

## Thiamethoxam Uygulamasının Gökkuşığı Alabalığında (*Oncorhynchus mykiss*) Hepatotoksik Etkileri

Fatih Akar<sup>1</sup>, Gökhan Nur<sup>\*2</sup>

<sup>1</sup> Iskenderun Technical University, Department of Chemical, Biological, Radiological and Nuclear Threats Management, Hatay, Turkey, [fatihakar119@gmail.com](mailto:fatihakar119@gmail.com)

<sup>2</sup> Iskenderun Technical University, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Department of Biomedical Engineering, Hatay, Turkey, [gokhan.nur@iste.edu.tr](mailto:gokhan.nur@iste.edu.tr)

(Received: 11 March 2024, Accepted: 12 March 2024)

(4th International Conference on Innovative Academic Studies ICIAS 2024, March 12-13, 2024)

**ATIF/REFERENCE:** Akar, F. & nur, G. (2024). Thiamethoxam Uygulamasının Gökkuşığı Alabalığında (*Oncorhynchus mykiss*) Hepatotoksik Etkileri. *International Journal of Advanced Natural Sciences and Engineering Researches*, 8(2), 465-472.

**Abstract** – Bu çalışma neonikotinoid sınıfı tiomethoxam'ın gökkuşığı alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) oluşturduğu oksidatif stres aracılı hepatotoksisite etkilerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirildi. Bu amaçla her grupta 8'er balık olmak üzere 3 tekrarlı olacak şekilde 96 adet gökkuşığı alabalığı kullanıldı. Çalışmada hiçbir madde uygulaması olmayan kontrol ile thiamethoxam'ın 3 farklı dozunun (25 mg/l, 75 mg/l, 125 mg/l) uygulandığı 4 grup oluşturuldu. Deneme periyodu sonunda tüm gruplardan alınan kan hematolojik analizler için, alınan karaciğer dokusu ise patolojik değerlendirme için kullanıldı. Kan serumunda üre ve ürik asit miktarı kontrol grubuna göre diğer gruplarda bir artış göstermektedir. Histopatolojik incelemelerde karaciğer dokusunda kontrol grubunun normal yapıda görüldüğü, 25 mg/l thiamethoxam grubunda ki karaciğer dokusunda görünümünün kontrol grubuna benzer olduğu tespit edilmiştir. 75 ve 125 mg/l thiamethoxam grubunda karaciğer dokusunda hepatositlerde dejenerasyon, parankimal bölgede nekroz alanları, konjesyon, steatoz, parankimal bölgede vakuolar dejenerasyon ve hepatosellüler dejenerasyon, safra kanalında dejenerasyon ve proliferasyona rastlanıldı. Tarımsal aktivitelerde yaygın olarak kullanılan thiamethoxam'ın hedef organizmalar dışında da diğer canlıların yaşadığı ekosisteme katılımı sonucunda temas halinde olduğu canlıda maruz kalınan doza bağlı olarak oksidatif strese sebep olarak oksidan/antioksidan sistem dengesini olumsuz etkilediği ve dokularda lezyon oluşumuna sebebiyet verebilecek etkilere sahip olduğu anlaşılmıştır. Veriler değerlendirildiğinde thiamethoxam'ın oluşturduğu oksidatif strese karşı doku spesifik yanıtların oluşan bu strese karşı bir adaptasyon geliştirme niteliğinde olduğu anlaşılmaktadır.

**Keywords** – *Oncorhynchus Mykiss*, *Thiamethoxam*, *Hepatotoksisite*, *Üre*, *Ürik Asit*.

### I. GİRİŞ

Bitkilerin ve bitkisel ürünlerin; zararlılar, hastalık etmenleri ve yabancı otların etkilerinden korunması, kaliteli ve bol ürün elde edilmesi için tarım ilaçlarının veya pestisitlerin kullanılması kaçınılmaz olmuştur. Pestisitler; tüketicilerin beslenme kaynaklarına zarar veren, onların verim ve kalitesini düşüren, üreticilerin ise ekonomik kayıplarına neden olan bu zararlılara karşı bitki koruma önlemleri olarak kullanılmaktadır [1, 2]. Pestisitler son yıllarda dünya çapında tarımsal kalkınmaya önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır, ancak ekosistemde kalıcı olarak kalabilme potansiyelleri tehlike arz etmektedir [3, 4]. Ayrıca bu kimyasallar,

yaygın kullanımları nedeniyle sprey sürüklenmesi veya yüzey akışı yoluyla yüzey sularına karışabilmektedir [5]. Önceki çalışmalar pestisit kalıntılarının sulu ekosistem için önemli bir tehdit olduğunu ortaya koymuştur [6, 7]. Her ne kadar pek çok araştırma tek pestisitlerin toksik etkilerini değerlendirmiş olsa da [8, 9], doğal ekosistemlerdeki su organizmaları yaygın olarak pestisit karışımlarına maruz kalmaktadır [10, 11]. Su sistemlerinde pestisit karışımlarının sıklıkla tespit edilmesi, bunların suda yaşayan organizmalar üzerindeki birleşik toksik etkilerine olan ilginin artmasına neden olmuştur [12, 13]. Tarımsal etkinliklerde sürekli olarak aynı insektisitlerin kullanılması böcek türlerinin zamanla bu insektisitlere karşı duyarlılığını kaybederek dirençli duruma gelmesine sebep olmakta ve bu da kimyasalların sürekli olarak yenilenme gereksinimini ortaya çıkarmaktadır. Bundan dolayı uzun yıllardır kullanımlarına bağlı olarak organoklorlu, organofosforlu ve karbamat türü insektisitlerin azalan etkinliğine bağlı olarak tarımsal uygulamaları zamanla azalmış ve bu kimyasallara alternatif olarak piretroitler ve daha sonraları da neonikotinoid türü insektisitler geliştirilmiştir [14, 15]. Neonikotinoidler sistemik pestisitler olup, tarım alanlarında böceklere karşı mücadelede yaygın olarak kullanılmaktadır [16, 17]. Ayrıca, Neonikotinoidler bitkileri çeşitli böcek zararlılarından korumak için tohum kaplama amacıyla da kullanılmaktadır [16, 18]. Tohuma uygulanan neonikotinoidler bitkinin kökleri tarafından alınarak iletim demetleri ile çiçeklere kadar ulaşmaktadır [16, 19]. Thiamethoxam (TMX), tarım alanındaki böcekleri kontrol etmede etkili potansiyeli nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir neonikotinoid insektisittir ve sucul biyotada toksisiteye neden olabilir [20-22]. Yaygın olarak kullanılan neonikotinoidlerden olan thiamethoxam (TMX), hedef organizmaları dışındaki balıklar ve omurgasızlar dahil olmak üzere birçok suda yaşayan organizma için toksik olabilir. Yüksek yıkama kapasitesi, topraktan düşük absorpsiyon, suda yüksek çözünürlük ve biyolojik arıtmaya direnç sebebiyle özellikle balıklarda, TMX' in hepatorenal hasara, oksidatif strese, immünotoksisiteye, hemato-biyokimyasal değişikliklere ve metabolik bozukluklara sebep olabileceği bildirilmiştir [20, 23, 24]. Yetiştirilen sucul türlerin bağışıklık sisteminin zayıflamasıyla sonuçlanan stresli koşullar birçok araştırma ile ortaya konmuştur [23, 25].

Bu çalışmada çevre sağlığını olumsuz etkileyen pestisitlerden, neonikotinoid insektisit olan thiamethoxam'ın hedef organizma dışındaki sucul ekosistem de bulunan Gökkuşluğu Alabalığı'nda oluşturabileceği toksisitenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## II. MATERYAL VE YÖNTEM

### Deneysel Dizayn

Bu çalışma İskenderun Teknik Üniversitesi Su Ürünleri Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (izin no: İSTE-SUHADYEK/2024-123313). Araştırma materyali olarak kullanılan gökkuşluğu alabalığı, *O. mykiss* (165.35±30.15 g ve 20.55±1.16 cm) Mazmanlı (Hassa/Hatay) alabalık üretim çiftliğinden temin edilmiştir. Yetiştirme havuzlarından alınarak laboratuvarındaki akvaryum koşullarına alınan balıklar yaklaşık bir hafta süresince yeni ortama uyum sağlamaları için adaptasyon sürecine alınmıştır. Balıklar günde iki kez (sabah ve akşam) ticari kuru peletlerle (12 mg/kg balık) beslendi ve deneylerden önceki 24 saat içinde beslenmedi. 'Yenilenmiş bir ortamda deneyler' prosedürüne göre gıda ve dışkı atıklarının ortamdaki uzaklaştırılması amacıyla suya her gün tekrar su ve thiamethoxam uygulaması yapıldı. Denemeler süresince su sıcaklığı 12-19 oC, çözülmüş oksijen  $\geq 7$  mg/L ve pH 6.6-7.5 aralığında tutuldu ve 12:12 saat fotoperiyot uygulandı. Thiamethoxam'ın farklı derişimleri, stok çözeltiler test suyunda çözülmesiyle hazırlandı ve akvaryumlarda belirlenen derişimleri elde etmek üzere seyreltildi. Denemeler sırasında balıkların davranışları düzenli olarak izlendi. 21 gün süren uygulamadan sonra her gruptan balıklar içinde MS222 (50 mg/L, 100 mg/L NaHCO<sub>3</sub> ile tamponlanmış) bulunan akvaryumlara alınarak anestezi uygulaması yapıldı [26]. Anestezi sonrası balıkların boy ve ağırlıkları tespit edildi, kaudal venden kan örnekleri alındıktan sonra servikal dislokasyon yoluyla ötenazi uygulandı. Histopatolojik analizler için (21. günde) doku örnekleri alındı. Çalışmada, balıkların ağırlık ölçümleri, 0.1 g hassasiyetli dijital teraziyile, toplam boy ölçümleri ise 1 mm bölmeli ölçüm cetveli ile yapılmıştır.

Bu çalışmada toplamda 4 grup oluşturuldu;

1. Kontrol grubu: Bu grup herhangi bir madde uygulaması yapılmayan, sadece diğer gruplarla aynı eşdeğer stres koşullarına maruziyet açısından suları diğer gruplar gibi periyodik değiştirilen *Oncorhynchus mykiss*'i içermektedir.
2. 25 mg/l Thiamethoxam grup: Bu gruptaki balıklara, 25 mg/L thiamethoxam bazlı pestisit uygulaması yapılmıştır.
3. 75 mg/l Thiamethoxam grup: Bu gruptaki balıklara, 75 mg/L thiamethoxam bazlı pestisit uygulaması yapılmıştır.
4. 125 mg/l Thiamethoxam grup: Bu gruptaki balıklara, 125 mg/L thiamethoxam bazlı pestisit uygulaması yapılmıştır.

### Histopatolojik Analiz

Thiamethoxam maruziyetinin 21. gününde histopatolojik analizler için balıklar disekte edilerek karaciğer dokusu alındı. Deneklerden alınan doku örnekleri %10'luk tamponlanmış formalin solusyonuna alınıp 48 saat tespit edildikten sonra, bir gece akarsuda tespit solüsyonunun elimine edilmesi için bekletildi. Daha sonra sırasıyla alkol, ksilol serilerinden geçirilerek, etüv içerisinde en az iki saat yumuşak parafin (46-48 °C) ve sert parafin (56-58 °C) içerisinde bekletildikten sonra kasetlerde parafine gömüldü. Hazırlanan bu parafin bloklardan 4-5 µm. kalınlığında kesitler alınarak, hematoksilen-eozin (HE) ile boyanarak ışık mikroskopunda (Zeiss Axio Imager 2) değerlendirildi ve olası patolojik değişimler ile etkisi gözlemlenmeye çalışılan maddenin sucul organizmalar üzerindeki toksik etkisi belirlendi [27]. Bu amaçla dokularda tespit edilen histopatolojik bulgular kontrol grubu ile karşılaştırılarak derecelendirilmesi (-) yok, (+) az, (++) orta ve (+++) şiddetli şeklinde yapıldı.

### Biyokimyasal Analiz

Çalışma sonunda MS222 (50 mg/L, 100 mg/L NaHCO<sub>3</sub> ile tamponlanmış) ile bayıltılan balıkların kaudal venalarından kan örnekleri antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine alınmış ve 3500 devir/dak'da 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edilmiştir. Serum örnekleri elde edildikten sonra analiz süresine kadar derin dondurucuda -20 °C de saklandı. Serumda üre ve ürik asit değer ölçümleri Hitachi-Roche Diagnostics Cobas 6000 biyokimyasal analizör cihazında yapıldı.

### İstatistiksel Analiz

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

## III. BULGULAR

### Biyokimyasal Bulgular

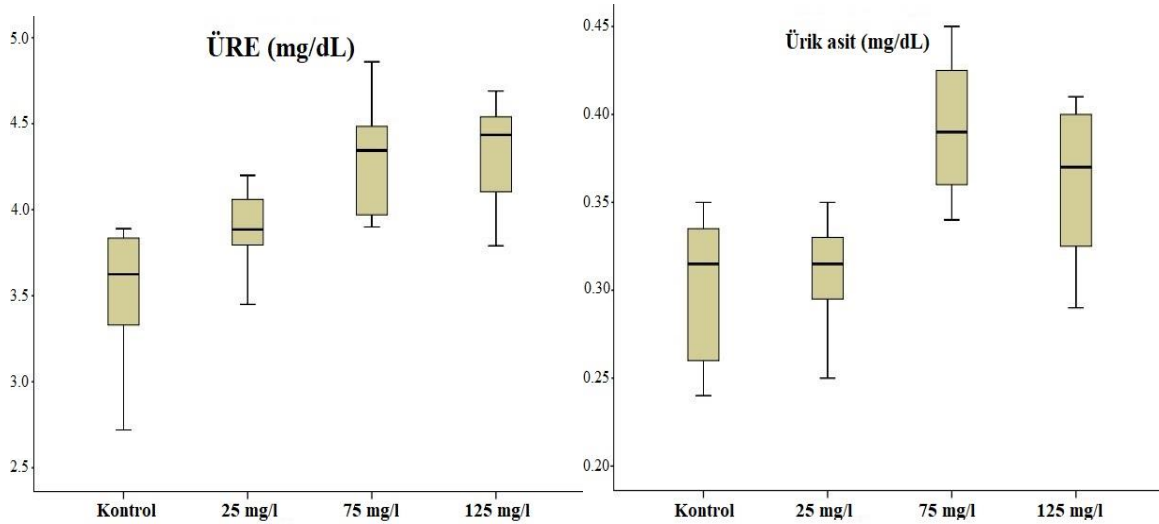
Çalışma sonunda balıklardan alınan kan örneklerinden elde edilen serumda üre ve ürik asit değerleri incelenmiştir. Üre düzeyleri kontrol ve thiamethoaxam'ın uygulandığı diğer üç grupta sırasıyla 3.52, 3.89, 4.29 4.33 mg/dL olarak ölçülmüştür. Kontrol ve 25 mg/l thiamethoaxam grubundaki fark önemsizdir ( $p > 0.05$ ). Kontrol grubu ile thiamethoaxam uygulanan iki doz grubu (75 ve 125 mg/l) arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ( $p < 0.05$ ). Ancak en düşük thiamethoaxam dozu (25 mg/l) ile diğer iki uygulama dozu (75 ve 125 mg/l) arasında anlamsal bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ). Ürik asit düzeyleri ise kontrol ve thiamethoaxam'ın uygulandığı diğer üç grupta sırasıyla 0.30, 0.31, 0.39 ve 0.36 olarak tespit edilmiştir. Kontrol ve 25 mg/l thiamethoaxam grubundaki fark önemsizdir ( $p > 0.05$ ). Yine 25 mg/l ile 125 mg/l

uygulama dozu arasındaki fark anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). 75 mg/l uygulama dozu ile kontrol ve 25 mg/l uygulama dozu arasında istatistik olarak fark anlamlıdır ( $p<0.05$ ) (Tablo 1).

Tablo 1. 25, 75, 125 mg/l thiamethoxam uygulaması yapılan ve hiçbir madde uygulaması yapılmayan Gökkuşuğu alabalıklarında biyokimyasal veriler.

Gruplar	Üre (Ortalama±SE)	%95 Güven aralığında alt ve üst sınırlar	Ürik asit (Ortalama±SE)	%95 Güven aralığında alt ve üst sınırlar
Kontrol	3.52±0.14 <sup>b</sup>	3.19-3.85	0.30±0.014 <sup>c</sup>	0.26-0.33
25 mg/l	3.89±0.08 <sup>a,b</sup>	3.69-4.08	0.31±0.010 <sup>b,c</sup>	0.28-0.33
75 mg/l	4.29±0.11 <sup>a</sup>	4.01-4.57	0.39±0.013 <sup>a</sup>	0.35-0.42
125 mg/l	4.33±0.10 <sup>a</sup>	4.07-4.58	0.36±0.015 <sup>a,b</sup>	0.32-0.39

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



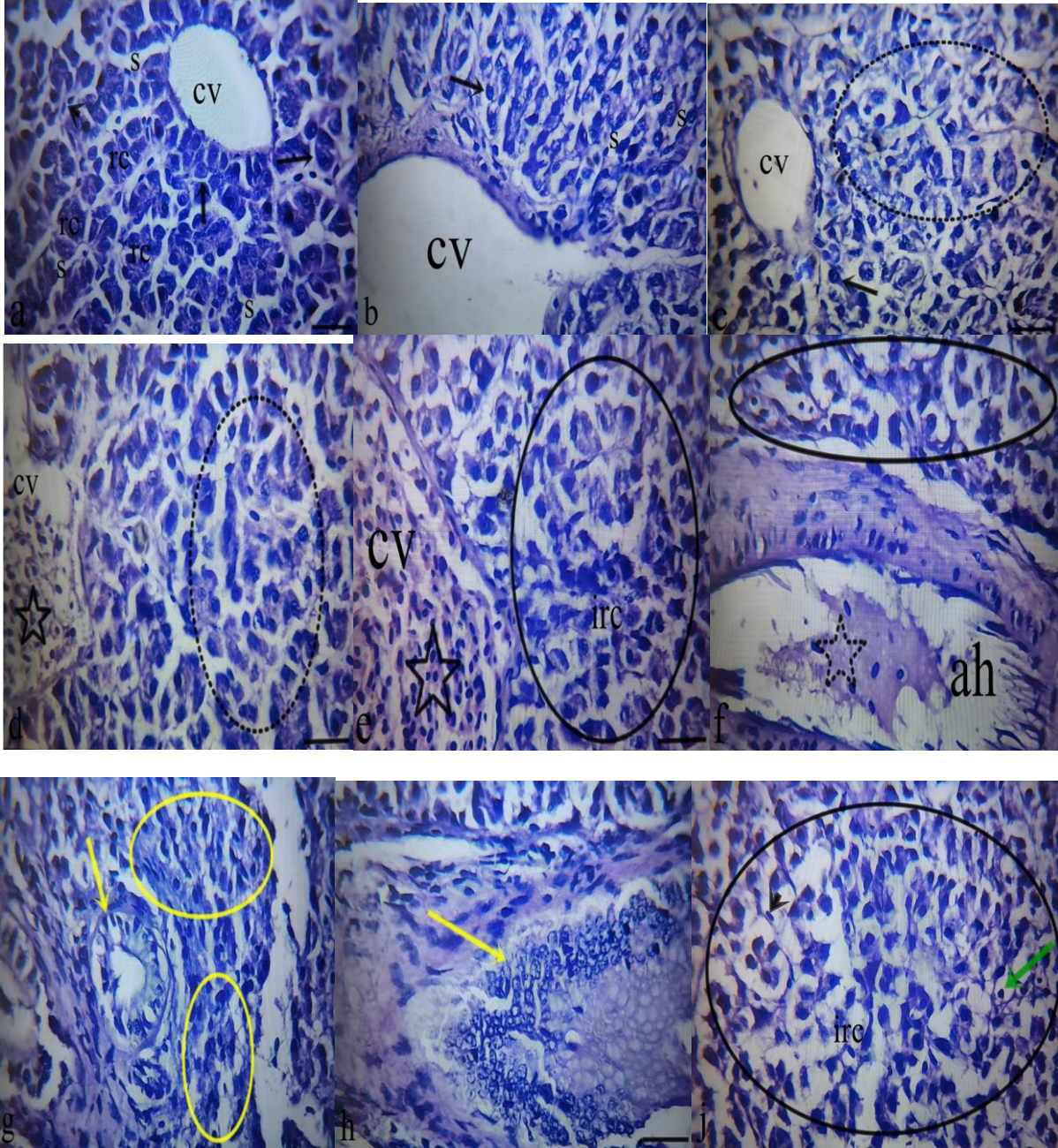
Şekil 1. Subakut thiamethoxam ile muamele edilen Gökkuşuğu alabalıklarında Üre ve Ürik asit düzeylerinin box plot gösterimi.

## Histopatolojik bulgular

### Karaciğer

DeneySEL prosedür uygulaması sonunda alınan karaciğer dokuları tespit ve doku takibi aşamalarından sonra parafine gömülerek elde edilen bloklardan mikrotom yardımı ile alınan 5 µm'lik seri kesitler hematoxilen-eosin ile boyandıktan sonra ışık mikroskopik düzeyde incelendi. Karaciğer kesitlerinin mikroskopik incelenmesi sonucunda; kontrol grubunda vena centralis'ten başlayarak portal bölgeye kadar hepatositlerin oluşturduğu kordonların aralarında sinuzoidler ve bunların açıldığı merkezi ven yapısı normal görünümde izlenmiştir. Kontrol grubunda hepatosit diziliminin düzenli olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2a, b). 25 mg/l thiamethoxam uygulanması yapılan gruptan elde edilen karaciğer kesitlerinde ağırlıklı olarak görünüm kontrol grubu kesitleri ile benzerlik göstermektedir. Buna ek olarak kesitlerin bazılarında hepatositlerde hafif dejenerasyon ve venlerde konjesyona rastlanılmıştır (Şekil 2c, d). 75 mg/l thiamethoxam uygulaması yapılan gruptan elde edilen karaciğer kesitlerinde hepatositlerde dejenerasyon, parankimal bölgede nekroz alanları, konjesyon ve az olarak steatoza rastlanıldı (Şekil 2e, f, g). 125 mg/l thiamethoxam uygulaması yapılan gruptan elde edilen karaciğer kesitlerinde ise yine parankimal bölgede nekroz alanları vakuoller ve hepatoselüler dejenerasyon, nekroz alanları, steatoz, az miktarda hücre infiltrasyonu ile safra kanalında dejenerasyon ve proliferasyon gözlemlendi (Şekil 2h, j). Karaciğer dokularından elde edilen kesitler

incelendiğinde thiamethoxam dozunun artışına bağlı olarak görülen lezyon sıklık ve şiddetinde bir artış olduğu görülmektedir (Tablo 2).



Şekil 2. *Oncorhynchus mykiss*'de thiamethoxam'ın değişik miktarda dozlarına maruz kalmış karaciğer dokusu kesitleri. a, b. Kontrol grubu. c, d. 25 mg/l thiamethoaxam uygulaması yapılan grup. e, f, g. 75 mg/l thiamethoaxam uygulaması yapılan grup. h, j. 125 mg/l thiamethoaxam uygulaması yapılan grup. Merkezi vena (cv), hepatosit (siyah ok), sinuzoid (s), remark kordonları (rc), hepatositlerde hafif dejenerasyon (kesik çizgili halka), sentral vende konjesyon (yıldız), hepatositlerde dejenerasyon, nekroz alanları ve steatoz (siyah halka), irregular remark kordonları (irc), Arteria hepatica (ah), hepatik arterde konjesyon (kesik çizgili yıldız), safra kanalında dejenerasyon ve proliferasyonu (sarı ok), parankimal bölgede vakuoler ve hepatosellüler dejenerasyon (sarı halka), piknoz (yeşil ok). Büyütme: x400, Bar: 50 µm. H&E.

Tablo 2. *Oncorhynchus mykiss*'de karaciğer dokusunda histopatolojik lezyonlara ait doku değişim derecelendirmeleri.

Karaciğer lezyonları	Kontrol grubu	Thiamethoxam doz grupları		
		25 mg/l.	75 mg/l.	125 mg/l.
Hepatosellüler dejenerasyon	-	+	++	+++
Safra kanalında dejenerasyon-proliferasyon	-	-	+	+
Nekroz ve Steatoz	-	+	++	+++
İrregular remark kordonları	+	+	++	++
İnfiltrasyon	-	-	-	+
Sinüzoidal dilatasyon	-	-	+	++
Konjesyon	-	-	++	++

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

#### IV. TARTIŞMA

Pestisitler, tarımsal ürünlerde miktar ve kalite yükseltmek için yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Kullanımları daha yüksek verimle sonuçlansa da çevre, hayvan ve insan sağlığına yönelik tehditler oluşturmaktadır [14]. Bu tehditler hedef dışı organizmalarda fizyolojik, davranış, metabolik vb. açılardan büyük olumsuzluklara neden olmaktadır. Özellikle balıklarda oksidatif strese bağlı vücut fonksiyonlarını değiştirerek, nörotoksisite, hematotoksisite, endokrin sistemlerin bozulması, gelişimsel toksisite, immünotoksisite ve genotoksisiteyi indükleyerek hayatta kalmasında / büyümesinde toksik etkilere yol açtığı rapor edilmiştir [28]. Bu anlamda sucul model organizmalar ile elde edilen bilgilerden yararlanmak büyük avantaj sağlamaktadır. Balık modelleri hepatotoksisite, nefrotoksisite ve ekotoksikolojik çalışmalarda, ilgili toksisite mekanizmalarını dikkate alan araştırmalarda toksikolojik yolların açıklanmasında etkin olarak kullanılmaktadır. Sucul ekosistemin ve balık popülasyonlarının durumunu tespit etmek amacıyla histolojik araştırmaların yapılması da oldukça önemlidir [29]. Nitekim kirleticilerin belirgin etkileri öncelikle canlıların hücrelerinde veya dokularında ortaya çıkar. Hassas parametreler olarak bilinen histolojik analizler, hedef organlarda hücresel değişimlerin belirlenmesinde gereklidir. Su ortamıyla ilişkisi nedeniyle özellikle deri, solungaç, karaciğer ve böbrek histopatolojik çalışmalarda kirliliğin etkisini saptamada kullanılan en uygun hedef organlardır. Karaciğer, kimyasallar içinde depolandığı için kirleticilerin etkilerini değerlendirmek için önemli bir organdır. Karaciğer ayrıca kimyasalların biyotransformasyonu için ana bölge olarak kabul edilir, toksisitelerini azaltır ve eliminasyonu kolaylaştırır [30]. Karaciğer, balıklarda metabolik reaksiyonların yoğun olduğu bir organdır. Özellikle sucul ortamdaki kirleticilerin meydana getirdiği etkilerin görülebilmesi için incelenen en önemli organlardan biridir [31]. Karaciğerin üre ve diğer azotlu boşaltım maddelerinin oluşumuyla ilgili önemli metabolik rolü de vardır. Proteinlerin yıkımı ile oluşan ürün amonyaktır (NH<sub>3</sub>). NH<sub>3</sub>, hücreler için çok toksik bir maddedir. Bu nedenle karaciğerde üre haline dönüştürülür ve böbrek tarafından atılır. Yapılan bir çalışmada sipermethrin maruziyeti sonucunda kontrol grubuna kıyasla kan serumundaki üre, ürik asit, kreatinin, AST ve ALT değerlerinde yükselme olduğu bildirilmiştir [32]. Nur ve ark., gökkuşuğu alabalıklarında glifosat bazlı maruziyette solungaçlarda düzensiz sekonder lameller, ödem, klorid hücrelerinde ve sekonder lamellerde epitel hiperplazisi, klorid hücrelerinde şişme, sekonder lamellerde nekroz ve dejenerasyon bildirmişlerdir [33]. Gökkuşuğu alabalığında (*Oncorhynchus mykiss*) oxytetracycline maruziyetine bağlı olarak karaciğerde piknoz, hepatosellüler dejenerasyon, hepatositlerde hipertrofi, hemoraji, sinüzoidal

genişleme ve lökosit infiltrasyonu bildirilmiştir [34]. Azadirachtin pestisitinin uygulandığı sazarlarda karaciğerde sinüzoidal alanda vakuolar dejenerasyon, hidropik dejenerasyon ve infiltrasyon gözlenmiştir [35]. Singh (2013)'in yaptığı bir çalışmada *Cyprinus carpio*'da dimethoate uygulamasına bağlı olarak karaciğerde damarlarda tıkanıklık, nekroz, yaygın hiperemi ve vakuolizasyon gözlenmiştir [36]. Atrazine ve chlorpyrifos uygulaması yapılan sazarlarda karaciğer dokusunda hidropik dejenerasyon, piknotik çekirdek, yağ infiltrasyonu ve vakuol oluşumu gözlenmiştir [37]. Cypermethrine maruz kalan gökkuşuğu alabalıklarında karaciğer dokusunda hemoraji, yağlanma, hücre infiltrasyonu, nekroz ve hepatositlerde dejenerasyon saptanmıştır [38]. Çalışmamız sonucunda thiamethoxam'ın uygulanan dozlarda *Oncorhynchus mykiss*'te oluşturduğu toksisiteye bağlı olarak kan ve karaciğer dokusunda hematoksik ve hepatotoksik karaktere sahip olduğu anlaşılmaktadır.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by Scientific Research Projects Coordinatorship of İskenderun Technical University (Project no: 2022LTP11). This study was produced from the Master's thesis made in İskenderun Technical University, Institute of Postgraduate Education, Department of Chemical, Biological, Radiological and Nuclear Threats Management.

**Conflict of Interests/Competing Interests:** None.

#### REFERANSLAR

- [1] Nur, G., Caylak, E., Aksu Kilicle, P., Sandayuk, S., Onen Celebi, O. (2022). Immunohistochemical Distribution of Bcl-2 and p53 Apoptotic Markers in Acetamidrid-Induced Nephrotoxicity. *Open Medicine*, 17: 1788-1796. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0603>.
- [2] Duman, A. (2022). Üretici Koşullarında Pestisit Uygulanan Sultani Çekirdeksiz Üzümlerinde Pestisit Kalıntılarının Araştırılması. Çanakkele Onsekiz Mart Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi.
- [3] Yang, G., Lv, L., Di, S., Xinfang, L., Hongbiao, W., Xinquan, W., Yanhua, W. (2021). Combined toxic impacts of thiamethoxam and four pesticides on the rare minnow (*Gobiocypris rarus*). *Environ Sci Pollut Res*, 28: 5407-5416. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10883-0>
- [4] Albaseer, SS. (2019). Factors controlling the fate of pyrethroids residues during post-harvest processing of raw agricultural crops: an overview. *Food Chem*, 295:58-63.
- [5] Ding, TT., Zhang, YH., Zhu, Y., Du, SL., Zhang, J., Cao, Y., Wang, YZ., Wang, GT., He, LS. (2019). Deriving water quality criteria for China for the organophosphorus pesticides dichlorvos and malathion. *Environ Sci Pollut Res*, 26(33): 34622-34632.
- [6] Bonmatin, JM., Noome, DA., Moreno, H., Mitchell, EAD., Glauser, G., Soumana, OS., Bijleveld van Lexmond, M., Sánchez-Bayo, F. (2019). A survey and risk assessment of neonicotinoids in water, soil and sediments of Belize. *Environ Pollut*, 249: 949-958.
- [7] Chen, L., Li, S., Zhou, Y., Zhou, X., Jiang, H., Liu, X., Yuan, S. (2020). Risk assessment for pesticide mixtures on aquatic ecosystems in China: a proposed framework. *Pest Manag Sci*, 76(2): 444-453.
- [8] He, L., Xiao, K., Zhou, C., Li, G., Yang, H., Li, Z., Cheng, J. (2019). Insights into pesticide toxicity against aquatic organism: QSTR models on *Daphnia Magna*. *Ecotoxicol Environ Saf*, 173: 285-292.
- [9] Wan, L., Wu, Y., Ding, H., Zhang, W. (2020). Toxicity, biodegradation, and metabolic fate of organophosphorus pesticide trichlorfon on the freshwater algae *Chlamydomonas reinhardtii*. *J Agric Food Chem*, 68(6): 1645-1653.
- [10] Nowell, LH., Norman, JE., Moran, PW., Martin, JD., Stone, WW. (2014). Pesticide toxicity index-a tool for assessing potential toxicity of pesticide mixtures to freshwater aquatic organisms. *Sci Total Environ*, 476-477: 144-157.
- [11] Silva, ARR., Cardoso, DN., Cruz, A., Mendo, S., Soares, AMVM., Loureiro, S. (2019). Long-term exposure of *Daphnia magna* to carbendazim: how it affects toxicity to another chemical or mixture. *Environ Sci Pollut Res*, 26(16): 16289-16302.
- [12] Hernández, AF., Gil, F., Lacasaña, M. (2017). Toxicological interactions of pesticide mixtures: an update. *Arch Toxicol*, 91: 3211-3223.
- [13] Daam, MA., Teixeira, H., Lillebø, AI., Nogueira, AJA. (2019). Establishing causal links between aquatic biodiversity and ecosystem functioning: status and research needs. *Sci Total Environ*, 656: 1145-1156.
- [14] Nur, G., Caylak, E., Deveci, HA., Aksu Kilicle, P., Deveci, A. (2023a). The protective effect of caffeic acid phenethyl ester in the nephrotoxicity induced by  $\alpha$ -cypermethrin. *Open Medicine*, vol. 18, no. 1, pp. 20230781.. <https://doi.org/10.1515/med-2023-0781>
- [15] Fırat, Ö., AYTEKİN, T. (2018). Neonikotinoid insektisit thiamethoxamın *Oreochromis niloticus*' ta oksidatif stres parametreleri üzerine etkisi. *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 20(2): 224-234.
- [16] Karahan, A., Gül, A., Kutlu, M. A., Karaca, İ. (2017). Thiamethoxam'ın Yaban Arısı (*Vespa sp.*) Üzerine Etkisi. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 8 (Suppl. 1): 221-227. <https://doi.org/10.29048/makufebed.331868>

- [17] Simon-Delso, N., Amaral-Rogers, V., Belzunces, L. P., Bon-matin, J. M., Chagnon, M., Downs, C., Goulson, D. (2015). Systemic insecticides (neonicotinoids and fipronil): trends, uses, mode of action and metabolites. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(1): 5-34.
- [18] Elbert, A., Haas, M., Springer, B., Thielert, W., Nauen, R. (2008). Applied aspects of neonicotinoid uses in crop protection. *Pest Manag. Sci*, 64: 1099-1105.
- [19] Jeschke, P., Nauen, R., Schindler, M., Elbert, A. (2011). Overview of the status and global strategy for neonicotinoids. *J Agric Food Chem*, 59: 2897-2908.
- [20] Nur, G., Akar, F., Akar, F. (2023b). The Effects of Neonicotinoid Insecticide/Thiamethoxamin on Environmental and Aquatic Ecosystems. *International Journal of Advanced Natural Sciences and Engineering Researches*, 7(10): 466-472.
- [21] El Euony, OI., Elblehi, SS., Abdel-Latif, HM., Abdel-Daim, MM., El-Sayed, YS. (2020). Modulatory role of dietary *Thymus vulgaris* essential oil and *Bacillus subtilis* against thiamethoxam-induced hepatorenal damage, oxidative stress, and immunotoxicity in African catfish (*Clarias garipenus*). *Environ Sci Pollut Res Int*, 27(18): 23108-23128. doi: 10.1007/s11356-020-08588-5.
- [22] Zahoor, MA., Gul, ST., Khatoon, A., Ashraf, M., Zubair, M., Imran, M., Maqbool, B., Atif, FA. (2022). Teratogenic effects of thiamethoxam (a neonicotinoid) on development of chick embryo. *Pak Vet J*, 42(2): 179-184. <http://dx.doi.org/10.29261/pakvetj/2022.033>
- [23] Günay, A. (2023). Gökkuşluğu Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*)'nda Thiamethoxam Kaynaklı Hematoksisite, Oksidatif Stres ve İmmunotoksisiteye Karşı Ulexitin Modülatör Rolü. Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Üniversitesi, Su Ürünleri Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.
- [24] Hasan, M., Sumon, K. A., Siddiquee, M. M., Bhandari, R. K., Prodhan, M. D. H., Rashid, H. (2022). Thiamethoxam affects the developmental stages of banded gourami (*Trichogaster fasciata*). *Toxicology Reports*. 9: 1233-1239.
- [25] Roosta, Z., Hoseinifar, SH. (2016). The effects of crowding stress on some epidermal mucus immune parameters, growth performance and survival rate of tiger barb (*Puntius tetrazona*). *Aquaculture Research*, 47(5): 1682-1686.
- [26] Ross L, Ross B. (2008). Anaesthetic and sedative techniques for aquatic animals. John Wiley & Sons, Oxford.
- [27] Presnell, J., Schreibman, MP. (1997). *Animal Tissue Techniques*, 5 th ed. The Johns Hopkins University Pres Ltd., London, pp.269-271.
- [28] Ullah, S., Zuberi, A., Alagawany, M., Farag, M., R., Dadar, M., Karthik, K., Iqbal, H.M. (2018). Cypermethrin induced toxicities in fish and adverse health outcomes: its prevention and control measure adaptation. *Journal of Environmental Management*, 206: 863-871.
- [29] Dutta, HM. (1996). A composite approach for evaluation of the effects of pesticides on fish. In: *Fish Morphology*, (eds) J.S.D. Munshi & H.M. Dutta. Science Publishers Inc. USA. 249 p.
- [30] Alotaibi, MR., Fatani, AJ., Almnaizel, AT., Ahmed, MM., Abuhashish, HM., Al-Rejaie, SS. (2019). In vivo Assessment of Combined Effects of Glibenclamide and Losartan in Diabetic Rats. *Med Princ Pract*, 28(2): 178-185. <https://doi.org/10.1159/000496104>
- [31] Srivastava, AK., Mishra, D., Shrivastava, S., Srivastav, SK., Srivastav, AK. (2010). Acute toxicity and behavioural responses of *Heteropneustes fossilis* to an organophosphate insecticide, dimethoate, *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 1(4): 359-363.
- [32] Tekeli, MY. (2023). Sipermetrin maruz kalan sığanlarda baikalinin lipid peroksidasyon ve oksidatif hasar üzerine etkileri. *Erciyes Univ Vet Fak Derg*, 20(1): 38-46.
- [33] Nur, G., Deveci, HA. (2018). Histopathological and biochemical responses to the oxidative stress induced by glyphosate-based herbicides in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Journal of Cellular Neuroscience and Oxidative Stress (J Cell Neurosci Oxid Stress)*, 10(1): 656-665.
- [34] Rodrigues, S., Antunes, SC., Nunes, B., Correia, AT. (2017). Histological alterations in gills and liver of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) after exposure to the antibiotic oxytetracycline. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 53: 164-176.
- [35] Korkmaz, N. (2018). Azadirachtin pestisitinin sazan balığı (*Cyprinus carpio* L. 1758)'nda hormonal, hematolojik, antioksidan ve histopatolojik etkileri. Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Aksaray.
- [36] Singh, RN. (2013). Effects of dimethoate (30% EC), an organophosphate pesticide on liver of common carp, *Cyprinus carpio*, *Journal of Environmental Biology*, 34(3): 657-661.
- [37] Xing, H., Li, S., Wang, Z., Gao, X., Xu, S., Wang, X. (2012). Oxidative stress response and histopathological changes due to atrazine and chlorpyrifos exposure in common carp. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 103: 74-80.
- [38] Atamanalp, M. (2000). Bir sentetik piretroit insektisitinin (Cypermethrin) subletal dozlarının gökkuşluğu alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*)'na makroskopik, histopatolojik, hematolojik ve biyokimyasal etkileri. Doktora tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.