üreticisi Bayer CropScience (Bayer AG'nin bir parçası)'dır. Farklı alanlardaki kullanımları için çok sayıda isimle satılmaktadır.

İmidacloprid birçok uygulama yöntemiyle kullanılabilir. Bunlardan bazıları; toprak enjeksiyonu, ağaç enjeksiyonu, bitkinin derisine uygulanması, yaprağa, granül veya sıvı formülasyon olarak zemin uygulaması veya pestisit kaplı bir tohum işlemleridir (Barrionuevo 2007; Cressey 2013). İmidacloprid pestisiti ülkemizde de oldukça aktif kullanılan bir insektisittir. Özellikle Akdeniz bölgesinde pamukta, armutta, elmada, şeftalide, domatestede; yaprak biti-piresi ile beyaz sinek mücadelesinde,

patateste; patates böceği mücadelesinde, şeker pancarında; tel kurtları için kullanılmaktadır (Yücer 2012). Uzun süre kalıcılık gösteren bu kimyasalın toprakta yarılanma ömürleri 48-190 gün arasında iklimsel şartlara bağlı olarak değişir ve hareket kabiliyetleri de bu duruma etkilidir. Sudaki yarılanma ömürleri ise pH 5, 7 ve 9 aralığında 31 günden daha fazladır. Balıklarda imidacloprid toksisitesi kısmen daha azdır (Buckingham *et al.* 1997).

Farklı canlı ve koşullarda imidaclopridin çevredeki kalıntılarının etkisi de farklı olmaktadır. Serçe kanarya gibi güvercingiller için zehirlidir. Kuşlarda düşük kuluçkadan çıkma oranı, üreme bozuklukları, yumurta kabuğunda incelmeler, uçuş ve koordinasyon bozukluklarına sebep olduğu gözlemlenmiştir. Tatlı su kabukluları için de yüksek toksisite gösterir. İmidaclopride maruz kalan solucanlarda düşük dozlarda bile üreme ve mutasyon bozukluklarına neden olmuştur (Doosti 2015). Siyanobakteriler ve diatomelerin çoğalmalarına engel olduğu tespit edilmiştir (Aminfarzaneh 2010; Anonymous 2015).

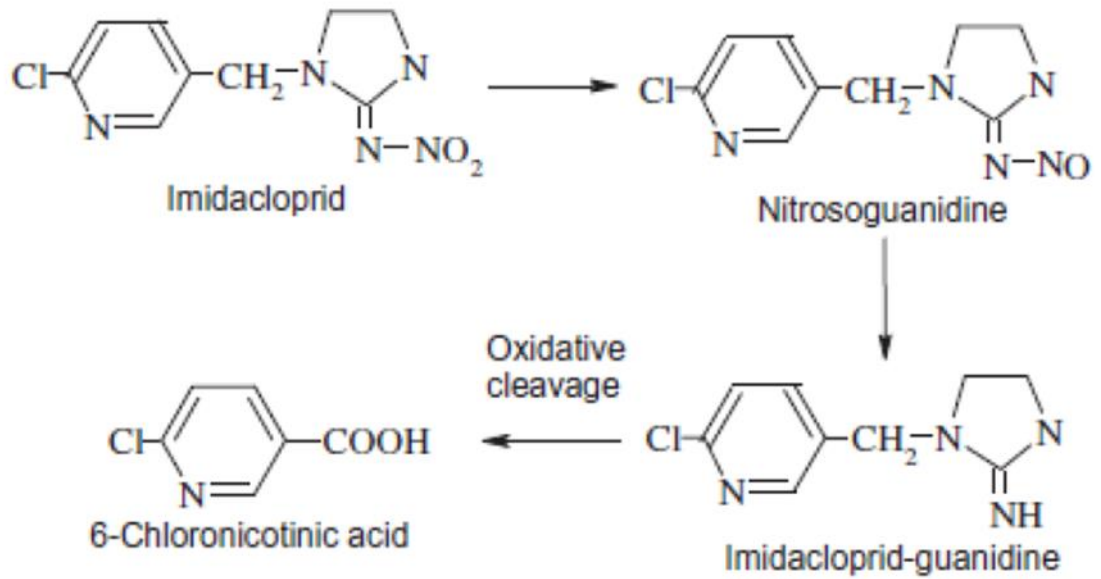
Tarımsal faaliyetlerin her alanında kullanılan bu insektisit kullanıldığı yere göre toprağa, havaya, yeraltı sularına, akarsu, göl gibi tatlı su ve tuzlu su kaynaklarına karışma riski vardır. Kontamine olduğu bu ortamlardaki kimyasalın seyrini bilmek toksisite mücadelesi için hayati önem taşımaktadır. İmidaclopridin su ortamdaki dayanıklılığı çevresel, iklimsel ve sudaki birçok parametreye bağlıdır. Işık, pH, oksijen miktarı, sıcaklık, mikroorganizma yoğunluğu gibi sucul ortam koşullarına ilaveten çevresel faktörler, uygulama yöntem ve hızı ile kimyasalın formülasyonu gibi etkin olan parametrelere göre farklılık gösterir. İmidaclopridin suda bir günlük yarılanma süresi gün içerisinde farklı ışık oranlarına maruz kaldığı düşünülerek 4 saat olarak tahmin edilmektedir. Sıcaklıktaki yaşanan artış hidroliz sürecini de hızlandırmaktadır (Tomlin 2000; Krohn and Hellpointner 2002).



Şekil 1.5. İmidaclopridin suda giderilme şeması (Bacey 2000)

Sudaki mikroorganizmalar imidaclopridi metabolit etmektedir (Şekil 1.5). Çökelti ve ılık değişmeden 30, 130, 160 günlük DT_{50} sonuçları görülmektedir (Krohn and Hellpointner 2002).

İmidaclopridin formülasyonu, uygulama yöntem ve hızı yarılanma süresini etkilemektedir. Sıvı formülasyonu, toz formülasyonuna göre daha fazla dayanıklılık göstermektedir. Uygulama hızının artması da dayanıklılığın artmasına neden olmaktadır (Sarkar *et al.* 2001). Farklı uygulama yöntemleri ile kullanılan imidaclopridin kalıcılığının uzun süreli olması uygulama esnasında insanlar üzerinde de toksik etki göstermesine imkan sağlamaktadır.



Şekil 1.6. İmidaclopridin önerilen metabolit giderimi (Bacey 2000)

İmidaclopridin kullanıldığı tarım alanlarında çalışan işçilerin mikronükleus (MN) oranının arttığı belirtilmiştir (Lucero *et al.* 2000). Periferik lenfosit insan kan hücrelerinde ise DNA hasarında önemli derece artışlar gözlemlenmiştir (Feng *et al.* 2005). Son araştırmalar imidacloprid ve diğer pestisitlerin yaygın tarımsal kullanımının ekolojiye ve alanda ki ekolojik canlılara zarar verdiği yönünde bulgular içerir. Yapılan kontrollerde bal arısı kolonisi çöküş bozukluğuna, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki bal arısı kolonilerinin azalmasına sebep olabileceğini göstermektedir (Whitehorn *et al.* 2012).

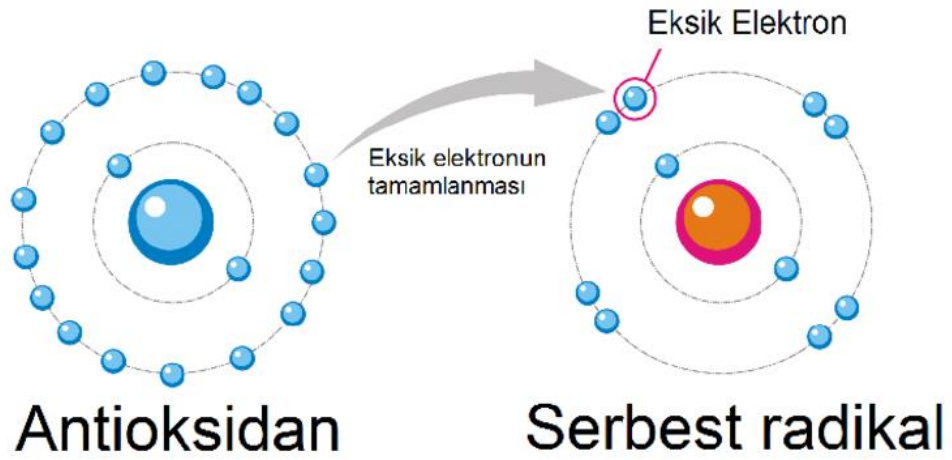
Canlılara nüfuz eden pestisitlerin ve toksik maddelerin, bir süre sonra kimyasal sistemde bozukluklara, enzimler üzerinde inhibitör etkilere ve hücre bileşenlerin yıkımıyla reaktif moleküllerin üretilmesine neden olduğu belirlenmiştir. Bu reaktif moleküller, hücre zarına karşı organik asit veya baz gibi etki ederek, pH eğiliminin indirgenmesine neden olur ve lipofilik membranlar içerisinde çözünürler. Hücre zarlarının mevcut fiziksel yapılarına zarar vererek, pH, osmotik ve elektrolit dengesini bozarlar. Böylece organizmaların doğal kimyasal süreçlerine zarar verirler (Stenersen 2004). Organizmada toksiklerin üretilmesine sebep olan bu radikaller, son derece

yüksek enerjiye sahip reaktif bileşikler olup proteini DNA ve lipid gibi hücre için önemli olan yapısal moleküllerin oksidasyonlarına ve işlevlerinin yitirilmesine sebep olurlar (Castillo *et al.* 2002).

1.2. Serbest Radikaller

Serbest radikaller; yapılarında fazla ya da eksik elektronları barındıran, yüksek enerjiye sahip iyonlar ve moleküllerdir. Orbitallerinde bir veya daha fazla paylaşılmamış elektronları vardır. Bu radikallerin reaktivitesi, elektron kazanma veya verme isteğinden oluşur (Deaton and Marlin 2003). Bu eşleşmemiş elektronlar son derece reaktiftir. Kimyasal, biyokimyasal tepkimeler her zaman atomların en dış orbitallerindeki elektronlar düzeylerinde gerçekleşir. Bu sebeple; serbest radikaller (SR) hücre içerisinde diğer moleküller ve metabolitler ile sürekli tepkimelere girerek elektron alışverişi yapma eğilimindedirler (Merker and Grune 2000; Budak vd 2002; Meotti *et al.* 2004).

Serbest radikaller normal bir süreç olarak hücre içerisinde, mitokondride, karbonhidratların ve yağ asitlerinin yakılarak enerji elde edilmesi sonucunda yan ürün olarak ortaya çıkarlar. Bu gündelik olarak devam eden normal bir olaydır. Vücut metabolizması sürekli serbest radikalleri üretmektedir. Lakin bu SR üretim miktarı hava kirliliği, toksisite, sigara, stres, alkol ve radyasyon ile normal düzeylerinin çok üzerine çıkmaktadır. Bu dış etkenler serbest radikallerin oluşum mekanizmasını hızlandırmaktadır (Williams *et al.* 2000; Halliwell and Gutteridge 2001; Ates *et al.* 2004; Burçak and Andican 2004; Siomek *et al.* 2006).



Şekil 1.7. Serbest radikal yapısı ve antioksidan etkisi (Anonim 2017a)

Radikallerin oluşum mekanizması:

- 1- Atomlar arası kovalent bağların homolitik olarak kırılması
- 2- Moleküle elektron transferi
- 3- Moleküllerin elektron kaybetmesi ile (Yurdakul 2004).

Yukarıda ki gibi oluşum mekanizmasına sahip olan SR'lerin kaynakları şu şekildedir:

- 1- Biyolojik Kaynaklar: Radyasyon, toksik özelliği taşıyan maddeler, hava kirliliği, stres, antineoplastik ajanlar (kanser ilaçları; nitrofrontoin, bleomisin, doxorubicin) gibi etkenler serbest radikallerin üretimini arttıran biyolojik kaynaklar arasında sayılmaktadır (Cooke *et al.* 2003).
- 2- İntraselüler Kaynaklar: Küçük moleküllerin oksidasyonu, enzim ve proteinlerin yapım yıkım aşaması, mitokondrideki elektron transfer süreci, endoplazmik retikulum organellindeki elektron transport sistemleri (sitokrom P-450 ve b5 gibi), oksidazlar, plazma membranı (lipoksijenaz, prostaglandin sentetaz, lipid peroksidasyonu, fagositlerde NADPH oksidaz) ve oksidatif stres faktörleri intraselüler SR kaynaklarını oluştururlar (Özkan ve Fışkın 2004).

Serbest radikaller reaktif oksijen, nitrojen ve diğer radikaller olarak üç grupta toplanır (Song 2004; Kayış 2010). Oksijen yapı taşı süperoksit ve hidroksil radikalleri, sülfür merkezli thil radikalleri, karbon yapı taşı triklorometil ile nitrojen merkezli nitrik oksit bu reaktif radikallere örnek verilebilir. Serbest radikaller birbirleri ve hücre içerisinde yer alan diğer moleküller ile tepkimeye girme kabiliyetine sahiptirler. Eğer iki radikal karşılaşırsa yeni bir molekül oluşturur ve böylece paylaşılmamış elektronlarını eşleyerek daha kararlı molekül olan elektron çifti yapısına dönüşürler (Halliwell and Gutteridge 2001).

Serbest radikallerin kararlı ve zararsız hale dönüştürülmesi hücre için hayati önem arz etmektedir. Doğal yollarla hücrelerde ortaya çıkan serbest radikaller pestisitlerin kullanımıyla artış göstermektedir. Serbest radikal üretimin artması, oksidan/antioksidan dengesinin bozulması ve serbest radikal oluşumunun doğal sebeplerin dışına çıkması, pestisite maruz kalma sonucudur (Mohammad *et al.* 2004). Pestisitler ve birçok toksik özelliği taşıyan kimyasallar, reaktif oksijen türlerinin ve diğer serbest radikallerin üretilmesine, hücre içerisindeki miktarlarının artmasına sebep olurlar.

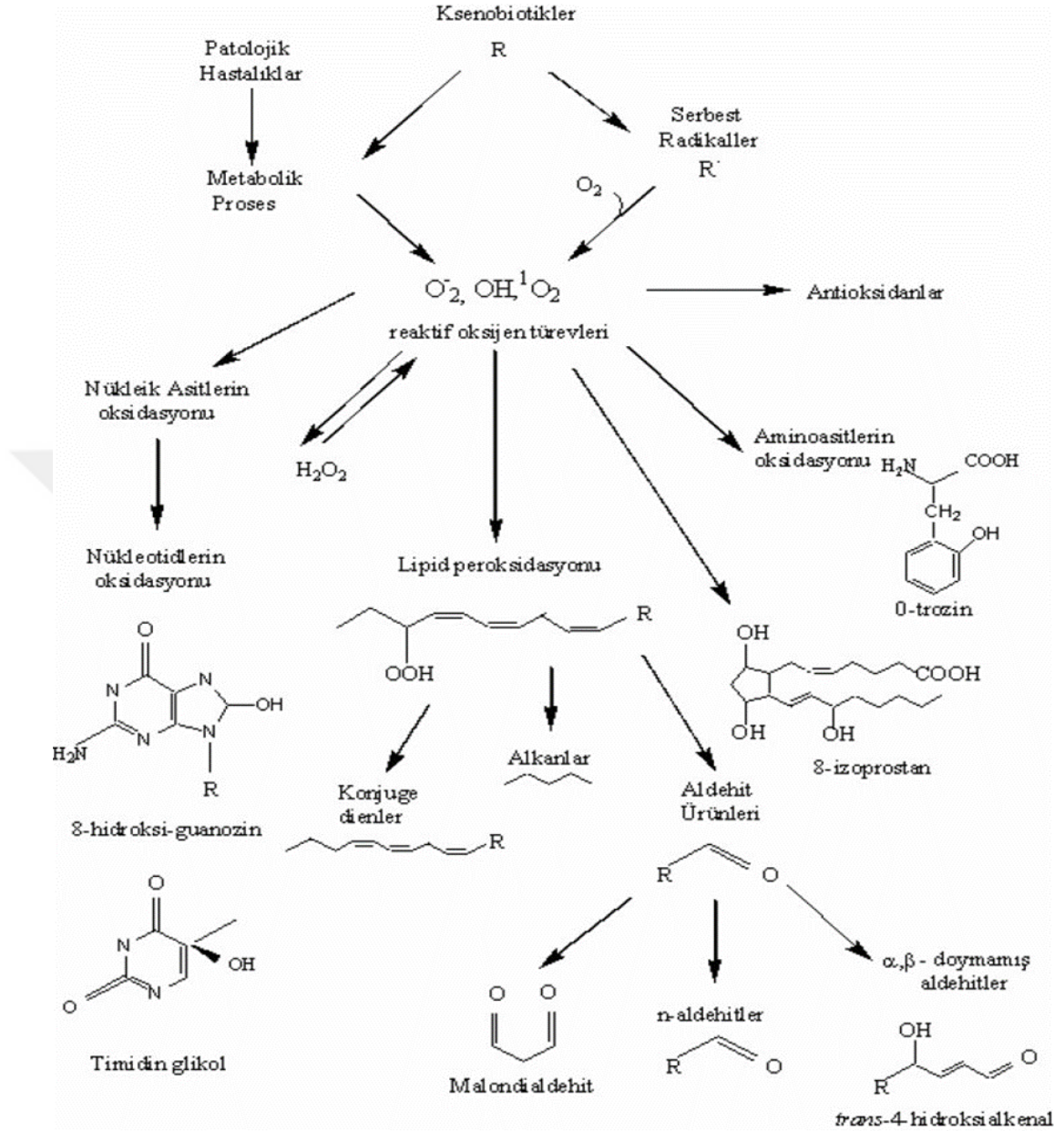
İnsan ve hayvanlarda, SR'ler kanser ve kalp hastalığı gibi ölümcül sonuçlar doğurabilecek rahatsızlıkların artışına sebep olmaktadır. Bütün hücreler sürekli olarak serbest radikal tarafından kötü bir şekilde etkilenirler (Mruk *et al.* 2002). Radikaller, yanma, plazma kimyası, biyokimya, polimerleşme ve birçok kimyasal süreçte önemli rol oynar. Serbest radikallerin etki ettiği düşünülen diğer hastalıklar içerisinde alzheimer, yaşlılık ve ilaç yan etkili sağırılık, şizofreni ve parkinsonda bulunmaktadır. Birincil etmen olarak serbest radikallerin sebep olduğu demir depo hastalığı hemokromatoz en bilinen sendromlar arasındadır. Yaşlanmada serbest radikallerin birikimi ve zararların arttığı teorisine dayandırılmaktadır (Cairns *et al.* 2011).

Yaşlanma teorileri içerisinde en çok incelenen ve kabul gören teori, serbest radikal teorisidir. Harman (1956)'a göre, yaşlanmanın sebebi, her biri serbest radikal formu olan oksidatif fosforilasyon ürünlerinin birikimidir. Serbest radikallerin vücutta birikimi, lipidlerden proteinlere kadar tüm biyomoleküllere ve biyokimyasal

tepkimelere zarar vermektedir. SR'ler ayrıca alkole bağı karaciğer hasarlarına neden olurlar. Sigara dumanı içerisindeki radikallerin akciğerde bulunan alfa-1 antitripsini inaktive ettiğine dair bulgular vardır. Bu durum amfizem hastalığını hızlandırmaktadır (Söylemez 2011).

Serbest radikaller hücredeki bütün makromoleküllere, lipidlere, DNA'ya, hücre membranı ve proteinlere saldırarak onları zarara uğratırlar. Aşağıdaki şekil bu açıklamayı detaylı bir şekilde göstermektedir (De Zwart 1999).





Şekil 1.8. Serbest radikallerin hücreye verdiği zarar (De Zwart 1999)

Bir şekilde sucul ortama erişerek balıklar ve diğer sucul canlılar için tehdit oluşturan pestisitler, oksidatif tepkimeleri katalizleyerek; hidroksil radikali, singlet oksijen, hidrojen peroksit ve hidrojen süperoksit gibi reaktif oksijen türleri ile organizmalar için oldukça zararlı olan birçok serbest radikalin oluşumuna yol açarlar (Gümüştas ve Atukeren 2008).

Serbest radikallerin en bilinenlerinden ve en tehlikeli türlerinden biri, reaktif oksijen türleridir. Bu radikallerin zararlı etkileri, antioksidan olarak çalışan bir savunma sistemi tarafından etkisiz hale getirilerek, nötralize edilmektedir. Metabolizma faaliyetleri sonucu oluşan, günlük hücresel aktivite içerisinde meydana gelen ve hücre işlevleri içinde gerekli olan reaktif oksijen türleri (ROS) ve çeşitli savunma mekanizmaları ile oluşturulan antioksidan savunma sistemi molekülleri arasında fizyolojik bir denge söz konusudur (Finkel and Holdbrook 2000; Smith *et al.* 2007). Bu dengenin oksidanların artışı olarak bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır (Sies 1997). Oksidatif stres sonunda, hücre işlevlerinin yitilmesi, nekroz veya apoptoz görülebilir. Bu nedenle antioksidan sistemin etkinliği, oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin korunması, reaktif oksijen varlığının ve vermiş olduğu hasarın kontrol altına alınabilmesi, hücre için hayati önem taşımaktadır (Nordberg and Arner 2001).

1.2.1. Reaktif oksijen türleri (ROS)

Reaktif oksijen türleri ve zararlı yapıları uzun zamandır bilinmektedir, fakat çeşitliliği hayati organlar üzerindeki patofizyolojik etkileri hala araştırılmaktadır. Biyolojik sistemlerdeki en önemli radikaller, oksijen türevli olan serbest radikallerdir ve bunlara reaktif oksijen türleri (Reactive Oxygen Species ROS) adı verilmektedir (Gülbahar 2007). Biyolojik ROS, oksijenin normal metabolizmasının doğal bir yan ürünü olarak oluşur ve hücre sinyalizasyonunda ve hemeostasisde önemli rol oynar. Bununla birlikte, çevresel strese maruz kalınan zamanlarda, ROS seviyeleri çarpıcı bir şekilde artabilir (Devasagayam *et al.* 2004). Bu da hücre yapılarında önemli hasarlara neden olabilir. ROS'lar hedef moleküllerden elektron alma kabiliyetleri sebebiyle, bu hedef moleküllerin fonksiyon ve yapısında değişikliğe sebep olurlar. Reaktif oksijen türlerinin hücre zarını, DNA, RNA ve hücre içerisindeki değişik enzimatik tepkimeleri etkileyerek hücresel hasarlara ve ölümlere yol açtığı bilinmektedir. Reaktif oksijen türleri eksojen ve endojen olarak iki kaynakla üretilmektedir (Kaur and Kapoor 2001).

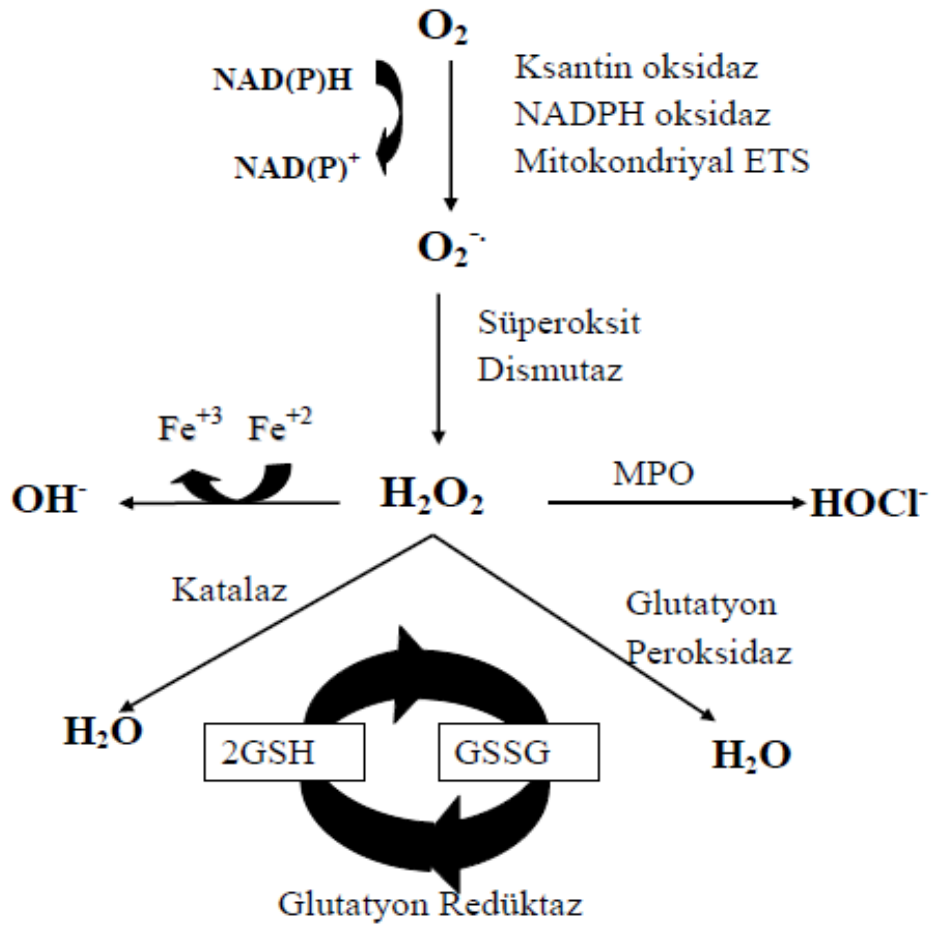
Eksojen: Eksojen (hücre dışı) olarak üretilen reaktif oksijen türleri; kirleticiler, tütün, duman, ilaçlar, ksantobiyotikler veya radyasyondan kaynaklı olarak üretilebilir. İyonize

radasyon, radyoliz olarak adlandırılan bir işlem olan suyla etkileşim yoluyla zararlı ara maddelere neden olabilir. Su, insan vücudunun %55-60'ını oluşturduğu için, iyonlaştırıcı radyasyon varlığında radyoliz olasılığı oldukça yüksektir. Bu süreçte su bir elektron kaybeder ve oldukça reaktif hale gelir. Ardından üç aşamalı bir zincirleme reaksiyon ile su, ardışık olarak hidroksil radikaline ($\cdot\text{OH}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit radikaline ($\text{O}_2^{\cdot-}$) ve sonuçta oksijene (O_2) dönüştürülür. Hidroksil radikali son derece reaktiftir ve elektronları yolundaki herhangi bir molekülden hemen çıkararak bu molekülü serbest radikal haline getirir ve böylece bir zincir reaksiyonu yayar (Kılçksız ve Demirel 2008).

Endojen: Endojen (hücrel kaynaklı) üretilen reaktif oksijen türleri, hücre içi membranlarda, mitokondriyumda, peroksizomlarda ve endoplazmik retikulumda hücre ve doku tiplerine bağlı olarak intraselüler olarak üretilmektedir (Muller 2000; Han 2001) Mitokondriyum hücrenin enerjisini adenosin trifosfata (ATP) uygun bir form haline getirir. ATP'nin üretildiği, oksidatif fosforilasyon olarak adlandırılan süreç, elektron taşıma zinciri vasıtasıyla, iç mitokondriyal zar boyunca protonların taşınmasını içerir. Elektron taşıma zincirinde, elektronlar oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları yoluyla bir dizi protein içinden geçirilir; zincir boyunca her bir alıcı protein, önceki değerden daha büyük bir indirgeme potansiyeline sahiptir. Bu zincir boyunca bir elektronun son hedefi bir oksijen molekül olup, bütün bu üretim ve taşıma süreçlerinde ROS'lar doğal olarak üretilmektedir (Kılçksız ve Demirel 2008).

Tür Adı		Tür Adı	
$^1\text{O}_2$	Singlet oksijen	$\text{HO}_2^\cdot$	Hidroperoksil radikali
$\text{O}_2^{\cdot-}$	Süperoksit	$\text{NO}^\cdot$	Nitrik oksit
H_2O_2	Hidrojen peroksit	NO_2	Azot dioksit
$^\cdot\text{OH}$	Hidroksil radikali	NO_2^+	Nitril katyonu
$\text{ROO}^\cdot$	Peroksil radikali	ONOO^-	Peroksinitrit anyonu
ROOOH	Hidroperoksit	$\text{ONOO}^\cdot$	Peroksinitrit radikali
$\text{RO}^\cdot$	Alkoksil radikali	N_2O_3	Diazot trioksit

Şekil 1.9. Reaktif oksijen türleri (Kurt 2008)



Şekil 1.10. ROS oluşum reaksiyonları, antioksidan enzimler (Temple *et al.* 2005)

1.2.2. Oksidatif stres ve sonuçları

Vücutta doğal yollarla oluşan reaktif oksijen türleri antioksidan sistemlerle ortadan kaldırılmaktadır. Çevresel stres faktörleriyle (ksentobiyotikler, pestisitler, duman gibi) çeşitli ROS türlerinin artışı ve antioksidan sistemlerin bu artışa karşı yetersiz kalması sonucu, oksidanların miktarı hücrede normal düzeylerinin çok üzerine çıkar. Oksidatif stres adı verilen bu durumda bir dizi patolojik olay meydana gelir (Abdollahi *et al.* 2004). Oksidatif stres, farklı mekanizmalar ile DNA üzerinde şeker, baz modifikasyonları, membranların yapılarında bozukluklar, tek çift zincir kırıkları, abazik bölgeler, protein yapısında bozulmalar (Abdollahi 2005), DNA-protein çapraz bağlanması gibi bir dizi hücresel hasarlara sebep olabilmektedir. Oksidatif stresin artmasıyla bu oksidanlar canlı organizmalarda glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD), ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzim sistemleri ile transferin, seruloplazmin, indirgenmiş glutatyon (GSH), askorbik asit (C vitamini) ve alfa-tokoferol gibi antioksidanlar tarafından yıkılırlar (Valko *et al.* 2007). Serbest radikallerin hasar verme, hücre aktivitelerini engelleme, DNA'da mutasyona sebep olabilme özelliklerinden dolayı oksidatif streste yüksek artış iske mi reperfüzyon hasarı, diyabetes mellitus, kanser, kas hastalıkları, yaşlanma gibi bir takım hastalıklara yol açtığına dair araştırmalar bulunmaktadır (Molenaar and Van Noorden 2014).

Çizelge 1.6. Oksidatif stres biyobelirteçleri (Eken 2016)

1-Radikallerin ölçümü	Elektron paramagnetik rezonans spektroskopisi
2-Oksidatif hasar biyobelirteçlerinin ölçümü	a) Lipid peroksidasyon ürünlerinin belirlenmesi • Malondialdehit / Aldehitler
	b) Protein hasarlarının belirlenmesi
	c) DNA hasarının belirlenmesi 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG)

Çizelge 1.6. (devam)

3-Antioksidan savunma sisteminin ölçümü	a) Antioksidan enzimlerin değerlendirilmesi • Süperoksit dismutaz (SOD) • Glutasyon peroksidaz (GPx) • Katalaz (CAT) • Glutasyon S-Transferaz (GST) • Glutasyon redüktaz (GR) b) Total antioksidan aktivitenin belirlenmesi c) Düşük molekül ağırlıklı antioksidanların ölçümü (LMWA) • Alfa-tokoferol • Askorbik asit • Glutasyon • Melatonin
4-Enzim kofaktörlerinin ölçümü	Cu, Zn, Mn, Se, Fe elementleri

Oksidatif stres, SR üretiminin artışı ve antioksidan savunmanın azalması veya SR üretimindeki artışa karşı yetersiz kalması neticesinde gerçekleşebilir. Oksidatif stresin öneminin tam olarak anlaşılması, mücadele edilebilmesi için oksidatif stresin ölçümü ve parametrelerinin belirlenmesi son derece önemlidir. Lakin stres parametrelerinin ölçümü, bu durumu düzeltme ve onarımı yapan antioksidan savunma sistemlerin hücrelerde yer alması ve sürekli kullanılmasından dolayı zor olabilir. Budan dolayı, oksidatif stresin biyobelirteci olarak antioksidan tüketiminin araştırılması, antioksidan parametrelerinde gerçekleşen artış veya azalışların incelenmesi ve bunların meydana getirdiği metabolit seviyelerinin değerlendirilmesiyle yapılabilir (Eken 2016).

1.2.2.a. Oksidatif stresin DNA üzerine etkileri ve 8-Hidroksi-2-Deoksiguanozin

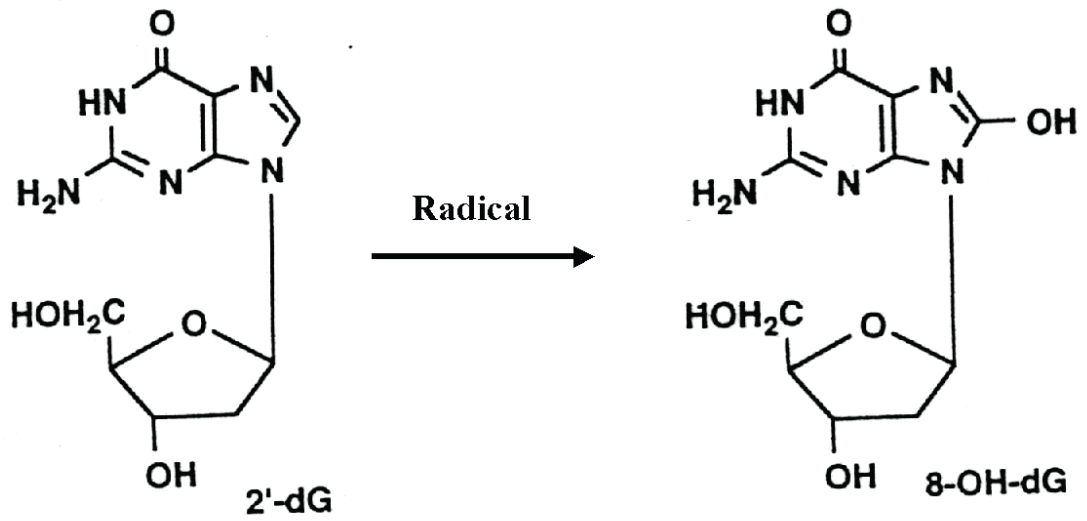
DNA hasarı; genetik materyalin üzerindeki endojen veya eksojen etki ile oluşan her türlü değişiklik olarak tanımlanmıştır. DNA hücre içindeki sürekli tehdit altında olan

en büyük moleküllerden biridir. Replikasyonu sırasında dahi iç etkiler sebebiyle yapısında bozulmalar olabilir (Kulaksız ve Sancar 2007). Mutasyon olarak adlandırılan bu bozulmalar, hücresel işlevlerin yitirilmesine, apoptoza ve kanser gibi hayatın sonlanmasına sebep olan hastalıklara sebep olur. DNA reaktif oksijen türleri gibi metabolitler ve diğer eksojen ajanlar tarafından yaşam boyunca tehdit altındadır (Sancar *et al.* 2004; Rupp 2006). DNA hasarları, hücrelerin sürekli karşılaştığı bir olaydır (Bilgici 2005). İnsan hücrelerinde günde 2×10^4 DNA hasarı ve mutasyon olduğu tahmin edilmektedir. ROS kaynaklı hasarlar bu sayının büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. DNA da yaşanan bu bozukluklara karşı vücut tamir mekanizmasıyla sürekli onarım yapmaktadır (Gupta *et al.* 2014). Genetik materyalde meydana gelen düşük bozukluklar, minimum hatayla tamir edilebilir fakat mutasyona, kanserli hücre oluşumuna sebep olmuş ROS hasarlarını onarmak mümkün olamamaktadır (Cooke *et al.* 2003).

DNA'daki 8-hidroksi-2-deoksiguanozine karşı korumada hücrenin dört tamir mekanizması mevcuttur. Bunlar;

1. Baz eksizyon tamiri
2. Nükleotid eksizyon tamiri
3. Yanlış eşleme tamiri
4. Nükleotid havuzunun sanitasyonudur (Pilger *et al.* 2002).

Reaktif oksijen türleri, deoksirübo nükleik asit üzerinde 20'den fazla hasar ürünü olan okside baz oluşumuna neden olurlar (Dizdaroğlu 1998). DNA bozulmalarındaki bu hasara uğrayan nükleik bazlar arasında 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) en duyarlı ve de en sık rastlanan hasar belirteçlerindendir (De Martinis and De Lourdes Pires Bianchi 2002).



Şekil 1.11. 8-hidroksi-2-deoksiguanozin formülü (Ercan ve Fidancı 2012)

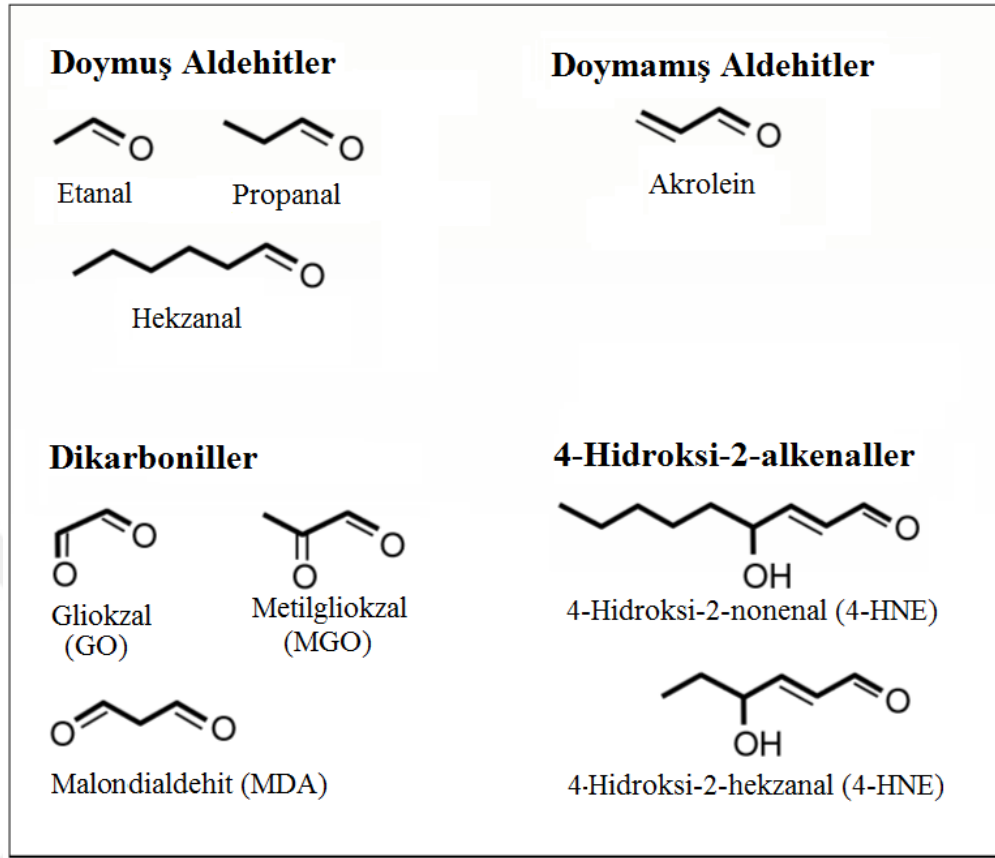
Tarımsal uygulamalarda, haşere, böcek mücadelelerinde aktif olarak kullanılan birçok pestisit ROS üretiminde ki artışla DNA hasarına yol açtığı belirtilmiştir (Lee *et al.* 2007).

DNA yapısında yer alan guanin, en düşük iyonizasyon özelliğine sahip olan ve de oksidasyona karşı DNA molekülleri arasında en az direnç gösterebilen bir bazdır (McDorman *et al.* 2005). Modifikasyona uğramış bir baz molekülü olan 8-hidroksi-2-deoksiguanozin, ROS'ların deoksirübo nükleik asitte meydana getirdiği 20'den fazla oksidatif baz modifikasyonlarından biri olup, guanin bazının 8. karbon atomuna yapılan hidroksil radikali saldırıları ile oluşan, reaktif oksijen türleri kaynaklı DNA hasarının en önemli göstergelerinden bir tanesidir (Atmaca ve Aksoy 2009). ROS kaynaklı DNA hasar ürünlerinden mutajenitesi, formülasyonları ve kimyasal özellikleri en iyi bilinen ve ölçülebilen 8-OHdG'dir. DNA hasarının en önemli biyobelirteci olan bu ürün, metabolizma sırasında normal olarak üretilen endojen veya eksojen kaynaklı reaktif oksijen türleri tarafından DNA'da oluşumuna sebep olunan bir mutajendir. Hidroksil radikali, guaninin bazının 4, 5 ve 8. pozisyonlarında yer alan karbon atomları ile tepkimeye girerek DNA hasar ürün radikallerini oluşturur. Hidroksil radikalının C-8'e birleşmesi sonucunda oluşan katılma ürünü diyebileceğimiz radikal (C8-OH), bünyesinden bir elektron ve proton kaybederek 8-OHdG'e okside olur (Abu-Qare and

Abou-Donia 2000; De Martinis and De Lourdes Pires Bianchi 2002; Yokuş ve Çakır 2002). DNA replikasyonu esnasında G-C'den A-T'ye dönüşüme sebep olarak mutasyona karşı olan direnci azaltır (McDorman *et al.* 2005). Bu sebeple 8-hidroksi-2-deoksiguinin ölçümü, DNA'daki reaktif oksijen kaynaklı hasarların doğrudan göstergesi olarak kabul edilmektedir. DNA üzerindeki ROS hasarını belirlemede en çok tercih edilen yöntem olarak uygulanmaktadır (Helbock *et al.* 1999).

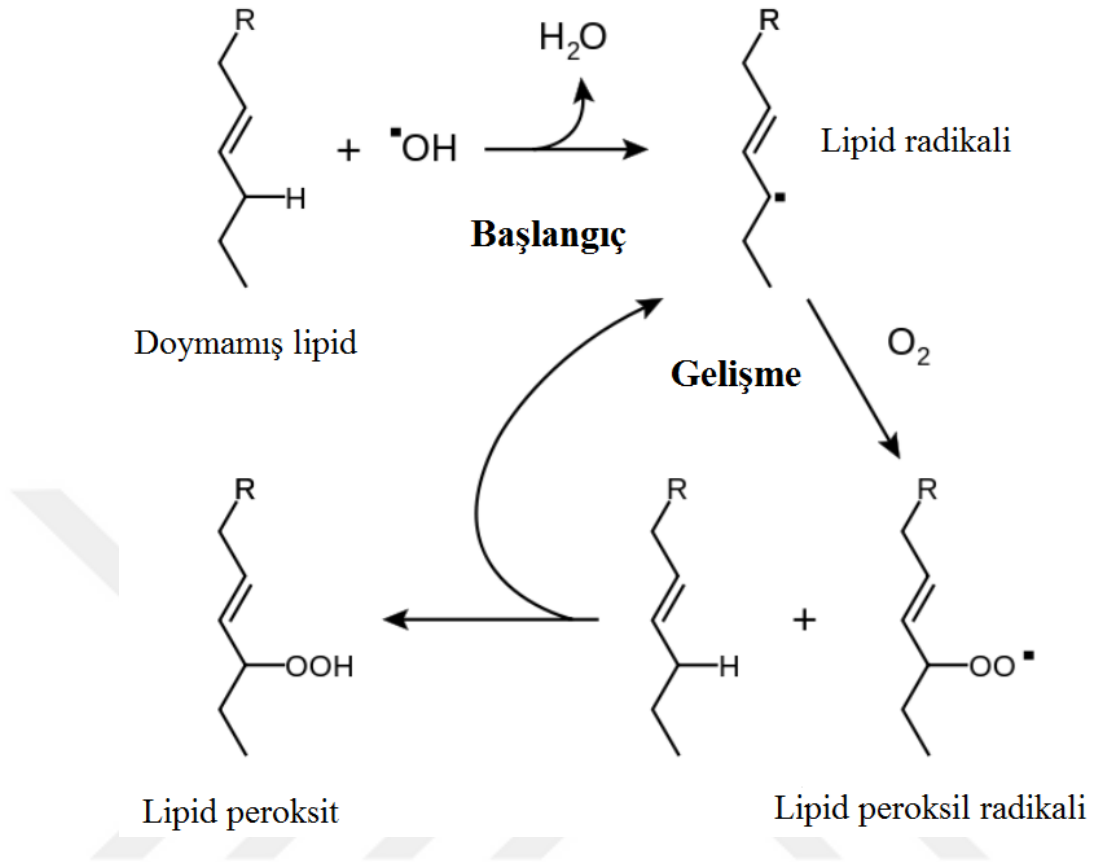
1.2.2.b. Oksidatif stresin lipidler üzerine etkileri (Lipid Peroksidasyonu) ve malondialdehit

Hücre ve hücre içi organellerin membranlarının yapısında yer alan fosfolipidlerdeki doymamış yağ asitlerinin fazla olması nedeniyle, bu yapılar reaktif oksijen türlerinin saldırılarına karşı oldukça hassastırlar. Lipid peroksidasyonu; yağların bileşimlerindeki doymamış yağ asidi moleküllerinin oksijenle yükseltgenmesi ve bunun sonucu keto asitler, keton, aldehit, hidroksi asitler, alkoller ve daha küçük moleküllü yağ asitlerinin meydana gelmesidir. Bu işlem sonucunda hücre zarlarında yer alan fosfolipidler özelliklerini kaybederler (Karakoç 2015).



Şekil 1.12. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan MDA ve diğer reaktif bileşikler (Negre-Salvayre *et al.* 2008)

Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan ürünler arasında en önemlisi olan malondialdehit (MDA), hücre zarlarında iyon alışverişine etki ederek membranda yer alan moleküllerin ve birleşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar, iyon geçirgenliğini ve enzim aktivitesini sekteye uğratır. Hücre zarındaki seçici geçirgenliğe zarar veren MDA, büyük hasarlara neden olur. Ayrıca MDA, deoksirübo nükleik asidin nitrojen kaynaklı bazları ile de reaksiyona girebilir. Bu sebeple mutajenik hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (Mercan 2004).



Şekil 1.13. Lipid peroksidasyonu (Anonim 2017b)

Lipid peroksidasyonu ile hücre zarında birtakım değişiklikler meydana gelir. Bunlar;

- Membranın yapı taşı olan fosfolipidlerin akışkanlıklarının bozulması,
- Tiyol gruplarında oksidasyon oluşturarak hücre zarı üzerinde yer alan lipid-protein ilişkisinin deformasyonu,
- Hücre zarında MDA iyon alışverişine etki ederek bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açıp, iyon geçirgenliğinin değişimi ve enzim aktivesinin azalması gibi bir dizi olumsuz etkilerin meydana gelmesidir (Moslen 1994; Kayış 2010).

Serbest radikaller yaşamsal sürecin ürünüdür ve gereklidir. Canlıların vücutlarında oksidan/antioksidan oranlarının iyi ayarlanması, sağlıklı yaşam ve verim fonksiyonları için son derece önemlidir (Çolak ve Uysal 2014). Pestisitler, kimyasallar, stres ürünleriyle normallerinin çok üzerine çıkmaktadır. Serbest radikallerin miktarında gelen

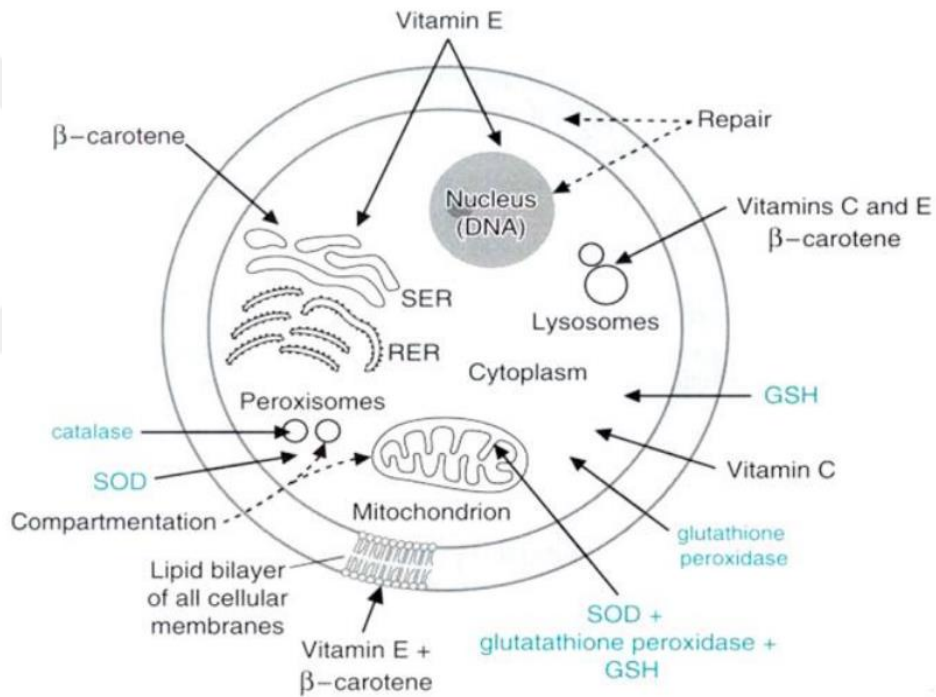
anormal artışın neden olduğu hücresel hasarı en aza indirmek ve de meydana gelen hasarı onarabilmek için canlıların bir dizi savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Bunlar antioksidan savunma sistemleridir. Bu sistemler enzimatik ve enzimatik olmayan şekilde ayrılabilir. Hücresel oksidan ve antioksidan oranı sürekli kontrol edilmekte ve dengenin korunması sağlanmaktadır. Hücreler bunu yaparken glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon redüktaz gibi enzimlerden yararlanırlar. Hücrelerin antioksidan savunma mekanizmalarında A, C, E vitamini ve polifenol da önemli görevler alır. İlaveten, ürik asit ve bilirubin gibi metabolizmal ürünler bazı serbest radikalleri inaktif hale dönüştürerek birer antioksidan etki gösterebilirler. Bilirubin metabolizmada hemoglobinin yıkımından ve de ürik asit, pürin türevlerinin yıkımından oluşur. Fakat bünyede aşırı miktarda bilirubin bulunması sarılığa neden olabilir (Rhodes 2000).

1.3. Antioksidan Savunma Sistemi

Serbest radikallerin organizmadaki miktarının artması metabolizma için tehlike oluşturur. Lakin normal şartlarda metabolizma işlevlerini görebilmesi ve hastalıklardan korunabilmesi için gereklidirler. ROS'ların vücuttaki miktarı ve oranı çok hassas bir dengeyle kontrol edilmektedirler. Hücreler bu dengenin bozularak oksidan yönünde artışlara karşı mücadelede kullanılan bir takım antioksidan sistemlere sahiptirler. Bu sistemler hücrelerdeki oksidatif yok eden, hasarı önleyen veya kısmen azaltan özellikler taşırlar. Hedef oksidanlara etki ederek onları inaktif hale getirip zararlı etkilerini sonlandıran maddeler antioksidan olarak adlandırılmaktadır (Deaton and Marlin 2003; Alak vd 2011). Antioksidanlar, oksidanlar üzerindeki etkilerini dört farklı şekilde gösterirler;

- Reaktif oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp, etki mekanizmalarını engelleyici, zincir kırıcı etkidir. Minareller, seruloplazmin ve hemoglobin bu şekilde zincir kırıcı etki gösterirler.

- Reaktif oksijen radikallerine etki ederek onları bağlama veya daha zayıf olan yeni moleküllere dönüştürerek yapılan toplayıcı etkidir. Trakeobronşiyal mukus ve antioksidan enzimler bu şekilde çalışırlar.
- Reaktif oksijen radikalleriyle etkileşerek onlara bir hidrojen vererek reaktifliklerini azaltarak veya inaktif hale dönüştürmesi ile bastırıcı etkidir. Flavanoidler ve vitaminler bu şekilde etkiye sahiptirler.
- Reaktif oksijen radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması onarıcı etkidir (Altınışık 2010).



Şekil 1.14. Antioksidan sistemin savunma mekanizmaları (Altınışık 2010)

Oksidatif strese karşı savunma sistemi endojen ve eksojen olmak üzere iki gruba ayrılır

Endojen Savunma Sistemi: Reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikallerin zararlı etkilerinin sonlandırılmasında görev alan enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanları kapsar (Klaassen and Watkins 2003; El-Gendy *et al.* 2010).

Çizelge 1.7. Enzimatik olan ve olmayan endojen antioksidanlar (Ercan 2010)

Enzimatik antioksidanlar	Enzimatik olmayan antioksidanlar
1. Süperoksit dismutaz (SOD) 2. Glutasyon peroksidaz (GPx) 3. Glutasyon S-Transferazlar (GST) 4. Katalaz (CAT) 5. Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi 6. Hidroperoksidaz	1. Bilirubin 2. Melatonin 3. Miyogloblin 4. Seruloplazmin 5. Transferrin 6. Hemogloblin 7. Ferritin 8. Ürat 9. Glutasyon 10. Sistein 11. Metiyonin 12. Albumin 13. Laktoferrin

Bu antioksidan enzimler; glutasyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutasyon redüktaz (GR), glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutasyon-S- transferaz (GST), ilaveten enzimatik olmayan glutasyon (GSH)'dur (Bebe and Panemangalore 2005).

Eksojen Antioksidan Sistem: Küçük molekülü antioksidanlar ve antioksidan etkili bileşikler (karotenoidler, vitaminler, ürik asit, flavonoidler ve GSH) savunmanın ikincil hattında yer alırlar. Eksojen antioksidanlar kontrolsüz stres faktörleriyle meydana gelen serbest radikallerin oluşumunu önler ve bileşenler ile SR'lerin reaksiyonlarını kısıtlandırır (Klaassen and Watkins 2003; Zama *et al.* 2007).

a) Vitamin Eksojen Antioksidanlar

1. Askorbik asit (vitamin C)
2. α - tokoferol (vitamin E)

3. Folik asit (folat)
4. β -karoten

b) İlaç Olarak Kullanılan Eksojen Antioksidanlar

1. Rekombinant süperoksit dismutaz
2. Endojen antioksidan aktiviteyi arttıranlar (Asetilsistein ve GSH-Px aktivitesini arttıran ebselen)
3. Trolox-C (vitamin E analogu)
4. Ksantin oksidaz inhibitörleri (pterin aldehit, allopürinal, oksipürinol, tungsten)
5. NADPH oksidaz inhibitörleri (lokal anestezikler, adenozin, kalsiyum kanal blokörleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, diphenylene iodonium)
6. Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albumin)
7. Sitokinler (TNF ve IL-1)
8. Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)
9. Demir gelatörleri
10. Nötrofil adezyon inhibitörleri
11. Barbitüratlar

c) Gıdalardaki Eksojen Antioksidanlar

1. Fe-süperoksit dismutaz
2. Butil hidroksitoluen (BHT)
3. Sodyum benzoat
4. Butil hidroksianisole (BHA)
5. Ethoxyquin
6. Propil gallat (Altınışık 2010).

1.3.1. Antioksidan enzimler

Enzimler biyokatalizör görevi görmektedir. Metabolizmadaki yapım yıkım bütün tepkimeler enzim katalizörlüğünde yapılır. Kimyasal tepkimelerin enerji harcanmadan ya da daha az enerji harcanarak yapılmasını sağlamalarından ve bazı tepkimelerin enzim

olmadan gerçekleşmemesinden dolayı canlılar için çok önemlidirler. Ayrıca enzimlerin günümüzde gıda, boya, dericilik, kimya, ilaç sanayisinde kullanımı sağlanmaktadır. SR ve ROS'lara karşı savunmada birincil hatta yer alırlar. Hücre aktivitesinin tekrar sağlanması, reaktif oksijen zararların onarılmasında, hataların minimum seviyede tutulmasında görev alırlar (Urso and Clarkson 2003, Valavanidis *et al.* 2006).

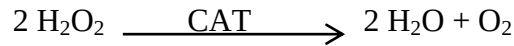
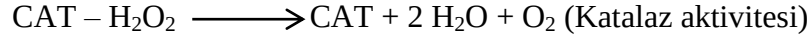
Antioksidan savunma sistemindeki enzimatik savunmada yer alan başlıca enzimler şunlardır:

1.3.1.a. Katalaz (CAT)

Katalaz, reaktif oksijen türlerine maruz kalan tüm canlı organizmalarda (bakteriler, bitkiler ve hayvanlar gibi) bulunan yaygın bir enzimdir. Hücre için oldukça zararlı olan hidrojen peroksit radikalini su ve oksijene ayrışmasını katalize eder (Chelikani *et al.* 2004). CAT reaktif oksijen türleri ile hücrenin oksidatif hasardan korunmasında çok önemli bir enzimdir. Aynı şekilde katalaz, tüm enzimler arasında miktarı en fazla olan enzimlerden biridir. Bir katalaz molekülü her saniye milyonlarca hidrojen peroksit molekülünü suya ve oksijene dönüştürür (Goodsell 2004). Katalaz dört polipeptit zincirinin her biri 500'den fazla olan aminoasit uzunluğunda bir tetramerdir (Boon *et al.* 2007). Bu, enzimin hidrojen peroksit ile reaksiyona girmesine izin veren dört porfirin heme (demir) grubu içerir. Demir, CAT için kofaktördür. İnsan katalazının optimum pH değeri yaklaşık 7'dir. Oldukça geniş çalışma aralığına sahip olduğundan, reaksiyon hızı 6,8 ila 7,5 arasındaki pH'larda belirgin bir şekilde değişmez (BRENDA 2009). Diğer katalazlar için optimum pH, türlere bağlı olarak 4 ila 11 arasında değişir (Toner *et al.* 2000).

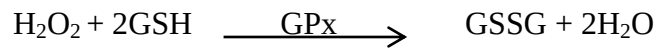
Katalaz hem elektron alıcı hem de elektron verici bir enzimdir. Etki ürünü olarak hidrojen peroksit (H_2O_2) kullanmaktadır. Hidrojen peroksitin hücresel bileşiklere zarar vermesini engellemektedir. Eğer CAT ile hidrojen peroksitin oksijen ve suya parçalanması yapılamazsa, hücrede kalıcı zarara neden olan serbest radikalleri

oluşturarak hidroksil radikalının öncüsü olacak şekilde davranış göstermeye başlamaktadır (John *et al.* 2001; Gergit 2016).



1.3.1.b. Glutasyon peroksidaz (GPx)

Hücrede suda çözülebilen, düşük molekül ağırlığına sahip moleküller glutasyon olarak adlandırılmaktadır (Travacio *et al.* 2000). Glutasyon peroksidaz, elektron kaynağı olarak glutasyonu kullanan ve hidrojen peroksit ile hidroperoksitlerin indirgenmesinde görev alan en önemli enzimdir. Sitozol, mitokondri ve hücre zarlarında yer alırlar (Deaton and Marlin 2003). Glutasyon peroksidazın molekül ağırlığı yaklaşık olarak 85.000 dalton'dur. Yapısında kofaktör olarak 4 selenyum atomu bulundurur (Akkuş 1995).



GPx hücre zarlarında meydana gelen lipid peroksidasyonunun sebep olduğu zararlardan kaynaklanan hasarlara karşı koruma yapmaktadır. Selenyum burada oldukça önemlidir ve bu enzimin aktivitesini artıran bir kofaktördür. Glutasyon peroksidaz enziminin selenyuma ihtiyaç duyan ve duymayan iki türü vardır. Selenyumlu olan GPx enziminin aktif bölgesinde enzime kovalent bağlarla bağlı selenosistein yapısında selenyum bulunmaktadır. Selenyumlu GPx enzimi, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve lipid peroksidasyonuna karşı etkilidir. Hücredeki enzimin aktivitesi, enzim için hidrojen kaynağı olan Glutasyon (GSH)'un bol miktarda ve yapısında yer alan dört adet Se atomu varlığına bağlıdır (Sillapawattana and Schäffer 2016). Selenyum eksikliği yaşanmasında ise GPx enziminin aktivitesinde azalmaya ve lipid peroksidasyonunda artışlara sebep olmaktadır. Glutasyon peroksidaz, redükte glutasyonu okside olmuş

glutasyon (GSSG)'a dönüştürerek, hidrojen peroksit radikalini ortadan kaldırır (Wheeler *et al.* 1990; Dündar 2010; Modesto and Martinez 2010).

1.3.1.c. Süperoksit dismutaz (SOD)

1968 yılında Mc Cord ve Fridovich tarafından keşfedilen süperoksit dismutaz enzimi, hücre için zarar ve büyük hasarlara sebep olan süperoksit radikalini ($O_2^{\cdot-}$) daha az reaktif olan oksijen türü hidrojen peroksit indirgenmesini sağlar. Hidrojen iyonunu kullanarak oksijen üretir (Mruk *et al.* 2002). Metabolizmal aşamalarda üretimi fazla olup hücre içinde aktivitesini düşük seviyede tutarak hücrede $O_2^{\cdot-}$ seviyesinin kontrolünde görev almasının yanı sıra hücreleri $O_2^{\cdot-}$ radikalini vermiş olduğu etkiden koruma sağlar (Kahraman 1998).



Aktif merkezinde yer alan geçiş meteline göre SOD'lar üç şekilde sınıflandırılabilir. Bunlar; manganez (Mn) SOD, SOD demir (Fe) ve SOD çinko/ bakır (Zn/Cu)'dır. Çinko/bakır süperoksit dismutaz, bazı bakterilerde, kloroplastlarda ve ökaryot hücrelerin sitozolünde bulunmaktadır. Manganez süperoksit dismutaz ökaryot ve prokaryot hücrelerin mitokondrisinde, Fe-SOD ise sadece prokaryot hücrelerde yer alır (Olsvik *et al.* 2005).

Süperoksit dismutaz enziminin fizyolojik fonksiyonu; oksijeni kullanarak metabolizma eden hücreleri süperoksidin hücre hasar ve zararlarına karşı korumaktır. Böylece lipid peroksidasyonunu engeller. SOD enzim aktivitesi, diğer dokulara nazaran oksijen kullanımı fazla olan dokularda etkindir. Hücre içerisinde pO_2 artışı ile SOD aktivitesi de hızlanır. SOD'un hücre dışında göstermiş olduğu aktivite oldukça düşüktür (Akkuş 1995). SOD fagosite edilen bakterilerin, parazitlerin hücre içerisinde etkisiz hale getirilmesinde de görev alır. Bundan dolayı SOD, granülositlerin reaksiyonları için çok önemlidir. Lenfositlerde granülositlere göre daha fazla SOD bulunmaktadır. Süperoksit dismutaz enzimi yüksek katalitik özelliği nedeniyle hücrede süperoksit birikimine izin

vermez. Lakin çeşitli toksikolojik sebeplerle süperoksit yapımının artması halinde, hücre içerisinde süperoksite özgü tepkimeler görülmeye başlar. Süperoksit radikali metal iyonlarını indirger. Böylece bağlı bulundukları proteinlerden ayrılmasına sebep olurlar. Hücrede bulunan kofaktörlerin oksidasyon seviyelerini bozar, metal iyonlarının katıldığı başka bir zararlı radikal olan hidroksil reaktif oksijen türünün yapım süreçlerini hızlandırır. Süperoksit, diğer serbest radikallere göre daha az reaktivlik özelliği gösterse de, bazı aminoasitleri, indirgenmiş nükleotidleri ve antioksidan bileşiklerin (askorbik asit, glutatyon, tokoferol) oksidasyonuna yol açarlar. Hücre zarının yapısındaki fosfolipidler sebebiyle membran yüzeyleri daha asidiktir. Süperoksit radikali bu bölgelerde daha fazla proton alarak hidroperoksit radikalini ($HO_2^{\cdot}$) oluşturur. Hidroperoksit radikali oldukça reaktif olup, membranda lipid peroksidasyonuna neden olabilir ve tokoferol gibi antioksidanların dahi oksidasyonuna yol açabilir (Kurt 2008).

Ülkemizde her geçen gün toksikolojiye ve toksikolojik çalışmalara ilgi artmaktadır. Gelişmiş batılı ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de pestisit kullanımı arttığından bu kimyasallar çalışmaların başlıca konusu haline gelmiştir. Pestisitlerin sebep olduğu kirlilik ve ekolojik zararlar tüm bilimsel mercilerde tartışma konusu halini almıştır. Lakin pestisitler ile yapılan toksikolojik çalışmalar daha çok ortamda, canlı dokusunda, hedef organizmadaki birikimine yönelik olmuştur. Oysa ülkemizde yıldızı parlayan sektörler arasında yer alan su ürünleri sektörünün bu kirleticilerden hangi düzeyde etkilendiğine pek değinilmemiştir. Tarım alanlarında yer alan sulama kanalları ile yağmur veya sızıntı yoluyla pestisitler sucul ortamlar ile kontamine olabilmektedir. Özellikle sucul ortama yakın olan tarım alanlarında haşere ve böcek gibi zararlılar oldukça fazladır. Bu bölgelerde insektisitler daha fazla kullanılmaktadır. Bu sebeplerden dolayı bu çalışmada; insektisit sınıfı içerisinde ülkemizde en çok kullanılan tarımsal mücadele ilaçlarından olan imidacloprid tercih edilmiştir. Özellikle tohum uygulamalarında, toprağa doğrudan veya bitki üzerine püskürtme yapılan haşere, bit, böcek mücadelelerinde kullanılan imidacloprid, yağmur suları ile sucul sisteme ulaşarak ekolojiyi ve yetiştiriciliği tehdit etmektedir. Bu nedenle yapılan çalışmada; imidaclopridin iç sularımızda yetiştiriciliği en fazla tür olan gökkuşağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) üzerinde oluşturduğu oksidatif stresin belirlenmesi, toksisitenin

tespiti ve bu insektisit balıktaki karaciğer ve solungaç dokularında meydana getirdiği biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Gökkuşığı alabalığı üzerindeki yürütülen toksisite etkisiyle ilgili araştırmalar istenilen seviyede değildir. Bu sebeple; imidacloprid toksisitesinin gökkuşığı alabalığı üzerindeki etkilerinin belirlenmesi, gerekli önlemlerinin alınabilmesi, iç sularımızda yetiştiricilik ve sucul ekosistemlerimiz üzerindeki olumsuz etkilerin tespit edilebilmesi, besin zincirindeki son basamak olan insan sağlığının korunması için bu çalışmanın yapılma gerekliliği doğmuştur.



2. KAYNAK ÖZETLERİ

Sanchez Bayo and Goka (2005) böcek öldürücü imidaclopridin neden olduğu ekolojik değişiklikler ve kepek öncesi şampuanlardan (çinko piriton) gelen bir kirleticiyi, deney ortamında bir ekim dönemi boyunca izlemiştirler. Araştırmada toplam 88 tür gözlemlenmiştir; bunların 54'ü sucul organizmalardır. Gözlemlenen imidaclopridin; plankton, nekton, bentik ve karasal toplulukların popülasyonunu, kontrol grubu tarlalarına kıyasla, önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. *Chironomus yoshimatsui*'nin ve imidacloprid tarlalarındaki tipik çeltik ostrakodlarının yokluğu, denemede en dikkat çekici bir bulgu olarak nitelendirilmiştir. Bu değişiklikler, sudaki imidacloprid konsantrasyonunun 1 mg/L'nin üzerindeki düzeylerde seyrederken gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda imidacloprid toksisitesinin sucul ortam organizmalarının çeşitliliğinde ve popülasyonlarında azalmalara neden olduğu bildirilmiştir.

Çinkıloğlu (2007), yaptığı çalışmada, organofosfor grubundan olan avisit, insektisit ve fenthion bulunduran antioksidan, GSH öncüsü NAC'nin yüksek (400mg/kg) ve düşük (0,5mg/kg) dozlarını sazan (*Cyprinus carpio*) balığına uygulamıştır. Çalışmada; beyin dokusunda GSH redoks durumu, antioksidan enzim ve AChE aktivitesi ile lipid peroksidasyonu enzim aktivitesi üzerine etkilerini incelemiştir. Kontrol grubuna göre fenthion etkisi GSH, tGSH seviyeleri ile GSH/GSSG oranında artış, GSSG seviyesinde ise azalış belirlenmiştir. Sonuçlar doğrultusunda, fenthionun oksidatif strese bağlı olarak gelişen toksisitesinde NAC'nin düşük doz seviyelerinde GSH redoks kapasitesi ile SOD ve GST gibi antioksidan enzimlerin bazılarının aktivitesini arttırdığı, oksidatif stresi indirgediği, yüksek doz düzeylerinde ise NAC'nin beyinde protein düzeyi ile GST aktivitesini olumsuz etkileyerek oksidatif strese yol açtığı belirlenmiştir.

Işık (2007), yaptığı çalışmada, tarımsal mücadelede oldukça yaygın kullanılan parathion metil ve diazinonun laboratuvar şartlarında 24, 48 ve 72 saatlik uygulamalar ile farklı dozlarda gökkuşağı alabalıklarının ortamına verilmiştir. Balıklarda solungaç, karaciğer ve kas dokularındaki glutatyon (GSH) ve lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyi

ile antioksidan enzim aktivitelerinden süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon S-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR) üzerine etkileri incelenmiştir. Bu süreler sonunda, farklı dozlarda MDA düzeyi artış gösterirken, GSH düzeyinde azalma ve antioksidan enzim aktiviteleri düzeyinde ise farklı etkilere neden olduğu gözlenmiştir.

Tisler *et al.* (2009) yaptığı çalışmada, imidaclopridin, kullanımının yoğun şekilde arttığına değinmiştir. Tarımsal alanlarda kullanımın artması ve havza alanlarına bu kimyasalın ulaşması sonucunda, su ortamında da yüksek konsantrasyonların gözlemlenebileceğini bildirmiştir. Çalışmada; imidacloprid ve ticari ürün Confidor SL 200 kullanılmıştır. Araştırmada su ortamındaki olası tehlikeler, bakteri; *Vibrio fischeri*, alg; *Desmodesmus subspicatus*, kabuklu deniz hayvanı; *Daphnia magna*, balık; *Danio rerio* ve hazır biyolojik bozunabilirlik tayini kullanılarak akut ve kronik toksisite değerlendirmesi ile tespit edilmiştir. İmidaclopride ile test edilen organizmalar arasında, kısa süreli (48 saat $EC_{50}=56.6$ mg/L) ve uzun süreli maruziyetten (21 d NOEC=1.25 mg/L) sonra su piresi *D. magna* en hassas tür olarak kanıtlanmıştır. İmidacloprid ile karşılaştırıldığında Confidor SL 200'ün yoğunlaştırılmış toksisitesi alglerde daha fazla gözlemlenmiştir. Balıklarda yapılan incelemelerde kimyasalların toksisiteyi artırdığı ve oksidatif stres belirtilerinin gözlemlendiği belirtilmiştir. Çalışmada, imidaclopridin su numunelerinde kalıcı olarak bulunduğu ve su ortamında kolayca biyolojik olarak parçalanamadığı tespit edilmiştir.

Boran (2009) ise yapmış olduğu çalışmada, aktif maddesi karbaril ve maneb olan pestisitlerin gökkuşağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) yavrularına olan toksik ve histopatolojik etkileri incelenmiştir. Maneb ve karbaril için farklı dozlarda çözeltiler hazırlanmıştır. 96 saat sonunda balıkların dokularında büyük hasarlara sebep olduğu tespit edilmiştir. İncelemelerde histolojik olarak solungaç lamellerinde ödem, epitel hücrelerinde şişkinlik ve hücrelerde nekroz gözlenmiştir.

Serbes (2011) yürütmüş olduğu çalışmada neonikotinoid insektisit olan imidacloprid (11.2 ppm) ile piretroid insektisit cyfluthrin (0.88 ppb) iki ayrı kimyasal ve karışım

olarak (0.44 ppb cyfluthrin + 5.6 ppm imidacloprid ve 0.88 ppb cyfluthrin + 11.2 ppm imidacloprid) sazan (*Cyprinus carpio*) balıklarına 1, 7 ve 15 gün süreyle uygulamış, sonrasında kimyasal etkisine bırakılan balıklar pestisit bulunmayan ortamda 1 hafta boyunca dinlendirilmiştir. Sazan (*C. carpio*) balığının karaciğer, beyin dokularında incelemelerde bulunulmuştur. Yapılan örneklemelerde, reaktif oksijen türleri sonucunda meydana gelen hasarı belirlemek için malondialdehit, glutatyon ve protein karbonil incelenmiştir. Beyin dokusundaki pestisitlerin ayrı ayrı ve karışım olarak yapılan uygulamalarının glutatyon miktarını azalttığı tespit edilmiştir. Karaciğerden alınan dokuda ise GSH miktarı 1. günde azalma gösterirken, 7. günde artmıştır. Malondialdehit düzeyinin her iki dokuda yüksek miktarda arttığı gözlemlenmiştir. Beyinden alından dokuda depurasyon sonunda MDA miktarları kontrol grubuyla aynı düzeyde bulunurken, karaciğer dokusunda ise artışlar göstermiştir. Beyin dokusunda imidacloprid ve cyfluthrin, protein karbonil (PCO) miktarlarını arttırırken, depurasyon sonunda imidacloprid pestisiti etkisinde PCO miktarları kontrol grubuyla aynı düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Araştırma sonucu olarak; pestisitlerin ayrı ayrı ve karışımı ile yapılan uygulamalarının etkisinde protein karbonilasyonu ile lipid peroksidasyonunda yaşanan artışla, canlıda oksidatif hasar oluşabileceği ifade edilmiştir.

Uçar vd (2012) araştırmacılar gökkuşağı alabalıklarının 3,85 ppm karboksinin konsantrasyonuna 7 gün süreyle maruz bırakarak deneme süresi sonunda balıklarda karaciğer dokusu örneklemeleri yapmışlardır. Dokularda yapılan incelemelerde SOD enzim aktivitesinin artış gösterdiği ve kimyasalın gökkuşağı alabalıklarında oksidatif strese neden olduğunu bildirmişlerdir.

Ramos *et al.* (2014) yaptıkları çalışmaları, asetaminofene kimyasalına akut olarak yapılan 0,0-0,05-0,50-5,00 mg/L doz düzeyleriyle ve kronik olarak yapılan denemede 0,0-12,5-25,0 ve 50,0 µg/L doz düzeylerine maruz kalan gökkuşağı alabalıklarında (*O. mykiss*) yürütmüşler. Balıkların karaciğer ve solungaç dokusunda, oksidatif savunma sistemi değişiklikleri ve peroksidatif hasarı incelemişler. Karaciğer dokusunda katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesi hem akut hem de kronik uygulamada artış olduğu gözlemlenmiştir.

Kırıcı vd (2015) yapmış oldukları araştırmalarda, *Capoeta capoeta umbla* balığının böbrek dokusundan lambda-cyhalothrin ve imidacloprid pestisitlerinin glikoz 6-fosfat dehidrogenaz (E.C.1.1.49; G6PD) enzimi üzerine yapmış oldukları etkileri in vitro olarak gözlemlemişlerdir. Bu amaç doğrultusunda yapılan incelemeler sonucunda lambda-cyhalothrin ve imidacloprid pestisitlerinin G6PD enzimini etkili bir şekilde inhibe ettiği tespit edilmiştir. Ayrıca araştırmalar sonucunda, lambda-cyhalothrin pestisitinin, enzimi imidaclopridden daha fazla düzeyde inhibe ettiği ortaya konulmuştur.

İmidacloprid, hedef olmayan hayvanlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilen bir neonikotinoid böcek öldürücüdür. İmidacloprid toksisitesinin zebra balıkları (*Danio rerio*) üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada; balıklar farklı dozlara (0.3, 1.25, 5 mg/L) 7, 14, 21 ve 28 gün maruz bırakılarak deneme sonunda örneklemeleri yapılmıştır. Toksikite değerlendirmesi için katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), reaktif oksijen türleri (ROS), glutatyon S-transferaz (GST) ve malondialdehit (MDA) düzeyleri ve DNA hasarının seviyeleri ölçülmüştür. SOD ve GST aktiviteleri belirgin şekilde artışlar kaydedilmiştir. Yüksek konsantrasyonda imidacloprid (1.25 ve 5 mg/L) aşırı ROS üretimine neden olmuş ve 21. günde maruz kalınan MDA içeriği belirgin şekilde artmıştır. Sonuç olarak, çalışmada, imidaclopridin zebra balığında oksidatif stres ve DNA hasarını indükleyebildiğini tespit edilmiştir (Ge *et al.* 2015).

Benedetto *et al.* 2015 yapmış oldukları araştırmada; tarım alanında zirai ilaç olarak yaygın bir şekilde kullanılan organofosfatlılar grubundan fosforik asit türevi klorpirifosu incelemişlerdir. Suda yaşayan organizmalar için son derece toksik olan bir kirleticidir. Gökkuşluğu alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) üzerinde yürütülen çalışmada; oksidatif stres ile ilişkili olduğu düşünülen genler arasında, klorpirifos maruziyetinden (0.05 mg/L) 14 gün sonrasına kadar karaciğer örneklerinde HSP70, mRNA seviyelerinde belirgin bir artışlar kaydedilmiştir.

Nitenpyram, dünya genelinde en çok kullanılan neonikotinoid insektisit türlerinden biridir ve hedef olmayan sucul organizmalar için toksik olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada, nitenpyram ile indüklenen zebra balıklarında oksidatif stres, detoksifikasyon sistemindeki değişiklikler ve DNA hasarı araştırılmıştır. Araştırmada, zebra balığı (*Danio rerio*) 28 gün için dört farklı konsantrasyonda (0.6, 1.2, 2.5 ve 5.0 mg/L) maruz bırakılmış ve daha sonra 7, 14, 21 ve 28. günlerde üç kez örneklemeler yapılmıştır. Süperoksit dismutaz ve katalaz aktiviteleri, düşük konsantrasyon nitenpyramda (0.6 mg/L) süperoksit dismutaz ve 21. günde katalaz değerleri hariç kontrol grubuna kıyasla en fazla maruz kalma sürelerinde engellenmiştir. Bu farkın, üretilen fazla reaktif oksijen türünün (ROS) ve zebra balığı ciğerlerinde malondialdehit (MDA) içeriğinin artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Glutasyon S-transferaz (GST) aktivitesi, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüksek doz içeren deneme gruplarında artışlar gösterdiği tespit edilmiştir. Nitenpyram kimyasalının zebra balığı karaciğerlerindeki antioksidan enzimleri ve DNA hasarına neden olabileceği gözlemlenmiştir. Ek olarak, antioksidan enzim aktivitelerindeki değişiklikler nitenpyramın neden olduğu toksisiteye karşı uyarlayıcı bir yanıt olarak çalışma sonucunda bildirilmiştir (Yan *et al.* 2015).

Patel *et al.* (2016) incelemelerini tarımsal mücadelede kullanılan imidacloprid ve curzate kimyasallarının iki teleost balığında neden olduğu toksisite ve oksidatif stres mekanizmaları üzerine yapmışlardır. Denemelerde kullanılan tilapia (*Oreochromis mossambicus*) ve rohu (*Labeo rohita*) balıklarının karaciğer, solungaç ve böbrek dokularında oluşan oksidatif stres kaynaklı enzimatik olan ve enzimatik olmayan savunma sistemi üzerinde incelemelerde bulunulmuştur. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutasyon peroksidaz (GPx), glutasyon (GSH) ve askorbik (AA) asit başlıca parametreler olarak kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlarda, agrokimyasal stres, karaciğer, böbrek ve solungaçlarda AA ve GSH içeriğini doza bağımlı olarak anlamlı artışlara neden olurken, GPx seviyesi yalnızca solungaçlarda ve karaciğerde arttığı tespit edilmiştir. Organ bazlı GST testinde, karaciğer, böbrek ve solungaçlarda doza bağımlı anlamlı artış olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmadaki antioksidan enzimlerin (SOD, CAT, GPx ve GST) ve enzimatik olmayan antioksidan / süpürücülerin (AA ve

GSH) yanıtları her iki balığın da şiddetli oksidatif stres altında olduğunu ve yüksek lipid peroksidasyonu (LPO) seviyesi, tarımsal kimyasallarının maruziyetiyle oluştuğunu göstermiştir. Araştırmada son olarak subletal konsantrasyonun altındaki seviyelerde imidacloprid ve curzatenin *Oreochromis mossambicus* ve *Labeo rohita* balıklarında oksidatif hasara neden olabileceği savunulmuştur.

Tyor and Harkrishan (2016) araştırmalarını imidaclopridin sazan (*Cyprinus carpio*) embriyo ve larvalarının canlılık, kuluçka ve hayatta kalması üzerine toksik etkilerini analiz etmek için yürütmüşlerdir. Çalışmada; *Cyprinus carpio* yumurtaları farklı subletal imidacloprid konsantrasyonlarına maruz bırakılmıştır. Denemede kimyasalın bu konsantrasyonları; hesaplanan 48 saatlik LC_{50} değeri (*C. carpio*'nun döllenmiş yumurtaları için) 78 ppm üzerinden kontrol ile birlikte %10 (T1), %20 (T2), %30 (T3) ve %40 (T4) olmak üzere deneme için dört farklı subletal konsantrasyonda imidacloprid seçilmiştir. Elde edilen sonuçlarda, yumurta embriyolarının canlılığının yüzde 92,33'ten (kontrol) yüzde 61,33'e (T4) kadar düştüğü tespit edilmiştir. Bu nedenle, çalışmada imidaclopridin balıkların üreme ve gelişimi de dahil olmak üzere su ekosistemi üzerinde olumsuz etkilere neden olabilecek ciddi bir su kirleticisi olduğu savunulmaktadır.

Nageshwar *et al.* (2016) yapmış oldukları çalışmada imidaclopridin *Poecilia reticulata* tatlı su bağılığı yavruları, yetişkin dişi ve erkek popülasyonu üzerindeki akut toksikolojik etkileri araştırmıştır. Çalışmada sertlik değeri 560 ± 5 mg/L ve pH 7.4 ± 0.3 olan su kullanılmıştır. Farklı konsantrasyonlar ve zaman aralıklarında (24, 48, 72 ve 96 saat) için LC_{50} değerleri ve %95 güven sınırları, probit analizi istatistiksel yöntemi ile değerlendirilmiştir. İmidacloprid %70 WG'nin (suda çözünebilen granül) 96 saatlik LC_{50} değerleri, yavru, erkek ve dişi balıklar için sırasıyla 68.443, 90.056, 180.593 ve 117.614 ppm olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte, tahmini güvenli ve emniyetli deşarj edilebilir konsantrasyonların değeri imidacloprid %70 WG'nin sırasıyla 21.948 ppm ile 56.079 ppm ve 1.048 ppm ile 1.084 ppm arasında değiştiği tespit edilmiştir. *Poecilia*'nın yavruları bu pestisitten son derece ergin dişi veya erkek balıklara göre daha duyarlı olduğu bulunmuştur.

Wang *et al.* (2016) imidaclopride maruz kalan *Eisenia fetida* toprak solucanının ekolojik etkisini araştırmak için sırasıyla 7, 14, 21 ve 28 gün süreyle ve imidaclopridin 0.10, 0.50 ve 1.00 mg konsantrasyonlarına maruz bırakılmıştır. İmidaclopridin reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, antioksidan enzim aktivitesi (süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT), glutatyon S-transferaz enzimi (GST)), malondialdehit (MDA) içeriği ve DNA hasarına etkisi *Fetida* toprak solucanlarında araştırılmıştır. ROS düzeyinde belirgin artış kaydedilirken, SOD ve GST aktivitesi, en fazla maruz kalma aralıklarında belirgin olarak indüklendiği gözlemlenmiştir. CAT aktivitesi inhibe edilmiş ve 7, 14 ve 21. günlerde doza bağımlı bir ilişki tespit edilmiştir. Deneme sonunda yüksek MDA seviyeleri ve DNA hasar biyobelirteçleri belirlenmiştir. Deney, 7 gün sonunda artan konsantrasyonlar ve maruz kalma süresi ile antioksidan enzim aktivitesinde artışlar yaşanmıştır. Bulgular, imidaclopridin kronik subletal doz maruziyetinin, DNA hasarına ve lipid peroksidasyona (LPO) neden olduğunu ve bu durum *E. fetida* solucanlarında antioksidan yanıtlara neden olduğunu göstermektedir.

Parlak (2016) araştırmasını, alfa sipermetrinin toksik etkileri akut ve kronik uygulamalarla 3 farklı dozda gökkuşağı alabalıkları üzerinde yapmıştır. Solungaç, böbrek ve karaciğer dokularında yapılan enzim aktivitesi araştırmalarında katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), malondialdehit (MDA) ve glutatyon peroksidaz (GPx) seviyelerindeki değişiklikler tüm dokularda çok önemli bulunmuştur ($p<0,01$). Enzim aktivite sonuçları ise solungaç dokusunda GPx aktivitesi önemsizken ($p>0,05$), CAT, SOD ve MDA düzeylerinde önemli ($p<0,01$) değişiklikler tespit edilmiştir. Böbrek ve karaciğer dokularında GPx, SOD ve CAT ile MDA seviyelerinde önemli ($p<0,01$) farklılıklar bulunmuştur.

Topal vd (2017) yapmış oldukları çalışmada; bir neonikotinoid böcek öldürücü ve yaygın kullanımı ile sudaki ortamlarda balık da dahil olmak üzere hedef olmayan organizmalardaki istenmeyen toksisiteye neden olan imidaclopridi incelemişlerdir. Gökkuşağı alabalıklarında yapılan araştırmada; 21 günlük imidacloprid maruziyetinden sonra 5 mg/L, 10 mg/L, 20 mg/L doz seviyelerinde beyin dokularındaki 8-hidroksi-2-deoksiguanozin aktivitesi, oksidatif stres ve asetilkolinesteraz aktivitesini

gözlemleyerek nörotoksit yanıtları gözlemlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, 5 mg /L imidaclopride maruz kalan balıklarda 8-OHdG aktivitesinin değişmediğini, ancak 10 mg/L ve 20 mg/L imidaclopridin, 8-OHdG aktivitesini kontrol ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir. Beyin dokuları antioksidan enzim aktivitelerinde (süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx)) kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğunu ve malondialdehit (MDA) düzeylerinde belirgin bir artış ($p<0.05$) olduğunu göstermiştir. Yüksek konsantrasyonda imidacloprid, AChE enzim aktivitesinde belirgin bir düşüşe neden olmuştur. Bu sonuçlar, AChE inhibisyonunu, 8-OHdG aktivitesindeki bir artış ve oksidatif stres parametrelerindeki değişiklikleri destekleyerek imidaclopridin balık için nörotoksit olabileceğini düşündürmektedir.

Velisek and Stara (2017) yapmış oldukları çalışmada neonikotinoid böcek ilacı tiyaklopridin, sazan (*Cyprinus carpio*) balığının embriyolarına ve larvalarına karşı göstermiş olduğu toksik etkileri belirlemiştir. Sazan embriyoları ve larvaları dört konsantrasyonda (4.5, 45, 225, 450 $\mu\text{g/L}$) 35 gün boyunca tiaclopride maruz bırakılmıştır. Araştırmada lipid peroksidasyonu, antioksidan enzim seviyeleri (süperoksit dismutaz, glutatyon redüktaz, katalaz, glutatyon S-transferaz ve indirgenmiş glutatyon), mortalite, büyüme, gelişme ve histopatogenez üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Tiyaklopridin tüm doz konsantrasyonlarında kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde süperoksit dismutaz ve glutatyon redüktaz aktivitesi gözlemlenmiştir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Araştırma Yeri

Araştırma, Atatürk Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi İç Su Balıkları Uygulama ve Araştırma Merkezi, Akvaryum Balıkları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan Toksikoloji Deneme Ünitesi'nde ve Su Ürünleri Fakültesi Laboratuvarı'nda yapılmıştır.



Şekil 3.1. Deneme yeri (Orijinal resim)

3.1.2. Deneme ortamı

Araştırmada 1 m çap ve 1 m derinliğe sahip, su tahliyesi olarak eğik boru sistemi kullanılan fiberglas tanklardan faydalanıldı. Balıkların sıçrayarak tank dışına çıkışını önlemek için tankların üzeri ağılarla kapatıldı (Esenbuğa 2013). Filtre sisteminden geçirilen su, sürekli akış sisteminde kg balığa 0,5 L/dk'dan az olmamak şartıyla tanklara

dağıtıldı. Deney süresi boyunca 400L hacime sahip fiberglas tanklarda su parametreleri aşağıda yer alan değerde ölçülmüştür (Atamanalp 2000).

Çizelge 3.1. Araştırmada kullanılan suyun kimyasal özellikleri

Oksijen (O ₂)	9,13 ± 0.4 mg/L
Nitrat (NO ₃)	1,54 mg/L
Nitrit (NO ₂)	< 0,002 mg/L
pH	7,43 ± 0,5
NH ₃	0,07 mg/L
Sıcaklık	10-12°C
Sertlik	181,6 ± 4,23 mg/L

Tanklara balıklar konulmadan önce üç gün su dolu tanklarda dinlendirilme yapıldı. Tanklar her gün doluluğunun %30 oranında sifonlararak dışkı ve yem atıklarının ortamdan uzaklaştırılması sağlanmıştır (Gergit 2016).



Şekil 3.2. Deneme tankları (Orijinal resim)

3.1.3. Balık materyali

Yapılan araştırmada, ekosistemi en iyi yansıtan, yüksek adaptasyon kabiliyeti ve geniş duyarlılık aralığına sahip, temini kolay ve ekonomik önemi yüksek, ayrıca ülkemizde de kültürü oldukça yaygın olan, laboratuvar ortamında optimal koşullarda en az bir ay süreyle tutulabilen ve yeterli sayıda fert edinilebilen gökkuşığı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) kullanıldı (Atamanalp 2000; Arslan 2015).

Atatürk Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi alabalık tesislerinden alınan balıklar, deneme ortamında 15 günlük bir aklimasyon periyoduna bırakıldı ve sonrasında denemeye alındı. Her bir tank içerisine 10 adet balık konuldu. Balıklar deneme süresi boyunca %45 proteinli, ticari alabalık yemiyle, günlük olarak canlı ağırlığın %2'si oranında yemleme yapıldı. Yemlemeler sabah ve akşam olarak günde iki kez yapıldı. Denemede 160 ± 15 gram ağırlığa ve $25 \pm 0,5$ cm uzunluğa sahip gökkuşığı alabalıkları kullanıldı (Topal vd 2017).



Şekil 3.3. Denemede kullanılan gökkuşığı alabalığı (Orijinal resim)

3.1.4. Kullanılan kimyasal

İmidaclopridin ticari formülasyonu ($C_9H_{10}ClN_5O_2$), (etken madde: 600 g/L imidacloprid, (1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-N-nitroimidazolidin-2-ylideneamine) olup ticari bir firmadan satın alınmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Deneme planı

İmidaclopridin kronik etki ile balık karaciğer ve solungaç dokuları üzerinde meydana gelen hasarı araştırmak ve stres faktörlerini incelemek üzere yapılan bu çalışmada aşağıdaki yöntem esas alınarak gerçekleştirilmiştir.

Deney prosedürü aşağıda belirtilen şekilde gerçekleştirilmiştir.

1. Her bir grupta 10 adet gökkuşağı alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) kullanılarak 4 deney grubu oluşturulmuştur. Bu gruplardan bir tanesi kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Uygulama konsantrasyonları belirlenirken imidaclopridin LC_{50} değerinden (211 mg/L) yararlanılmıştır (BAYER 2016).

- a) Kontrol
- b) 5 mg/L İmidacloprid (LC_{50} 'nin %2)
- c) 10 mg/L İmidacloprid (LC_{50} 'nin %5)
- d) 20 mg/L İmidacloprid (LC_{50} 'nin %9)

Değerler yaklaşık olarak verilmiştir.

İmidaclopridin 3 farklı dozu (5-10-20 mg/L) 21 gün süre boyunca 12 saatte bir olacak şekilde suda çözülerek tank suyuna ilave edilip, balıkların kimyasala maruz kalması

sağlanmıştır. Kontrol grubunda bulunan balıklara ise hiçbir muamele yapılmadan, deneme grubundaki tanklarda bulunan diğer balıklar ile aynı şartlar altında (sıcaklık, pH, güneş ışığı, karanlık vb.) muhafaza edilmiştir. Belirlenen 21 gün süre sonunda tanklarda bulunan balıklar servikal dislokasyonla canlılığına son verilerek biyokimyasal incelemeler için karaciğer ve solungaç doku örnekleri alınmıştır. Toksisite etkilerinin en hızlı ve de en belirgin cevap alınan karaciğer ve solungaç organlarından alınan dokular, üzerinde yapılacak biyokimyasal incelemeler için -20°C’de muhafaza edilmiştir. Muhafaza edilen bu dokulardaki enzim aktivitelerini ölçmek üzere solungaç ve karaciğer dokularından homojenatlar hazırlanmıştır. Karaciğer ve solungaç dokularından hazırlanan homojenatlardan elde edilen süpernatantlarda süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) enzim aktiviteleri ile lipid peroksidasyonu (LPO) MDA ve DNA hasar göstergesi olan 8-hidroksi-2-deoksiguanozin miktarları literatürlere dayalı, uygun metotlar kullanılmak suretiyle tespit edilmiştir. Tüm ölçümler oda sıcaklığında yapılmış, üç paralel tekerrür olarak gerçekleştirilmiştir (Gergit 2016).

3.2.2. Enzimatik aktivite ölçümü

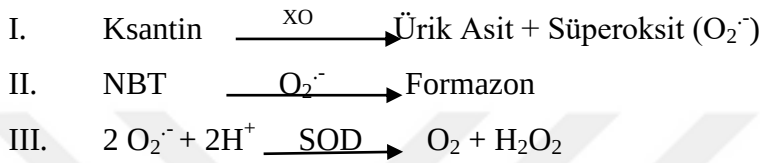
3.2.2.a. Homejenat hazırlanması

Karaciğer ve solungaçtan 0,5 mg doku örnekleri alınmıştır. Doku örnekleri 3 katı oranda fosfat tamponu ile homejenize edilmiştir. 30 mM fosfat tamponu pH 7,3’e ayarlanarak hazırlanmıştır. Homojen hale getirilen doku örnekleri daha sonra 13000 rpm’de 1 saat süreyle santrifüj edilmiştir. Santrifüjün tamamlanmasından sonra süpernatant kısmı alınarak 4°C’de depolanarak ölçümler yapılmıştır (Atabeyoğlu 2011).

3.2.2.b. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin belirlenmesi

Ksantin, ksantin oksidaz enzimi yardımıyla ürik aside çevrilir. Bu tepkime aşamasında serbest radikaller oluşur. Süperoksit radikalleri ortamda nitro blue tetrazilium varsa etkileşime girerek formazon (mor) boyası oluşturur. Formazon 560 nm dalga boyunda

en yüksek absorbans değerine ulaşır. Ancak bu reaksiyonlar gerçekleşirken ortamda süperoksit dismutaz enzimi (SOD, EC 1.15.1.1) varsa çalışma prensibi gereği serbest oksijen radikallerini H_2O_2 dönüştürecek ve formazon (mor) boyasının oluşumunu azaltacaktır. Bu sebeple spektrofotometrede 560 nm dalga boyundaki absorbans ölçümü düşecektir. Reaksiyon sonucu görülen renk değişimi spektrofotometre ile 560 nm’de ölçülür (Parlak 2016; Gergit 2016).



	Numune	Kör
Fosfat Tamponu (μl)	310	310
NBT (μl)	300	300
Na ₂ CO ₃ (μl)	200	200
Sığır Albumin (μl)	100	100
Ksantin (μl)	40	40
Homojenat (μl)	30	-
Distile Su (μl)	-	30
Ksantin Oksidaz (μl)	20	20

Ependorf tüpler içerisinde kör ve numuneler hazırlanarak oda sıcaklığında 20 dk süreyle bekletilmiştir. Sonrasında tüplere reaksiyonu durdurmak için 500 μl CuCl₂ eklenmiş ve absorbans değerleri ölçülerek spesifik aktivite (EU/mg protein) hesaplamaları yapılmıştır (Sun *et al.* 1988).

$$\% \text{ İnhibisyon} = \frac{(\text{Körün absrobansı} - \text{Numunenin Absorbası})}{(\text{Körün absrobansı})}$$

Bir SOD ünitesi, NBT redüksiyonunu %50 oranında inhibe eden enzim aktivitesi olarak kabul edilmektedir. Bu sebeple; Aktivite (EU/ml) = %İnhibisyon / 50 x 0,1’dir. Spesifik Aktivite = (EU/ml)/(mg protein/ml) eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır.

3.2.2.c. Katalaz (CAT) enzim aktivitesinin belirlenmesi

Katalaz aktivitesinin tespit edilmesinde Aebi (1984) metodu kullanılmıştır. Hidrojen peroksit (H_2O_2) radikalinin, katalaz enzimi tarafından yıkılması prensiplerine dayanmaktadır. Enzimatik reaksiyon, spektrofotometrede 240 nm dalga boyunda ölçüm yapılarak belirlenebilmektedir. Absorbans miktarında meydana gelen azalma hızları katalaz enziminin aktivitesi ile ilişkilendirmektedir (Parlak 2016).

3.2.2.d. Glutasyon peroksidaz (GPx) enzim aktivitesinin belirlenmesi

Serbest radikallerde ardı sıra gerçekleşen tepkimelerde olduğu gibi hidrojen peroksit tarafından indirgenmiş olan glutasyon (GSH), GPx aracılığıyla okside olmuş glutatyon (GSSG) yükseltgenir. Sonrasında ise ters yönde GSSG'nin glutasyon redüktaz enzimi ile tekrar GSH'a indirgenmesi aşamasında ortamda bulunan NADPH (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) kullanılır. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi, NADPH'in $NADP^+$ 'ye yükseltgenmesi sırasında meydana gelen absorbansdaki azalış farkının spektrofotometrede 340 nm dalga boyunda ölçülmesiyle hesaplanır (Beutler 1975).

Numuneler aşağıda yer alan tüp içeriklerine uygun hazırlanarak $37^\circ C$ 'de 10 dk süreyle bekletildikten sonra $10\mu l$ t-bütil varlığı ile spektrofotometrede 340 nm'de 2 dk (0; 60; 90; 120 sn) okuma yapılmıştır.

	Numune (μl)	Kör (μl)
Tris-EDTA	100	100
GSH	20	20
GR	100	100
NADPH	100	100
Hemojenat	10	-
Saf Su	660	670

Hesaplama

$$\text{GPx Aktivitesi (U/mL)} = \Delta\text{OD} / t \times V_t / (6,22 \times V_0)$$

V_t = Toplam hacim

ΔOD = Zamana göre absorbans değişimi

V_0 = Örnek hacmi

t = Zaman

GPx Spesifik Aktivitesi (U/mg protein) = GPx aktivitesi / Protein miktarı (Parlak 2016).

3.2.3. Biyokimyasal parametrelerin belirlenmesi

3.2.3.a. Lipid peroksidasyonun belirlenmesi (MDA)

Hücre zarında serbest radikallerin üretilmesine sebep olduğu ve aynı zamanda LPO'nun son ürünlerinden olan MDA, lipid peroksidasyonun belirlenmesinde kullanılan önemli bir parametredir. MDA seviyelerini belirlemek için kullanılan yöntemlerin çoğu tiyobarbitürik asit (TBA) ile oluşturduğu reaksiyonu esas alınmaktadır. Bir molekül MDA ve iki molekül TBA ile pembe renk oluşturmak üzere reaksiyona girmektedirler. MDA, aerobik şartlarda pH 3,4'te tiyobarbitürik asit (TBA) ile 95°C'de inkübasyon sonucu pembe renkli bir kompleks meydana getirirler. Bu kompleks spektrofotometrede 532 nm dalga boyunda ölçülür (Ohkawa *et al.* 1979; Gutteridge 1995; Luo *et al.* 2006; Alak vd 2017).

Deneyin yapılışı

200 µl hemolizata ilave olarak 800 µl fosfat tamponu, 25 µl BHT çözeltisi ve 500 µl %30'luk TCA eklenmiştir. Tüpler vortekste karıştırılıp sonra 20°C'de 2 saat boyunca bekletildi. Daha sonrasında 15 dk süresince 2000 rpm'de santrifüj edildi. Supernatant kısmından 1 ml alınarak başka tüplere koyuldu. Yeni tüplerin üzerine 250 µl TBA ve 75 µl EDTA eklendi. Tüpler vortekste karıştırıldı ve 15 dk 90°C'de sıcak su banyosunda bekletildi. İşlem sonunca oda sıcaklığında 532 nm'de okumalar yapıldı.

Hesaplanması

$$A=a.b.c$$

A=absorbans

a=ekstinksiyon katsayısı

b=ışık yolu

c=konsantrasyon

(Abs.532) =MDA nmol/ml (Parlak 2016; Alak vd 2017).

3.2.3.b. 8-Hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) belirlenmesi

Dokulardan alınan örnekler fosfat tamponunda homojenize edildikten sonra 2000-3000 rpm'de 20 dk boyunca santrifüj edildi. Süpernatant kısmı alınarak çalışma için kullanıldı. Karaciğer ve solungaç dokusu 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeylerinin tespiti için Fish (8-OHdG) ELISA kitten (Catalogue No:201-00-0041) (SunRed marka) yararlanıldı (Yin *et al.* 1995). Çalışma yapılmadan yarım saat önce kit malzemeleri oda sıcaklığına getirildi (Standart, Standard diluent, Mcroelisa Strip Plate, Str-HRP-Conjugate Reagent, 30X Wash solution, Biotin-(8-OHdG) Ab, Chromogen Solution A, Chromogen Solution B, Stop Solution).

1. 8-OHdG standardı; Standart diluent ile hazırlanır. Hazırlanmış olan standartlar Mcroelisa Strip Plate içine 50 µl olarak eklenir. Bir kuyucuk da blank olarak seçilir.
2. Diğer kuyucuklara 40 µl numune örneklerinden konulur.
3. Her bir kuyucuğa 50 µl Str-HRP-Conjugate Reagent eklenir sadece numune örnekleri üzerine 10 µl Biotin-(8-OHdG) Ab eklenerek pleytin üzeri kapatılır.
4. Pleyt, 37°C sıcaklığında Plate Shaker'ında 1 saat süreyle inkübe edilir.
5. Pleyt kuyucukları, bidistile saf su ile 30 kez dilue edilen 30X Wash Buffer ile (300 µl /kuyucuk olacak şekilde), 1-2dk bekletilerek 5 defa yıkanır.
6. Yıkama yapıldıktan sonra her tüpe 50 µl Chromogen Solution A ve sonrada 50 µl Chromogen Solution B ilave edilir.
7. Karanlıkta 37°C sıcaklığında Plate Shaker'ında 10 dk süreyle inkübe edilir.

8. İnkubasyon sonucu plate kuyucuklarına 50 µl Stop Solution eklenerek 10dk içerisinde absorbansı 450 nm olan ELISA (Plate Reader) cihazında ölçüm yapılır.
9. 8-OHdG standartlarının optik dansitelerine ve konsantrasyonlarına uygun standart grafiği çizilerek oluşturulan formüle göre örneklerdeki 8-OHdG düzeyi hesaplanır (Yin *et al.* 1995).

3.2.3.c. Protein miktarı belirleme yöntemi

Enzim çözeltilerinin kantitatif protein miktarının ölçülmesinde Bradford (1976) yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde kullanılan boya Coomassie Brilliant Blue G250, negatif yüklüdür ve proteinin sahip olduğu pozitif yüke bağlanır. Boyanın mavi ($\lambda_{\max}=595$ nm) ve kırmızı ($\lambda_{\max}=465$ nm) formları mevcuttur. Boyanın proteine bağlanması, kırmızı formun mavi forma dönüşmesini sağlar. Bradford yönteminde, sığır serum albümini (BSA) kullanılarak elde edilen standart grafik yardımıyla her bir numunedeki protein miktarı BSA'ya eşdeğer olarak bulunur (Parlak 2016).

3.2.4. İstatistiksel analizler

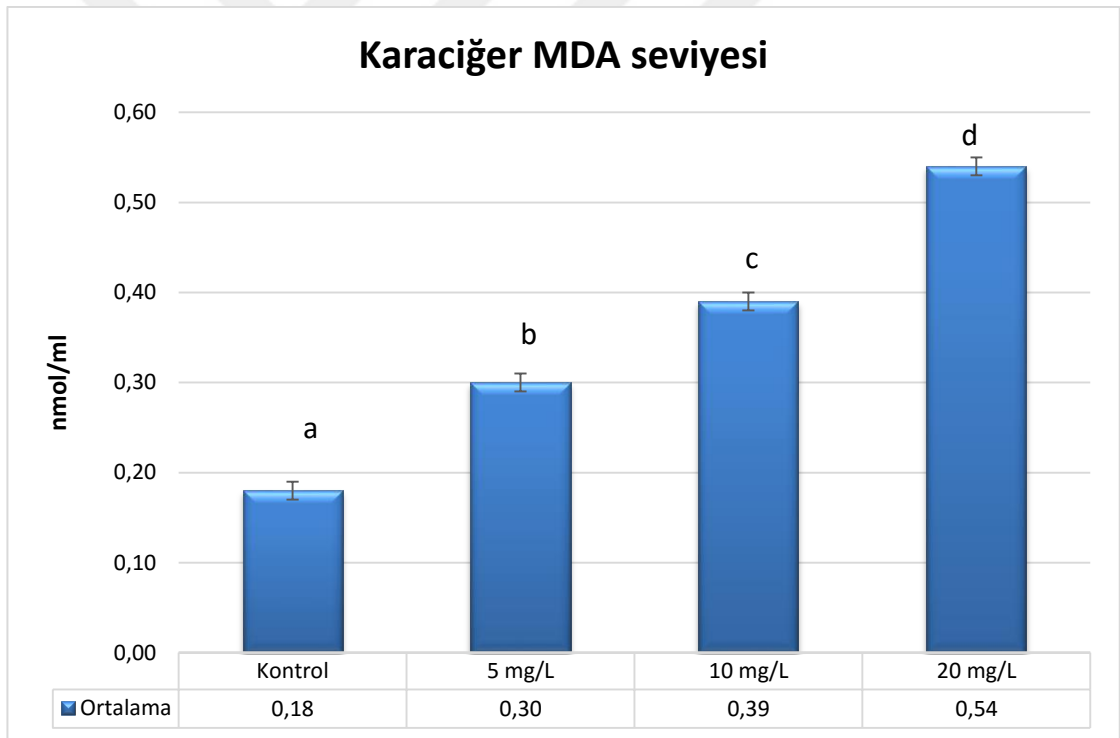
İstatistiksel analizler IBM SPSS 20.0 yazılım programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (SPSS 2011). Bütün ölçümlerde istatistiksel farklılıklar ve önem seviyeleri “One-way Analysis of Variance (ANOVA)” testi ile tespit edilmiş ve $p<0.05$ seviyesindeki sonuçlar önemli kabul edilmiştir. Çoklu karşılaştırmalarda Duncan testi uygulanmıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. MDA ve 8-OHdG Seviyesi Sonuçları

Oksidatif stresin önemli biyobelirteçlerinden olan lipid peroksidasyonu göstergesi malondialdehit ve DNA hasar göstergesi 8-hidroksi-2-deoksiguanozin seviyeleri aşağıdaki gibidir:

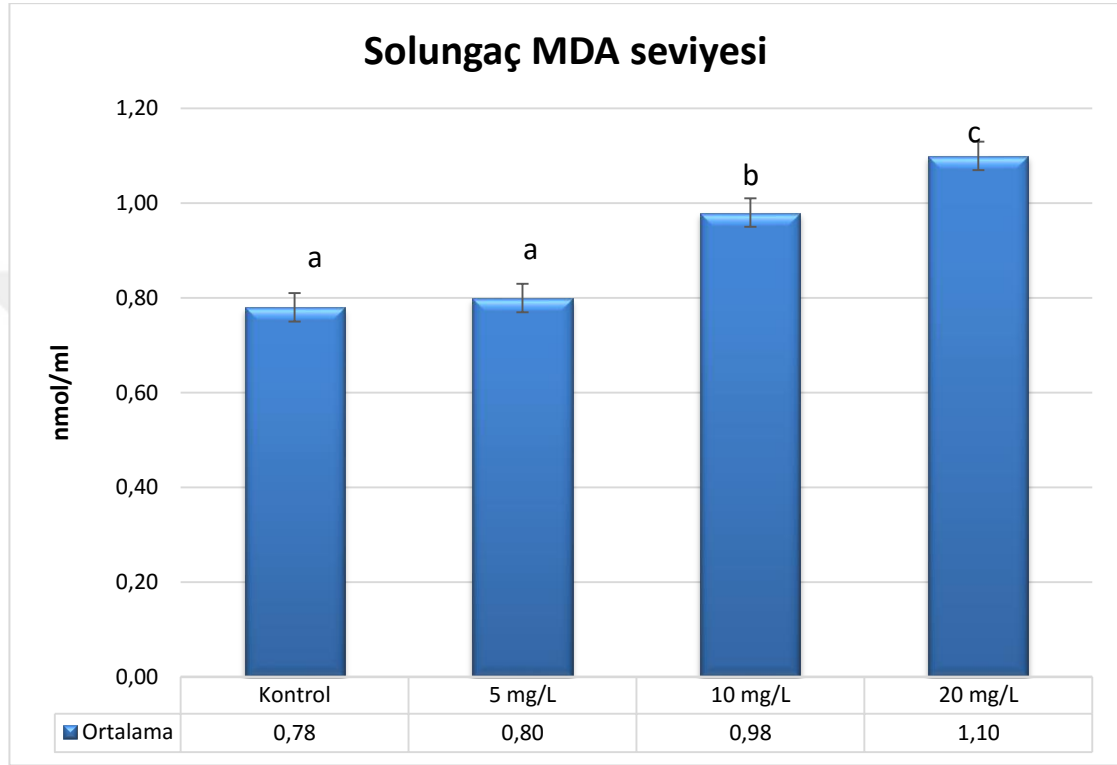
4.1.1. LPO Seviyesi



Şekil 4.1. İmidaclopride maruz kalan gökkuşuğu alabalığının karaciğer dokusundaki MDA aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri

Şekil 4.1 incelendiğinde, karaciğer dokusundaki MDA seviyesi kontrol grubu ile kıyaslandığında her doz grubu için anlamlı artış gösterdiği belirlenmiştir ($p < 0.05$). Karaciğer dokusunun MDA aktivitesi kontrol grubu ile 5 mg/L doz seviyesi arasında önemli artış göstermiş, buna paralel olarak imidaclopridin her dozda lipid

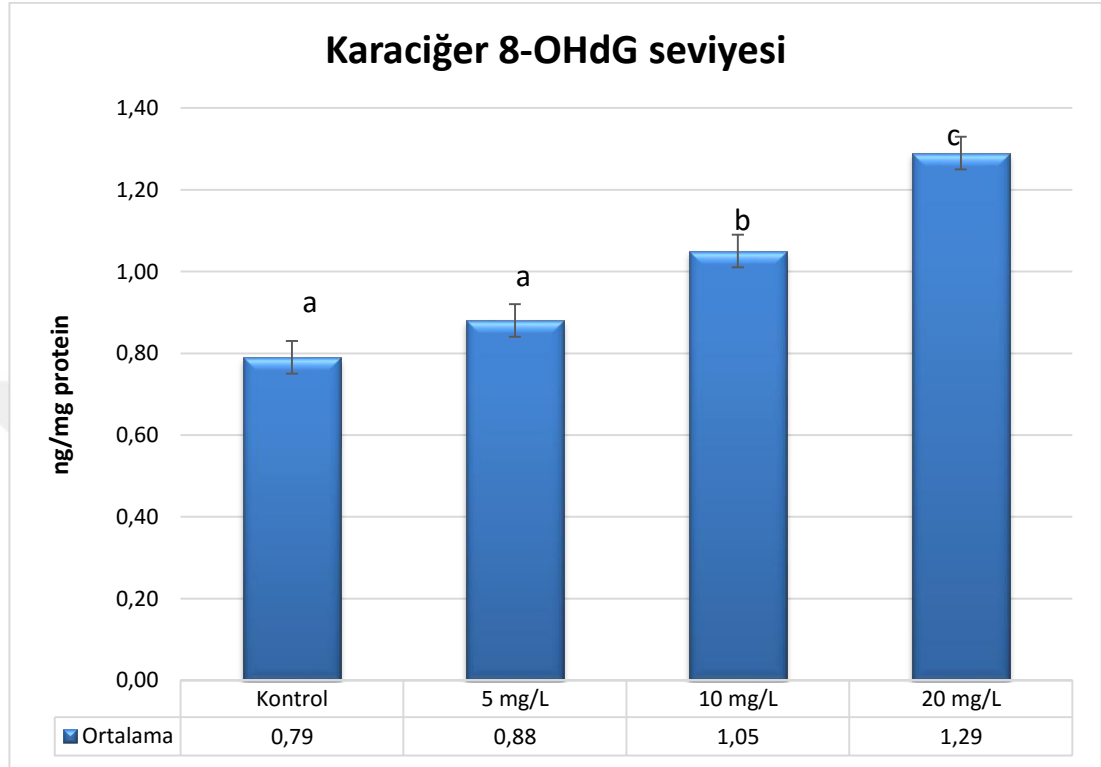
peroksidasyonuna neden olan toksisite özelliği gözlemlenmiştir. LPO için MDA seviyesinde en fazla artışın yaşandığı 20 mg/L dozda biyokimyasal hasarın karaciğer dokularında duyarlılığının da doz artışıyla birlikte devam ettiğini sergilemiştir.



Şekil 4.2. İmidaclopride maruz kalan gökkuşacağı alabalığının solungaç dokusundaki MDA aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri

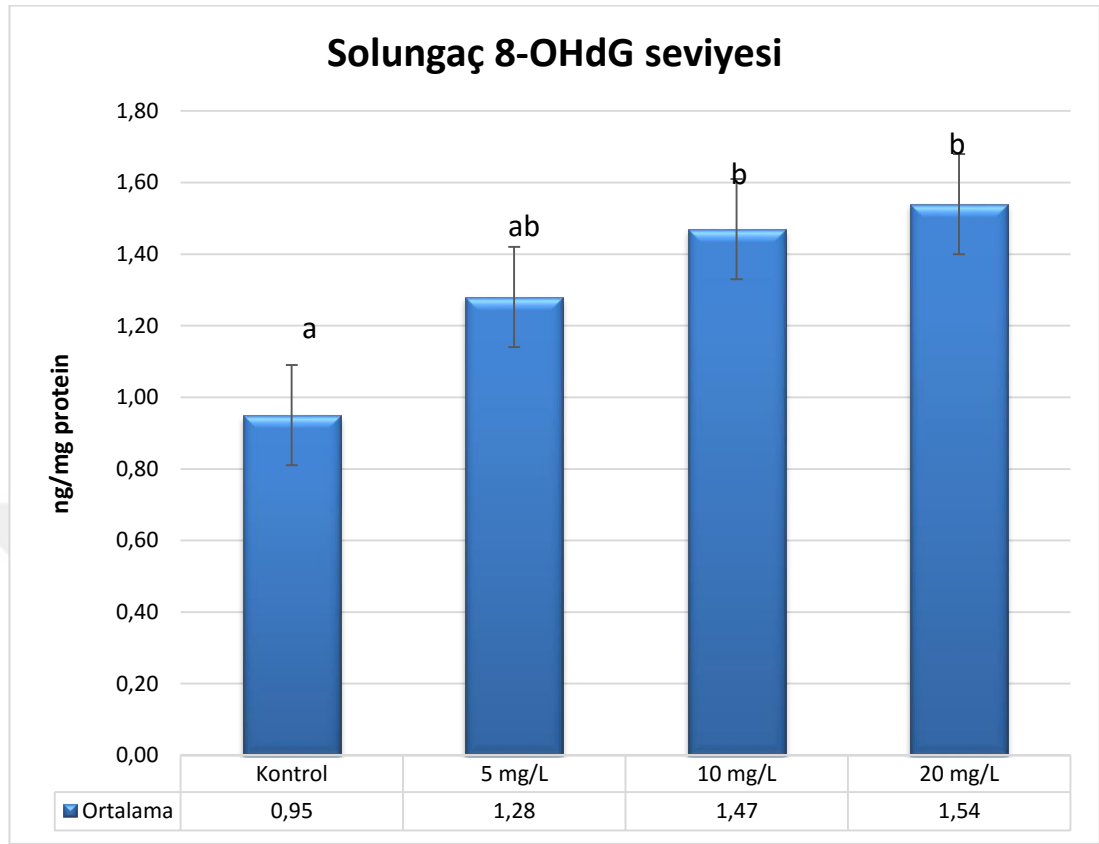
Şekil 4.2. incelendiğinde, kontrol grubu MDA seviyesi 5 mg/L dozla kıyaslandığında anlamlı bir artış bulunamamıştır ($p>0.05$). Bu doz düzeyinde LPO tolere edilebilir miktarda kalmıştır. 10 mg/L doz grubunda yaşanan artış ise kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı kaydedilmiştir ($p<0.05$). MDA seviyesinin en fazla olduğu doz grubu olan 20 mg/L doz seviyesinde artışın devam ettiği gözlemlenmiş ve anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Denemedeki doz düzeylerindeki artışa paralel olarak solungaç dokusundaki MDA aktivitesindeki yükselişlerinin de devam ettiği belirlenmiştir.

4.1.2. 8-Hidroksi-2-Deoksiguanozin seviyesi



Şekil 4.3. İmidaclopride maruz kalan gökkuşağı alabalığının karaciğer dokusundaki 8-OHdG aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri

Şekil 4.3 incelendiğinde, karaciğer dokusundaki DNA hasar seviyesinin belirteci olan 8-hidroksi-2-deoksiguanozin düzeyi kontrol grubu ile kıyaslandığında 5 mg/L miktarında anlamlı bir artış bulunamamıştır ($p>0.05$). 5 mg/L doz seviyesinde 8-OHdG istatistiksel olarak önemli bir artışa sebep olmazken, 10 mg/L doz seviyesinde yaşanan artış anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Karaciğer ve solungaç MDA seviyesinde olduğu gibi toksisitedeki artış ile en yüksek seviyede tespit edilen 8-OHdG miktarı 20 mg/L doz düzeyinde ölçülmüş, kaydedilen artışın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$).



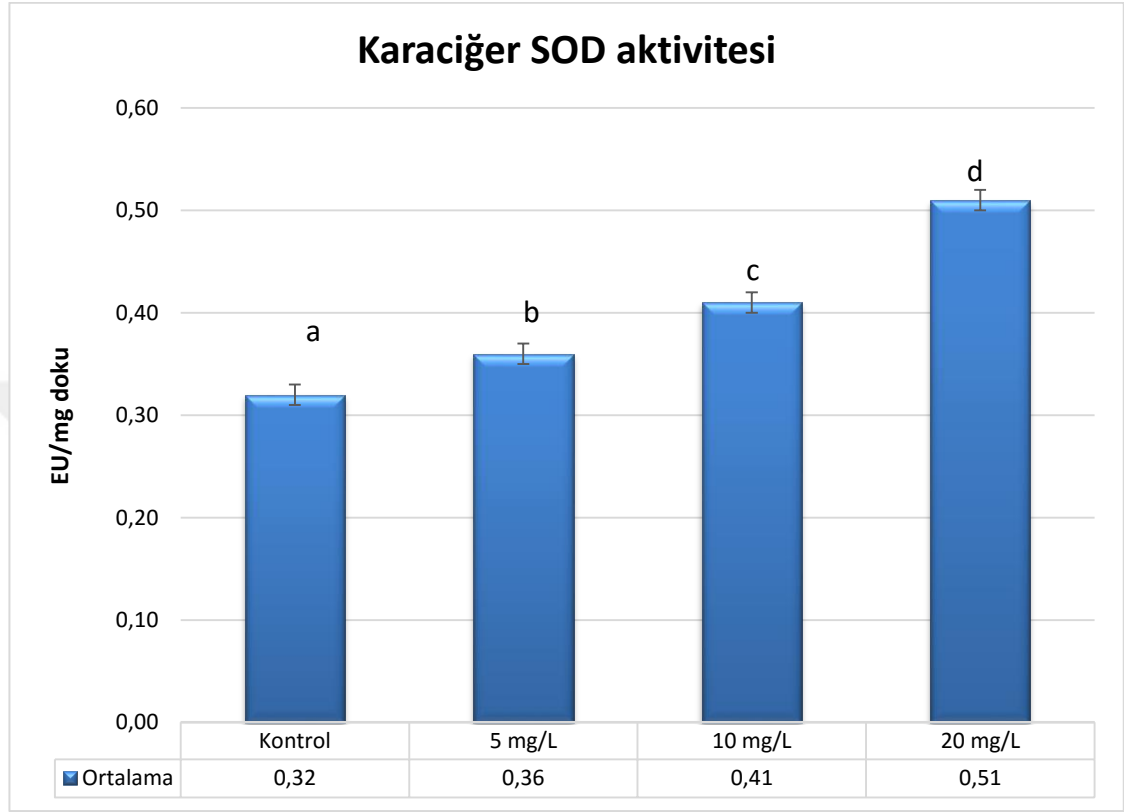
Şekil 4.4. İmidaclopride maruz kalan gökkuşağı alabalığının solungaç dokusundaki 8-OHdG aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri

Şekil 4.4’de görüldüğü üzere, kontrol grubu 8-hidroksi-2-deoksiguanozin seviyesi 5 mg/L dozla kıyaslandığında anlamlı bir artış kaydedilmiştir ($p<0.05$). Yaşanan artışın değeri istatistiksel olarak kontrol grubuna göre çok anlamlı olduğu gözlemlenmiştir. 5 mg/L doz seviyesinde 8-OHdG toksisiteye hemen cevap vermiştir. 10 mg/L ve 20 mg/L doz gruplarının her ikisi de kontrol grubuna göre 8-OHdG seviyesinde anlamlı artış göstermiştir ($p<0.05$). Solungaç dokusunun 8-OHdG seviyesinin imidacloprid toksisitesine karşı hassas cevaplar vermiştir.

4.2. Enzim Aktivitesi Sonuçları

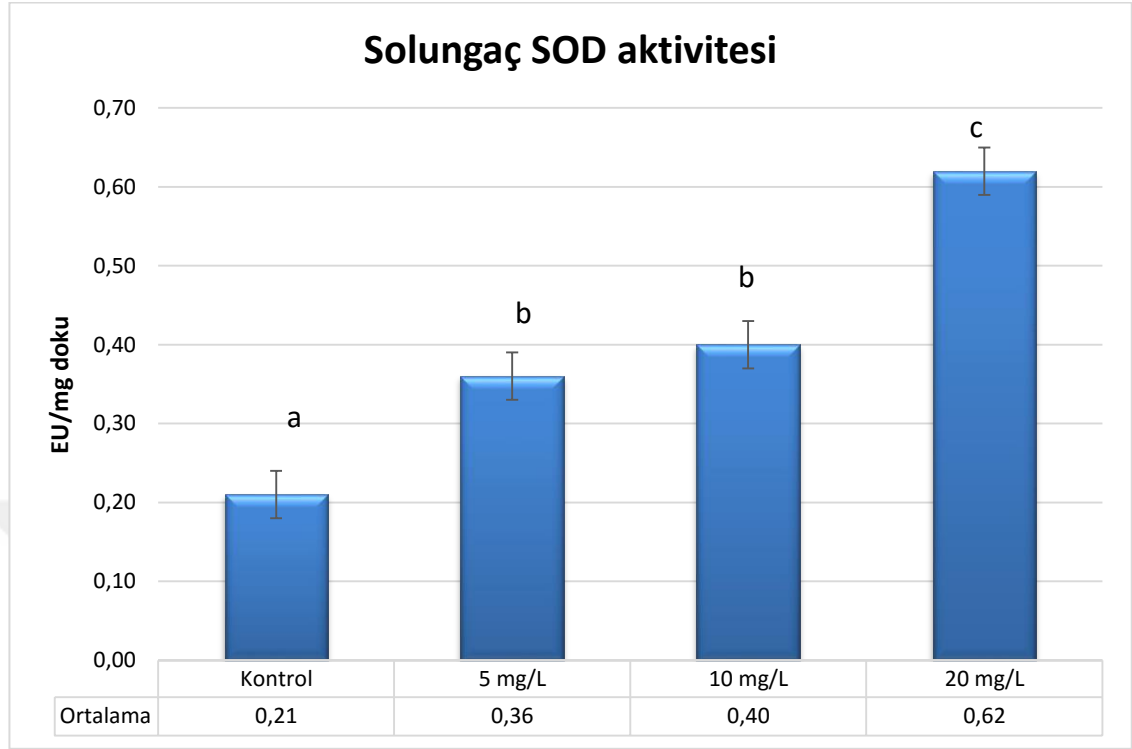
Oksidatif strese karşı mücadelede görev alan antioksidan savunma sistemi enzimlerinin (süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz) aktivite seviyeleri aşağıdaki gibidir:

4.2.1. SOD aktivitesi sonuçları



Şekil 4.5. İmidaclopride maruz kalan gökkuşuğu alabalığının karaciğer dokusundaki SOD aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri

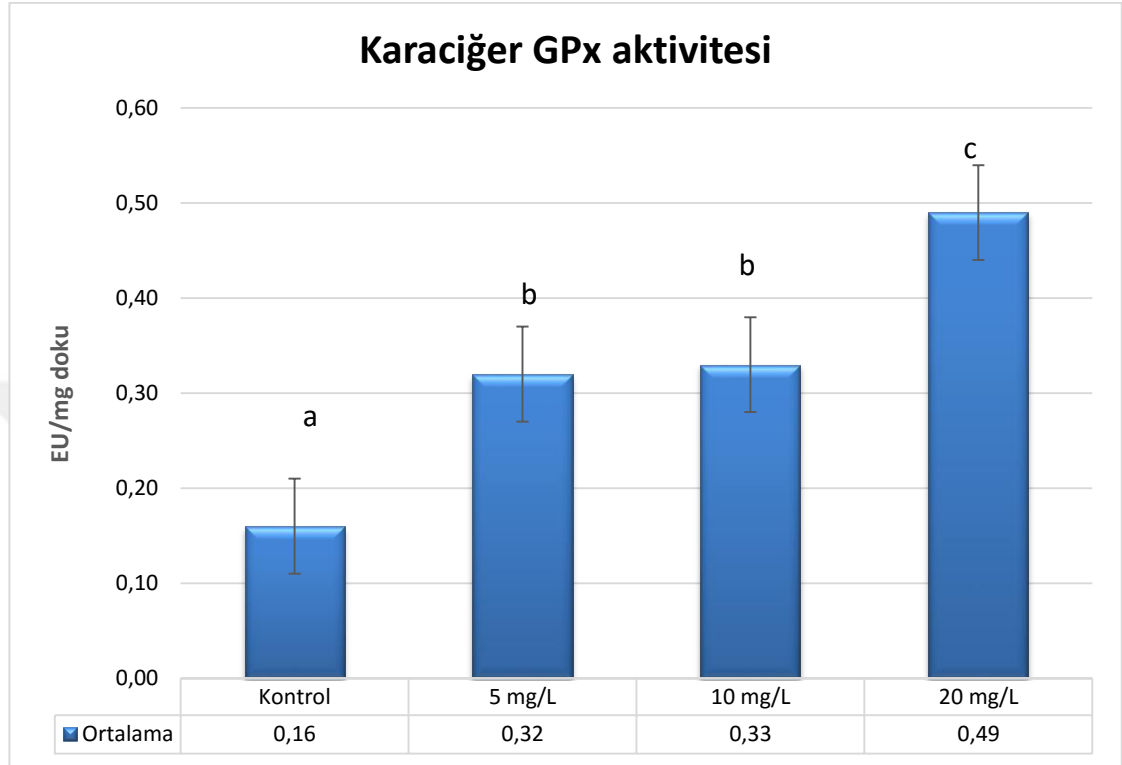
Şekil 4.5 incelendiğinde, kontrol grubu ve diğer uygulama grupları arasındaki artış her konsantrasyon için anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Oksidatif stres sonucu faaliyet gösteren süperoksit dismutaz enzimi, imidacloprid doz düzeyinde yaşanan artışlara paralel olarak karaciğerde yüksek aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.



Şekil 4.6. İmidaclopride maruz kalan gökkuşağı alabalığının solungaç dokusundaki SOD aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri

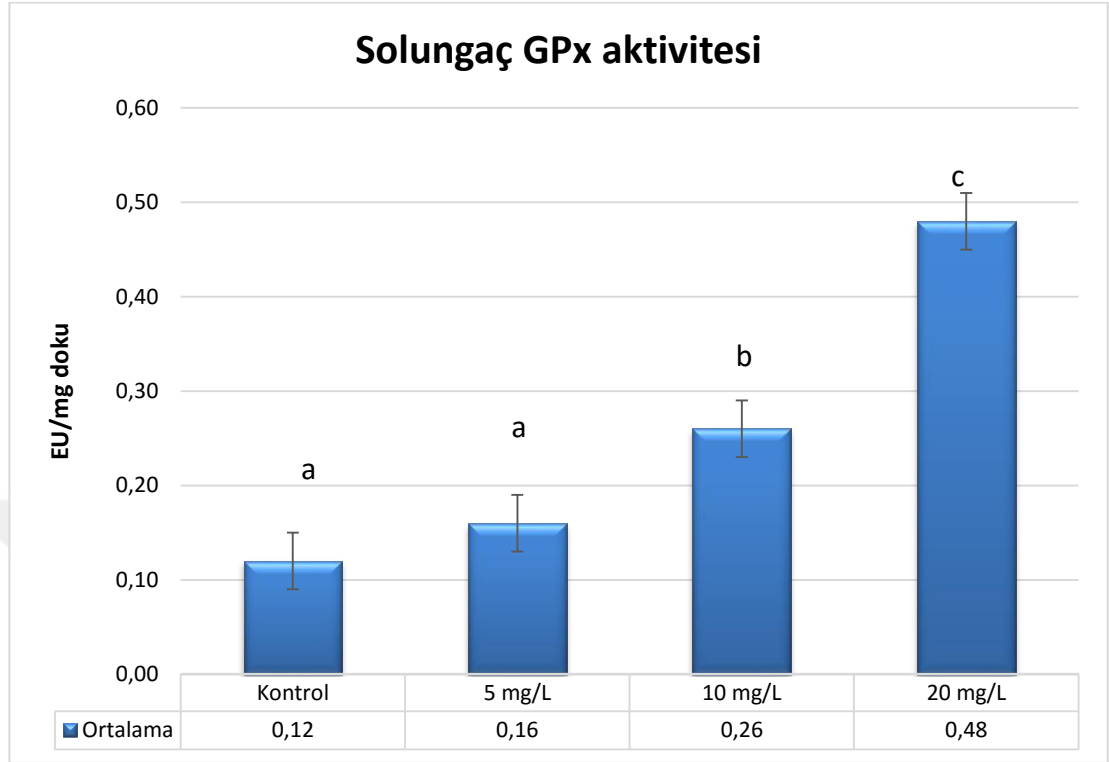
Şekil 4.6. incelendiğinde solungaç dokusundaki SOD aktivitesi açısından kontrol ve 5 mg/L uygulama arasında önemli bir artışa rastlanmıştır ($p < 0.05$). 10 mg/L uygulama grubundaki SOD aktivitesindeki artış kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Artışların en yüksek düzeyde gözlemlendiği 20 mg/L dozda ise enzim aktivitesi toksisite kaynaklı oksidatif strese karşı maksimum düzeye ulaşmıştır. Solungaç dokusunda da karaciğerde olduğu gibi SOD aktivitesi uygulama gruplarında yaşanan doz seviyesindeki artışla birlikte yükselmiştir.

4.2.2. GPx aktivitesi sonuçları



Şekil 4.7. İmidaclopride maruz kalan gökkuşuğu alabalığının karaciğer dokusundaki GPx aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri

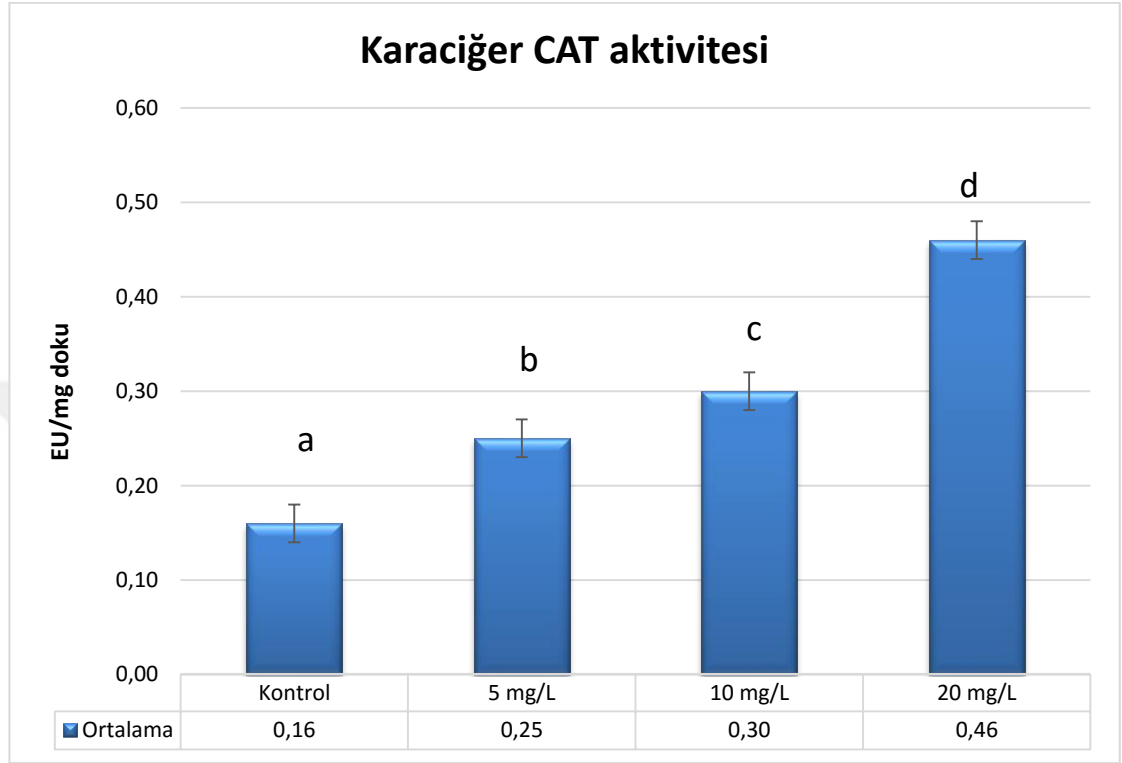
Şekil 4.7 incelendiğinde ise glutatyon peroksidaz enziminin karaciğer dokusunda kontrol grubu ile 5 mg/L doz grubu kıyaslandığında anlamlı bir artış olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Kontrol grubu ve 10 mg/L uygulama grubu arasında doz artışına bağlı olarak yaşanan GPx enzim aktivitesinin artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Son olarak 20 mg/L doz düzeyinde GPx aktivitesinin en yüksek seviyeye ulaştığı, duyarlılığın ise diğer deneme gruplarına göre daha hassas olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 4.8. İmidaclopride maruz kalan gökkuşaağı alabalığının solungaç dokusundaki GPx aktivitesinin farklı dozlardaki değışim seviyeleri

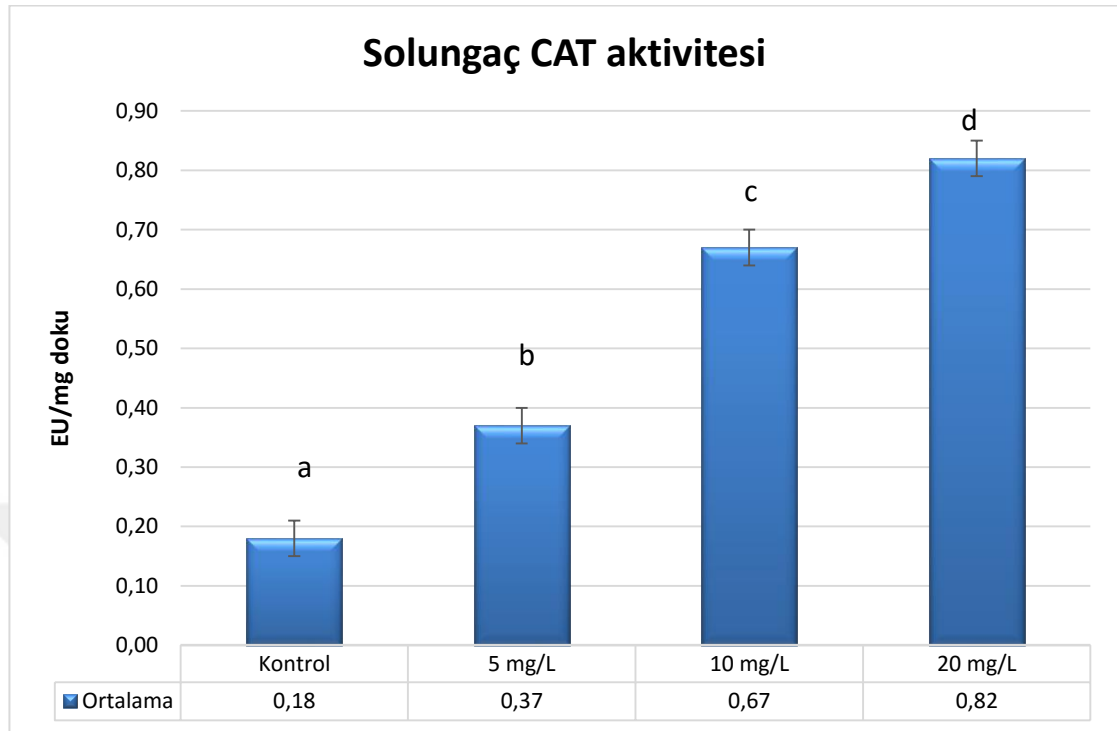
Şekil 4.8 incelendiğinde kontrol grubu ile 5 mg/L doz deneme grupları arasında anlamlı bir artış gözlenememiştir ($p>0.05$). 10 mg/L doz uygulamasında ise kontrol grubuna göre gözlemlenen farklılığın istatistiksel olarak anlamlı kaydedilmiştir ($p<0.05$). 20 mg/L denemesinde doza bağılı yaşanan yükselişle toksisiteye tepki olarak GPx düzeyleri de artış göstermiştir. 20 mg/L bu denemede de diğer gruplarda olduğu gibi en yüksek enzim aktivitesinin gözlemlendiği doz olmuştur.

4.2.3. CAT aktivitesi sonuçları



Şekil 4.9. İmidaclopride maruz kalan gökkuşuğu alabalığının karaciğer dokusundaki CAT aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri

Antioksidan savunma sisteminin ilk etki enzimi olan katalazın aktivitesini gösteren Şekil 4.9 incelendiğinde karaciğer dokusu kontrol grubu CAT aktivitesi ile diğer dozların CAT aktivitesi kıyaslandığında tüm gruplarda anlamlı bulunan yükselişler tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Enzim aktivitesi en fazla 20 mg/L dozda gerçekleşirken, kontrol grubuyla kıyaslandığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Katalaz enziminin kimyasala verdiği tepki konsantrasyon seviyelerinde yaşanan artışa paralel meydana gelmiştir. Oksidatif stres faktörünün CAT aktivitesindeki etkisi Şekil 4.9. ile açık bir şekilde gözlemlenmektedir.



Şekil 4.10. İmidaclopride maruz kalan gökkuşuğu alabalığının solungaç dokusundaki CAT aktivitesinin farklı dozlardaki değişim seviyeleri

Şekil 4.10 incelendiğinde ise solungaç dokusunun karaciğer dokusuna göre enzim aktifliğinin daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Kontrol grubu CAT aktivitesi ile 5 mg/L, 10 mg/L ve 20 mg/L deneme gruplarının arasındaki artışlar tüm uygulama gruplarında anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). 20 mg/L doz seviyesinde katalaz aktivitesi yapılan tüm enzim aktivitesi incelemelerinde olduğu gibi en yüksek olan, duyarlılığın devam ettiği doz seviyesi olmuştur.

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Ekim alanlarının her geçen gün azalması, zararlıların artması ve hasat sürelerinde kısılmalara ihtiyaç duyulmasıyla bir dizi tarımsal ilaçlar gündeme gelmiştir. Bunlardan üreticilerin zararlılar ile mücadele kullandığı pestisitler, dünyada olduğu gibi ülkemizde de kullanımı her geçen gün artmak ve yayılmaktadır (Boran 2009). Ziraî mücadelede bu kimyasalların kullanımı 19.yy'dan başlayarak hızla artmış ve pestisitlerin yıllık üretimi 3,2 milyon tona ulaşmıştır. Türkiye'de kullanılan pestisit miktarı 278 ton/yıl civarında olup bu kimyasallardan 334'ü aktif madde içerine sahip, 5628 adedi ise bitki koruma ürünü olarak ruhsatlı bir şekilde satılmaktadır (Kaymak ve Serim 2015).

Dünya genelinde ve ülkemizdeki tarım alanlarında, zararlı organizmaları yok etmek ve daha kaliteli ürünler elde etmek için kullanılan pestisitlerin giderek artan kullanımı nedeniyle, hedef dışı organizmalarda da morfolojik ve fizyolojik bir dizi zararlı değişiklikler meydana gelmektedir. Ayrıca yapılan uygulama esnasında pestisitler, hedef olmayan ürünlerde hasara neden olabilmektedir (Gilreath *et al.* 2000; Kolpin *et al.* 2006). Sağlayacağı fayda yanında bilinçsizce ve fazla kullanım beraberinde canlı ölümleri, çevre tahribatı gibi birçok çevresel sorunlar ile karşılaşmıştır (Benbrook 2001; Inoue *et al.* 2003). Bu ilaçların hedef olmayan organizmalar üzerine etkilerinin araştırılması gerekmektedir (Alak vd 2013).

Kaliteli ürünler yetiştirilmesine rağmen söz konusu kimyasallar doğrudan veya dolaylı yollarla taşınarak, farklı ortam ve canlıları da etkilemektedir. Özellikle yağmur ve sulama suları, ayrıca rüzgar faktörü bu kimyasalların, göl, gölet, dere, nehir, deniz ve yeraltı sularına kadar ulaşmasına, bu sayede balıkların ve diğer sucul organizmaların üzerinde toksik etki göstermelerine neden olurlar (Strmach and Braunbeck 2000; Atamanalp vd 2012; Alak vd 2013). Balıklar gibi omurgalı sucul canlılar, solungaçları vasıtasıyla solunum yaptıkları için çevreleriyle çok yakın ilişki içerisinde yaşarlar. Sucul canlılar bulundukları ortamda çok düşük miktarlarda dahi pestisite maruz kalsalar, bünyelerinde çok sayıda histopatolojik, biyokimyasal, fizyolojik ve histolojik değişiklikler meydana gelir (Alkan 2005; Matos *et al.* 2007; Boran 2009).

Suyun sahip olduğu taşıma ve çözme özelliği ile ortama karışan kimyasallar hızlıca yayılmakta ve besin zincirine geçişleri kolaylaşmaktadır. (Kennish 1998; Ayas vd 2009). Besin zincirinin en üst sırasında bulunan insanoğluna kadar ulaşan toksisiteye maruz kalmış bu canlılar, sağlığımızı olumsuz olarak etkilemektedir. Pestisitlerin sebep olduğu bu olumsuzlukların tespitinde ve özellikle sucul ekosistemin incelenmesinde, toksisite biyoindikatörü olarak balıklar önemli bir rol oynamaktadır. Sucul canlılar üzerinde yürütülecek toksikoloji araştırmaları; bu kimyasalların neden olduğu olumsuz etkilerinin ve canlıların biyolojik aktivitelerinde meydana getirdikleri tüm değişikliklerin tespit edilmesinde büyük önem arz etmektedir (Atamanalp 2000; Parlak 2016).

Bu çalışmada, sulara karışan bu tarımsal ilaçların, suda çözünerek veya besin zinciri yolu ile canlılara ulaştığında, ne gibi etkiler yapacağı ve bunların etki mekanizmalarının nasıl işlediğini tespit etmek amaçlanmıştır. Yapılan çalışmada; iç sularımızda yetiştiriciliği fazla olan gökkuşağı alabalığına (*Oncorhynchus mykiss*) 21 gün süreyle kronik olarak 5 mg/L, 10 mg/L ve 20 mg/L dozlarla imidacloprid insektisiti uygulanmıştır. Üç adet doz ve bir adet kontrol grubu ile yapılan deneme sonunda incelemeler in vitro olarak, balıkların solungaç ve karaciğer dokusunda yürütülmüştür. Dokularda antioksidan enzimler olan; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) ve lipid peroksidasyon belirteci malondialdehit (MDA) ile DNA hasar belirteci 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) üzerinde durulmuştur.

Sucul ortama kontamine olmuş pestisitler balıklar tarafından genellikle deri, solungaç ve besin yoluyla alınırlar (Bisson and Hontela 2002). Balıklar genel olarak solunum için gerekli O_2 'i sudan çözünmüş halde ve hemeostasis için gerekli olan iyonları solungaçları aracılığıyla alırlar (Alkan 2005). Balıklar için hayati bir öneme sahip solungaçlar, ozmoregülasyonun düzenlenmesi, iyon dengesi ve solunum gazlarının transportunda önemli bir role sahiptir. Solungaçları aracılığı ile balıklar, çevreleriyle çok yakın ilişki içerisinde bulunurlar. Bu sebeple sucul ortama kontamine olan kirleticilerle çok yakın etkileşim halinde bulunurlar (Gergit 2016). Pestisitler, ağır metaller ve toksik kirleticiler ortamda bulundukları konsantrasyonlara bağlı olarak

solungaç, karaciğer, böbrek ve dalak gibi metabolik aktivitenin en üst seviyede olduğu doku ve organlarda birikmektedir. Balıklarda pestisitler ve diğer kirleticiler ilk olarak solungaçlarda birikir. Bunun sebebi, solungaçların sudaki çözünmüş ve askıdaki toksik özelliği taşıyan kimyasallarla doğrudan doğruya etkileşim halinde olmasıdır (Sağlamtimur vd 2003). Bu nedenle çalışmamızda ilk hedef organ olarak solungaç seçilmiştir. Toksik maddeler ve kimyasallar solungaç dokusunda neden oldukları hasardan kaynaklı, sucul organizmaların oksijen tüketiminde azalma ve ozmoregülasyon sisteminde aksamalar gelişmesine sebep olurlar. Geçmiş yapılan çalışmalarda da insektisitlere maruz kalan farklı türlerdeki balıkların solungaç lamellerinde epitel doku ayrılması, şişme, hiperplazi ve iltihaplı değişikliklerin olduğu tespit edilmiştir (Peebua *et. al.* 2008; Boran 2009).

Karaciğer ise, metabolizmada kimyasal aktivitelerin en çok ve en hızlı yürütüldüğü organdır. Bağışıklık sisteminin en önemli organı olan karaciğer, vücuda giren kirleticilerin yeniden dağıtımı, depolanması, detoksifikasyonu ya da dönüşümünde önemli rol oynar. Ayrıca toksik kimyasallar tarafından neden olunan patolojik etkilerin en aktif bölgesi olarak da davrandığı bilinmektedir (El-Shahawi and Al-Yousuf 1998). Balıklarda karaciğer, pestisitleri, ağır metalleri ve diğer zararlı kimyasalları bağlayarak toksik etkilerinin indüklenmesinde görev alan glutatyon ve metallothionein gibi metal bağlayıcı, toksisite giderimi yapan proteinlerin sentezini yapan başlıca organlardan biridir (Sağlamtimur vd 2003). Farklı balık türlerinde yapılan toksikoloji çalışmalarında karaciğerdeki pestisit ve ağır metal ile kimyasal birikimi diğer organ ve dokulara göre önemli seviyede yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu karaciğerin toksisite mücadelesinde metabolizmada ne kadar etkin rol aldığına göstergesidir (Alkan 2005; Riba *et al.* 2005; Capkin *et al.* 2009). Bu sebeplerden dolayı çalışmamızda ikinci hedef organ olarak karaciğer tercih edilmiştir.

Gökkuşığı alabalığı balıklarına 21 gün süresince yapılan imidacloprid denemesinde sıvı formda olan kimyasal, bir beherde suyla seyreltilerek uygulanmıştır. İmidacloprid suda yüksek oranda çözünme kabiliyetiyle kısa sürede deneme tankında yayılım sergilemiştir. Deneme tanklarına kimyasalın dökülme aşamasında balıklarda yüksek

hareketlilik, kaçışmalar ve ortamdaki uzaklaşma davranışları gözlemlenmiştir. Günde 2 defa yapılan uygulamada, balıkların ilk uygulamadan sonra geçen süre zarfında durgunlaştığı, yeme isteksizliklerinde artışlar olduğu belirlenmiştir.

Ortama karışan kimyasalın balıklarda stres faktörü olduğundan toksisite koşullarında bulunan canlılar bu ortamdaki korunmak için hiperaktif davranışlar sergiler ve ihtiyaç duydukları enerjiyi karşılamak için yüksek miktarlarda oksijen tüketirler. Bir diğer unsur olarak balıklar, kimyasallardan uzaklaşmak, etkilenmeyi azaltmak, kendilerini korumak için mukus salgılarını artırarak vücutlarını kaplarlar. Bu etkinin devamı sonunda solungaçlarda gazların değişimleri azalır, oksijen ihtiyacındaki artış ve oksijen alımındaki yavaşlama neticesinde balıklarda hipoksi gerçekleşebilir (Alkahem *et al.* 2011).

Canlıların bünyesinde bulunan ve normal yollarla sentezlenen serbest radikallerin düşük miktarları mikroorganizmalara karşı yapılan savunmada yararlı olurken, pestisit ve diğer kirleticilerin neden olduğu stres faktörleri veya toksik özelliklerinden dolayı serbest radikallerin metabolizmada artması sonucunda oksidatif stres açığa çıkmaktadır. Bunun uzun süreli yaşanması durumunda kalıcı hasarlara neden olabilmektedir (Yu *et al.* 2008). Endojen ve eksojen faktörlerin artışa sebep olduğu serbest radikaller sonucu antioksidan savunma sisteminin bozulması ile oksidatif stresin engellenmesinde yetersiz kalınması pek çok çalışmada belirlenmiştir (Dorvel and Hontela 2003; Keramati *et al.* 2010; Parlak 2016). Pestisitler sucul ortama kontamine olarak balıklarda reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu ve oluş süreçlerini hızlandırabilirler (Gluszcak *et al.* 2007; Keramati *et al.* 2010). Yapılan çalışmalarda kirleticilerin süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türlerinin üretimini arttırdığı tespit edilmiştir (Banerjee *et al.* 1999).

Canlılar bünyelerinde bulunan serbest radikallerin çeşitli faktörlerle artışlarının neden olduğu zararlı etkilerinden korunabilmek için ASS (antioksidan savunma sistemi) ile donatılmışlardır. Antioksidan enzimler, oksidatif strese karşı mücadele eden anahtar bileşenler olup endojen ve eksojen türlerden oluşurlar. Endojen enzimler; glutatyon

peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve eksojen olanlardan (Vitamin C ve E, bazı ilaçlar) oluşmaktadır (Uçar vd 2012). Savunma sisteminde yer alan bu enzimler, hücre dengesinin sağlanmasında yaşamsal bir rol alırlar. İndüksiyonları pestisitlere karşı verilen tepkinin bir sonucu olup, lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktiviteleri ile toksikolojik çalışmalarda hücre hasarlarının araştırılmasında önemli biyobelirteçlerdendir (Oruç vd 2004; Çinkılığlu 2007; Kayış 2010).

Atmosferimiz oksijen ve azot yönünden zengindir. Bu durum beraberinde reaktif nitrojen türleri (RNS) ve reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı mücadele edebilen endojen bir antioksidan sistemin (ASS) gelişmesini sağlamıştır (Sen and Packner, 2000). Oksijen metabolizması ürünlerinin azaltılması, enzimatik CAT, SOD ve GPx hücrel savunma mekanizmalarıyla kontrol altına alınmaktadır (Uçar vd 2012). Birçok canlıda antioksidan sistemi temel olarak CAT, SOD, GPx enzimlerinden oluşmaktadır (Kehrer 1993; Kerameti *et al.* 2010). CAT, SOD GPx gibi enzimlerin pestisitlerden ve diğer kirleticilerden kaynaklanan serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı hücre dengesini muhafaza edebildikleri saptanmıştır (Banerjee *et al.* 1999; Banerjee *et al.* 2001).

Endojen antioksidan savunma sisteminin enzimatik olarak ilk basamağında SOD enzimi yer almaktadır. Reaktif oksijen türü olan süperoksit radikalının hem hasara neden olmasından hem de kendisinin yıkıcı etki özelliğinden dolayı süperoksit radikalının bertaraf edilmesinde süperoksit dismutaz enzimi oldukça önemlidir. SOD enziminin aktivitesi, doku ve hücrelerde antioksidan savunma sisteminin mekanizması, işleyiş ve durumu hakkında önemli bilgiler vermektedir (Oruç ve Üner 2000; Halıcı *et al.* 2012; Erol 2015; Topal *et al.* 2015).

Bu çalışmamızda süperoksit dismutaz enzimi karaciğer dokularındaki aktivitesinde tüm deneme gruplarında yaşanan doz artışına paralel anlamlı artışlar göstermiştir. Yaşanan artışların imidacloprid insektisitinin neden olduğu oksidatif stresle miktarı artan süperoksit radikalının ortamdan uzaklaştırmak için olduğu düşünülmektedir. Karaciğer

dokusunda olduğu gibi solungaç dokusunun tüm deneme dozlarında da süperoksit dismutaz enzim aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı artışlar kaydedilmiştir. Bazı çalışmalarda enzim aktivitesinde sabit kalma veya azalma gözlemlenebilir. Bu duruma toksik kimyasalların serbest radikal üretimine neden olmaları ve süperoksit dismutaz enziminin inhibe edilmesi sebep olabilir (Kavitha and Venkateswara 2007). Yapılan benzer araştırmada ise glyphosate pestisitinin SOD enzimini aktivitesini azaltarak orta dereceli oksidatif strese neden olabileceği bildirilmiştir (Lushchak *et al.* 2005). Söz konusu parametrelerle ilgili olarak yapılan incelemeden elde edilen veriler yapılan bazı araştırmalarla paralellik göstermiştir (Oruç vd 2004; Peixoto *et al.* 2006).

Antioksidan savunma sisteminin en önemli basamaklarından biride katalaz enzimidir. Yapılan araştırmalarda CAT aktivitesinin balıklarda yapılan toksikoloji çalışmalarında bir indikatör olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Atli *et al.* 2006). Bu enzim aktivitesinin tespit edilmesi antioksidan mekanizmanın ne yönde işlediğinin belirlenmesi ve antioksidan savunma direncinin anlaşılmasında oldukça önemlidir (Erol 2015). Hidrojen peroksitin (H_2O_2) detoksifikasyonunda görev alan katalaz gibi endojen kaynaklı enzimatik antioksidanların kemik iliğinde, kanda, mukoz membranlarda, karaciğer, solungaç ve böbrekte diğer dokulara kıyasla daha fazla miktarlarda bulunduğu ve de daha yüksek enzimatik aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Pandey *et al.* 2003; inklıoğlu 2007; Parlak 2016).

Çalışmamızda karaciğer dokusu üzerinde yapılan CAT aktivitesi incelemelerinde 5 mg/L, 10 mg/L, 20 mg/L tüm gruplarda imidacloprid dozunda yaşanan artışa bağlı olarak katalaz enzimin aktivitesinde de anlamlı bulunan artışlar kaydedilmiştir. En yüksek orandaki artış 20 mg/L doz seviyesinde görülmüştür. Yapılan inceleme sonuçlarına benzer olarak yeşil yılanbaş (*Channa punctatus*) ve tilapia (*Oreochromis niloticus*) balıklarının karaciğerinde yapılan pestisit denemelerinde katalaz enziminin aktivitesinde artış gözlemlendiği kaydedilmiştir (Sayeed *et al.* 2003; Peixoto *et al.* 2006). Solungaç doku sonuçlarında da doz seviyesindeki artış ile tüm gruplarda CAT aktivitesinde anlamlı artışlar tespit edilmiştir. Solungaç ve karaciğer dokularında CAT enzimin yüksek düzeylerde bulunmasının sebebi olarak; H_2O_2 radikalinin ortamda

imidacloprid kimyasalının neden olduğu oksidatif stres kaynaklı artışını oksijen ve suya indirgeme özelliğinden olduğu düşünölmektedir (Calviello *et al.* 2006). Ayrıca farklı çalışmalarda, katalaz enziminin azalmasının hücrelerde hidrojen peroksit radikalının birikimine ve buna bağılı olarak gen ekspresyonlarında değışikliklere ve de sonuç olarak hücre ölümlerine yol açabileceğı ifade edilmiştir (Palaniappan *et al.* 2008).

Glutatyon peroksidaz (GPx) enziminin substratı, glutatyon (GSH)'dur. Glutatyon serbest radikallerin anormal seviyedeki artışlarıyla mücadelede görev almaktadır. GSH seviyesinde herhangi bir sebeple meydana gelen azalma, serbest radikallerin üretiminin normal seviyelerinin üzerine çıkmasına ve hücre dengesinde bozukluklara sebep olur. GSH oksidatif stresin düzeyinin tespitinde önemli bir indikatör olup hidrojen peroksidi inhibe etmektedir (Jurma *et al.* 1997). Pestisitlerin etkisiyle glutatyon düzeyinde meydana gelen artışlar, GSH sentezlenmesinde yer alan enzimlerin, GSH seviyesinin yerine koyulması için gerçekleştirebilecekleri aktivasyonlar ve düzenlenmeler ile ifade edilmektedir (Çinklıoğlu 2007).

Bu çalışmada imidacloprid etkisinde kalan gökkuşaağı alabalıklarının karaciğer dokusunda tüm uygulama gruplarında GPx aktivitesi seviyelerinde anlamlı artışlar gözlemlenmiştir. Solungaç dokusunda ise kontrol grubu ile 5 mg/L doz seviyesinde yaşanan artış anlamlı bulunamazken, diğere deneme grupları arasında GPx düzeylerinde anlamlı artışlar tespit edilmiştir. Deneme gruplarında gözlemlenen GPx aktivitesindeki artışların, GSH'ın aktive olan GSH sentez mekanizmaları ile yerine konmasına bağılı olabileceğı ya da diğere detoksifikasyon mekanizmaları ile ilişkili olabileceğini düşöndürmektedir (Zhang *et al.* 2005; Çinklıoğlu 2007). Bazı araştırmalarda yaşanan dozlar arası GPx aktivitelerindeki azalmaların ise O₂'nin artışına bağılı geliştiğı düşünölmektedir (Yılmaz 2010).

Oksidatif stresi ve canlı doku ile hücrelerinde neden olduğı hasarı gösteren ve bu durumla ilgili en çok kabul gören parametrelerden bir diğere, dokularda meydana gelen lipid peroksidasyonu (LPO) seviyesidir. LPO seviyesi, hücre ve dokularda pestisitlere ve yabancı kimyasallara maruz kalarak gelişen oksidatif hasarların tespit edilmesinde

kullanılan önemli bir biyobelirteçtir (Monteiro *et al.* 2006; Kaplan *et al.* 2012; Erol 2015). Malondialdehit (MDA) miktarında gözlemlenen artışların, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu ile balıklarda oluşan stres faktörlerinin sebep olduğu serbest radikal düzeylerindeki artıştan kaynaklanabilmektedir (Işık and Çelik 2008). Doymamış yağ asitleri ile serbest radikaller arasındaki tepkimeler sonucunda meydana gelen ve hücrel membranlarda lipid peroksidasyonu ana ürünü olarak karşımıza çıkan hücrel MDA seviyesi lipid peroksidasyonu düzeyinin ifadesi olarak değerlendirilebilmektedir (Papadimitriou and Loubourdis 2002; Yu *et al.* 2008).

Bu çalışmamızda ise; karaciğer dokusunda yapılan incelemelerde tüm deneme grupları arasında malondialdehit düzeylerinde anlamlı artışlar tespit edilmiştir. Doza bağlı olarak yaşanan artışlar en yüksek 20 mg/L düzeyinde gözlemlenmiştir. Solungaç dokusu MDA seviyesinde kontrol grubu ile 5 mg/L imidacloprid doz grubu arasındaki artış anlamlı bulunmamıştır. 5 mg/L, 10 mg/L ile 20 mg/L doz gruplarında gözlemlenen kontrol grubuna göre yaşanan MDA seviyesindeki artışlar ise anlamlı bulunmuştur. Pestisitler oksidatif strese neden olarak serbest radikal üretimine ve lipid peroksidasyonuna yol açmaktadırlar. (Kehrer 1993). Pestisitlerin etkisinde kalan canlılarda ROS miktarlarının arttığı ve bunun oksidatif strese neden olarak antioksidan enzimleri inhibe ettiği, bunun da LPO oluşumunu hızlandırarak hücrel zarların yapısını bozduğunu artan MDA düzeyleri ile açıklayabiliriz (Akhgari *et al.* 2003; Fetoui *et al.* 2009). Yapılan çalışmalarda, verilerimize paralel sonuçlar bildirilmiştir (Rehman *et al.* 2006; Yonar and Sakin 2011).

Reaktif oksijen türlerinin hücrede neden olduğu hasarların tespitinde kullanılan bir yolda 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG)'dir. 8-OHdG ROS tarafından indüklenebilen oksidatif stres kaynaklı DNA hasarının önemli bir indikatörü olarak bilinir ve hücrel oksidatif stresin DNA yıkımındaki bir işaretidir (Kasai *et al.* 1986; Thompson *et al.* 1999 Topal vd 2017). 8-OHdG, oksidatif stres altında hidroksil kökleri tarafından saldırı sonrasında DNA'da guanin bazının 8-hidroksilasyonundan sonra enzimatik bölünme ile oluşur (Kasai *et al.* 1986; Xu *et al.* 2004; Ge *et al.* 2015; Liu *et al.* 2016; Zheng *et al.* 2016).

Çalışmamızda balıklardan alınan karaciğer dokularındaki 8-OHdG seviyesi genel olarak bütün gruplarda artışlar göstermiştir. İmidacloprid doz grupları arasında belirlenen artışlar anlamlı bulunurken, kontrol grubu ve 5 mg/L deneme grubu arasında yaşanan artış anlamlı bulunmamıştır. 5 mg/L doz seviyesi oksidatif strese karşı 8-OHdG parametresinde antioksidan savunma sistemi ile inhibe edilebildiği düşünülmektedir. Solungaç dokusu değerleri incelendiğinde; karaciğer dokusunda olduğu gibi bütün gruplarda 8-hidroksi-2-deoksiguanozin seviyesinde artışlar olduğu gözlemlenmiştir. 10 mg/L ile 20 mg/L doz seviyesi arasındaki artış anlamlı bulunmazken diğer deneme grupları arasında tespit edilen artışlar anlamlı bulunmuştur. Yapılan çalışma ROS üretimi ile 8-OHdG oluşumu arasında doğrusal bir ilişki olduğu ve bu olay ROS'un 8-OHdG oluşumuna neden olabileceğini ortaya koymaktadır (Zhang *et al.* 2004). Elde edilen biyokimyasal sonuçlarda belirlenen anlamlı artışların, imidaclopridin 8-OHdG aktivitesini önemli ölçüde arttırdığını ortaya koymaktadır. Bu olay karaciğer ve solungaç dokularındaki 8-OHdG aktivitesindeki artışın oksidatif strese bir cevap olabileceğini göstermektedir (Anjana Vaman *et al.* 2013). LPO ürünü olan MDA doğrudan DNA'yı etkiler ve 8-OHdG ile MDA arasında bir ilişki olabilir (Marnett 2000). Bu durum 8-OHdG oluşumunun lipid peroksidasyonu ile ilişkili olduğunu düşündürür. Bu çalışmadan elde edilen veriler 8-OHdG'ye paralel sonuçlar verdiğini ve 8-OHdG ile MDA arasındaki bir korelasyonun, DNA hasarında lipid peroksidasyonunun etkilerini açıklayabileceğini önermektedir (Wong *et al.* 2006).

Sonuç: Yapılan çalışmada imidacloprid pestisitinin 5 mg/L, 10 mg/L, 20 mg/L doz seviyelerinde gökkuşağı alabalıklarında büyük ölçüde oksidatif strese neden olduğu ve antioksidan savunma sistemi ile endojen enzimatik savunmayı indüklediği, karaciğer ve solungaç dokularında lipid peroksidasyonu ve DNA hasarına neden olduğu tespit edilmiştir. Tarım alanlarında kullanılan pestisitlerin, sucul ortamlara yakın yerlerde uygulama yapılması, sudaki yüksek çözünürlükleri ve yağmur, rüzgar, yer altı sularına sızma ile başta sucul olmak üzere farklı ekosistemlere kontamine olabilme kabiliyetleri sonucunda hedef olmayan canlılarda toksisiteye neden oldukları bilinmektedir (Tsui and Chu 2003, 2004; Sulukan 2015). Dünyamız sadece insanın olmadığı büyük bir yaşam alanıdır ve içerisinde küçük ekosistemler barındırır. Bu ekosistem ve sistemlerde

yaşayan tüm canlılar arasında korunan bir denge vardır. Bu ekosistem ve sistemler arasındaki dengede yaşanan herhangi bir düzeydeki bozulma tüm sistemin yıkılmasına sebep olabilmektedir. Bu da en başta besin zincirini, dolayısıyla insanı etkileyecek bir durumdur. İnsanoğlunun tüm canlılar gibi temel ihtiyacı olan besine en ucuz ve en kısa yoldan ulaşabilmek için yürütmüş olduğu tarımsal faaliyetler ile tarımsal faaliyetlerin sağlıklı sürdürülebilmesi için zirai mücadelede kullanılan pestisitler kaçınılmazdır. Fakat bu kimyasalların kullanımının bilinçsizce ve tedbirler almadan gereğinden fazla bir şekilde kullanılması, gerek tarım faaliyetlerine gerekse diğer ekosistemlere tesir ederek zarar vermektedir. Bu durumda hedef olmayan balıklar, kuşlar, böcekler ve bitkiler gibi canlıların zarar görmesine, hatta ölümlerle popülasyonlarının yok olmasına sebep olabilmektedir. Tarımsal faaliyetlerin çevreye ve canlılara zarar vermeden sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi, ekosistemdeki dengenin korunabilmesi için zirai mücadelede öncelikli olarak mekanik, kültürel ve biyolojik yöntemler kullanılmalıdır. Pestisitlerle yapılan ilaçlı mücadele ise en son tercih edilmesi gereken yöntem olmalıdır. Pestisit kullanımının kaçınılmaz olduğu durumlarda ise;

- İmidacloprid uygulamalarının kısa mesafe ile doğrudan yapılması ve sucul ekosisteme karışmasının önlenmesi,
- Doğaya daha az zarar verecek, hızlı ve kolay ayrışma uğrayacak pestisitler tercih edilmesi
- Talimatlara uygun doz ve yöntemlerle uygulama yapılması,
- Rüzgarlı, yağışlı, taşınımı kolaylaştıracak havalarda kullanımdan kaçınılması,
- İnsanların tüketiminde olan gıda ve canlılara ulaşımının engellenmesi ve denetim altına alınarak bu gıdaların sürekli kontrol altında bulunması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Abdollahi, M., 2005. Effect of Malathion Subchronic Exposure on Rat Skeletal Muscle Glucose Metabolism. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 19, 191-196.
- Abdollahi, M., Rajbar, A., Shadnia, S., Nikfar, S., Rezaie, A., 2004. Pesticides and Oxidative Stress: A Review. *Med Sci Monit*, 10 (6), 144-147.
- Abou-Donia, M.B., Goldstein, L.B., Bullman, S., Tu, T., Khan, W.A., Dechkovskaia, A.M. and Abdel-Rahman, A.A., 2008. Imidacloprid Induces Neurobehavioral Deficits and Increases Expression of Glial Fibrillary Acidic Protein in The Motor Cortex and Hippocampus in Offspring Rats Following in Utero Exposure. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 71 (2), 119-130.
- Abu-Qare, A., Abou-Donia, M., 2000. Increased 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine, A Biomarker of Oxidative DNA Damage in Rat Urine Following A Single Dermal Dose of DEET (N, N-Diethyl-M-Toluamide), and Permethrin, Alone and in Combination. *Toxicol Lett*, 117 (3), 151-160.
- Adeogun, A.O., Ogidan, M.I., Ibor, O.R., Chukwuka, A.Z., Adedara, I.A and Farombi, E.O., 2012. Long-Term Exposure to Industrial Effluent Induces Oxidative Stress and Affects Growth in *Clarias gariepinus*. *Research Journal of Environmental and Earth Sciences* 4(7): 738-746.
- Aebi H., 1984 Catalase in vitro. İçinde: Lester P (editör). *Methods in Enzymology*, 1. Baskı. Academic Press,: 121-126.
- Ahmed, R.S., Seth, V., Pasha, S.T., Banerjee, B.D., 2000. Influence of Dietary Ginger (*Zingiber Officinales*) on Oxidative Stress Induced by Malathion in Rats. *Food and Chemical Toxicology*, 38: 443-450.
- 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. *Hum Exp Toxicol*, 4:205-11.
- Akkuş, İ., 1995. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları, Kuzucular Ofset, Konya.
- Alak, G., Atamanalp, M., Uçar, A., Arslan, H., Şensurat, T., Parlak, V., Kocaman, E. M., 2013. Kahverengi Alabalıklarda (*Salmo trutta fario*) Kadmiyum Toksisitesine Karşı Humik Asit Etkisinin Hematolojik Parametrelerle Araştırılması. *Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences (EgeJFAS)*, 29(4): 181-185.
- Alak, G., Çilingir Yeltekin, A., Taş, İ.H., Uçar, A., Parlak, V., Topal, A., Kocaman, M.E., Atamanalp, M., 2017. Investigation of 8-OHdG, CYP1A, HSP70 and Transcriptional Analyses of Antioxidant Defence System in Liver Tissues of Rainbow Trout Exposed To Eprinomectin. *Fish & Shellfish Immunology (Elsevier)*, 65: 136–144.
- Alak, G., Sönmez, A.Y., Hisar O., 2011. Bazı Pestisitlerin Balıkların Antioksidan Enzim Aktiviteleri Üzerine Etkileri. *Atatürk Üniv. Ziraat Fak. Dergi.*, 42 (1): 91-93.

- Alkahem Al-Balawi HF, Ahmad Z, Al-Akel AS, Al-Misned F, Suliman EM, Al-Ghanim KA., 2011. Toxicity Bioassay of Lead Acetate and Effects of Its Sub-Lethal Exposure on Growth, Haematological Parameters and Reproduction in *Clarias Gariepinus*. Afr. J. Biotech. 10: 11039-11047.
- Alkan, A., 2005. Bazı Ağır Metal ve Selenyum Bileşiklerine Maruz Kalan Alabalıklarda Antioksidan Enzim Aktivitelerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, T.C. İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- Alkan, P., 2013. Determination and Separation of Some Pesticides Based on Molecularly Imprinted Polymers. Ph. D. Thesis, Ege University Graduate School of Natural and Applied Sciences, Bornova, İzmir.
- Altınışik, M., 2010. Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar. Adnan Menderes Üniversitesi, <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01.pdf> (15.12.2016)
- Altınok, İ. ve Çapkın, E., 2007. Histopathology of Rainbow Trout Exposed to Sublethal Concentrations of Methiocarb or Endosulfan. Toxicologic Pathology. 35,3, 405-410
- Altun Çolak, D. and Uysal, H., 2014. Protective effects of Coenzyme Q10 and Resveratrol on Pecdd Induced Oxidative Stress on Transheterozigot Larvae of *Drosophila melanogaster*. 5th International Congress on Cell Membranes and Oxidative Stress: Focus on Calcium Signaling and TRP Channels, Isparta, Turkey.
- Amınfarzaneh, H., 2010. Siyanobakterilerde Bitki Büyüme Düzenleyicilerin Biyokütle Üretimi ve Pestisit Giderimi Üzerine Etkisi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Amorim AM, Gasques MD, Andreus J, Scharf M. 2002, The Application of Catalase For The Elimination of Hydrogen Peroxide Residues After Bleaching of Cotton Fabrics. Anais da Academia Brasileira de Ciências, , 74: 433-436.
- Anjana Vaman, V.S., Tinu, S.K., Geetha, C.S., Lissy, K.K., Mohanan, P.V., 2013. Effect of Fibrin Glue on Antioxidant Defense Mechanism, Oxidative DNA Damage and Chromosomal Aberrations. Toxicol. Mech. Methods 23 (7), 500-508.
- Anonim, 2017a. <http://www.fitekran.com/antioksidanlar-hakkinda-hersey/>
- Anonim, 2017b. https://en.wikipedia.org/wiki/Lipid_peroxidation
- Anonymous, 2015. www.beyondpesticides.org
- Arslan, H., 2015. Pestisit Sinerjisinin; Gökkuşluğu Alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) Yüzme Performansı, Biyokimyasal Hematolojik, Histopatolojik ve Genotoksit Etkilerinin Araştırılması. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Su ürünleri mühendisliği Anabilim Dalı, Erzurum.
- Atabeyoğlu, K., 2011. Bazı Ağır Metallerin Subletal Dozlarının Gökkuşluğu Alabalıklarında, Katalaz, Superoksit Dismutaz, Glutatyon Peroksidaz Enzim Aktiviteleri ve Mrna Ekspresyonları Üzerine Etkileri. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Su ürünleri Mühendisliği Anabilim Dalı, Erzurum.
- Atamanalp, M., 2000. The Effects of Subletal Doses of Cypermethrin on Haematological and Biochemical Parameters of Rainbow Trout (*O. mykiss*). Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Su ürünleri Mühendisliği Anabilim Dalı, Erzurum.

- Atamanalp, M., Kocaman, E.M., Uçar, A., Alak, G., 2012. Kadmiyum Toksisitesine Karşı Humik Asitin Koruyucu Etkisinin Kahverengi Alabalıklarda (*Salmo trutta fario*) Araştırılması. Fen Edebiyat Dergisi, 14(1): 405-415.
- Atamanalp, M., Yanık, T., 2001. Pestisitlerin Cyprinidae'lere toksik etkileri. Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi, 18 (3-4), 555-563.
- Ates, I., Suzen, HS., Aydın, A., Karakaya, A., 2004. The Oxidative DNA Base Damage in Testes of Rats After Intraperitoneal Cadmium Injection. Biometals, 17 (4): 371-7.
- Atli G, Alptekin O., Tükel S., Canli M., 2006. Response of Catalase Activity To Ag^+ , Cd^{2+} , Cr^{6+} , Cu^{2+} and Zn^{2+} in Five Tissues of Freshwater Fish *Oreochromis niloticus*. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 143 (2), 218–224.
- Atmaca, E., Aksoy, A., 2009. Oksidatif DNA Hasarı ve Kromatografik Yöntemlerle Tespit Edilmesi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2009, 20 (2), 79 – 83.
- Ayas, D., Kalay, M., Sangün, MK., 2009. Mersin Körfezi'nden Örneklenen Yüzey Suyu ve *Patella* Türlerindeki (*Patella caerulea*, *Patella rustica*) Cr, Cd ve Pb Düzeylerinin Belirlenmesi. Ekoloji, 18, 70: 32-37.
- B. Arosio, N. Gagliano, L. M. P. 2000 Fusaro, Aloe-Emodin quinone pretreatment reduces acute liver injury induced by carbon tetrachloride, Pharmacol & Toxicol, 87: 229-233
- Bacey, J., 2000. Environmental Fate of Imidacloprid. Environmental Monitoring & Pest Management Branch Department of Pesticide Regulation. 830 K Street Sacramento, Ca 95814.
- Bakır, M., 2014. Akut Pankreatit Oluşturan Sıçanlarda Karvakrolün Karaciğer Üzerine Etkileri. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum.
- Banaee M., Davoodi, M.H., Zoheiri F., 2013. Histopathological Changes Induced By Paraquat on Some Tissues of Gourami Fish (*Trichogaster trichopterus*). Open Vet J. 2013; 3(1): 36–42.
- Banerjee, B.D., Seth, V., Ahmed, R.S., 2001. Pesticide-Induced Oxidative Stress: Perspectives and Trends. Rev Environ Health, 16(1): 1-40.
- Banerjee, B.D., Seth, V., Bhattacharya, A., Pahsa, S.T., Chakraborty, A.K., 1999. Biochemical Effects of Some Pesticides on Lipid Peroxidation and Free-Radical Scavengers. Toxicology Letters, 107: 33–47.
- Barrionuevo, A., 2007. Bees Vanish, and Scientists Race for Reasons. New York Times.
- Battaglin, W.A., Thurman, E.M., Kalkhoff, S.J.; Porter, S.D., 2003. Herbicides and Transformation Products in Surface Waters of The Midwestern United States. J. Am. Water Res. Assoc., 39, 743–756.
- Bayar, A.S., 2013. Tatlı Su Balığı *Oreochromis niloticus*'un Gonad Histolojisi Üzerindeki Piretroid Pestisit Deltamethrinin Etkileri ve E Vitaminin Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır.
- Bayer, P.E., and S. Yamaguchi. 1965. Adsorption and Distribution of Diuron-C14. Weeds 13:232–235.
- BAYER., 2016. Bayer Environmental Science, MAXFORCE IC. Güvenlik Bilgi Formu, 102000007347.

- Bebe, F.N., Panemangalore, M., 2005. Pesticides and Essentials Minerals Modify Endogenous Antioxidants and Cytochrome P450 in Tissues of Rats. *Journal of Environmental Science and Health B38*: 349-363.
- Benbrook, C., 2001. Do GM Crops Mean Less Pesticides Use. *Pesticide Outlook*, Ekim, Royal Society of Chemistry, 204-207.
- Benedetto, A., Brizio, P., Squadrone, S., Scanzio, T., Righetti, M., Gasco, L., Prearo, M., Abete, M.C., 2015. Oxidative Stress Related To Chlorpyrifos Exposure in Rainbow Trout: Acute and Medium Term Effects on Genetic Biomarkers. *Pestic Biochem Physiol*, 2016 May; 129:63-69
- Berk, M., Ng, F., Dean, O., Dodd, S., Brush, A. I., 2008. Glutathione: A Novel Treatment Target in Psychiatry. *Trends in Pharmacological Science*, 29(7), 346-351.
- Beutler, E., 1975. *Red Cell Metabolism*. Grune & Stratton, New York, 2nd ed., USA.
- Bilgici, B., 2005. Behçet Hastalığında Genotoksisite. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, Samsun, 2005.
- Bisson, M. and Hontela, A., 2002. Cytotoxic and Endocrine-Disrupting Potential of Atrazine, Diazinon, Endosulfan and Mancozeb in Adrenocortical Steroidogenic Cells of Rainbow Trout Exposed in Vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 180, 110-117.
- Boon, E.M., Downs, A., Marcey, D., 2007. Catalase: H₂O₂: H₂O₂ Oxidoreductase. Catalase Structural Tutorial Text.
- Boran Halis, 2009, Maneb ve Karbaril Aktif Maddelerini İçeren Pestisitlerin Gökkuşluğu Alabalıkları (*Oncorhynchus mykiss*) Üzerine Olan Histopatolojik Etkilerinin Belirlenmesi Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Trabzon.
- Bradford, Marion M., 1976. A Rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-Dye Binding. *Analytical Biochemistry* 72, 248-254.
- BRENDA., 2009. The Comprehensive Enzyme Information System. Department of Bioinformatics and Biochemistry, Technische Universität Braunschweig.
- Buckingham, S., Lapied, B., Corronc, H., Sattelle, F., 1997. Imidacloprid Actions on Insect Neuronal Acetylcholine Receptors. *The Journal of Experimental Biology*, 200: 2685-2692.
- Budak, S., Acar, T., Karakayalı, S., Pasaoğlu, H., Açıkgöz, S., Demirbas, B. ve Aydın, R., 2002. Akut Batınlarda Peritoneal Sıvıda Malondialdehit (MDA) Düzeyi Ölçümü, *Ulusal Travma Dergisi*, 8, 22-25.
- Burçak, G., Andican, G. (2004). Oksidatif DNA Hasarı ve Yaşlanma. *Cerrahpaşa Tıp Derg.* 35:4
- Cairns, R.A., Harris, IS., Mak, T.W., 2011. Regulation of Cancer Cell Metabolism. *Nature Reviews. Cancer*. 11 (2): 85–95.
- Calviello, G., Piccioni, E., Boninsegna, A., Tedesco, B., Maggiano, N., Serini, S., Wolf, F.I., Palozza, P., 2006. DNA Damage and Apoptosis Induction By The Pesticide Mancozeb in Rat Cells: Involvement of The Oxidative Mechanism. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 211, 87–96.
- Capkin, E., Birincioglu, S., Altinok, I., 2009. Histopathological Changes in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) After Exposure To Sublethal Composite Nitrogen Fertilizers. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 72 1999–2004.

- Casida, J.E. and Quistad, G.B., 2004. Why Insecticides Are More Toxic To Insect Than People: The Unique Toxicology of Insects. *Journal of Pesticide Science*, 29, 81-86.
- Castillo, C.G., Montante, M., Dufour, L., Martinez, M.L., Jimenez-Capdeville, M.E., 2002. Behavioral Effects of Exposure To Endosulfan and Methyl Parathion in Adult Rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 24: 797-804.
- Cavalli, V.L.L.O., Cattani, D., Heinz Rieg, C.E., Pierozan, P., Zanatta, L., Parissoto, E.B., Filho, D.W., Mena Barreto Silva, F.R., Pessoa-Pureur, R. and Zamoner, A., 2013. Roundup Disrupts Male Reproductive Functions By Triggering Calcium-Mediated cell Death in Rats Testis and Sertoli cells. *Free Radic. Biol. Med.* 65, 335–346.
- Chelikani, P., Fita, I., Loewen, P.C., 2004. Diversity of Structures and Properties Among Catalases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 61 (2): 192–208.
- Christopher, Ddidigwu Nwani, Wazir Singh Lakra, Naresh Sahebrao Nagpure, Ravindra Kumar, Basdeo Kushwaha and Satish Kumar Srivastava. 2010. Toxicity of the Herbicide Atrazine: Effects on Lipid Peroxidation and Activities of Antioxidant Enzymes in the Freshwater Fish *Channa punctatus* (Bloch) *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 7, 3298-3312; doi:10.3390/ijerph7083298.
- Cooke, M.S., Evans, M.D., Dizdaroğlu, M., Lunec, J., 2003. Oxidative DNA Damage: Mechanisms, Mutation and Disease. *FASEB J.*, 17 (110): 1195-1214
- Costa, P.M., Caeiro, S., Diniz, M.S., Lobo, J., Martins, M., Ferreira, A.M., Caetano, M., Vale, C., DelValls, T.A., Costa, M.H., 2009. Biochemical Endpoints on Juvenile Soleasene Galensis Exposed To Estuarine Sediments: The Effect of Contaminant Mixtures on Metallothionein and CYP1A Induction. *Ecotoxicology*, 18(8) 988-1000.
- Cressey, D., 2013. Europe debates risk to bees. *Nature*. 496 (7446): 408.
- Çaklı, Ş., 2008, Su Ürünleri İşleme Teknolojisi 2. Alternatif Su Ürünleri İşlem Teknolojisi E.Ü. Su Ürünleri Fakültesi Yayınları No:77, İzmir, 318 s. – 323 s.
- Çavaş, T. and Könen, S., 2007. Detection of Cytogenetic and DNA Damage in Peripheral Erythrocytes of Goldfish (*Carassius auratus*) Exposed To A Glyphosate Formulation Using The Micronucleus Test and The Comet Assay. *Mutagenesis*, 2007 Jul;22(4):263-8.
- Çelikel, Y., 2011. Alpha-Cypermethrin'in *Daphnia manga* (Straus 1820) (*Cladocera*, *Crustacea*) Üzerine Akut Toksik Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Biyoloji anabilim dalı, Ankara.
- Çinkiloğlu, E., 2007. *Cyprinus Carpio* 'da Beyin Dokusunda Fenthionun Antioksidant Savunma Sistemi, Lipid Peroksidasyonu ve Asetilkolinesteraz Enzim Aktivitesine N-Asetilsistein Modülatörlüğünde Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Dal, F., 2011. Oksidatif Stresin Hücre Döngüsü Fazları Üzerindeki Etkileri. İstanbul Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- De Martinis BS., De Lourdes Pires Bianchi, M., 2001. Effect of Vitamin C Supplementation Against Cisplatin-Induced Toxicity and Oxidative DNA Damage in Rats. *Pharmacol Res*, 44 (4): 317-20.
- De Roos, A.J., Blair, A., Rusiecki, J.A., Hoppin, J.A., Svec, M., D'os,emeci, M., Sandler, D.P. and Alavanja, M.C., 2005, Cancer Incidence Among

- Glyphosateexposed Pesticide Applicators in The Agricultural Health Study. Environ. Health Perspect. 113, 49-54.
- De Zwart, L., Meerman, J., Commandeur, J., Vermeulen, N., 1999. Biomarkers of Free Radical Damage Applications in Experimental Animals and in Humans. Free Radical Biology and Medicine, 26: 202-226. doi: 10.1016/s0891-5849 (98) 00196-8.
- Deaton C.M. and Marlin D.J., 2003. Exercise-Associated Oxidative Stress, Clinical Techniques in Equine Practice, Vol 2, No 3, 278-291.
- Delen, N., Durmuşoğlu, E., Güncan, A., Güngör, N., Turgut, C., Burçak, A., 2005. Türkiye’de Pestisit Kullanımı, Kalıntı ve Organizmalarda Duyarlılık Azalışı Sorunları. Türkiye Ziraat Mühendisliği 6. Teknik Kongre.
- Devasagayam, T., Tilak, J.C., Bloor, K.K., Sane Ketaki, S., Ghaskadbi Saroj, S., Lele, R.D., 2004. Free Radicals and Antioxidants in Human Health: Current Status and Future Prospects. Journal of Association of Physicians of India (JAPI). 52: 796.
- Dizdaroglu, M., 1998. Facts About The Artifacts in The Measurement of Oxidative DNA Base Damage By Gas Chromatography-Mass Spectrometry. Free Radic Res, 29 (6): 551-63.
- Dizdaroglu, M., Jaruga, P., Birincioglu, M., Rodriguez, H., 2002. Free Radical-Induced Damage To DNA: Mechanism and Measurement. Free Radic Biol Med, 32 (11): 1102-15.
- Doosti, S., 2015 İmidaklopridin Gideriminde Rhodotorula Mucilaginosa Kullanımı. Y. Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Dorval, J., Hontela, A., 2003. Role of Glutathione Redox Cycle and Catalase in Defense Against Oxidative Stress Induced by Endosulfan in Adrenocortical Cells of Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). Toxicology and Applied Pharmacology, 192 : 191–200.
- DPT, 2001. Devlet Planlama Teşkilatı, Sekizinci Beş Yıllık Kalkınma Planı, Kimya Sanayi Özel İhtisas Komisyonu Raporu, Tarım İlaçları Alt Komisyonu Raporu, ISBN 975.19.2737-4, Ankara
- Durmuşoğlu, E., Tiryaki O., Canhilal, R., 2010. Türkiye’de Pestisit Kullanımı, Kalıntı ve Dayanıklılık Sorunları. Türkiye Ziraat Mühendisliği 7. Teknik Kongresi Bildirileri, Ankara. 2, 589-607.
- Dündar, S., 2010. Sazan Balıklarına Arsenik Uygulaması Sonucu Biyokimyasal, Histopatolojik, Mikrobiyolojik ve Hematolojik Parametrelerde Meydana Gelen Değişimler Üzerine Propolisin Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Niğde Üniversitesi, Fen bilimleri enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Niğde.
- Düzgüner, V., Erdoğan, S., 2010. Acute Oxidant and Inflammatory of Imidacloprid on the Mammalian Central Nervous System and Liver in Rats. Pesticide Biochemistry and Physiology, 97: 13-18.
- Eken, A., 2016. Rat Kan ve Doku Örneklerinde Oksidatif Stres Parametreleri. Deney Hayvanı Rat, Yücel O. Başal Ö., Ed., Derman Tıbbi Yayıncılık, Ankara, ss.160-169, 201
- El-Gendy, K.S., Aly, N.M., Mahmoud, F.H., Kenawy, A., El-Sebae, A.H., 2010. The Role of Vitamin C As Antioxidant in Protection of Oxidative Stress İnduced By İmidacloprid. Food and Chemical Toxicology, 48:215-221. doi: 1016/j.fct.2009.10.003.

- El-Shahawi M.S., Al-Yousuf M.H., 1998. Heavy Metal Contamination in Liver and Skin Tissues of Lethrinus Lentijan Fish Family: *Lethrinidae* (teleost) From The Arabian Gulf, Int. J. Food Sci. and Nutr., 49: 447-451.
- Embryos of The Common Carp (*Cyprinus carpio* L.). International Journal of Fisheries and Aquatic Studies 2016; 4(4): 385-389
- EPA, 2003. Pesticide Product Information System, Environmental Protection Agency, Viwed on December 11.
- Ercan, N., 2010. Piyodermalı Köpeklerde İdrarda 8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin Düzeyleri. Doktora Tezi, Türkiye Cumhuriyeti Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı.
- Ercan, N., Fidancı, U.R., 2012. Piyodermalı Köpeklerde İdrarda 8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin (8-OHdG) Düzeyleri. Ankara Üniv Vet Fak Derg, 59, 163-168, 2012.
- Erol, HS., 2015. Maclura Pomifera Bitkisinden İzole Edilen Osajin Maddesinin Ratlarda İndometazin İle Oluşturulan Gastrik Hasar Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum.
- Esenbuğa, H., 2013. SDS (Sodium Dodecyl Sulphate)'nin Farklı Dozlarının Gökkuşığı Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*)'nin Yüzme Performansı, Hematoloji Parametreleri ve Bazı Antioksidan Enzim Aktiviteleri Üzerine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Su Ürünleri Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Erzurum.
- Evans, M.D., Cooke, M.S., 2004. Factors Contributing To The Outcome of Oxidative Damage To Nucleic Acids. Bioassays., 26 (5), 533-42.
- Feng, S., Kong, Z., Wang, X., Peng, P. and Zeng, E.Y. 2005. Assessing The Genotoxicity of Imidacloprid and RH-5849 in Human Peripheral Blood Lymphocytes in Vitro With Comet Assay and Cytogenetic Tests. Ecotoxicology and Environmental Safety, 61, 239-246.
- Ferrari, Ana, Venturino, A., Ana, M., D'Angelo P., 2006. Effects of Carbaryl and Azinphos Methyl on Juvenile Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Detoxifying Enzymes, Pesticide Biochemistry and Physiology 88: 134-142.
- Fetoui, H., Makni, M., Garoui, E.M., Zeghal, N., 2009. 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, in Press.
- Finkel, T., Holbrook, N.J., 2000. Oxidants, Oxidative Stress and The Biology of Ageing. Nature, 408(6809): 239-247.
- Ge, W., Yan, S., Wang, J., Zhu, L., Chen, A., Wang, J., 2015. Oxidative Stress and DNA Damage Induced By Imidacloprid in Zebrafish (*Danio rerio*). J. Agric. Food Chem. 63 (6), 1856-1862, 18.
- Gergit, A., 2016. Linuron'un Gökkuşığı Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*) Solungaç ve Karaciğer Dokuları Üzerinde Histopatolojik ve Biyokimyasal Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Su Ürünleri Mühendisliği Anabilim Dalı Erzurum.
- Gholami Seyedkolaei, S. J., Mirvaghefi, A., Farahmand, H. and Kosari, A. A., 2013. Effect of A Glifosat Based Herbicide in *Cyprinus carpio*: Assessment of Acetylcholinesterase Activity, Hematological Responses and Serum

- Biochemical Parameters. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 98 (1), 135-141.
- Gilreath, J.P., Chase, C.A. and Locascio, S.J., 2000. Influence of Sub-Lethal Glyphosate Rates on Leaf Mineral Concentration of Tomato. *HortScience* 35, 1078-1082.
- Gluszczak, L., dos Santos Miron, D., Crestani, M., Braga da Fonseca, M., de Araújo Pedron, F., Duarte, M.F., Vieira, V.L., 2006. Effect of Glyphosate Herbicide on Acetylcholinesterase Activity and Metabolic and Hematological Parameters in Piava (*Leporinus obtusidens*). *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 65 (2), 237e241.
- Gluszczak, L., Miron, D.D.S., Moraes, B.S., Simões, R.R., Schetinger, M.R.C., Vania, V.M., Loro, L., 2007. Acute Effects of Glyphosate Herbicide on Metabolic and Enzymatic Parameters of Silver Catfish (*Rhamdia quelen*). *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C* 146: 519–524.
- Goodsell, D.S., 2004. Catalase. Molecule of the Month, RCSB Protein Data Bank. Retrieved 2016-08-23.
- Gubler, D.J., 1998. Resurgent Vector-Borne Diseases As A Global Health Problem. *Emerg Infect Dis*, s. 4:442–450.
- Gupta, R.K., Patel, A.K., Shah, N., 2014. Oxidative Stress and Antioxidants in Disease and Cancer: A Review. *Asian Pac J Cancer Prev*;15: 4405-4409.
- Gutteridge, J.M., 1995. Lipid Peroxidation and Antioxidants As Biomarkers of Tissue Damage. *Clin Chem. Dec*; 41(12 Pt 2):1819-28.
- Gutteridge, J.M.C., 1994. Biological Origin of Free Radicals, and Mechanisms of Antioxidant Protection. *Chemico-Biological Interactions*, 91, 133-140.
- Gülbahar, Ö., 2007. Protein Oksidasyonunun Mekanizması, Önemi ve Yaşlılıkla İlişkisi. *Turkish Journal of Geriatrics*, 10 (1): 43-48.
- Gümüştas, K., Atukeren, P., 2008. Oksidatif ve Nitrozatif Stresin Psikiyatrik Bozukluklar İle İlişkisi. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar. Sempozyum Dizisi* 2008;62;329-340.
- Güner, Y., ve Tekinay, A.A., 2002. Ege Bölgesi’nde Ticari Bir İşletmedeki Gökkuşluğu Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum, 1792) Anaçlarının Yumurta Verimi ve Yavrularının Büyüme Özelliklerinin Araştırılması. *E.U. Journal of Fisheries & Aquatic Sciences*, 19 (3-4), 359-369.
- Halici, M., Imik, H., Koc, M., Gumus, R., 2012. Effects of Alphalipoic Acid, Vitamins E and C Upon The Heat Stress in Japanese Quails. *J Anim Physiol Anim Nutr* 96(3): 408–415
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., 2001. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Third Edition, Oxford Science Publications.
- Han, D., Williams, E., Cadenas, E., 2001. Mitochondrial Respiratory Chain-Dependent Generation of Superoxide Anion and Its Release Into The Intermembrane Space. *The Biochemical Journal*, 353 (Pt 2): 411–6.
- Harayashiki, C.A.Y., Varela Junior, A.S., Machado, A.A.S., Cabrera, L.C., Primel, E.G., Bianchini, A. and Corcini, C.D., 2013. Toxic Effects of The Herbicide Roundup In the Guppy *Poecilia vivipara* Acclimated To Fresh Water. *Aquat. Toxicol.* 142–143,176–184.
- Harman, D., 1956. Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry. *Journal of Gerontology*, Volume 11, Issue 3, 1 July 1956, Pages 298–300.

- Helbock, HJ., Beckman, KB., Ames, BN., 1999. 8-Hydroxydeoxyguanosine and 8-Hydroxyguanine As Biomarkers of Oxidative DNA Damage. *Methods Enzymol*, 300, 156-66.
- Hopa, E., 2010. İnsan Eritrositlerinden Glukoz 6-Fosfat Dehidrogenaz Enziminin Saflaştırılması, Bazı Kumarin ve Pestisitlerin Etkilerinin Araştırılması. Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- Hu, H., 2000. Exposure to metals. *Occupational and Environmental Medicine*, 27, 983-996.
- Husak, V.V., Mosiichuk, N.M., Maksymiv, I.V., Sluchy, I.Y., Storey, J.M., Storey, K.B., Lushchak, V.I., 2014. Histopathological and Biochemical Changes in Goldfish Kidney Due To Exposure To The Herbicide Sencor May Be Related To Induction of Oxidative Stress. *Aquat. Toxicol.* 155, 181-189.
- Ihara, M., Brown, L.A., Ishida, C., Okuda, H., Sattelle, D.B., Matsuda, K., 2006. Actions of Imidacloprid, Clothianidin and Related Neonicotinoids on Nicotinic Acetylcholine Receptors of American Cockroach Neurons and Their Relationships With Insecticidal Potency. *J. Pestic. Sci.*, 2006, 31(1), 35-40.
- Inoue, M.H., Oliveira Jr. R.S., Regitano, J.B., Tormena, C.A., Tornisiello, V.L., Constantin, J., 2003. Critérios Para Avaliac, Ao Do Potencial De Lixiviac, Ao Dos Herbicidas Comercializados No Estado Do Paraná, Planta Daninha, 21, 313-323.
- Işık, İ., 2007. Bazı Zirai Mücadele İlaçlarının Balıkların Solungaç Karaciğer ve Kas Dokularındaki Antioksidan Enzim Aktiviteleri Glutasyon ve Lipit Peroksidasyon Seviyeleri Üzerine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Van.
- Işık, İ., Çelik, İ., 2008. Acute Effects of Methyl Parathion and Diazinon as Inducers for Oxidative Stress on Certain Biomarkers in Various Tissues of Rainbrowtrout (*Oncorhynchus mykiss*). *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 92: 38-42.
- Jeschke, P., and Nauen, R., 2008. Neonicotinoids From Zero To Hero in Insecticide Chemistry. *Pest Manag Sci*, 64:1084-1098.
- John, S., Kale, M., Rathore, N., Bhatnaga, D., 2001. Protective Effect of Vitamin E in Dimethoate and Malathion Induced Oxidative Stress in Rat Erythrocytes. *J. Nutr. Biochem.* 12, 500-504.
- Jurma, OP., Hom, DG., Andersen, JK., 1997. Decreased Glutathione Results in Calcium-Mediated Cell Death in PC12. *Free Radic Biol Med.* 23(7): 1055-1066.
- Kahraman, T., 1998. Elektrik Alanın Rat Eritrosit ve Dokularındaki Antioksidan Enzim (Süperoksid Dismutaz, Glutasyon Peroksidaz) Aktiviteleri, Lipid Peroksidasyon ve Glutasyon Seviyelerine Etkisi. Doktora Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Kanbur, M., Liman, B.C., Eraslan, G. and Altinordulu, Ş., 2008. Effects of Cypermethrin, Propetamphos, and Combination Involving Cypermethrin and Propetamphos on Lipid Peroxidation in Mice. *Environmental Toxicology*, 23 (4), 473-479.
- Kaplan, K.A., Odabasoglu, F., Halici, Z., Halici, M., Cadirci, E., Atalay, F., Aydin, O., Cakir, A., 2012. Alpha-Lipoic Acid Protects Against Indomethacin-Induced Gastric Oxidative Toxicity By Modulating Antioxidant Aystem. *J Food Sci* 77(11): H224- H230

- Karakoç, A., 2015. Hipertiroidili Sıçanların Kalp Dokusundaki Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Egzersizin Etkisinin Araştırılması. Doktora Tezi, T.C. Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum.
- Karaman, S. ve Gökalp, Z., 2010. Küresel Isınma ve İklim Değişikliğinin Su Kaynakları Üzerine Etkileri. Tarım Bilimleri Araştırma Dergisi, 3 (1): 59-66.
- Kasai, H., Crain, P.F., Kuchino, Y., Nishimura, S., Ootsuyama, A., Tanooka, H., 1986. Formation of 8-Hydroxyguanine Moiety in Cellular DNA By Agents Producing Oxygen Radicals and Evidence For Its Repair. Carcinogenesis 7, 1849-1851.
- Kaur, C. and Kapoor, H.C. 2001. Antioxidants in Fruits and Vegetables-The Millennium's Health. Int. J. Food Sci. Tech. 36; 703-725.
- Kavitha, P., Venkateswara Rao, J., 2007. Oxidative Stress and Locomotor Behaviour Response As Biomarkers For Assessing Recovery Status of Mosquitofish, Gambusia affinis After Lethal Effect of An Organophosphate Pesticide, Monocrotophos. Pestic. Biochem, Physiol, 87: 182-188.
- Kayış, T., 2010. Diazinonun Subletal Konsantrasyonlarının Pimpla Turionella'nın Eşey Oranı ve Bazı Biyokimyasal Parametreleri Üzerinde Etkileri. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana.
- Kaymak, S., Serim, A.S., 2015. Pestisit Sektöründe Araştırma ve Geliştirme. Meyve Bilimi. Cilt: 2 (1). S;27-34. ISN:2148-0036.
- Kehrer, J.P., 1993. Free Radicals as Mediators of Tissue Injury and Disease. Critical Reviews in Toxicology, 23(1):21-28
- Kennish, M.J., 1998. Pollution Impacts on Marine Biotic Communities. CRC Press, London.
- Keramatı, V., Jamılı, S., Ramın, M., 2010. Effect of Diazinon on Catalase Antioxidant Enzyme Activity in Liver Tissue of Rutilus rutilus. Journal of Fisheries and Aquatic Science.
- Kılçıksız, S., Demirel, C., 2008. Oksidatif Stres, Radyasyona Bağlı Hasar ve Radyokoruyucu Olarak N-Asetil-Sistein'in Potansiyel Rolü. Türk Onkoloji Dergisi 2008; 23(4): 200-207.
- Kırıcı, M., Kırıcı, M., Işık, M., Atamanalp, M., 2015. İmidacloprid ve Lambda-Cyhalothrin'in *Capoeta capoeta umbla* Böbrek Dokusunda Glikoz 6-Fosfat Dehidrogenaz Enzimi Üzerine in Vitro Etkileri. Turk J Agric Res (2015) 2: 8-14.
- Kiparissis, Y., Metcalfe, T.L., Balch, G.C., Metcalfe, C.D., 2003. Effects of The Antiandrogens, Vinclozolin and Cyproterone Acetate on Gonadal Development in The Japanese Medaka (*Oryzias latipes*). Aquat Toxicol 63(4):391-403.
- Klaassen, C.D. and Watkins, J.B., 2003. Caserett & Doull's Essentials of Toxicology, 3rd (Eds). New York, Mcgraw-Hill, USA.
- Kocaman, E.M., Bayır, A., Sirkecioğlu, A.N., Bayır, M., Yanık, T., ve Atmaca, H., 2009. Comparison of Hatchery Performances of Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*), Brown Trout (*Salmo trutta fario*) and Brook Trout (*Salvelinus fontinalis*) under the Same Environmental Conditions. Journal of Animal and Veterinary Advances, 8:7, 1429-1431
- Kojima, H., Katsura, E., Takeuchi, S., Niiyama, K., Kobayashi, K., 2004. Screening For Estrogen and Androgen Receptor Activities in 200 Pesticides By in Vitro Reporter Gene Assays Using Chinese Hamster Ovary Cells. Environ. Health Perspect, 112, 524-528

- Kolpin, D.W., Thurman, E.M., Lee, E.A., Meyer, M.T., Furlong, E.T., Glassmeyer, S.T., 2006. Urban Contributions of Glyphosate and Its Degradate AMPA To Streams in The United States. *Science of The Total Environment*, 354, 191-197.
- Krohn, J. and Hellpointner, E., 2002. Environmental Fate of İmidacloprid. *Pflanzenschutz Nachrichten Bayer*. Volume 55, Special Edition.
- Kulaksız, G., Sancar, A., 2007. Nükleotid Eksizyon Onarımı ve Kanser. *Türk Biyokimya Dergisi*. 32: 104-11.
- Kurt, N., 2008. Yaşa Bağlı Olarak Antioksidan Enzimlerinin Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) Aktivitelerinin ve Malondialdehit (MDA) Seviyesinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Adana.
- Lee, CH., Kamijima, M., Kim, H., Shibata, E., Ueyama, J., Suzuki, T., Takagi, K., Saito, I., Gotoh, M., Hibi, H., Naito, H., Nakajima, T., 2007. 8-Hydroxydeoxyguanosine Levels in Human Leukocyte and Urine According To Exposure To Organophosphorus Pesticides and Paraoxonase 1 Genotype. *Int Arch of Occup Environ Health*, 80 (3): 217-27.
- Li, Z., Zlabeka, V., Grabic, R., Li, P., Machovaa, J., Veliseka, J., Randaka, T., 2010. Effects of Exposure To Sublethal Propiconazole on İntestine-Related Biochemical Responses in Rainbow Trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Chemico-Biological Interactions* 185 (2010) 241–246.
- Liu, G.D., Sheng, Z., Wang, Y.F., Han, Y.L., Zhou, Y., Zhu, J.Q., 2016. Glutathione Peroxidase 1 Expression, Malondialdehyde Levels and Histological Alterations in The Liver of *Acrossocheilus fasciatus* Exposed To Cadmium Chloride. *Gene* 578 (2), 210-218, 10.
- Liu, G.Y., Ju, X.L., Cheng, J., 2010. Selectivity of Imidacloprid For Fruit Fly Versus Rat Nicotinic Acetylcholine Receptors By Molecular Modelling. *Journal of Molecular Modelling*, 16, 993-1002.
- Lodovici, M., Casalini, C., Briani, C., Dolara, P., 1997. Oxidative Liver DNA Damage in Rats Treated With Pesticide Mixtures. *Toxicology*, 117 (1): 55-60.
- Lucero, L., Pastor, S., Suárez, S., Durbán, R., Gómez, C., Parrón, T., Creus, A., Marcos, R., 2000. Cytogenetic Biomonitoring of Spanish Greenhouse Workers Exposed To Pesticides: Micronuclei Analysis in Peripheral Blood Lymphocytes and Buccal Epithelial Cells. *Mutation Research*, 464, 255-262.
- Luo, Y., Su, Y., Lin, R.Z., Shi, H.H., Wang, X.R., 2006. 2-Chlorophenol Induced ROS Generation in Fish *Carassius auratus* Based on The EPR Method. *Chemosphere*, 2006 Nov; 65(6):1064-73.
- Lushchak, V.L., Bagnyukova, T.V., Lushchak, O.V., Storey, J.M., Storey, K.B., 2005. Hypoxia and Recovery Perturb Free Radical Process and Antioxidant Potential in Common Carp (*Cyprinus carpio*) Tissues. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biolog*, 37: 1319-1330.
- Machida, H., Kondo, T., Kanehira, K., Hagimori, I., Kamio, T., 2008. The Inhibitory Effect of A Combination of Imidacloprid and Permethrin on Blood Feeding By Mosquitoes in Dogs Raised Under Outdoor Conditions. *Veterinary Parasitology*, 154 (3-4), 318-324.
- Mammadov, J., 2016. Kırmızı Benekli Alabalık (*Salmo Trutta Fario*)’larda Yeme Alıştırma Dönemi ve Devamında Artemia Kullanımının Bazı Büyüme Parametrelerine Olan Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk

- Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Su Ürünleri Mühendisliği Anabilim Dalı Erzurum.
- Marnett, L.J., 2000. Oxyradicals and DNA Damage. *Carcinogenesis* 21, 361-370.
- Mates, J.M., 2000. Effects of Antioxidant Enzymes in the Molecular Control of Reactive Oxygen Species Toxicology. *Toxicology*, 153, 83-104.
- Matos, P., Fernandes, A.F., Peixoto, F., Carrola, J. and Rocha, E. 2007. Biochemical and Histological Hepatic Changes of Nile Tilapia *Oreochromis niloticus* Exposed to Carbaryl. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 89, 1, 73-80.
- Matsuda, K., Buckingham, S.D., Kleier, D., Rauh, J.J., Grauso, M., Sattelle, D.B., 2001. Neonicotinoids: Insecticides Acting on Insect Nikotinik Asetilkoline Receptors. *TRENDS in Pharmacological Sciences*, 22(11):573-580.
- Matsuda, K., Kanaoka, S., Akamatsu, M., Sattelle, D.B., 2009. Diverse Actions and Targetsite Selectivity of Neonicotinoids; Structural Insights. *Pharmacology*; 176, 1-10.
- Matsuda, K., Shimomura, M., Ihara, M., Akamatsu, M., Sattelle, D.B., 2005. Neonicotinoids Show Selective and Diverse Actions on Their Nicotinic Receptor Targets: Electrophysiology, Molecular Biology, and Receptor Modeling Studies. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2005, 69: 1442-1452.
- McDorman, K.S., Pachkowski, B.F., Nakamura, J., Wolf, D.C., Swenberg, J.A., 2005. Oxidative DNA Damage From Potassium Bromate Exposure in Long-Evans Rats is Not Enhanced By A Mixture of Drinking Water Disinfection By-Products. *Chem Biol Interact*, 152 (2-3): 107-17.
- Meotti, F.C., Stangherlin, E.C., Zeni, G., Nogueria, C.W. and Rocha, J.B.T., 2004. Protective Role of Arkyl Diselenides on Lipid Peroxidation. *Enciron. Res.*, 94, 276-282.
- Mercan, U., 2004. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Vet.Fak. Derg.*, 15 (1-2), 91-96.
- Merker, K. and Grune, T., 2000. Proteolysis of Oxidised Proteins and Cellular Senescence. *Exp. Gerontol*, 35, 779-786.
- Messina, C., Faggio, C., Laudicella, V., Sanfilippo, m., Trischitta, F., Santulli, A., 2014. Effect of Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) on Stress Response in The Mediterranean Mussel (*Mytilus galloprovincialis*): Regulatory Volume Decrease (Rvd) and Modulation of Biochemical Markers Related To Oxidative Stress. *Aquatic Toxicology*. 157 (2014) 94-100.
- Millar, N.S., and Denholm, I., 2007. Nikotinik Asetilkoline Receptors: Targets For Commercially Important Insecticides. *Invertebrate Neuroscience*, 7: 53-66.
- Modesto, K. A., Martinez, C. B. R., 2010. Effect of Roundup Transorb on Fish: Hematology, Antioksidant Defenses and Acetylcholinesterase Activity. *Chemosphere*, 81 (6), 781-787.
- Mohammad, A., Akram, R., Shahin, S., Sherkoupeh, N., Ali, R., 2004. Pesticides and Oxidative Stress: A Review. *Medical Science Monitor*, 10: 141-147.
- Molenaar, R.J., Van Noorden, C.J., 2014. Type 2 Diabetes and Cancer As Redox Diseases?. *Lancet*, 384 (9946): 853.
- Monteiro DA, de Almeida JA, Rantin FT, Kalinin AL., 2006. Oxidative Stress Biomarkers in The Freshwater Characid Fish, Brycon Cephalus, Exposed To Organophosphorus Insecticide Folisuper 600 (Methyl Parathion). *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 143(2):141-149.

- Moslen, MT., 1994. Reactive Oxygen Species in Normal Physiology, Cell Injury and Phagocytosis: in Free Radicals in Diagnostic Medicine. A systems Approach to Laboratory Technology, Clinical Correlations, and Antioxidant Therapy, Amstrong, D. (ed.), pp. 17-27. Plenum Pres, New York.
- Mruk, D.D., Sivestrini, B., Meng-Yun, MO., Cheng, CY., 2002. Antioxidant Superoxide Dismutase –a Review: Its Function, Regulation in the Testis and Role in Male Fertility. *Contraception*, 65, 305-311s.
- Muller, F., 2000. The Nature and Mechanism of Superoxide Production By The Electron Transport Chain: Its Relevance To Aging. *Journal of the American Aging Association*, 23 (4): 227–53.
- Mullins, J.W., 1993. Imidacloprid: A New Nitroguanidine Insecticides. American Chemical Society Symposium Series 5240097-6156.
- Murphy, R.C., 2001. Free-Radical-Induced Oxidation of Arachidonoly Plasmalogen Phospholipits: Antioxidant Mechanism and Precursor Pathway For Bioactive Eicosanides. *Chem. Res. Toxicol.*, 14, 463.
- Nageshwar Wast, M.M. Prakash, A.K. Gupta and S. Gaherwal, 2016. Acute Toxicity Assessment of Imidacloprid 70 % WG to a Guppy, *Poecilia reticulata* (Peters). *Global Veterinaria* 17 (3): 245-249.
- Negre-Salvayre, A., Coatrieux, C., Ingueneau, C., Salvayre, R., 2008. Advanced Lipid Peroxidation End Products in Oxidative Damage To Proteins. Potential Role in Diseases and Therapeutic Prospects For The Inhibitors. *British Journal of Pharmacology*, 2008, 153: 6-20.
- Netto, LESS., Kowaltowski, AJ., Castilho, RF., Vercesi, AE., 2002. Thiol Enzymes Protecting Mitochondria against Oxidative Damage. *Methods Enzymol.*, 348, 260-270.
- Nordberg, J., Arner, ESJ., 2001. Reactive Oxygen Species, Antioxidants, and the Mammalian Thioredoxin System. *Free Radical Biol. Med.*, 31, 1287-1312.s.
- Nwani, C. D., Ugwu, D. O., Okeke, O. C., Onyishi, G. C., Ekeh, F. N., Atama, C. and Eneje, L. O., 2013. Toxicity of The Chlorpyrifos Based Pesticide Termifos: Effects on Behaviour and Biochemical and Haematological Parameters of African Catfish *Clarias gariepinus*. *African Journal of Aquatic Science*, 38 (3), 255-262.
- Ohkawa, H., Ohishi, N., Tagi, K., 1979. Assay For Lipid Peroxides in Animal Tissues By Thiobarbituric Acid Reaction. *Analytical Chemistry*. 95, 351-358.
- Olsvik, P.A., Kristensen, T., Waagbq, R., Rosseland, B.O., Tollefsen, K.E., Baeverfjord, G., Berntssen, M.H.G., 2005. mRNA Expression of Antioxidant Enzymes (SOD:CAT and GSH-Px) and Lipid Peroxidative Stres in Liver of Atlantic Salmon (*Salmo Salar*) Expopsed To Hyperoxic Water During Smoltification. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, 143: 263-274.
- Oruç, E.Ö., 2010. Oxidative Stress, Steroid Hormone Concentrations and Acetylcholinesterase Activity in *Oreochromis niloticus* Exposed to Chlorpyrifos. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 96: 160-166.
- Oruç, E.Ö., Sevgiler, Y., Üner, N., 2004. Tissue-Specific Oxidative Stress Responses in Fish Exposed To 2,4-D and Azinphosmethyl. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, 137: 43–51.

- Oruç, EÖ, Uner N (2000) Combined effects of 2,4-D and Azinphosmethyl on Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxidation in Liver of *Oreochromis niloticus*. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol 127(3):291–296.
- Öncüler, C., 2004. Pestisitler. Tarımsal Zararlılarla Savaş Yöntemleri ve İlaçları V. Baskı. Adnan Menderes Üniversitesi Yayınları No:19, Aydın, 420-425.
- Özkan A., Fışkın K., 2004. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidan Enzimler. Turkish J. Hematol. Oncol., No 1, Vol. 14.
- Palaniappan, P.R., and Vijayasundaram, V., 2008. FTIR Study of Arsenic Induced Biochemical Changes on The Liver Tissues of Fresh Water Fingerlings Labeo Rohita, Romanian J. Biophys., 18, 135–144.
- Pandey, S., Parvez, S., Sayeed, I., Haque, R., Bın-hafeez, B., Raisuddin, S., 2003. Biomarkers of Oxidative Stress: A Comparative Study of River Yamuna Fish Wallago Atto. The Science of the Total Environment, 309: 105-115.
- Papadimitriou, E., Loumbourdis, N. S., 2002. Exposure of The Frog Rana Ridibunda to Copper: Impact on Two Biomarkers, Lipid Peroxidation, and Glutathione. Bull. Environ. Contam. Toxicol, 69:885–891.
- Parlak, V., 2016. Gökkuşluğu Alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) Akut ve Kronik Alfa Sipermetrin Uygulamalarının Hematotoksit, Hepatotoksit ve Nefrotoksit Etkilerinin Araştırılması. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Su Ürünleri Mühendisliği Anabilim Dalı, Erzurum.
- Patel, B., Parth, P., Parikh, P., 2016. Effects of Agro-Chemicals on Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxidation in *Oreochromis mossambicus* and *Labeo rohita*. International Journal of Zoology and Applied Biosciences. Volume 1, Issue 3, pp: 163-172, 2016.
- Patterson, M., 2004. Linuron: Analysis of risks to endangered and threatened salmon and steelhead. Technical report prepared for Environmental Field Branch, Office of Pesticide Programs, United States Environmental Protection Agency: Washington, DC.
- Peebua, P., Kruatrachue, M., Pokethitiyook, P., Singhakaew, S., 2008. Histopathological Alterations of Nile Tilapia, *Oreochromis Niloticus* in Acute and Subchronic Alachlor Exposure. Journal of Environmental Biology, 29(3) 325-331.
- Peixoto, F., Alves-Fernandes, D., Santos, D., Fontáinhasfernandes, A. 2006. Toxicological Effects of Oxyfluorfen on Oxidative Stress Enzymes in Tilapia *Oreochromis Niloticus*. Pesticide Biochemistry and Physiology, 85: 91-96.
- Petri, D., Glover, C. N., Ylving, S., Kolas, K., Fremmersvik, G., Waagbø, R. and Berntssen, M. H. G., 2006. Sensitivity of Atlantic Salmon (*Salmo Salar*) To Dietary Endosulfan As Assessed By Haematology, Blood Biochemistry, and Growth Parameters. Aquatic Toxicology, 80, 207–216.
- Pilger, A., Ivancsits, S., Germadnik, D., Rudiger, H.W., 2002. Urinary Excretion of 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine Measured By High-Performance Liquid Chromatography With Electrochemical Detection. Journal of Chromatography B. 778: 393-401.
- Pilger, A., Rudiger, HW., 2006. 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine As A Marker of Oxidative DNA Damage Related To Occupational and Environmental Exposures. Int. Arch Occup Environ Health, 80, 1-15.

- Prabhaker, N., Castle, S., Henneberry, T.J. and Toscano, N.C., 2005. Assessment of Cross-Resistance Potential to Neonicotinoid Insecticides in *Bemisia Tabaci* (Hemiptera: *Aleyrodidae*). *Bulletin of Entomological Research*, 95:535–543.
- Prasanthi, K., Muralidhara, Rajini, P.S., 2005. Fenvalerate-Induced Oxidative Damage in Rat Tissues and Its Attenuation by Dietary Sesame Oil. *Food Chemical Toxicology*, 43: 299-306.
- Ramos, A.S., Correia, A.T., Antunes, S.C., Gonc, F., Nunes, B., 2014. Effect of Acetaminophen Exposure in *Oncorhynchus mykiss* Gills and Liver: Detoxification Mechanisms, Oxidative Defence System and Peroxidative Damage. *Environmental toxicology and pharmacology* 37 (2014) 1221–1228.
- Ray, D.E. and Fry, J.R., 2006. A Reassessment of The Neurotoxicity of Pyrethroid Insecticides. *Pharmacology and Therapeutics*, 111 (1), 174-193.
- Rehman, H., Ali, M., Atif, F., Kaur, M., Bhatia, K., Raisuddin, S., 2006. The Modulatory Effect of Deltamethrin on Antioxidants in Mice . *Clinica Chimica Acta*, 369: 61-65.
- Rhodes C.J., 2000. *Toxicology of The Human Environment - The Critical Role of Free Radicals*, Taylor and Francis, London (2000).
- Riba I., Blasco, J., Jime'nez-Tenorio, N., Gonza' lez de Canales, M.L., A'ngel DelValls, T., 2005. Heavy Metal Bioavailability And Effects: II. Histopathology–Bioaccumulation Relationships Caused By Mining Activities in The Gulf of Ca'diz (SW, Spain). *Chemosphere* 58, 671–682.
- Ribeiro, C. A. O., Vollaie, Y., Sanchez-Chardi, A., Roche, H., 2005. Bioaccumulation and The Effects of Organochlorine Pesticides, PAH and Heavy Metals in The Eel (*Anguilla anguilla*) At The Camargue Nature Reserve, France. *Aquatic Toxicology*, 1–17.
- Rukmini, M.S., Benedicta, D'S., Vivian, D'S., 2004. Superoxide Dismutase and Catalase Activities and Their Correlation With Malondialdehyde in Schizophrenic Patients. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2004, 19 (2) 114-118.
- Rupp, DW., 2006. Molecular Mechanism of DNA Damage, October 2006, Web erişim: http://radonc.yale.edu/training/pdf/molecular_mechanisms.pdf erişim tarihi, 2008.
- Sağlamtimur B., Cici B., Erdem C., 2003. Farklı Ortam Derişimlerinin Etkisinde Bakır ve Bakır + Kadmiyum Karışımının Tatlı Su Çipurasının (*Oreochromis niloticus*, L.) Solungaç, Karaciğer, Böbrek ve Kas Dokularındaki Bakır Birikimi Üzerine Etkileri. *Turk J. Vet. Anim. Sci.*, 27: 813-820.
- Sancar, A., Laura, A., Lindsey-Boltz., Ünsal-Kaçmaz, K., Linn, S., 2004. Molecular Mechanisms of Mammalian Dna Repair and The Dna Damage. *Annu. Rev. Biochem.* 73: 39–85.
- Sanchez-Bayo, F. and Goka, K., 2005. Ecological Effects of The Insecticide Imidacloprid and A Pollutant From Antidandruff Shampoo in Experimental Rice Fields. *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 25, No. 6, pp. 1677–1687, 2006.
- Sarkar, M.A., Roy, S., Kole, R.K., Chowdhury, A., 2001. Persistence and Metabolism of Imidacloprid in Different Soils of West Bengal. *Pest Management Science*. 57.598-602.

- Sayeed, I., Parvez, S., Pandey, S., Bin-Hafeez, B., Haque, R., Raisuddin, S., 2003. Oxidative Stress Biomarkers of Exposure To Deltamethrin in Freshwater Fish. *Channa Punctatus Bloch Ecotoxicol Environ Saf* 56(2): 295–301.
- Schuler, L. J.; Rand, G. M. 2008. Aquatic Risk Assessment of Herbicides in Freshwater Ecosystems of South Florida. *Arch. Environ. Contam. Toxicol*, 54, 571–583.
- Schulz-Jander, D.A. and Casida, J.E., 2002. Imidacloprid Insecticide Metabolism: Human Cytochrome P450 Isozymes Differ in Selectivity For Imidazolidine Oxidation Versus Nitroimine Reduction. *Toxicology Letters*, 132, 65-70.
- Sen, C.K., Packer, L., 2000. Thiol Homeostasis and Supplements in Physical Exercise. *Am. J. Clin. Nutri*, 72: 653-669s.
- Serafini, M., Del Rio, D., 2004. Understanding the Association Between Dietray Antioxidants, Redox Status and Disease: Is the Total Antioxidant Capacity the Right Tool. *Redox Report*, 9 (3), 145-152.
- Serbes, D., 2011. Cyfluthrin, İmidacloprid ve Karışım Uygulamalarının *Cyprinus carpio*'da Beyin ve Karaciğer Dokularında Glutatyon, Malondialdehit ve Protein Karbonil Düzeylerine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Entitüsü, Adana.
- Shafer, T.J, Rijal, S.O., Gross, G.W., 2008. Complete Inhibition of Spontaneous Activity in Neuronal Networks in Vitro By Deltamethrin and Permethrin. *Neuro Toxicology*, 29 (2), 203-212.
- Shahi, J., Chauhan, S. and Singh, A., 2013. Comparative Study on The Haematological Effect of Synthetic and Plant Origin Pesticides on Fish *Channa Punctatus*. *Indian Journal of Natural Products and Resources*, 4 (1), 48-53.
- Shimomura, M., Yokota, M., Okumura, M., Matsuda, K., Akamatsu, M., Sattelle, D.B., Komai, K., 2003. Combinatorial Mutations in Loops D and F Strongly Influence Responses of The $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor To Imidacloprid. *Brain Research*, 991:71-77.
- Shiogiri, NS., Paulino, MG., Carraschi, SP., Baraldi, FG., Cruz, Cda., Fernandes, MN., 2012. Acute Exposure of A Glyphosate-Based Herbicide Affects The Gills and Liver of The Neotropical Fish, *Piaractus Mesopotamicus*. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 34 (2012),388–396.
- Sies, H., 1997. Oxidative Stress: Oxidants and Antioxidants. *Experimental Physiology*, 1997, S. 82(2): 291-295.
- Sillapawattana, P., Sch€affer, A., 2016. Effects of Imidacloprid on Detoxifying Enzyme Glutathione S-Transferase on *Folsomia Candida* (Collembola). *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-016-6686-1>.
- Simpson, W.M. and Schuman, S.H., 2002. Recognition and Management of Acute Pesticide Poisoning. *American Family Physician*, 65, 1599-1604.
- Siomek, A., Tujakowski, J., Gackowski, D., Rozalski, R., Foksinski, M., Dziaman, T., Roszkowski, K., Olinski, R., 2006. Severe Oxidatively Damaged DNA After Cisplatin Treatment of Cancer Patients. *Int J Cancer*, 119 (9): 2228-30.
- Smith, P., Martino, D., Cai, Z., Gwary, D., Janzen, H., Kumar, P., McCarl, B., Ogle, S., O'Mara, F., Rice, C., Scholes, B., Sirotenko, O., Howden, M., McAllister, Vladimir Romanenkov, G.P., Schneider, U., Towprayoon, S., Wattenbach, M., Smith, J., 2007. Greenhouse Gas Mitigation in Agriculture. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008 Feb 27; 363(1492): 789–813.

- Song, O., 2004. Oxidative Stress: A Theoretical Model or Biological Reality. C.R. Biologies., 327, 649-662.
- Sönmez, A.Y., 2006. Farklı Diyet Büyüklüklerinin Gökkuşuğu Alabalığı Yavrularının Büyüme Özelliklerine Etkisi. Y. Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Söylemez, E., 2011. Sigara Kullananlarda Kan Kadmiyum Düzeyi ve Lenfosit DNA Hasarının Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Türkiye Cumhuriyeti Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Disiplinlerarası Adli Bilimler Anabilim Dalı.
- Stenersen, J., 2004. Nicotinoids and Neonicotinoids. Chapter 6 Interference With Signal Transduction in The Nerves. Chemical Pesticides: Mode of Action and Toxicology, CRC press, Florida. p: 135-136.
- Stephensen, E., Sturve, J., Forlin, L., 2002. Effects of Redox Cycling Compounds on Glutathione Content and Activity of Glutathione-Related Enzymes in Rainbow Trout Liver. Comparative Biochemistry and Physiology, 133: 435- 442.
- Strmach, M. and Braunbeck, T., 2000. Isolated Hepatocytes of Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) As A Tool To Discriminate Between Differently Contaminated Small River System, Toxicol. Dn Vitro, 14, 361-377.
- Sulukan, E., 2015. Zebra Balığı (*Danio rerio*) Embriyonik Gelişimi Üzerine Glyphosate'nin Toksik Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Su Ürünleri Anabilim Dalı, Erzurum.
- Sun, Y., Oberley, L.W., Li, Y., 1988. A Simple Method For Clinical Assay of Superoxide Dismutase. Clinical Chemistry, , 34: 497-500.
- Taylan, Z.S., Özkoç, H., 2007. Potansiyel Ağır Metal Kirliliğinin Belirlenmesinde Akuatik Organizmaların Biokullanılabilirliği. BAÜ FBE Dergisi. Cilt:9, Sayı:2, 17-33.
- Temple, M.D., Perrone, G.G., Dawes, I.W., 2005. Complex Cellular Responses To Reactive Oxygen Species. Trends in Cell Biology, 2005, 15 (6): 319-326.
- Thangam, Y., Jayaprakash, S., Perumayee, M., 2014. Effect of Copper Toxicity on Hematological Parameters to Fresh Water Fish *Cyprinus carpio* (Common Carp). IOSR Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technology. e-ISSN: 2319-2402,p- ISSN: 2319-2399. Volume 8, Issue 9 Ver. I (Sep. 2014), PP 50-60.
- Thompson, H.J., Heimendinger, J., Haegele, A., Sedlacek, S.M., Gillette, C., O'Neill, C., Wolfe, P., Conry, C., 1999. Effect of Increased Vegetable and Fruit Consumption on Markers of Oxidative Cellular Damage. Carcinogenesis 20 (12), 2261e2266. Tisler, T., Jemec, A., Mozetic, B., Trebse, P., 2009. Hazard identification of imidacloprid to aquatic environment. Chemosphere 76 (7), 907-914.
- Tisler, T., Jemec, A., Mozetic, B., Trebse, P., 2009. Hazard Identification of İmidacloprid To Aquatic Environment. Chemosphere, 76 (7), 907-914.
- Tomizawa, M., 2000. Neonicotinoid Insecticide Receptors. Pesticide Outlook, 6:238-240.
- Tomizawa, M., Casida, J.E., 2003. Selective Toxicity of Neonicotinoids Attributable Tospecificity of Insect and Mammalian Nicotinic Receptors. Ann. Rev. Entomol. 48, 339-364.
- Tomlin, C.D.S., 2000. The Pesticide Manual. 12th Ed. British Crop Protection Council. Surrey, UK. 133-134.

- Toner, K., Sojka, G., Ellis, R., 2000. A Quantitative Enzyme Study; CATALASE. bucknell.edu, Archived from the original on 2000-06-12.
- Topal, A., Alak, G., Ozkaraca, M., Cilingir Yeltekin, A., Comaklı, S., Acıl, G., Kopturk, M., Atamanalp, M., 2017. Neurotoxic Responses in Brain Tissues of Rainbow Trout Exposed To İmidacloprid Pesticide: Assessment of 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine Activity, Oxidative Stress and Acetylcholinesterase Activity. Elsevier, Chemosphere, 175 (2017) 186-191.
- Topal, A., Atamanalp, M., Oruç, E., Halıcı, M.B., Şişecioğlu, M., Erol, H.S., Gergit, A., Yılmaz, B., 2015. Neurotoxic Effects of Nickel Chloride in The Rainbow Trout Brain: Assessment of C-Fos Activity, Antioxidant Responses, Acetylcholinesterase Activity, and Histopathological Changes. Fish. Physiol. Biochem. 41 (3), 625-634.
- Travacio, M., Polo, J.M., Llesuy, S., 2000. Chromium (VI) İnduces Oxidative Stress in The Mouse Brain. Toxicology, 150: 137-146.
- Tsui, M.T., Chu, L.M., 2003. Aquatic Toxicity of Glyphosate-Based Formulations: Comparison Between Different Organisms and The Effects of Environmental Factors. Chemosphere, 2003 Aug;52(7):1189-97.
- Turan, G., 2007, Su Yosunlarının Thalassoterapi’de Kullanımı. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- TÜİK, 2015. 2013 Yılı su ürünleri istatistikleri. (Erisim Tarihi: 05.06.2016) <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=15933>
- Tyor, A. K., Harkrishan, 2016. Effects of İmidacloprid on Viability and Hatchability Of U.S. E.P.A. 15 October 2014. Benefits of Neonicotinoid Seed Treatments to Soybean Production.
- Uçar, A., Al-hamdani, A., Alak, G., Atamanalp, M., Topal, A., Arslan, H., Parlak, V., Fakıoğlu, Ö., Şensurat, T., 2012. Karboksın’ın Gökkuşığı Alabalıkları (*Oncorhynchus mykiss*)’nda Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesi Üzerine Etkisi. Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi 5(2): 83-85, 2012.
- Uren Webster, TM., Perry, MH., Santos, EM., 2015. The herbicide linuron inhibits cholesterol biosynthesis and induces cellular stress responses in brown trout. Environ Sci Technol. Mar 3;49 (5) :3110-8.
- Urso, M.L. and Clarkson, P.M., 2003. Oxidative Stress, Exercise, and Antioxidant Supplementation. Toxicology, 189, 41–54.
- Ünver, S., 2015. Bazı Neonikotinoid İsektisitlerin *Drosophila melanogaster*’de Ömür Uzunluğu İle Asetilkolinesteraz Enzimi Üzerine Etkileri ve Olası Toksik Etkilerinin Çeşitli Bitki Ekstraktları Kullanılarak İyileştirilmesi Üzerine Araştırmalar. Y. Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstütüsü, Erzurum.
- Valavanidis, A., Vlahogianni, T., Dassenakis, M. and Scoullou, M., 2006. Molecular Biomarkers of Oxidative Stress in Aquatic Organisms in Relation to Toxic Environmental Pollutants, Ecotoxicol. Environ. Saf., 64,178–179.
- Valavanidis, A., Vlahogianni, T., Dassenakis, M., Scoullou, M., 2003. Molecular Biomarkers of Oxidative Stress in Aquatic Organisms in Relation to Toxic Environmental Pollutants, Ecotoxicol. Environ. Saf., 64, 178-179.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, MT., Mazur, M., Telser, J., 2007. “Free Radicals and Antioxidants in Normal Physiological Functions and Human Disease”, The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 39: 44-84.

- Vannuccini, S., 2004. Fao, Overview of Fish Production, Utilization, Consumption and Trade. Based on 2002 Data.
- Velisek, J., Stara, A., 2017. Effect of Thiacloprid on Early Life Stages of Common Carp (*Cyprinus carpio*). Chemosphere, 2017 Dec 1;194:481-487.
- Wang, J., Wang, J., Wang, G., Zhu, L., Wang, J., 2016. DNA Damage and Oxidative Stress Induced By Imidacloprid Exposure in The Earthworm *Eisenia fetida*. Chemosphere 144, 510-517.
- Ware, G.W. and D.M. Whitacre, 2004. The Pesticide Book, Meister Pro Information Resources, Willoughby, OH, pp: 70-71.
- Weiss, B., Amler, S., Amler, R.W., 2004. Pesticides. Pediatrics, 2004, s 113:1030 – 1036.
- Wheeler, C.R. and Salzman, J.A., 1990. Automated Assay For Superoxide Dismutase, Catalase, Glutathione Peroxidase and Glutathione Reductase Activity. Anal Biochem. 184, 193-199, 1990.
- 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): 351–2.
- Williams, G.M., Kroes, R. and Munro, I.C., 2000. Safety Evaluation and Risk Assessment of The Herbicide Roundup and Its Active Ingredient, Glyphosate, For Humans. Regulat. Toxicol. Pharmacol. 31, 117–165.
- Wong, Y.T., Ruan, R., Tay, F.E., 2006. Relationship Between Levels of Oxidative DNA Damage, Lipid Peroxidation and Mitochondrial Membrane Potential in Young and Old F344 Rats. Free Radic. Res. 40, 393-402.
- Wu, D., Cederbaum, A.I., 2003. Alcohol, Oksidative Stres and Radical Damage. Alcohol Res.Health., 27(4), 277-284.
- Xu, G.W., Yao, Q.H., Weng, Q.F., Su, B.L., Zhang, X., Xiong, J.H., 2004. Study of Urinary 8-Hydroxydeoxyguanosine As A Biomarker of Oxidative DNA Damage in Diabetic Nephropathy Patients. J. Pharm. Biomed. Anal. 36 (1), 101-104, 21.
- Yan, S., Wang, J., Zhu, L., Chen, A., Wang, J., 2015. Toxic Effects of Nitenpyram on Antioxidant Enzyme System and DNA in Zebrafish (*Danio rerio*) Livers. Ecotoxicology and Environmental Safety, volume 122, p:54-60, December 2015.
- Yan, S.H., Wang, J.H., Zhu, L.S., Chen, A.M., Wang, J., 2015. Thiamethoxam Induces Oxidative Stress and Antioxidant Response in Zebrafish (*Danio rerio*) Livers. Environ Toxicol, 2016 Dec; 31(12):2006-2015.
- Yardımcı, M., 2012. Piperonil Bütoksit ve Menadione Modülatörlüğünde Sprague-Dawley Sıçan Böbreğinde İmidaclopridin Eşeye Bağımlı Oksidatif ve Nörotoksik Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Adıyaman Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adıyaman.
- Yıldız, M., Gürkan, O., Turgut, C., Kaya, Ü., Ünal, G., 2005. Tarımsal Savaşmada Kullanılan Pestisitlerin Yol Açtığı Çevre Sorunları. 6. Teknik Tarım Kongresi, 22 s., Ankara.
- Yılmaz, M., 2010. Bazı Pestisitlerin Sıçan Dokularındaki Asetilkolinesteraz ve Antioksidan Enzim Aktiviteleri İle Malondialdehit Düzeyine Etkileri. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Yin, B., Whyatt, R.M., Perera, F.P., Randall, M.C., Cooper, T.B., Santella, R.M., 1995. Determination of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine by an Immunoaffinity

- Chromatography-Monoclonal Antibody-Based ELISA. Free Radic. Biol. Med. 18 (6), 1023-1032.
- Yokuş, B., Çakır, DÜ., 2002. in Vivo Oksidatif DNA Hasarı Biyomarkeri; 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine. T Klin J Med Sci, 22, 535-543.
- Yonar, M.E., Sakin, F., 2011. Ameliorative Effect of Lycopene on Antioxidant Status in *Cyprinus carpio* during Pyrethroid Deltamethrine Exposure. Pesticide Biochemistry and Physiology, 99: 226-231.
- Yu, M., Li, S-M., Li, X-Y., Zhang, B-J. , Wang, J-J ., 2008. Acute Effects of 1-Octyl-3-Methylimidazolium Bromide Ionic Liquid on The Antioxidant Enzyme System of Mouse Liver. Ecotoxicology and Environmental Safety, 71:903-908.
- Yurdakul, Z., 2004. Oksijen ve Canlılar. <http://www.biyokimya.8m.net/oksijen.html>.
- Yücel, Ü., 2007. Pestisitlerin İnsan ve Çevre Üzerine Etkileri. Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi, Nükleer Kimya Bölümü, Ankara, 4 s.
- Yücer, M., 2012. Ruhsatlı Tarım İlaçları 2012. Hasat Yayıncılık, İstanbul.
- Zama, D., Meraihi, Z., Tebibel, S., Benayssa, W., Benayache, F., 2007. Chlorpyrifos-Induced Oxidative Stress and Tissue Damage in the Liver Protective Role of the Butanolic Extract of *Paronychia argentea* L. Indian Journal of Pharmacology, 39: 145-150.
- Zhang ,J.F., Liub, H., Sun, Y.Y., Wang, X.R., Wu, J.C., Xue, Y.Q., 2005. Responses of The Antioxidant Defenses of The Goldfish *Carassius Auratus*, Exposed To 2,4-Dichlorophenol. Environmental Toxicology and Pharmacology 19: 185–190.
- Zhang, X., Wu, R.S., Fu, W., Xu, L., Lam, P.K., 2004. Production of Reactive Oxygen Species and 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine in KB Cells Co-Exposed To Benzo[A] Pyrene and UV-A Radiation. Chemosphere 55 (10), 1303-1308.
- Zheng, J.L., Yuan, S.S., Wu, C.W., Lv, Z.M., 2016. Acute Exposure To Waterborne Cadmium Induced Oxidative Stress and Immunotoxicity in The Brain, Ovary and Liver of Zebrafish (*Danio Rerio*). Aquat. Toxicol. 14 (180), 36-44.

ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında İzmir’de doğdu. İlköğretimini İzmir’de, ortaöğretimini ise Ankara’da tamamladı. 2010 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Su Ürünleri Mühendisliği Bölümünden 2014’de mezun oldu. 2015’de Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’nde yüksek lisans öğretimine başladı.

