



İSKENDERUN TEKNİK
ÜNİVERSİTESİ

**YÜKSEK
LİSANS
TEZİ**

**THIAMETHOAXAM
UYGULAMASININ
GÖKKUŞAĞI ALABALIĞINDA
(*ONCORHYNCHUS MYKISS*)
DOKU SPESİFİK YANITLARI**

Fatih AKAR

KİMYASAL, BİYOLOJİK, RADYOLOJİK,
NÜKLEER TEHDİTLER YÖNETİMİ
ANABİLİM DALI

HAZİRAN 2024



**THIAMETHOAXAM UYGULAMASININ GÖKKUŞAĞI ALABALIĞINDA
(*ONCORHYNCHUS MYKISS*) DOKU SPESİFİK YANITLARI**

Fatih AKAR

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYASAL BİYOLOJİK RADYOLOJİK NÜKLEER TEHDİTLER
YÖNETİMİ ANABİLİM DALI**

**İSKENDERUN TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2024

ETİK BEYAN

İskenderun Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez üzerinde Yükseköğretim Kurulu tarafından hiçbir değişiklik yapılamayacağı için tezin bilgisayar ekranında görüntülendiğinde asıl nüsha ile aynı olması sorumluluğunun tarafıma ait olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Fatih AKAR

10 / 06 /2024

Fatih AKAR tarafından hazırlanan “THIAMETHOAXAM UYGULAMASININ GÖKKUŞAĞI ALABALIĞINDA (*ONCORHYNCHUS MYKISS*) DOKU SPESİFİK YANITLARI” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile İskenderun Teknik Üniversitesi Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik ve Nükleer Tehditler Yönetimi Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Gökhan NUR

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, İskenderun Teknik Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....
.....

Başkan: Doç. Dr. Pınar AKSU KILIÇLE

Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Kafkas Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....
.....

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Gökhan ÇOLAK

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, İskenderun Teknik Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....
.....

Tez Savunma Tarihi: 10 / 06 / 2024

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Doç. Dr. Ersin BAHÇECİ

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

THIAMETHOAXAM UYGULAMASININ GÖKKUŞAĞI ALABALIĞINDA (*ONCORHYNCHUS MYKISS*) DOKU SPESİFİK YANITLARI

(Yüksek Lisans Tezi)

Fatih AKAR

İSKENDERUN TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Haziran 2024

ÖZET

Bu çalışmada neonikotinoid sınıfından Thiamethoxam'ın gökkuşağı alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) oluşturduğu oksidatif stres aracılı hemotoksiste, hepatotoksiste ve nefrotoksiste bulgularını değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla her grupta 8'er balık olmak üzere 3 tekrarlı olacak şekilde 96 adet gökkuşağı alabalığı (165.35 ± 30.15 g ve 20.55 ± 1.16 cm) kullanıldı. Çalışmada kontrol ve Thiamethoxam'ın 3 farklı dozunun (25 mg/l, 75 mg/l, 125 mg/l) uygulandığı 4 grup oluşturuldu. Deneme periyodu sonunda tüm gruplardan alınan kan hematolojik analizler için, alınan dokular ise patolojik değerlendirme için kullanıldı. Thiamethoxam uygulaması sonucunda biyosomatik indeks göstergelerinden hepatosomatik indeks kontrol grubuna kıyasla 25 ve 75 mg/l doz grubunda azalırken, 125 mg/l grubunda ise artış göstermiştir. Hepatosomatik indeks bakımından sadece en yüksek uygulama dozu olan 125 mg/l Thiamethoxam grubu diğer iki Thiamethoxam uygulama dozundan (25 mg/l ve 75 mg/l) istatistiki anlamda farklıdır ($p < 0.05$). Çalışma sonunda başlangıç ağırlıklarına kıyasla ağırlık artış oranı (%) kontrol grubuna göre Thiamethoxam dozu arttıkça azalmaktadır. Kan serumunda üre ve ürik asit miktarı kontrol grubuna göre bir artış göstermektedir. 75 ve 125 mg/l grubunda üre miktarı istatistiki anlamda kontrol ve 25 mg/l Thiamethoxam grubundan farklıdır ($p < 0.05$). Ürik asit miktarı bakımından 125 mg/l Thiamethoxam grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardır ($p < 0.05$). Lipit peroksidasyon göstergesi MDA miktarı kontrol grubuna kıyasla Thiamethoxam dozunun artışına paralel olarak artış göstermektedir. Antioksidan sistemin önemli enzimlerinden GSH-Px kullanılan Thiamethoxam dozlarının artışına bağlı olarak azalmakta olup yüksek uygulama dozları (75 ve 125 mg/l) ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$). Histopatolojik incelemelerde karaciğer dokusunun kontrol grubunda normal yapıda, 25 mg/l Thiamethoxam grubunda ise normale yakın görünümde olduğu görülmüştür. 75 ve 125 mg/l Thiamethoxam grubundaki karaciğer dokusunda hepatositlerde dejenerasyon, parankimal bölgede nekroz alanları, konjesyon, steatoz, parankimal bölgede vakuolar dejenerasyon ve hepatosellüler dejenerasyon, safra kanalında dejenerasyon ve proliferasyona rastlanıldı. Böbrek dokusu ise kontrol grubunda normal yapı izlenirken, 25 mg/l Thiamethoxam grubunda az miktarda tubul epitelinde dejenerasyon ve glomerular atrofi gözlemlendi. 75 ve 125 mg/l Thiamethoxam gruplarında benzer lezyonlar olarak glomerular atrofi, tübüllerde hidropik dejenerasyonlar, nekroz, hematopoetik dokuda azalma, melanomakrofaj merkezlerinde artış, tubul epitelinde bazal laminadan ayrılma tespit edildi. Tarımsal aktivitelerde yaygın olarak kullanılan Thiamethoxam'ın hedef organizmalar dışında da diğer canlıların yaşadığı ekosisteme katılımı sonucunda temas halinde olduğu canlıda maruz kalınan doza bağlı olarak oksidatif strese sebep olarak oksidan/antioksidan sistem dengesini olumsuz etkilediği ve dokularda lezyon oluşumuna sebebiyet verebilecek etkilere sahip olduğu anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler : *Oncorhynchus mykiss*, thiamethoxam, hepatotoksiste, nefrotoksiste, GSH-Px, MDA, histopatoloji

Sayfa Adedi : 51

Danışman : Doç. Dr. Gökhan NUR

TISSUE-SPECIFIC RESPONSES OF THIAMETHOXAM TREATMENT IN RAINBOW TROUT (*ONCORHYNCHUS MYKISS*)

(M. Sc. Thesis)

Fatih AKAR

İSKENDERUN TECHNICAL UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

June 2024

ABSTRACT

This study was carried out to evaluate the findings of oxidative stress-mediated hemotoxicity, hepatotoxicity and nephrotoxicity in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) caused by Thiamethoxam, a neonicotinoid. For this purpose, 96 rainbow trout (165.35 ± 30.15 g and 20.55 ± 1.16 cm) were used in 3 replicates with 8 fish in each group. In the study, 4 groups were formed as control and 3 different doses of Thiamethoxam (25 mg/l, 75 mg/l, 125 mg/l). At the end of the experimental period, blood taken from all groups was used for hematologic analysis and tissues were used for pathologic evaluation. As a result of thiamethoxam administration, hepatosomatic index, one of the biosomatic index indicators, decreased in the 25 and 75 mg/l dose groups and increased in the 125 mg/l group compared to the control group. In terms of hepatosomatic index, only the 125 mg/l Thiamethoxam group, which was the highest application dose, was statistically different from the other two Thiamethoxam application doses (25 mg/l and 75 mg/l) ($p < 0.05$). At the end of the study, the rate of weight gain (%) compared to the initial weights decreased with increasing Thiamethoxam dose compared to the control group. The amount of urea and uric acid in blood serum shows an increase compared to the control group. In 75 and 125 mg/l groups, urea content is statistically different from the control and 25 mg/l Thiamethoxam groups ($p < 0.05$). There is a significant difference between 125 mg/l Thiamethoxam group and control group in terms of uric acid content ($p < 0.05$). The amount of MDA, an indicator of lipid peroxidation, increased in parallel with the increase in Thiamethoxam dose compared to the control group. GSH-Px, one of the important enzymes of the antioxidant system, decreased in parallel with the increase in Thiamethoxam doses used and the difference between the high application doses (75 and 125 mg/l) and the control group was significant ($p < 0.05$). Histopathologic examinations showed that the liver tissue was normal in the control group and close to normal in the 25 mg/l Thiamethoxam group. In the 75 and 125 mg/l Thiamethoxam groups, degeneration in hepatocytes, necrosis areas in the parenchymal region, congestion, steatosis, vacuolar degeneration and hepatocellular degeneration in the parenchymal region, degeneration and proliferation in the bile duct were observed. In the kidney tissue, while normal structure was observed in the control group, a small amount of tubule epithelial degeneration and glomerular atrophy were observed in the 25 mg/l Thiamethoxam group. In 75 and 125 mg/l Thiamethoxam groups, glomerular atrophy, hydropic degenerations in tubules, necrosis, decrease in hematopoietic tissue, increase in melanomacrophage centers, separation from basal lamina in tubule epithelium were detected as similar lesions. It was understood that Thiamethoxam, which is widely used in agricultural activities, causes oxidative stress in the organism it is in contact with as a result of its participation in the ecosystem inhabited by other organisms other than the target organisms, depending on the dose exposed, negatively affects the oxidant / antioxidant system balance and has effects that may cause lesion formation in tissues.

Key Words : *Oncorhynchus mykiss*, Thiamethoxam, hepatotoxicity, nephrotoxicity, GSH-Px, MDA, histopathology

Page : 51

Consultant : Assoc. Prof. Dr. Gökhan NUR

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerini aktaran, öncelikle Danışman Hocam Doç. Dr. Gökhan NUR'a ve eğitimim boyunca ders aldığım bütün hocalarıma teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim de hem dönem arkadaşım hem de çalışma arkadaşım olan Mert ÇALIŞIR'a ve eşi Özlem ÇALIŞIR'a dersler de ve tez yazımındaki yardımlarından dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Yine tez yazım sürecinde yanımda olan ve birçok yardımı dokunan aile dostumuz Cumali BAŞTUĞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatımın birçok anında yanımda oldukları için Annem Fatma AKAR ve Babam Ömer AKAR'a, Kız Kardeşlerim Sena AKAR ve Merve AKAR ŞAŞMAZ'a, Eniştem Rifat ŞAŞMAZ'a ve Yeğenlerim Poyraz ve Ayliz Ada ŞAŞMAZ'a teşekkür ediyorum.

Yüksek lisans tezimi yazarken yaptığı fedakârlıklardan, anlayışından ve yardımlarından dolayı en büyük destekçim olan, hayat arkadaşım, Eşim Fatma'ya tüm kalbimle sonsuz teşekkür ediyorum...

Yapmış olduğum bu yüksek lisans araştırması ve tezimi, doğmasını sabırsızlıkla beklediğim kızıma ve gelecekteki çocuklarıma ithaf ediyorum. Bu araştırmanın ve tezin çocuklarıma ileriki yaşamlarında, Türkiye Cumhuriyeti'nde eğitim ve bilim neferi olmaları, kendilerini geliştirmeleri, araştırmacı ruhlarını asla kaybetmemeleri ve onlara bilimin ışığında yol göstermesi dileğiyle...

Bu çalışma İskenderun Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2022LTP11).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	viii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	ix
RESİMLERİN LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. PESTİSİTLER	4
1.1.1. <i>Herbisitler</i>	6
1.1.2. <i>Fungusitler</i>	6
1.1.3. <i>Nematisitler</i>	6
1.1.4. <i>Fumigantlar</i>	7
1.1.5. <i>İnsektisitler</i>	7
2. MATERYAL-METOD	12
2.1. KİMYASAL DİZAYN	12
2.2. DENEYSEL DİZAYN	12
2.3. HİSTOPATOLOJİK ANALİZ	14
2.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ	15
2.5. CANLI AĞIRLIK VE HEPATOSOMATİK İNDEKS	16
2.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	16
3. BULGULAR VE YORUM	17
3.1. CANLI AĞIRLIK VE HEPATOSOMATİK İNDEKS BULGULARI	17
3.2. BİYOKİMYASAL BULGULAR	18
3.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	21
3.3.1. <i>Karaciğer</i>	21
3.3.2. <i>Böbrek</i>	27
4. TARTIŞMA	32
5. SONUÇ	38
KAYNAKÇA	41
DİZİN	52

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 2.1. Hematoksilen-Eozin boyama protokolü	14
Çizelge 3.1. Thiamethoxam'ın <i>O. mykiss</i> 'te karaciğer somatik indekste oluşturduğu değişimler	17
Çizelge 3.2. Kontrol ve Thiamethoxam uygulanan gruplarda ağırlık artış (g) ve yüzdesel oran verileri.....	17
Çizelge 3.3. 25, 75, 125 mg/l Thiamethoxam uygulaması yapılan ve hiçbir madde uygulaması yapılmayan gökkuşağı alabalıklarında biyokimyasal veriler	18
Çizelge 3.4. <i>Oncorhynchus mykiss</i> 'de karaciğer dokusunda histopatolojik lezyonlara ait doku değişim derecelendirmeleri.....	21
Çizelge 3.5. <i>Oncorhynchus mykiss</i> 'de böbrek dokusunda histopatolojik lezyonlara ait doku değişim derecelendirmeleri.....	27

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Sayfa

Şekil 3.1. Subakut Thiamethoxam ile muamele edilen gökkuşığı alabalıklarında MDA, GSH-Px enzim aktiviteleri ile üre ve ürik asit düzeylerinin box plot gösterimi	21
---	----



RESİMLERİN LİSTESİ

	Sayfa
Resim 3.1. <i>Oncorhynchus mykiss</i> 'de Thiamethoxam'ın değişik miktarda dozlarına maruz kalmış karaciğer dokusu kesitleri	26
Resim 3.2. <i>Oncorhynchus mykiss</i> 'de Thiamethoxam'ın değişik miktarda dozlarına maruz kalmış böbrek dokusu kesitleri	31



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

μm
 $\mu\text{mol/ml}$
 g
 g/l
 LC_{50}
 Mg/Dl
 Mg/Kg
 Mg/Kg
 Mg/L
 MS-222
 Na^+
 NaHCO_3
 NH_3
 T_4

Açıklamalar

Mikrometre
 Mikromol/Litre
 Gram
 Gram/Litre
 Konsantrasyon
 Miligram/desilitre
 Miligram/Kilogram
 Miligram/kilogram
 Miligram/Litre
 Tricaine methanesulfonate
 Sodyum
 Sodyum bikarbonat
 Amonyak
 Tiroksin

Kisaltmalar

ALT
 AST
 DDT
 GSH
 GSH-Px
 GSSG
 HE
 HSİ
 LDH
 MDA
 nAChR
 NADP
 NADPH
 NP
 SOD
 SPSS
 TBARS

Açıklamalar

Alanin Aminotransferaz
 Aspartat Aminotransferaz
 Diklorodifeniltrikloroetan
 Redükte Glutasyon
 Glutasyon Peroksidaz
 Okside Glutasyon
 Hematoksilen-Eozin
 Hepatosomatik İndeks
 Laktat Dehidrogenaz
 Malondialdehit
 Nikotinik Asetilkolin Enzim Reseptörleri
 Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
 Nikotinamid Adenin Dinükleotit
 Nanopartiküller
 Süperoksit Dismutaz
 Statistical Package for Social Sciences
 Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri

1. GİRİŞ

Su ürünleri yetiştiriciliği dünyada en hızlı büyüyen gıda üretim kategorisi haline gelmiştir. Yakın gelecekte dünya nüfusunun 10 milyara ulaşması beklendiğinden, değişen sosyoekonomik demografik özellikler sağlıklı gıdalara yönelik beslenme tercihlerini her zamankinden daha önemli hale gelecektir (Atabeyoğlu, 2011). Tatlı su ve deniz ortamlarında yapılan su ürünleri yetiştiriciliği, gıda ve beslenme güvenliği hedeflerine ulaşmak ve potansiyel olarak çevresel açıdan daha sürdürülebilir hayvansal kaynaklı gıdalar sağlamak için gereklidir (Günay, 2023).

Sucul ekosistemlerdeki organizmaların, farklı kaynak ve yerlerden gelen farklı kimyasallar/çevresel kirleticilerin doğrudan sucul ekosisteme kolaylıkla karışabilmesi nedeniyle, karadaki hayvanlara kıyasla birçok soruna maruz kaldıkları bilinmektedir (Parlak ve Atamanalp, 2017). Tatlı su ekosistemleri dünyadaki en kirli ortamlardan bazılarıdır. Bu ortamlardaki sucul organizmalar, en çok görülen çevresel kirlilik sebebi olan hava değişiklikleri, asitler, kanalizasyon kirliliği ve kimyasallar gibi birçok stres etkeniyle karşı karşıyadır (Çakıcı, 1999). Tarımda kimyasalların, özellikle de pestisitlerin yanlış kullanımı sonucu, balıklar dahil tüm su canlılarının ekosistemi ve sudaki yaşam için ciddi riskler oluşturmaktadır (Öztürk, 2015).

Su ürünleri yetiştiriciliği sistemlerinde nüfus yoğunluğu, elle yakalama, gürültü, sınıflandırma, taşıma prosedürleri, anestezi uygulamaları, hastalıklar ve sudaki ani fiziksel ve kimyasal değişiklikler gibi olumsuz faktörler balıklar da strese neden olabilir (Keleştemur, Keleştemur ve Selçuk, 2010). İç sucul ekosistemlerin ve ekolojinin geleceğe katkısı, destekledikleri balıkçılık hizmetleri, su kaynaklarının genişlemesi ve tarımsal genişlemeden kaynaklanan habitat tahribatı ve çevresel bozulma, su kalitesi sorunları ve insan popülasyonlarının çoğalmasından dolayı artan balıkçılık pazarı da dahil olmak üzere ekonomik ve kentsel kalkınmanın artması sonucu oluşan bir dizi stres etkeni tarafından tehdit edilmektedir (Nur, Deveci, Kılıç ve Deveci, 2023; Tekeli, 2023).

Su ürünlerinin üretimi, hayvansal üretim araştırma çalışmaların da önemini ortaya koymuş, hızla büyüyen bir üretim dalıdır. İç su ekosistem balıkları dünya çapında bulunan balık türlerinin en az %50'sini oluşturur ve küresel biyolojik çeşitliliğin önemli bir bileşenidir

(Çakıcı, 1999; Nur, Çaylak, Kılıçle, Sandayuk ve Çelebi 2022). Sucul ekosistemlerde endüstriyel ve tarımsal kimyasalların kalıntıları son yıllarda artmıştır. Sudaki organizmaların bu kimyasalları su, çökeltiler, suda asılı parçacıklar ve yiyecekler yoluyla emebilmektedir (Altınterim ve Aksu, 2020). Organizmalar tarafından emilen çevresel kirleticiler, serbest radikallerle mücadelede önemli rol oynayan metabolik süreçleri bozabilir (Yonar, Mişe Yonar, İspir ve Ural, 2019; Ergül, 2022). Pestisitlerin kullanımının yaygınlaşmasıyla, tarımsal atıkların sucul ekosisteme karışması yoluyla göllere ve nehirlerle zarar vermekte ve biyolojik olarak birikme ve besin zincirlerini bozma yetenekleri nedeniyle hayvanlar ve insanlar için birçok risk oluşturmaktadır (Öztürk, 2015).

21. yüzyılda dünyada ve ülkemizdeki organik maddeler, evsel atıklar, tarımsal gübreler, ağır metaller ve diğer kirletici unsurlar doğal çevreyi tahrip etmekte, su kaynaklarının kalitesini bozmakta ve sudaki organizmalara hastalık ve ölüm gibi benzeri zararlar vermektedir (Atabeyoğlu, 2011). Sucul ortamlarda en çok bu kirleticileri solungaçları, vücut yüzeyleri ve sindirim sistemleri yoluyla emen balık türleri etkilenir (Çelik ve Çakıcı, 2005). Vücutta birikebildikleri için en toksik kirleticiler ağır metallerdir. Canlılardaki kalıcı toksik özelliğinden dolayı ağır metaller balıkların ve onları yiyen insanların sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yaratabilmektedir (Atamanalp, 2000).

Tarımsal zararlıların önlenmesi ve kontrolü; kültürel önlemlerin alınması ve fiziksel ve kimyasal mücadelenin yürütülmesi, bu uygulamalardan en önemlisi ve yaygın olarak kullanılan kimyasal mücadeledir. Kimyasal mücadele için kullanılan pestisitler, binlerce yıldır kullanılmasına ve bilinmesine rağmen, günümüzden kullanım geçmişine bakıldığında pestisitler ancak II. Dünya Savaşı'ndan sonraki dönemde kullanılmaya başlanmıştır. Bu tarım kimyasallarının kullanımı yaklaşık 30 yıldır artmaktadır ve özellikle Yeşil Devrim olarak adlandırılan tarımsal üretimde önemli artışların tetikleyicisi olmuştur. Zaman geçtikçe pestisitlerin şüphesiz geniş çaplı kullanımının yol açtığı kalıntı, dayanıklılık, çevre kirliliği ve sağlık sorunları yavaş yavaş ortaya çıkmakta ve pestisit kullanımı giderek daha fazla sorgulanmaktadır (Kaymak, 2015). Dünya zirai ilaç pazarının %41,5'ini herbisitler, bitki büyüme düzenleyicileri ve büyüme inhibitörleri, %27,1'ini insektisitler, %21,5'ini fungisitler ve %9,9'unu diğer kimyasallar oluşturmaktadır (Chakravarty, 2014; Kaymak, 2015).

Neonikotinoidler tarım alanların da zararlı ve haşere kontrolünde yaygın olarak kullanılan sistemik insektisitlerdir (Jeschke, Nauen, Schindler ve Elbert 2011; Rondeau ve diğerleri, 2014; Karahan, Çakmak, Hranitz, Karaca ve Wells, 2015; Simon-Delso ve diğerleri, 2015). Ayrıca bitkileri çeşitli zararlılardan korumak amacıyla tohum kaplamalarında da neonikotinoid insektisitler kullanılmaktadır (Elbert, Haas, Springer, Thielert ve Nauen 2008; Karahan, Gül, Kutlu ve Karaca, 2017). Tohumlara uygulanan neonikotinoid insektisitler bitkinin kökleri tarafından emilir ve damar demetleri yoluyla çiçeklere doğru ilerler (Laurent ve Rathahao, 2003; Jeschke ve diğerleri, 2011; Karahan ve diğerleri, 2017).

Günümüzde neonikotinoid insektisitler kimyasal özellikleri, toksik etkileri, biyolojik özellikleri ve bitki tarafından emilmesinin kolaylığı nedeniyle tarımda ve halk sağlığında yaygın olarak tercih edilmektedir. Popülerliğinin sebeplerinden biri de diğer pestisitlere (organofosfor, karbamatlar vb.) kıyasla memeliler ve kuşlar üzerinde daha az toksik etkiye sahip olmasıdır (Çakır, 2018). Ticari olarak temin edilebilen ilk neonikotinoid, 1991 yılında imidacloprid idi. Bu ürünü 1995 yılında nitenpiram ve asetamiprid, 1998 yılında ise Thiamethoxam takip etmiştir. Thiamethoxam, ülkemizde on yılı aşkın süredir karasinek kontrolünde kullanılan bir etken madde olup, ülkemizde farklı formlarda birçok ürün satışa sunulmaktadır (Bass, Denholm, Williamson ve Nauen, 2015).

Tatlı su balığı *Labeo rohita*'ya Thiamethoxam uygulanan çalışmada histopatolojik olarak safra kanallarında yağ infiltrasyonu, tıkanıklık ve dejenerasyon gözlemlendi. Karaciğer dokusunda sinüzoidal yapısal bozulmalar, nükleer parçalanma, yoğunlaşmış ve eksantrik çekirdekler gözlemlendi. Böbrekte ödem, tübüler dejenerasyon, konjesyon, tübüler hücre nekrozu ve glomerüler dejenerasyon rapor edilmiştir. Aynı çalışmada Thiamethoxam grubunda serum total protein ve globulin düzeyleri anlamlı düzeyde artmasına rağmen, karaciğer fonksiyon göstergeleri AST, ALT, alkalen fosfataz, lipid peroksidasyon ürünü MDA, kalp fonksiyon göstergeleri olan kolesterol ve trigliserit düzeylerinde yüksek bir artış gözlemlendi (Hussain ve diğerleri, 2022). Ghaffar ve diğerleri (2021) yaptıkları çalışmada glifosata maruz kalan *Labeo rohita* balığının solungaçlarının primer ve sekonder lamellerinde mikroskopik olarak epitel hücre nekrozu, lamellerde atrofi ve hiperemi görüldü. Yine böbrekte nükleer piknoz, tübüler dejenerasyon, tübüler nekroz ve Bowman

kisti büyümesi, karaciğerde ise kord düzensizliği, konjesyon, nükleer piknoz ve vakuolar dejenerasyon görüldü.

Biyokimyasal olarak AST, ALT, alkalın fosfataz, kreatinin ve üre düzeylerinde artış, katalaz, SOD ve peroksidaz seviyelerinde ise azalma gözlemlendi (Ghaffar ve diğerleri, 2021). Zebra balığında (*Danio rerio*), MYC ve THI kombinasyon embriyolarında sinerjistik toksisite üretti (Shen ve diğerleri, 2021); Minnow (*Golyan balığı*) embriyolarının Thiamethoxam'a akut maruz kalması, spontan kasılmaları tetiklemediği ancak mortalite düzeyini arttırmaya ve spontan kasılma frekansının azalmasına neden oldu (Victoria, Duffy, Harrahy ve King-Heiden, 2022); balıklar Thiamethoxam ve difenokonazol'a maruz kaldığında *Labeo rohita* türlerinde hematolojik parametreler olumsuz etkilendiği gözlemlenmiştir (Jasmin, Rahman, Mahabubur ve Rahman ve Motiur, 2018), Bantlı Gurami (*Trichogaster fasciata*) balığında uygulanan Thiamethoxam'ın farklı dozları sistemik gelişimsel malformasyonlara neden olabildiği; lordoz, notokord anormallikleri, yolk kesesi ödemi, koyu kahverengi yolk kesesi, kanama ve düzensiz kuyruk yüzgeci gibi malformasyonlar oluşturduğu gözlemlenmiştir (Hasan ve diğerleri, 2022a). *Gobiocypris rarus* balığı üzerinde Thiamethoxam'ın LC50 değeri en düşük toksisiteyi gösterdiği ve Thiamethoxam-tetrakonazol pestisit birleşiminin, *Gobiocypris rarus* balığı üzerinde sinerjistik toksisite ürettiği görüldü (Yang ve diğerleri, 2021); Thiamethoxam'ın *Trichogaster fasciata* balığına maruziyetinde böbrekte ve karaciğerde histopatolojik bulgulara değişiklikler izlenmiş, vakuolasyon, karaciğerde otoliz, akut hücre şişmesi, nekroz ve steatoz da meydana gelmiştir, böbrekler de ise hücre dokusunun bozulduğu ve düzensiz renal korpüskül görülmüştür (Hasan ve diğerleri, 2022b); yine *Gobiocypris rarus* balığı farklı konsantrasyonlarda Thiamethoxam'a maruz kaldığında her iki cinsiyette de vücut uzunluğunda ve plazmada T4'te azalma olduğu; yine her iki cinsiyette de karaciğer histolojik hasarına ve gonadal gelişimde gecikmeye neden olduğu (Zhu, Li, Zha, Li ve Wang, 2019) sonuçlarına ulaştıklarını görülmektedir.

1.1. Pestisitler

Pestisitler, zararlıları/haşereleri kontrol altında tutmak veya yok etmek amacıyla üretilmiş biyolojik veya kimyasal karışımlar/maddelerdir (Kaymak, 2015). Tarımsal, endüstriyel ve evsel ortamlardaki zararlılarla mücadele etmek ve tarımsal/kentsel alanlarda zararlılarla mücadele uygulamalarının etkinliğini çoğaltmak ve maliyetini ekonomik boyutlara indirmek

amacıyla pestisitler sıklıkla kullanılmaktadır (Çakır, 2018). Pestisit uygulama yöntemleri (püskürtme ve tozlama) bunların sucul ekosistemlere girmesine olanak tanır. Bu nedenle sucul ekosistemdeki organizmalar toksikolojik ve yapısal olarak farklı pestisit gruplarına maruz kalmaktadır (Başer, 2024).

Sucul ekosistemler de tarımsal ve endüstriyel kimyasalların kalıntıları son yıllarda artmıştır. Sudaki organizmalar bu kimyasalları su, çökelti, suda asılı duran partikül maddeler ve yiyecekler yoluyla emebilmektedir (Özgür, Yılmaz, Ersan ve Koç, 2018). Organizmalar tarafından emilen çevresel kirleticiler, metabolik süreçleri bozarak serbest radikallerle savaşmalarına engel olmaktadır (Yadav ve Devi, 2017). Pestisitlerin yaygın biçimde kullanılması, tarımsal alanlardan akan su akıntıları yoluyla göllere ve nehirlerle büyük oranda zarar vermekte, biyolojik birikime/aktarıma ve besin zincirlerini bozma yetenekleri nedeniyle hayvan ve insan sağlığına büyük risk oluşturmaktadır (Parlak ve Atamanalp, 2017).

Pestisitler çok çeşitli toksik kimyasallar gurubudur, zararlı ve haşere kontrolünde geniş bir kullanım alanına sahiptirler. Tarımsal faaliyetlerde yoğunlukla kullanılan geniş bir grup toksik bileşiklerden biridir. (Yonar ve diğerleri, 2019). Son yıllarda pestisitlerin kontrolsüz kullanımı ekosistem fonksiyonlarının bozulmasına ve toksisitenin çoğalmasına yol açmıştır. Tarımsal ve endüstriyel ortamlar da kullanılan pestisit ürünlerin aşırı üretimi, bu alanlarda pestisit kullanımını yüksek oranda çoğaltarak sucul ortamında yüksek düzeyde kirlenmesine yol açmıştır (Abidin ve diğerleri, 2022). Su, pestisitlerin belirli kullanım süresinden sonra, yer altı drenajı ve yüzey suyu akışı yoluyla kirlenecektir (Yang ve diğerleri, 2021).

Pestisitler, tarımsal üretim verimliliğini artırmak için zararlıları ortadan kaldırmak, azaltmak, bastırmak veya parçalamak için kullanılan kimyasallar veya madde karışımlarıdır (Sultatos, 1994). Pestisitler, doğal kaynaklardan elde edilebildiği gibi, sentetik kaynaklardan da üretilmektedir (Şimşek, 2021). Pestisitlerin kullanımı tarihe bakıldığında çok eski dönemlere dayandığı görülmektedir. Daha önceden bitkileri korumak için, doğal kökenli organik ve inorganik maddeler kullanılıyordu. 2. Dünya savaşlarından sonra sentetik pestisit üretiminin artması nedeniyle ve bu maddelerin tarımsal üretimin verimliliğini arttırmasıyla pestisitlerin yoğun şekilde kullanılmasına zemin hazırlanmıştır (Çapkın, Terzi, Boran, Yandı ve Altınok, 2010). Tetraetil pirofosfat (TEPP), 1938'de Bernard Shrader tarafından

keşfedilen ilk organofosforlu pestisit. 1874 yılında sentezlenip, 1939 yılında Paul Müller tarafından insektisit özelliği keşfedilen diklorodifeniltrikloroetan (DDT) ise ilk organoklorlu insektisit unvanını korumaktadır (Sırlıbaş, 2016).

Pestisitler, kullandıkları zararlılara ve etki şekillerine göre böcek ilaçları-insektisit, yabancı ot ilaçları-herbisit, mantar ilaçları-fungusit, kemirgen ilaçları-rodentisit ve bitki paraziti ilaçları-nematisit grubu pestisitlere ayrılır (Kılınç, 2016).

1.1.1. Herbisitler

Bu pestisitler tarım alanlarında ortaya çıkan ve ürünlere zarar veren yabancı otları yok etmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Sırlıbaş, 2016). Ayrıca aşırı doz kullanılmadığı halde yabancı otların dışındaki faydalı bitkileri de etkileyen, seçici olmayan herbisitler de vardır. Bu herbisitlerin memeliler ve böcekler üzerinde düşük etkileri bulunmaktadır (Başer, 2024).

1.1.2. Fungusitler

Fungusitler dünya çapında tarımsal ürün kayıplarına ve birçok bitki hastalığına neden olan zararlılar arasında sayılmaktadır. Bu zararlıların büyümesini engelleyen maddelere fungusit adı verilmektedir (Safi ve Yonar, 2022). 1960'lı ve 1970'li yıllara kadar mantarlara maruz kalmış bitkilere yönelik tedaviler sınırlıydı ve bu zamanlardan önce keşfedilen fungusitler koruyucu amaçlı kullanılmaktaydı. Bu maddeler bitkinin yüzeyinde kalıp, dokuya nüfuz edemez ve sistemik mantar enfeksiyonunu önleyemezlerdi. Sistemik fungusitler 1970'li yıllardan bu yana geliştirilmekte ve mantarlarla enfekte olmuş bitkileri başarıyla tedavi etmektedir (Sırlıbaş, 2016; Başer, 2024).

1.1.3. Nematisitler

Beslenme alışkanlıkları nedeniyle, nematodların (solucanların) ağızdan nematisitleri alması zordur. Bu amaçla genellikle aşağıda belirtilen geniş etki spektrumuna sahip, uçuculuğu güçlü ve toprağa nüfuz etme kabiliyetine sahip fumigant maddeleri kullanılmaktadır (Sırlıbaş, 2016; Başer, 2024).

1.1.4. Fumigantlar

Fumigantlar böcek, kemirgen ve solucan zararlılarını kontrol altına almak amacıyla kullanılan pestisitler olarak tanımlanmakta olup, uygulama alanında gaz oluşumu nedeniyle erişilemeyen alanlara ulaşabilmektedir (Sırlıbaş, 2016). Tahıl depoları ve gemiler gibi normal uygulamaların işe yaramadığı kapalı alanlar da uygulanmaktadır. Metil bromür uygulandığı alandaki solucan, böcek, yabani ot gibi zararlıları tamamen yok eden bir fumiganttır (Us, 2023).

1.1.5. İnsektisitler

Pestisitler (insektisitler) zararlı böcek ve haşereleri öldürmek için kullanılan kimyasal ürünlerdir (Başer, 2024). Günümüzde tarım alanlarından yüksek ürün verimi elde etmek amacıyla pestisitler yaygın olarak kullanılmakta ve pestisitlerin içerisinde yaygın olarak kullanılan pestisit grubu ise insektisitler olmaktadır (Kılınç, 2016). İnsektisit grubu pestisitler kimyasal yapılarına ve etki mekanizmalarına göre kendi içerisinde farklı gruplara ayrılmaktadır. Bu gruplar; organofosforlu pestisitler, organoklorlu pestisitler, piretroidler, karbamatlar ve neonikotinoid grubu pestisitler şeklindedir (Altun, 2018).

Organoklorlu insektisitler, genel olarak içeriğinde karbon-hidrojen bulunduran organik maddelerin (aromatik veya alifatik) klorlanmasıyla üretilir. Bu şekilde formüle edilerek üretilen insektisit gruplarının yüksek kimyasal stabiliteye ve yağda çözünürlüğe, yavaş biyotransformasyona ve bozunmaya ve düşük uçuculuğa sahiptir (Yadav ve Devi, 2017). Bazı klorlu hidrokarbonlar, bunların içinde özellikle DDT olmak üzere, uzun süreli kalıcılıkları ve diğer bileşiklere göre daha düşük akut toksisiteleri nedeniyle tarım ve sağlık projelerinde yaygın olarak kullanılmıştır ve kullanılmaktadır ((Benguira, Leblond, Weber ve Hontela 2002). Ancak ekosistemde kalıcı olmaları ve besin zincirine karışarak çevre sağlığı sorunlarına neden olmaları nedeniyle kullanımları yasaklanmıştır (Kılınç, 2016; Altun, 2018).

Organofosforlu insektisitler, hızla ayrılan ve oldukça toksik olan fosforik asit türev maddelerdir. Bu insektisitlerin en önemli özelliği asetilkolin gibi davranışlar gösterip asetilkolinesteraz ile etkileşime girmeleridir (Sultatos, 1994). Asetilkolin

parçalanamadığından dolayı sinapslarda asetilkolin birikimi yükselir ve nörotransmisyon durur (Sogorb ve Vilanova, 2002). Bunun sonucunda "asetilkolin toksisitesi" olarak bilinen olay meydana gelir. Asetilkolin artışına bağlı olarak çizgili kasların kasılması, parasempatik sistemin fazla çalışması, kalbin fazla uyarımından dolayı kan basıncının yükselmesi ve buna bağlı olarak felç gibi belirtiler ortaya çıkar (Sırlıbaş, 2016).

Karbamat grubu pestisitler, karbamik asidin organik esterlerinden veya tuzlarından oluşurlar. Yapısı 1925 yılında belirlenmiş ve 1935 yılında sentezlenmiştir (Furnes ve Schlenk, 2004). Karbamatlar bazı özellikleri nedeniyle organofosforlu insektisit maddelere benzer ancak iki açıdan farklılık gösterirler. İlk fark, asetilkolin esterase enzimiyle birlikte kompleks oluşturabilen bazik bir azot grubu taşımaları, ikinci fark ise kolinesteraz inhibisyonuna dayanan etkilerinin hızlı şekilde geri dönüşümlü olmasıdır (Yavuz ve Şanlı, 1999).

Piretroit insektisitler, papatya ailesindeki krizantem bitkilerinden elde edilen, doğal böcek öldürücü aktiviteye sahip piretrumlara benzer sentetik kimyasallardır (Rinkevich, Du ve Dong, 2013). Membranı depolarize ederek ve Na^+ akımını arttırarak sodyum kanalları üzerinde etki gösterirler. Piretroit insektisitlerin ilk olarak 1880'li yıllar da, Pyrethrum cinsine ait çiçeklerin öğütülmesiyle elde edilen piretrum ekstraktlarındaki piretrin maddelerinin insektisit olarak kullanılmasıyla başlamıştır (Kılınç, 2016).

Neonikotinoid insektisitler, insektisitlerin içinde diğerlerine göre kıyaslandığında yeni yeni yer almaya başlamış, tarımsal alanlar da uygulamalarda 30 yılı aşkın süredir kullanıldığı bilinmektedir. Yeni bir insektisit olduğu halde, eskiden beri kullanılan Organoklorinler, organofosfor, karbamatlar ve piretroidler gibi bilinen diğer pestisit gruplarıyla karşılaştırıldığında küresel olarak en yaygın kullanılan pestisit haline gelmiştir (Nur ve diğerleri, 2022). Neonikotinoid insektisitler böceklere daha güçlü bağlanmaları nedeniyle tarımsal ürünlerde daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Günay, 2023). Neonikotinoid pestisitler besin ağlarını bozarak dolaylı olarak balıkçılık verimliliğini azaltır ve omurgalı organizmaların gelişimini, üremesini ve davranışını olumsuz etkiler (Temiz, Kargın ve Çokun, 2021). Neonikotinoid pestisitlerin hidrofilik yapısı ve sucul ekosistemlerde kalıcılığı, hedef olmayan organizmaların maruz kalma süresini uzatmaktadır (Şimşek, 2021).

Neonikotinoid pestisitler, 90'lı yıllarda tarım arazilerinde zararlı hedef organizmalara karşı daha noktasal etki gösterdiğinden ve hedefte olmayan organizmalara düşük toksisiteleri nedeniyle, balık ve kuşlar gibi hedef dışı organizmalar üzerinde diğer pestisit türlerine oranla daha az toksik gösterdiğinden kullanımı artmıştır (Kılınç, 2016). Şu anda pestisit gruplarında en fazla üretilen kimyasal olarak ve günümüzde kullanılan toplam pestisit pazarının %15'ini aşarak piyasada daha fazla kullanılmaya başlanmıştır (Polat, 2022). Bu büyük başarı, geniş spektrumlu insektisidal aktivite, düşük uygulama oranı, mükemmel sistemik özellikler, iyi güvenlik ve yeni etki şekli gibi benzersiz kimyasal ve biyolojik özelliklerine dayanmaktadır (Şimşek, 2021).

Neonikotinoidler, insektisitlere karşı nanomolar afiniteye sahip insektisitlerdir. Asetilkolin reseptörlerine seçici olarak bağlanarak pestisit görevi görür. Ancak homojen insektisit sınıfındaki pestisitlerle aynı özelliklere ve davranışlara sahip değildirler (Temiz, 2017). Neonikotinoid insektisitler omurgalılarda nikotinik asetilkolineaz reseptörüne (nAChR) etki ederek merkezi ve periferik sistemleri baskılar. Neonikotinoidler temel olarak iki ana kategoriye ayrılır: N-nitroguanidinler (imidacloprid, thiamethoxam, clotianidin) ve N-siyanamidler (acetamiprid ve thiacloprid) (Altun, 2018).

Thiamethoxam, tarım arazisi böceklerini etkili bir şekilde kontrol etmesi ve sudaki biyotaya yönelik toksisitesinin az olması nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir neonikotinoid insektisittir (Zhu ve diğerleri, 2019). Thiamethoxam, thianicotnyl alt sınıfına ait ikinci nesil bir neonikotinoid insektisittir. İlk olarak 1991 yılında sentezlendi, daha da geliştirildi ve dünya çapında 100'den fazla üründe kullanıldı (Jasmin ve diğerleri, 2018). Toprakta kolayca emilmesi, suda yüksek çözünürlüğe sahip olması ve yüzey veya yeraltı suları ile karıştırıldığında asidik veya nötr pH koşullarında stabil yapısını koruması nedeniyle doğada benzersiz kimyasal özellikler sergiler (Hasan ve diğerleri, 2022a). Thiamethoxam yaprak bitleri, beyaz sinekler, pirinç böcekleri, incir böcekleri, tel kurtları ve bazı lepidopter türleri gibi önemli zararlıları kontrol etmek için kullanılan mükemmel bir insektisittir (Karahana ve diğerleri, 2017).

Thiamethoxam 1998 yılında ikinci nesil neonikotinoid insektisitlerin ilk üyesi olarak piyasaya çıkmıştır (Şimşek, 2021). Kimyasal yapı itibarıyla daha önceki senelerde üretilen neonikotinoid insektisitlerden farklıdır, yeni bir 1,3,5- oksadiazin halkası mevcuttur. Bu

farklılık, ilerleyen yıllarda sentezlenecek yeni sürüm neonikotinoid insektisitlerin üretilmesine ve geliştirilmesine katkı sağlamıştır (Günay, 2023). Piyasaya çıktığından bu yana, tohum kaplama yöntemleriyle çeşitli tarımsal zararlıların kontrolünde kullanılmaktadır. Thiamethoxam aynı zamanda birçok halk sağlığı ve veterinerlik alanındaki zararlıları kontrol etmek için de kullanılmakta olup en yaygın kullanılan neonikotinoid insektisitlerden biridir (Polat, 2022).

İmidakloprid, neonikotinoid grubuna ait yeni bir insektisittir. İmidakloprid, yer böcekleri, arılar, termitler ve beyaz sinekler gibi emici böcekleri kontrol etmek için yapraklarda, tohumlarda ve toprakta kullanılır (Altun, 2018). İmidakloprid'in fotostabil olması ve böceklere karşı oldukça toksik olması dünya çapında yaygın şekilde kullanılmasına yol açmıştır (Kılınç, 2016).

Asetamiprid, ticari adı Mospilan olup, neonikotinoid grubu pestisitlerin üretiminde 2.sırada Japonya'da piyasaya çıkmıştır (Kılınç, 2016). Asetamiprid, yapraklı ve meyveli sebzeler, turunçgiller, pamuk, süs bitkileri ve çiçekler üzerindeki emici böcekleri kontrol etmek için kullanılır (Polat, 2022).

Thiamethoxamın geniş spektrumlu böcek öldürücü özellikleri vardır. Birçok ülkede sebzelerde, süs bitkilerinde, tarla bitkilerinde, yaprak döken meyvelerde, turunçgillerde, pamukta ve pirinçte görülen zararlıların giderilmesi amacıyla kullanılmaktadır (Günay, 2023). İmidakloprid ve thiamethoxam kimyasal yapı olarak benzer ve etki olarak aynı etkiye sahip bileşiklerdir (Kılınç, 2016).

Dinotefuran, 2002 yılında piyasaya çıkarılan en son neonikotinoid insektisit ürünüdür. Asetilkolin yapısına bir N-nitroamino parçasının katılmasıyla keşfedilmiştir (Kılınç, 2016). Dinotefuran, heterosiklik halka yerine karakteristik tetrahidro-3-furilmetil grubuna sahip olmasıyla önceki yıllarda sentezlenen neonikotinoid insektisitlerden farklı kimyasallar bileşiğe ve özelliklere sahiptir. Bu özelliğinden dolayı üçüncü nesil neonikotinoid insektisit olarak adlandırılmaktadır. Dinotefuran suda çözünen bir pestisit olduğundan birçok bitkide sistemik ve translaminar etkiye sahiptir (Polat, 2022).

Emamektin benzoat, insektisit ailesinin önemli bir üyesi olup, böcek kontrolünde en önemli insektisit olup, insektisit direnç yönetimi programlarında yaygın olarak kullanılmaktadır

(Başer, 2024). Emamektin benzoat yarı sentetik ikinci nesil avermectin insektisittir. Düşük konsantrasyonlarda emamektin benzoat, lahana, yapraklı sebzeler ve meyvelerdeki yaprak zararlılarını ve lepidopteran zararlılarını kontrol etmek için kullanılır (Temiz, 2017).



2. MATERYAL-METOD

2.1. Kimyasal Dizayn

Araştırmanın amaçları doğrultusunda ticari markalı kimyasallar kullanıldı. Thiamethoxam olarak Cayenne Hektaş (aktif madde 350 g/l Thiamethoxam) (Doğal kimyasallar ve tarım kimyasalları Inc.) kullanıldı. Balıklarda anestezik olarak MS-222 (Tricaine methanesulfonate) (Sigma-Aldrich, CAS: 886-86-2) kullanıldı.

2.2. Deneysel Dizayn

Bu çalışma İskenderun Teknik Üniversitesi Su Ürünleri Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (İzin no: İSTE-SUHADYEK/2024-123313). Araştırma materyali olarak kullanılan gökkuşağı alabalığı, *O. mykiss* (165.35 ± 30.15 g ve 20.55 ± 1.16 cm) Mazmanlı (Hassa/Hatay) alabalık üretim çiftliğinden temin edilmiştir. Çalışmaların uygulama kısımları İskenderun Teknik Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü Laboratuvarında bulunan akvaryumlarda gerçekleştirilmiştir. Yetiştirme havuzlarından alınarak laboratuvardaki akvaryum koşullarına alınan balıklar yaklaşık bir hafta süresince yeni ortama uyum sağlamaları için adaptasyon sürecine alınmıştır. Akvaryumlardaki suya hava pompaları bağlanarak tanklardaki oksijen seviyesi hava taşıyla arttırıldı. Balıklar günde iki kez (sabah ve akşam) ticari kuru peletlerle (12 mg/kg balık) beslendi ve deneylerden önceki 24 saat içinde ise beslenmemiştir. Gökkuşağı alabalıkları günlük olarak canlı ağırlıklarının %2'si oranında (Çamlı BioAqua® alabalık için batan yem, %46 ham protein, %16 ham yağ ve %2 ham selüloz) beslendi. 'Yenilenmiş bir ortamda deneyler' prosedürüne göre gıda ve dışkı atıklarının ortamdan uzaklaştırılması amacıyla suya her gün tekrar tekrar su ve Thiamethoxam uygulaması yapılmıştır. Denemeler süresince su sıcaklığı 12-19 °C, çözülmüş oksijen ≥ 7 mg/L ve pH 6.6-7.5 aralığında tutuldu ve 12:12 saat fotoperiyot uygulanmıştır. Deneyler 3 kopya halinde gerçekleştirildi. Adaptasyon süresi sonunda literatürde belirtilen dozlara (Kidd ve James, 1991; American Public Health Association [APHA], American Water Works Association [AWWA], Water Environment Federation [WEF], 1998; Georgieva, Stoyanova, Velcheva ve Yancheva, 2014; Erciş, 2016; Finnegan, Baxter, Maul, Hanson ve Hoekstra, 2017; Nur ve Deveci, 2018; Temiz ve diğerleri, 2021)

göre LC50 denemeleri (96 saat) gerçekleştirilerek uygulama dozları olarak bulunan LC50 değerinin 1/10 una denk gelen aralıklarda yani subletal derişimler olan 25, 75, 125 mg/L dozlarında seçilmiş ve toksisite çalışmaları bu dozlar kullanılarak yapılmıştır. Balıklar 4 gruba ayrılarak biri herhangi bir madde uygulaması yapılmayan kontrol grubu olup diğer gruplar kimyasalın 3 farklı subletal dozuna 21 gün süre ile maruz bırakıldılar (n=4, GPower 3.1 programında F tests ANOVA: repated measures, within-between interactions A priori: compute required sample size-given α , power, and effect size kullanılarak grup sayısı: 8 (4 derişim x 2 tekrar), $\alpha=0.05$, power=0.88 ve f=0.40 seçilerek yapılan power analizi ile canlı sayısı belirlenmiştir (Faul, Erdfelder, Lang ve Buchner, 2007). Thiamethoxam'ın literatürde verilen LC50 değeri test edildikten sonra seçilen derişimler, stok çözeltiler test suyunda çözülmesiyle hazırlanmış ve akvaryumlarda belirlenen derişimleri elde etmek üzere seyreltilmiştir. Buharlaşıma ve absorbsiyon gibi nedenlerle pestisit derişiminde meydana gelecek değışimleri engellemek amacıyla balıklar her gün yeni pestisit uygulanmış akvaryumlara transfer edilmiştir (American Public Health Association [APHA], American Water Works Association [AWWA], Water Pollution Control Federation [WPCF], 1981). Denemeler sırasında balıkların davranışları düzenli olarak izlenmiştir. 21 gün süren uygulamadan sonra her gruptan balıklar içinde MS222 (50 mg/L, 100 mg/L NaHCO₃ ile tamponlanmış) bulunan akvaryumlara alınarak anestezi uygulaması yapılmıştır (Ross ve Ross, 2008). Anestezi sonrası balıkların boy ve ağırlıkları tespit edilmiş, kaudal venden kan örnekleri alındıktan sonra servikal dislokasyon yoluyla ötenazi uygulandı. Organosomatik indeks için balığın çeşitli dokuları soğuk fizyolojik tuz çözeltisi (%0.59 NaCl) ile yıkandıktan sonra ağırlıkları tartılmıştır. Histopatolojik analizler için (21. günde) doku örnekleri alınmıştır. Çalışmada, balıkların ağırlık ölçümleri, 0.1 g hassasiyetli dijital teraziyle, toplam boy ölçümleri ise 1 mm bölmeli ölçüm cetveli ile yapılmıştır.

Bu çalışmada toplamda 4 grup oluşturulmuş;

1. Kontrol grubu: Bu grup herhangi bir madde uygulaması yapılmayan, sadece diğer gruplarla aynı eşdeğer stres koşullarına maruziyet açısından suları diğer gruplar gibi periyodik değıştirilen *Oncorhynchus mykiss*'i içermektedir.
2. 25 mg/l Thiamethoxam grup: Bu gruptaki balıklara, 25 mg/L Thiamethoxam bazlı pestisit uygulaması yapılmıştır.
3. 75 mg/l Thiamethoxam grup: Bu gruptaki balıklara, 75 mg/L Thiamethoxam bazlı pestisit uygulaması yapılmıştır.

4. 125 mg/l Thiamethoxam grup: Bu gruptaki balıklara, 125 mg/L Thiamethoxam bazlı pestisit uygulaması yapılmıştır.

2.3. Histopatolojik Analiz

Thiamethoxam maruziyetinin 21. gününde histopatolojik analizler için balıklar disekte edilerek dokuları (beyin, kas, solungaç, böbrek, karaciğer) alındı. Deneklerden alınan doku örnekleri %10'luk tamponlanmış formalin solüsyonuna alınıp 48 saat tespit edildikten sonra, bir gece akarsuda tespit solüsyonunun elimine edilmesi için bekletilmiştir. Daha sonra sırasıyla alkol, ksilol serilerinden geçirilerek, etüv içerisinde en az iki saat yumuşak parafin (46-48 °C) ve sert parafin (56-58 °C) içerisinde bekletildikten sonra kasetlerde parafine gömüldü. Hazırlanan bu parafin bloklardan 4-5 µm kalınlığında kesitler alınarak, hematoksilin-eozin (HE) (Luna, 1968) ve triple boyama metoduna göre (Crossmon, 1937) boyanarak ışık mikroskopunda (Zeiss Axio Imager 2) değerlendirilmiş ve olası patolojik değişimler ile etkisi gözlemlenmeye çalışılan maddenin sucul organizmalar üzerindeki toksik etkisi belirlenmiştir (Presnell ve Schreiber, 1997). Bu amaçla dokularda tespit edilen histopatolojik bulgular kontrol grubu ile karşılaştırılarak derecelendirilmesi (-) yok, (+) az, (++) orta ve (+++) şiddetli şeklinde yapılmıştır.

Çizelge 2.1. Hematoksilin-Eozin boyama protokolü

İşlem	Madde	Süre
Deparafinizasyon	60 °C Etüvde	30 dak.
Deparafinizasyon	Ksilen 1 (Etüvde)	20 dak.
Deparafinizasyon	Ksilen 2 (Oda Isısında)	10 dak.
Deparafinizasyon	Ksilen 3 (Oda Isısında)	10 dak.
Rehidratasyon	%100'lük Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	%100'lük Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	%96'lık Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	%80'lik Alkol	Çalkalama
Rehidratasyon	%70'lik Alkol	Çalkalama
Yıkama	Distile Su	Çalkalama
Boyama	Hematoksilen	10 dak.
Yıkama	Akarsu	10 dak.
Boyama	Eosin	2 dak.
Yıkama	%70-80-96-100-100'lük Alkol	Çalkalama
Şeffaflaştırma	Ksilen 1	20 dak.
Şeffaflaştırma	Ksilen 2	20 dak.
Şeffaflaştırma	Ksilen 3	20 dak.
Kapama	Entellan	

2.4. Biyokimyasal Analiz

Çalışma sonunda MS222 (50 mg/L, 100 mg/L NaHCO₃ ile tamponlanmış) ile bayıltılan balıkların kaudal venalarından kan örnekleri antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine alınmış ve 3500 devir/dak'da 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edilmiştir. Serum örnekleri elde edildikten sonra analiz süresine kadar derin dondurucuda -20 °C de saklanmıştır. Elde edilen serumda, hayvanlar üzerinde meydana gelen oksidan durumu gözlemlemek için lipit peroksidasyon ürünü olan Malondialdehit (MDA) düzeyleri ve buna karşı antioksidan durumu gözlemlemek için Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktivitesi ticari kitler kullanılarak otoanalizörde ile ölçülmüştür. MDA analizinde temeli, TBA tepkimesi esnasında lipit içeriğin düşük pH ve TBA varlığında ısıtılmasıyla 535 nm'de minimum pik oluşturan stabil kırmızı-pembe renk oluşturması temeline dayanır. MDA molekülü ile iki TBA molekülünün birleşmesi ile meydana gelen kırmızı-pembe renk oluşumu kromojen kaynaklıdır. Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan yan ürün Malondialdehit ile tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) ölçülerek değerlendirilir. MDA az bir miktarı peroksidasyon sırasında, büyük miktarı ise ortamın asitleştirilmesini takiben ısıtma sonrası meydana gelmektedir (Yoshioka, Kawada, Shimada ve Mori, 1979). GSH-Px analizinde, kit prosedürünün prensibinde GSH-Px hidrojen peroksit varlığında redükte glutatyonun (GSH) okside glutatyon (GSSG) yükseltgenmesini katalize etmesi esasına dayanır. Hidrojen peroksidin bulunduğu ortamda GSH-Px'in oluşturduğu GSSG, glutatyon redüktaz ve NADPH yardımı ile GSH'a indirgenir. GSH-Px aktivitesi, NADPH'ın NADP'ya yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının otoanalizörde okunmasıyla hesaplanmıştır. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ve Malondialdehit (MDA) aktivitesi üreticinin talimatlarına göre tespit kitleri (Shanghai YL Biotech Co., Ltd) ile otoanalizörde değerlendirilmiştir. Serumda üre ve ürik asit değer ölçümleri ise Hitachi-Roche Diagnostics Cobas 6000 biyokimyasal otoanalizör cihazında yapılmıştır.

2.5. Canlı Ağırlık ve Hepatosomatik İndeks

Çalışmanın ilk günü 0. gün olarak kabul edilip gruptaki balıkların ağırlıkları ile çalışma sonunda balıkların ağırlıkları kaydedilerek ağırlık artışı izlenmiştir. Ayrıca çalışmanın 0. gün ve bitiminde elde edilen karaciğer ağırlıkları kaydedilerek, aşağıda belirtilen formül ile hepatosomatik indekslerin hesaplanmasında kullanılmıştır:

$$\text{Hepatosomatik indeks} = (\text{Doku ağırlığı} / \text{Vücut ağırlığı}) \times 100$$

2.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmamız sonucunda elde edilen bulgular SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Kullanılacak test yöntemine karar vermek için öncelikle normallik testi yapılarak verilerin normal dağılımlı olup olmadıkları belirlenmiştir. Veriler normal dağılımlı ise parametrik testlerden ANOVA testi kullanılarak gruplar arası farkın önemi $p < 0.05$ düzeylerinde belirlenmiştir. Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık ise Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık eşik değeri olarak $p < 0.05$ kullanıldı. Veriler normal dağılımlı değilse grup ortalamaları arasındaki farklılığın anlamlılığını belirlemek üzere non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis Testi uygulanmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

3. BULGULAR VE YORUM

3.1. Canlı Ağırlık ve Hepatosomatik İndeks Bulguları

Balıkların genel sağlık durumunu belirlemek için biyosomatik indekslerden hepatosomatik indeks (HSİ) değerleri izlenmiştir. Elde edilen hepatosomatik indeks (HSİ) değerlerine ilişkin veriler aşağıdaki çizelgeye aktarılmıştır.

Çizelge 3.1. Thiamethoxam'ın *O. mykiss*'te karaciğer somatik indekste oluşturduğu değişimler

Derişim (mg/l)	HSİ	
	0. Gün	21. Gün
Kontrol	1.38±0.11 ^a	1.41±0.1 ^{a,b}
25 mg/l	1.30±0.06 ^a	1.34±0.07 ^b
75 mg/l	1.32±0.04 ^a	1.36±0.07 ^b
125 mg/l	1.34±0.12 ^a	1.52±0.11 ^a

*: $p < 0.05$ = İstatistik olarak anlamlı fark, a,b: Aynı sütunda farklı harf taşıyan grup ortalamaları arası fark önemlidir. n: gruptaki denek sayısı, SD: Standart sapma

Çizelge 3.1. incelendiğinde karaciğer somatik indeksi, çalışmanın başladığı ilk gün alınan karaciğer dokusunun vücut ağırlığına oranlandığında gruplar arasında fark gözlenmezken ($p < 0.05$), çalışmanın sonunda (21. gün) alınan karaciğer dokusunun vücut ağırlığına oranlanmasında ise kontrol ile Thiamethoxam'ın ilk iki grubunda (25 ve 75 mg/l) gruplar arasında istatistiki bir fark yoktur ($p < 0.05$). 125 mg/l Thiamethoxam grubu HSI değerlerinde artış meydana gelmiş olmasına rağmen kontrol grubu ile bu grup arasında istatistiki anlamda fark önemsizdir ($p < 0.05$). Ancak en yüksek uygulama dozu olan 125 mg/l Thiamethoxam grubu ile diğer Thiamethoxam grupları (25 mg/l ve 75 mg/l) arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

Balıkların canlı ağırlık durumları izlenmiştir. Elde edilen canlı ağırlık değerlerine ilişkin veriler Çizelge 3.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. Kontrol ve Thiamethoxam uygulanan gruplarda ağırlık artış (g) ve yüzdesel oran verileri

Gruplar	Ağırlık Artışı (g)	Ağırlık Artış Oranı (%)
Kontrol	55.87	31.27
25 mg/l	53.62	33.46
75 mg/l	45.13	27.54
125 mg/l	40.38	23.29

Çizelge 3.2'deki canlı ağırlık verileri değerlendirildiğinde 21 günlük uygulama sonunda kontrol grubu çalışmanın başladığı 0. güne kıyasla 55.87 g artış göstermiştir. Bu grupta ağırlık artış oranı %31.27 olarak gerçekleşmiştir. 25 mg/l Thiamethoxam uygulanan grupta başlangıça oranla 53.62 g artış gözlenmiş olup ağırlık artış oranı %33.46'dır. 75 mg/l Thiamethoxam uygulanan grupta başlangıça oranla 45.13 g artış gözlenmiş olup ağırlık artış oranı bu grupta %27.54'tür. Son grubumuz 125 mg/l Thiamethoxam uygulanan grupta ise başlangıça oranla 40.38 g artış gerçekleşmiş olup yüzdesel ağırlık artış oranı ise %23.29 olarak tespit edilmiştir. Kontrol ve 25 mg/l Thiamethoxam uygulanan gruptaki ağırlık artış ve yüzdesel oranlar birbirine benzer iken madde uygulama doz artışı ile ağırlık artış ve yüzdesel artış oranı giderek azalmaktadır.

3.2. Biyokimyasal Bulgular

Çalışma sonunda balıklardan alınan kan örneklerinden elde edilen serumda MDA düzeyleri ($\mu\text{mol/ml}$) ve GSH-Px enzim aktivitesi ($\mu\text{U/ml}$) incelenmiştir. Elde edilen kan örneklerinden elde edilen serumda MDA düzeyleri ve GSH-Px enzim aktivitesine ilişkin veriler Çizelge 3.3'te gösterilmiştir.

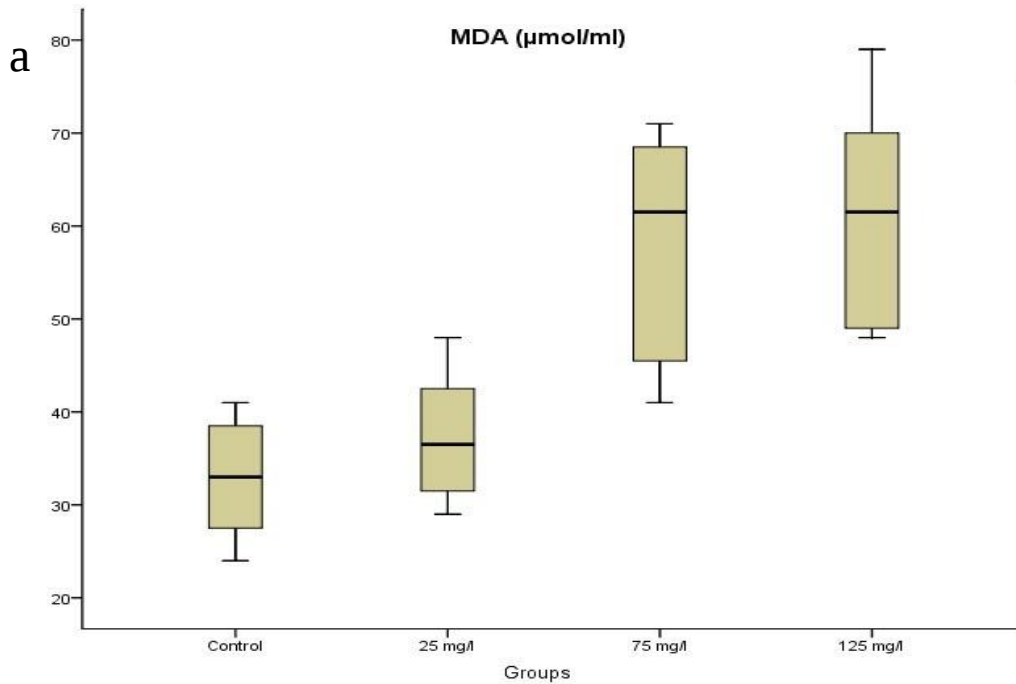
Çizelge 3.3. 25, 75, 125 mg/l Thiamethoxam uygulaması yapılan ve hiçbir madde uygulaması yapılmayan gökkuşağı alabalıklarında biyokimyasal veriler

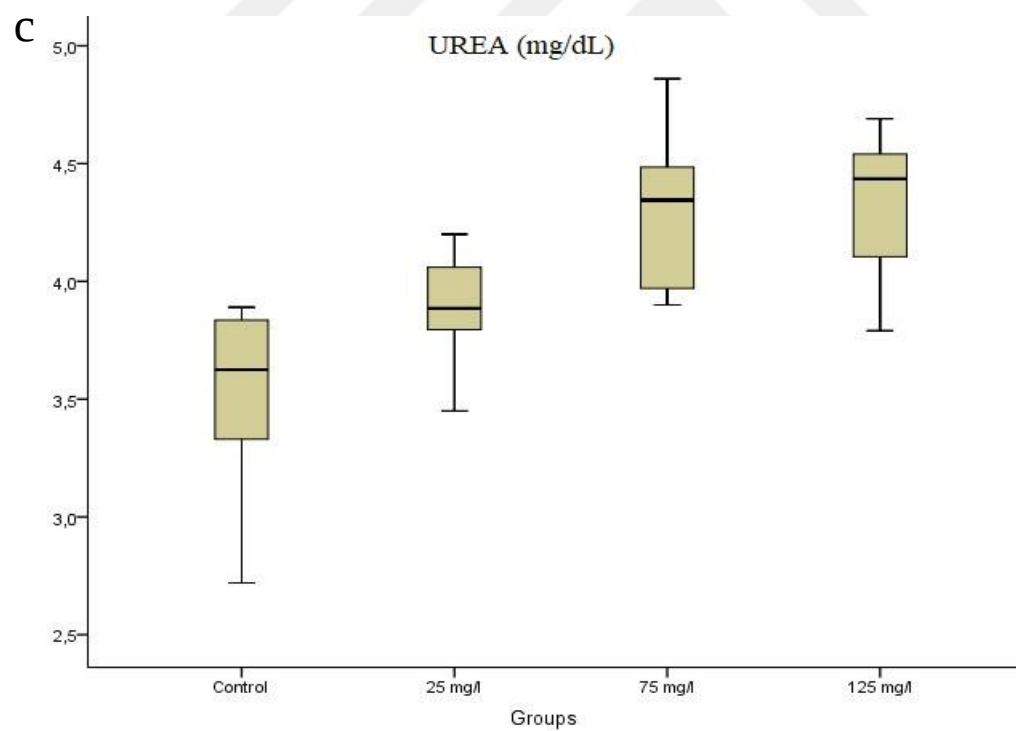
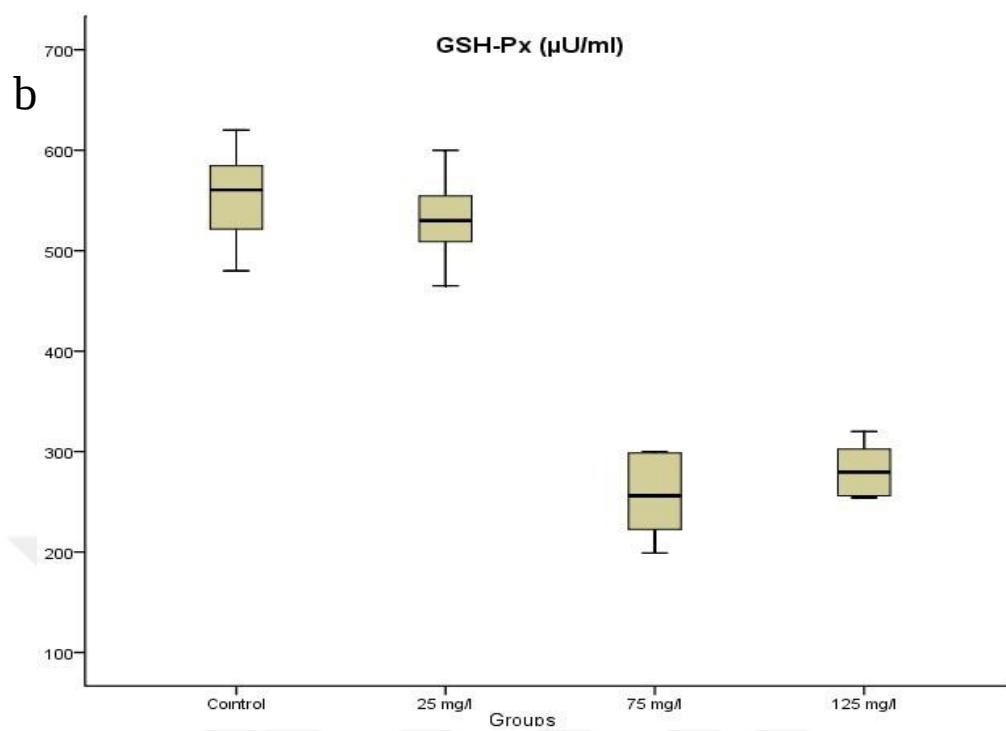
Gruplar	MDA (Ortalama $\pm$ SE)	GSH-Px (Ortalama $\pm$ SE)	Üre (Ortalama $\pm$ SE)	Ürik Asit (Ortalama $\pm$ SE)
Kontrol	32.87 $\pm$ 2.19 ^b	554.12 $\pm$ 16.55 ^a	3.52 $\pm$ 0.14 ^b	0.30 $\pm$ 0.014 ^c
25 mg/l	37.25 $\pm$ 2.49 ^b	531.5 $\pm$ 14.31 ^a	3.89 $\pm$ 0.08 ^{a,b}	0.31 $\pm$ 0.010 ^{b,c}
75 mg/l	57.87 $\pm$ 4.28 ^a	256.62 $\pm$ 14.67 ^b	4.29 $\pm$ 0.11 ^a	0.39 $\pm$ 0.013 ^a
125 mg/l	61.0 $\pm$ 4.23 ^a	281.25 $\pm$ 9.12 ^b	4.33 $\pm$ 0.10 ^a	0.36 $\pm$ 0.015 ^{a,b}

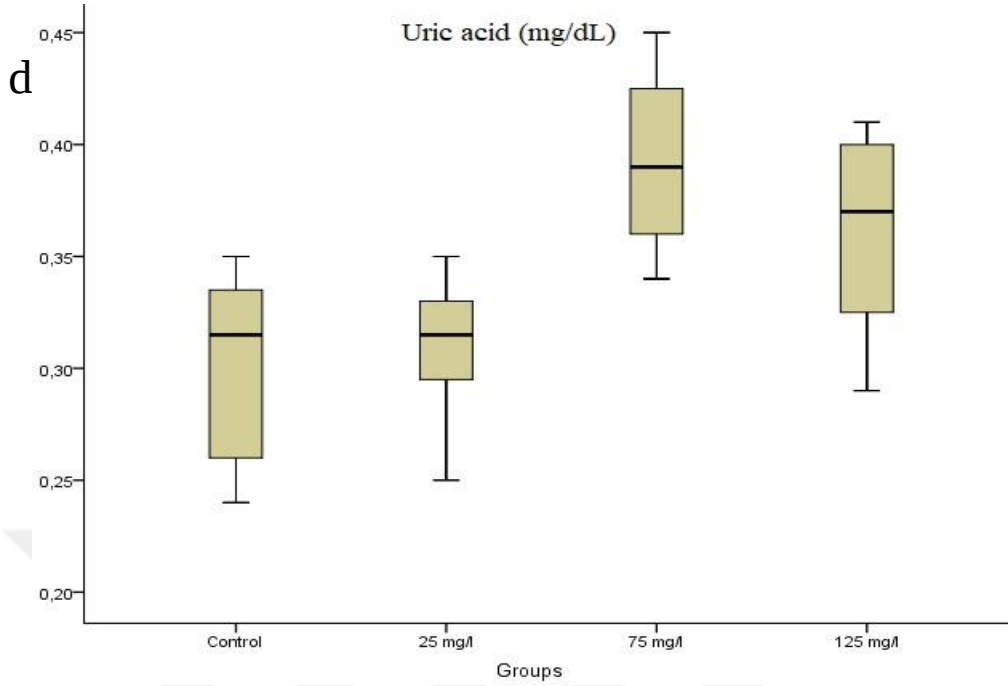
*: $p < 0.05$ =İstatistik olarak anlamlı fark, a,b: Aynı sütunda farklı harf taşıyan grup ortalamaları arası fark önemlidir. n: gruptaki denek sayısı, SE: Standart hata

Çizelge 3.3. incelendiğinde MDA düzeyleri kontrol ve Thiamethoxam'ın uygulandığı diğer üç grupta sırasıyla 32.87, 37.25, 57.87 ve 61.00 olarak tespit edilmiştir. MDA düzeyleri kontrol ve 25 mg/l Thiamethoxam gruplarında benzer oranda olup bu iki grup arasında fark istatistiki anlamda önemsizdir ($p > 0.05$). Artan Thiamethoxam doz miktarı ile ölçülen MDA düzeyleri arasında doğru bir orantı görülmektedir. 75 mg/l ve 125 mg/l Thiamethoxam gruplarında ölçülen MDA miktarı, kontrol ve 25 mg/l Thiamethoxam gruplarına göre oldukça artış göstermiştir. Yüksek doz (75 mg/l ve 125 mg/l) gruplarındaki MDA düzeyleri ile kontrol ve 25 mg/l Thiamethoxam grupları arasındaki istatistiki fark anlamlıdır ($p < 0.05$). GSH-Px enzim aktivitesi kontrol ve Thiamethoxam'ın uygulandığı diğer üç grupta sırasıyla

554.12, 531.5, 256.62, 281.25 olarak gözlenmiştir. GSH-Px düzeyleri kontrol ve 25 mg/l Thiamethoxam gruplarında aynı yoğunlukta ölçülmüş ve bu iki grup arasındaki fark anlamlı değildir ($p>0.05$). Thiamethoxam dozu arttıkça antioksidan enzimlerden önemli olan GSH-Px'in düzeyinde azalma görülmektedir. Bu organizmadaki oksidan/antioksidan sistem dengesini oksidan sistem lehine bozmaktadır. 75 mg/l ve 125 mg/l Thiamethoxam uygulanan gruplar arasındaki fark istatistiki anlamda önemsizdir ($p>0.05$). Ancak yüksek doz uygulanan bu iki grup ile kontrol ve 25 mg/l Thiamethoxam grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$). Üre düzeyleri kontrol ve Thiamethoxam'ın uygulandığı diğer üç grupta sırasıyla 3.52, 3.89, 4.29 4.33 mg/dL olarak ölçülmüştür. Kontrol ve 25 mg/l Thiamethoxam grubundaki fark önemsizdir ($p>0.05$). Kontrol grubu ile Thiamethoxam uygulanan iki doz grubu (75 ve 125 mg/l) arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Ancak en düşük Thiamethoxam dozu (25 mg/l) ile diğer iki uygulama dozu (75 ve 125 mg/l) arasında anlamsal bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$). Ürik asit düzeyleri ise kontrol ve Thiamethoxam'ın uygulandığı diğer üç grupta sırasıyla 0.30, 0.31, 0.39 ve 0.36 olarak tespit edilmiştir. Kontrol ve 25 mg/l Thiamethoxam grubundaki fark önemsizdir ($p>0.05$). Yine 25 mg/l ile 125 mg/l uygulama dozu arasındaki fark anlamlı değildir ($p>0.05$). 75 mg/l uygulama dozu ile kontrol ve 25 mg/l uygulama dozu arasında istatistiki olarak fark anlamlıdır ($p<0.05$).







Şekil 3.1. Subakut Thiamethoxam ile muamele edilen gökkuşağı alabalıklarında MDA, GSH-Px enzim aktiviteleri ile üre ve ürik asit düzeylerinin box plot gösterimi

3.3. Histopatolojik Bulgular

3.3.1. Karaciğer

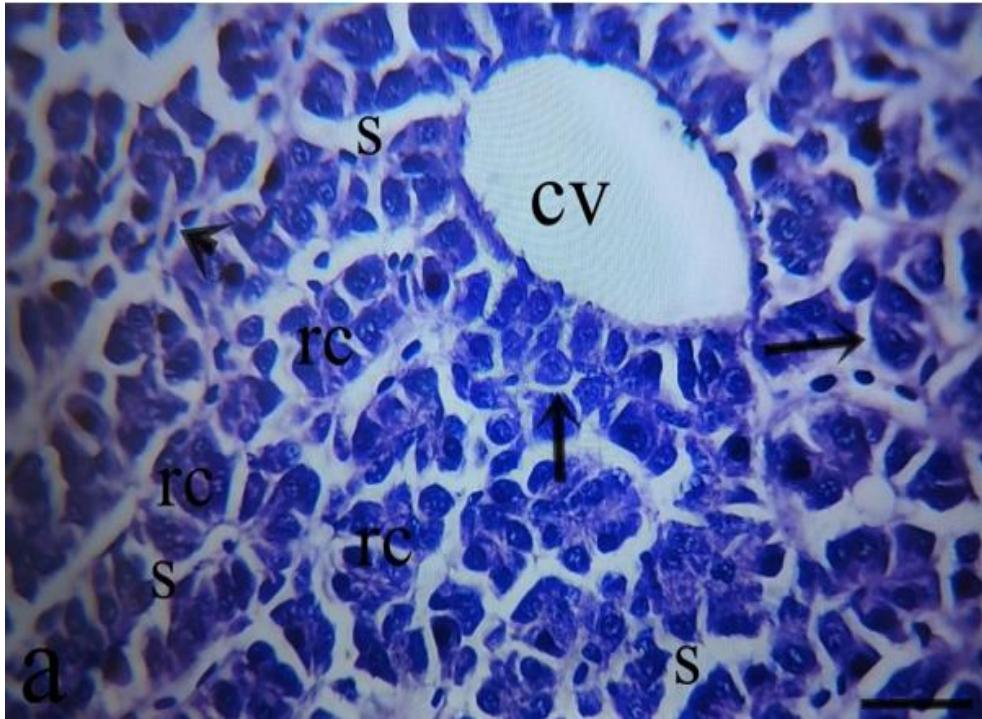
Deneysel prosedür uygulaması sonunda alınan karaciğer dokuları tespit ve doku takibi aşamalarından sonra parafine gömülerek elde edilen bloklardan mikrotom yardımı ile alınan 5 µm'lik seri kesitler hematoksilin-eosin ile boyandıktan sonra ışık mikroskopik düzeyde incelenmiştir. Elde edilen parafine gömülerek elde edilen blok kesitlerinin hematoksilin-eosin ile boyandıktan sonra ışık mikroskopik düzeylerine ilişkin veriler Çizelge 3.4'de gösterilmiştir.

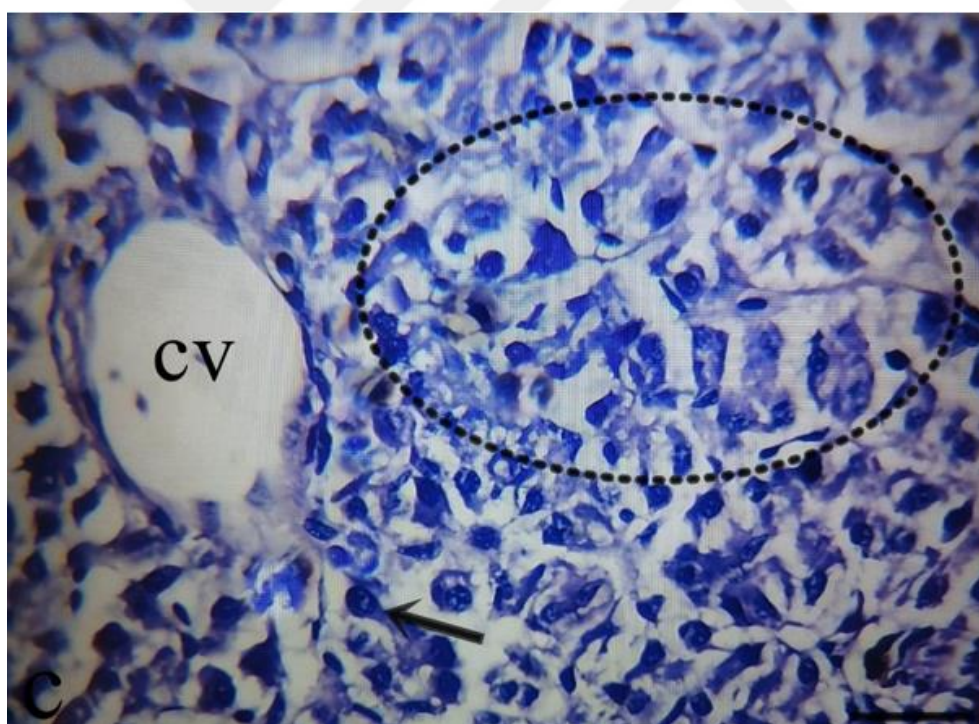
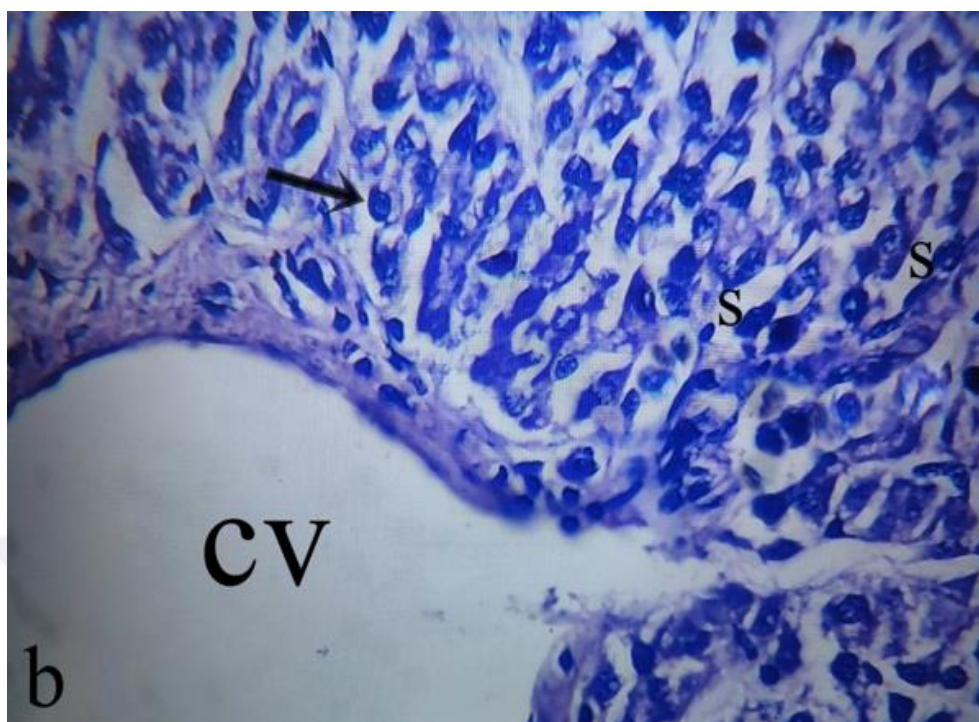
Çizelge 3.4. *Oncorhynchus mykiss*'de karaciğer dokusunda histopatolojik lezyonlara ait doku değişim derecelendirmeleri

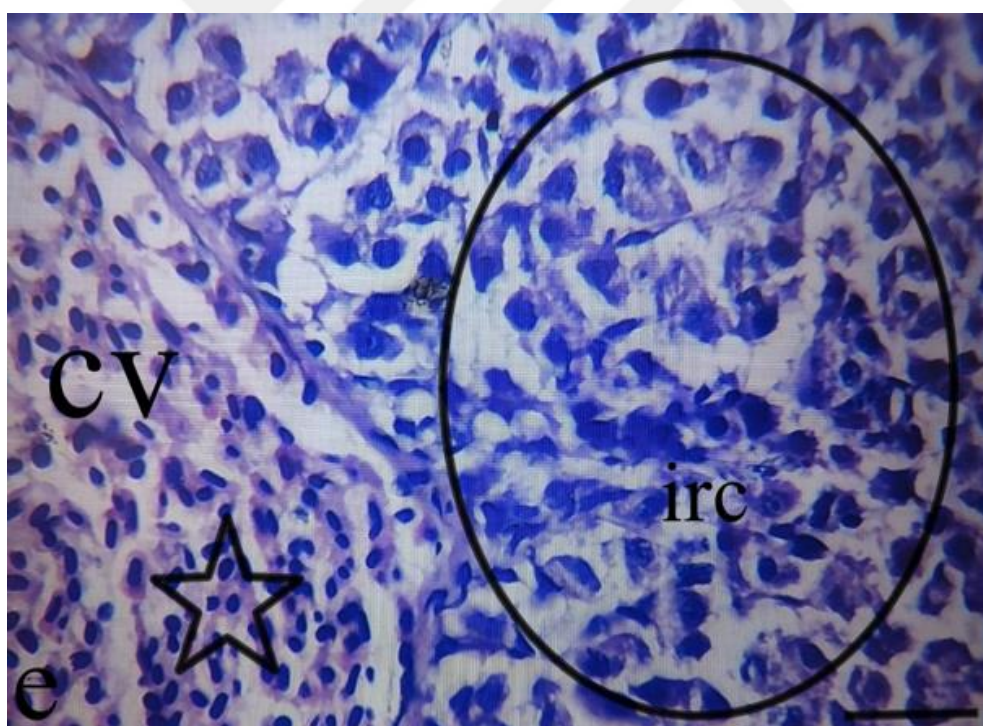
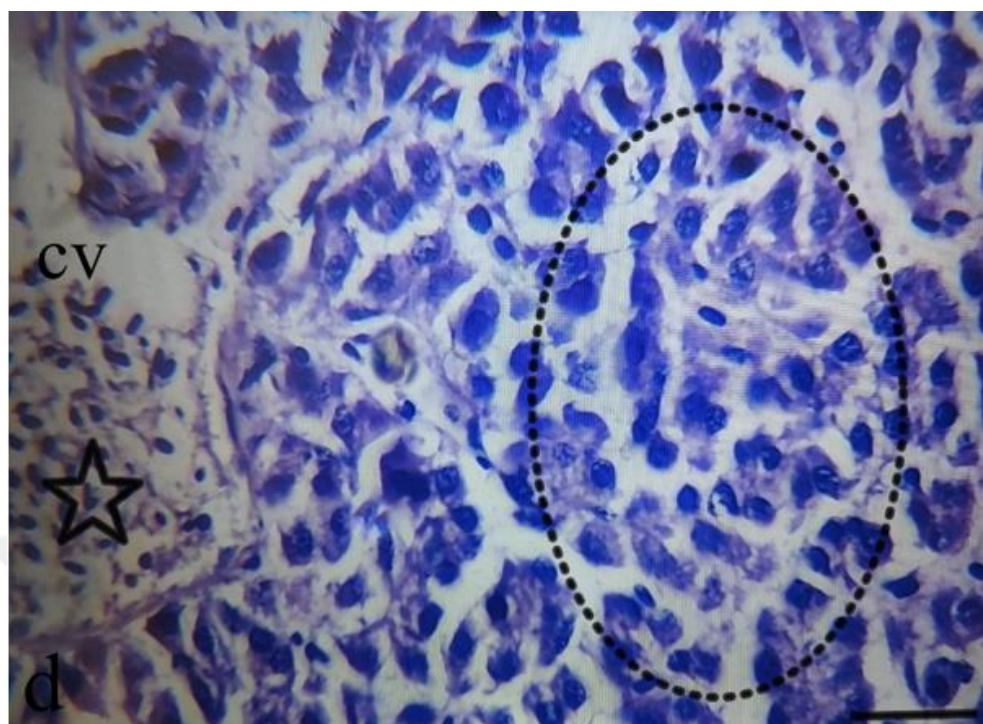
Karaciğer Lezyonları	Kontrol Grubu	Thiamethoxam Doz Grupları		
		25 mg/l.	75 mg/l.	125 mg/l.
Hepatosellüler dejenerasyon	-	+	++	+++
Safra kanalında dejenerasyon-proliferasyon	-	-	+	+
Nekroz ve Steatoz	-	+	++	+++
İrregular remark kordonları	+	+	++	++
İnfiltrasyon	-	-	-	+
Sinüzoidal dilatasyon	-	-	+	++
Konjesyon	-	-	++	++

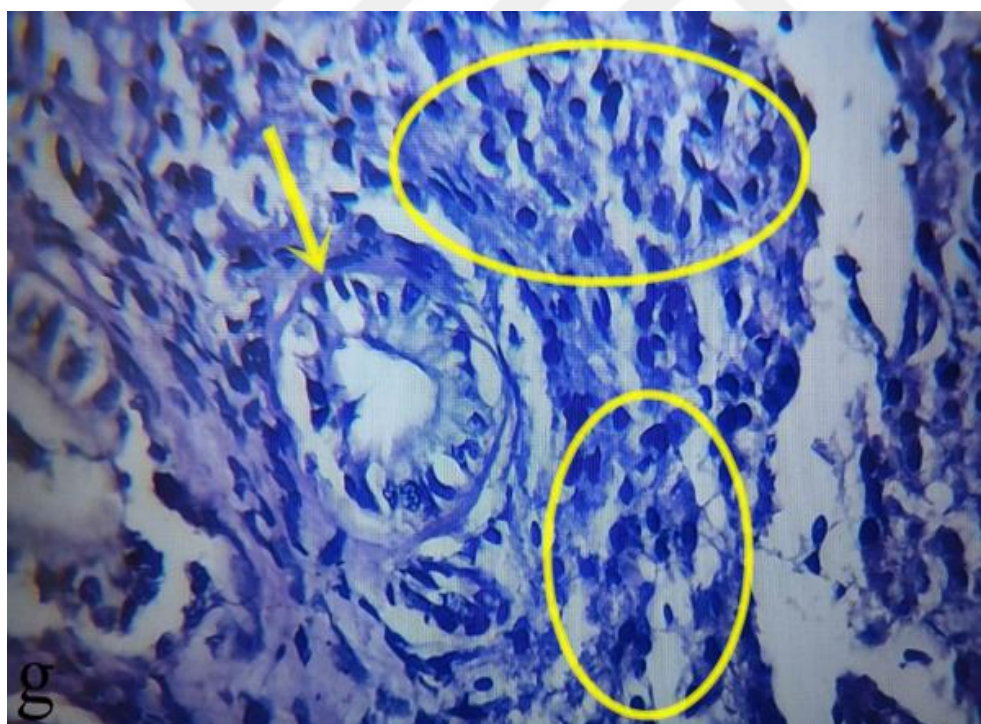
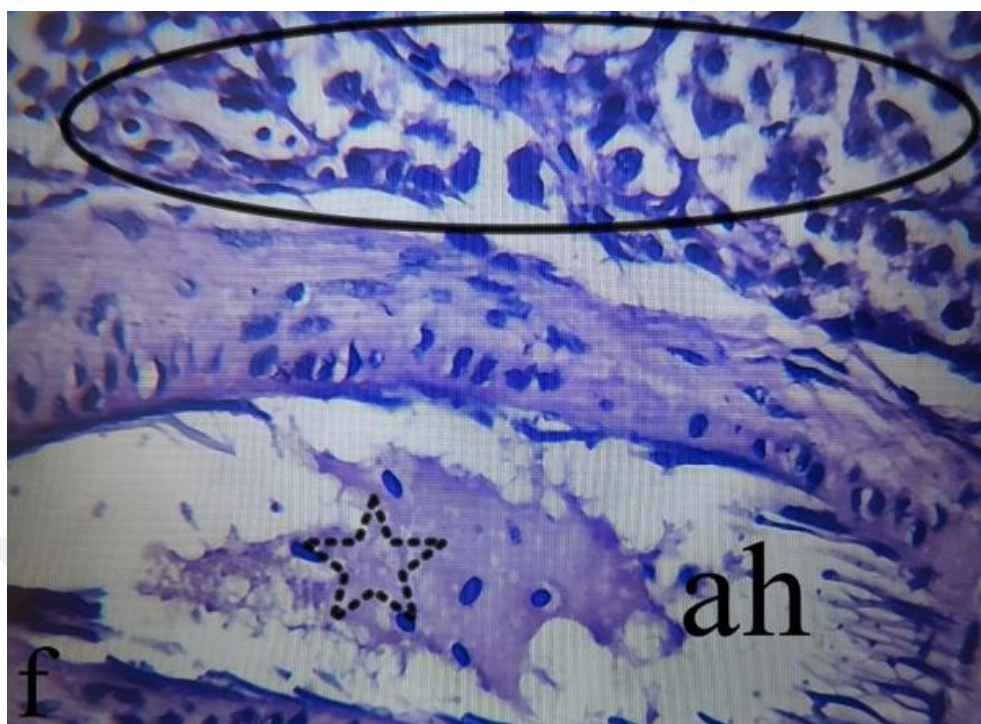
-: anormallik yok, +: anormallik frekansı düşük, ++: anormallik frekansı orta, +++: anormallik frekansı yüksek

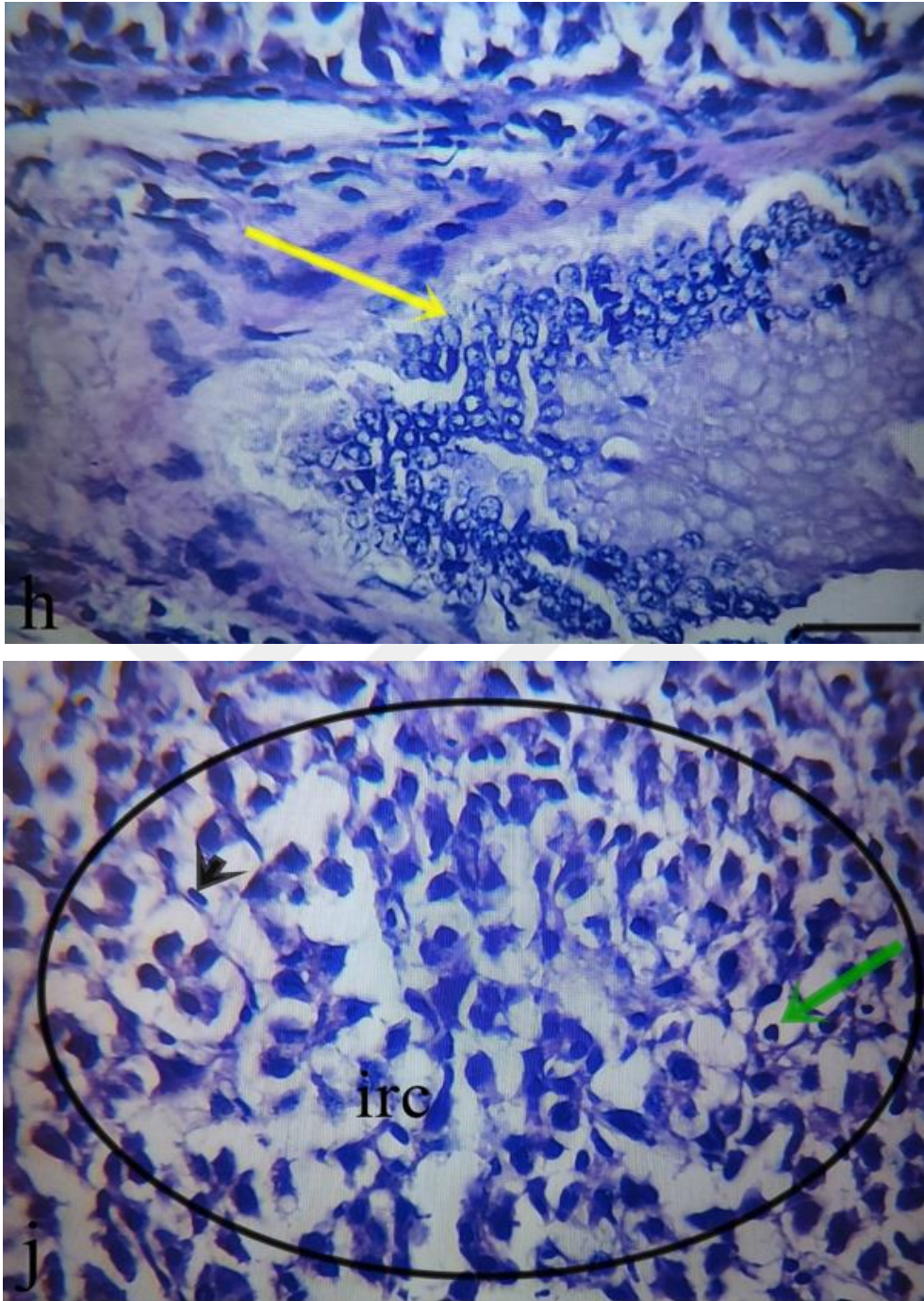
Karaciğer kesitlerinin mikroskopik incelenmesi sonucunda; kontrol grubunda vena centralis'ten başlayarak portal bölgeye kadar hepatositlerin oluşturduğu kordonların aralarında sinuzoidler ve bunların açıldığı merkezi ven yapısı normal görünümde izlenmiştir. Kontrol grubunda hepatosit diziliminin düzenli olduğu tespit edilmiştir (Resim 3.1.a, b). 25 mg/l Thiamethoxam uygulanması yapılan gruptan elde edilen karaciğer kesitlerinde ağırlıklı olarak görünüm kontrol grubu kesitleri ile benzerlik göstermektedir. Buna ek olarak kesitlerin bazılarında hepatositlerde hafif dejenerasyon ve venlerde konjesyona rastlanılmıştır (Resim 3.1.c, d). 75 mg/l Thiamethoxam uygulaması yapılan gruptan elde edilen karaciğer kesitlerinde hepatositlerde dejenerasyon, parankimal bölgede nekroz alanları, konjesyon ve az olarak steatoza rastlanıldı (Resim 3.1.e, f, g). 125 mg/l Thiamethoxam uygulaması yapılan gruptan elde edilen karaciğer kesitlerinde ise yine parankimal bölgede nekroz alanları vakuoler ve hepatoselüler dejenerasyon, nekroz alanları, steatoz, az miktarda hücre infiltrasyonu ile safra kanalında dejenerasyon ve proliferasyon gözlemlendi (Resim 3.1.h, j). Karaciğer dokularından elde edilen kesitler incelendiğinde Thiamethoxam dozunun artışına bağlı olarak görülen lezyon sıklık ve şiddetinde bir artış olduğu görülmektedir.











Resim 3.1. *Oncorhynchus mykiss*'de Thiamethoxam'ın değişik miktarda dozlarına maruz kalmış karaciğer dokusu kesitleri. **a, b.** Kontrol grubu. **c, d.** 25 mg/l Thiamethoxam uygulaması yapılan grup. **e, f, g.** 75 mg/l Thiamethoxam uygulaması yapılan grup. **h, j.** 125 mg/l Thiamethoxam uygulaması yapılan grup. Merkezi vena (cv), hepatosit (siyah ok), sinuzoid (s), remark kordonları (rc), hepatositlerde hafif dejenerasyon (kesik çizgili halka), sentral vende konjesyon (yıldız), hepatositlerde dejenerasyon, nekroz alanları ve steatoz (siyah halka), irregular remark kordonları (irc), Arteria hepatica (ah), hepatik arterde konjesyon (kesik çizgili yıldız), safra kanalında dejenerasyon ve proliferasyonu (sarı ok), parankimal bölgede vakuoler ve hepatosellüler dejenerasyon (sarı halka), piknoz (yeşil ok). Büyütme: x400, Bar: 50 µm. H&E

3.3.2. Böbrek

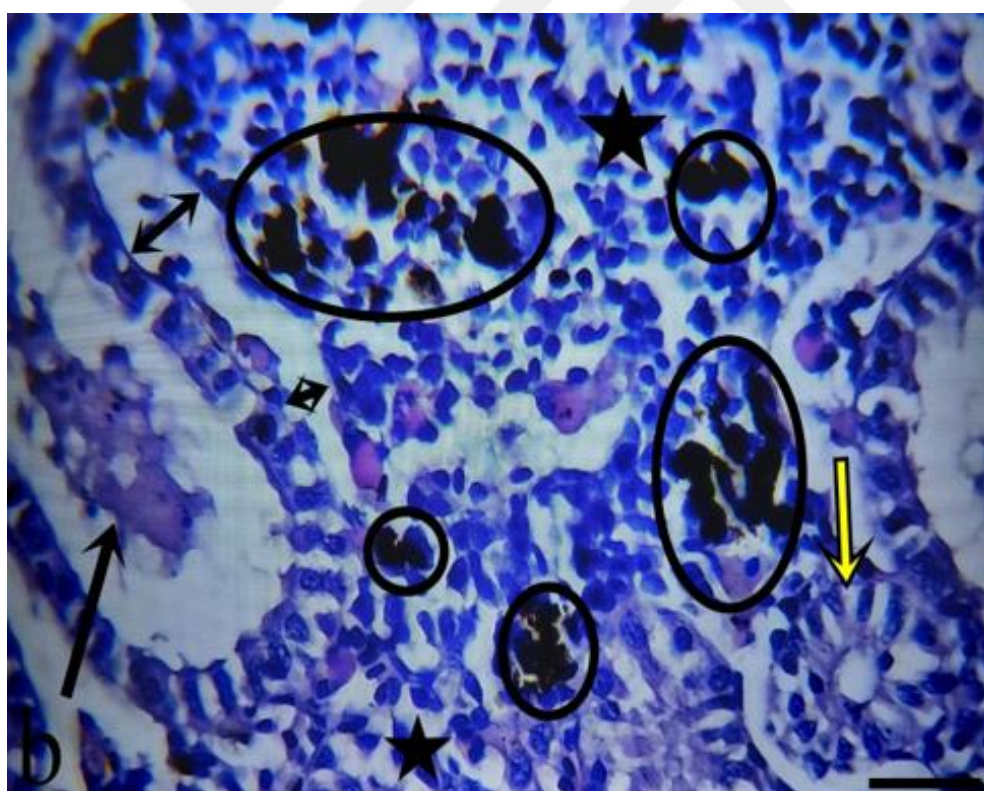
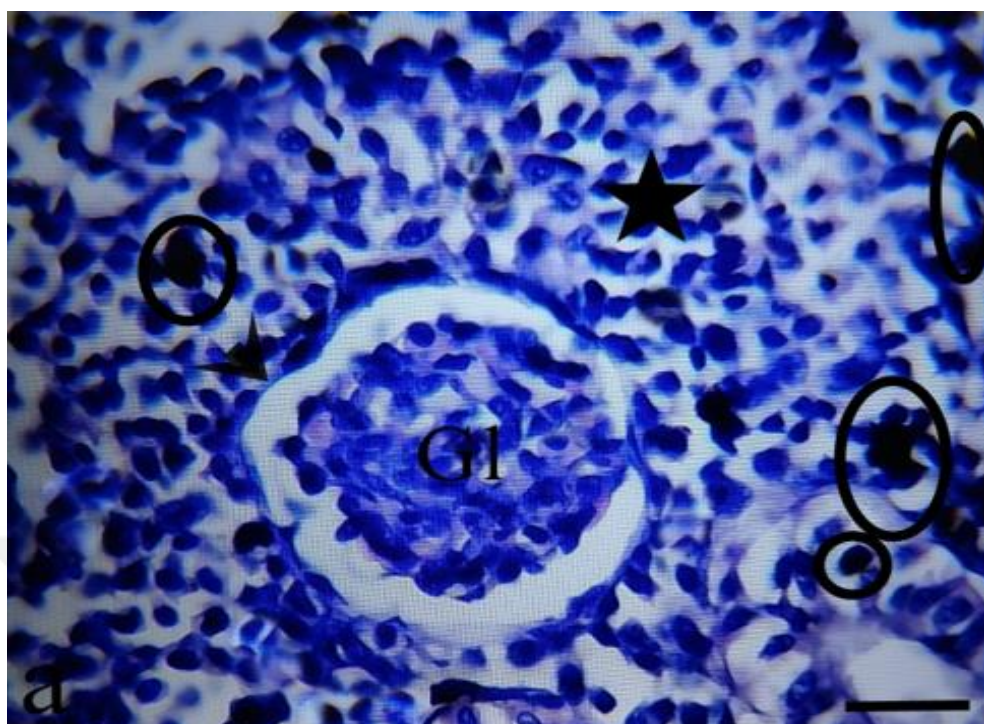
Deneysel prosedür uygulaması sonunda disekte edilen balık böbrek dokularından hazırlanan preparatların histolojik incelemesi mikroskopik düzeyde incelenmiştir. Disekte edilen balık böbrek dokularından hazırlanan preparatların histolojik incelemesine ilişkin veriler Çizelge 3.5'te gösterilmiştir.

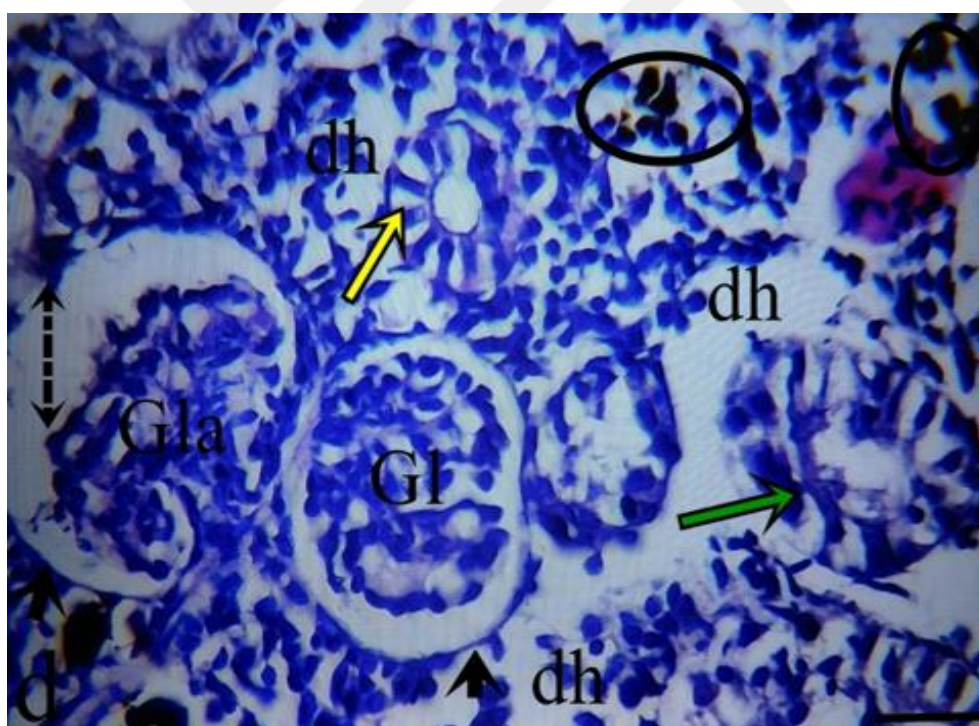
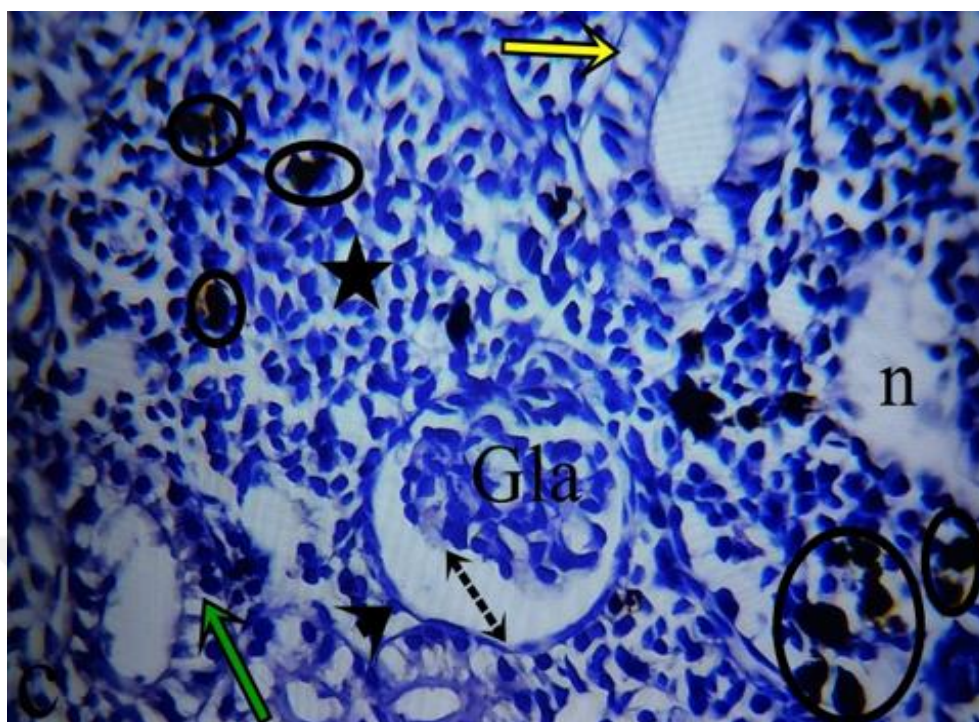
Çizelge 3.5. *Oncorhynchus mykiss*'de böbrek dokusunda histopatolojik lezyonlara ait doku değişim derecelendirmeleri

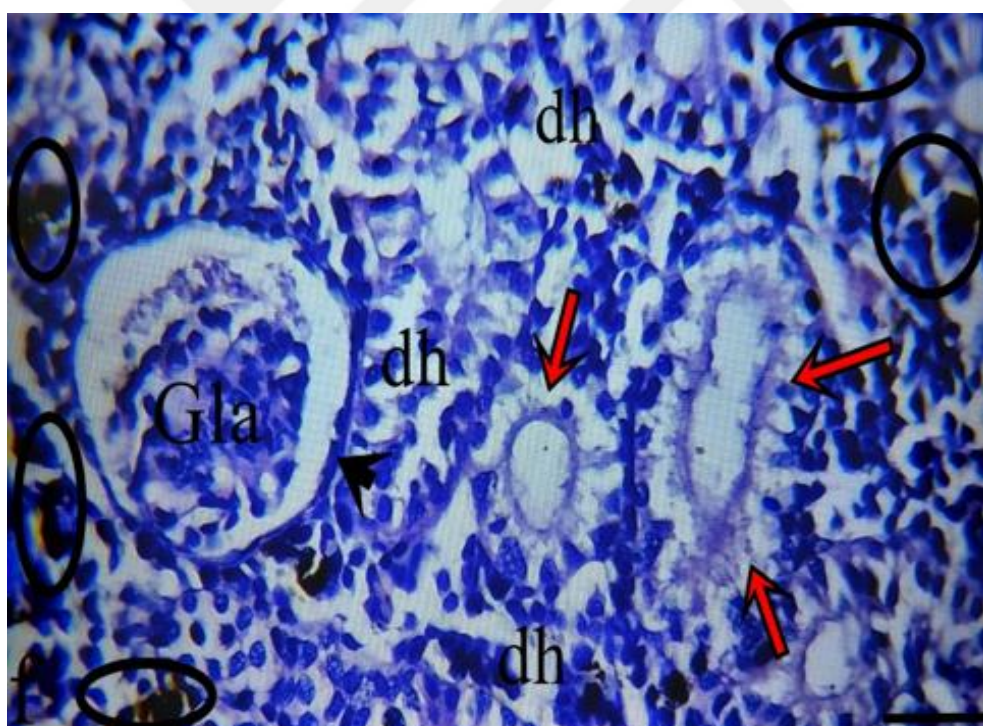
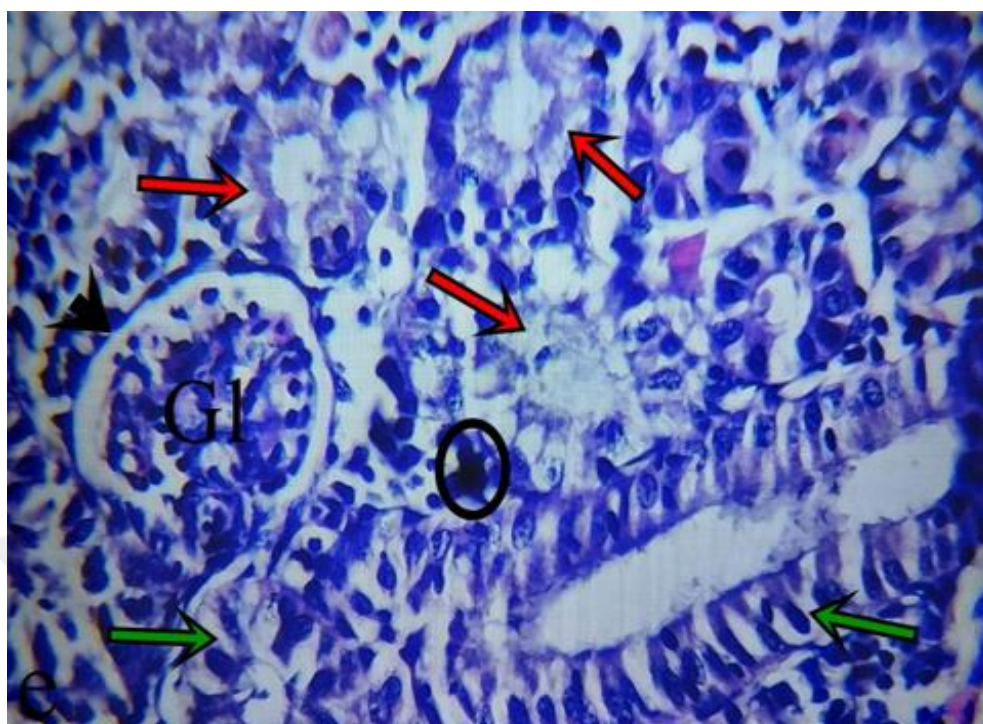
Böbrek Doku Lezyonları	Kontrol Grubu	Thiamethoxam Doz Grupları		
		25 mg/l.	75 mg/l.	125 mg/l.
Glomerular Atrofi	-	+	++	+++
Melanomakrofaj Merkezleri	+	+	++	++
Hematopoetik Doku Azalması	-	+	++	++
Tubul Epitelinde Hidropik Dejenerasyon	+	+	++	+++
Renal Tubuler Nekroz	-	+	++	+++
Tübüllerde Sıvı Birikimi	-	+	+	+

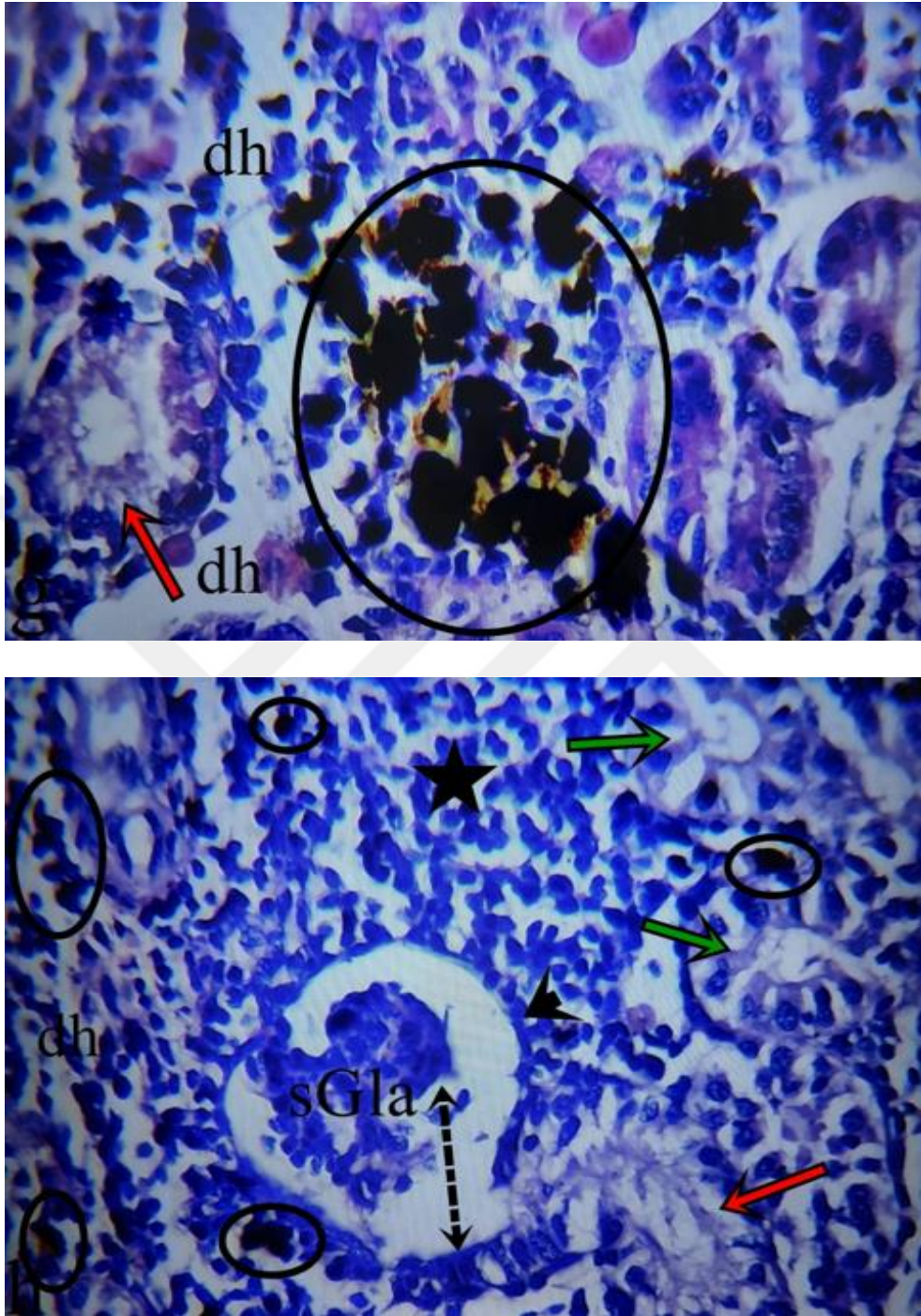
-, anormallik yok, +: anormallik frekansı düşük, ++: anormallik frekansı orta, +++: anormallik frekansı yüksek.

Alabalıklarda böbreğin yerleşimi vücut boşluğu boyunca olmaktadır. Çalışma sonunda disekte edilen balık böbrek dokularından hazırlanan preparatların histolojik incelemesi sonucunda nefronu oluşturan renal korpüskül ve tubuller normal yapıda izlenmiştir. Renal korpüskül, glomerulus ve onu saran çift çeperli bowman kapsülünden oluşmaktadır. Proksimal ve distal tubul hücreleri normal görünümündedir. Balıkların renal hematopoetik dokusu normal yapıda olup bu dokuda melanomakrofaj merkezleri de tespit edilmiştir (Resim 3.2.a). En düşük Thiamethoxam uygulanan grup olan 25 mg/l dozunda elde edilen böbrek kesitlerinde az miktarda tubul epitelinde dejenerasyon ve glomerular atrofiye rastlanılmıştır (Resim 3.2.b, c). 75 mg/l Thiamethoxam uygulanan balıklardan alınan böbrek kesitlerinde glomerular atrofi, tübüllerde hidropik dejenerasyonlar, nekroz, tübül epitelinde yaygın dejeneratif bölgelere ve hematopoetik dokuda azalmaya rastlanılmıştır (Resim 3.2.d, e). Çalışmada kullanılan en yüksek madde dozu olan 125 mg/l thiamethoxam grubunda glomerular atrofi, tubul epitelinde hidropik dejenerasyonlar, renal tubuler nekroz, tübüllerde dejenerasyonlar, bowman boşluğunda genişleme, tübüllerde sıvı birikimi, tubul epitelinde bazal laminadan ayrılma, hematopoetik dokuda azalma ve melanomakrofaj merkezlerinde artış gözlenmiştir (Resim 3.2.f, g, h). Böbrek dokusunda gözlenen lezyonların sıklık ve şiddeti 25 mg/l uygulama dozunda daha seyrek iken, 75 ve 125 mg/l Thiamethoxam grubunda yoğundur. Lezyon şiddet ve sıklığı 75 ve 125 mg/l Thiamethoxam uygulama gruplarında birbirine benzer yoğunluktadır.









Resim 3.2. *Oncorhynchus mykiss*'de Thiamethoxam'ın değişik miktarda dozlarına maruz kalmış böbrek dokusu kesitleri. **a.** Kontrol grubu. **b, c.** 25 mg/l Thiamethoxam uygulaması yapılan grup. **d, e.** 75 mg/l Thiamethoxam uygulaması yapılan grup. **f, g, h.** 125 mg/l Thiamethoxam uygulaması yapılan grup. Glomerulus (Gl), bowman kapsülü (okbaşı), hematopoetik doku (yıldız), melanomakrofaj merkezleri (siyah halka), Tubul epitelinde bazal laminadan ayrılma (siyah çift taraflı ok), tubul lümeninde sıvı birikimi (siyah ok), tubul epitelinde hidropik dejenerasyon (sarı ok), tubul epitelinde dejenerasyonlar (yeşil ok), nekroz (n), glomerular atrofi (Gla), bowman boşluğunda genişleme (kesikli çift taraflı ok), hematopoetik dokuda azalma (dh), renal tubular nekroz (kırmızı ok), şiddetli glomerular atrofi (sGla). (Büyütme: x400, Bar: 30 µm. H&E

4. TARTIŞMA

Tarımsal ürünlerin miktar ve kalitesini artırmak amacıyla pestisitler yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanımları verimliliği artırsa da çevre, hayvan ve insan sağlığı açısından tehdit oluşturmaktadır. Bu tehditler hedef dışı organizmalara yönelik fizyolojik, davranışsal, metabolik vb. tehditler olabilir. Birçok yönden çok büyük olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Özellikle balık türlerinde balıkların oksidatif stres nedeniyle bedensel fonksiyonlarının değişmesi, hematoksisite, immünotoksisite, nörotoksisite, endokrin sistemin bozulması, genotoksisite ve gelişimsel toksisiteyi uyarak hayatta kalması/büyümesi üzerinde zehirleyici etkileri olduğu rapor edilmiştir (Ullah ve diğerleri, 2018). Bu anlamda sucul ekosistemdeki organizmalardan ulaşılan bilgilerden yararlanmak büyük avantajlar sunmaktadır. Balık örnekleri, nefrotoksisite, hepatotoksisite ve ekotoksikolojik çalışmaların yanı sıra ilgili toksisite işleyişini dikkate alan çalışmalarda toksikolojik yolları açıklamak için etkili bir şekilde kullanılabilir. Hedef organizmaların in vivo ve in situ değerlendirilmesi, sucul ekosistemdeki kirleticilerin potansiyel toksisite gücüne realist bir yaklaşım sağlar (Depledge, 1996). Su ekosistemlerinin ve balık popülasyonlarının durumunu belirlemek için histolojik çalışmaların yapılması da önemlidir (Dutta, 1996). Kirleticilerin önemli etkileri ilk olarak sucul ekosistemdeki organizmaların hücrelerinde veya dokularında ortaya çıkmaya başlar. Hedef organlardaki hücresel değişiklikleri belirlemek için hassas parametreler olarak bilinen histolojik analiz gereklidir. Deri, solungaçlar, karaciğer ve böbrekler su ortamıyla olan ilişkileri nedeniyle histopatolojik çalışmalarda kontaminasyonun etkilerini tespit etmek için en uygun hedef organlardır. Özellikle solungaçlar su kalitesinin aynası olarak kabul edilir. Deri ve solungaçlar kirleticilerle doğrudan temas eden yüzeylerdir, karaciğer metabolizmada anahtar rol oynar, balığın iç ortamı ve böbrekler sabit su ve tuz dengesinin korunmasında ve eksojen maddelerin metabolizması ve atılımında çok önemlidir ve bu da su kirliliğinin ana göstergeleridir (Hibiya, 1982). Son zamanlarda, organizmaların toksikolojik belirtileri (akut veya kronik maruz kalma), negatif ekolojik faktörlerin değerlendirilmesi ve düzenlenmesi için kriter haline gelmiştir (Newman, 2013). Toksik maddelerin etkilerinin belirlenmesinde biyobelirteçlerin ve biyolojik göstergelerin kullanımı sıklıkla tercih edilmekte ve ulaşılan sonuçlar çevresel tehlikelerin çözümlenmesine ve dolayısıyla zarar gören organizmaların korunmasına yönelik politikaların geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Balık habitatlarının

genel durumunu değerlendirmek için kullanılan biyolojik göstergeler temel olarak balık ağırlığı, standart uzunluk, kondisyon faktörü, gonad ve karaciğer indeksi (Co) gibi biyolojik karakteristik değişkenleri içerir (Corsi, Mariottini, Sensini, Lancini ve Focardi, 2003; Tejeda-Vera, López-López ve Sedeño-Díaz, 2007).

Karaciğer, kimyasalları içinde depoladığından kirleticilerin toksisite tesirini değerlendirmede önemli bir organdır. Karaciğer ayrıca kimyasalların biyotransformasyonu, toksisitelerinin azaltılması ve eliminasyonunun desteklenmesi için önemli bir bölge olarak kabul edilir (Alotaibi ve diğerleri, 2019). Balıklarda karaciğer metabolik reaksiyonların yoğun olarak gerekleştii organdır. Özellikle sucul ekosistemden gelen kirleticilerin tesirlerini anlamak için vücutta incelenen organların en önemlilerindendir (Srivastava, Mishra, Shrivastava, Srivastav ve Srivastav, 2010). Başka bir çalışmada, beyaz kas dokusundaki laktik asit birikiminin kalp, kırmızı kas, beyin ve karaciğer dokusundakinden çok daha yüksek olduğunu ve hipoksik koşullar altında alabalıktaki laktik asitin ana kaynağının beyaz kas olabileceğini göstermiştir (Omlin ve Weber, 2010). Thiamethoxam, balıklar ve omurgasızlar da dahil olmak üzere birçok suda yaşayan organizma için toksik olabilir. Thiamethoxam yüksek yıkama kapasitesi, düşük toprak emilimi, suda çözünürlüğüne yüksek olması ve biyolojik tedavilere karşı direnci nedeniyle özellikle balıklarda karaciğer ve böbrek hasarına, oksidatif strese, immünotoksisiteye, kan biyokimyasal değişikliklerine ve metabolik bozukluklara neden olabileceği rapor edilmiştir (Hasan ve diğerleri, 2022a). Birçok alışma, yetiştirilen su türlerinde bağışıklık sistemlerinin zayıflamasına yol açan stresli koşulları belgelemiştir (Roosta ve Hoseinifar, 2016). Hipoksik, normoksik ve hiperoksik koşullar da taşıyan balıklarda biyokimyasal değişiklikler görölmüştür (Duran, 2023). Karaciğerin histopatolojik incelemesinde her iki cinsiyetteki bireylerin safra kanallarında ve sinüzoidlerin de farklı konsantrasyonlarda dilatasyon, lenfosit infiltrasyonu, pigment birikimi, konjesyon ve nekroz gözlenmiştir (Korkmaz ve Dönmez, 2017). Enzimatik aktivite, thiamethoxamın artan konsantrasyonları ile paralel olarak artar ve karaciğer dokusundaki pestisit konsantrasyonu ile biyokimyasal değişikliklere ek olarak histolojik ve histokimyasal değişikliklerin şiddeti arasında bir bağlantı olduğu rapor edilmiştir (Stoyanova, Georgieva, Velcheva, Atanasova ve Yancheva, 2019). Gobiocypris rarus balığı 90 gün boyunca thiamethoxamın farklı yoğunluklarına (0, 0,5, 5 ve 50 µg/L) maruz bırakıldı. 50 µg/L thiamethoxam uygulamasından sonra her iki

cinsiyette de vücut uzunluğunun ve plazma T4'ün azaldığı, ayrıca karaciğer histolojik hasarının ve gonad gelişiminin geciktiği bildirildi (Zhu ve diğerleri, 2019). Thiamethoxamın model organizmalarda toksik etkilere yol açarak oksidatif stres biyobelirteçlerinde, genotoksik parametreler 8-OHdG seviyelerinde ve HSP70 seviyelerinde değişikliklere yol açtığını bildirilmiştir (Temiz ve diğerleri, 2021). Thiamethoxama maruz kaldığında zebra balığı karaciğerinde değişen konsantrasyonlarda DNA hasarına neden olduğu rapor edilmiştir (Yan, Wang, Zhu, Chen ve Wang, 2016). Araştırma ile histopatolojik karaciğer açısından kesitlerin bazılarında hepatositlerde hafif dejenerasyon ve venlerde konjesyona, hepatositlerde dejenerasyon, parankimal bölgede nekroz alanları, konjesyon ve az olarak steatoza ve parankimal bölgede nekroz alanları vakuoler ve hepatoselüler dejenerasyon, nekroz alanları, steatoz, az miktarda hücre infiltrasyonu ile safra kanalında dejenerasyon ve proliferasyon gözlemlendiği ve genel olarak karaciğer kesitlerinde Thiamethoxam dozunun artışına bağlı olarak görülen lezyon sıklık ve şiddetinde bir artış olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Literatürdeki araştırmaların da bu araştırma sonuçlarını desteklediği görülmektedir.

Balık böbreği; anatomik olarak vücut boşluğunun dorsal tarafında, dorsal aorttanın ve omurganın ventral tarafında yer alan, ince ve uzun, koyu kırmızımsı kahverengi renkli, baştan kuyruğa kadar uzanan bir çift retroperitoneal organdır (Mumford ve diğerleri, 2017; Timur, 2013). Balıklarda melanomakrofaj merkezlerinin birçok fizyolojik ve patolojik olayda aktif rol oynadığı bildirilmektedir (Agius ve Roberts, 2003; Öztürk, 2015). Bazı araştırmacılar, sudaki toksik kimyasalların, özellikle de ağır metallerin etkileri nedeniyle böbrekteki bu merkezlerin konsantrasyonlarda önemli artışlar olduğunu bildirmişlerdir (Kranz ve Gercken, 1987; Pulsford, Ryan ve Nott, 1992). Yüksek dozda diazinona maruz kalan sazanlarda, son maruz kalma süresi boyunca Ca ve Mg iyon konsantrasyonlarında azalma gözlenmiştir. Bunun nedeni pestisitlerin karaciğer ve böbrekler gibi hayati organların fonksiyonlarını değiştirebilmesi ve vücudun homeostazisini bozabilmesidir (Banaee, Mirvagefi, Rafei ve Majazi, 2008). Thiamethoxama maruz kalmanın 30, 60 ve 90. günlerinde balığın karaciğerinde ve böbreklerinde meydana gelen histopatolojik değişiklikler arasında hepatik otoliz, akut hücre şişmesi, vakuolasyon, nekroz ve yağ değişimi yer alır; ayrıca böbreklerde düzensiz renal korpüsküller ve steatoz da rapor edilmiştir (Hasan ve diğerleri, 2022a). Dıştan alınan ilaçlar, endüstriyel kimyasallar,

pestisitler, petrol ürünleri, alkaloidler gibi maddeleri metabolize eden sistemdir. Sitokromlar bağırsak sistemi, akciğerler, böbrekler, beyin, lenfositler ve plasenta gibi tüm doku ve organlarda bulunur ve en fazla da hepatositlerin endoplazmik retikulum membranında bulunur (Rozman, 2002). Hipoksik şartlarda yapılan transfer sırasında reaktif oksijen türlerinde artış olmasına rağmen GSH-Px aktivitesinde kontrol grubuna göre azalma tespit edildi. Ayrıca lipid peroksidasyonunun ortaya çıkmasının, hiperoksik ve normoksik koşullara göre MDA değerlerinin artmasından kaynaklandığı belirlendi. Üre, ürik asit ve kreatinin değerlerinin kontrol grubuna göre artması böbrek hasarı olasılığını ortaya koyarken, LDH aktivitesinin artması artan enerji ihtiyacını glikoliz yoluyla karşıladığını ve glikozun glikoneogenezi yoluyla elde ettiğini düşündürmektedir (Duran, 2023). Diazinon karaciğer enzimlerinde, mitokondride, hepatositlerde ve biyokimyasal belirteçlerde değişikliklere neden olur ve diazinon'a ayrıca maruz kalan hayvanların böbreklerinde ve beyinde ciddi histopatolojik lezyonların gelişimi ile de ilişkilidir (Abu-Sheir, 2016). Diazinona maruz kalan balıkların solungaç ve böbrek dokularında çok sayıda histopatolojik değişiklik gözlemlendi. Elde edilen araştırma sonuçlarına göre, benekli argus balığının (*Scatophagus argus*) diazinon içeren alanlara bırakılması onun fizyolojisini formasyona uğratacağını ve hayatta kalma oranını tehlikeye atabileceğini göstermiştir (Ghasemzadeh, Sinaei ve Bolouki, 2015). Pestisitlere maruz kalan balıklarda ayrıca glomerüler hipertrofi, böbrek kanaması, sekonder lameller füzyon ve dejenerasyonu ve ayrıca brankiyal epitel hiperplazisi de gözlemlenmiştir (Obied, 2021). Araştırma sonucunda böbreklerin histopatolojisi açısından preparatların histolojik incelemesi sonucunda nefronu oluşturan renal korpüskül ve tubuller ile proksimal ve distal tubul hücreleri normal görünürken renal hematopoetik dokusu normal yapıda olup melanomakrofaj merkezlerinde, böbrek kesitlerinde az miktarda tubul epitelinde dejenerasyon ve glomerular atrofiye, glomerular atrofi, tübüllerde hidropik dejenerasyonlar, nekroz, tübül epitelinde yaygın dejeneratif bölgelere ve hematopoetik dokuda azalmaya, glomerular atrofi, tubul epitelinde hidropik dejenerasyonlar, renal tubuler nekroz, tübüllerde dejenerasyonlar, bowman boşluğunda genişleme, tübüllerde sıvı birikimi, tubul epitelinde bazal laminadan ayrılma, hematopoetik dokuda azalma ve melanomakrofaj merkezlerinde artış gözlemlendiği, genel olarak böbrek dokusunda gözlenen lezyonların sıklık ve şiddeti 25 mg/l uygulama dozunda daha seyrekken 75 ve 125 mg/l dozu grubunda yoğun olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Literatürdeki araştırmaların da araştırma sonuçlarını desteklediği görülmektedir.

Böbrekler kanı süzerek idrar üretir. Üretilen idrar üreterler aracılığıyla mesanede toplanır ve üretra yoluyla vücuttan dışarı atılır. İdrarla atılan en önemli metabolik atık ürünleri üre ve ürik asit gibi azotlu atık ürünlerdir. Böbrekler ayrıca kalsiyum metabolizmasının kontrolünde rol oynayan bir D vitamini türevi olan 1,25-hidroksikolekalsiferol 14'ü de aktive eder (Sivrioğlu, 2005). Böbrekler çalışmaya devam ettikçe nitrojen kalıntıları toksik düzeylere ulaşmadan plazmadan uzaklaştırılır. Protein parçalanmasıyla amonyak (NH₃) oluşur. NH₃ hücreler için oldukça toksik bir maddedir. Bu nedenle karaciğerde üreye dönüştürülerek böbrekler tarafından atılır. Böbrekte idrar üreten en küçük birim nefrondur. Her böbrekte yaklaşık bir milyondan fazla nefron bulunur. Nefron, iki loblu Bowman kapsülü içinde yer alan glomerulus ve tübüllerden oluşur. Glomerulus kanı filtreler, tübül idrar üreten kısımdır. Kan glomerüllerin kapiller bölgesine aff arter ile gelir; gelen kan burada süzöldükten sonra eff. arter ile gider (Anafarta ve Bedük, 1998). Yapılan bir çalışmada sipermethrin maruziyeti sonucunda kontrol grubuna kıyasla kan serumundaki üre, ürik asit, kreatinin, AST ve ALT değerlerinde yükselme olduğu bildirilmiştir (Tekeli, 2023). Farklı ortamlar açısından karşılaştırma yapıldığında doğal ve kafes ortamında yetişen balıkların ve doğal ile havuz ortamında yetişen balıkların ürik asit değerleri istatistiksel olarak farklı bulunurken kafes ve havuz ortamında yetişen balıkların ürik asit değeri arasında ise istatistiksel herhangi bir fark bulunmamıştır. Ürik asit ve üre değerleri, alabalıklarda yapılan kan parametreleri ile ilgili benzer diğer çalışmalarla (Çakıcı, 1999; Çelik ve Bilgin, 2007) farklılıklar göstermektedir. Ürik asit ve üre değerleri doğal ortamda yetişen balıklarda, kafes ve havuz ortamlarında yetişenlere göre daha yüksek bulunmuştur (Çelik ve Çakıcı, 2005). Kafes ve havuz ortamındaki ürik asit ve üre değerleri ise birbirine yakın çıkmıştır (Ural, Parlak ve Alayunt, 2013). Yetişkin gökkuşağı alabalıklarının (*oncorhynchus mykiss*) transferi sonrası grupların üre ve ürik asit değerleri açısından istatistiksel bir farklılık olduğu saptanmıştır (Duran, 2023). Hiperoksiye maruz bırakılan morina balıklarında serum üre seviyesinin önemli derecede yükseldiğini bildirmişlerdir (Karlsson, Heier, Rosseland, Salbu ve Kiessling, 2011). Transfer edilen canlı alabalıklarda serum üre ve ürik asit değerlerinin yükseldiğini bildirmişlerdir (Keleştemur ve Özdemir, 2010). Araştırma ile biyokimyasal açıdan üre düzeylerinin kontrol ve 25 mg/l uygulama dozu grupları arasında istatistiki anlamda fark oluşmazken 75 ve 125 mg/l uygulama dozu grupları arasında istatistiki anlamda fark oluştuğu; ürik asit düzeyleri açısından ise kontrol ve 25 mg/l ile 25 mg/l ve 125 mg/l uygulama dozu grupları arasında istatistiki anlamda fark oluşmazken 75 mg/l

uygulama dozu grubu ile kontrol ve 25 mg/l uygulama dozu arasında istatistiki anlamda fark oluştuğu sonucuna ulaşılmıştır. Literatürdeki araştırmaların da araştırma sonuçlarını desteklediği görölmektedir.



5. SONUÇ

Elde edilen veriler sonucu Thiamethoxam'ın çalışmada kullanılan uygulama dozlarında dokularda meydana getirdiği toksik reaksiyonlar sonucu çeşitli organlarda oluşturduğu histopatolojik olgular ve hematoksik karakteri ortaya konulmuş ve sonuçlar aşağıda belirtilmiştir;

- Hepatosomatik indeks açısından karaciğer somatik indeksinin çalışmanın başladığı ilk gün alınan karaciğer dokusunun vücut ağırlığına oranlandığında gruplar arasında fark gözlenmediği, 21. gün sonunda alınan karaciğer dokusunun vücut ağırlığına oranlanmasında ise kontrol ile 25 ve 75 mg/l uygulama dozu grupları arasında istatistiki bir fark oluşmadığı, 125 mg/l uygulama dozu grubu HSI değerlerinde artış meydana gelmiş olmasına rağmen kontrol grubu ile bu grup arasında istatistiki anlamda fark oluşmadığı ve 125 mg/l uygulama dozu grubu ile 25 mg/l ve 75 mg/l uygulama dozu grubu arasında istatistiksel düzeyde anlamlı fark oluştuğu;
- Canlı ağırlık açısından 21 günlük uygulama sonunda çalışmanın başladığı 0. güne kıyasla kontrol grubunda %31.27 (55.87 g), 25 mg/l uygulama dozu grubunda %33.46 (53.62 g), 75 mg/l uygulama dozu grubunda %27.54 (45.13 g) ve 125 mg/l uygulama dozu grubunda %23.29 (40.38 g) artış oranı gerçekleştiği; kontrol ve 25 mg/l uygulama dozu grubundaki ağırlık artış ve yüzdesel oranlar birbirine benzer iken madde uygulama doz artışı ile ağırlık artış ve yüzdesel artış oranı giderek azaldığı;
- Biyokimyasal MDA düzeyleri açısından kontrol ve 25 mg/l uygulama dozu grupları arasında istatistiki anlamda fark oluşmazken 75 mg/l ve 125 mg/l uygulama dozu grupları arasında kontrol ve 25 mg/l uygulama dozu gruplarına göre istatistiki anlamda fark oluştuğu; GSH-Px düzeyleri açısından kontrol, 25 mg/l, 75 mg/l ve 125 mg/l uygulama dozu grupları arasında istatistiki anlamda fark oluşmazken yüksek doz uygulanan bu iki grup ile kontrol ve 25 mg/l uygulama dozu grupları arasında istatistiki anlamda fark oluştuğu; Üre düzeyleri açısından kontrol ve 25 mg/l uygulama dozu grupları arasında istatistiki anlamda fark oluşmazken 75 ve 125 mg/l uygulama dozu grupları arasında istatistiki anlamda fark oluştuğu; ürik asit düzeyleri açısından ise kontrol ve 25 mg/l ile 25 mg/l ve 125 mg/l uygulama dozu grupları

arasında istatistiki anlamda fark oluşmazken 75 mg/l uygulama dozu grubu ile kontrol ve 25 mg/l uygulama dozu arasında istatistiki anlamda fark oluştuğu;

- Karaciğerin histopatolojik açıdan değerlendirilmesinde; kontrol ve 25 mg/l uygulama dozu gruplarında karaciğer kesitleri ağırlıklı olarak normal görünürken kesitlerin bazılarında hepatositlerde hafif dejenerasyon ve venlerde konjesyona rastlanıldığı, 75 mg/l uygulama dozu grubunda hepatositlerde dejenerasyon, parankimal bölgede nekroz alanları, konjesyon ve az olarak steatoza rastlanıldığı, 125 mg/l uygulama dozu grubunda parankimal bölgede nekroz alanları vakuoler ve hepatoselüler dejenerasyon, nekroz alanları, steatoz, az miktarda hücre infiltrasyonu ile safra kanalında dejenerasyon ve proliferasyon gözleendiği ve genel olarak karaciğer kesitlerinde Thiamethoxam dozunun artışına bağlı olarak görülen lezyon sıklık ve şiddetinde bir artış olduğu;
- Böbreğin histopatolojik açıdan değerlendirilmesi sonucunda; nefronu oluşturan renal korpüskül ve tubuller ile proksimal ve distal tubul hücreleri normal görünürken renal hematopoetik dokusu normal yapıda olup melenomakrofaj merkezlerine rastlandığı, 25 mg/l uygulama dozu grubundaki böbrek kesitlerinde az miktarda tubul epitelinde dejenerasyon ve glomerular atrofiye rastlanıldığı, 75 mg/l uygulama dozu grubundaki böbrek kesitlerinde glomerular atrofi, tübüllerde hidropik dejenerasyonlar, nekroz, tübül epitelinde yaygın dejeneratif bölgelere ve hematopoetik dokuda azalmaya rastlanıldığı, 125 mg/l uygulama dozu grubundaki böbrek kesitlerinde grubunda glomerular atrofi, tubul epitelinde hidropik dejenerasyonlar, renal tubuler nekroz, tübüllerde dejenerasyonlar, bowman boşluğunda genişleme, tübüllerde sıvı birikimi, tubul epitelinde bazal laminadan ayrılma, hematopoetik dokuda azalma ve melanomakrofaj merkezlerinde artış gözleendiği, genel olarak böbrek dokusunda gözlenen lezyonların sıklık ve şiddeti 25 mg/l uygulama dozunda daha seyrekken 75 ve 125 mg/l dozu grubunda yoğun olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Genel olarak Gökkuşuğı alabalıklarının (*O. mykiss*) hematotoksik, hepatotoksik, nefrotoksik ve histopatolojik reaksiyonlar sonucu pestisitlere karşı duyarlı ve kirleticilere verilen tepkilerin belirlenmesinde yararlı biyomarkırlar olabileceği anlaşılmaktadır. Hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik sonuçların değerlendirilmesi sonucunda gözlenen doku

spesifik yanıtların Thiamethoxam'ın neden olduğu oksidatif strese karşı bir adaptasyon geliştirme niteliğinde olduğu düşünölmektedir.



KAYNAKÇA

- Abidin, Z. U., Hassan, H. U., Masood, Z., Rafique, N., Paray, B. A., Gabol, K., Shah, M. I. A., Gulnaz, A., Ullah, A., Zulfikar, T. ve Siddique, M. A. M. (2022) “Effect of dietary supplementation of Neem, *Azadirachta indica* leaf extracts on enhancing the growth performance, chemical composition and survival of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*”, *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29, 3075–3081.
- Abu-Sheir, W. A. (2016) “The protective role of vitamin C against histological changes and some biochemical indices in liver of rats chronically exposed to diazinon”, *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 64(1), 395–404.
- Agius, C. ve Roberts, R. J. (2003) “Melano-macrophage centres and their role in fish pathology”, *Journal of fish diseases*, 26(9), 499–509.
- Alotaibi, M. R., Fatani, A. J., Almnaizel, A. T., Ahmed, M. M., Abuohashish, H. M. ve Al-Rejaie, S. S. (2019) “In vivo assessment of combined effects of glibenclamide and losartan in diabetic rats”, *Medical principles and practice*, 28(2), 178–185.
- Altınterim, B. ve Aksu, Ö. (2020) “Sarımsak (*Allium sativum*, Limne, Tunceli Sarımsağı (*Allium tuncelianum*, Kollman) ve Soğan (*Allium cepa*, Limne) Masere Yağının, Gökkuşluğu Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss* L.)’nın Antioksidan Enzim Aktiviteleri Üzerine Etkileri”, *Anadolu Çevre ve Hayvancılık Bilimleri Dergisi*, 5(1), 61–65.
- Altun, M. (2018) *Thiamethoxam’ın galleria mellonella’nın bazı biyokimyasal parametrelerine etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, Adıyaman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adıyaman.
- Anafarta, K. ve Bedük, Y. (1998) *Temel Üroloji-Ürogenital Sistemin Fizyolojisi-1*. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri.
- APHA-AWWA-WPCF (1981) *Standart Methods for the Estimation of Water and Waste Water*. Washington.
- APHA-AWWA-WEF (1998) *Standard methods* New York: American Public Health Association.
- Atabeyoğlu, K. (2011) *Bazı ağır metallerin subletal dozlarının gökkuşluğu alabalıklarında*

(*oncorhynchus mykiss*, walbaum 1792) katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz enzim aktiviteleri ve mRNA ekspresyonları üzerine etkileri. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.

Atamanalp, M. (2000) *Bir sentetik piretroit insektisit (Cypermethrin) subletal dozlarının gökkuşağı alabalığı (Oncorhynchus mykiss)'na makroskopik, histopatolojik, hematolojik ve biyokimyasal etkileri*. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.

Banaee, M., Mirvagefei, A. R., Rafei, G. R. ve Majazi, A. B. (2008) "Effect of sub-lethal diazinon concentrations on blood plasma biochemistry", *International Journal of Environmental Research*, 2(2), 189–198.

Başer, M. (2024) *Mısırdaki pestisit kullanımı ve etkilerinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.

Bass, C., Denholm, I., Williamson, M. S. ve Nauen, R. (2015) "The global status of insect resistance to neonicotinoid insecticides", *Pesticide biochemistry and physiology*, 121, 78–87.

Benguira, S., Leblond, V. S., Weber, J. P. ve Hontela, A. (2002) "Loss of capacity to elevate plasma cortisol in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) treated with a single injection of o, p'-dichlorodiphenyldichloroethane", *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21(8), 1753–1756.

Chakravarty, S. (2014) *World Agrochemical and Pesticide Market to Grow 8.7% annually from 2014 to 2018*.

Corsi, I., Mariottini, M., Sensini, C., Lancini, L. ve Focardi, S. (2003) "Cytochrome P450, acetylcholinesterase and gonadal histology for evaluating contaminant exposure levels in fishes from a highly eutrophic brackish ecosystem: the Orbetello Lagoon, Italy", *Marine Pollution Bulletin*, 46(2), 203–212.

Crossmon, G. (1937) "A modification of Mallory's connective tissue stain with a discussion of the principles involved", *The Anatomical Record*, 69(1), 33–38.

Çakıcı, H. (1999) *Farklı işletmelerde yetiştirilen gökkuşağı alabalığının (oncorhynchus*

- mykiss walbaum*) kan özelliklerinin karşılaştırmalı olarak araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Çanakkale.
- Çakır, D. (2018) *Antalya ilinde ev sineği (Musca domestica L.) popülasyonlarının Thiamethoxam'a karşı direnç durumunun belirlenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Antalya.
- Çapkın, E., Terzi, E., Boran, H., Yandı, İ. ve Altınok, İ. (2010) "Effects of some pesticides on the vital organs of juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)", *Tissue and Cell*, 42, 376–382.
- Çelik, E. Ş. ve Bilgin, S. (2007) "Bazı balık türleri için kan protein ve lipidlerinin standardizasyonu", *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 23(1), 215–229.
- Çelik, E. Ş. ve Çakıcı, H. (2005) "Çanakkale boğazı'ndaki iskorpit balığı (*scorpaena porcus* Linnaeus, 1758)'nın bazı biyokimyasal kan parametrelerinin belirlenmesi", *Anadolu Tarım Bilimleri Dergisi*, 20(2), 15–23.
- Depledge, M. H. (1996) "Genetic ecotoxicology: an overview", *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology*, 200(1–2), 57–66.
- Duran, U. (2023) *Yetişkin gökkuşağı alabalıklarının (oncorhynchus mykiss) transferinde farklı oksijen konsantrasyonlarının oksidatif stres ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi*. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Samsun.
- Dutta, H. M. (1996) "A composite approach for evaluation of the effects of pesticides on fish", *Fish Morphology*. 1. baskı. Londra, 249–277.
- Elbert, A., Haas, M., Springer, B., Thielert, W. ve Nauen, R. (2008) "Applied aspects of neonicotinoid uses in crop protection", *Pest Management Science: formerly Pesticide Science*, 64(11), 1099–1105.
- Erciş, A. (2016) *Thiamethoxam güvenlik bilgi formu*, Syngenta. https://www.syngenta.com.tr/sites/g/files/kgtny1481/files/media/document/2020/01/10/solvigo_186_sc_malzeme_guvenlik_bilgi_formu.pdf (Erişim: 01 Mart 2024).

- Ergül, Ö. T. (2022) *Gökkuşığı Alabalıklarında Yeme İlave Edilen Sarımsak (Allium sativum), Adaçayı (Salvia officinalis) ve Kekik (Origanum vulgare) Bitkilerinin Büyüme Performansı ve Antioksidan enzim Aktiviteleri Üzerine Etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Isparta.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G. ve Buchner, A. (2007) “G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences”, *Behavior research methods*, 39(2), 175–191.
- Finnegan, M. C., Baxter, L. R., Maul, J. D., Hanson, M. L. ve Hoekstra, P. F. (2017) “Comprehensive characterization of the acute and chronic toxicity of the neonicotinoid insecticide Thiamethoxam to a suite of aquatic primary producers, invertebrates, and fish”, *Environmental toxicology and chemistry*, 36(10), 2838–2848.
- Furnes, B. ve Schlenk, D. (2004) “Evaluation of xenobiotic N-and S-oxidation by variant flavin-containing monooxygenase 1 (FMO1) enzymes”, *Toxicological Sciences*, 78(2), 196–203.
- Georgieva, E., Stoyanova, S., Velcheva, I. ve Yancheva, V. (2014) “Histopathological alterations in common carp (*Cyprinus carpio* L.) gills caused by Thiamethoxam”, *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 57, 991–996.
- Ghaffar, A., Hussain, R., Ahmad, N., Ghafoor, R., Akram, M. W., Khan, I., & Khan, A. (2021) “Evaluation of hemato-biochemical, antioxidant enzymes as biochemical biomarkers and genotoxic potential of glyphosate in freshwater fish (*Labeo rohita*)”, *Chemistry and Ecology*, 37(7), 646–667. <https://doi.org/10.1080/02757540.2021.1937141>
- Ghasemzadeh, J., Sinaei, M. ve Bolouki, M. (2015) “Biochemical and histological changes in fish, spotted scat (*Scatophagus argus*) exposed to diazinon”, *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 94, 164–170.
- Günay, A. (2023) *Gökkuşığı alabalığı (Oncorhynchus mykiss) 'nda Thiamethoxam kaynaklı hematotoksosite, oksidatif stres ve immünotoksositeye karşı ulexitin modülatör rolü*. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.

- Hasan, M., Sumon, K. A., Siddiquee, M. A. M., Bhandari, R. K., Prodhan, M. D. H. ve Rashid, H. (2022a) "Thiamethoxam affects the developmental stages of banded gourami (*Trichogaster fasciata*)", *Toxicology Reports*, 9, 1233–1239.
- Hasan, M. M., Uddin, M. H., Islam, M. J., Biswas, S., Sumon, K. A., Prodhan, M. D. H. ve Rashid, H. (2022b) "Histopathological Alterations in Liver and Kidney Tissues of Banded Gourami (*Trichogaster fasciata*) Exposed to Thiamethoxam", *Aquaculture Studies*, 23(1).
- Hibiya, T. (1982) *An atlas of fish histology: Normal and pathological features*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag.
- Hussain, R., Ghaffar, A., Abbas, G., Jabeen, G., Khan, I., Abbas, R. Z., Noreen, S., Iqbal, Z., Chaudhary, I. R. ve Ishaq, H. M. (2022) "Thiamethoxam at sublethal concentrations induces histopathological, serum biochemical alterations and DNA damage in fish (*Labeo rohita*)", *Toxin Reviews*, 41(1), 154–164.
- Jasmin, J., Rahman, Md Mahabubur ve Rahman, Md Motiur (2018) "Haematological changes in *Labeo rohita* (H.) due to exposure of pesticides, difenoconazole and Thiamethoxam", *Int J Contemp Res Rev*, 9(1), 20199–20205.
- Jeschke, P., Nauen, R., Schindler, M. ve Elbert, A. (2011) "Overview of the status and global strategy for neonicotinoids", *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(7), 2897–2908.
- Karahan, A., Çakmak, I., Hranitz, J. M., Karaca, I. ve Wells, H. (2015) "Sublethal imidacloprid effects on honey bee flower choices when foraging", *Ecotoxicology*, 24, 2017–2025.
- Karahan, A., Gül, A., Kutlu, M. A. ve Karaca, İ. (2017) "Thiamethoxam'ın Yaban Arısı (*Vespa* sp.) Üzerine Etkisi", *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 8(1), 221–227.
- Karlsson, A., Heier, L. S., Rosseland, B. O., Salbu, B. ve Kiessling, A. (2011) "Changes in arterial PO₂, physiological blood parameters and intracellular antioxidants in free-swimming Atlantic cod (*Gadus morhua*) exposed to varying levels of hyperoxia", *Fish*

physiology and biochemistry, 37, 249–258.

Kaymak, S. (2015) “Pestisit sektöründe araştırma ve geliştirme”, *Meyve Bilimi*, 2(1), 27–34.

Keleştemur, G. T., Keleştemur, Ü. ve Selçuk, S. (2010) “Nakil İşleminin Gökkuşaağı Alabalığı, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum, 1792) Yavrularının Malondialdehit Düzeyine Etkisi”, *SAÜ. Fen Bilimleri Dergisi*, 14(2), 119–123.

Keleştemur, G. T. ve Özdemir, Y. (2010) “Düşük oksijen seviyesinin gökkuşaağı alabalığı (*oncorhynchus mykiss*, W. 1972) yavrularının bazı kan parametre değerlerine etkisi”, *Journal of Fisheries Sciences*, 4(4), 310–317.

Kidd, H. ve James, D. R. (1991) *The agrochemicals handbook*. Cambridge/UK: Royal Society of Chemistry Information Services.

Kılınç, A. (2016) *Neonikotinoit grubu insektisitlerin sitotoksik etkilerinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Korkmaz, C. ve Dönmez, A. E. (2017) “Effects of diazinon on 17 β -estradiol, plasma vitellogenin and liver and gonad tissues of common carp (*Cyprinus carpio*, L., 1758)”, *Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 17(3), 629–640.

Kranz, H. ve Gercken, J. (1987) “Effects of sublethal concentrations of potassium dichromate on the occurrence of splenic melano-macrophage centres in juvenile plaice, *Pleuronectes platessa*, L.”, *Journal of Fish Biology*, 31, 75–80.

Laurent, F. M. ve Rathahao, E. (2003) “Distribution of [14C] imidacloprid in sunflowers (*Helianthus annuus* L.) following seed treatment”, *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(27), 8005–8010.

Luna, L. G. (1968) *Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. London: Blakiston Division Hill Book Comp.

Mumford, S., Heidel, J., Smith, C., Morrison, J., MacConnell, B. ve Blazer, V. (2007) *Fish histology and histopathology*. USA: U.S. Fish & Wildlife Service, National Conservation Training Center.

Newman, M. (2013) *Ekotoksikoloji'nin temel ilkeleri*. Editör F. E. Kayhan ve C. Turgut.

İstanbul: Palme Yayın Dağıtım.

- Nur, G., Çaylak, E., Kılıçle, P. A., Sandayuk, Ş. ve Çelebi, Ö. Ö. (2022) “Asetamiprid ile İndüklenen Nefrotoksisitede Bcl-2 ve p53 Apoptotik Markırların İmmunohistokimyasal Dağılımı”, *Open Medicine*, 17(1), 1788–1796.
- Nur, G. ve Deveci, H. A. (2018) “Histopathological and biochemical responses to the oxidative stress induced by glyphosate-based herbicides in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)”, *Journal Cellular Neuroscience and Oxidative Stress*, 10, 656–665.
- Nur, G., Deveci, H. A., Kılıçle, P. A. ve Deveci, A. (2023) “Alfa- Sipermetrin İndüklü Nefrotoksisitede Kafeik Asit Fenetil Esterin Koruyucu Etkisi”, *Open Medicine (Açık Tıp)*, 18(1), 20230781.
- Obied, N. H. B. (2021) *Diazinonun balıkların kan parametreleri ve organ histolojisi üzerine etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kastamonu.
- Omlin, T. ve Weber, J.-M. (2010) “Hypoxia stimulates lactate disposal in rainbow trout”, *Journal of Experimental Biology*, 213(22), 3802–3809.
- Özgür, E., Yılmaz, M., Ersan, Y. ve Koç, E. (2018) “Tebukonazol (Fungusit)’un *Cyprinus carpio* L. 1758’nun Karaciğer, Solungaç, Böbrek ve Bağırsak Histopatolojisi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi”, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 11(2), 94–108.
- Öztürk, S. (2015) *Gökkuşáğı alabalıklarında (Oncorhynchus mykiss, Walbaum 1792) bakır sülfat pentahidrat ile oluşturulan akut ve kronik bakır toksikasyonunda patolojik incelemeler*. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Parlak, V. ve Atamanalp, M. (2017) “Gökkuşáğı alabalığında (*Oncorhynchus mykiss*) alfa-sipermetrinin hematotoksik parametreler üzerine kronik etkilerinin araştırılması”, *Yunus Araştırma Bülteni*, (3), 259–272.
- Polat, S. B. (2022) *Bazı neonikotinoid insektisitlerin farklı oranlarda piperonyl butoxide ile*

kombinasyonlarının Antalya ilindeki ev sinekleri (musca domestica l.) üzerindeki toksik etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Antalya.

Presnell, J. K. ve Schreibman, M. P. (1997) *Humason's animal tissue techniques*. London: Johns Hopkins University Press.

Pulsford, A. L., Ryan, K. P. ve Nott, J. A. (1992) "Metals and melanomacrophages in flounder, *Platichthys flesus*, spleen and kidney", *Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom*, 72(2), 483–498.

Rinkevich, F. D., Du, Y. ve Dong, K. (2013) "Diversity and convergence of sodium channel mutations involved in resistance to pyrethroids", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 106(3), 93–100.

Rondeau, G., Sánchez-Bayo, F., Tennekes, H. A., Decourtye, A., Ramírez-Romero, R. ve Desneux, N. (2014) "Delayed and time-cumulative toxicity of imidacloprid in bees, ants and termites", *Scientific reports*, 4(1), 5566.

Roosta, Z. ve Hoseinifar, S. H. (2016) "The effects of crowding stress on some epidermal mucus immune parameters, growth performance and survival rate of tiger barb (*Puntius tetrazona*)", *Aquaculture Research*, 47(5), 1682–1686.

Ross, L. G. ve Ross, B. (2008) *Anaesthetic and sedative techniques for aquatic animals*. Oxford, UK: Blackwell Publishing.

Rozman, B. (2002) "Clinical pharmacokinetics of leflunomide", *Clinical Pharmacokinetics*, 41, 421–430.

Safi, A. E. ve Yonar, S. M. (2022) "Gökkuşığı Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*)'nda Oksitetrasiklinle İndüklenen Toksisiteye Karşı Polenin Koruyuculuğu", *Dünya Sağlık ve Tabiat Bilimleri Dergisi (DÜSTAD)*, 5(2), 107–115.

Shen, W., Yang, G., Guo, Q., Lv, L., Liu, L., Wang, X., Lou, B., Wang, Q. ve Wang, Y. (2021) "Combined toxicity assessment of myclobutanil and Thiamethoxam to zebrafish embryos employing multi-endpoints", *Environmental Pollution*, 269, 116116.

Simon-Delso, N., Amaral-Rogers, V., Belzunces, L. P., Bonmatin, J.-M., Chagnon, M.,

- Downs, C., Furlan, L., Gibbons, D. W., Giorio, C. ve Girolami, V. (2015) “Systemic insecticides (neonicotinoids and fipronil): trends, uses, mode of action and metabolites”, *Environmental Science and Pollution Research*, 22, 5–34.
- Şimşek, Z. (2021) *Mısır gutasyon sıvısında Thiamethoxam ve cyantraniliprole kalıntısı ve arılara toksik etkisinin belirlenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Sivrioğlu, K. (2005) “Bladder Anatomy and Physiology of Micturition”, *Turk J Phys. Med Rehab*, 51, 16–18.
- Sırlıbaş, F. A. (2016) *Tarımsal alanlarda kullanılan bazı pestisitlerin genotoksik etkilerinin allium ve smart yöntemleriyle belirlenmesi*. Doktra Tezi, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Nevşehir.
- Sogorb, M. A. ve Vilanova, E. (2002) “Enzymes involved in the detoxification of organophosphorus, carbamate and pyrethroid insecticides through hydrolysis”, *Toxicology Letters*, 128(1–3), 215–228.
- Srivastava, A. K., Mishra, D., Shrivastava, S., Srivastav, S. K. ve Srivastav, A. K. (2010) “Acute toxicity and behavioural responses of *Heteropneustes fossilis* to an organophosphate insecticide, dimethoate”, *International journal of pharma and bio sciences*, 1(4), 359–363.
- Stoyanova, S., Georgieva, E., Velcheva, I., Atanasova, P. ve Yancheva, V. (2019) “Lipid accumulation in *Cyprinus carpio* (Linnaeus, 1785) liver induced by Thiamethoxam.”, *ZooNotes*.
- Sultatos, L. G. (1994) “Mammalian toxicology of organophosphorus pesticides”, *Journal of toxicology and environmental health, Part A Current Issues*, 43(3), 271–289.
- Tejeda-Vera, R., López-López, E. ve Sedeño-Díaz, J. E. (2007) “Biomarkers and bioindicators of the health condition of *Ameca splendens* and *Goodea atripinnis* (Pisces: Goodeidae) in the Ameca River, Mexico”, *Environment International*, 33(4), 521–531.
- Tekeli, M. Y. (2023) “Sipermetrine Maruz Kalan Sıçanlarda Baikalinin Lipid Peroksidasyon

- ve Oksidatif Hasar Üzerine Etkileri”, *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20(1), 38–46.
- Temiz, Ö. (2017) *Emamectin benzoate, Thiamethoxam ve nanopartikül titanyum'un tek ve karışımlarının oreochromis niloticus'da beyin, karaciğer ve böbrek dokusunda antioksidan enzim düzeylerine ve oksidatif strese etkileri*. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Temiz, Ö., Kargın, D. ve Coğun, H. Y. (2021) “In vivo effects on stress protein, genotoxicity, and oxidative toxicity parameters in *Oreochromis niloticus* tissues exposed to Thiamethoxam”, *Water, Air, & Soil Pollution*, 232(6), 221.
- Timur, G. (2013) *Balık histolojisi ve embriyolojisi*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Ullah, S., Zuberi, A., Alagawany, M., Farag, M. R., Dadar, M., Karthik, K., Tiwari, R., Dhama, K. ve Iqbal, H. M. N. (2018) “Cypermethrin induced toxicities in fish and adverse health outcomes: Its prevention and control measure adaptation”, *Journal of Environmental Management*, 206, 863–871.
- Ural, M. Ş., Parlak, A. E. ve Alayunt, N. Ö. (2013) “Farklı ortamlarda yetişen gökkuşağı alabalığı'nın (*oncorhynchus mykiss walbaum*, 1792) bazı kan parametrelerinin karşılaştırılması”, *Fırat Üniv. Fen Bilimleri Dergisi*, 25(1), 19–26.
- Us, H. (2023) *Organofosforlu pestisitlerin neden olduğu ince bağırsak toksisitesine karşı lupeolün koruyucu etkileri*. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Victoria, S., Duffy, S., Harrahy, E. ve King-Heiden, T. (2022) “Embryonic exposure to Thiamethoxam reduces survival and alters neurobehavior of fathead minnows”, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 41(5), 1276–1285.
- Yadav, I. C. ve Devi, N. L. (2017) “Pesticides classification and its impact on human and environment”, *Environmental science and engineering*, 6, 140–158.
- Yan, S. H., Wang, J. H., Zhu, L. S., Chen, A. M. ve Wang, J. (2016) “Thiamethoxam induces oxidative stress and antioxidant response in zebrafish (*Danio rerio*) livers”,

Environmental Toxicology, 31(12), 2006–2015.

Yang, G., Lv, L., Di, S., Li, X., Weng, H., Wang, X. ve Wang, Y. (2021) “Combined toxic impacts of Thiamethoxam and four pesticides on the rare minnow (*Gobiocypris rarus*)”, *Environmental Science and Pollution Research*, 28, 5407–5416.

Yonar, M. E., Mişer Yonar, S., İspir, Ü. ve Ural, M. Ş. (2019) “Effects of curcumin on haematological values, immunity, antioxidant status and resistance of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) against *Aeromonas salmonicida* subsp. *achromogenes*”, *Fish and Shellfish Immunology*, 89(March), 83–90.

Yoshioka, T., Kawada, K., Shimada, T. ve Mori, M. (1979) “Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood”, *American journal of obstetrics and gynecology*, 135(3), 372–376.

Zhu, L., Li, W., Zha, J., Li, N. ve Wang, Z. (2019) “Chronic Thiamethoxam exposure impairs the HPG and HPT axes in adult Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*): Docking study, hormone levels, histology, and transcriptional responses”, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 185, 109683.

DİZİN

A

ağır metaller · 2
asetamiprid · 3
asitler · 1

B

balık türleri · 2, 43
balıkçılık · 1
balıklar · 1, 2, 4, 12, 14
besin zincirleri · 2
beslenme · 1
bitki · 2, 3, 6
biyolojik · 1, 2, 3, 4, 5
büyüme · 2
büyüme inhibitörleri · 2

C

Canlılar · 2

Ç

çevre kirliliği · 2
çevresel bozulma · 1
çevresel kirleticiler · 1, 2, 5
çevresel kirlilik · 1

D

doğal çevre · 2

E

ekoloji · 1
ekosistem · 1
etken madde · 3
evsel atıklar · 2

F

fungisitler · 2, 6

G

gıda · 1, 12
göl · 2

H

habitat · 1
halk sağlığı · 3
haşere · 3, 5
hayvanlar · 2, 15
hayvansal kaynaklı gıdalar · 1

İ

imidacloprid · 3, 45, 46, 48
insanlar · 2
insektisitler · 2, 3, 7, 8

K

kalıntı · 2
karasinek · 3

karbamatlar · 3
kimyasal · 1, 2, 3, 4
kimyasal mücadele · 2
Kimyasal mücadele · 2
kimyasallar · 1, 2, 5, 12
kirletici unsurlar · 2
kirleticiler · 2
kirli ortamlar · 1
kuşlar · 3

M

memeliler · 3, 6
metabolik süreçler · 2
mücadele · 2

N

nehir · 2
neonikotinoid · 3, 47
neonikotinoid insektisitler · 3
Neonikotinoidler · 3
nitenpiram · 3
nüfus · 1

O

organik maddeler · 2
organizma · 1, 2
organofosfor · 3

P

pestisit · 1, 2, 4, 5, 13, 14, 42
Pestisit · 2, 5, 46
pestisitler · 2, 3, 5, 6, 7, 8
popülasyon · 1

R

risk · 2, 5

S

sağlık sorunları · 2
sindirim sistemleri · 2
solungaçlar · 2
su · 1
Su · 1, 5, 12, 14
su canlıları · 1
su kalitesi · 1
su kaynakları · 1, 2
su ürünleri · 1
sucul ekosistem · 1, 2
Sucul ekosistem · 1
sucul organizmalar · 1, 14
Sucul ortamlar · 2
sürdürülebilir · 1

T

tahribat · 1
Tarım · 1, 43
tarım kimyasalları · 2
Tarımsal · 2, 4, 5, 49
tarımsal atıklar · 2
tarımsal gübreler · 2
tarımsal üretim · 2
Tatlı su · 1, 3
Thiamethoxam · 3, 4, 12, 13, 14, 17, 18, 22, 27, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 48, 49, 50, 51
Ticari · 3
Tohum · 3
toksik · 2, 3, 5, 14, 38, 48, 49

Z

zararlı · 3, 5

zararlılar · 3, 6





TEKNOVERSİTE



teknoversite

İSTE

