



**SIÇANLARDA İMİDAKLOPRİD'İN SEBEP OLDUĞU AKCİĞER
TOKSİSİTESİ ÜZERİNE RESVERATROL VE BERBERİN'İN KORUYUCU
ROLÜ**

Saba AMİNİ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2025

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- 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.

.

Saba AMİNİ

30/05/2025

SIÇANLARDA İMİDAKLOPRİD'İN SEBEP OLDUĞU AKCİĞER TOKSİSİTESİ ÜZERİNE RESVERATROL VE BERBERİN'İN KORUYUCU ROLÜ

(Yüksek Lisans Tezi)

Saba AMİNİ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2025

ÖZET

İmidakloprid, neonicotinoid grubu içinde yer alan sistemik bir insektisit olarak tanımlanmakta olup, tarımsal üretimde zararlı organizmalarla mücadelede yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Resveratrol, üzüm, yaban mersini ve yer fıstığı gibi belirli bitkilerde doğal olarak bulunan güçlü antioksidan özellikleri ile bilinmektedir., Berberin ise, antimikrobiyal, anti-inflamatuar ve antioksidan gibi çok yönlü farmakolojik özelliklere sahip bir bileşik olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışma, imidaklopridin neden olduğu sıçan akciğer dokusu hasarı üzerinde Resveratrol ve berberinin koruyucu etkilerini incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Araştırma, Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup, deney hayvanları, kontrol grubu, Resveratrol grubu (20 mg/kg), Berberin grubu (100 mg/kg), İmidakloprid grubu (9 mg/kg), Resveratrol + İmidakloprid grubu, Berberin + İmidakloprid grubu ve Resveratrol +, Berberin + İmidakloprid grubu olmak üzere yedi farklı gruba ayrılmıştır. Bileşikler, erkek Wistar sıçanlarına 28 gün boyunca gavaj yoluyla uygulanmıştır. Deneysel sürecin sonunda, sıçanların akciğer dokularından alınan örneklerde antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GST, GPx), Asetilkolin esterase (AChE) ve malondialdehit (MDA) seviyeleri değerlendirilmiştir. 28 günlük uygulama sonrasında, imidakloprid ile tedavi edilen sıçanların akciğer dokularında MDA seviyelerinin arttığı ve antioksidan enzim aktiviteleri ve AChE miktarının azaldığı belirlenmiştir. Ancak, imidakloprid artı berberin ve imidakloprid artı resveratrol gruplarında MDA seviyelerinde azalma ve aynı grupta antioksidan enzim aktivitelerinde belirgin bir artış gözlemlenmiştir, imidakloprid artı Berberin artı resveratrol grubunda iyileşme daha fazla gözlemlenmiştir. İmidakloprid uygulanan gurubun akciğer dokusunda Amfizematöz Değişiklikler, alveoler septada kalınlaşma ve artmış bağ dokusu, alveolar dejenerasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, hemoraji saptanmıştır ayrıca ve resveratrol ve berberinin birlikte uygulandığında daha az patolojik bulgu gözlemlendi ama tamamen iyileşme görülmedi, ayrıca immunohistokimyasal incelemelerinde Kaspaz-3 ve TNF- α gen ekspresyonunun seviyelerinde önemli değişiklikler gözlemlendi.

Bilim Kodu : 20317
Anahtar Kelimeler : İmidakloprid, resveratrol, berberin, oksidatif stres, akciğer
Sayfa Adedi : 59
Danışman : Prof. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN

EFFECTS OF RESVERATROL AND BERBERINE ON LUNG TOXICITY CAUSED
BY IMIDACLOPRID IN RATS

(M. Sc. Thesis)

Saba AMİNİ

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

June 2025

ABSTRACT

Imidacloprid, a systemic insecticide from the neonicotinoid group, is widely used in agriculture to combat pests. Resveratrol, found in grapes, blueberries, and peanuts, is known for its antioxidant properties, while berberine exhibits antimicrobial, anti-inflammatory, and antioxidant effects. This study examines the protective roles of resveratrol and berberine against lung damage caused by imidacloprid in rats. Approved by the Gazi University Local Ethics Committee for Animal Experiments, the study divided male Wistar rats into seven groups: control, resveratrol (20 mg/kg), berberine (100 mg/kg), imidacloprid (9 mg/kg), resveratrol + imidacloprid, berberine + imidacloprid, and resveratrol + berberine + imidacloprid. The compounds were administered via gavage for 28 days. Following the experiment, antioxidant enzyme activities (SOD, CAT, GST, GPx), acetylcholinesterase (AChE), and malondialdehyde (MDA) levels were measured in lung tissue samples. Imidacloprid exposure increased MDA levels and decreased antioxidant enzyme activities and AChE levels. However, the resveratrol and berberine groups exhibited lower MDA levels and enhanced antioxidant activity, with the combined resveratrol + berberine + imidacloprid group showing the most pronounced improvement. Histopathological analysis revealed emphysematous changes, alveolar septal thickening, increased connective tissue, alveolar degeneration, mononuclear cell infiltration, and hemorrhage in the imidacloprid-treated group. When resveratrol and berberine were co-administered, pathological findings were reduced, though complete recovery was not observed. Immunohistochemical analysis indicated significant changes in caspase-3 and TNF- α gene expression levels.

Science Code : 20317
Key Words : Imidacloprid, resveratrol, berberine, oxidative stress, lung
Page Number : 59
Supervisor : Prof. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca değerli yardım, destek ve tecrübeleriyle bana rehberlik eden, desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN hocama tüm içtenliğimle teşekkür ederim. Süreç içerisinde her daim desteğini hissettiren Sayın Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e, Laboratuvar çalışmalarım süresince destek ve yardımlarını eksik etmeyen değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Hatice KARABODUK ve Dr. Öğr. Üyesi Çağlar ADIGÜZEL'e teşekkür ederim. Ayrıca laboratuvar çalışmalarım esnasında yardımcı olan tüm arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Her zaman desteğini, her anımda, anlayışı ve içten yardımları ile yanımda olan sevgili eşim Dr. Alp Erdem'e, daima beni destekleyen ve bugünlere getiren sevgili aileme şükranlarımı ve sonsuz sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM	21
2.1. Kimyasal Maddeler	21
2.2. Deney Hayvanları.....	21
2.3. Hayvalara Uygulama Planı	21
2.4. Dokuların Elde Edilmesi	22
2.4.1. Malondihaldehit miktarının belirlenmesi	23
2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi.....	23
2.5. Asetilkolinesteraz (AChE) enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	24
2.6. Işık Mikroskobu İncelemeleri	24
2.7. İmmünohistokimya İncelemeleri	25
2.8. İstatistiksel Analizler.....	25
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	27
3.1. Malondialdehit Miktarının (MDA) Değerlendirilmesi	27
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	28
3.3. Işık Mikroskobu Bulguları	32

	Sayfa
3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	37
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	51
ÖZGEÇMİŞ	59



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Tüm deney grupları ve uygulanan madde miktarları.....	22
Çizelge 3.1. Akciğer dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi.....	37



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. İmidakloprid kimyasal yapısı	6
Şekil 1.2. Resveratrol kimyasal yapısı	12
Şekil 1.3. Berberin kimyasal yapısı	16
Şekil 3.1. Kontrol, BBR, RES ve IMI ile tedavi edilen gurubun IMI+BBR ve IMI+RES muameleli grupların karşılaştırılması, IMI+BBR ve IMI+RES ile tedavi edilen group karşılaştırması ve IMI ile tedavi edilen grupların IMI+BBR ve IMI+RES ile tedavi edilen grup karşılaştırması akciğer dokularındaki MDA düzeyleri.....	27
Şekil 3.2. Ratların akciğer dokularındaki SOD enzim aktiviteleri ve gruplar arası karşılaştırma	28
Şekil 3.3. Ratların akciğer dokularındaki CAT enzim aktiviteleri ve gruplar arası karşılaştırma	29
Şekil 3.4. Ratların akciğer dokularındaki GPx enzim aktiviteleri ve gruplar arasındaki karşılaştırmalar	30
Şekil 3.5. Ratların akciğer dokularındaki GST enzim aktiviteleri ve gruplar arası karşılaştırma	31
Şekil 3.6. Ratların akciğer dokularındaki AChE enzim aktiviteleri ve gruplar arası karşılaştırma	32

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Deneyde kullanılan sıçanların bulunduğu kafesler ve Sıçanlara oral gavaj yoluyla uygulama yapılması	22
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	33
Resim 3.2. Resveratrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	33
Resim 3.3. Berberin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı.....	34
Resim 3.4. İmidakloprid grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı.....	34
Resim 3.5. İmidakloprid grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı.....	35
Resim 3.6. İmidakloprid+Resveratrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	35
Resim 3.7. İmidakloprid+Berberin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı.	36
Resim 3.8. İmidakloprid+Resveratrol+Berberin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	36
Resim 3.9. Kontrol grubu akciğer dokusundaki kaspaz-3 immünpozitif hücrelerin mikrografi	38
Resim 3.10. Resveratrol grubu akciğer dokusundaki kaspaz-3 immünpozitif hücrelerin mikrografi.	38
Resim 3.11. Berberin grubu akciğer dokusundaki kaspaz-3 immünpozitif hücrelerin mikrografi.....	39
Resim 3.12. İmidakloprid grubu akciğer dokusundaki kaspaz-3 immünpozitif hücrelerin mikrografi. (⇒) immünpozitif hücreler	39
Resim 3.13. İmidakloprid+Resveratrol grubu akciğer dokusundaki kaspaz-3 immünpozitif hücrelerin mikrografi. (⇒) immünpozitif hücreler	40
Resim 3.14. İmidakloprid+Berberin grubu akciğer dokusundaki kaspaz-3 immünpozitif hücrelerin mikrografi. (⇒) immünpozitif hücreler	40
Resim 3.15. İmidakloprid+Berberin+Resveratrol grubu akciğer dokusundaki kaspaz-3 immünpozitif hücrelerin mikrografi. (⇒) immünpozitif hücreler	41
Resim 3.16. Kontrol grubu akciğer dokusundaki TNF- immünpozitif hücrelerin mikrografi.....	41
Resim 3.17. Resveratrol grubu akciğer dokusundaki TNF- immünpozitif hücrelerin mikrografi.....	42

Resim	Sayfa
Resim 3.18. Berberin grubu akciğer dokusundaki TNF- immünpozitif hücrelerin mikrografi.....	42
Resim 3.19. İmıdaklopid grubu akciğer dokusundaki TNF- immünpozitif hücrelerin mikrografi. (⇒) immünpozitif hücreler	43
Resim 3.20. İmıdaklopid+Resveratrol grubu akciğer dokusundaki TNF- immünpozitif hücrelerin mikrografi. (⇒) immünpozitif hücreler	43
Resim 3.21. İmıdaklopid+Berberin grubu akciğer dokusundaki TNF- immünpozitif hücrelerin mikrografi. (⇒) immünpozitif hücreler	44
Resim 3.22. İmıdaklopid+Berberin+Resveratrol grubu akciğer dokusundaki TNF- immünpozitif hücrelerin mikrografi. (⇒) immünpozitif hücreler	44



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
%	Yüzde
μ	Mikron
μg	Mikrogram
μg	Mikrogram
μM	Mikromolar
μmol	Mikromol
g	Gram
H_2O_2	Hidrojen Peroksit
HO^-	Hidroksil İyonu
kg	Kilogram
M	Molar
mg	Miligram
ml	Mililitre
mM	Milimolar
Mmol	Milimol
ng	Nanogram
nm	Nanometre
nmol	Nanomol
$\text{NO}\cdot$	Nitrik Oksit
O_2^-	Süperoksit Radikali
$^{\circ}\text{C}$	Derece Santigrat
$\text{OH}\cdot$	Hidroksil Radikali
U	Unit

Kısaltmalar	Açıklamalar
AB	Avrupa Birliği
ACP	Asit fosfataz
AKP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
ANOVA	Tek Yönlü Varyans Analizi
AST	Aspartat aminotransferaz
BBR	Berberin
CAT	Katalaz
CDNB	1-Kloro-2,4-Dinitrobenzen
DAB	Diaminobenzidin
DNA	Deoksiriboz Nükleik Asit
DTNB	Ditiobis-(2-nitrobenzoik asit)
EPA	Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı
GPx	Glutatyon Peroksidaz
GR	Glutatyon redüktaz
GSH	Glutatyon
GSH-Px	Glutatyon peroksidaz
GST	Glutatsyon-S-Transferaz
IFN-γ	interferon-gama
IL-10	İnterlökin-10
IL-2	İnterlökin-2
IL-6	İnterlökin-6
IMI	İmidaklopid
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LD	Laktat Dehidrogenaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LPO	Lipid peroksidasyonu
MDA	Malondialdehit
nAChR	Nikotinik asetilkolin reseptörü
NADPH	Nikotinamid-Adenin-Dinükleotid Hidrojen Fosfat
NMJ	Memelilerin nöromüsküler kavşağı
Nrf2	Eritroid ile ilişkili faktör 2

Kısaltmalar**Açıklamalar**

O₂⁻	Hidroksil radikali
PBS	Phosphate buffered saline
pH	Hidrojen Gücü
RES	Resveratrol
RNA	Ribonükleik Asit
RNS	Reaktif azot türleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SOD	Süperoksit Dismutaz
TAA	Tiyoasetamid
TBA	Thiobarbituric Acid
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
UV	Ultra Viyole
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Pestisitler, gıda üretim verimliliğini artırarak ve gıda kaynaklı ve vektör kaynaklı hastalıkları azaltarak halk sağlığına önemli katkılar sağlayan geniş bir heterojen kimyasallar grubudur. Ancak, kullanılan ajana ve maruziyet düzeyine bağlı olarak, pestisitlerin insanları da içeren hedef dışı organizmalar üzerinde olumsuz etkileri olduğu tespit edilmiştir. Yaklaşık 900 aktif bileşeni içeren 20,000'den fazla pestisit ürünü, insektisitler, akarisitler, herbisitler, rodentisitler, nematisitler ve fungusitler olarak kayıt altına alınmıştır. Pestisitlerin en etkili sınıfı olan insektisitler, kimyasal veya biyolojik kökenli maddeler olup, böcekleri kontrol etmeyi amaçladığı bilinmektedir (Duzguner ve Erdogan 2010).

Pestisitler, tarımda zararlıları ve böcekleri yok etmek için kullanılan kimyasal maddelerdir. Bu maddeler, mahsul verimini artırmayı ve bitkileri hastalıklardan korumayı amaçlar. Ancak, pestisitlerin dikkatli kullanılmaması durumunda insanlar ve çevre üzerinde ciddi sağlık sorunlarına yol açabilirler (Kaur, Mavi, Raghav ve Khan, 2019).

Veterinerlik, tarım ve çeşitli halk sağlığı amaçları için pestisitlerin yoğun kullanımı, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, gıda ürünlerinde veya çevrede pestisit kalıntılarına maruz kalmayı küresel bir halk sağlığı sorunu haline getirmiştir. Pestisitlerin yaygın kullanımı İnsan sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yaratmakla kalmayıp, aynı zamanda hedef olmayan tüm türler üzerinde de ciddi endişelere yol açmaktadır (Uzunhisarcikli, Apaydin, Bas ve Kalender, 2023).

Pestisitler, önemli kimyasal ve biyolojik ajanlardır ve tarımda mahsullerin büyümesini ve Zararlıları azaltmak için en etkili yöntem olarak kabul edilen pestisitlerin kullanımı artmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, pestisitlerin insanlar ve vahşi yaşam için potansiyel toksisite gibi başka sonuçları da yaratmaktadır (Sule, Condon ve Gomes, 2022).

Pestisitlerin yoğun kullanımı, genişletilmiş tarım arazileri, artan tarla boyutları ve peyzaj unsurlarının kaybı gibi tarımsal alanlarda ve çevresel bileşenlerde birikimlerini artırmaktadır. Bu kimyasal maddelerin düşük biyobozunurlukları nedeniyle, kalıcı toksik elementler olarak sınıflandırılmaktadırlar (Boudh ve Singh, 2018).

Pestisitler, tarımsal üretim süreçlerinde verimliliği artırmak ve zararlı organizmaların kontrolünü sağlamak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu uygulama, pestisit kalıntılarının çevrede ve tarım ürünlerinde kalıcı hale gelmesine yol açmaktadır. Modern pestisit formülasyonları, hedef dışı türler üzerinde nispeten güvenli olsa da mevcut teorik ve deneysel veriler, bu kalıntıların insanlar ve hayvanlar üzerinde uzun vadeli olumsuz etkilere neden olabileceğini; ayrıca ekosistemlerin dengesizleşmesine yol açabileceğini göstermektedir (Kalyabina, Esimbekova, Kopylova ve Kratasyuk, 2021).

Pestisitlerin kullanımı antic çağlardan itibaren, pirelerin evden uzaklaştırılması amacıyla kullanıldığı bilinmektedir (Costa, 1987). Türkiye’de pestisit kullanımı II. Dünya Savaşı’ndan sonra başlamıştır. Tarım ilaçları kullanımı da bu süreçle birlikte gelişmeye başlamıştır (Akdoğan, Divrikli ve Elçi, 2012).

2000-2021 döneminde yapılan bir çalışmada, dünya, Avrupa Birliği ülkeleri ve Türkiye’deki pestisit kullanımındaki değişim analiz edilmiştir, ayrıca, pestisit kullanımını düzenlemeye ve azaltmaya yönelik yasal düzenlemeler ve izlenen politikalar değerlendirilmiştir bu verilere göre dünya genelinde pestisit kullanımı 2021 yılı itibariyle ortalama 1,07 kg/ha, AB ülkelerinde 3,20 kg/ha ve Türkiye’de 2,26 kg/ha olarak belirlenmiştir. Türkiye’de hektar başına kullanılan pestisit miktarının AB ortalamasından düşük, dünya ortalamasından ise yüksek olduğu tespit edilmiştir. Dünyada herbisitlerin, AB ve Türkiye’de ise fungusit ve bakterisitlerin payı en yüksek olan pestisit sınıfıdır (Yılmaz, Düzenli ve Dağ, 2024).

Pestisitlerin çevreye salınımı, hedeflenen ve hedeflenmeyen türleri, çoğu zaman amaçlarının tersine etkileyecek şekilde, dolaylı olarak etkileyebilir. Bu dolaylı etkiler, diğer türler veya fiziksel çevre üzerindeki doğrudan etkiler aracılığıyla meydana gelir ve ekolojik mekanizmalar ve türler arası etkileşimlere bağlıdır (Francisco Sánchez-Bayo, 2021).

Pestisitlerin Sınıflandırılması: Pestisitler, kullanım amaçlarına, kimyasal yapılarına ve etki mekanizmalarına göre çeşitli kategorilere ayrılırlar.

Kullanım Alanına Göre Sınıflandırma:

- **İnsektisitler:** Böceklerle mücadele etmek için kullanılır.
- **Herbisitler:** Yabancı otlar ve istenmeyen bitkilerle mücadele etmek için kullanılır.

- Fungisitler: Mantar patojenleriyle mücadele etmek için kullanılır.
- Rodentisitler: Kemirgenlerle (fareler, sıçanlar) mücadele etmek için kullanılır.
- Nematodisitler: Nematodlarla (yuvarlak solucanlar) mücadele etmek için kullanılır.
- Akarisitler: Akarlarla (örümcek akarları vb.) mücadele etmek için kullanılır.
- Bakterisitler: Bakterilerle mücadele etmek için kullanılır.
- Algisitler: Alglerle mücadele etmek için kullanılır.

Kimyasal Yapısına Göre Sınıflandırma:

- Organofosfatlar: Sinir sistemini hedef alır.
- Karbamatlar: Sinir sistemini etkiler.
- Organochlorinler: Çevreye uzun süre kalıcı olabilir ve biyomagnifikasyona neden olabilir.
- Pirötrioitler: Doğal pirötrum bitkisinden türetilmiştir ve böceklerin sinir sistemini etkiler.
- Neonikotinoidlar: Böceklerin merkezi sinir sistemini hedef alır ve genellikle bitkilere sistemik olarak uygulanır.
- Biyo-pestisitler: Doğal kaynaklardan türetilen ve çevre dostu seçeneklerdir. Örneğin, bakteri, virüs veya bitki kaynaklı olabilirler.

Etkime Mekanizmasına Göre Sınıflandırma:

- Temas Yolu ile Etki: Pestisit, hedef organizmaya doğrudan temas ettiğinde etkilidir.
- Sistemik Etki: Pestisit bitki tarafından emilir ve hedef organizma bitkiyi yediğinde veya emdiğinde etkilidir.
- Karın İçi Etki: Pestisit, hedef organizma tarafından tüketildiğinde etkilidir.
- Solunum Yolu ile Etki: Pestisit buhar veya gaz formunda solunduğunda etkilidir.

Bu sınıflandırmalar, pestisitlerin etkin kullanımını ve yönetimini sağlamak için kritik önem taşır. Özellikle çevresel ve sağlık üzerindeki etkilerini anlamak için bu sınıflandırmaların bilinmesi önemlidir (Kaur, Mavi, Raghav ve Khan, 2019).

Haşere ilaçları küresel ölçekte yaygın olarak kullanılmakta olup, uzun süreli maruziyet yoluyla insan vücudunu etkilemektedir. Pestisitlerin kronik toksisitesi üzerine yapılan önceki araştırmalar, pestisit uygulanan bölgelerde yaşayan çocukların bilişsel yeteneklerinin

ve egzersiz performanslarının, pestisit uygulanmayan bölgedeki çocuklara kıyasla önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Ayrıca, pestisit maruziyetinin akciğer kanseri, pankreas kanseri, kolon kanseri, rektum kanseri, lösemi, hematolojik maligniteler, lenfoma, multipl miyelom, mesane kanseri, prostat kanseri, beyin tümörü ve cilt kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Lee, Park, Lee ve Ko, 2017).

Araştırmalar, pestisitlerin kardiyovasküler hastalık, kanser ve doğum kusurları riskinin artmasıyla ilişkilendirildiğini göstermektedir (Sule ve diğerleri, 2022).

Bir başka çalışmada, çeşitli pestisitlerin bağışıklık sistemini etkileyebileceğine aynı şekilde gebelikte ve doğum öncesi pestisit maruziyeti, otitis media (orta kulak iltihabı), solunum sıkıntısı, astım, azalmış fetal büyüme, gebelik süresinin kısalması ve bazı doğum kusurları ile ilişkilendirilmiştir (Gilden, Huffling ve Sattler, 2010).

Birçok pestisit endokrin bozucu özelliklere sahip olduğu ve hem erkeklerin hem de dişilerin üreme yeteneğini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Endokrin bozucu bileşikler, hayvan ve insan vücudunda bulunan doğal hormonların yapısını taklit ederek cinsiyet steroidlerinin etkilerini bozma yetenekleri ile ilişkilidir. Bu bileşiklerin etkisi, nihayetinde yetişkin üreme sisteminde ciddi olumsuz sonuçlara yol açmaktadır (Kapoor, Srivastava ve Srivastava, 2011).

Deneysel kanıtlar, çeşitli pestisit türlerinin farklı hücre tiplerinde ve hayvan modellerinde oksidatif stresi indüklediğini ortaya koymaktadır. Pestisit kaynaklı oksidatif stres, hem reaktif oksijen türleri (ROS) hem de reaktif azot türleri (RNS) tarafından tetiklenir ve bu türler, kanser, iltihaplanma, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir (Rasheed ve Sule, 2022).

Neonikotinoid pestisitler, 1990'ların ortalarında ilk kez tanıtılmış ve o zamandan bu yana kullanımları hızla artmıştır, Günümüzde, dünya genelinde en yaygın kullanılan böcek ilacı sınıflarından biri haline gelmişlerdir (Wood ve Goulson, 2017).

Neonikotinoidler (neonikler), nikotinik asetilkolin reseptörü (nAChR) üzerindeki nörotoksik etkileri nedeniyle böcek ilacı olarak kullanılan bir kimyasaldır. Organofosfat ve karbamat böcek ilaçlarının yerini almak üzere geliştirilmiş olan neonikler, sistemik özelliklere sahip

olup, tedavi edilen bitkilerin tüm kısımlarına; polen, nektar, guttasyon sıvıları ve bu bitkilerin yetiştirdiği gıdalar dahil olmak üzere nüfuz etmektedir (Cimino, Boyles, Thayer ve Perry, 2017).

Neonikotinoidler, sıcak kanlı hayvanlara nazaran böceklerde daha yaygın bulunan spesifik bir nöron yolunu bloke etmektedirler dolayısıyla memelilere kıyasla böceklere karşı daha seçici bir toksisite göstermektedir ancak Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından toksisite sınıfı II ve sınıf III ajanlar olarak sınıflandırılmakta olup 'Uyarı' veya 'Dikkat' ibareleri ile etiketlenmektedir (Fishel, 2005).

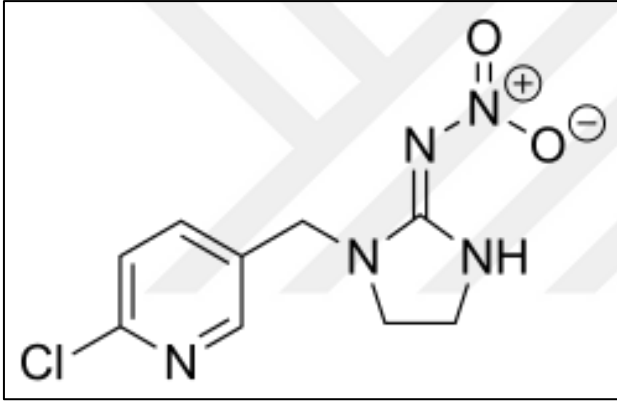
Neonikotinoid pestisitler, geniş ölçekli tarım, özel konut bahçeleri ve veteriner ilaçlarında pire ve kene önleyiciler olarak yer almaktadır (Oladosu ve Flaws, 2025).

Neonikotinoidler, suda çözünür özellikleri sayesinde gelişmekte olan bitkiler tarafından kolaylıkla emilebilir ve vasküler dokular ile yapraklarda birikebilir. Bu özellikleri, otçul böceklere karşı etkili bir koruma sağlar. Ancak, neonikotinoid aktif bileşenlerinin yalnızca yaklaşık %5'i ürün bitkileri tarafından emilirken, geri kalan büyük bir kısmı daha geniş çevreye yayılmaktadır (Wood ve Goulson, 2017) Neonikotinoidler, diğer pestisitlerinden farklı olarak, bitki boyunca kolayca emilirler. Bitki tarafından emilmeyen neonikotinoidler toprakta ve suda kalır. Neonikotinoidlerin aşırı kullanımı, çevresel birikim ve hedef dışı türlerin, özellikle de insanların, kronik maruziyeti için büyük bir tehlike potansiyeli taşımaktadır. Birçok çalışma, neonikotinoidlerin genotoksisite, nörotoksisite, hepatotoksisite, nefrotoksisite ve immünotoksisiteye neden olduğu gösterilmiştir (Oladosu ve Flaws, 2025).

Neonikotinoidlerin memelilerde nikotin gibi nikotinik asetilkolin reseptörlerini etkileyen bir özellik sergilemiştir. Bu reseptörler, özellikle gelişim sürecinde, insan beyin fonksiyonu, hafıza ve davranışları kontrol etmektedir, ayrıca bu nöroreseptör alt türünün yoğunluğundaki değişikliklerin, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, şizofreni ve depresyon gibi çeşitli merkezi sinir sistemi bozukluklarında rol oynadığı tespit edilmiştir. Gelişmekte olan beyinde, bu alt tür, nöral proliferasyon, apoptoz, sinaps oluşumu ve nöral devre oluşumu gibi süreçlerde kritik bir rol oynamaktadır (Cimino, Boyles, Thayer ve Perry, 2017).

Başka bir çalışmadaysa, Neonikotinoidler kronik maruziyette, memelilerde azalmış sperm üretimi ve fonksiyonu, düşük gebelik oranları, daha yüksek embriyo ölüm oranları, ölü doğum, erken doğum ve yavruların düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz üreme ve gelişimsel etkiler tespit edilmiştir (Abou-Donia ve diğerleri, 2008).

İmidakloprid [1-(6-kloro-3-piridilmetil)-N-nitro-imidazolidin-2-ilidenamin], 1991 yılında ticari olarak piyasaya sunulmuş ve o tarihten bu yana kullanımını giderek artan umut verici bir insektisittir. Bu kimyasal, dünya genelinde yaygın olarak kullanılmakta olup, özellikle emici böceklerin orneğin yaprak bitleri, yaprak pireleri, beyaz sinekler, termitler kontrolünde, ayrıca köpek ile kedilerdeki parazitlerin kontrol altına almakta etkili olmaktadır (Tişler, Jemec, Mozetič ve Trebše, 2009).



Şekil 1.1. İmidakloprid kimyasal yapısı (Wikipedia, 2025)

İmidakloprid, neonikotinoid insektisitlerin en bilinen ve en yaygın kullanılan temsilcisidir. Geniş spektrumlu bir neonikotinoid insektisit olan imidakloprid, birçok gıda bitkisi, çim ve süs bitkilerinde ve ayrıca termit ve pire kontrolünde kullanılan bir bileşendir. İmidakloprid, böcek zararlılarını kontrol etmek için nikotinik reseptörler üzerinde etki edecek şekilde tasarlanmış olup, aynı zamanda omurgalı türlerine düşük toksisite göstermektedir (Sheets, 2010).

En önemli sistemik böcek ilacı olan imidakloprid, tarım, çim alanları, evcil hayvanlar gibi çeşitli alanlarda geniş bir yelpazede kullanım alanına sahiptir bu çok yönlü uygulama, imidaklopridin etkinliği ve kullanım kolaylığının bir göstergesidir. Özellikle tarım sektöründe, bitkilerin zararlılardan korunmasında önemli bir rol oynar. İmidaklopridin

sistemik doğası, bitkilerin ve hayvanların tamamına yayılarak etkili olmasını sağlar ve bu durum, onu diğer böcek ilaçlarından ayıran önemli bir özelliktir (Proença ve diğerleri, 2005).

Oral yolla uygulandığında, imidakloprid hızla emilir, 1 saat sonra organlara yaygın olarak dağıtılır karaciğerde metabolize edilir ve başlıca idrar yoluyla atılır. İmidakloprid, akut dermal ve inhalasyon maruziyeti yoluyla minimal toksisite kanıtı gösterirken, akut oral uygulama ile orta derecede toksisiteye neden olduğu belirlenmiştir (Sheets, 2010).

İmidakloprid, on yıllardır tarım alanlarında zararlı böcekleri kontrol etmek amacıyla yaygın olarak kullanılan bir neonikotinoid böcek ilacıdır. Bu bileşik, böceklerin merkezi sinir sisteminin normal iletimini bloke ederek etkisini gösterir. Son yıllarda imidaklopridin dünya genelinde kirletici bir madde olarak öne çıktığı ve büyük ölçekli kullanımı nedeniyle insanlar da dahil olmak üzere çeşitli hedef dışı organizmalarda farklı toksik etkiler yarattığı bildirilmiştir, farklı çalışmalarda Çevredeki imidakloprid kalıntılarının giderilmesi amacıyla oksidasyon, hidroliz, adsorpsiyon, ultrason, aydınlatma ve biyobozunma gibi çeşitli iyileştirme yaklaşımları incelenmiştir. İmidaklopridin ekosistemler ve insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilere sahip olabileceğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Örneğin, imidaklopridin insanlar için toksik olduğu ve hedef olmayan organizmalar olan yarasalar, solucanlar, arılar, balıklar ve karidesler için öldürücü olduğu giderek daha fazla anlaşılmaktadır (Pang ve diğerleri, 2020).

İmidakloprid, nikotinic asetilkolin reseptörleri üzerinde etkili olan ilk ticari kloronikotinik insektisit örneğidir (Elbert, Nauen ve Leicht, 1998). İmidakloprid, postsinaptik nikotinic asetilkolin reseptörlerinin (nAChR'ler) agonistleri olarak etkili olan neonikotinoidler grubuna aittir ve bu şekilde normal sinir fonksiyonunu bozarak etki göstermektedir (Tişler ve diğerleri, 2009).

Neonikotinoid gurubuna aiet böcek ilacı olan imidakloprid, organofosfatlar gibi daha toksik bileşiklerin yerine kullanılmak üzere ideal adaylar olarak değerlendirilmiştir. Bu tercih, neonikotinoidlerin çevre ve insan sağlığı üzerindeki etkilerinin sınırlı olduğu algısından kaynaklanmaktadır. Neonikotinoidlerin sınırlı toksisite profili, tarımsal zararlılarla mücadelede daha güvenli bir alternatif olarak kabul edilmelerini sağlamıştır ancak son araştırmalar neonikotinoidlerin ekosistemler ve halk sağlığı üzerindeki potansiyel olumsuz

etkilerini ortaya koymuştur. Bu maddeler, nörotoksisite, üreme toksikolojisi, hepatotoksisite ve genotoksisite gibi ciddi sağlık riskleri taşımaktadır (Thompson ve diğerleri, 2020).

İmidaklopid bir tahriş edici değildir ve cilt duyarlılığına neden olmaz. Akut toksisite, nispeten yüksek maruziyet seviyelerinde nikotinik belirtiler ile karakterizedir. Yüksek böcek öldürücü gücü ve nispeten düşük memeli toksisitesi nedeniyle imidaklopidin çok yüksek bir güvenlik imajı versede uzun sureli maruziyetlerde insan sağlığını çok kotu etkilemektedir (Sheets, 2010).

İmidaklopid insanlar için toksiktir ve ciddi solunum yetmezliği ile bilinç kaybına yol açabilir, Solunum yetmezliği ve bilinç kaybı, akut toksisite vakalarında en ciddi ancak nadir görülen komplikasyonlardır. İmidaklopidin solunması, ciddi gastrointestinal semptomlara eşlik eden solunum sıkıntısı ve nöropsikiyatrik özelliklere neden olabilmektedir ayrıca insanlarda yüksek konsantrasyonlarda imidaklopride maruz kaldığında karaciğer toksisitesine neden olabilir (Pang ve diğerleri, 2020).

Bir araştırmada son zamanlarda insanlarda imidaklopid zehirlenmesi ve iki ölümcül zehirlenme vakası rapor edilmiştir aynı çalışmada sıçanlarda ve kültürlenmiş insan lenfositlerinde imidaklopid genotoksik etkiler göstermiştir. Ayrıca, imidaklopride maruz kalan sıçanlarda immünolojik, biyokimyasal ve nörodavranışsal bozukluklar tespit edilmiştir (Toor, Sangha ve Khera, 2013).

İmidaklopid, yaygın kullanımı olan ilk ticari neonikotinoid bileřiēidir ve neonikotinoid kaynaklı insan zehirlenmeleri arasında en yaygın olandır. Hayvan alışmaları baz alındığında, Dünya Sağlık rgt (WHO) tarafından orta derecede tehlikeli (Class-II) ve evre Koruma Ajansı (EPA) tarafından toksisite kategorisi-II olarak sınıflandırılmıştır (Mundhe, Birajdar, Chavan ve Pawar, 2017).

2015 yapılan bir çalışmada imidaklopidin sıçanlarda  nesil boyunca oluşturduğu biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikleri incelenmiş ve bulgular, imidaklopidin iki farklı dozda uygulandığında sıçanlarda histopatolojik ve biyokimyasal değişikliklere yol açtığını göstermektedir. Özellikle yüksek doz uygulaması, düşük doza kıyasla daha şiddetli etkiler ortaya çıkarılmıştır (Vohra ve Khera, 2015).

Başka bir çalışmada düşük dozda imidacloprid maruziyetinin erkek Wistar sıçanlarının sperm özellikleri üzerindeki olumsuz etkilerini araştırmıştır.ve Düşük dozda imidakloprid maruziyeti, testislerde spermiogenezi etkileyerek sperm anormalliklerine ve toksisiteye neden olduğu tespit edilmiştir (Zhao ve diğerleri, 2021).

Fareler üzerindeki bir çalışmadaysa midaklopridin akciğer dokusunda belirgin histomorfolojik ve yapısal değişikliklere neden olduğu gözlemlenmiştir (Pandit, Choudhary, Singh ve Sethi, 2016).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, imidaklopridin böceklere kıyasla omurgalılarda nispeten düşük toksisiteye sahip olduğunu göstermiştir; ancak, imidaklopridin memelilerdeki inflamatuvar ve oksidatif stres etkilerine dair sonuçlar bulunmaktadır, Pestisitlerin oksidatif strese neden olup serbest radikallerin oluşumuna, antioksidanlarda, oksijen serbest radikallerinde, temizleyici enzim sisteminde ve lipid peroksidasyonunda değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Pestisit kaynaklı oksidatif stress son yıllarda toksikolojik araştırmaların en yoğun çalışılan konusu haline gelmiştir. (Duzguner ve Erdogan, 2010), pestisitlerin neden olduğu toksik belirtilerin, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin artışıyla ilişkili olabileceğini ve bu durumun çeşitli toksik tepkilere açıklama getirdiğini göstermektedir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi, yabancı maddeler, toksik maddeler ve patolojik koşulların oksidatif stres yaratması ve çeşitli doku hasarlarına neden olmasıyla ilişkilidir. Oksidatif stres, hedef hücrede ROS üretiminin antioksidan kapasiteyi aştığı durumlarda meydana gelir ve bu durum, nükleik asitler, lipitler ve proteinler gibi makromoleküllerin zarar görmesine yol açarak, hedef hücre fonksiyonlarında değişikliklere ve hücre ölümüne neden olur. Malondialdehit (MDA), ROS ve hücrenel veya alt hücrenel zarar arasındaki etkileşim sonucunda ortaya çıkan lipit peroksidasyonunun son ürünüdür. Hücrelerin oksidatif stresi azaltmak ve hasarlı makromolekülleri onarmak için farklı mekanizmaları bulunmaktadır. Birincil savunma, serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerini (ROS) temizlediği gösterilen enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından sağlanır. Antioksidan enzimler; CAT, SOD, GPx ve GST ile enzimatik olmayan antioksidanlar E ve C vitamini gibi, pestisit maruziyetinden etkilenir (El-Gendy, Aly, Mahmoud, Kenawy ve El-Sebae, 2010).

Pestisitler, oksidatif stresi artırarak oksidanlar ve antioksidanlar arasında bir dengesizliğe yol açmaktadır. Organofosforlu pestisitlerin, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan

savunma mekanizmalarını inhibe ederek oksidatif strese neden olduğu bilinmektedir (Lee ve diğerleri, 2017).

Reaktif oksijen türleri (ROS), normal hücrel metabolizmanın bir sonucu olarak canlı organizmalar tarafından üretilir. Düşük ila orta konsantrasyonlarda fizyolojik hücre süreçlerinde işlev görürler, ancak yüksek konsantrasyonlarda lipitler, proteinler ve DNA gibi hücre bileşenlerinde olumsuz değişikliklere neden olurlar. Reaktif oksijen türleri (ROS), normal hücrel metabolizmanın bir sonucu olarak moleküler oksijenden üretilir. ROS, serbest radikaller ve serbest radikal olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip moleküller, bu özellikleri sayesinde reaktivite kazandıkları için serbest radikaller olarak adlandırılır. İki serbest radikal eşleşmemiş elektronlarını paylaştığında, serbest radikal olmayan formlar oluşur. Fizyolojik açıdan önemli üç ana ROS türü süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali ($\bullet OH$) ve hidrojen peroksittir (Birben, Sahiner, Sackesen, Erzurum ve Kalayci, 2012).

Antioksidanlar, fizyolojik sistemin oksidatif stresini önleyebilen veya azaltabilen, gıdalarda doğal olarak bulunan bir kimyasal madde sınıfıdır ve Antioksidanlar, serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarını önlemeye ve onarmaya yardımcı olan etkin serbest radikal temizleyiciler olarak işlev görürler (Mamta, Misra, Dhillon, Brar ve Verma, 2014).

Oksidan ve antioksidan arasındaki dengenin oksidanlar lehine kayması, 'oksidatif stres' olarak adlandırılır. Oksidatif stres, kanser, nörolojik bozukluklar, ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik reperfüzyon, diyabet, akut solunum sıkıntısı sendromu, idiyomatik pulmoner fibrozis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım gibi birçok patolojik duruma neden olabilir (Birben ve diğerleri, 2012).

Endojen ve eksojen antioksidanlar, serbest radikalleri nötralize etmek ve redoks dengesini koruyarak vücudu serbest radikallerden korumak için kullanılır. Süperoksit dismutaz (SOD), önemli bir endojen antioksidan enzimidir ve birkaç yaygın formda bulunabilir. Bu enzimler, bakır ve çinko veya mangan, demir ya da nikel içeren proteinlerdir ve reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı ilk savunma hattı olarak görev yaparlar. SOD, süperoksit radikallerini temizleyerek $O_2^{\bullet-}$ 'nin H_2O_2 ve O_2 'ye dismutasyonunu katalize eder. İnsanlarda üç formda süperoksit dismutaz bulunmaktadır: SOD1 sitoplazmada, SOD2 mitokondride ve SOD3 hücre dışı yerleşiktir.

Katalaz (CAT), hücrelerde bulunan en yaygın ve en verimli enzimlerden biridir. Dört polipeptit zincirinden oluşan bir tetramer olup, enzimin hidrojen peroksit ile reaksiyona girmesine olanak tanıyan dört porfirin hem grubu içerir. Her bir katalaz molekülü, her saniye milyonlarca hidrojen peroksit molekülünü su ve oksijene ayrıştırabilir.

Glutasyon peroksidaz (GPx), hücrelerin sitoplazmasında bulunur ve hücreyi H_2O_2 'nin neden olduğu oksidatif hasardan korur ve H_2O_2 'den hidroksil radikali oluşumunu engeller. Bu enzim, her birinin aktif bölgesinde bir selenyum atomu bulunan dört protein alt biriminden oluşur. GPx, H_2O_2 'yi H_2O 'ya indirgemesi ile GSH'nin oksidasyonu yoluyla uzaklaştırır (Sen ve Chakraborty, 2011).

Oksidatif stres, çeşitli biyolojik makromoleküllere zarar vererek hücresel işlevlerin bozulmasına yol açabilir proteinler ve DNA, oksidatif hasarın temel hedefleri olup ilerleyen evrelerde Lipid peroksidasyonu gerçekleşerek doku hasarına neden olabilir (Halliwell ve Chirico 1993). Lipitlerin hücresel zarların bütünlüğünü korumada oynadığı kritik rol nedeniyle, lipitlerin kapsamlı peroksidasyonu, lipid zarlarının yapısal bütünlüğünü, bileşimini, dinamiklerini ve montajını bozar. Ayrıca, yüksek reaktiviteye sahip bileşikler olan lipid peroksitler, reaktif oksijen türlerinin (ROS) daha fazla oluşumunu teşvik edebilir veya DNA ve proteinler arasında çapraz bağlar oluşturabilecek reaktif bileşiklere dönüşebilirler (Gaschler ve Stockwell, 2017).

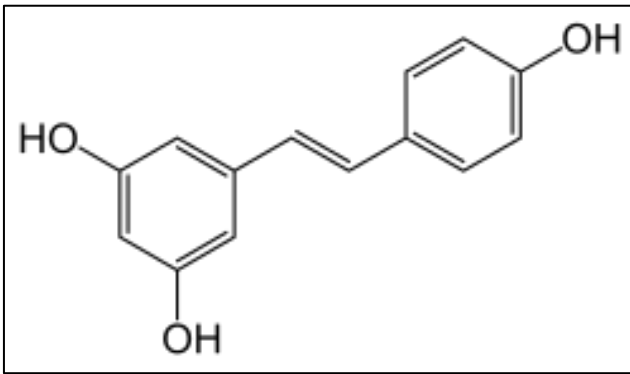
MDA (malondialdehit), farklı mekanizmalarla üretilebilen üç karbonlu, düşük moleküler ağırlıklı bir aldehittir (Grotto ve diğerleri, 2019) ve Oksidatif stres sırasında hücre zarlarında meydana gelen lipidlerin oksidasyonu sonucunda oluşur ve lipit peroksidasyonu sırasında yüksek oranda üretildiği için MDA, oksidatif stresin bir ölçüsü olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Mas-Bargues, Escriva, Dromant, Borrás ve Vina, 2021).

AChE (asetilkolin esteraz), omurgalılarda bulunan iki kolinesterazdan biridir ve asetilkolinin ester bağını hidrolize eden en hızlı enzimlerden biridir (Massoulié ve diğerleri, 1993), Asetilkolinesteraz, kolinerjik sinyal iletiminin düzenlenmesinde hayati öneme sahip bir enzim olarak kabul edilmektedir (Legay, 2000). Pestisitler, asetilkolin esteraz (AChE) enziminin aktif bölgesini bloke ederek asetilkolinin birikimine ve sinaptik iletimin bozulmasına yol açar. Bu durum, kas kasılmaları, felç ve ölüm gibi sonuçlara neden olabilir, ayrıca. Bu enzim, organofosfat ve karbamat sınıfı pestisitlere karşı yüksek bir duyarlılık

sergilemekte olup, çevredeki düşük düzeydeki kirleticilere karşı tepki gösterebilme kapasitesine sahiptir. Bu özellikleri sayesinde, çevresel risklerin belirlenmesi ve izlenmesi açısından önemli bir biomarkerdir (Umar ve Aisami, 2020).

Antioksidanlar, serbest radikallerin neden olduğu hasara karşı önemli bir savunma mekanizması olup, optimum sağlık ve esenliği korumak için kritik bir rol oynamaktadır. Solunan oksijenin yaklaşık %5'inin, oksijenin eşdeğer indirgenmesi ile süperoksit, hidroksil ve hidrojen peroksit gibi zararlı reaktif oksijen türlerine (ROS) dönüştürüldüğü tahmin edilmektedir. Günümüz modern dünyasında, oksidatif strese bağlı hastalık riskleri; sağlıksız yaşam tarzı, kimyasal maruziyet, çevre kirliliği, sigara kullanımı, ilaçlar, hastalıklar ve stres gibi faktörlerle daha da artmaktadır. Antioksidanlar, serbest radikal oluşumunu azaltma ve hastalarda antioksidan durumunu iyileştirme potansiyeline sahiptir, bu nedenle normal fonksiyonların geri kazanılması ve bu tür hastalıkların tedavisinde faydalı olabilirler. Son yıllarda, oksidatif stresle ilişkili hastalıkların tedavisinde antioksidanların terapötik kullanımı konusunda artan bir ilgi bulunmaktadır (Tsikas, 2017).

Resveratrol (3, 4', 5-trihidroksistilben), doğal bir fitoaleksinin polifenol olup, antioksidan, anti-inflamatuar ve antikarsinojenik özellikler sergilemektedir. Bu fitoaleksinin, vücut tarafından iyi emilmekte ve hızlı ve kapsamlı bir şekilde metabolize edilmektedir. 1976 yılında, resveratrol yalnızca çevresel strese yanıt olarak bitkiler tarafından üretilen polifenolik bileşiklerden biri olan fitoaleksinin olarak düşünülmekteydi ancak daha sonra yapılan araştırmalar, resveratrolün hayvan modellerinde antioksidan, anti-inflamatuar, kardiyovasküler koruyucu ve anti-aging gibi çeşitli biyolojik aktiviteler sergilediğini ortaya koymuştur. (Meng ve diğerleri, 2021).



Şekil 1.2. Resveratrol kimyasal yapısı (Wikipedia, 2025)

Resveratrolun ana kaynakları yer fıstığı, yer fıstığı ezmesi, üzüm dut, gibi en az 72 bitki türünde bulunduğu belirlenmiştir (Meng ve diğerleri, 2021), ayrıca, üzüm bağları gibi bazı spermatofitler tarafından zarar gördüklerinde üretilen doğal bir fitokimyasal madde olan Resveratrol üzüm kabuklarında bulunmakla birlikte, üzümün et kısmında bulunmamaktadır. Bu nedenle, beyaz şarap, kırmızı şaraba kıyasla çok daha az miktarda resveratrol içermektedir (Frémont, 2000).

Resveratrol, sağlık destekleyici etkileriyle tanınan doğal bileşiktir ve İnsan diyetinde yer alan besinlerle birlikte sindirimi sırasında oluşan emilebilir ürünlerle birlikte gastrointestinal sistem tarafından yüksek bir biyoyararlanımla absorbe edilir. (Biyoaktivite of Resveratrol-King- 2006- Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety- Wiley Online Library) Her ne kadar insanlarda resveratrolün oral yolla alımından sonra hızla emildiği ve hem plazmada hem de idrarda tespit edildiği iyi bilinmekteyse de saf bileşiğin insanlardaki potansiyel faydalı etkilerine ilişkin veriler halen oldukça sınırlıdır (Szkudelska ve Szkudelski, 2010). Resveratrol, oral uygulamadan sonra enterositler tarafından büyük miktarlarda absorbe edilmektedir ancak, diyetle alınan bu bileşiğin yalnızca küçük bir kısmı kan dolaşımına ve vücut dokularına ulaşabilmektedir, resveratrolün karmaşık yapısı ve yüksek moleküler ağırlığı nedeniyle, karaciğer ve bağırsakta gerçekleşen etkin metabolizması, trans-resveratrolün oral biyoyararlanımının yaklaşık %12 düzeyinde olmasına neden olmaktadır (Meng ve diğerleri, 2021).

Resveratrol, kırmızı şarap, yer fıstığı, elma ve üzümde bulunan polifenolik bir bileşik olarak lipid profili, kan basıncı, oksidatif stres, inflamasyon, hücre adezyonu ve endotel fonksiyonunu düzenler. Ayrıca hepatoprotektif, antikanser, kardiyoprotektif, anti-aterosklerotik, endotel koruyucu, antitrombotik, anti-anjiyojenik, lipid modüle edici, mitokondri biyogenezi, antidiyabetik ve antihipertansif etkiler gibi çeşitli biyolojik ve terapötik özelliklere sahip güçlü bir antioksidan olarak kabul edilmektedir. Resveratrol üzerine yapılan çalışmalar hem hücre kültürü ortamında hem de canlı organizmalarda gerçekleştirilen çalışmalarda antitrombosit etkisini göstermiştir. Bu etki, resveratrolün doku faktörü fonksiyonunu ve gen/protein ifadesini modüle etme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (Parsamanesh ve diğerleri, 2021).

Resveratrol, farklı bitki türlerinde bulunan geniş bir polifenol grubuna dâhildir. Resveratrolün en zengin doğal kaynağı, Asya halk tıbbında uzun süredir kullanılan

Polygonum cuspidatum'un kök özüdür. Bu biyoaktif bileşiğin çeşitli biyolojik etkileri üzerine yapılan yoğun araştırmalar, farmakolojik ve terapötik uygulamalarda önemli potansiyelini ortaya koymaktadır. Önemli miktarlarda resveratrol ayrıca yer fıstığı, Itadori çayı gibi diğer bitkisel kaynaklarda da tespit edilmiştir. Doğal kaynakların yanı sıra, bu bileşik son yıllarda tablet formunda da mevcut olup, bir diyet takviyesi olarak önerilmektedir (Das ve diğerleri, 2005).

Resveratrol, bitkilerde bulunan biyolojik olarak aktif maddeler grubuna dahil olup, östrojen reseptörü ile etkileşim kapasitesinden ötürü fitoöstrojen olarak sınıflandırılmaktadır. Resveratrolün çok sayıda faydalı etkisi, kardiyoprotektif, anti-kanser, anti-inflamatuar ve antioksidan etkileri farklı çalışmalarla bilinmektedir. Son zamanlarda, bu geniş etki yelpazesi, bu bileşiğin obezite ve diyabetle ilişkili büyük potansiyelini gösteren yeni verilerle daha da genişletilmiştir. Bazı çalışmalarda, resveratrolün obez hayvanlarda vücut ağırlığını ve yağ kütleini azalttığı bildirilmiştir. Bu bulgular, resveratrolün metabolik hastalıkların yönetiminde potansiyel bir terapötik ajan olarak rol oynayabileceğini göstermektedir. Uzun dönemli kemirgen çalışmaları, resveratrolün yüksek yağlı diyet tüketen hayvanlarda olumlu etkiler oluşturduğuna dair ikna edici kanıtlar sağlamıştır. Yüksek kalorili diyetle beslenen fareler üzerinde yapılan deneyler, resveratrolün (%0, 04 oranında, 15 hafta veya 15 ay süreyle diyete dahil edilmesiyle) farelerin hayatta kalma oranını ve motor fonksiyonlarını artırdığını ve çok sayıda genin ifadesini, standart diyetle beslenen hayvanlarda gözlenen gen ifadesine doğru değiştirdiğini göstermiştir (Szkudelska ve Szkudelski, 2010).

Resveratrolün polifenolik yapısı, ona antioksidan aktivite kazandırır ve oksidan kaynaklı apoptoz ile düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu azaltma potansiyeline sahiptir. Resveratrolün kardiyoprotektif aktivitesi, trombosit agregasyonunun ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunun inhibisyonu ile arteriyel vazorelaksasyonun teşvik edilmesiyle ilişkilidir (Bioactivity of Resveratrol- King- 2006- Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety- Wiley Online Library).

Resveratrol, karsinogenezin dört temel aşamasında (başlangıç, teşvik, ilerleme ve metastaz) kemopreventif bir ajan olarak işlev görmektedir ve hem *in vitro* hem de *in vivo* kanser tedavilerinde etkinlik göstermiştir. Antioksidan, antiinflamatuar ve doğrudan antitümör özellikleri sayesinde, resveratrolün geleneksel kemoterapiye tamamlayıcı bir ajan olarak

büyük bir potansiyele sahip olduğu değerlendirilmektedir. Resveratrol obezite ile ilişkili kanserlerde karaciğer, pankreas, postmenopozal meme, prostat ve kolorektal kanserler ve akciğer, cilt ve hematolojik maligniteler üzerinde etkinlik göstermiştir (Ren ve diğerleri 2021).

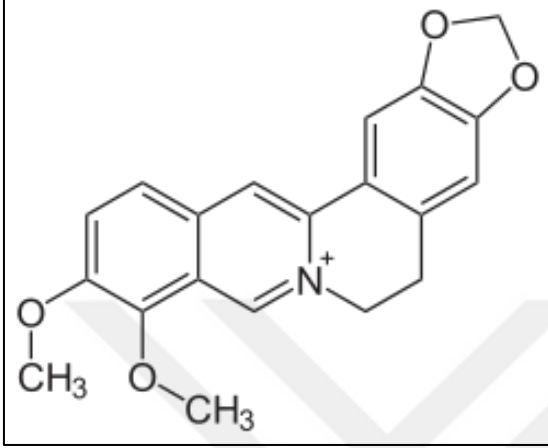
Enflamatuvar yanıt, farklı hücre tiplerini ve aracılık eden sinyalleri içeren çok aşamalı bir süreçtir. Enflamasyon, çeşitli tehlike sinyalleri, örneğin mikroorganizmaların istilasını veya doku hasarı gibi nedenlerle tetiklenebilen adaptif bir yanıt olarak tanımlanmaktadır. Laboratuvar çalışmalarından elde edilen çeşitli kanıtlar hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak, resveratrolün anti-inflamatuvar özelliklerinin, inflamatuvar faktörlerin üretimini inhibe ederek açıklanabileceğini göstermektedir örneğin resveratrol lenfositlerin IL-2 ve interferon-gama (IFN- γ) üretimini, makrofajların ise tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) veya IL-12 üretimini daha etkili bir şekilde engellediği bildirilmiştir (Meng ve diğerleri, 2021).

Artan sayıda çalışma, resveratrolün oksidatif stresi, inflamasyonu, yaşlanmayı, fibrozisi ve kanseri hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak inhibe ederek akciğer hastalıklarına karşı umut verici terapötik etkiler sağladığını bildirmiştir (Ma ve Li, 2020).

Son dönemde yapılan birçok çalışmada, Resveratrolün anti-inflamatuvar, anti-kanser anti-bakteriyel özellikleri yanı sıra çeşitli hücre türlerinde antioksidan oluşumunu teşvik etme kabiliyeti, onun anti-aging potansiyelini doğrulamış ve bu durum, araştırma camiasında büyük ilgi uyandırmıştır. Oksidatif stres, hücre yaşlanmasını hızlandırır ve DNA, RNA ve proteinlere zarar vererek reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı artışına yol açar Resveratrol Sirt1/eritroid ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) yollarını aktive ederek oksidatif stresi ve hücre yaşlanmayı önleyebileceğini göstermiştir (Chen ve diğerleri, 2022).

Bu tez çalışmasında kullanılan bir başka antioksidan ise berberindir. Berberin, 2, 3-metilendioksi-9, 10-dimetoksiprotoberberin klorür ($C_{20}H_{18}NO_4^+$) kimyasal formülü ile tanımlanan bir benzil tetra izokinolin alkaloididir. Bu fitokimyasal bileşik, Berberis vulgaris, B. aristotle, B. aquifolium, Hydrastis canadensis, Pellodendron chinensis ve Coptis rizomları gibi çeşitli bitkilerin köklerinden elde edilmektedir (Rauf ve diğerleri, 2021), Berberin, ilk olarak 1826 yılında Chevallier ve Pelletan tarafından Xanthoxylon cava bitkisinden izole edilmiştir (Hahn ve Ciak, 1975). Günümüzde berberin kimyasal sentez yoluyla üretilmektedir. Klinik uygulamalar için sıklıkla berberinin klorür veya sülfat tuzları tercih

edilmektedir. Bu bileşik, karakteristik bir alkaloid acılığına sahip olup, yoğun sarı renkte ve kokusuz bir toz formundadır. Suda çok az çözünürken, etanolde kısmen ve metanolde daha az çözünmektedir; ancak tuz formundaki bileşikler nispeten daha yüksek çözünürlük göstermektedir (Kumar, Chopra, Mukherjee, Pottabathini ve Dhull, 2015).



Şekil 1.3. Berberin kimyasal yapısı (Wikipedia, 2025)

Kristal sarı renkte bir izokinolin alkaloid olan Berberin, geleneksel olarak Çin ve Ayurveda tıbbında uzun yıllardır kullanılmaktadır. Güncel bilimsel çalışmalar, Berberin'in diyabet, hipertansiyon, depresyon, obezite, inflamasyon ve kanser gibi çeşitli rahatsızlıklara karşı etkili bir şekilde geniş terapötik bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur ve Literatürde yer alan çalışmalar, berberinin ve diyabet, Alzheimer gibi kronik hastalıkların yönetiminde umut vadeden bir farmasötik ajan olduğunu ortaya koymaktadır ayrıca , klinik uygulamalarda kullanılan reçetelerin kalite kontrolünde uzun süredir bir kimyasal belirteç olarak değerlendirilmektedir (Rauf ve diğerleri, 2021).

Berberin, Ayurveda ve Çin tıbbında 3000 yıldan uzun bir süre boyunca güçlü antimikrobiyal, antiprotozoal antidiyare ve antittrakoma etkileri nedeniyle kullanılmıştır. Yıllar içerisinde berberin üzerine yapılan klinik araştırmalar, geniş bir farmakolojik etki sunmuştur, yapılan çalışmalarda berberinin belirgin antihipertansif, antiaritmik, antihiperglisemik, antikanser, antidepresan, anksiyolitik, nöroprotektif, antioksidan, antienflamatuvar, analjezik ve hipolipidemik aktivitelerine dikkat çekmektedir ve Berberin, antioksidatif etkilerden, nörotransmitterlerin, enzimlerin ve moleküler hedeflerin modülasyonuna ve immün modülasyonuna kadar uzanan çok yönlü farmakolojik etki spektrumuna sahiptir(Kumar ve diğerleri, 2015).

Bitkilerden elde edilen kimyasal bileşikler, insanlığın başlangıcından bu yana çeşitli hastalıklarla mücadele etmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu bileşikler arasında yer alan doğal izokinolin alkaloidi berberin, yüzlerce yıldır Ayurveda ve Çin Tıbbı'nda geniş farmakolojik ve biyokimyasal etkileriyle kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar berberinin kanser karşıtı etkilerini desteklemekte olup, bu bileşiğin kanser hücrelerinin proliferasyonunu engelleyebildiği ve bu hücreleri yok edebildiğini göstermektedir ve hiperlipidemi, diyabet, metabolik sendrom ve polikistik over sendromu gibi birçok hastalığa karşı etkili bir ajan olduğu tespit edilmiştir (Tillhon, Ortiz, Lombardi ve Scovassi, 2012).

Berberinin proapoptotik ve antiinflamatuvar aktiviteleri gibi çeşitli biyokimyasal yollar üzerindeki etkilerine dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Berberinin meme ve kolon kanserlerindeki etkinliği en umut verici alan olarak öne çıkmaktadır bunun yanı sıra Berberin, antiaritmik etkiler göstermekte, ejakasyon fraksiyonunu iyileştirmekte ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda sol ventrikül fonksiyonunu ve genel fiziksel kapasiteyi artırmaktadır dahası çeşitli mekanizmalar aracılığıyla kolesterol seviyelerini düşürerek kan basıncını azaltma potansiyeline sahiptir. Örneğin, karaciğerde serum kolesterolünün yakalanmasını teşvik eder, kandan LDL-C'nin uzaklaştırılmasını sağlar, bağırsaklarda kolesterol emilimini azaltır, dışkı yoluyla kolesterol atılımını artırır ve karaciğerde kolesterol dönüşümünü ve safra asidi oluşumunu teşvik eder (Och, Podgórski ve Nowak, 2020).

Kaspazlar, çok hücreli organizmalarda korunmuş ve apoptozun merkezi düzenleyicileri olarak görev yapan sisteinil aspartat-spesifik proteaz ailesidir. Bu proteaz ailesinin önemli bir üyesi olan kaspaz-3, özellikle nöronal hücrelerde apoptoz mekanizmasının kritik bir bileşeni olarak tanımlanmıştır. Son yıllarda salyangoz, sinek ve sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, kaspaz-3'ün yalnızca hücre ölüm süreçlerinde değil, aynı zamanda nörogenез ve sinaptik aktivitenin düzenlenmesinde de rol oynadığını öne sürmektedir (D'amelio, Cavallucci, Cecconi, 2010).

Kaspaz-3, sistein-aspartik asit proteazları ailesinin önemli bir üyesi olup, programlanmış hücre ölümü (apoptoz) süreçlerinde kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle hücre ölüm bileşenlerinin özgül olarak parçalanmasını sağlayarak apoptotik mekanizmanın etkili bir şekilde yürütülmesine katkıda bulunur. Kaspaz-3, normal beyin gelişimi için elzem olup, belirli dokulara, hücre tiplerine ve ölüm uyarılarına özgü olarak çeşitli apoptotik senaryolarda önemli bir işlev üstlenmektedir. Ayrıca, apoptotik kromatin yoğunlaşması ve

DNA parçalanması gibi hücresel süreçler için gerekliliği kanıtlanmış olup, farklı hücre tiplerinde bu işlevleri yerine getirmek için vazgeçilmezdir (Porter ve Jänicke, 1999).

Kaspaz-3, doku farklılaşması, rejenerasyon ve nöral gelişim süreçlerindeki kritik rollerinden dolayı son yıllarda önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bu enzim, hücresel apoptoz sürecinde temel bir zimojen olarak görev yapar ve ancak başlatıcı kaspazlar tarafından proteolitik olarak parçalandığında aktifleşir. Kaspaz-3, biyomedikal araştırmalarda büyük önem taşımakta olup, rekombinant üretimi, protein mühendisliği ve ilaç taşıma sistemleri gibi biyoteknolojik uygulamalar kapsamında incelenmektedir. Bu bağlamda, apoptoz ile ilişkili hastalıkların tedavisinde kaspaz-3 hedefli terapötik yaklaşımlar umut verici stratejiler olarak değerlendirilmiştir. Mevcut literatür, kaspaz-3'ün kanserler, kalp yetmezliği ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli patolojilerin yönetiminde terapötik kullanımına dair önemli ilerlemeler kaydedildiğini göstermektedir (Asadi ve diğerleri, 2022).

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), başlangıçta tümör hücrelerinin nekrozunu indükleyen bir molekül olarak tanımlanmış olup, sonraki yıllarda otoimmün hastalıkların patogeneğinde merkezi bir düzenleyici olarak önemli roller üstlendiği gösterilmiştir. TNF- α , iki farklı reseptör aracılığıyla hücresel sinyal iletim mekanizmalarını aktive eder ve çeşitli biyolojik süreçleri yönlendirir. Bu sinyal yolları, hücrelerin hayatta kalma, farklılaşma ve proliferasyon süreçlerini modüle ederken, aynı zamanda inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde de kritik rol oynar (Jang ve diğerleri, 2021), TNF- α sitokin süper ailesinin önemli bir üyesi olup, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, homeostazın sürdürülmesi, enflamatuvar yanıtların yönetimi ve konak savunması gibi temel biyolojik süreçlerde kritik roller üstlenmektedir. Bu çok yönlü sitokin, immün yanıtın koordinasyonunda etkili olmasına rağmen, patofizyolojik süreçlerde aşırı aktivasyonu veya düzensiz ekspresyonu ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir (Balkwill, 2006).

Beyinde TNF- α üretimi, enfeksiyon, iskemi ve travma gibi patolojik durumlara yanıt olarak hızla artar, TNF- α , inflamasyon sürecini yönlendirerek endotelial hücrelerde yapışkan moleküllerin ekspresyonunu artırır, lökosit infiltrasyonunu teşvik eder ve glial aktivasyonu düzenler. İskemik bölgede erken dönemlerde nöronal hücrelerde bulunurken, ilerleyen süreçte makrofajlarda gözlenir. Son araştırmalar, TNF- α 'nın enfeksiyon, toksisite, travma ve iskemi kaynaklı beyin hasarında merkezi bir rol oynadığını göstermektedir (Feuerstein, Liu ve Barone, 1994), Özellikle orta ve ileri yaşlarda TNF- α 'nın kronik inflamasyon

süreçleri ve otoimmün hastalıklarla olan ilişkisi ayrıntılı bir şekilde belgelenmiştir. Bununla birlikte, TNF- α 'nın malign hastalıkların gelişiminde de önemli bir rol oynadığı ve kanserin farklı aşamalarına katkıda bulunduğu giderek daha fazla kabul görmektedir. TNF- α , kanser mikro yuvasındaki enflamatuvar ağların düzenlenmesinde görev almakta ve tümör oluşumu, progresyonu ve metastaz süreçlerinde etkili olabilmektedir (Balkwill, 2006).

Solunum sistemi, iletili bölüm ve solunum bölümü olmak üzere iki bileşenden oluşur. İletici bölüm, havayı dışarıdan solunum yerine taşıırken, solunum bölümü gaz değişimi ve kanın oksijenlenmesi işlevini yerine getirir. Solunum sisteminin iletili bölümü burun, nazofarinks, larenks, trakea ve art arda daralan bronşlar ve bronşiolardan oluşur. İletici bölüm terminal bronşiyolle son bulur. Solunum bölümü respiratuar bronşiyolle başlar, alveoler kanallar, alveoler keseler ile devam eder ve gaz değişiminin gerçekleştiği alveollerle sona erir. Akciğerler, mediastinumun her iki yanında torasik boşlukta yer alan bir çift birincil solunum organıdır ve ince, çift katmanlı seröz bir membran olan plevra ile örtülüdür. Sağ akciğer üç, sol akciğer iki lobludur ve her bir lob bir sekonder (lobar) bronş tarafından havalandırılır. Loblar, daha küçük piramidal şekilli bölümlere, bronkopulmoner segmentlere ayrılır. Alveoller, solunum sisteminin temel yapısal ve işlevsel birimleri olup, gaz değişimi süreçlerinde kritik bir rol oynarlar. Yetişkin bir bireyin akciğerlerinde yaklaşık 300 milyon alveol bulunmakta ve bu yapı, etkin gaz alışverişinin gerçekleşmesini sağlayacak şekilde yaklaşık 80 metrekairelik geniş bir yüzey alanı oluşturmaktadır (Khan ve Lynch, 2018).

Bu tez çalışmasında, yaygın kullanılan bir pestisit olan İmidakloprid'in Wistar Albino ratların akciğer dokusu üzerindeki potansiyel toksik etkileri incelenmiş ve antioksidan özellik taşıyan resveratrol ile berberinin olası koruyucu rolleri değerlendirilmiştir. Çalışmada, akciğer dokusunda meydana gelen biyokimyasal değişiklikler (MDA, SOD, CAT, GPx, GST, AChE seviyeleri) analiz edilmiş; histopatolojik ve immün histokimyasal değişiklikler ayrıntılı olarak ele alınmıştır.



2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kimyasal Maddeler

Çalışmamızda İmidaklopri Resveratrol ve Berberin kullanılmıştır.

2.2. Deney Hayvanları

Bu tez çalışmasında deney hayvanlarının kullanımı için Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Çalışmada kullanılan hayvanlar, Gazi Üniversitesi Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM) Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Deneylerde, 250-300 gram ağırlığında 42 adet erkek Wistar sıçan kullanılmıştır.

Sıçanlar, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi tarafından sağlanan standart koşullarında tutulmuştur. Konaklama şartları, %40 nem oranı, 22°C ± 2 sıcaklık ve 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsünden oluşmaktadır. Hayvanlar, plastik kafeslerde barındırılmış ve ad libitum standart pelet yem ile musluk suyu ile beslenmiştir.

2.3. Hayvalara Uygulama Planı

Bu araştırmada toplamda 42 adet sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar, kontrol grubu (n=6) ve uygulama grubu (n=36) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Deney grubularına yönelik uygulamalar, sabah 09.00-11.00 saatleri arasında, günde bir kez oral (gavaj) yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Bu prosedür, 28 gün boyunca sürdürülmüştür. Madde miktarları çizelge 1.1'de verilmiştir.



Resim 2.1. Deneyde kullanılan sıçanların bulunduğu kafesler ve Sıçanlara oral gavaj yoluyla uygulama yapılması

Çizelge 2.1. Tüm deney grupları ve uygulanan madde miktarları

Grup No	Gruplar	Hayvan sayısı	Uygulanacak madde miktarı	Uygulama süresi
I	Kontrol grubu	6	Ratlara 1 ml/kg mısır yağı uygulandı.	28 gün
II	Resveratrol uygulanan grup	6	Ratlara 20 mg/kg resveratrol mısır yağı içinde çözülerek uygulandı.	28 gün
III	Berberin uygulanan grup	6	Ratlara 100 mg/kg berberin su içinde çözülerek uygulandı.	28 gün
IV	İmidakloprid uygulanan grup	6	Ratlara 9 mg/kg imidakloprid mısır yağı içinde çözülerek uygulandı.	28 gün
V	İmidakloprid + resveratrol uygulanan grup	6	Ratlara 9 mg/kg imidakloprid ve 20 mg/kg resveratrol uygulandı.	28 gün
VI	İmidakloprid + berberin uygulanan grup	6	Ratlara 9 mg/kg imidakloprid ve 100 mg/kg berberin uygulandı.	28 gün
VII	İmidakloprid + berberin + resveratrol uygulanan grup	6	Ratlara 9 mg/kg imidakloprid 100 mg/kg berberin ve 20 mg/kg resveratrol uygulandı.	28 gün

2.4. Dokuların Elde Edilmesi

Ratlara ketamin ve xylazine uygulanarak anestezi sağlanmış, Disekte edilen ratlardan alınan akciğer dokuları, ışık mikroskopunda incelenmek üzere tampon ile yıkandıktan sonra formaldehitde fikse edilmiştir.MDA düzeyini ölçmek ve antioksidan enzim aktivitelerinin

belirlenmesi amacıyla ayrılan akciğer dokuları, sıvı azot içerisinde dondurulduktan sonra ilerleyen analizlerde kullanılmak üzere -80°C 'de saklanmıştır.

2.4.1. Malondihaldehit miktarının belirlenmesi

Dokulardaki malondialdehit (MDA) düzeylerinin ölçümü, Ohkawa, Ohishi ve Yagi (1979) tarafından tanımlanan yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem, tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyon sonucu oluşan renk değişimi temel alınarak lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA miktarını belirlemektedir. Ölçümler, spektrofotometre cihazında 532 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiş ve elde edilen sonuçlar, nmol/mg protein cinsinden ifade edilmiştir

2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi

Akciğer dokuları, homojenizatör yardımıyla homojen bir hale getirilmiş ve hazırlanan örnekler spektrofotometre kullanılarak analiz edilmiştir. Protein miktarı, Lowry ve Rosebrough, Farr ve Randall'in (1951) tanımladığı yöntemle uygun olarak ölçülmüştür.

Süperoksit dismutaz enzimi (SOD) aktivitesinin belirlenmesi

Akciğer dokularında toplam SOD miktarının belirlenmesi için Marklund ve Marklund'un (1974) yöntemi uygulanmıştır. Pyrogallol'un alkali ortamda 3 dakika süresince otooksidasyonu sırasında 440 nm'de absorpsiyon artışı spektrofotometre ile ölçülmüştür. Pyrogallol otooksidasyonunun %50 inhibisyonunu sağlayan protein miktarı, toplam SOD miktarının birimi olarak kabul edilmiştir. Homojenattaki toplam SOD aktivitesi, 1 mg protein başına U/mg protein şeklinde ifade edilmiştir.

Katalaz enzim (CAT) aktivitesinin belirlenmesi

Katalaz enziminin aktivite tayini, Aebi'nin (1984) tanımladığı yöntem esas alınarak gerçekleştirilmiştir. Süpernatant örneğine, peroksidomlardaki katalaz enzimini serbest bırakmak amacıyla Triton X-100 eklenmiş ve ardından hidrojen peroksit ilavesi ile enzimatik reaksiyon başlatılmıştır. Üç dakika boyunca, 240 nm dalga boyunda hidrojen peroksitin parçalanmasını yansıtan azalan absorpsiyon değerleri kaydedilmiştir. Hesaplanan katalaz enzim aktivitesi, nmol/mg protein birimiyle ifade edilmiştir.

Glutasyon peroksidaz (GPx) enzim aktivitesinin belirlenmesi

Paglia ve Valentine'in (1987) yöntemine dayanılarak ölçülen GPx enzim aktivitesi Glutasyon redüktaz enzimi tarafından üretilen absorbans değerleri, oksitlenmiş glutasyon (GS-SG) ve nikotinamid-adenin-dinükleotid fosfat (NADPH) substrat olarak kullanılarak değerlendirilmiştir. GPx enzim aktivitesi, 340 nm dalga boyunda spektrofotometre ile ölçülmüştür. Belirlenen spesifik GPx enzim aktivitesi, nmol/mg protein birimiyle ifade edilmiştir.

Glutasyon-S-transferaz enzim aktivitesinin (GST) belirlenmesi

GST enzim aktivitesinin tayini, Habig, Pabst ve Jakoby'nin (1974) geliştirdiği yöntemle gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem kapsamında, 1-kloro-2, 4-dinitrobenzen (CDNB), GST'nin tüm izozimleri için substrat olarak kullanılmıştır. CDNB, GST enzimi tarafından indirgenmiş glutasyon (GSH) ile konjüge edilerek, GSH'in oksidasyonuna bağlı olarak 340 nm dalga boyunda absorbans değerleri spektrofotometre ile ölçülmüştür. Yapılan hesaplamalar sonucunda, spesifik enzim aktivitesi nmol/mg protein birimiyle ifade edilmiştir.

2.5. Asetilkolinesteraz (AChE) enzim aktivitesinin belirlenmesi

Ellman, Courtney, Andres ve Featherstone, (1961) yöntemine dayanılarak ölçülen AChE enzimi, asetiltiyokolinin tiyokolin ile asetata parçalanması reaksiyonunu katalizleyen bir enzimdir. AChE aktivitesi, tiyokolin ile DTNB arasındaki reaksiyonun sonucunda oluşan 5-tiyo-2-nitrobenzoik asitin verdiği sarı rengin yoğunluğunun, 412 nm. Dalga boyunda spektrofotometrede ölçülmesi ile belirlenmiştir.

2.6. Işık Mikroskobu İncelemeleri

%10'luk nötral formalin içerisinde tespit edilen akciğer dokuları alkol serilerinden geçirilip dehidre edilerek parafin blokların içerisine gömülmüştür. Mikrotom (Microm marka) cihazı aracılığıyla parafin bloklardan 5-7 µ kalınlığında kesitler alınmıştır. Hemotoksilen eozin boyası ile boyanan kesitler Olympus CX43 mikroskop ile incelenip fotoğrafları çekilmiştir.

2.7. İmmünohistokimya İncelemeleri

İmmünohistokimyasal inceleme için dokularda Kaspaz-3 ve TNF- α protein seviyesindeki ifade düzeylerini belirlemek amacıyla, parafin bloklardan 5-6 μ m kalınlığında kesitler alınarak immünohistokimyasal boyama yöntemi ile boyanmıştır. Kesitler azalan alkol serilerinden geçirildikten sonra antijen geri kazanımı için mikrodalga fırında %10'luk sitrat buffer ile muamele edilmiş ve daha sonra endojen peroksidazın maskelenmesi amacıyla %3'lük hidrojen peroksida maruz bırakılmıştır. Spesifik olmayan antijenlerin bloke edilmesi amacıyla UV Serum Blok damlatılıp temizlenen dokular üzerine gerekli oranda seyreltilen primer antikolar damlatılarak ve +4 C'de 1 gün boyunca bekletilmiştir. Daha sonra PBS (phosphate buffered saline) ile yıkandıktan sonra dokular üzerine sekonder antikor ve HRP-streptavidin damlatılarak tekrar PBS (phosphate buffered saline) ile yıkanmıştır. Dokular üzerine 1, 50 oranında seyreltilen DAB damlatılarak ve sonrasında zıt boyama amacıyla kesitler Gill hematoksilene maruz bırakılmıştır. Artan alkol serilerinden geçirilen dokular lamel ile kapatılacak ve daimî preparat haline getirilmiştir. Hazırlanan preparatlar Mikroskop altında incelenerek fotoğrafları çekilmiştir.

2.8. İstatistiksel Analizler

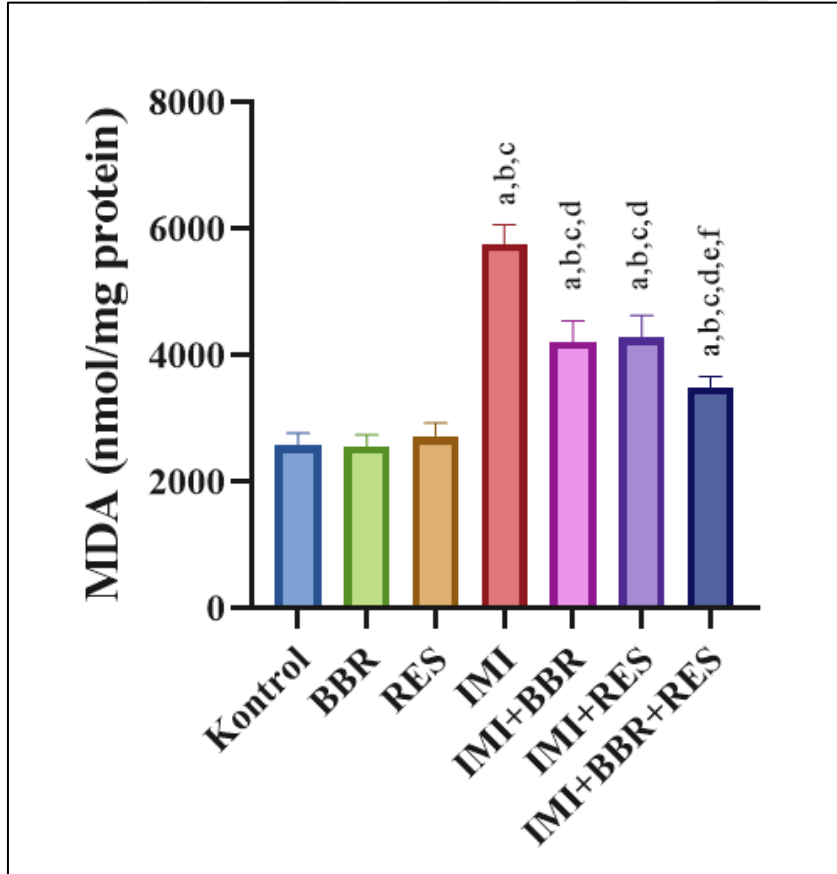
Verilerin istatistiksel analizi, SPSS 23.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Değerlendirmede tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak kabul edilmiş ve tüm sonuçlar, ortalama \pm standart sapma formatında sunulmuştur.



3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Malondialdehit Miktarının (MDA) Değerlendirilmesi

Deneyin sonunda ratların akciğer dokularındaki Malondialdehit seviyeleri ölçüldü ve karşılaştırıldı. Kontrol grubu ile resveratrol ve berberin uygulanan gruplar arasında yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Kontrol grubu ile IMI, IMI + RES, IMI + BBR ve IMI + RES + BBR uygulanan gruplar, MDA miktarı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. IMI uygulanan grup ile IMI + RES, IMI + BBR ve IMI + RES + BBR grupları karşılaştırıldığında, MDA seviyesinde anlamlı bir istatistiksel azalma gözlenmiştir. ($P < 0,05$) (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Kontrol, BBR, RES ve IMI ile tedavi edilen gurubun IMI+BBR ve IMI+RES muameleli grupların karşılaştırılması, IMI+BBR ve IMI+RES ile tedavi edilen group karşılaştırması ve IMI ile tedavi edilen grupların IMI+BBR ve IMI+RES ile tedavi edilen grup karşılaştırması akciğer dokularındaki MDA düzeyleri. Sütunlar üzerindeki harfler, gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir.

3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

SOD, CAT, GPx ve GST ve AChE enzim aktiviteleri bakımından, kontrol ve berberin ve resveratrol uygulanan

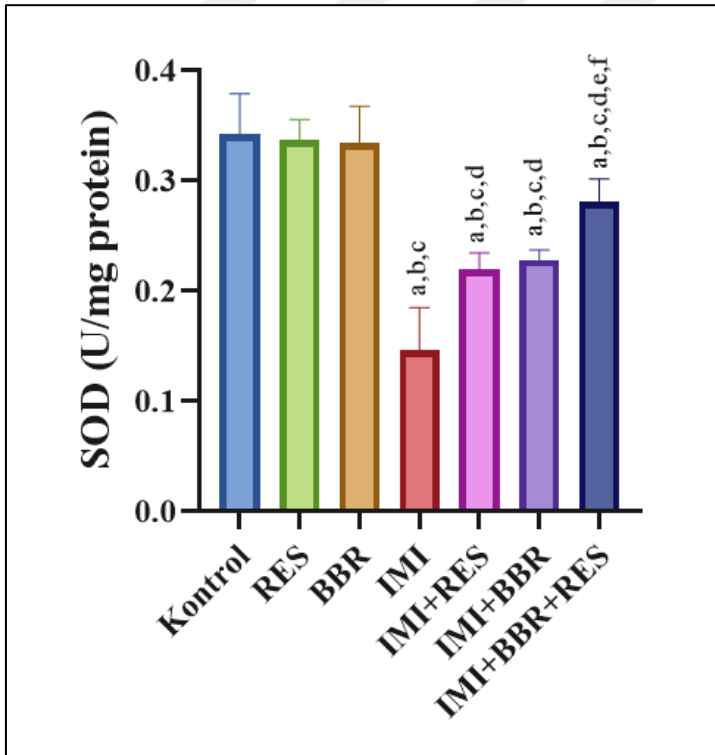
Grupların akciğer dokularında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.

Kontrol grubu, BBR ve RES ile IMI uygulanan grupta antioksidan enzim aktiviteleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi. Ayrıca IMI ile

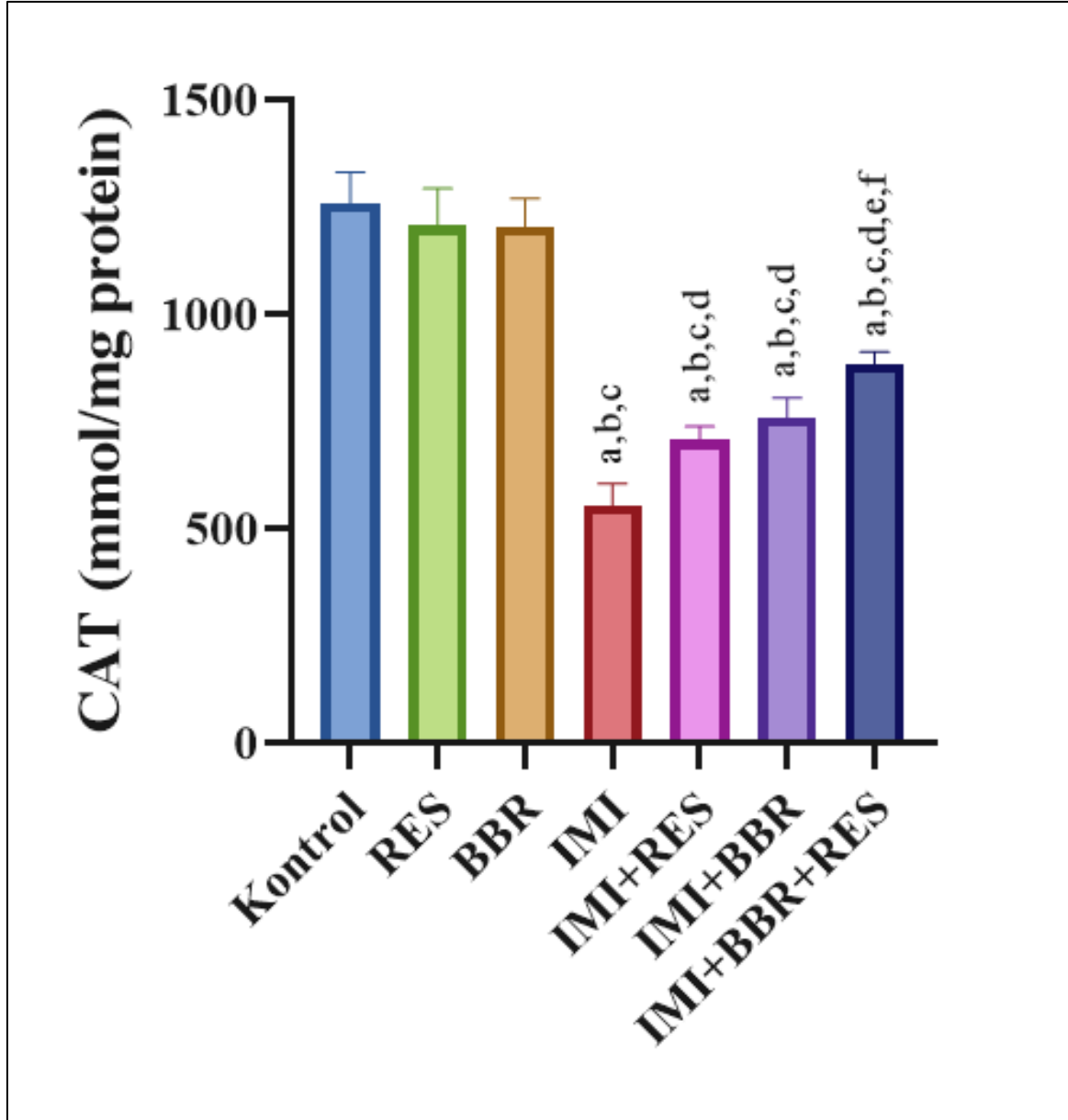
IMI+BBR, IMI+RES ve IMI+BBR+RES uygulanan gruplar

Karşılaştırıldığında, akciğer dokularındaki SOD, CAT, GPx ve GST ve AChE aktivitelerinde

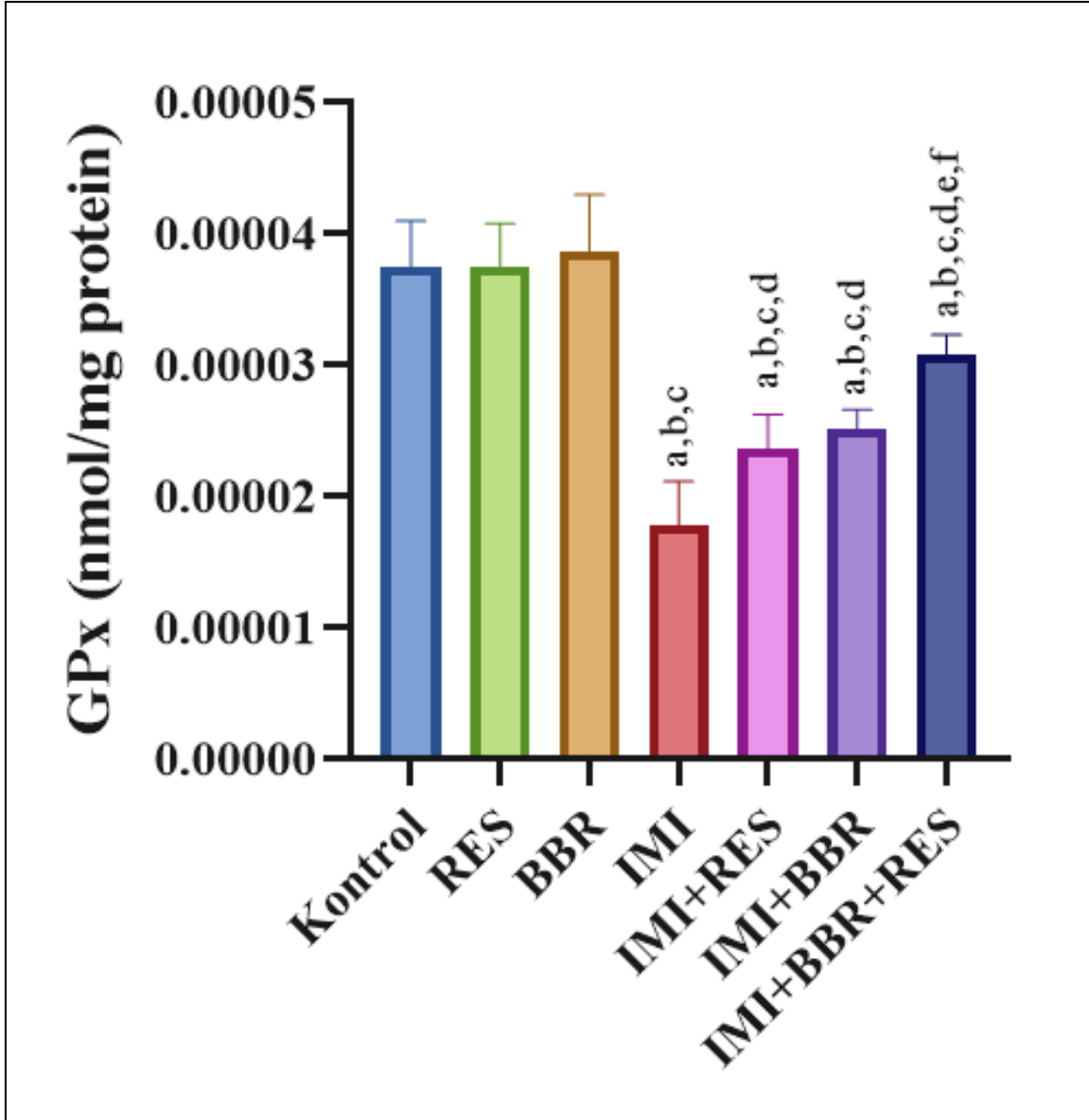
İstatistiksel olarak anlamlı bir artış ortaya çıkmıştır. ($P < 0,05$) (Şekil 3.2-3.6).



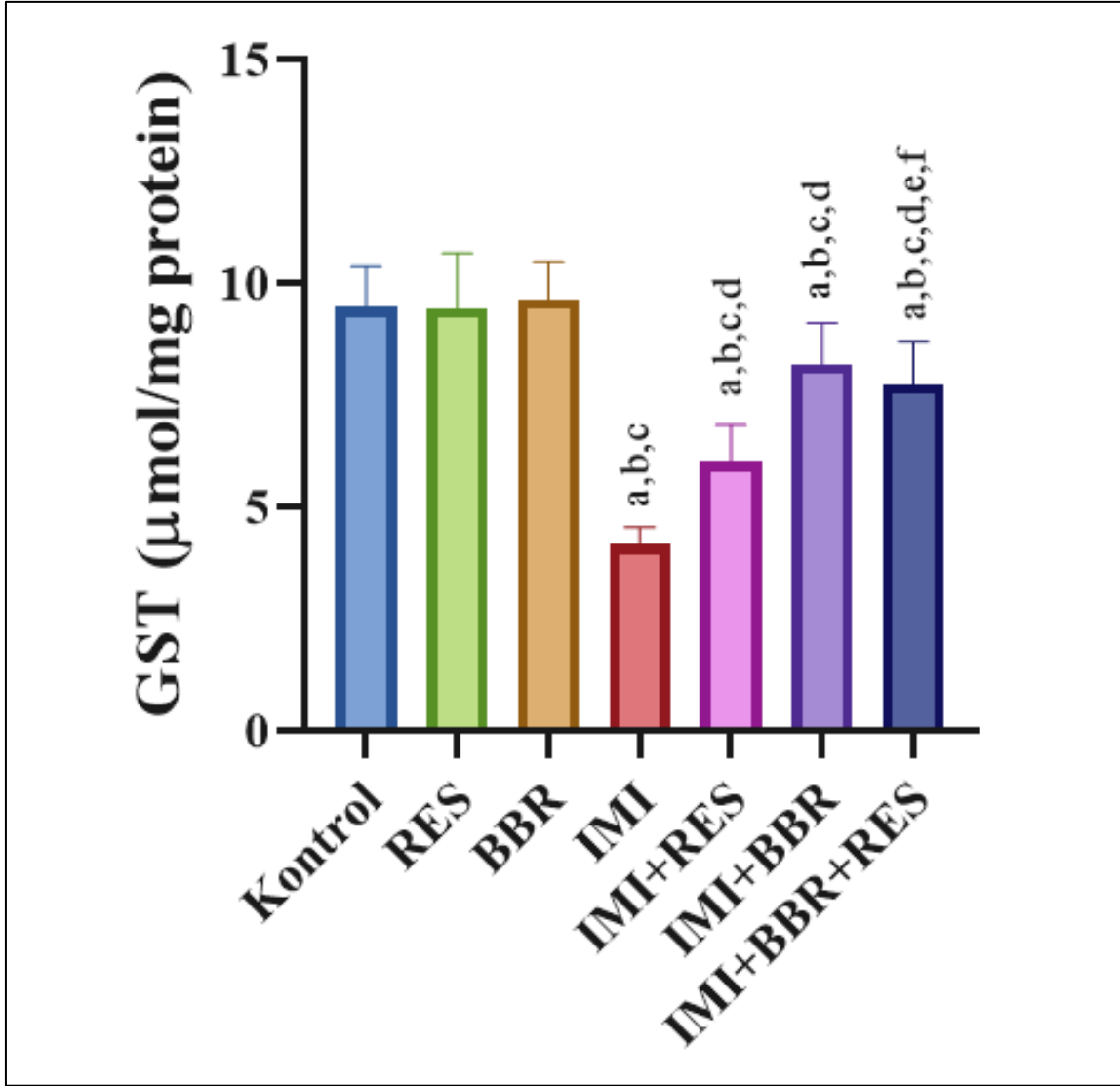
Şekil 3.2. Ratların akciğer dokularındaki SOD enzim aktiviteleri ve gruplar arası karşılaştırma (Sütunların üzerindeki harfler gruplar arasındaki anlamlı bir fark olduğunu ifade etmektedir)



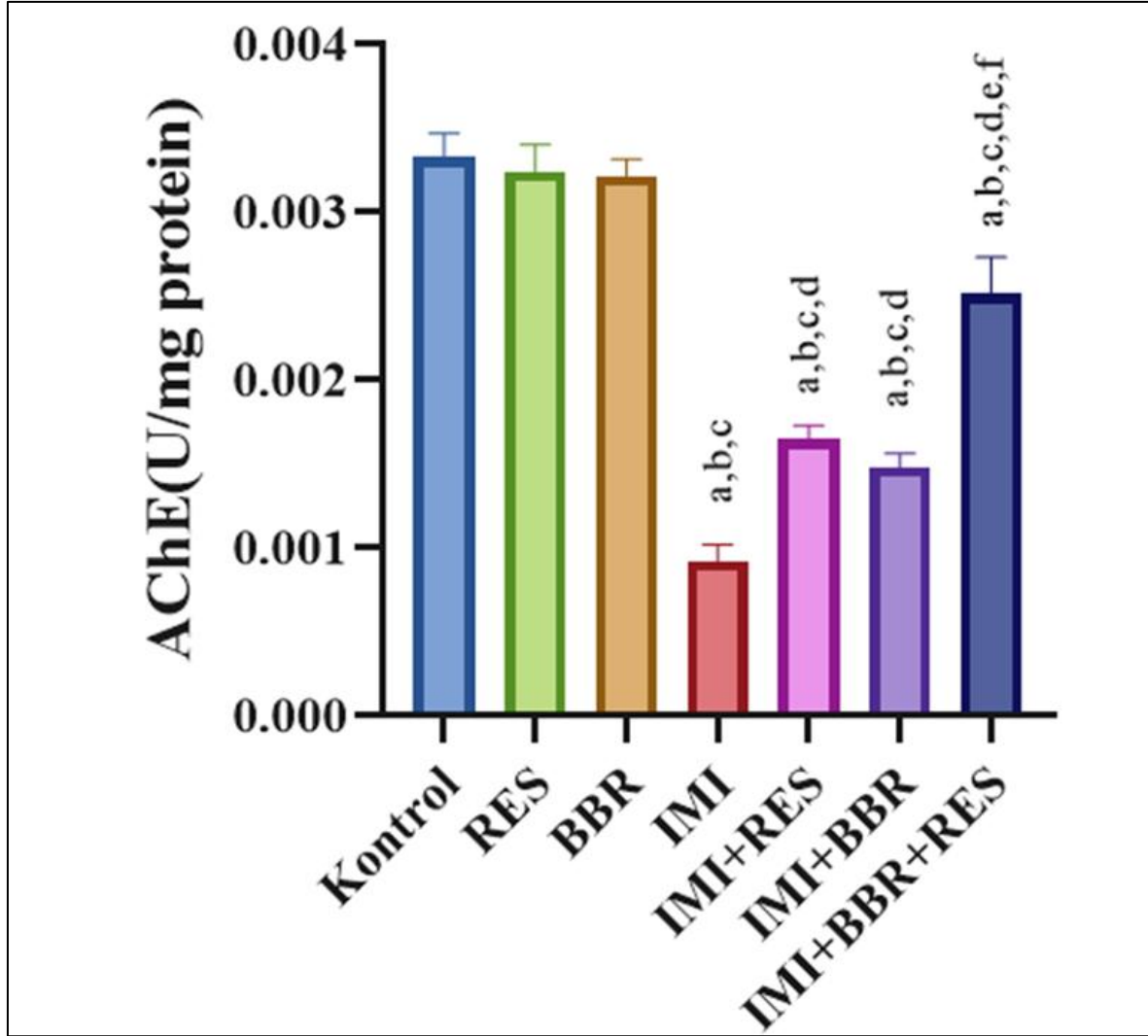
Şekil 3.3. Ratların akciğer dokularındaki CAT enzim aktiviteleri ve gruplar arası karşılaştırma (Sütunların üzerindeki harfler gruplar arasındaki anlamlı bir fark olduğunu ifade etmektedir).



Şekil 3.4. Ratların akciğer dokularındaki GPx enzim aktiviteleri ve gruplar arasındaki karşılaştırmalar (Sütunların üzerindeki harfler gruplar arasındaki anlamlı bir fark olduğunu ifade etmektedir).



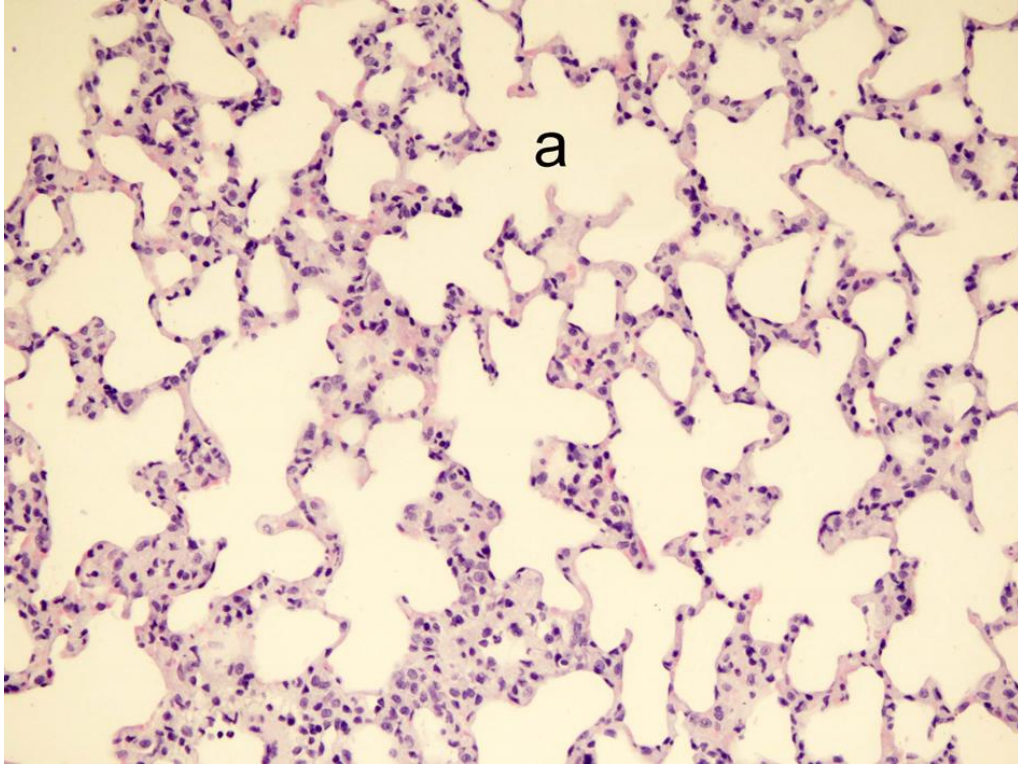
Şekil 3.5. Ratların akciğer dokularındaki GST enzim aktiviteleri ve gruplar arası karşılaştırma (Sütunların üzerindeki harfler gruplar arasındaki anlamlı bir fark olduğunu ifade etmektedir).



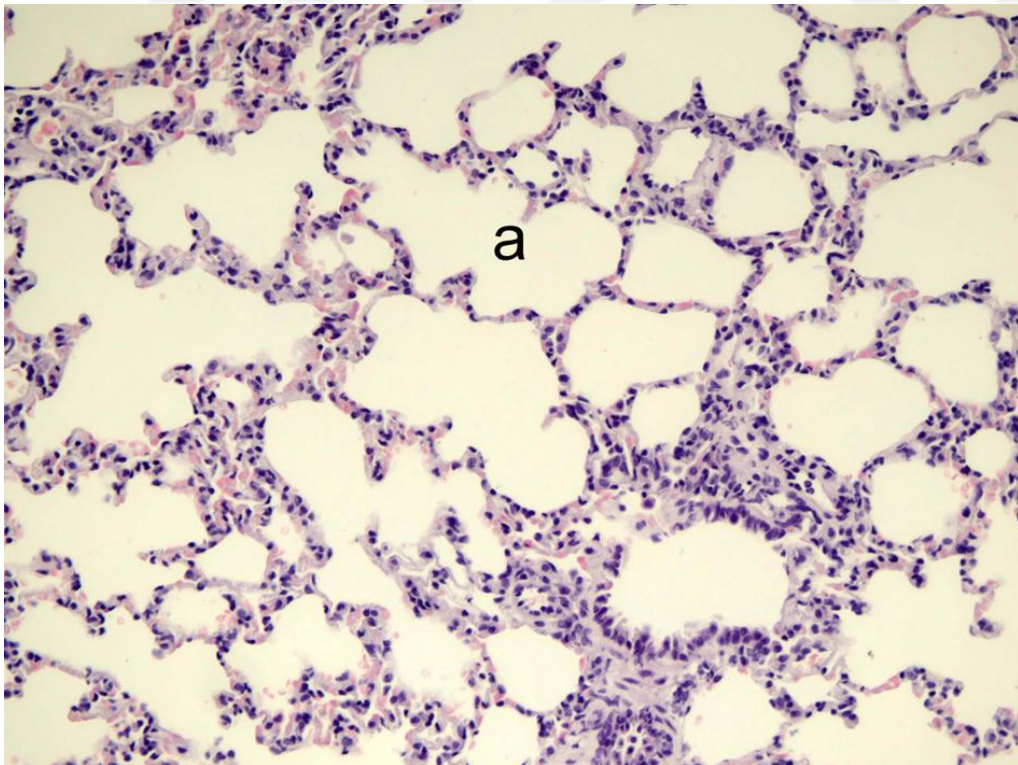
Şekil 3.6. Ratların akciğer dokularındaki AChE enzim aktiviteleri ve gruplar arası karşılaştırma (Sütunların üzerindeki harfler gruplar arasındaki anlamlı bir fark olduğunu ifade etmektedir).

3.3. Işık Mikroskobu Bulguları

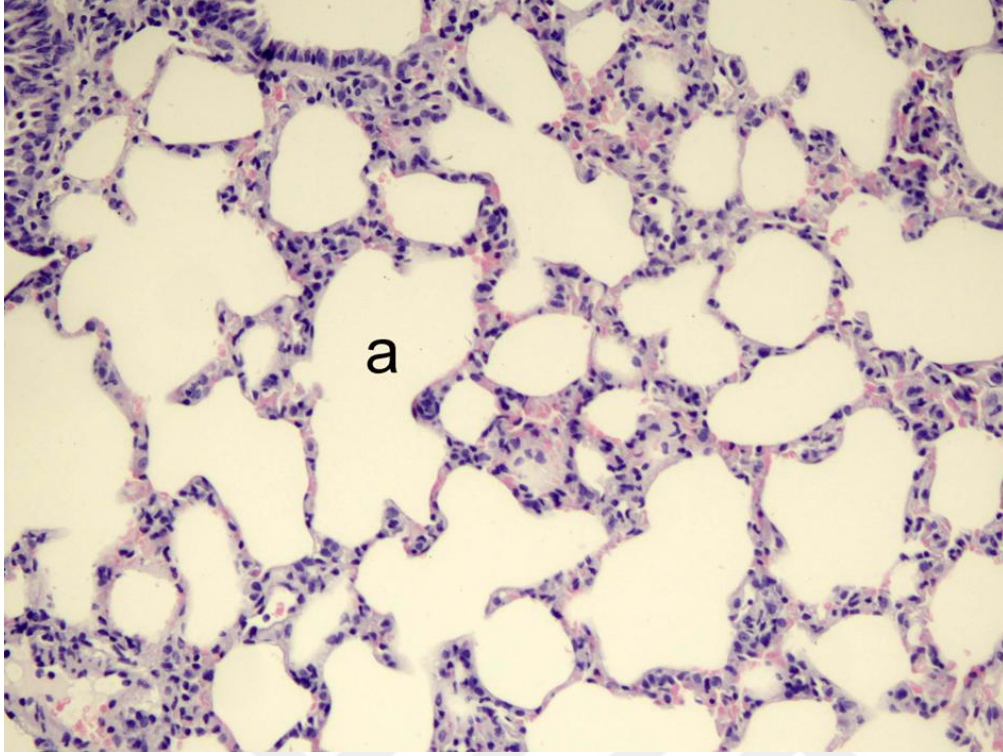
Işık mikroskobu ile akciğer dokuları incelendiğinde, kontrol grubu, resveratrol ve berberin uygulanan gruplardaki sıçanların akciğer dokuları normal yapıya sahip olduğu ve herhangi bir patolojik bulgu gözlenmemiştir. İmidakloprid uygulanan ratların akciğer dokusunda Amfizematöz, alveoler septada kalınlaşmış ve artmış bağ dokusu, alveolar dejenerasyonu görüldü ayrıca mononükleer hücre infiltrasyonu ve hemoraji de saptandı. İmidakloprid+Resveratrol ve İmidakloprid+Berberin uygulanan gruplarda daha az Amfizematöz değişiklikler ve hemoroji gözlemlendi. İmidakloprid+Resveratrol+Berberin uygulana grupta çok hafif Alveolar dejenerasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu tespit edildi.



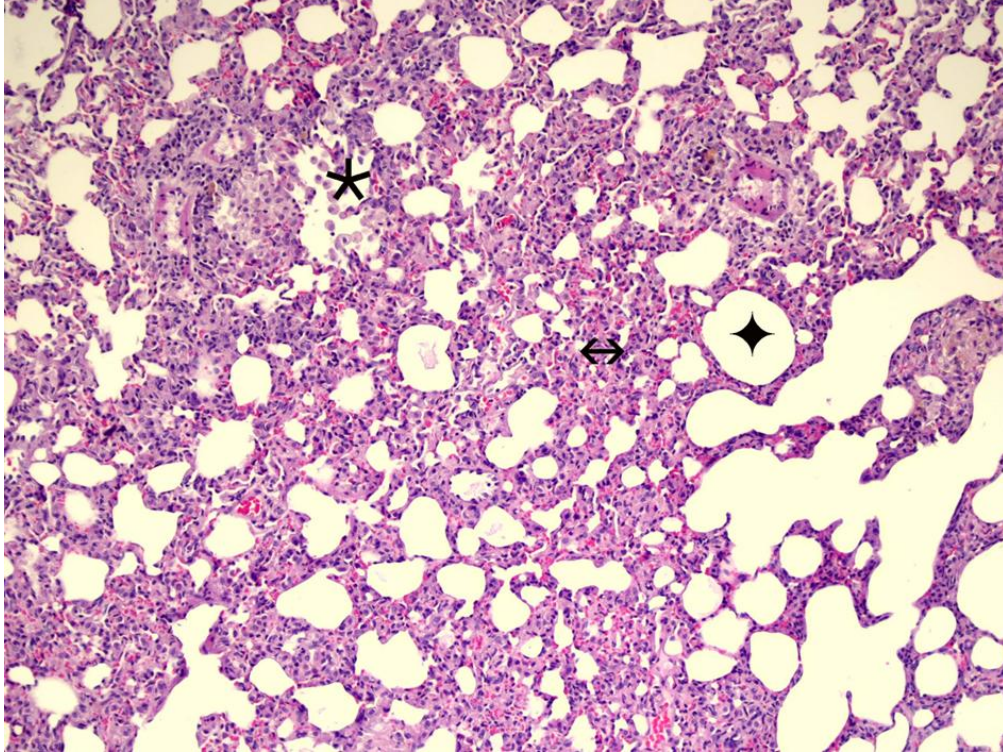
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E. X200. Normal alveol (a), normal interalveolar septa.



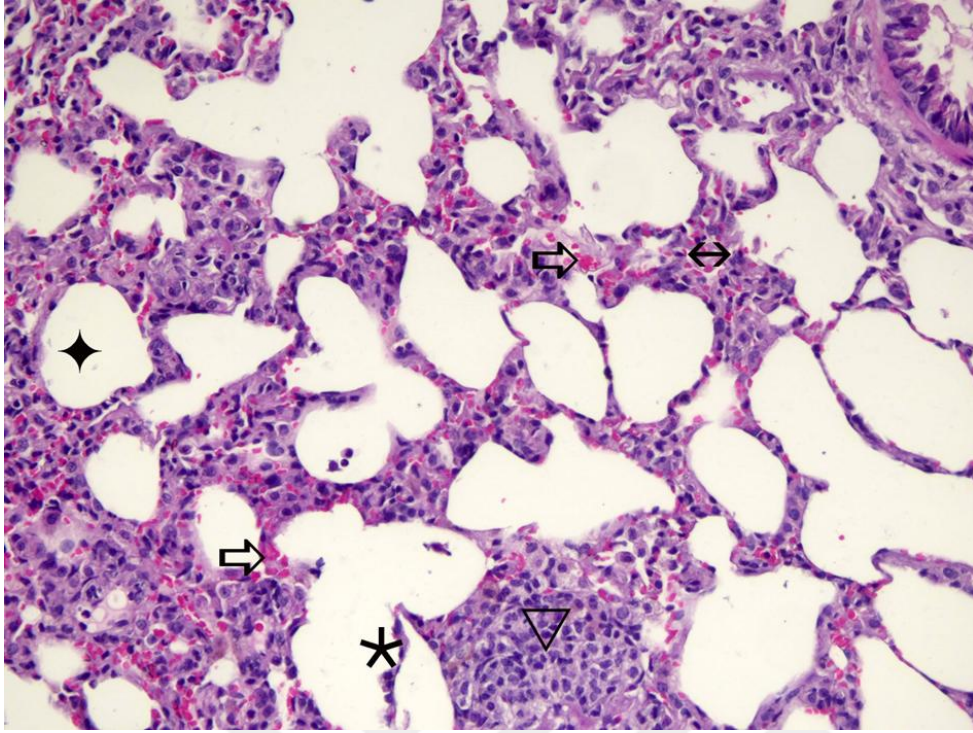
Resim 3.2. Resveratrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E. X200. Normal alveol (a), normal interalveolar septa.



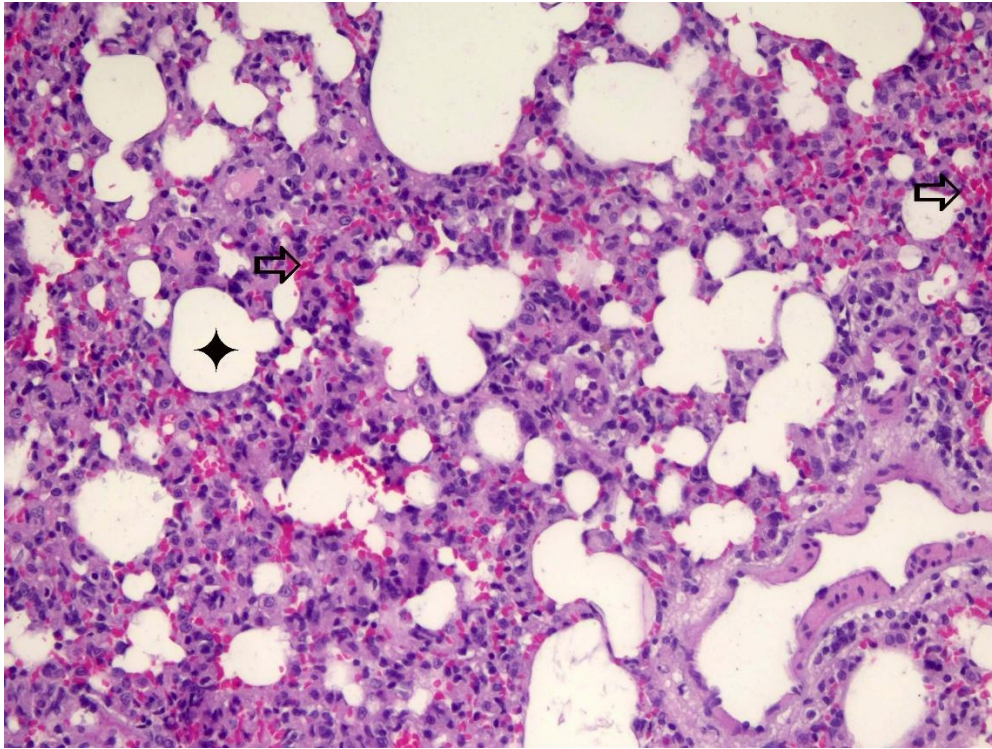
Resim 3.3. Berberin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E. X200.
Normal alveol (a), normal interalveolar septa.



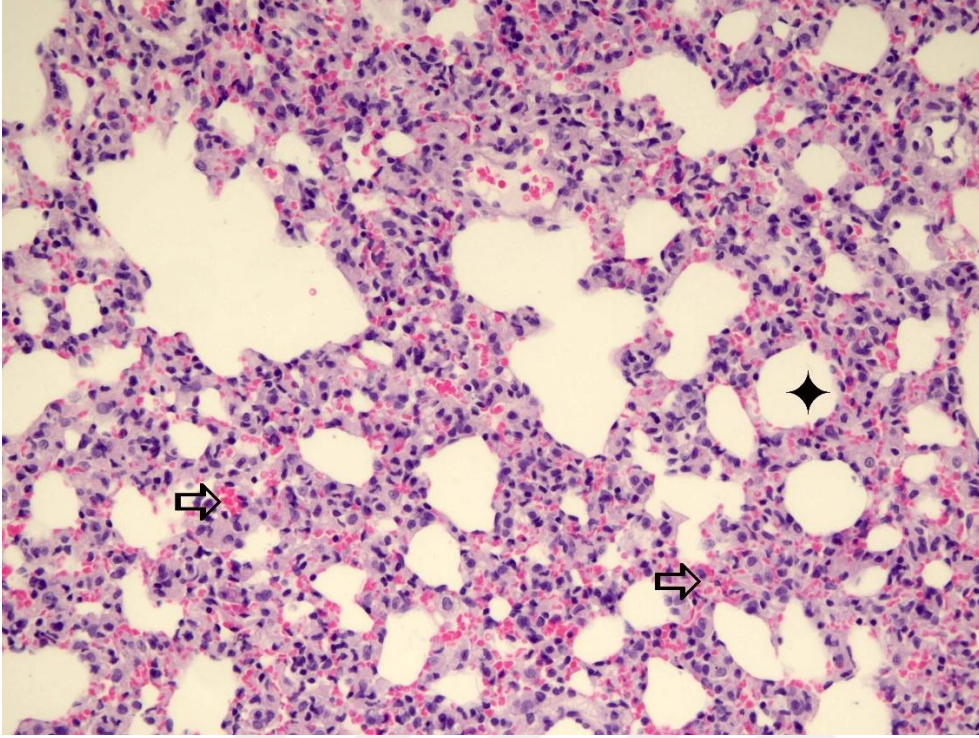
Resim 3.4. İmidaklopid grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E. X200.
Amfizematöz değişiklikler (◆), alveoler septada kalınlaşmış ve artmış bağ dokusu (↔), alveolar dejenerasyon (*).



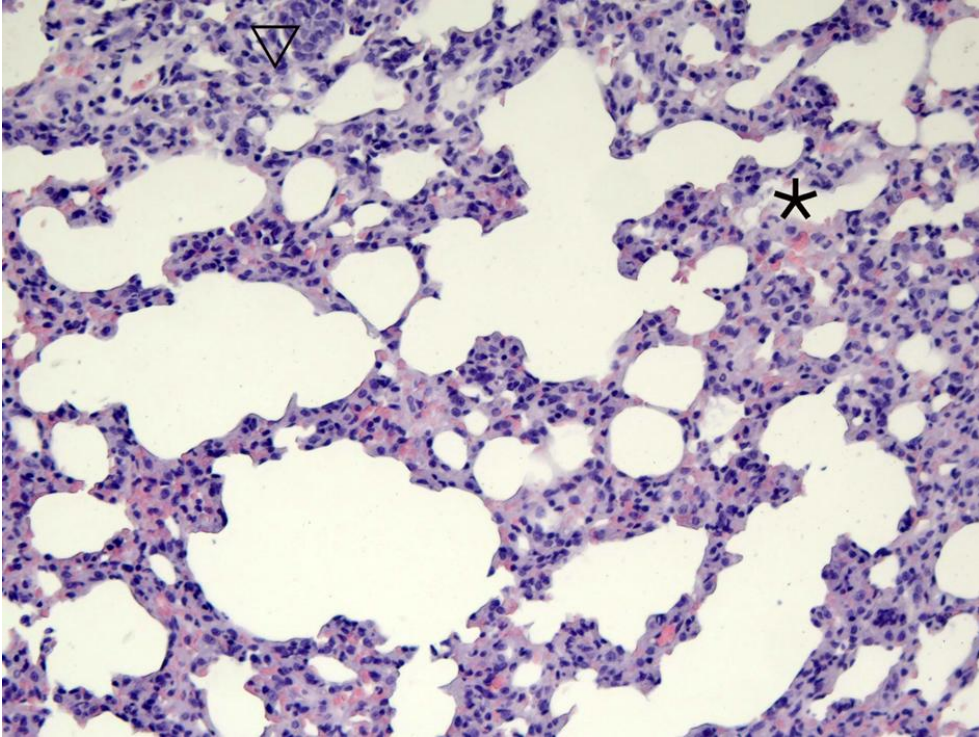
Resim 3.5. İmidakloprid grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E. X200. Amfizematöz değişiklikler (◆), alveoler septada kalınlaşmış ve artmış bağ dokusu (↔), alveolar dejenerasyon (★), mononükleer hücre infiltrasyonu (▽), hemoraji (⇒).



Resim 3.6. İmidakloprid+Resveratrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E. X200. Amfizematöz değişiklikler (◆), hemoraji (⇒).



Resim 3.7. İmidaklopid+Berberin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E. X200. Amfizematöz değişiklikler (◆), hemoraji (⇒).



Resim 3.8. İmidaklopid+Resveratrol+Berberin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E. X200. Alveolar dejenerasyon (*), mononükleer hücre infiltrasyonu (▽).

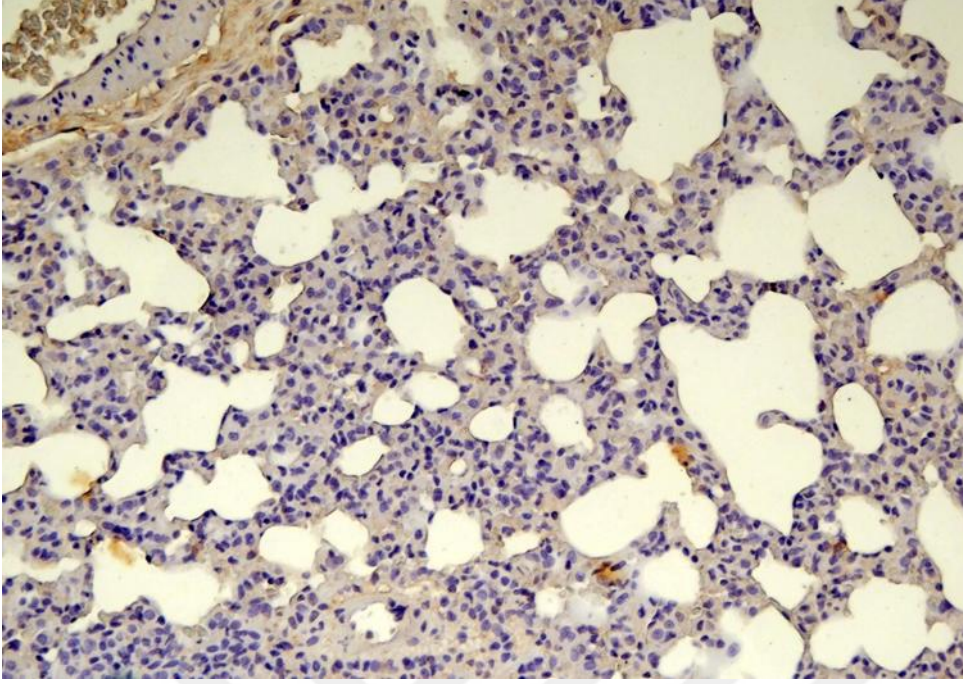
Çizelge 3.1. Akciğer dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

Gruplar	Patoloji	Gruplar Amfizematöz değişiklikler	Alveolar septada kalınlaşma	Artmış bağ dokusu	Hemoraji	inflamatuvar hücre infiltrasyonu
Kontrol		-	-	-	-	-
Resveratrol		-	-	-	-	-
Berberin		-	-	-	-	-
İmidakloprid		+++	+++	+++	+++	+++
İmidakloprid+Resveratrol		++	++	++	++	++
İmidakloprid+ Berberin		++	++	++	++	++
İmidakloprid+Resveratrol+Berberin		+	+	+	+	+

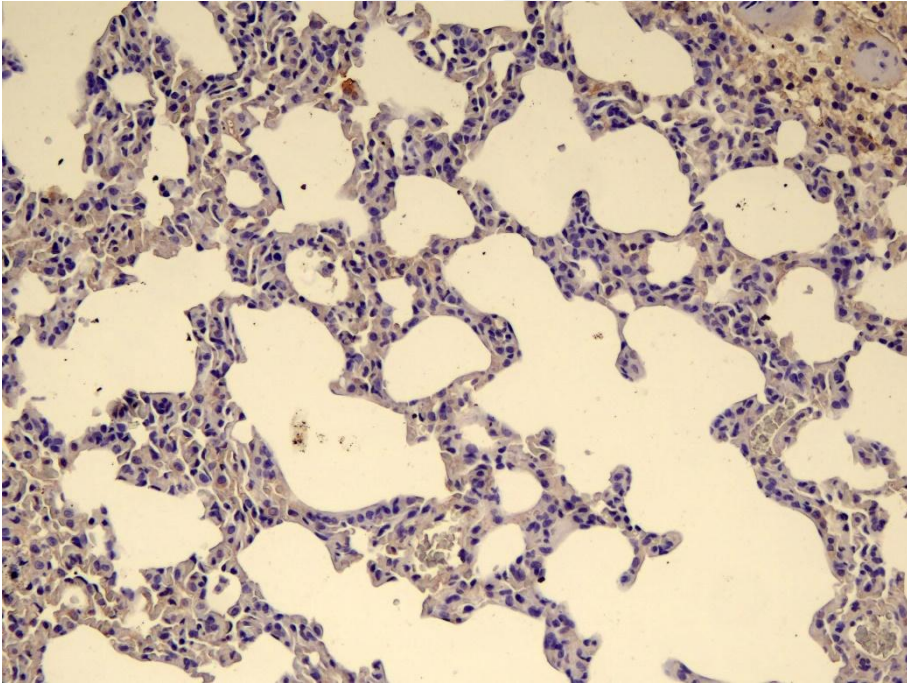
Skorlama dereceleri: (-) yok, (+) az, (++) orta, (+++) şiddetli

3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

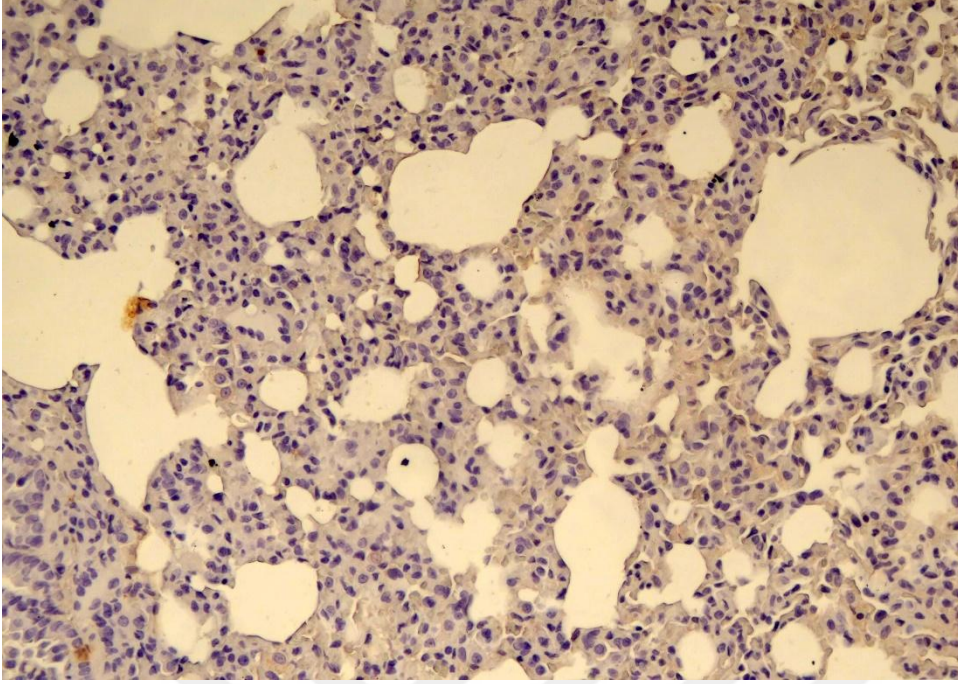
Sıçanlardan alınan akciğer dokusu Kaspaz-3 ve TNF- α açısından analiz edildi. Kaspaz-3, Kontrol ve resveratrol ve berberin gruplarında normal seviyelerde bulunurken, midakloprid grubunda bronş epitelinde ve alveoler makrofajlarda belirgin bir artış gözlemlendi. midakloprid + resveratrol ve midakloprid + berberin gruplarında bu artışın daha azaldı ancak özellikle bronş duvarında ve alveoller çevresinde Kaspaz-3 immünopozitif hücreler gözlemlendi, TNF- α : Kontrol, resveratrol ve berberin gruplarında fark gözlenmezken, midakloprid grubunda akciğer dokusunda, özellikle alveol epitel hücrelerinde ve interstisyel bölgelerde TNF- α immünopozitif hücre sayısında belirgin bir artış görüldü. midakloprid + resveratrol ve midakloprid + berberin gruplarında bu artış bir miktar azalsa da bazı hücrelerde TNF- α ekspresyonunun devam ettiği tespit edildi.



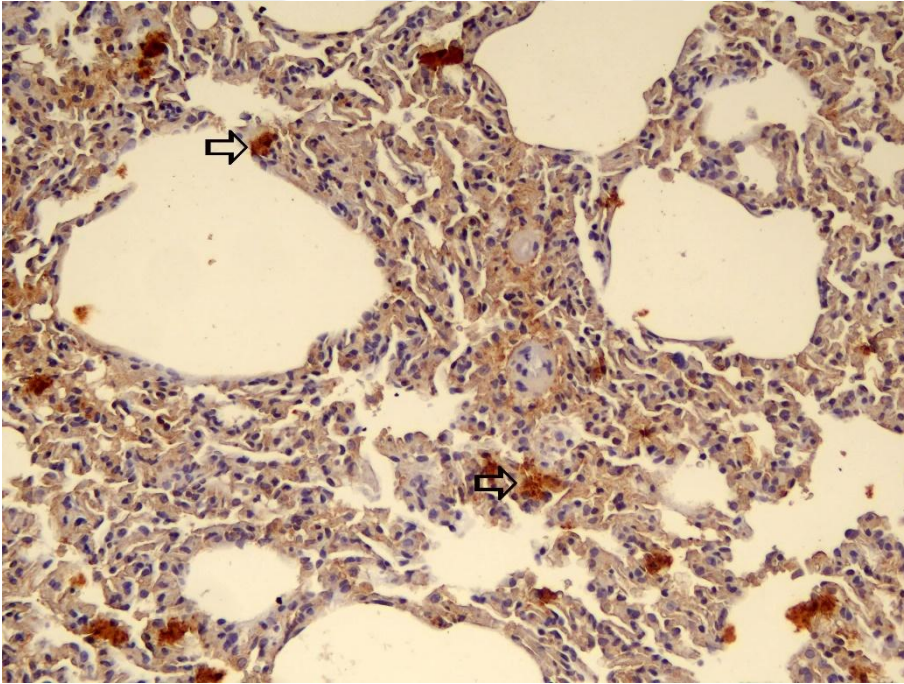
Resim 3.9. Kontrol grubu akciğer dokusundaki kaspaz-3 immünpozitif hücrelerin mikrografi



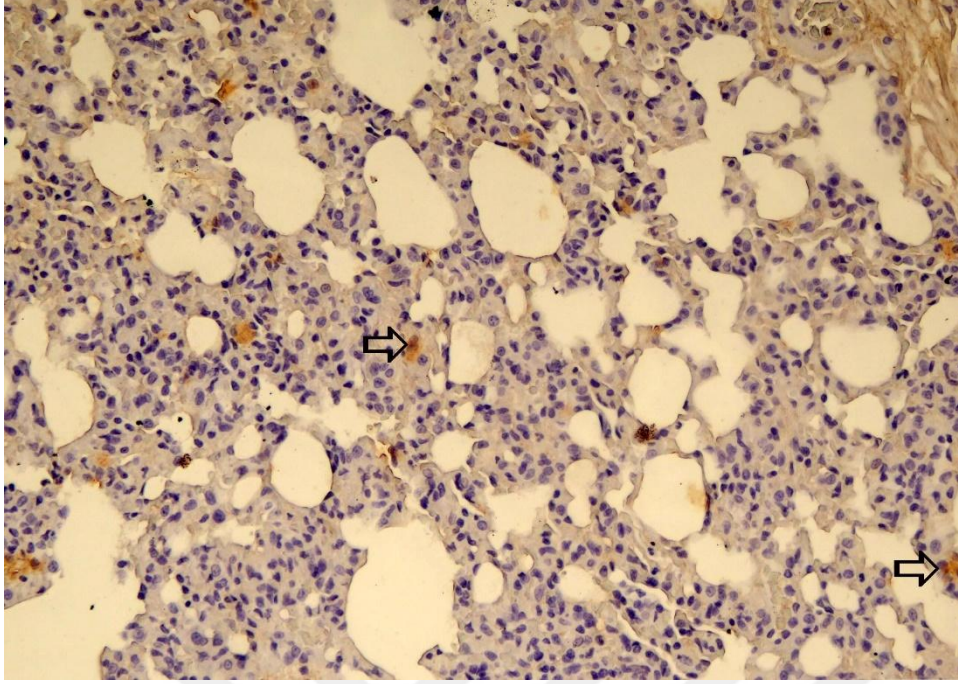
Resim 3.10. Resveratrol grubu akciğer dokusundaki kaspaz-3 immünpozitif hücrelerin mikrografi.



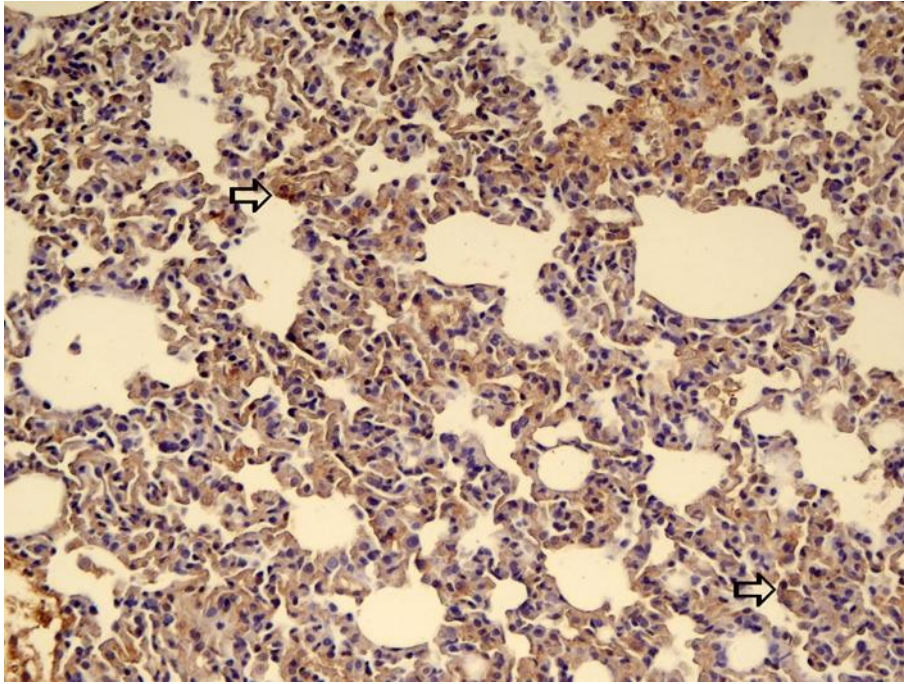
Resim 3.11. Berberin grubu akciğer dokusundaki kaspaz-3 immünpozitif hücrelerin mikrografı.



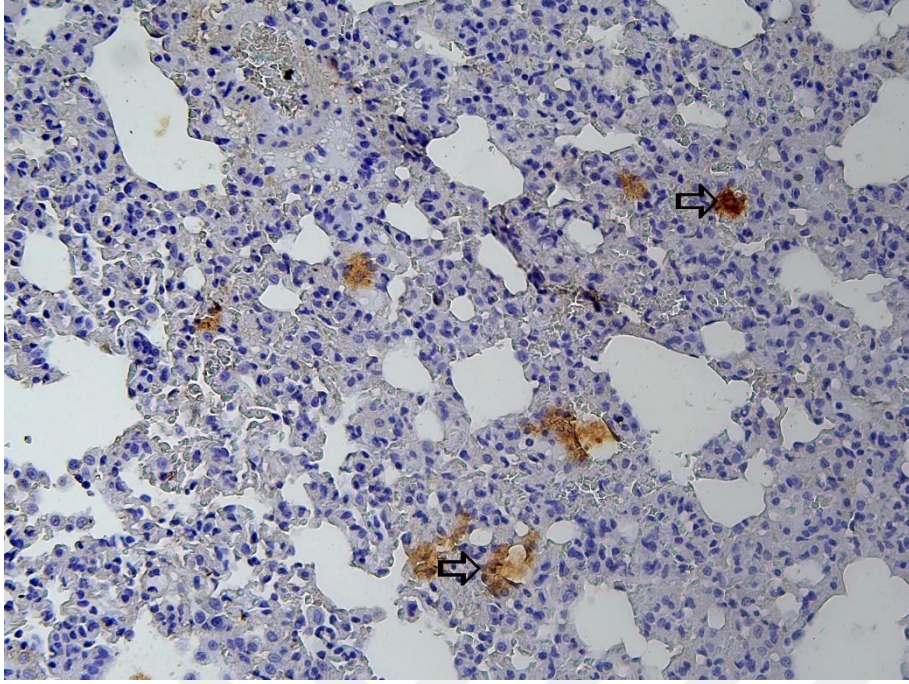
Resim 3.12. Imidaklopid grubu akciğer dokusundaki kaspaz-3 immünpozitif hücrelerin mikrografı. (⇒) immünpozitif hücreler



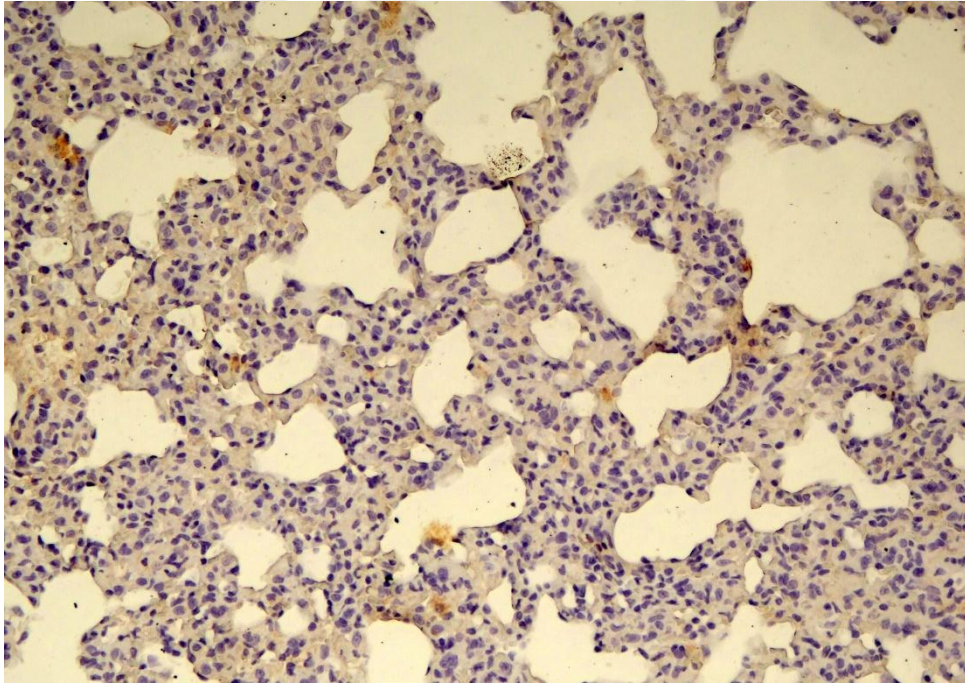
Resim 3.13. Imidaklopid+Resveratrol grubu akciğer dokusundaki kaspaz-3 immünpozitif hücrelerin mikrografi. (⇒) immünpozitif hücreler



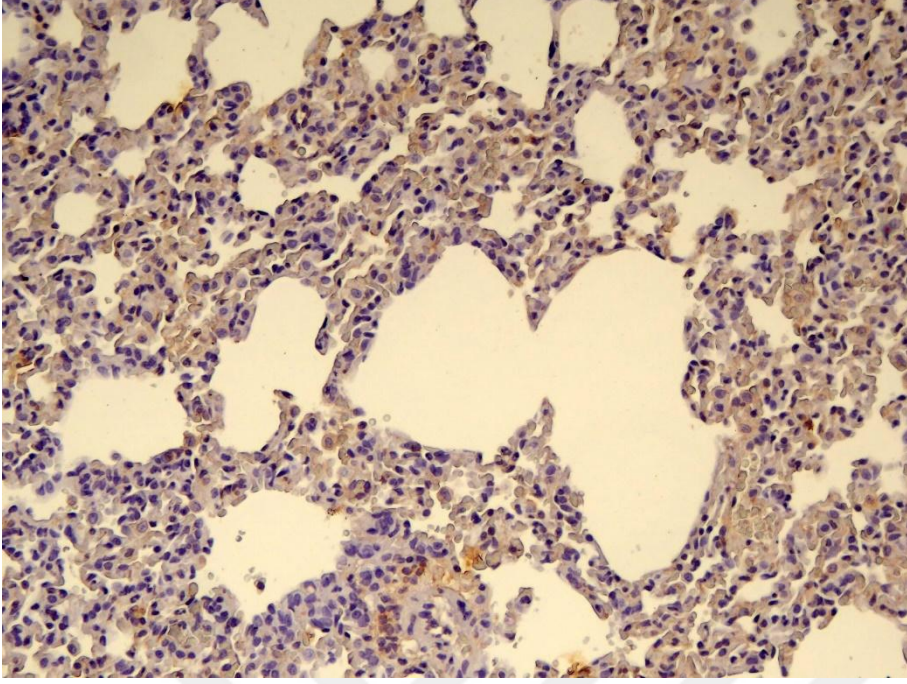
Resim 3.14. Imidaklopid+Berberin grubu akciğer dokusundaki kaspaz-3 immünpozitif hücrelerin mikrografi. (⇒) immünpozitif hücreler



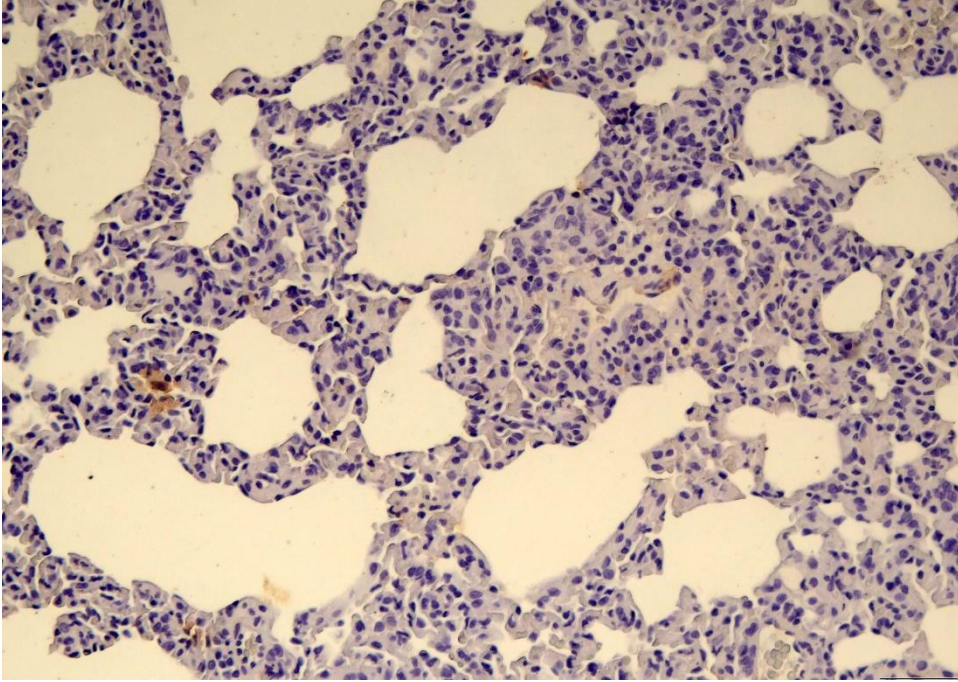
Resim 3.15. İmidaklopid+Berberin+Resveratrol grubu akciğer dokusundaki kaspaz-3 immünpozitif hücrelerin mikrofrafı. (⇒) immünpozitif hücreler



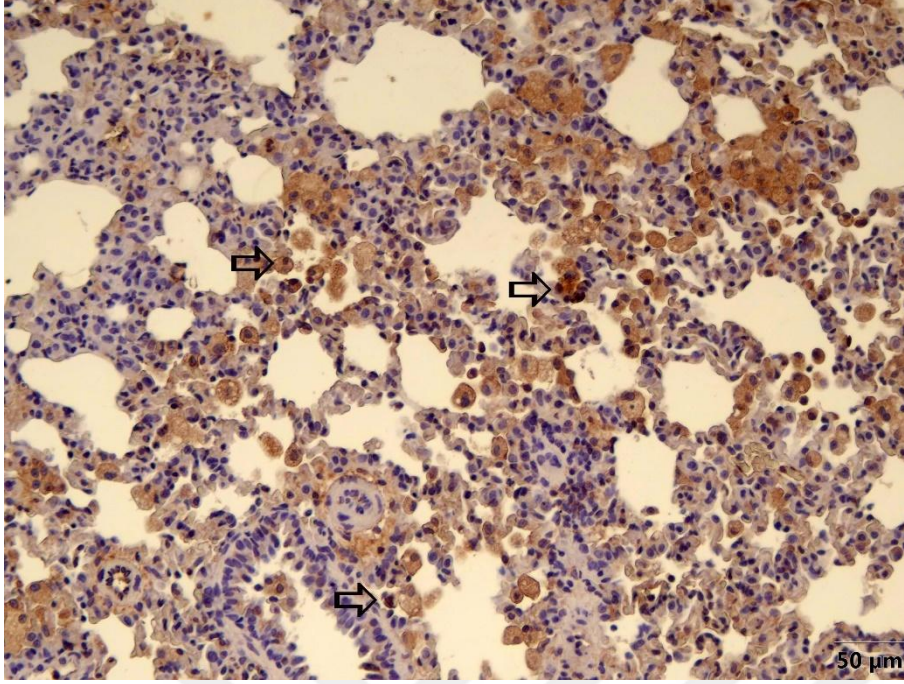
Resim 3.16. Kontrol grubu akciğer dokusundaki TNF- immünpozitif hücrelerin mikrofrafı.



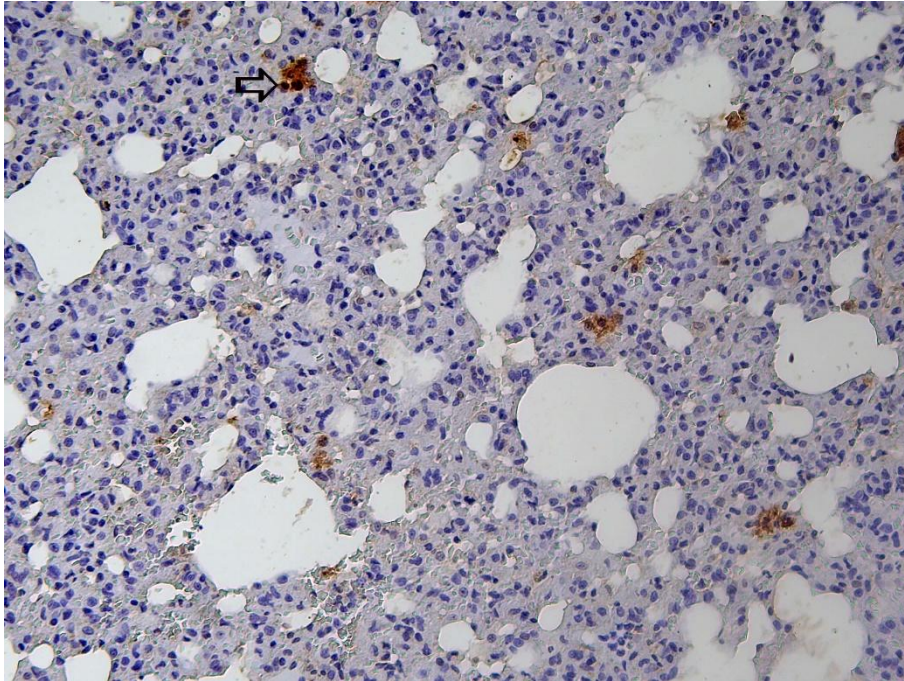
Resim 3.17. Resveratrol grubu akciğer dokusundaki TNF- immünpozitif hücrelerin mikrofrafı.



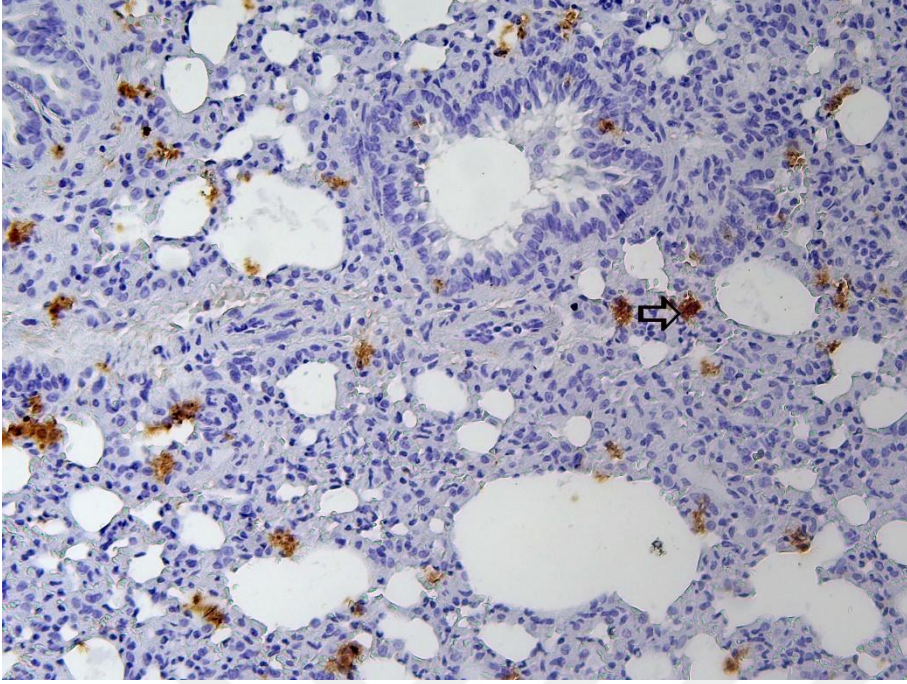
Resim 3.18. Berberin grubu akciğer dokusundaki TNF- immünpozitif hücrelerin mikrofrafı.



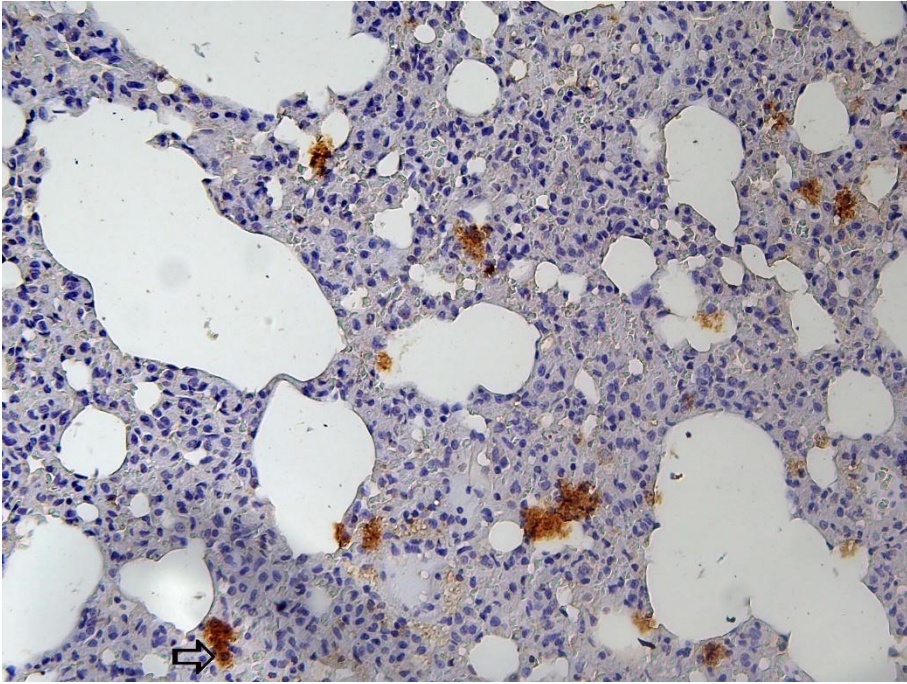
Resim 3.19. İmidakloprid grubu akciğer dokusundaki TNF- immünpozitif hücrelerin mikrografı. (⇒) immünpozitif hücreler



Resim 3.20. İmidakloprid+Resveratrol grubu akciğer dokusundaki TNF- immünpozitif hücrelerin mikrografı. (⇒) immünpozitif hücreler



Resim 3.21. Imidaklopid+Berberin grubu akciğer dokusundaki TNF- immünpozitif hücrelerin mikrografı. (⇒) immünpozitif hücreler



Resim 3.22. Imidaklopid+Berberin+Resveratrol grubu akciğer dokusundaki TNF- immünpozitif hücrelerin mikrografı. (⇒) immünpozitif hücreler

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tarım mahsulleri, Meyve ve sebzeler, dengeli ve sağlıklı bir beslenme düzeninin vazgeçilmez bileşenleridir; bununla birlikte, bu gıda maddelerinin sağlık üzerindeki olumlu etkileri, sürekli olarak maruz kaldıkları pestisit kalıntıları nedeniyle sekteye uğramaktadır (Arfat ve diğerleri, 2014). Pestisitler, modern tarımsal üretimin temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Artan pestisit kullanımı, tarımsal verimliliği artırarak ürün kayıplarını mümkün olduğunca azaltmakta ve dolaylı olarak toplumun refah düzeyinin yükselmesine katkıda bulunmaktadır. Ancak, pestisit uygulamaları, gıdalarda, doğal çevrede ve diğer biyotik organizmalarda kalıntı birikimine neden olabilmektedir (Tiryaki ve Temur, 2010). Pestisit kalıntıları, hedeflenen bitkilerden uzaklaştığında çevre kirliliğine neden olur ve su ile toprakta uzun süre kalabilir. Bu durum, ekosisteme zarar verir (Rajwinder Kaur ve diğerleri, 2024).

Pestisitlerin insan sağlığı üzerindeki etkileri oldukça önemlidir, akut pestisit zehirlenmelerinde yüksek miktarda maruz kalındığında mide bulantısı, baş dönmesi, kusma, nöbet ve hatta ölüm gibi belirtiler görülebilir. Uzun süre düşük miktarda pestisitlere maruz kalmak, kanser, hormonal bozukluklar, kısırlık, bağışıklık sistemi problemleri ve sinir sistemi rahatsızlıkları gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir (Shah, 2020).

Neonicotinoid gurubuna ait imidaklopramid dünya genelinde en yaygın kullanılan ikinci tarım kimyasalı olarak sınıflandırılmakta olup, evcil hayvan sağlığı, veterinerlik uygulamaları ve tarımsal alanlarda zararlı organizmaların kontrolü amacıyla geniş çapta kullanılmaktadır (Toor ve diğerleri, 2013), yüksek su çözünürlüğü ve toprakta düşük emme özellikleri nedeniyle önemli bir çevresel sağlık sorunu olarak değerlendirilen, imidaklopramid Küçük moleküler ağırlıkları ve yüksek su çözünürlükleri sayesinde sistemik olarak hareket ederek, işlem gören bitkilerin tüm dokularına ve organlarına taşınmaktadır. Tüm neonicotinoid pestisitler, postsinaptik nikotinik asetilkolin reseptörlerinin (nAChR) agonistleri olarak işlev görmekte, Böceklerde nAChR yalnızca merkezi sinir sisteminde bulunmakta olup, imidakloprid bu hedef bölgeye kolayca ulaşmakta ve hedef reseptörle güçlü bir şekilde etkileşmektedir. Buna karşın memelilerde nAChR, merkezi ve periferik sinir sisteminde bulunmakla birlikte, kan-beyin bariyerinden zayıf penetrasyonu nedeniyle imidaklopridin nAChR ile etkileşimi oldukça sınırlı kalmaktadır (Katić ve diğerleri, 2021).

Hem in vivo hem de bazı in vitro çalışmalar, imidaklopridin toksisite mekanizmaları ile oksidatif stres arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum, hücre zarındaki lipitlerde artan lipid peroksidasyonu (LPO) yoluyla doza bağlı olarak zararın ortaya çıkması ve aynı zamanda DNA hasarının meydana gelmesi şeklinde kendini göstermektedir. Ayrıca, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve glutatyon S-transferaz (GST) gibi oksidatif hasara karşı hücrel korunmanın redoks biyobelirteçleri olarak işlev gören antioksidan enzim aktivitelerinde ve glutatyon (GSH) seviyelerinde görülen değişiklikler de imidaklopridin toksisite etkilerinin belirgin olarak göstermektedir. Laboratuvar hayvanları üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, imidaklopride maruziyetin teratojenik, mutajenik, nörotoksik, immünotoksik etkilerin yanı sıra üreme toksisitesi ve kısırlık ile ilişkilendirildiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, imidaklopridin steroid hormon biyosentezini bozarak endokrin sistemi etkileyen bir kimyasal olarak işlev görebileceği bildirilmektedir. Hepatotoksisite, nefrotoksisite ve beyin toksisitesi gibi çoklu organ hasarlarının da laboratuvar fareleri ve sıçanlarında imidakloprid maruziyet ile bağlantılı olabileceği ifade edilmektedir (Katić ve diğerleri, 2021; Ding ve Peng, 2015).

Yapılan bir çalışmada İmidakloprid Böcek İlacının Dişi Albino Sıçanlar Üzerindeki Fizyolojik, Biyokimyasal ve Histolojik Değişiklikleri, Beslenme Alışkanlıkları araştırılmış, beslenme alışkanlıklarında önemli azalma gözlenirken Kalp ve dalak ağırlıklarında önemli azalma görülmüştür. Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), asit fosfataz (ACP) ve alkalin fosfataz (AKP) aktivitelerinde belirgin değişiklikler saptanmış ayrıca sıçanların karaciğer dokularında belirgin genişleme ve merkezi damarların tıkanması, hepatositlerin dejenerasyonu gözlemlenmiştir (Vohra ve diğerleri, 2014).

Bir diğer çalışmada İmidakloprid'in Yetişkin Erkek Sıçanların Üreme Organ Sistemine etkisi incelenmiş, İmidakloprid uygulanan sıçanlarda, düşük doz seviyelerinde bile, sperm parametrelerinde bozulma, testosteron seviyesinde azalma, germ hücrelerinde apoptoz artışı, seminal DNA parçalanması, antioksidanların tükenmesi ve yağ asidi bileşiminde değişikliklere neden olmuştur. Bu değişiklikler, testis fonksiyonunun baskılandığını göstermektedir (Bal ve diğerleri, 2012).

İmidakloprid'in Ergen ve Yetişkin Sıçanların Beyin Fonksiyonları Üzerindeki Etkilerini araştıran başka bir çalışmada 40 erkek rat farklı dozlarda 60 gün boyunca tedavi edilmiştir,

İmidakloprid maruziyeti, özellikle yetişkin sıçanlarda, düşük konsantrasyonlarda bile birçok nörolojik bozukluğa ve nörotoksik etkilere neden olmuştur ayrıca davranışsal olarak , duygusal-motor fonksiyonlarda bozulma ve yüksek depresyon gözlemlenmiştir, Beyin dokularında protein karbonil, 8-hidroksiguanozin ve malondialdehit seviyelerinde artış, ancak toplam antioksidan kapasitesinde azalma, beyin dokularında çeşitli derecelerde nöron dejenerasyonu gözlemlenmiştir(Abd-Elhakim, Mohammed ve Mohamed, 2018).

İmidaklopridin Wistar Sıçanlarında Davranışsal, Biyokimyasal ve Hematolojik, subkronik toksik etkilerini araştıran bu çalışma 45 gün boyunca oral yolla Yetişkin erkek Wistar sıçanlarına farklı dozlarda İmidaklopridin uygulanmıştır, IMI bazlı böcek ilacının subkronik uygulaması, sıçanlarda davranışsal, hematolojik ve biyokimyasal değişikliklere yol açarak memelilerde, özellikle insanlarda, potansiyel zararlar oluşturabileceği ihtimalini vurgulamıştır (Tonietto ve diğerleri, 2022).

Ratlar üzerinde gerçekleştirilen bir araştırmada, Resveratrolün intraperitoneal uygulanması sonucunda malondialdehit seviyelerinde anlamlı bir azalma meydana geldiği ve süperoksit dismutaz, katalaz ve peroksidaz aktivitelerinde artış gözlemlendiği rapor edilmiştir. Resveratrol, kan-beyin bariyerini aşarak güçlü bir antioksidan özellik sergilemiş ve demir proteinlerini seviyesini arttırarak çeşitli detoksifiye edici enzimlerin aktivitesini arttırmıştır. Ayrıca, beyin fonksiyonlarını koruyucu etkiler sunarak ve detoksifiye edici enzimlerin seviyelerini yükselterek nöroprotektif özellikler göstermiştir (Mokni ve diğerleri, 2007).

Diyabetik Wistar sıçanlarda resveratrol, malondialdehit, TNF- α , IL-6 ve miyeloperoksidaz seviyelerini azalttığı katalaz, süperoksit dismutaz ve IL-10 seviyelerini artırdığı ve antioksidan ve anti-inflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır (Prabhakar, 2013).

2017 yılında yapılan bir araştırma, Resveratrol'ün nikotin kaynaklı akciğer değişiklikleri üzerindeki koruyucu etkilerini incelemiştir. Araştırma kapsamında erkek albino sıçanlar, 4 hafta boyunca nikotin ve Resveratrol ile tedavi edilmiştir. Nikotin uygulaması, sıçanlarda antioksidan kapasitenin azalmasına ve alveolar akciğer dokularında ciddi tıkanıklığa yol açmıştır. Resveratrol, nikotinin neden olduğu oksidatif stresi hafifleterek koruyucu etkiler göstermiş; enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemlerini iyileştirmiştir. Ayrıca, Resveratrol'ün, nikotinin neden olduğu akciğer hasarını azaltarak patolojik değişiklikleri hafiflettiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, Resveratrol, nikotin kaynaklı

akciğer hasarına karşı etkili bir koruma sağlayarak oksidatif durumu düzenlemekte ve antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirdiği ortaya konulmuştur (Hamza ve El-Shenawy, 2017).

Berberin, Coptis bitkisinin köklerinden, rizomlarından ve gövdelerinden izole edilen bir izokinolin alkaloididir. Yapılan bir çalışmada, Berberin'in tiyoasetamid (TAA) enjeksiyonu ile indüklenen karaciğer fibrozisi üzerindeki etkinliği ve bu etkinliğin altında yatan mekanizmalar incelenmiştir. TAA enjeksiyonunun karaciğerde antioksidan enzim aktivitelerini azalttığı, buna karşın Berberin uygulamasının bu aktiviteleri anlamlı bir şekilde artırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, Berberin'in TAA enjeksiyonunun neden olduğu inflamasyonu baskıladığı ve IL-10 üretimini artırdığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak, güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar aktiviteleri sayesinde Berberin, karaciğer fibrozisinin tedavisinde potansiyel bir aday olarak değerlendirilmektedir (Eissa, Kenawy, El-Karef, Elsherbiny ve El-Mihi, 2018).

Bir çalışmada, antioksidan, antiapoptotik ve anti-inflamatuar etkileri olan doğal bir bileşik olan berberinin karaciğer toksisitesine neden olabilen antikanser ilaç olan Metotreksat karşı koruyucu etkisini araştırmışlar, Metotreksat MDA seviyesini artırırken BBR tedavisi, bu değişiklikleri hafifletti gözlemlendi ayrıca Metotreksat, GSH , SOD, GPx, CAT aktivitelerini azalttı, BBR tedavisiyse, bu aktiviteleri artırdığı gözlemlendi ve berberinin Metotreksat kaynaklı hepatotoksisiteyi önlemede etkili olduğunu ve oksidatif stres üzerinde iyileştirici etki gösterdiği sonucuna varılmıştır(Mehrzadi, Fatemi, Esmailizadeh, Ghaznavi, Kalantar,ve Goudarzi, 2018)

Berberin'in sodyum nitrit kaynaklı oksidatif hasara karşı antioksidan etkileri üzerine gerçekleştirilen bir çalışmada, kırk erkek sıçana 60 gün boyunca uygulama yapılmıştır. Yapılan analizler, sodyum nitrit tedavisinin serum AST seviyelerini ve karaciğer süperoksit anyon seviyelerini önemli ölçüde artırdığını, ancak serum ALB seviyelerini, karaciğer süperoksit dismutaz (SOD), toplam antioksidan kapasite (TAC) ve katalaz (CAT) aktivitelerini azalttığını ortaya koymuştur. Berberin tedavisinin, bu parametrelerde doz bağımlı olarak iyileşme sağladığı belirtilmiştir. Özellikle 100 mg/kg dozunda Berberin, oksidatif stres parametrelerini normal seviyelere getirmiştir. Berberin, sodyum nitrit kaynaklı oksidatif hasarı doz bağımlı bir şekilde hafifleterek koruma sağlamış ve güçlü antioksidan yeteneklerini sergilemiştir (Akhzari ve diğerleri, 2024).

Laboratuvar fareleri üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, Berberin klorürün oral olarak 5 gün süreyle uygulanmasının etkileri incelenmiştir. Bu araştırmanın bulguları, bağırsak villuslarında apoptotik hücre sayısının anlamlı ölçüde azaldığını, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzim aktivitelerinin arttığını ve indirgenmiş glutatyon seviyeleri ile toplam antioksidan kapasitenin yükseldiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, hidrojen peroksit, malondialdehit, indüklenebilir nitrik oksit sentaz ve protein karbonil içeriği gibi oksidatif hasar belirteçlerinde önemli ölçüde azalma ve inflamatuvar sitokin olan TNF- α seviyelerinde yaklaşık %40 oranında düşüş kaydedilmiştir. Sonuç olarak, Berberin'in bağırsak dokusundaki antioksidan durumu iyileştirerek oksidatif hasarı azaltmak suretiyle bağırsak sağlığını artırdığı belirlenmiştir (Dkhil, Metwaly ve Quraishy, 2017).

SOD ve CAT süperoksit anyon radikallerini, elimine etmeye ve hidrojen peroksit konsantrasyonunu düşürmeye karşı en etkili antioksidan enzim savunma mekanizmasına sahiptir (Patlevic, Vasková, Svorc, Vasko ve Svorc, 2016). Pestisit toksisitesini azaltan antioksidanlar üzerine pek çok çalışma bulunmaktadır (Apaydin, Pandir, Kalender, Bas ve Kalender, 2018; Karaboduk, Adiguzel, Apaydin, Kalender ve Kalender, 2024). CAT, hücre organeli olan peroksizomların içine yerleşen ve etkili bir şekilde hidrojen peroksidi suya ve moleküler oksijene dönüştüren bir enzimdir (Valko, Rhodes, Moncol, Izakovic ve Mazur, 2006). GPx, çok bilinen doğal bir antioksidandır. GPx, organik peroksitleri indirgenmiş GSH ile elimine eder. Toksik hidroperoksitlerin alkol ve suya indirgenmesini sağlar (Akkuş, 1995). GST, ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda önemli rol oynayan bir enzimdir, Hidroperoksitler ve lipit peroksidlerine karşı savunma mekanizması oluştururlar (Akkuş, 1995).

Bu tez çalışması sonuçlarına baktığımızda, İmidakloprid asetilkolinesteraz inhibisyonu ile nörosinaptik kavşakta asetilkolinin yıkımını azaltarak enzim seviyesinde azalmaya yol açtığını söyleye biliriz. İmidakloprid bu tez çalışması için sürdürdüğümüz deneyler ve incelemeleri sonucunda sıçanların metabolizmasında reaktif oksijen türleri oluşumuna sebep olarak hücre zarı hasarı olarak da nitelendirebileceğimiz lipid peroksidasyonu ortaya çıkardığını yükselen MDA seviyelerinden yola çıkarak söylemek mümkündür. MDA seviyesindeki artış hücrede zarının zarar gördüğünün bir belirtisi olarak değerlendirilmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda önceki çalışmalar da referans alınarak, antioksidan savunma sistemlerinin, imidakloprid maruziyeti karşısında yetersiz kalarak baskılandığı ve bu nedenle antioksidan enzimlerinin (SOD, CAT, GPx ve GST) aktivitesinde

düşüş görüldüğü söylenebilir. Pestisit toksisitesi sonucu hücrelerde oluşan serbest radikaller, antioksidan enzim sisteminin baskılanması sonucu hücrelerde zedelenme veya hücre hasarı meydana gelmesine neden olmuştur. Yine İmidakloprid maruziyeti oksidatif hasar neticesinde hücrelerde hasar meydana getirmiş ve hücre ölümünü tetikleyerek kaspaz ve TNF düzeylerini artırmış olabilir. Resveratrol ve Berberin ise sahip oldukları antioksidan özellikleri sayesinde araştırılan parametreler üzerinde onarıcı etkiler göstermişlerdir. Çalışma, daha kapsamlı uzun vadeli araştırmaların gerekliliğini vurgulamakta ve gelecekteki bilimsel çalışmalara önemli bir referans sağlamaktadır.



KAYNAKLAR

- Abd-Elhakim, Y. M., Mohammed, H. H. and Mohamed, W. A. (2018). Imidacloprid impacts on neurobehavioral performance, oxidative stress, and apoptotic events in the brain of adolescent and adult rats, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(51), 13513–13524.
- Abou-Donia, M. B., Goldstein, L. B., Bullman, S., Tu, T., Khan, W. A., Dechkovskaia, A. M. and Abdel-Rahman, A. A. (2008). Imidacloprid induces neurobehavioral deficits and increases expression of glial fibrillary acidic protein in the motor cortex and hippocampus in offspring rats following in utero exposure, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 71(2), 119–130.
- Aebi, H. (1984). Catalase in vitro, *Methods in Enzymology*, 105, 121–126.
- Akdoğan, A., Divrikli, Ü. ve Elçi, L. (2012). Pestisitlerin önemi ve ekosisteme etkileri. *Akademik Gıda*, 10(1), 125-132.
- Akhzari, M., Jalili, S., Rashno, S., Akmalı, M., Foruozañdeh, H. and Barazesh, M. (2024). Evaluation of the antioxidant effects of berberine against sodium nitrite-induced oxidative injury in the rat liver, *Current Drug Safety*, 19(1), 51–60.
- Akkuş, İ. (1995). *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*. Konya: Mimoza Yayınevi, 78-85.
- Apaydin, F. G., Pandir, D., Kalender, S., Bas, H. and Kalender, Y. (2018). Hematoprotective effect of vitamins C and E against subchronic toxicity of bendiocarb: Biochemical evidences, *Journal of Food Biochemistry*, 42, 12659.
- Arfat, Y., Mahmood, N., Tahir, M. U., Rashid, M., Anjum, S., Zhao, F. and Qian, A. R. (2014). Effect of imidacloprid on hepatotoxicity and nephrotoxicity in male albino mice, *Toxicology Reports*, 1, 554–561.
- Asadi, M., Taghizadeh, S., Kaviani, E., Vakili, O., Taheri-Anganeh, M., Tahamtan, M. and Savardashtaki, A. (2022). Caspase-3: structure, function, and biotechnological aspects, *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 69(4), 1633–1645.
- Bal, R., Türk, G., Tuzcu, M., Yılmaz, O., Kuloglu, T., Gundogdu, R. and Etem, E. (2012). Assessment of imidacloprid toxicity on reproductive organ system of adult male rats, *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 47(5), 434–444.
- Balkwill, F. (2006). TNF- α in promotion and progression of cancer, *Cancer and Metastasis Reviews*, 25, 409–416.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S. and Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense, *World Allergy Organization Journal*, 5, 9–19.
- Boudh, S. and Singh, J. S. (2018). *Pesticide contamination: environmental problems and remediation strategies*. In *Emerging and Eco-Friendly Approaches for Waste Management*. Singapore: Springer, 245–269.

- Chen, Q., Gu, P., Liu, X., Hu, S., Zheng, H., Liu, T. and Li, C. (2022). Gold nanoparticles encapsulated resveratrol as an anti-aging agent to delay cataract development, *Pharmaceuticals*, 16(1), 26.
- Cimino, A. M., Boyles, A. L., Thayer, K. A. and Perry, M. J. (2017). Effects of neonicotinoid pesticide exposure on human health: a systematic review, *Environmental Health Perspectives*, 125(2), 155–162.
- D'amelio, M., Cavallucci, V. and Cecconi, F. (2010). Neuronal caspase-3 signaling: not only cell death, *Cell Death and Differentiation*, 17(7), 1104–1114.
- Das, S., Alagappan, V. K., Bagchi, D., Sharma, H. S., Maulik, N. and Das, D. K. (2005). Coordinated induction of iNOS–VEGF–KDR–eNOS after resveratrol consumption: a potential mechanism for resveratrol preconditioning of the heart, *Vascular Pharmacology*, 42(5–6), 281–289.
- Ding, F. and Peng, W. (2015). Biological assessment of neonicotinoids imidacloprid and its major metabolites for potentially human health using globular proteins as a model, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 147, 24–36.
- Dkhil, M. A., Metwaly, M. S. and Al-Quraishy, S. (2017). Berberine improves the intestinal antioxidant status of laboratory mice, *Mus musculus*, *Saudi Journal of Biological Sciences*, 24(7), 1567–1573.
- Duzguner, V. and Erdogan, S. (2010). Acute oxidant and inflammatory effects of imidacloprid on the mammalian central nervous system and liver in rats, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 97(1), 13–18.
- Eissa, L. A., Kenawy, H. I., El-Karef, A., Elsherbiny, N. M. and El-Mihi, K. A. (2018). Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine attenuate hepatic fibrosis induced by thioacetamide injection in rats, *Chemico-Biological Interactions*, 294, 91–100.
- Elbert, A., Nauen, R. and Leicht, W. (1998). Imidacloprid, a novel chloronicotinyl insecticide: biological activity and agricultural importance. In *Insecticides with Novel Modes of Action: Mechanisms and Application*. Berlin Heidelberg: Springer, 50–73.
- El-Gendy, K. S., Aly, N. M., Mahmoud, F. H., Kenawy, A. and El-Sebae, A. K. H. (2010). The role of vitamin C as antioxidant in protection of oxidative stress induced by imidacloprid, *Food and Chemical Toxicology*, 48(1), 215–221.
- Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V. and Featherstone, R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, *Biochemical Pharmacology*, 7, 88–95.
- Feuerstein, G. Z., Liu, T. and Barone, F. C. (1994). Cytokines, inflammation, and brain injury: role of tumor necrosis factor-alpha, *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*, 6(4), 341–360.
- Fishel, F. M. (2005). *Pesticide toxicity profile: neonicotinoid pesticides*. Florida: University of Florida, IFAS, 102-108.

- Frémont, L. (2000). Biological effects of resveratrol, *Life Sciences*, 66(8), 663–673.
- Gaschler, M. M. and Stockwell, B. R. (2017). Lipid peroxidation in cell death, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 482(3), 419–425.
- Gilden, R. C., Huffling, K. and Sattler, B. (2010). Pesticides and health risks, *Journal of Obstetric, Gynecologic and Neonatal Nursing*, 39(1), 103–110.
- Grotto, D., Maria, L. S., Valentini, J., Paniz, C., Schmitt, G., Garcia, S. C. and Farina, M. (2009). Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification, *Quimica Nova*, 32, 169–174.
- Habig, W. H., Pabst, M. J. and Jakoby, W. B. (1974). Glutathione S-transferases, *Journal of Biological Chemistry*, 249(22), 7130–7139.
- Hahn, F. E. and Ciak, J. (1975). Berberine, in *Mechanism of action of antimicrobial and antitumor agents*. Berlin Heidelberg: Springer, 577–584.
- Halliwell, B. and Chirico, S. (1993). Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 57(5), 715S–725S.
- Hamza, R. Z. and El-Shenawy, N. S. (2017). Anti-inflammatory and antioxidant role of resveratrol on nicotine-induced lung changes in male rats, *Toxicology Reports*, 4, 399–407.
- İnternet: Wikipedia contributors. (2025a). *Berberine*. Web: <https://en.wikipedia.org/wiki/Berberine>, Son Erişim Tarihi: 22/05/2025.
- İnternet: Wikipedia contributors. (2025b). *Imidacloprid*. Web: <https://en.wikipedia.org/wiki/Imidacloprid>, Son Erişim Tarihi: 22/05/2025.
- İnternet: Wikipedia contributors. (2025c). *Resveratrol*. Web: <https://en.wikipedia.org/wiki/Resveratrol>, Son Erişim Tarihi: 22/05/2025.
- Jang, D.-I., Lee, A.-H., Shin, H.-Y., Song, H.-R., Park, J.-H., Kang, T.-B., Lee, S.-R. and Yang, S.-H. (2021). The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics, *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2719.
- Kalyabina, V. P., Esimbekova, E. N., Kopylova, K. V. and Kratasyuk, V. A. (2021). Pesticides: formulants, distribution pathways and effects on human health – a review, *Toxicology Reports*, 8, 1179–1192.
- Kalyabina, V. P., Esimbekova, E. N., Kopylova, K. V. and Kratasyuk, V. A. (2021). Toxicology of pesticides: a brief history, in *Toxicology of Pesticides: Experimental, Clinical and Regulatory Perspectives*, Berlin Heidelberg: Springer, 1–10.
- Kapoor, U., Srivastava, M. K. and Srivastava, L. P. (2011). Toxicological impact of technical imidacloprid on ovarian morphology, hormones and antioxidant enzymes in female rats, *Food and Chemical Toxicology*, 49(12), 3086–3089.

- Karaboduk, H., Adiguzel, Ç., Apaydin, F. G., Kalender, S. and Kalender, Y. (2024). The ameliorative effect of naringenin on fenamiphos induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in a rat model: oxidative stress, inflammatory markers, biochemical, histopathological, immunohistochemical and electron microscopy study, *Food and Chemical Toxicology*, 192, 114911.
- Katić, A., Kašuba, V., Kopjar, N., Lovaković, B. T., Čermak, A. M. M., Mendaš, G. and Želježić, D. (2021). Effects of low-level imidacloprid oral exposure on cholinesterase activity, oxidative stress responses, and primary DNA damage in the blood and brain of male Wistar rats, *Chemico-Biological Interactions*, 338, 109287.
- Kaur, R., Choudhary, D., Bali, S., Bandral, S. S., Singh, V., Ahmad, M. A. and Chandrasekaran, B. (2024). Pesticides: an alarming detrimental to health and environment, *Science of The Total Environment*, 915, 170113.
- Kaur, R., Mavi, G. K., Raghav, S. and Khan, I. (2019). Pesticides classification and its impact on environment, *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 8(3), 1889–1897.
- Khan, Y. S. and Lynch, D. T. (2018). *Histology, lung*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 78-85.
- Kumar, A., Chopra, K., Mukherjee, M., Pottabathini, R. and Dhull, D. K. (2015). Current knowledge and pharmacological profile of berberine: an update, *European Journal of Pharmacology*, 761, 288–297.
- Lee, K. M., Park, S. Y., Lee, K., Oh, S. S. and Ko, S. B. (2017). Pesticide metabolite and oxidative stress in male farmers exposed to pesticide, *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 29(1), 1–7.
- Legay, C. (2000). Why so many forms of acetylcholinesterase?, *Microscopy Research and Technique*, 49(1), 56–72.
- Ma, B. N. and Li, X. J. (2020). Resveratrol extracted from Chinese herbal medicines: a novel therapeutic strategy for lung diseases, *Chinese Herbal Medicines*, 12(4), 349–358.
- Mamta, Misra, K., Dhillon, G. S., Brar, S. K. and Verma, M. (2014). Antioxidants, in *Biotransformation of Waste Biomass into High Value Biochemicals*, Springer, 117–138.
- Marklund, S. and Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase, *European Journal of Biochemistry*, 47(3), 469–474.
- Mas-Bargues, C., Escriva, C., Dromant, M., Borrás, C. and Vina, J. (2021). Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 709, 108941.
- Massoulié, J., Sussman, J., Bon, S. and Silman, I. (1993). Structure and functions of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase, *Progress in Brain Research*, 98, 139–146.

- Mehrzadi, S., Fatemi, I., Esmaeilizadeh, M., Ghaznavi, H., Kalantar, H. and Goudarzi, M. (2018). Hepatoprotective effect of berberine against methotrexate induced liver toxicity in rats, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 97, 233–239.
- Meng, T., Xiao, D., Muhammed, A., Deng, J., Chen, L. and He, J. (2021). Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol, *Molecules*, 26(1), 229.
- Mokni, M., Elkahoui, S., Limam, F., Amri, M. and Aouani, E. (2007). Effect of resveratrol on antioxidant enzyme activities in the brain of healthy rat, *Neurochemical Research*, 32, 981–987.
- Mundhe, S. A., Birajdar, S. V., Chavan, S. S. and Pawar, N. R. (2017). Imidacloprid poisoning: an emerging cause of potentially fatal poisoning, *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 21(11), 786.
- Och, A., Podgórski, R. and Nowak, R. (2020). Biological activity of berberine—a summary update, *Toxins*, 12(11), 713.
- Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction, *Analytical Biochemistry*, 95(2), 351–358.
- Oladosu, J. I. and Flaws, J. A. (2025). The impact of neonicotinoid pesticides on reproductive health, *Toxicological Sciences*, 203(2), 131–146.
- Paglia, D. E. and Valentine, W. N. (1987). Studies on the quantitative and qualitative characterization of glutathione peroxidase, *Journal of Laboratory Medicine*, 70, 158–165.
- Pang, S., Lin, Z., Zhang, Y., Zhang, W., Alansary, N., Mishra, S., Bhatt, P. and Chen, S. (2020). Insights into the toxicity and degradation mechanisms of imidacloprid via physicochemical and microbial approaches, *Toxics*, 8(3), 65.
- Parsamanesh, N., Asghari, A., Sardari, S., Tasbandi, A., Jamialahmadi, T., Xu, S. and Sahebkar, A. (2021). Resveratrol and endothelial function: a literature review, *Pharmacological Research*, 170, 105725.
- Patlevic, P., Vasková, J., Svorc, P., Vasko, L. and Svorc, P. (2016). Reactive oxygen species and antioxidant defense in human gastrointestinal diseases, *Integrative Medicine Research*, 5, 250–258.
- Porter, A. G. and Jänicke, R. U. (1999). Emerging roles of caspase-3 in apoptosis, *Cell Death and Differentiation*, 6(2), 99–104.
- Prabhakar, O. (2013). Cerebroprotective effect of resveratrol through antioxidant and anti-inflammatory effects in diabetic rats, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 386(8), 705–710.
- Proença, P., Teixeira, H., Castanheira, F., Pinheiro, J., Monsanto, P. V., Marques, E. P. and Vieira, D. N. (2005). Two fatal intoxication cases with imidacloprid: LC/MS analysis, *Forensic Science International*, 153(1), 75–80.

- Rauf, A., Abu-Izneid, T., Khalil, A. A., Imran, M., Shah, Z. A., Emran, T. B. and Gondal, T. A. (2021). Berberine as a potential anticancer agent: a comprehensive review, *Molecules*, 26(23), 7368.
- Ren, B., Kwah, M. X. Y., Liu, C., Ma, Z., Shanmugam, M. K., Ding, L. and Goh, B. C. (2021). Resveratrol for cancer therapy: challenges and future perspectives, *Cancer Letters*, 515, 63–72.
- Sánchez-Bayo, F. (2021). Indirect effect of pesticides on insects and other arthropods, *Toxics*, 9(8), 177.
- Sen, S. and Chakraborty, R. (2011). The role of antioxidants in human health, in *Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention, and Therapy*. New York: American Chemical Society, 1–37.
- Shah, R. (2020). Pesticides and human health, *Emerging Contaminants*, 1–22.
- Sheets, L. P. (2010). Imidacloprid: a neonicotinoid insecticide, in *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology*. New York: Academic Press, 2055–2064.
- Sule, R. O., Condon, L. and Gomes, A. V. (2022). A common feature of pesticides: oxidative stress—the role of oxidative stress in pesticide-induced toxicity, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1), 5563759.
- Szkudelska, K. and Szkudelski, T. (2010). Resveratrol, obesity and diabetes, *European Journal of Pharmacology*, 635(1–3), 1–8.
- Thompson, D. A., Lehmler, H. J., Kolpin, D. W., Hladik, M. L., Vargo, J. D., Schilling, K. E. and Field, R. W. (2020). A critical review on the potential impacts of neonicotinoid insecticide use: current knowledge of environmental fate, toxicity, and implications for human health, *Environmental Science: Processes and Impacts*, 22(6), 1315–1346.
- Tillhon, M., Ortiz, L. M. G., Lombardi, P. and Scovassi, A. I. (2012). Berberine: new perspectives for old remedies, *Biochemical Pharmacology*, 84(10), 1260–1267.
- Tiryaki, O. and Temur, C. (2010). The fate of pesticide in the environment, *Journal of Biological and Environmental Sciences*, 4(10), 26-35.
- Tišler, T., Jemec, A., Mozetič, B. and Trebše, P. (2009). Hazard identification of imidacloprid to aquatic environment, *Chemosphere*, 76(7), 907–914.
- Tonietto, B. D., Laurentino, A. O. M., Costa-Valle, M. T., Cestonaro, L. V., Antunes, B. P., Sates, C. and Arbo, M. D. (2022). Imidacloprid-based commercial pesticide causes behavioral, biochemical, and hematological impairments in Wistar rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 94, 103924.
- Toor, H. K., Sangha, G. K. and Khara, K. S. (2013). Imidacloprid induced histological and biochemical alterations in liver of female albino rats, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 105(1), 1–4.

- Tsikakos, D. (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: analytical and biological challenges, *Analytical Biochemistry*, 524, 13–30.
- Umar, A. M. and Aisami, A. (2020). Acetylcholinesterase enzyme (AChE) as a biosensor and biomarker for pesticides: a mini review, *Bulletin of Environmental Science and Sustainable Management*, 4(1), 7–12.
- Uzunhisarcikli, M., Apaydin, F. G., Bas, H. and Kalender, Y. (2023). The ameliorative effects of quercetin and curcumin against subacute nephrotoxicity of fipronil induced in Wistar rats, *Toxicology Research*, 12(3), 493–502.
- Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M. and Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer, *Chemico-Biological Interactions*, 160, 1–40.
- Vohra, P. and Khera, K. S. (2015). A three generation study with effect of imidacloprid in rats: biochemical and histopathological investigation, *Toxicology International*, 22(1), 119.
- Wood, T. J. and Goulson, D. (2017). The environmental risks of neonicotinoid pesticides: a review of the evidence post 2013, *Environmental Science and Pollution Research*, 24, 17285–17325.
- Yılmaz, H., Düzenli, A. and Dağ, M. M. (2024). Dünya, Avrupa Birliği Ülkeleri ve Türkiye’de pestisit kullanımı ve yasal düzenlemeler, *Türkiye Tarımsal Araştırmalar Dergisi*, 11(3), 315–330.
- Zhao, G. P., Li, J. W., Yang, F. W., Yin, X. F., Ren, F. Z., Fang, B. and Pang, G. F. (2021). Spermogenesis toxicity of imidacloprid in rats, possible role of CYP3A4, *Chemosphere*, 282, 131120.





Gazili olmak ayrıcalıktır