

Thiacloprid ve D-Tubokurarın'ın *Rana ridibunda* Gastrokinemius Kası Üzerine Toksik Etkileri III: Oksidatif Potansiyel*

Yusuf ÇAMLICA^{1**}, Esra PEKOĞLU¹, Serap YALIN²

¹Mersin Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Mersin

²Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin

Geliş : 12.05.2016

Kabul : 09.08.2016

Araştırma Makalesi / Research Article

**Sorumlu Yazar: ycamlica@yahoo.com

Basılı ISSN: 1300 – 4891 E.Dergi ISSN: 1308 - 7517

Özet

Bu çalışmada neonicotinoid bir insektisit olan thiacloprid ve antagonisti d-tubokurarın'ın kurbağa gastrokinemius kasında, tiyobarbitürik asit reaktif madde düzeyleri ve katalaz enzim aktivitesi üzerine etkileri araştırılmıştır. Deneylerde 35 adet kurbağa kas preparatı kullanılmıştır. Gastrokinemius kası izole edildikten sonra, 120 dakika boyunca 250, 25, 2,5 ve 0,25 mg/L olmak üzere thiacloprid'in 4 farklı konsantrasyonuna maruz bırakılmıştır. Ayrıca, izole kaslar 2,5 mg/L thiacloprid ile 80 mg/L d-tubokurarın karışımı ve 0,25 mg/L thiacloprid ile 8 mg/L d-tubokurarın karışımı ile muamele edilmiştir. Kontrol grubundaki kas dokuları ise, 120 dakika boyunca Ringer çözeltisi içerisinde bekletilmiştir. Her bir konsantrasyon grubu eşit sayıda preparat ile çalışılmıştır (n=5).Yapılan incelemeler sonucunda 250, 25, 2,5 ve 0,25 mg/L thiacloprid, 0,25 mg/L thiacloprid ile 8 mg/L d-tubokurarın karışımının çizgili kas dokusunda kontrol grubuna göre, tiyobarbitürik asit reaktif madde düzeylerini arttırdığı gözlenmiştir (P<0,05). 250 (P<0,001) ve 25 mg/L thiacloprid (P<0,05), kas dokuda katalaz enzim aktivitesini azaltmıştır. Bu çalışma, thiacloprid ve d-tubokurarın'ın çizgili kaslarda oksidatif stres oluşturma potansiyelinin, hedef olmayan organizmalara olası etkilerinin ve çevresel risklerinin değerlendirilmesinde önemli bilgiler sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Thiacloprid, d-tubokurarın, kurbağa, gastrokinemius, oksidatif stres.

Toxic Effects of Thiacloprid and D-Tubocurarine on *Rana ridibunda* Gastrocnemius Muscle III: Oxidative Potential

Abstract

In this study, the effects of neonicotinoid insecticide thiacloprid and its antagonist d-tubocurarine on the amount of thiobarbituric acid reactive substances and their effects on catalase enzyme activity was investigated in frog gastrocnemius muscle. In the experiments 35 frog muscle preparations were used. The isolated gastrocnemius muscle was subjected to four different concentrations of thiacloprid (250, 25, 2.5 ve 0.25 mg L⁻¹) for 120 minutes. The muscles were also treated with a 2.5 mg L⁻¹ thiacloprid and 80 mg/L d-tubocurarine mixture, with 0.25 mg L⁻¹ thiacloprid and 8 mg L⁻¹ d-tubocurarine mixture. The muscle tissues in the control group were maintained in Ringer's solution for 120 minutes. Each concentration group was studied with an equal number of preparations (n=5). Based on the research results, it was determined that 250, 25, 2.5 ve 0.25 mg L⁻¹ thiacloprid and the mixture of 0.25 mg L⁻¹ thiacloprid and 8 mg L⁻¹ d-tubocurarine decreased the amount of thiobarbituric acid reactive substances of the striated muscle tissue compared to the control group (P<0.05). 250 (P<0.001) and 25 mg L⁻¹ thiacloprid (P<0.05) decreased the catalase enzyme activity in muscle tissue. This study provides important data for the potential of thiacloprid and d-tubocurarine creating oxidative stress in skeletal muscle, for assessing the possible effects on non-target organisms and for assessing their environmental risks.

Keywords: Thiacloprid, d-tubocurarine, frog, gastrocnemius, oxidative stress.

***Bu çalışma, yüksek lisans tezinden özetlenmiştir.**

GİRİŞ

Neonikotinoidler, insektisitlerin son 30 yılda geliştirilen en yeni sınıfı olup homopterler, hemipterler ve siphonapterler gibi tarım zararlılarına ve evcil hayvanların dış parazitlerine karşı mücadelede önem kazanarak (Tomizawa ve Casida, 2005) organofosforlu, organoklorlu ve piretroid bileşiklerin yerini almaya başlamıştır (Kocaman ve Topaktaş, 2007).

Thiacloprid [3-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-1,3-thiazolidin-2-ylidenecyanamide], neonikotinoid bileşikler sınıfına ait yeni bir pestisit. Işığa dayanıklılığının iyi olması (Mullins, 1993) ve omurgalılara göre böcekler üzerine yüksek seçici toksisite göstermesi, bu insektisitün dünya çapında yaygın olarak kullanılmasını sağlamıştır (Nauen, 1995).

Omurgalı hayvanların farklı pestisit grubuna maruz kalmaları sonucu, in vivo koşullarda reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) artmaktadır (Klaunig, 1991). Bunlar oksijenin kısmi redüklenmesi ile oluşan hidrojen peroksit, süperoksit anyonlar, hidroksil radikalleri ve nitrik oksit gibi reaktif araçlardır. RNS ve ROS'lar, DNA, protein ve hücre membranı gibi biyolojik sistemlerle reaksiyona girerken, bunun sonucu olarak bu sistemlerde hasar meydana getirirler (Scassellati vd., 1994). Ancak oluşan radikaller, vücudun kendisinde bulunan antioksidan enzimler tarafından detoksifiye edilirler. Birçok organizmada antioksidan sistem temel olarak katalaz (CAT; EC 1.11.1.6), superoksit dismutaz (SOD; EC 1.15.1.1), glutatyon peroksidaz (GPx; EC 1.11.1.9), glutatyon redüktaz (GR; EC 1.8.1.7), glutatyon S-transferaz (GST; EC 2.5.1.18) enzim sistemlerini içerirler (El-Gendy vd., 2010). Bu enzimlerin aktivitesindeki değişimler, oksidatif stres ile ilgili redoks değişikliklerine işaret eden bozuklukları göstermektedirler (Moraes vd., 2009). Reaktif oksijen radikallerini yok edici özelliğe sahip SOD, CAT, GPx gibi enzimlerin pestisitlerden kaynaklanan serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı hücresel sistemi koruyabildikleri saptanmıştır (Banerjee vd., 1999). Ancak bu antioksidan sistem muhtemelen ROS ve RNS'lerin aşırı üretiminin olduğu patolojik durumlarda yetersiz kalabilir ve bu durum oksidatif stres olarak adlandırılır (Aruoma, 1998). Pestisitler oksidatif stresi arttırarak serbest radikal üretimine ve lipid peroksidasyonuna (LPO) yol açmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda pestisitlerin tavuk ve farelerde hepatik LPO'yu indüklediği, serbest radikal oluşturması ile oksidatif stres meydana getirdiği bildirilmiştir (John vd., 2001). Pestisitler ve metaller gibi çevre kirleticileri, ROS oluşumunu uyarabilir (Keramati vd., 2010). ROS oluşumunun oksidatif strese yol açtığı, bu oksidatif stresin serbest radikal üretimi ile antioksidan aktivite arasında dengesizlik meydana getirdiği ve bu durumun hücresel hasarlara yol açtığı bildirilmiştir (Yu vd., 2008). Aynı araştırmacılar ROS'un hücrede artışının LPO'yu yükselttiğini saptamışlardır.

Yapılan bir çalışmada, thiacloprid'in akut ve subakut etkisinde sıçan dalak, kemik iliği ve timus dokularında lipid peroksidasyonu artarken glutatyon (GSH) miktarı, CAT ve GPx aktivitelerinin azaldığı görülmüştür. SOD aktivitesinin dalak ve kemik iliğinde arttığı, GST aktivitesinin ise, sadece timus dokusunda azaldığı belirlenmiştir. Böbrek hasarı ile ilişkili olarak, serum üre ve kreatinin düzeylerinin arttığı ve antioksidan savunmanın bu pestisitün metabolizması sırasında üretilen oksidatif moleküller nedeniyle zayıflamış olabileceği bildirilmiştir (Aydın, 2011). 15 gün süreyle oral yolla 5, 6 ve 18 mg/kg dozlarında piretroid insektisitlerden deltametrin verilmiş farelerin, karaciğer ve böbreklerinde LPO'nun uyarıldığı, GPx ve CAT aktivitelerinin baskılandığı, GSH düzeyinin ise azaldığı gözlenmiştir (Rehman vd., 2006).

Thiacloprid yeni üretilen bir insektisittir. Bu nedenle, hedef olmayan organizmalar üzerine toksik etkisi konusundaki çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmanın amacı, günümüzde yaygın olarak kullanılan bir insektisit olan thiacloprid ve antagonisti d-tubokurarin'in kurbağa gastrokinemius kasında oksidatif strese neden olup olmadığını belirlemesidir.

MATERYAL ve YÖNTEM

Kimyasallar

Deneylerde kimyasal olarak, potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4), disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4), hidrojen peroksit (H_2O_2), sodyum dodesil sülfat (SDS), asetik asit, tiyobarbitürik asit (TBA), tetrametoksipropan, 1-butanol, piridin, thiacloprid ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S}$; Calypso OD 240, Bayer), d-tubokurarin ($\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; T2379, Sigma) kullanılmıştır. Kas dokusuna uygulanan thiacloprid ve d-tubokurarin, soğukkanlı canlıların dokularının devamlılığını sürdürmesi için gerekli olan Ringer çözeltisi içerisinde hazırlanmıştır.

Deney Hayvanlarının Sağlanması

Deneylerde, ağırlıkları 50-60 g arasında değişen 35 adet *Rana ridibunda* türünden kurbağa kullanılmıştır. Spinal hale getirilen kurbağaların vertebral kolonuna, ince bir tel ile girilerek *Medulla spinalis* tahrip edilmiş ve gastrokinemius kasları izole edilmiştir. Gastrokinemius kasları 250, 25, 2,5 ve 0,25 mg/L konsantrasyonlarda thiacloprid, 2,5 mg/L thiacloprid ile 80 mg/L d-tubokurarin, 0,25 mg/L thiacloprid ile 8 mg/L d-tubokurarin kombinasyonu ve kontrol grubu olmak üzere her grupta 5 kas doku olacak şekilde 7 gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada kullanılan deney hayvanları için, Mersin Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (HADYEK) 27.03.2014 tarih ve 2014/9 sayılı kararı ile etik kurul izni alınmıştır.

Biyokimyasal Analizler

İzole edilen gastrokinemius kasları, 120 dakika boyunca 250, 25, 2,5 ve 0,25 mg/L thiacloprid çözeltilerinde, 2,5 mg/L thiacloprid ile 80 mg/L d-tubokurarin karışımında ve 0,25 mg/L thiacloprid ile 8 mg/L d-tubokurarin karışımında ayrı ayrı bekletilmiştir. Kontrol grubundaki kas dokuları ise, 120 dakika süresince Ringer çözeltisinde bekletilmiştir. Tüm deney gruplarında agonist ve antagonistin etkileri eşit sayıda denek üzerinde çalışılmıştır (n=5). 120 dakika boyunca farklı derişimlerde thiacloprid ve thiacloprid ile d-tubokurarin karışımına maruz bırakılan kas preparatları ile sadece Ringer çözeltisinde bekletilen kas dokuları Eppendorf tüplerine alınarak analizler yapılana kadar -20°C 'ye ayarlanan bir derin dondurucuda saklanmıştır.

CAT aktivitesi tayini Aebi, (1984) tarafından tarif edilen yöntemle yapılmıştır. Yöntem, H_2O_2 substratının katalaz ile enzimatik yıkımının 240 nm'de izlenmesi esasına dayanmaktadır. Spesifik aktivite, ünite (U)/g protein cinsinden hesaplanmıştır.

Tiyobarbitürik asit reaktif maddelerinin (TBARS) ölçümü, LPO ürünlerinden en stabili olan malondialdehitin (MDA), TBA ile arasındaki reaksiyon sonucu oluşan pembe kırmızı renkli çözeltinin absorbansının spektrofotometrik olarak değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır (Ohkawa vd., 1979). TBARS düzeyleri, nmol/g protein olarak ifade edilmiştir.

Protein ölçümü Lowry metoduna göre standard olarak bovin serum albumin kullanılarak yapılmıştır (Lowry vd., 1961). Bu yöntemde alkali çözeltide bakır-protein kompleksi oluşmaktadır. Bu kompleks fosfomolibdatfosfotungstat reaktifini (Folin-Ciocalteus-Phenol Reaktifi) redüklemekte ve koyu mavi bir renk oluşmaktadır. Rengin koyuluğu ortamdaki protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

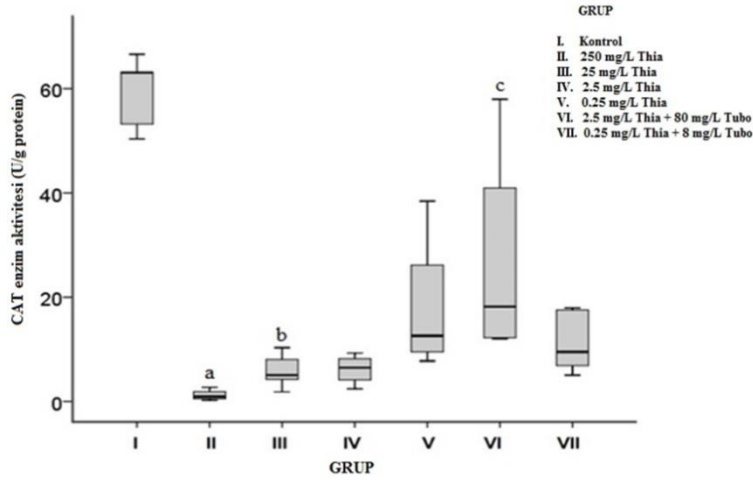
İstatistiksel Analiz

Veriler, SPSS 21 ve Statistica 8.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ikiden fazla bağımsız grup bulunduğu için, normal dağılım gösteren verilerde gruplar arası farklılık olup olmadığı Varyans Analizi (One Way ANOVA) ile test edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen verilerde ise, gruplar arasında farklılık olup olmadığı Kruskal-Wallis testi kullanılarak saptanmıştır (Katalaz aktivitesi normal dağılım göstermemiştir, TBARS ise normal dağılım göstermiştir). Grup karşılaştırmaları ise, Bonferroni ve Dunn testleri uygulanarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlı farklılık olarak $P<0,05$ ve $P<0,001$ alınmıştır (Rosner, 1995).

BULGULAR

Thiacloprid ve D-Tubokurarin'in CAT Enzim Aktivitesi Üzerine Etkileri

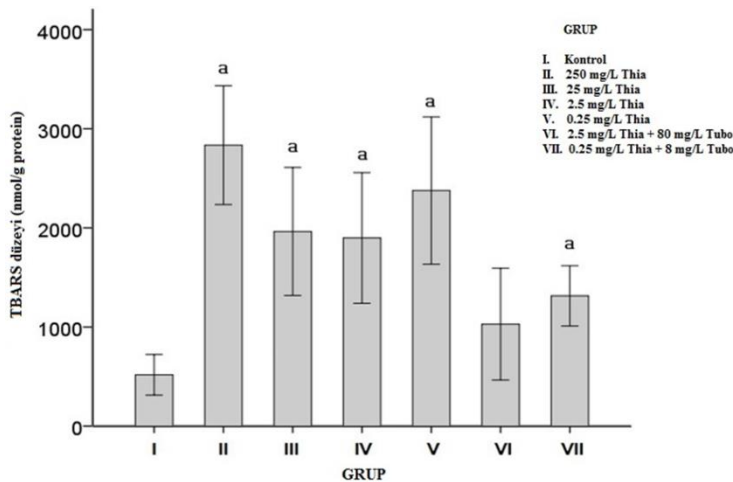
Thiacloprid ve d-tubokurarin'in CAT enzim aktivitesi üzerine etkileri Şekil 1'de gösterilmiştir. Thiacloprid'in uygulandığı bütün gruplarda, kontrol grubuna göre, konsantrasyona bağlı olarak CAT enzim aktivitesinde azalma meydana gelmiştir. Özellikle yüksek konsantrasyon grupları olan 250 ($P<0,001$) ve 25 mg/L ($P<0,05$) thiacloprid gruplarında CAT aktivitesinin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Konsantrasyon grupları kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman, 2,5 mg/L thiacloprid ile 80 mg/L d-tubokurarin karışımının uygulandığı grup, 250 mg/L thiacloprid grubuna göre CAT aktivitesini önemli biçimde arttırdığı gözlenmiştir ($P<0,05$). Diğer konsantrasyon grupları arasındaki farklılıklar ise anlamlı değildir. Bununla beraber düşük konsantrasyon grupları olan 2,5, 0,25 mg/L thiacloprid ve 0,25 mg/L thiacloprid ile 8 mg/L d-tubokurarin karışımı kastaki CAT aktivitesini kontrol grubuna göre azaltmakla birlikte, bu azalmaların istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 1. Thiacloprid ve d-tubokurarin'in CAT enzim aktivitesi üzerine etkileri. a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ($P<0,001$). b: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ($P<0,05$).c: 250 mg/L thiacloprid grubu ile karşılaştırıldığında ($P<0,05$).

Thiacloprid ve D-Tubokurarin'in TBARS Düzeyi Üzerine Etkileri

Thiacloprid ve d-tubokurarin'in TBARS düzeyleri üzerine etkileri Şekil 2'de verilmiştir. 250, 25, 2,5 ve 0,25 mg/L thiacloprid konsantrasyona bağlı olarak, gastrokinemius kasında TBARS düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttırmıştır ($P<0,05$). Bunun yanı sıra 0,25 mg/L thiacloprid ile 8 mg/L d-tubokurarin karışımının da, kas TBARS düzeyini kontrol grubuna göre önemli biçimde arttırdığı tespit edilmiştir ($P<0,05$). 2,5 mg/L thiacloprid ile 80 mg/L d-tubokurarin karışımının, kas TBARS düzeyinde kontrol grubuna göre meydana getirdiği artış ise önemli değildir. Öte yandan, konsantrasyon grupları kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman, gastrokinemius kası TBARS düzeyleri arasındaki farklılıkların anlamlı olmadığı gözlenmiştir.



Şekil 2. Thiacloprid ve d-tubokurarin'in TBARS düzeyi üzerine etkileri. a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ($P<0,05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, thiacloprid ve thiacloprid ile d-tubokurarin kombinasyonuna maruz bırakılan kurbağa gastrokinemius kaslarında meydana gelebilecek oksidatif hasar biyokimyasal yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda, 250 ve 25 mg/L gibi yüksek konsantrasyonlarda uygulanan thiacloprid'in CAT aktivitesini kontrol grubuna göre önemli biçimde azalttığı gözlenmiştir. Konsantrasyon grupları kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman ise, 2,5 mg/L thiacloprid ile 80 mg/L d-tubokurarin karışımı, 250 mg/L thiacloprid uygulanan gruba göre, CAT aktivitesini önemli biçimde arttırmıştır ($P<0,05$). Ayrıca, antagonist etkiye sahip olan ve 2,5 mg/L thiacloprid ile birlikte uygulanan 80 mg/L konsantrasyonundaki d-tubokurarin'in, 2,5 mg/L dozundaki thiacloprid'in CAT aktivitesi üzerindeki baskılayıcı etkisini kısmen de olsa düzelttiği gözlenmiştir (Şekil 1). Bunun yanı sıra, thiacloprid'in konsantrasyona bağlı olarak TBARS düzeylerinde artışa neden olduğu, 2,5 mg/L thiacloprid ile birlikte uygulanan 80 mg/L konsantrasyonundaki d-tubokurarin'in, 2,5 mg/L konsantrasyonundaki thiacloprid'in TBARS düzeyi üzerindeki etkisini kısmen de olsa azalttığı görülmüştür (Şekil 2).

Yapılan bir çalışmada, erkek Sprague Dawley sıçan kasında organofosfatlı diizopropil fluorofosfatın (DFP) indüklediği in vivo ROS ve ardışık lipid peroksidasyonu artışının, nikotik asetilkolin reseptörü (nAChR) antagonisti d-tubokurarin ile önlendiği belirlenmiştir (Yang ve Dettbarn, 1996). Serbest radikaller pestisit toksisitesinde önemli bir rol oynamaktadır (Düzgüner ve Erdoğan, 2012). İnsektisitler, serbest radikal oluşumuna yol açarak oksidatif stresi indüklemektedir (Düzgüner ve Erdoğan, 2010). Deney hayvanlarıyla yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar, antioksidan savunma mekanizmalarıyla ilişkili enzimlerin aktivitesinin, pestisitlerin etkisi altında değiştiğini göstermiştir (Thapar vd., 2002; Singh vd., 2006). Ayrıca oksidatif stres ve DNA hasarının, kanser ve nörolojik hastalıklarda pestisit maruziyetine bağlı olarak arttığını gösteren mekanizmalar olduğu ileri sürülmektedir. İnsektisitlerin metabolizması boyunca, NO gibi reaktif nitrojen türleri ve reaktif oksijen türleri oluşabilmektedir (Grisham vd., 1999).

Neonikotinoid maruziyeti, LPO'yu artırabilir. Artan LPO sonucu membranın işlevi değişir, reaktif ve toksik aldehitler, özellikle de MDA oluşur (Cheeseman, 1993). Pestisitlerin oluşturduğu serbest oksijen radikalleri, LPO ve birçok oksidatif mekanizmayı başlatarak doku hasarına neden olmaktadır (Kanbur vd., 2008). Antioksidan enzim düzeylerindeki azalma, maruziyetten sonra pestisitlerin metabolizması sırasında oluşan oksidatif moleküllere bağlanarak aktivitelerinin indirekt olarak inhibe olması şeklinde yorumlanır (Düzgüner ve Erdoğan, 2012). Özkol vd. (2011), organofosforlu bir insektisit olan omethoat'ın *Rana ridibunda*'nın dil, akciğer, mide ve kas dokularında MDA miktarı ve CAT aktivitesi üzerine etkilerini incelemişlerdir. Yapılan çalışmanın sonucunda, 24, 48, 72 ve 96 saat boyunca, 10 ve 20 mg/L konsantrasyonlarda uygulanan omethoat'ın akciğer ve mide dokularında MDA miktarını önemli ölçüde artırdığı, CAT aktivitesinde ise akciğer dokusunda artışa neden olurken dil dokusunda azalma meydana getirdiği gözlenmiştir. 7 ve 30 gün boyunca 50 µg/L karbofuran'a maruz bırakılan *Cyprinus carpio*'nun beyin, karaciğer ve kas dokuları üzerine oksidatif stres parametrelerinin incelendiği çalışmada, beyinde 7 ve 30 gün sonra TBARS düzeylerinin arttığı, uygulamadan 30 gün sonra ise karaciğerde CAT aktivitesinin azaldığı görülmüştür (Clasen vd., 2014). 30 gün boyunca, 1,28 mg/kg dozda uygulanan deltametrin'in Wistar albino sıçanlar üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada, siyatik sinir dokusunda CAT ve

SOD aktivitesinin azaldığı, MDA düzeyinin ise arttığı sonucuna ulaşılmıştır (Ballı vd., 2014).

Çalışmamızda, thiacloprid'e maruz bırakılan kurbağa gastrokinemius kasında CAT aktivitesi azalmış, TBARS düzeyleri ise artmıştır. CAT aktivitesinin azalması, oluşan serbest radikallere antioksidan sistemin yeterli defansı gösteremediğinin göstergesi olarak kabul edilebilir. Ortamdaki bu serbest radikallerin, lipid moleküllerine verdiği zararın en önemli göstergesi yüksek TBARS düzeyidir. Bulgularımızda TBARS miktarının yüksek olması, thiacloprid'in kas dokusunda oksidatif hasara yol açtığını ortaya koymaktadır. Bu çalışma, özellikle tarımsal verimliliği korumak amacıyla kullanılan thiacloprid'in kurbağa gastrokinemius kasında, biyokimyasal parametrelerde değişikliklere neden olabildiğini açıkça göstermektedir. Bu sonuçlar, günümüzde yaygın olarak kullanılan insektisitlerin, hedef olmayan organizmalar üzerine, çevresel toksik etkilerinin moleküler mekanizmasının anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

Teşekkür

Laboratuvar çalışmalarındaki katkılarından dolayı, Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya A.B.D. Arş. Gör. Metin YILDIRIM'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Aebi, H. 1984. Catalase *in vitro*. Methods Enzymol, 105,121-126.
- Aruoma, O.I. 1998. Free Radicals, Oxidative Stress, and Antioxidants in Human Health and Disease. Journal of the American Oil Chemists' Society, 75,199-212.
- Aydın, B. 2011. Effects of Thiacloprid, Deltamethrin and Their Combination on Oxidative Stress in Lymphoid Organs, Polymorphonuclear Leukocytes and Plasma of Rats. Pesticide Biochemistry and Physiology, 100,165-171.
- Ballı, E., Yalın, S., Mazmancı, B., Mazmancı, M.A., Söğüt, F., Eroğlu, P., Yetkin, D., Korkutan, S., Çömelekoğlu, Ü. 2014. Deltametrinin Oluşturduğu Periferik Sinir Hasarı Üzerine E Vitaminin Etkisinin Araştırılması. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 7(1), 17-23.
- Banerjee, B.D., Seth, V., Bhattacharya, A., Pahsa, S.T., Chakraborty, A.K. 1999. Biochemical Effects of Some Pesticides on Lipid Peroxidation and Free-Radical Scavengers. Toxicology Letters, 107, 33-47.
- Cheeseman, K.H. 1993. Mechanisms and Effects of Lipid Peroxidation. Molecular Aspects of Medicine, 14(3), 191-197.
- Clasen, B., Leitemperger, J., Murussi, C., Pretto, A., Menezes, C., Dalabona, F., Marchezan, E., Adaime, M.B., Zanella, R., Loro, V.L. 2014. Carbofuran Promotes Biochemical Changes in Carp Exposed to Rice Field and Laboratory Conditions. Ecotoxicology and Environmental Safety, 101, 77-82.
- Düzgüner, V., Erdoğan, 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.
- Düzgüner, V., Erdoğan, S. 2012. Chronic Exposure to Imidacloprid Induces Inflammation and Oxidative Stress in the Liver and Central Nervous System of Rats. Pesticide Biochemistry and Physiology, 104(1), 58-64.
- El-Gendy, K.S., Aly, N.M., Mahmoud, F.H., Kenawy, A., El-Sebae, A.K. 2010. The Role of Vitamin C as Antioxidant in Protection of Oxidative Stress Induced by Imidacloprid. Food and Chemical Toxicology, 48(1), 215-221.
- Grisham, M.B., Jourdeuil, D., Wink, D.A. 1999. Physiological Chemistry of Nitric Oxide and Its Metabolites: Implications in Inflammation. American Journal of Physiology, 276(2), 315-321.

- John, S., Kale, M., Rathore, N., Bhatnagar, D. 2001. Protective Effect of Vitamin E in Dimethoate and Malathion Induced Oxidative Stress in Rat Erythrocytes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 12, 500-504.
- Kanbur, M., Liman, B.C., Eraslan, G., Altınordu, S. 2008. Effects of Cypermethrin, Propetamphos, and Combination Involving Cypermethrin and Propetamphos on Lipid Peroxidation in Mice. *Environmental Toxicology*, 23(4), 473-479.
- Keramati, V., Jamili, S., Ramin, M. 2010. Effect of Diazinon on Catalase Antioxidant Enzyme Activity in Liver Tissue of *Rutilus rutilus*. *Journal of Fisheries and Aquatic Science*, 5, 368-376.
- Klaunig, J.E. 1991. Alterations in Intracellular Communication During the Stage of Promotion. *Experimental Biology and Medicine*, 198(2), 688-692.
- Kocaman, A.Y., Topaktaş, M. 2007. In Vitro Evaluation of the Genotoxicity of Acetamiprid in Human Peripheral Blood Lymphocytes. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 48, 483-490.
- Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J. 1961. Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent. *The Journal of Biological Chemistry*, 193, 265-275.
- Moraes, B.S., Loro, V.L., Pretto, A., Fonseca, M.B., Menezes, C., Marchesan, E., Reimche, G.B., Avila, L.A. 2009. Toxicological and Metabolic Parameters of the Teleost fish (*Leporinus obtusidens*) in Response to Commercial Herbicides Containing Clomazone and Propanil. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 95, 57-62.
- Mullins, J.W. 1993. Imidacloprid: A New Nitroguanidine Insecticide. *American Chemical Society Symposium Series*, 524, 183-198.
- Nauen, R. 1995. Behaviour Modifying Effects of Low Systemic Concentrations of Imidacloprid on *Myzus persicae* with Special Reference to An Antifeeding Response. *Pesticide Science*, 44(2), 145-153.
- Ohkava, H., Ohisini, N., Tagi, K. 1979. Assay For Lipid Peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction. *Analytical Chemistry*, 95, 351-358.
- Özkol, H., Tülüce, Y., Çelik, İ., Işık, İ. 2016. Omethoate Modulates Some Oxidant/Antioxidant Parameters in Frogs (*Rana ridibunda* Pallas). *Toxicology and Industrial Health*, 28(4), 320-326.
- Rehman, H., Ali, M., Atıf, F., Kaur, M., Bhatia, K., Raisuddin, S. 2006. The Modulatory Effect of Deltamethrin on Antioxidants in Mice. *Clinica Chimica Acta*, 369, 61-65.
- Rosner, B. 1995. *Fundamentals of Biostatistics*. Fourth ed. Duxbury Press, Boston, pp.299-344.
- Scassellati, S.G., Moretti, M., Villarini, M., Angeli, G., Pasquini, R., Monarca, S., Scarselli, R., Crea, M.G., Lonardis, C. 1994. An Evaluation of Toxic and Genotoxic Risk From Work Related Exposure to Chemical Compounds. *Prevenzione Oggi*, 6, 125-138.
- Singh, M., Sandhir, R., Kiran, R. 2006. Erythrocyte Antioxidant Enzymes in Toxicological Evaluation of Commonly Used Organophosphate Pesticides. *Indian Journal of Experimental Biology*, 44(7), 580-583.
- Thapar, A., Sandhir, R., Kiran, R. 2002. Acephate Induced Oxidative Stress in Erythrocytes. *Indian Journal of Experimental Biology*, 40(8), 963-966.
- Tomizawa, M., Casida, J.E. 2005. Neonicotinoid Insecticide Toxicology: Mechanisms of Selective Action. *Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology*, 45, 247-268.
- Yang, Z.P., Dettbarn, W.D. 1996. Diisopropyl Phosphofluoridate Induced Cholinergic Hyperactivity and Lipid Peroxidation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 138, 48-53.
- Yu, M., Li, S.M., Li, X.Y., Zhang, B.J., Wang, J.J. 2008. Acute Effects of 1-Octyl-3-Methylimidazolium Bromide Ionic Liquid on the Antioxidant Enzyme System of Mouse Liver. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 71, 903-908.