

AKÜ FEMÜBİD 17 (2017) 021005(393-398)  
DOI: 10.5578/fmbd.59768

AKU J. Sci.Eng.17 (2017) 021005(393-398)

Araştırma Makalesi / Research Article

## Siperkor Pestisitinin Mutajenik Aktivitesinin Ames Testi ile Değerlendirilmesi

Arzu Özkara

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü  
e-posta: arzuozkara@gmail.com

Geliş Tarihi: 31.03.2017 ; Kabul Tarihi: 18.08.2017

### Özet

Pestisitler tarım sektöründe ürünlerin verimini, kalitesini artırmak ve ürün depolanması için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak pestisitler hedef olmayan organizmalara zarar vermeleri, pestisit direncine sebep olmaları, bazılarının damutajen ve karsinojen olmasından dolayı endişe yaratmaktadırlar. Bu çalışmada tarımda yaygın olarak kullanılan piretroid grubu bir insektisit olan Siperkor'un mutajenitesi Ames testi ile değerlendirilmiştir. Ames testinde Siperkor'un 5 farklı dozu (250, 25, 2.5, 0.25, 0.025 µg/plak) TA98 veTA100 suşları kullanılarak hem S9 karaciğer enzimi fraksiyonu varlığında hem de yokluğunda test edilmiştir. Her test suşu için deney sırasında suşa özel bir pozitif kontrol kullanılmıştır. TA98 suşu S9'lu deney için 2-aminofluorene (AF), S9'suz deney için 4-nitro-o-phenylenediamine(NPD) kullanılırken, TA100 suşu için S9'lu deneyde 2-aminoanthracene (2AA), S9'suz deney için ise sodyum azide (SA)pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Ames testi sonuçlarına göre Siperkor pestisiti sadece TA98 suşunda 250 µg/plak konsantrasyonunda hem S9 fraksiyonu varlığında hem de yokluğunda mutajenik aktivite göstermiştir.

### Anahtar kelimeler

Ames Testi; Mutajenite;  
Siperkor; Pestisit

## Evaluation of Siperkor Pesticide Mutagenicity with Ames Test

### Abstract

Pesticides are widely used in agriculture to improve the efficiency and quality of products and food storage. However there is a big concern about their usage because some of them are mutagens and/or carcinogens, harm non-target organisms or cause pest resistance. In this study Siperkor insecticide-pyrethroid group- which is widely used in agriculture was determined for mutagenicity by using Ames test. Five different concentrations (250, 25, 2.5, 0.25, 0.025 µg/plate), of Siperkor pesticide was tested by Ames test on TA98 and TA100 strains with and without S9 metabolic activation. For each tester strain, a specific positive control was always used to test the experimental flaws, if any. While 4-nitro-o-phenylenediamine (NPD) for TA98, sodium azide (SA) for TA100, was used as positive controls without metabolic activation, 2-aminofluorene (AF), 2-aminoanthracene(2AA) was used as positive controls with metabolic activation, respectively. The positive controls also were used in each tester strains. According to Ames test results, only 250 µg/plate, concentration of Siperkor pesticide has shown mutagenic activity on TA98 strain with and without S9 fraction.

### Keywords

Ames  
Test;Mutagenicity;  
Siperkor;Pesticide

© Afyon Kocatepe Üniversitesi

### 1. Giriş

Son yıllarda çevresel kirlilik oranı teknolojinin gelişimi ile birlikte artış göstermiştir. Artan kirlilik oranı ile birlikte bu ortamlarda yaşayan tüm organizmalar bu durumdan olumsuz etkilenmektedir. Kimyasal maddelerin bilinçsiz ve fazla miktarda kullanılması çevresel kirliliğin başlıca sebeplerinden biridir. Hastalık etkenleri ve yabancı otlar ile mücadele ve özellikle de böceklerle mücadelede kimyasal bileşiklerden sıklıkla faydalanılmaktadır (Akyıl, 2012). Pestisitler,

amacına uygun olarak dikkatli ve uygun dozlarda kullanıldıklarında oldukça yararlıdırlar. Fakat gelişigüzel ve yüksek dozlarda kullanımı hem insan sağlığına zarar verebilir, hem de çevre kirliliğini arttırarak diğer canlıları olumsuz yönde etkileyebilir (Kocaman, 2007).

Gelişmekte olan ülkelerde, pestisit zehirlenmesinden kaynaklanan ölümler, enfeksiyon hastalıkları sebebiyle meydana gelen ölümlerden daha fazladır (Eddleston et al. 2002). Bunun yanı sıra Garcia ve ark. (1998), pestisitlere maruz kalan

anne-babaların çocuklarında, doğuştan gelen bozukluk (teratojenik etki) riskinin arttığını bildirmişlerdir.

Dolayısıyla insan ve çevre için önem arz eden ilaç, gıda katkı maddesi (Brusick et al 2010), kozmetik (Aygün, 1996), tarım ilacı (Karabay and Oğuz 2005) endüstri kimyasalı (Fall et al. 2007) olarak kullanılan sentetik ve doğal kimyasal maddelerin (Calvo et al. 2009) teknolojinin sağladığı imkânlar ile ayrıntılı olarak incelenmesi ve yine insan sağlığı açısından günümüzde çok önemli olan mutajenik ve karsinojenik etkilerinin değerlendirilmesinin yapılarak, meydana gelebilecek risklerin kabul edilir düzeye indirilmesi gerekmektedir (Ziegelbauer et al. 2009)

Genetik toksisite ya da genotoksisite testleri 1970'lerden beri kullanılmaktadır ve günümüze kadar mutajenik ve genotoksik maddelerin karsinojenik potansiyellerini ölçebilmek için birçok genotoksisite testi geliştirilmiştir (Bedir et al. 2004; Akyıl et al. 2013; Akyıl and Konuk 2014; Eren et al. 2016). Son dönemlerde çevresel mutajenlerin belirlenmesi için kısa zamanlı test sistemlerinin gelişiminde önemli ilerlemeler olmuştur (Barile, 2008). Bu kısa zamanlı test sistemlerinden biri de kimyasal maddelerin mutajenitesinde oldukça hassas sonuçlar veren ve güvenilirliği yüksek bir test sistemi olan Amestest'i'dir ve bu test sistemi de geçmişten günümüze kadar birçok kimyasal maddenin mutajenitesinin araştırılmasında sıklıkla kullanılmıştır (Hreljac and Filipic 2009; Wu et al. 2010; Akyıl et al. 2013; Akyıl and Konuk 2014; Eren et al. 2016).

Bu çalışmanın amacı piretroid grubuna giren Siperkor pestisitinin ticari formunun mutajenik etkisinin kısa zamanlı bir test sistemi olan Ames testi ile belirlenmesidir.

## 2. Materyal ve Metot

Çalışmada piretroid grubuna ait olan bir insektisit olan Siperkor kullanılmış ve ticari formu Koruma Klor Alkali Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi (Kocaeli)'nden temin edilmiştir. Siperkor pestisitinin ticari formu kullanıldığı için deneyde kullanılan test konsantrasyonları steril distile su ile deney sırasında taze olarak dilue edilerek hazırlandı ve çalışmada bu maddeye ait beş farklı

konsantrasyon kullanıldı. Bu çalışmada, test bakterilerinin stok kültürlerinin hazırlanması, bakterilerin genetik özelliklerinin kontrol edilmesi, mikrozomal fraksiyonun hazırlanması ve Ames testi Maron and Ames (1983) yöntemine uygun olarak plak inkorporasyon metodu ile yapılmıştır.

### 2.1 Salmonella typhimurium Test Suşları

Deneyde, Maron ve Ames (1983) tarafından, *Salmonella typhimurium* LT2 atasal suşundan in vitro mutasyonlarla geliştirilmiş TA98 ve TA100 suşları kullanılmıştır.

### 2.2 Sitotoksik Dozun Belirlenmesi

Siperkor pestisitinin denemede kullanılan dozları distile su kullanılarak hazırlandı. Kullanılan kimyasalların standart test suşları, için toksik olmayan dozları Dean ve arkadaşlarının (Dean et al. 1985) yöntemine uygun olarak saptandı ve sitotoksik olmayan 5 ayrı doz ile çalışıldı. Kullanılan test bileşiklerinin, test bakterileri için öldürücü dozunun saptanması amacıyla 2 ml top agar a 0.1 ml bakteri kültürü ve 0.1 ml değişik konsantrasyonlarda test maddesi ilave edilmiştir. Tüpteki karışım 3 ayrı NA plağına dökülerek plaklar 37°C'de 24 saat inkübe edilmiş, inkübasyondan sonra plaklardaki ortalama koloni sayısı belirlenmiş ve kontrol plakları ile karşılaştırılarak toksik ve toksik olmayan dozlar belirlenmiştir.

### 2.3 Ames Testi'nin Yapılışı

Deneyde 2 ml'lik top agar içeren deney tüpleri 45 °C'lik su banyosunda ısıtılıp içlerine 100 µl test maddesi ve 100 µl bakteri kültürü eklenmiştir. Tüpler çalkalanarak minimal glukozagar plaklarına dökülmüş, plaklara hızla 8 işareti yaptırılarak top agarın plak üzerine homojen dağılması sağlanmıştır. S9 fraksiyonu varlığında yapılan deneylerde, bu karışıma 500 µl S9 karışımı eklenmiş ve 37 °C'ye ısıtılmış etüvde 48-72 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda petriyelerdeki koloniler sayılmıştır. Deney her doz için 3 ayrı plak olmak üzere hazırlanarak iki bağımsız deney yapılmış ve sonuçların değerlendirilebilmesi için deneylere paralel olarak spontan kontrol ve pozitif kontrol kullanılmıştır.

## 2.4 Verilerin İstatiksel Analizleri

Çalışma sonucunda elde edilen veriler SPSS 18.0for Windows paket programında Dunnet-t testi (iki yönlü) ile  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## 3. Bulgular

Bu çalışmada Siperkor pestisitinin mutajenitesini belirlemek amacıyla uygulanan Ames testi'nde bu pestisit beş farklı dozu kullanılmış olup, üç tekrarlı iki bağımsız deney şeklinde TA98 ve TA100 suşları kullanılarak S9 fraksiyonu varlığında ve yokluğunda gerçekleştirilmiştir. Ames testinin başlangıcında Siperkor'un sitotoksik dozları belirlenmiştir. Bunu takiben toksik olmayan beş farklı konsantrasyon çalışmada kullanılmıştır. Aynı zamanda kullanılan test suşlarının deney için

uygunluğunun belirlenebilmesi amacıyla bu suşların genetik kontrolleri yapılmıştır.

Yapılan çalışma sonucunda; S9 fraksiyonu varlığında ve yokluğunda elde edilen plak inkorporasyon test sonuçları *S. typhimurium* TA98 ve TA100 için Tablo 1'de gösterilmiştir. Kullanılan test dozları 250, 25, 2.5, 0.25 ve 0.025 µg/plak olarak belirlenmiştir. Siperkor pestisitinin koloni sayıları üzerindeki etkisi negatif kontrol grubu ile karşılaştırılarak Dunnett-t testi ile istatistiksel analizi gerçekleştirilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonuçlarında TA98 suşunda Siperkor'un 250 µg/plak dozunda hem S9 fraksiyonu varlığında hem de yokluğunda mutajen olduğu tespit edilmiştir. Diğer kullanılan test dozlarında koloni sayılarında değişiklikler olmasına karşın herhangi bir mutajenik aktiviteye rastlanmamıştır. TA100 suşunda ise kullanılan hiçbir doz mutajenik etki göstermemiştir.

**Tablo 1.**Siperkorpestisitinin*S. typhimurium* TA98 ve TA100 suşlarıileS9 fraksiyonu varlığında ve yokluğunda gösterdiği mutajenik aktivite

Madde	Doz (µg/plak)	RevertantSayısı			
		AritmetikOrtalama± StandartSapma			
		TA98		TA100	
		- S9	+ S9	- S9	+ S9
Siperkor	250	62.48±9.8*	83.82±5.68*	121.00±3.96	272.20±14.37
	25	48.25±5.8	60.96±11.74	114.40±5.48	245.20±12.23
	2.5	40.85±6.9	51.78±7.56	117.00±3.74	200.15±14.16
	0.25	32.35±4.5	42.80±11.2	110.4±2.45	152.48±8.87
	0.025	29.52±3.55	44.78±5.63	95.45±3.58	145.45±4.37
Negatif Kontrol (dH <sub>2</sub> O)	100	32.02±3.12	43.00±2.21	102±3.11	143.12±4.35
SA	10			2532.00±65.25*	
2AA	5			2321.00±75.74*	
2AF	200		925.00±13.25*		
NPD	200	1320.42±42.45*			

\*Kontrole göre revertant sayısı  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı (Dunnett-t test) SA: Sodyum azid, 2AA: 2-aminoanthracene, 2AF: 2-aminofluorene, NPD: 4-nitro-o-fenilendiamine. \*:mutajen

## 4. Tartışma ve Sonuç

Pestisitler, gelişen teknolojiyle birlikte çok çeşitli uygulama alanlarına sahip olup çok yaygın bir kullanım alanına sahiptirler. Ancak fazla miktarlarda ve bilinçsizce kullanılan bu kimyasal maddeler hedef olmayan canlılar üzerinde istenmeyen pek çok etkiyi de beraberinde getirmektedir(Akyıl et al. 2013; Özkara et. al 2015; Vardavas et al. 2016).

Siperkor tarımda çok sıklıkla kullanılan piretroid grubundan bir pestisittir. Piretroidler, dünyada 30

yılı aşkın bir süredir tarımda, halk sağlığı için evlerde ve küçükbaş hayvanlarda ekto parazitlere karşı kullanılmaktadır (Soderlund et al. 2002; Piner, 2009). İnsanlarda sentetik piretroidleremaruziyete bağlı olarak fenvalerent ve deltametrin ile ilgili Çin'de akut zehirlenme olayları kaydedilmiştir (Çakır, 2008). Piretroidler, diğer insektisitlere oranla insanlar için daha güvenli olması, düşük dozlarında dahi yüksek insektisidal etkiye sahip bulunması ve çabuk parçalanması gibi özelliklerinden dolayı gittikçe artan bir kullanım alanına sahip olmuştur (WHO, 2005).

Yaptığımız çalışma ile Siperkor pestsitinin ticari formunun farklı konsantrasyonları Ames testi ile değerlendirilmeye çalışılmış ve beş farklı konsantrasyondan sadece en yüksek doz olan 250 µg/plak uygulamasında yalnız TA98 suşunda S9 varlığında ve yokluğunda mutajenik aktivite gözlenmiştir. Uygulanan diğer dozlarda koloni sayılarında değişiklikler olmasına karşın, bu değerler kontrol grubunun iki katını aşmadığı için herhangi bir mutajenik aktivite görülmemiştir. TA100 suşunda ise hiçbir konsantrasyonda S9 varlığında ve yokluğunda mutajenik aktivite saptanmamıştır. Bu durum her iki suş göz önünde bulundurulduğunda uygulanan kimyasala TA98 suşunun TA100 suşuna göre daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Yıllardan beri süregelen pek çok çalışmada farklı pestsit grupları değişik test sistemleriyle mutajenik etki açısından değerlendirilmeye çalışılmaktadır. Günümüzde pek çok kimyasal farklı kullanım alanlarıyla bilinçsiz bir şekilde tüketime sunulmaktadır. Bilinçsizce tüketilen bu kimyasallar çevredeki tüm yaşayan canlılar için risk oluşturmakta ve bu risklerin değerlendirilmesini mecbur kılmaktadır. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile bazı kimyasallar kullanımdan kaldırılmakta bazılarının kullanımı ise sınırlandırılmaktadır. Kimyasalları kullanan kişilerde yüksek bilinç oluşturmak için bu tip değerlendirmelerin önemi her geçen gün artmaktadır (WHO, 2005; Özkara et al. 2016).

*S. typhimurium* TA98 suşu ile yaptığımız çalışmada uygulanan tüm dozların S9 varlığında elde edilen ortalama revertant koloni sayılarının S9 yokluğundaki revertant koloni sayılarına göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuca TA100 suşu ile yapılan çalışmalar sonucunda da rastlamaktayız. Buna dayanarak test ettiğimiz maddenin canlı vücuduna girdiğinde metabolik reaksiyonlar sonucu oluşan metabolitlerinin DNA ile etkileşimini bir miktar artırdığı düşünülebilir.

Miadokova ve ark. (1992) yaptıkları çalışma ile piretroid grubuna dahil bir insektisit olan Superspermetrinin mutajenitesini araştırmışlar ve sonuç olarak TA1535, TA1538, TA97, TA98 ve TA100 suşları üzerinde S9 varlığında ve yokluğunda bu maddenin mutajen olmadığı sonucuna varmışlardır. Bir diğer çalışmada ise Basri ve ark. (2008) tarımda ve evlerde kullanılan, zararlı böcekler üzerinde geniş bir spektruma sahip piretroid grubu insektisit olan Cyfluthrin'in TA98 ve TA100 suşları üzerinde mutajenitesini araştırmışlar

ve sonuç olarak S9 varlığında ve yokluğunda herhangi bir mutajenik etkiye rastlamamışlardır. Pluijmen ve ark. (1984) piretroid grubuna dahil Sipermetrin, Permetrin, Deltametrin, Biyoresmetrin, Sismetrin ve Fenvalerat pestsitleri kullanılarak yaptıkları mutajenite çalışmasında TA98 ve TA100 suşları üzerinde S9 varlığında ve yokluğunda herhangi bir mutajenik etkiye rastlamamışlardır. Yaptığımız çalışma ile kullanılan beş farklı test dozundan sadece birinde ve sadece TA98 suşunda mutajenik etki gözlenmiştir. Kimyasal maddelerin değerlendirilmesi ile ilgili yapılan çalışmalardan farklı sonuçların elde edilmesinin nedeni; ilgili aynı gruba dâhil pestsitler olmasına rağmen pestsitlerin yan zincirlerinde yer alan farklı grup ve yapılaraya sahip olmaları olabilir. Ayrıca kullanılan farklı suşlar da kimyasallara karşı farklı duyarlılıklar göstermektedir. Bunun yanı sıra piretroid grubu pestsitler farklı test sistemleriyle de birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır (Taju et al. 2014; Song et al. 2015; Vardavas et al. 2016; Yun et al. 2017).

Sonuç olarak Siperkor pestsitinin TA100 suşunda herhangi bir mutajenik aktivitesinin olmadığı ancak TA98 test suşunda 250 µg/plak dozunda S9 varlığı ve yokluğunda mutajenik aktivitesinin olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla pestsitler kullanılırken prospektüslerine uygun olarak kullanılmalıdır, bilinçsiz kullanımın ve aşırı tüketimin çevreye ve tüm canlılara zarar vereceği unutulmamalıdır.

#### Kaynaklar

- Akyıl, D., 2012. Bazı pestsitlerin mutajenite ve genotoksitelerinin belirlenmesi. Doktora Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar, 177.
- Akyıl, D., Erdoğan, S.F., Eren, Y., Özkara, A., Korcan, E., 2013. Potential antimicrobial and antimutagenic activities of *Astragalus flavescens*. *Fresenius Environmental Bulletin*, **22(7)**, 1868-1873.
- Akyıl, D., Konuk, M., 2014. Detection of genotoxicity and mutagenicity of chlorthiophos using micronucleus, chromosome aberration, sister chromatid exchange, and Ames tests. *Environmental Toxicology*, 937-945.
- Aygun, N., 1996. Saç boyası uygulayıcılarında mutajenik aktivitelerin saptanması. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

- Barile, F.A., 2008. Principles of Toxicology Testing. CRC Press Taylor & Francis Group, St. John's University, Queens, New York.
- Basri, H., Topaktaş, M., Rencüzoğulları, E., Kayraldız, A., Dönbak, L., Dağlıoğlu, Y.K., 2008. Genotoxic potential of cyfluthrin. *Mutation Research*, **1-2**, 49-50.
- Bedir, A., Bilgici, B., Yurdakul, Z., Gürsel, B.Ş., Alvir, M., 2004. DNA hasarı analizinde  $\mu$ -FADU ve comet yöntemlerinin karşılaştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, **2(3)**, 97-103.
- Brusick, D., Grotz, V.L., Slesinski, R., Kruger, C.L., Hayes, A.W., 2010. The absence of genotoxicity of sucralose. *Food and Chemical Toxicology*, **48**, 3067-3072.
- Calvo, T.R., Cardoso C R., da Silva Moura, A.C., Dos Santos, L.C., Colus, I.M., Vilegas, W., Varanda, E.A., 2009. Mutagenic Activity of *Indigofera truxillensis* and *I. Suffruticosa*. *Aerial Parts, eCAM*, 1-8.
- Çakır, S., 2008. Çukurova Yöresinde Toplanan Sütlerde Sentetik Piretroid İnsektisid Varlığının Araştırılması. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Dean, B.J., Brooks, T.M., Hodson-Walker, G., Hutson, D.H., 1985. Genetic toxicology testing of 41 industrial chemicals. *Mutation Research*, **153**, 57-77.
- Eddleston, M., Karalliedde, L., Buckley, N., Fernando, R., Hutchinson, G., Isbister, G., Konradsen, F., Murray, D., Piola, J.C., Senanayake, N., Sheriff, R., Singh, S., Siwach, S.B., Smit, L., 2002. Pesticide poisoning in the developing world- a minimum pesticides list. *The Lancet*, **360**, 1163-1167.
- Eren, Y., Erdoğan, S.F., Akyıl, D., Özkara, A., 2016. Mutagenic and cytotoxic activities of benfuracarb insecticide. *Cytotechnology*, **68(4)**, 637-43.
- Fall, M., Haddouk, H., Morin, J.P., Forster, R., 2007. Mutagenicity of benzyl chloride in the Salmonella/microsome mutagenesis assay depends on exposure conditions. *Mutation Research*, **633**, 13-20.
- Garcia, A.M., Benavides, F.G., Fletcher, T., Orts, E., 1998. Paternal exposure to pesticides and congenital malformations. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health*, **24 (6)**, 473-480.
- Hreljac, I., Filipic, M., 2009. Organophosphorous pesticides enhance the genotoxicity of Benzo(a)pyrene by modulating its metabolism. *Mutation Research*, **671**, 84-92.
- Karabay, N.Ü., Oğuz, M.G., 2005. Cytogenetic and genotoxic effects of the insecticides, imidacloprid and methamidophos. *Genetic Molecular Research*, **4 (4)**, 653-662.
- Kocaman, A.Y., 2007. Acetamiprid ve alpha-cypermethrin pestisidlerinin tek başına ve karışım halinde kullanıldıkları zaman insan periferik lenfositlerindeki *in vitro* genotoksik etkileri. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Maron, D.M., Ames, B.N., 1983. Revised Methods For The Mutagenicity Test. *Mutation Research*, **113**, 173-215.
- Miadokova, E., Vickova, V., Duhova, V., Trebaticka, M., Garajova, K., Grolmus, J., Podstavkova, S., Vicek, D., 1992. Effects of supercypermethrin, a synthetic developmental pyrethroid, on four biological test systems. *Mutation Research*, **3**, 161-168.
- Özkara, A., Akyıl, D., Eren, Y., Erdoğan, S.F., Konuk, M., Sağlam, E., 2015. Assessment of cytotoxic and genotoxic potential of pyracarbolid by Allium test and micronucleus assay. *Drug and Chemical Toxicology*, **38(3)**, 337-341.
- Özkara, A., Akyıl, D., Konuk, M., 2016. Environmental Sciences Environmental Health Risk - Hazardous Factors to Living Species, Pesticides, Environmental Pollution, and Health Chapter 1, Eds Larramendy, M.L., and Soloneski, S. ISBN 978-953-51-2402-3.
- Piner, P., 2009. Lambda-cyhalohrinin *Oreochromis niloticus*'da karaciğerde piperonil bütoksit modülatörlüğünde oksidatif stres potansiyelinin belirlenmesi, stres proteinleri ve apoptozis üzerine etkileri. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Pluijmen, M., Drevon, C., Montesano, R., Malaveille, C., Hautefeuille, A., Bartsch, H., 1984. Lack of mutagenicity of synthetic pyrethroids in *Salmonella typhimurium* strains and in V79 Chinese hamster cells. *Mutation Research*, **1**, 7-17.
- Soderlund, D.M., Clark, J.M., Sheets, L.P., Mullin, L.S., Piccirillo, V.J., Sargent, D., Stevens, J.T., Weiner, M.L., 2002. Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology*, **171**, 3-59.
- Song, Y., Kai, J., Song, X., Zhang, W., Li, L., 2015. Long-term toxic effects of deltamethrin and fenvalerante in soil. *Journal of Hazardous Materials*, **289**, 158-164.

- Taju, G., Abdul Majeed, S., Nambi, K. S. N, Farook, M.A., Vimal, S., Sahul Hameed, A. S., 2014. In vitro cytotoxic, genotoxic and oxidative stress of cypermethrin on five fish cell lines. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, **113**, 15–24.
- Vardavas, A.I., Stivaktakis, P.D., Tzatzarakis, M.N., Fragkiadaki, P., Vasilaki, F., Tzardi, M., Datseri, G., Tsiaoussis, J., Alegakis, A.K., Tsitsimpikou, C., Rakitskii, V.N., Carvalho, V., Tsatsakis, A.M., 2016. Long-term exposure to cypermethrin and piperonyl butoxide cause liver and kidney inflammation and induce genotoxicity in New Zealand white male rabbits. *Food and Chemical Toxicology*, **94**, 250-259.
- World Healty Organization, 2005. Safety Of Pyrethroids For Public Health Use. Geneva, 2005.
- Wu, J.C., Chye, S.M., Shih, M.K., Chen, C.H., Yang, H.L., Chen, S.C., 2010. Genotoxicity of Dicrotophos, an organophosphorus pesticide, assessed with different assays *in vitro*. *Environmental Toxicology*, **27(5)**, 307-315.
- Yun, X., Huang, Q., Rao, W., Xiao, C., Zhang, T., Mao, Z., Wan, Z., 2017. A comparative assessment of cytotoxicity of commonly used agricultural insecticides to human and insect cells. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **137**, 179–185.
- Ziegelbauer, H. E., Aubrecht, J., Kleinjans, J. C., Ahr, H. J. 2009. Applications of toxicogenomics to study mechanisms of genotoxicity and carcinogenicity. *Toxicology Letters*, **186**, 36-44.