

Farklı Grup İnsektisitlerin Ortak Paydası; İnsan Lenfositlerinde Neden Oldukları Sessiz Genotoksik Hasarlardan Birisi Olarak Mikronükleus Oluşumu

Common Denominator of Different Groups of Insecticides; Micronucleus Formation as One of the Silent Genotoxic Damages They Cause in Human Lymphocytes

Halit KIZILET^{1*}, Handan UYSAL²

¹ Aydın Aadan Menderes Üniversitesi, Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Söke, Aydın, Türkiye

² Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji ABD, Erzurum, Türkiye



© 2026 The Authors | Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 (CC BY-NC) International License

Öz

Bu çalışma, pestisitlerin bir grubu olan insektisitlerin insan periferik lenfosit hücrelerindeki genotoksik etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Bu amaçla üç farklı kimyasal grubundan piretroid, organoklorlu ve neonicotinoid insektisitlere ait deltametrin, endosülfan ve tiakloprid insektisitlerinin insan periferik lenfosit hücrelerindeki genotoksik ve sitotoksik etkileri, genotoksisitenin en önemli biyobelirteçlerinden birisi olan mikronükleus (MN) testi ile belirlenmiştir. Endosülfan geniş spektrumlu bir organoklorin insektisit ve akarisit olup endokrin bozucu olarak değerlendirilmektedir. Bu insektisit ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından toksisite sınıfı I'de toksik bir pestisit olarak sınıflandırılmıştır. Deltametrin de Alman Federal Çevre Bakanlığı tarafından tıpkı endosülfan gibi potansiyel bir endokrin bozucu olarak tanımlanmıştır. Geniş spektrumlu sentetik dibromopiretroid insektisitlerden birisidir ve yüksek moleküler ağırlıklı bir lipofilik bileşik olarak tanımlanmaktadır. Tiakloprid ise Dünya'da en sık kullanılan neonicotinoid grubundan bir insektisittir ve sinir sistemi üzerinde inhibitör etkili olarak tanımlanmıştır. Diğer pestisit gruplarına nazaran insanlara daha az zararlı olduğu düşünülmektedir. Ancak tüm insektisitlerin ortak özelliği çevrede uzun süre kalıcı olmaları ve biyobirikim yapmalarıdır. Çalışmada kullanılan tüm insektisitler MN oluşumunu artırmış ve hücre bölünme indeksini (NBİ) düşürmüştür. Doz artışına bağlı olarak MN oluşumunda gözlenen artışlar DNA hasarının göstergesi olarak kabul edilmektedir. Araştırmamız sonucu elde edilen veriler, insektisit (pestisit) maruziyetinin genetik materyal için geri-dönüşümsüz risk faktörü olduğunu ve insan sağlığı ile çevre güvenliği açısından daha sıkı kanuni düzenlemelerin yapılmasının gerekliliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Deltametrin; Endosülfan; Tiakloprid; Mikronükleus Testi; Genotoksisite

Abstract

This study was conducted to evaluate the genotoxic effects of insecticides, a group of pesticides, on human peripheral lymphocyte cells. For this purpose, the genotoxic and cytotoxic effects of deltamethrin, endosulfan and thiacloprid insecticides, which belong to three different chemical groups, pyrethroid, organochlorine and neonicotinoid insecticides, on human peripheral lymphocyte cells were determined by the micronucleus (MN) test, which is one of the most important biomarkers of genotoxicity. Endosulfan is a broad-spectrum organochlorine insecticide and acaricide and is considered an endocrine disruptor. This insecticide is classified as a toxic pesticide in toxicity class I by the U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Deltamethrin, like endosulfan, has been defined as a potential endocrine disruptor by the German Federal Ministry of the Environment. It is one of the broad-spectrum synthetic dibromopyrethroid insecticides and is defined as a high molecular weight lipophilic compound. Thiacloprid is an insecticide from the neonicotinoid group, which is the most commonly used in the world, and has been defined as an inhibitory effect on the nervous system. It is thought to be less harmful to humans than other pesticide groups. However, the common feature of all insecticides is that they persist in the environment for a long time and bioaccumulate. All insecticides used in the study increased MN formation and decreased the cell division index (NDI). Increases observed in MN formation due to increased doses are considered to be indicators of DNA damage. The data obtained as a result of our research show that insecticide (pesticide) exposure is an irreversible risk factor for genetic material and that stricter legal regulations are necessary for human health and environmental safety.

Keywords: Deltamethrin; Endosulfan; Thiacloprid; Micronucleus Test; Genotoxicity

1. Giriş

Konvansiyonel tarım, Dünya genelinde yaygın olarak benimsenmiş olan bir tarım türüdür. Modern tarım teknikleri ve kimyasal girdiler kullanılarak üretimde yüksek verim elde etmeyi amaçlar. Bu tarım türünde,

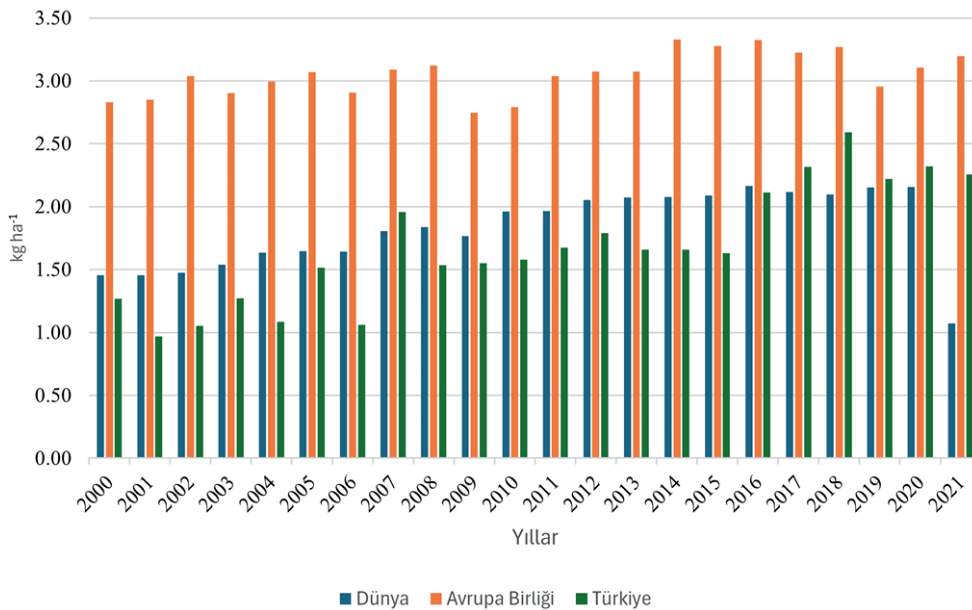
çoğunlukla sentetik gübreler ve pestisitler kullanılmaktadır. Pestisitler, tarımsal üretimde zararlıları kontrol etmek için yaygın olarak kullanılan ancak insan sağlığı ve çevre için potansiyel zararlı etkileri olan organik ya da sentetik bileşikler olarak tanımlanmaktadır. Dünya

Sağlık Örgütü tarafından da insan, hayvan, gıda ve tarımsal ürünlerde bulunabilen zararlı canlıları kontrol etmek amacı ile uygulanabilen kimyasallar pestisit olarak tanımlanmaktadır (WHO 2010). Daha geniş bir tanımlama ile, insan ve hayvan sağlığını tehdit eden ya da tarım ürünleri, gıda, orman ürünleri, ağaç ve hayvan yemlerine zarar verebilecek canlıları yok etmek veya kontrol altına almak amacıyla kullanılan kimyasal madde ya da madde karışımlarına pestisit denir. Birçok bilimsel platformda pestisitlerin zararları anlatılmaktadır. Günümüzde kullanılan, daha önce kullanılan fakat yasaklanmış olan bu tip kimyasallar ve alt grupları genotoksik hasarları sessizce tetiklemektedir. Bu sessizlik bu kimyasalların ne kadar tehlikeli olduğunu gözler önüne sermektedir. Bu durumda tarım ilacı, bitki koruma ürünü gibi adlarla da piyasada bulunan pestisitler için iki soru sorulabilir; Pestisitler zararlılara karşı çare midir? Yoksa tüm canlılar için zehir midir? Bu soruların cevabı değişkendir. Bir pestisit formülasyonu tipi, fiziksel özellikleri, etki ve uygulanma şekli, etki hızı, kimyasal yapısı, etkiledikleri parazit çeşitleri ile uygulamanın yapıldığı iklim ve tarımsal koşullar gibi farklı faktörlere bağlı olarak pestisit hedef organizmalar veya insanlar ve hayvanlar üzerindeki etkileri değişebilmektedir (Kaya vd. 1998; WHO 2010).

Pestisitler; insektisitler (böceklerle karşı), herbisitler (yabancı otlara karşı), fungusitler (mantarlara karşı), molusisitler (yumuşakçalara karşı), rodentisitler (kemirgenlere karşı) ve akarasitler (uyuz böcekleri ve parazitlere karşı) olmak üzere farklı organizmalara karşı etki şekillerine göre de sınıflandırılmaktadır. Farklı organizmalara karşı farklı gruplar içinde yer alan her bir pestisit, farklı toksikolojik özelliklere sahip olup etkili

oldukları organizmanın genetik materyali ve biyokimyasal süreçleri üzerinde etkisini göstermektedir (Fenech 2000). Ayrıca hangi grup olursa olsun bilinçsiz ve yoğun kullanılan pestisitlerin insan sağlığı ve çevre üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu da daha önce yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir. Çünkü pestisitlerin büyük kısmı partiküler yapılarından dolayı kullanıldıkları alan dışındaki hava, su ve toprak gibi ortamlara da dağılabilmekte ve hedef olmayan omurgalı ve omurgasız diğer canlıları da etkileyebilmektedir (Kasımoğlu ve Uysal 2014; Kızılet and Uysal 2018; Kızılet *et al.* 2019; Kızılet and Uysal 2022; Uysal 2023). Hedef olmayan organizmaların yok olması ile genetik çeşitlilikteki azalma kaçınılmaz olmaktadır (Özyurt vd. 2018). Oysa yaşam için gerekli olan ihtiyaçlarımızın karşılanmasında flora ve faunaya ait hem hedef dışı organizmaların varlığı hem de ekosistem bakımından genetik çeşitliliğin korunması son derece önemlidir.

Use (2021)'a göre, Dünyada kullanılan pestisit miktarı 2018 yılında 6 milyon tona ve 38 milyar dolar satış değerine ulaşmıştır. Pestisit kullanımı özellikle tarım sektörü için kısa vadede etkili bir yöntem olarak bilinmekte ve günümüzde her şeye rağmen hala geçerliliğini korumaktadır. Fakat bunun insan sağlığı ve çevre pahasına olduğunu da söylemek gereklidir. Bir başka önemli nokta ise pestisit kullanımına bağlı olarak gıda üretimi artmış olsa da dünya çapında var olan açlık problemi ortadan kaldırılamamıştır (Tudi *et al.* 2022). Bu yüzden tarımda kullanılan pestisitlerin insan sağlığı ve çevre üzerindeki etkileri, bilimsel araştırmaların temel konularından birisi haline gelmiştir.



Şekil 1: 2000-2021 yılları arasında Dünya, Avrupa Birliği ve Türkiye de pestisit kullanım miktarlarının karşılaştırılması (kg ha⁻¹) (Yılmaz *et al.* 2024)

2000-2021 yılları arasında pestisit kullanımı bakımından geniş ölçekli bir araştırma yapılmış ve Avrupa Birliği'nin yıllık pestisit kullanım ortalamasının dünya ortalamasının üzerinde olduğu belirlenmiştir (Yılmaz *et al.* 2024). Aynı araştırmada Türkiye'deki pestisit kullanımının AB'ye göre daha düşük düzeyde olduğu da belirlenmiştir (Şekil 1). Ancak özellikle 2016-2021 yılları arasında Türkiye'de pestisit kullanımının giderek arttığı ve dünya ülkelerinden çok daha fazla olduğu da Şekil 1'de görülmektedir. Hem dünya çapında hem de Türkiye'de pestisit kullanım miktarlarındaki bu artış endişe vericidir. Çünkü pestisitlerin tüm organizmalarda olduğu gibi insan vücudunda da biyobirikim yaptığı, akut veya kronik maruz kalmalarda toksik, sitotoksik ve genotoksik pek çok etkisinin olduğu bilinmektedir (Menezes *et al.* 2017). Kalyabina *et al.* (2021)'a göre, pestisitlerin özellikle genotoksik potansiyelleri, kanser, üreme bozuklukları, nörodejeneratif hastalıklar ve bağışıklık sisteminin zayıflaması gibi ciddi sağlık sorunları ile doğrudan ilişkilidir.

Pestisitlerin bir grubu olan insektisitler üretimleri aşamasında içerdikleri organik bileşiklere göre karbamatlar, organofosfatlılar, organoklorlular, neonicotinoidler ve piretroidler olarak sınıflandırılmışlardır. İlk kez piyasaya sunulduğunda insanlar için güvenli bir ürün olarak tanıtılan deltametrin, sentetik piretroidler arasında tüm dünyada en yaygın kullanılan insektisitlerden birisidir. Çeşitli araştırmacılara göre, bu insektisit nörotoksik etkili olup oksidatif stres oluşturma kapasitesine sahiptir (Ogaly *et al.* 2015; Shi *et al.* 2024). Reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına ve DNA kırıklarına yol açarak genetik hasar oluşmasına da neden olabilmektedir (Rehman *et al.* 2014). Endosülfan ise Stockholm Sözleşmesi kapsamında yasaklanan kalıcı organik kirleticiler arasında yer alan organoklorlu bir insektisittir (Sathishkumar *et al.* 2021). Ancak bu insektisit dünyanın az gelişmiş bölgelerinde hala kullanıldığı da bilinmektedir. Organoklorlu insektisitler, yüksek lipofilik özellikleri nedeniyle biyobirikim yapabilen ve çevrede uzun süre kalabilen bileşiklerdir. Çeşitli araştırmacılara göre, oksidatif strese bağlı olarak DNA kırıklarını artırmakta ve kromozomal aberasyonlara neden olmaktadır (Cheng *et al.* 2022). Neonicotinoidler arasında yer alan tiakloprid ise sinir sisteminde nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanarak etkisini göstermektedir (Silva *et al.* 2017). Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar, tiakloprid'in genotoksik etkilerinin de dikkate alınması gerektiğini ortaya koymuştur (Singh *et al.* 2024). Çünkü bu insektisit de hedef olmayan omurgasız hayvanlarda oksidatif strese yol açarak genetik materyali bozabilmektedir (Pisa *et al.* 2015).

Insektisitlerin toksik etkilerinin bilinmesi, halk sağlığının korunması açısından çok büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, deltametrin, endosülfan ve tiakloprid insektisitlerinin genotoksik etkileri, insan periferik lenfosit hücrelerinde güvenilir bir biyobelirteç olan Mikronükleus (MN) testi ile değerlendirilmiştir.

2. Materyal ve Metot

2.1 Kullanılan kimyasal maddeler

Mikronükleus çalışmasında kullanılan deltametrin (CAS No:52918-63-5), endosülfan (CAS No:115-29-7) ve tiakloprid (CAS No:111988-49-9) Sigma-Aldrich şirketinden satın alınmıştır. Dimetilsülfoksit (DMSO), kromozom medyum b (CAS No: F 5023), potasyum klorür, glasiyal asetik asit, metanol, sitokalsin B giemsa boyası ve immersiyon yağı gibi maddeler ise Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Genetik Araştırma Laboratuvarından temin edilmiştir.

2.2 MN için kan örneklerinin alınması ve donör seçimi

Mikronükleus testlerinde kullanılmak üzere sağlıklı (23-25 yaşlarında, alkol ve sigara kullanmayan, son bir ayda radyasyona maruz kalmamış, yakın zamanda enfeksiyon hastalığı geçirmemiş) 3 farklı bireyden kan örnekleri alınmıştır. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'nin tüm hükümlerine uygundur ve Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (KARAR:02 Protokol No: 2025/120).

2.3 MN deneylerinin yapılışı

Farklı araştırmacılar tarafından geliştirilen MN testi (Kirsch-Volders *et al.* 1997; Fenech 2000), deneysel çalışmalarımız için insan periferik lenfositlerine modifiye edilerek uygulanmıştır (Kızılet *et al.* 2019). Bu amaçla, donörün 0,25ml'lik kan numunesi 5ml'lik besiyerine eklenmiş ve bekletilmeden $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de inkübasyona bırakılmıştır. Insektisitler için ön denemelerle belirlenen uygulama dozları (Deltametrin ve endosülfan için 10, 15, 20 ve 25 ppm; tiakloprid için 25, 50, 100, 200 ppm) inkübasyonun 24. saatinde kromozom medyum içeren tüplere ayrı ayrı eklenmiştir. Uygulama grupları dışında distile su (negatif kontrol), 10 mM etilmetan sülfonat (EMS pozitif kontrol) ve insektisitlerin çözücüsü olan %1'lik aseton ve %2'lik dimetil sülfoksit (DMSO) kontrol grupları da hazırlanmıştır. 48. saatte her tüpe son konsantrasyon $3\mu\text{g}/\text{mL}$ olacak şekilde sitokalsin-B ilave edilmiştir. 72. saatte tüpler 1000 rpm de santrifüje edilerek pellet üzerine hipotonik solüsyon (0,075 M KCl) eklenmiştir. $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de 5 dk bekletilen tüpler, tekrar santrifüj edilmiştir. Kalan pellet fikse edilerek birkaç tekrardan sonra pelletten yayma preparatlar hazırlanmış

ve boyanmıştır. Preparatlar ışık mikroskopunda (10x100) incelenmiş, Countryman and Heddle(1976)'e göre MN sayımı yapılmıştır. Ayrıca her pestisitinin sitotoksik etkisinin belirlenmesi için nükleer bölünme indeksi de (NBI) hesaplanmıştır.

2.4 İstatiksel yöntemler

Çalışmalardan elde edilen MN ve NBI değerleriyle ilgili istatistiksel analizler için, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)22.0 programı kullanılmıştır. Uygulama ve kontrol gruplarına ait veriler tek değişkenli varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi ile karşılaştırılmıştır.

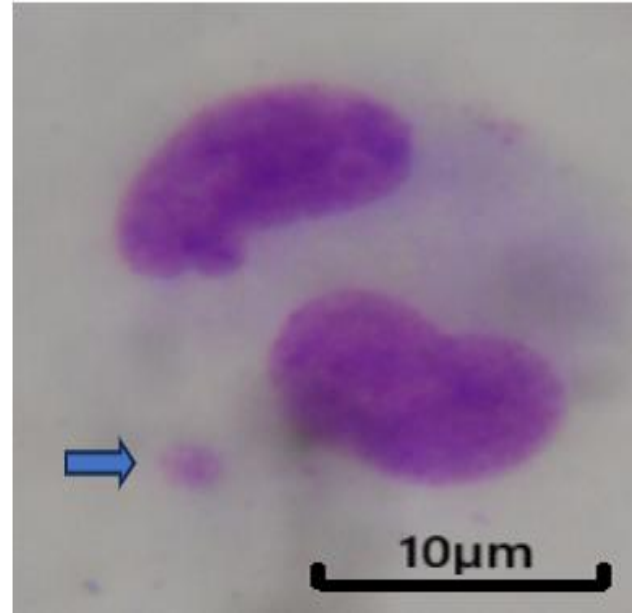
3. Bulgular

Yaptığımız deneysel çalışmaların sonucunda MN frekansı kontrol gruplarından distile suda $0,70 \pm 0,72$ ve %1'lik aseton'da $0,77 \pm 0,21$ (Çizelge 1 ve Çizelge 2), %2'lik DMSO'da $0,83 \pm 0,64$ (Çizelge 3) olarak bulunmuştur. EMS pozitif kontrol grubunda ise bu değer $5,73 \pm 0,90$ 'dır (Çizelge 1-3). Distile su, aseton ve DMSO negatif kontrol grupları arasındaki fark ($p > 0,01$) düzeyinde önemsiz iken pozitif kontrol olan EMS ile negatif kontrol grupları arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p < 0,01$). NBI değerleri ise distile su ve aseton için sırasıyla $1,52 \pm 0,20$, $1,54 \pm 0,40$ (Çizelge 1 ve Çizelge 2) DMSO için $1,54 \pm 0,17$ (Çizelge 3) ve EMS için de $1,29 \pm 0,30$ (Çizelge 1-3) olarak hesaplanmıştır. EMS'de gözlenen NBI düşüşü, distile su, aseton ve DMSO kontrol grubuna göre istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p < 0,01$).

Deltametrin uygulaması (10, 15, 20 ve 25 ppm) sonucu elde edilen MN yüzdeleri sırasıyla $3,20 \pm 0,40$; $6,37 \pm 0,35$; $10,50 \pm 0,40$ ve $14,30 \pm 0,20$ 'dir (Çizelge 1). Bu veriler, artan deltametrin konsantrasyonuna bağlı olarak MN frekansının arttığını göstermektedir (Şekil 3). Çizelge 1'de

de görüldüğü gibi tüm MN değerleri, %1'lik aseton kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark $p < 0,01$ düzeyinde önemlidir. Deltametrin uygulama gruplarında binükleat hücrelerde (BNH) en fazla birli MN gözlenirken (Şekil 2) birli, ikili ve üçlü MN oluşumlarına ait sayısal değerlerin tümü Çizelge 1'de verilmiştir.

Ayrıca tüm deltametrin uygulama grupları için NBI değerleri de hesaplanmış ve bu değerler 10, 15, 20 ve 25 ppm uygulamalar için sırasıyla $1,25 \pm 0,26$; $1,23 \pm 0,26$; $1,22 \pm 0,58$ ve $1,21 \pm 0,10$ olarak bulunmuştur. Tüm uygulama gruplarında gözlenen NBI değerlerindeki azalış (Şekil 3), aseton kontrol grubuna göre istatistiki olarak önemlidir ($p < 0,01$).



Şekil 2. Deltametrin uygulanmış binükleat lenfosit hücresinde birli mikronükleus (X1000).

Çizelge 1. Deltametrinin insan periferik lenfosit hücrelerinde oluşturduğu MN ve NBI değerleri

		BNH Sayısı	MN'siz BNH sayısı	MN			MN Frekansı %	NBI %
				1'li	2'li	3'lü		
Distile su	-	3000	2979	21	-	-	$0,70 \pm 0,72$	$1,52 \pm 0,20$
Aseton	%1	3000	2977	23	-	-	$0,77 \pm 0,21$	$1,54 \pm 0,40$
EMS (mM)	10	3000	2865	108	17	10	$5,73 \pm 0,90^*$	$1,29 \pm 0,30^*$
Deltametrin (ppm)	10	3000	2916	73	11	-	$3,20 \pm 0,40^*$	$1,25 \pm 0,26^*$
	15	3000	2844	126	25	5	$6,37 \pm 0,35^*$	$1,23 \pm 0,26^*$
	20	3000	2748	198	45	9	$10,50 \pm 0,40^*$	$1,22 \pm 0,58^*$
	25	3000	2668	249	69	14	$14,30 \pm 0,20^*$	$1,21 \pm 0,10^*$

$p = 0,01$, BNH: binükleuslu hücre, * Aseton'a göre 0,01 düzeyinde önemli.

Endosülfan uygulaması sonucu elde edilen MN yüzdeleri 10, 15, 20 ve 25 ppm uygulama grupları için sırasıyla $4,20 \pm 0,20$; $9,10 \pm 0,30$; $14,00 \pm 0,50$ ve $19,30 \pm 0,60$ olarak bulunmuştur (Çizelge 2) ve tüm MN değerleri %1 aseton kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark $p < 0,01$

düzeyinde önemlidir. Çizelge 2'de görüldüğü gibi endosülfan uygulaması sonucu BNH içinde gözlenen birli MN oluşumları tıpkı deltametrinde olduğu gibi oldukça fazladır. Ayrıca birli MN oluşumlarının yanı sıra ikili (Şekil 4) ve üçlü MN oluşumları da gözlenmiştir ve tüm sayısal

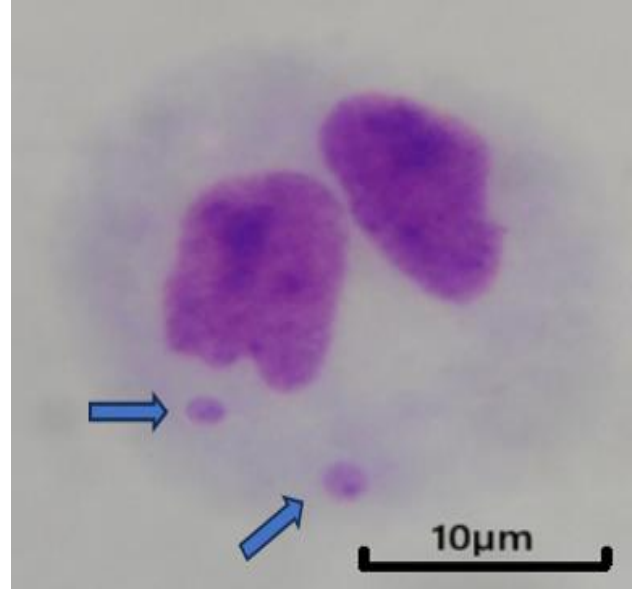
değerler Çizelge 2’de verilmiştir. Endosülfan konsantrasyonunun artışı ile MN oranının artışı arasında gözlenen pozitif korelasyon Şekil 5’de de görülmektedir.



Şekil 3. Deltametrin uygulamasına ait MN ve NBİ eğrileri

Ayrıca tüm endosülfan uygulama grupları için (10, 15, 20 ve 25 ppm) NBİ değerleri de hesaplanmıştır. Bu değerler sırasıyla 1,24±0,20; 1,23±0,11; 1,22±0,58 ve 1,21±0,11 olarak bulunmuştur (Çizelge 2). Çizelge 2’de de görüldüğü gibi endosülfan uygulama gruplarına ait NBİ değerleri, distile su (1,52±0,20) ve aseton negatif uygulama gruplarına göre (1,54±0,40) oldukça düşüktür. Tüm

uygulama grupları ile aseton kontrol grubu NBİ değerleri istatistiki olarak karşılaştırıldığı zaman aradaki fark önemli ($p<0,01$) bulunmuştur. Konsantrasyon artışına bağlı olarak MN frekansındaki artış ile NBİ frekansındaki azalma Şekil 5’de grafiksel olarak gösterilmiştir.

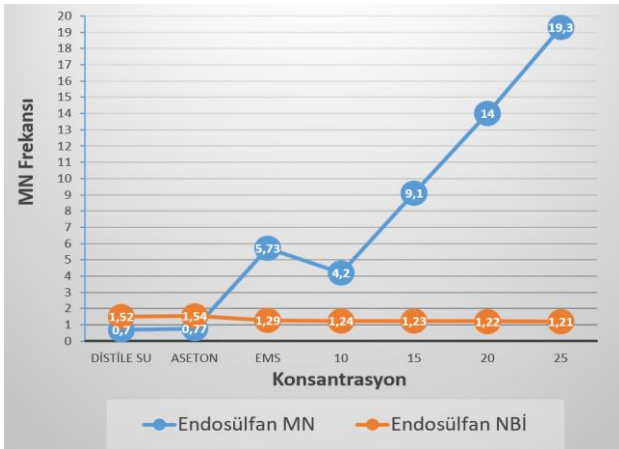


Şekil 4. Endosülfan uygulanmış binükleat lenfosit hücrelerinde ikili mikronükleus (X1000).

Çizelge 2. Endosülfanın insan periferik lenfosit hücrelerinde oluşturduğu MN ve NBİ değerleri

		BNH Sayısı	MN’siz BNH sayısı	MN			MN Frekans %	NBİ %
				1’li	2’li	3’lü		
Distile su	-	3000	2979	21	-	-	0,70±0,72	1,52±0,20
Aseton	%1	3000	2977	23	-	-	0,77±0,21	1,54±0,40
EMS (mM)	10	3000	2865	108	17	10	5,73±0,90*	1,29±0,30*
Endosülfan (ppm)	10	3000	2895	84	21	-	4,20±0,20*	1,24±0,20*
	15	3000	2772	189	33	6	9,10±0,30*	1,23±0,11*
	20	3000	2679	237	69	15	14,00±0,50*	1,22±0,58*
	25	3000	2550	339	93	18	19,30±0,60*	1,21±0,11*

P=0,01, BNH: binükleuslu hücre, * Aseton’a göre 0,01 düzeyinde önemli.



Şekil 5. Endosülfan uygulamasına ait MN ve NBİ eğrileri

Sunulan bu çalışmada bir diğer insektisit olarak tiakloprid kullanılmıştır. Tiakloprid için ön denemelerle belirlenen

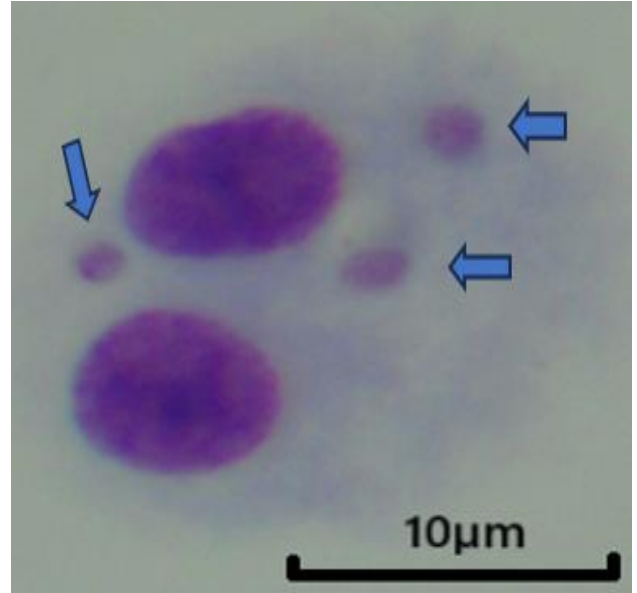
25, 50, 100 ve 250 ppm’lik uygulamalar sonucu elde edilen MN frekansları sırasıyla 0,97±0,69; 1,17±0,71; 1,53±0,44 ve 1,70±0,73 olarak bulunmuştur (Çizelge 3). Çizelge 3’de görüldüğü gibi, 25ppm uygulama grubu hariç, diğer üç uygulamaya ait (50, 100 ve 250 ppm) MN değerleri, %2’lik DMSO negatif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark önemlidir ($p<0,05$). Tüm bu veriler, tiakloprid konsantrasyonunun artışıyla bağlı olarak MN frekansının arttığının göstergesidir (Şekil 7). Diğer insektisit uygulama gruplarında olduğu gibi tiakloprid uygulama grupları (25, 50, 100 ve 250 ppm) için de NBİ değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 3). Bu değerler, sırasıyla 1,55±0,23; 1,51±0,29; 1,27±0,24 ve 1,16±0,23 olarak bulunmuştur. Çizelge 3’de de görüldüğü gibi 25 ve 50 ppm uygulama gruplarına ait NBİ değerleri, DMSO negatif kontrol grubu (1,54±0,17) ile hemen hemen

aynıdır. Ancak en yüksek iki uygulama grubu (100 ve 250 ppm) için gözlenen NBİ değerleri ile DMSO kontrol grubuna ait değerler arasındaki fark istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0,01$).

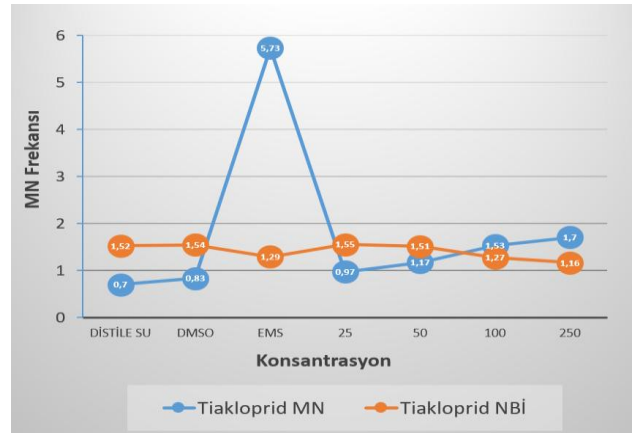
Yapılan mikroskopik incelemelerden elde edilen bir diğer sonuç, tüm tiakloprid uygulama gruplarında birli ve ikili MN gözlenmiş olmasına rağmen bunların sayılarının deltametrin ve endosülfana göre çok daha az olmasıdır (Çizelge 3). Üçlü MN ise yalnızca en yüksek uygulama grubu olan 250 ppm'de gözlenmiştir (Şekil 6). Bu sonuçlara göre, genotoksisite bakımından en az riskli insektisit tiakloprid olduğunu söyleyebilmek mümkündür.

4. Sonuçlar ve Tartışma

Pestisitler, tarımsal üretimde verimi artırmak, bitkileri zararlı organizmalardan korumak ve gıda güvenliğini sağlamak amacıyla kullanılan kimyasal maddelerdir (Pimentel 2005). Günümüzde, bu bileşiklerin insan sağlığı, ekosistem ve biyolojik çeşitlilik üzerine olası olumsuz etkileri giderek daha fazla araştırılmaktadır (Aktar *et al.* 2009). Çünkü farklı araştırmacılara göre, pestisitlerin genotoksik etkileri, genellikle reaktif oksijen türlerinin üretimi, DNA tamir mekanizmalarının baskılanması veya kromozomal stabilite kaybı ile ilişkilidir (Hong *et al.* 2020, Liu *et al.* 2023, Wu *et al.* 2023). Bu çalışmada, deltametrin, endosülfan ve tiakloprid insektisitlerinin insan periferik lenfosit hücrelerinde mikronükleus oluşumu ve nükleer bölünme indeksi üzerine etkileri incelenmiştir. Elde edilen tüm sonuçlar, bu insektisitlerin doza bağlı olarak genotoksik ve sitotoksik etkiler sergilediğini göstermiştir (Çizelge 1-3).



Şekil 6. Tiakloprid uygulanmış binükleat lenfosit hücrelerinde üçlü mikronükleus (X1000).



Şekil 7. Tiakloprid uygulamasına ait MN ve NBİ eğrileri

Çizelge 3. Tiaklopridin insan periferik lenfosit hücrelerinde oluşturduğu MN ve NBİ değerleri

	BNH Sayısı	MN'siz BNH sayısı	MN			MN Frekans %	NBİ %
			1'li	2'li	3'lü		
Distile su	-	3000	2979	21	-	0,70±0,72	1,52±0,20
DMSO	%2	3000	2977	25	-	0,83±0,64	1,54±0,17
EMS(mM)	10	3000	2865	108	17	5,73±0,90*	1,29±0,30*
Tiakloprid (ppm)	25	3000	2971	29	-	0,97±0,69	1,55±0,23
	50	3000	2967	31	2	1,17±0,71**	1,51±0,29
	100	3000	2957	40	3	1,53±0,44**	1,27±0,24*
	250	3000	2954	42	3	1,70±0,73**	1,16±0,23*

BNH: binükleat hücre, * 0,01 düzeyinde önemli DMSO'ya göre, ** 0,05 düzeyinde önemli DMSO'ya göre.

Çalışmada kullandığımız deltametrin, piretroid grubundan bir insektisittir. Bu insektisit meyve, sebze, hububat, şeker pancarı, kuru yemiş ve yağlık tohumlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Çok düşük konsantrasyonlarda bile son derece toksik bir madde olarak tanımlanmıştır ve böceklerin gelişimini ve üremesini baskılayabilmektedir (Meena and Singh, 2014). İlk üretildiğinde, insanlar için güvenli bir ürün olarak tanıtılmış olsa da güncel

araştırmalar deltametrinin nörotoksik olduğunu göstermiştir (Magendira Mani *et al.* 2014).

Daha önce yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda, deltametrinin ana metaboliti olan 3-PBA (3-Fenoksibenzoik asit), diğer piretrin insektisitlerinin de yaygın bir metabolitidir ve sebep olduğu çoklu toksik etkileri özellikle ekosistemde hedef olmayan bal arıları, kuşlar, karacıl memeliler ve sucul canlılar bakımından

endişe vericidir (Shi *et al.* 2024). Ben Slima *et al.* (2017) bu pestisit endokrin sistemi bozucu etkileriyle, Deltametrine maruz kalan farelerin testosteron ve inhibin B seviyeleri önemli ölçüde azaldığı ve üreme performansı etkilediğini bildirmiştir. Maruz kalan farelerin testisleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin histopatolojik değişiklikler gösterdiği, sperm hücre proliferasyonunu engellediğini vurgulamıştır. Ayrıca memelilerle yapılan çeşitli deneysel çalışmalar ile oral yolla alınan deltametrinin doğurganlığı azalttığı ve histopatolojik verileri arttırdığı da bildirilmiştir. Örneğin dişi sıçanlara verilen düşük doz deltametrin'in erkek yavruların üreme sistemi üzerinde yapılan çalışmada anne toksisitesine neden olmayan doz seviyelerinde erkek yavru sıçanların üreme davranışlarında ve fizyolojilerinde hafif değişikliklere neden olabileceğini göstermektedir (Andrade *et al.* 2002). Yüksek dozda insektisit uygulanan sıçanlarda implantasyon bölgelerinin sayısında önemli bir azalma, vakuollü trofoblast hücreleri, nadir sitotrofoblastlar, belirginleşmiş lökosit infiltrasyonu, bölgelerin vaskularizasyonunda artış ve uterus lümeninde kanlanma gözlenmiştir (Lemos *et al.* 2011). Bir çeşit piretrin olan deltametrin yüksek konsantrasyonlarda domuz oositlerinin canlılığı üzerine etki ederek dejenerasyona neden olmuştur. Bununla birlikte mayoz olgunlaşmasını önemli ölçüde etkilemiştir (Petr *et al.* 2013). Ali ve Farzaneh (2014), benzer şekilde deltametrinin sıçanlarda ovaryumun morfolojik ve histopatolojik parametrelerinde değişikliklere neden olabileceğini göstermiştir. Ali *et al.* (2018) Pakistan'da çıplak elle pamuk toplarken pestisitlere maruz kalan kadınlarda, tek hücreli jel elektroforezi testi veya comet testi kullanılarak DNA hasarına yol açtığını bildirmişlerdir. Deltametrinin memeli hücre hatlarında ve balıklarda mikronükleus oluşumunu artırdığı gözlenmiştir (Gandhi *et al.* 1995, Ansari *et al.* 2009). Özellikle lenfositlerde yapılan çalışmalar, deltametrinin kromozomal kırıklara ve DNA hasarına yol açtığını ortaya koymuştur (Ali *et al.* 2018). Çalışmamızda deltametrinin 25 ppm'de MN yüzdesini $14,30 \pm 0,20$ 'ye çıkarması ve NBI'yi $1,21 \pm 0,10$ 'a düşürmesi (Çizelge 1), bu insektisit DNA hasarı ve hücre döngüsü inhibisyonu ile ilişkili olduğu görüşlerini desteklemektedir. Sharma (2022), fare lenfositlerinde deltametrinin 20 ppm'de MN frekansını %12,5 artırdığını bildirmiştir. Benzer şekilde, Şekeroğlu *et al.* (2020), insan epitel hücrelerinde deltametrinin oksidatif stres yoluyla DNA hasarını tetiklediğini göstermiştir. Ogaly *et al.* (2015)'a göre, bu insektisit beyin dokusunda P53 ve COX-2 genlerinin ekspresyonunu da baskılamaktadır. Deltametrinin hücrede H₂O₂ gibi ROS üretimini artırarak DNA kırıklarına neden olduğunu ve yapılan PCR testiyle bu genleri baskıladığını belirtmişlerdir. Elde ettiğimiz MN

verileri bu kaynakla örtüşerek MN oranının doza bağımlı olarak arttığını göstermiştir.

Organik klorürlü bileşikler gibi bazı pestisit sınıfları ABD ve Avrupa Birliği gibi ülkelerde yasaklanmış ve bunların yerini daha spesifik ve uzun süre kalıcı olmayan alternatif ürünler almıştır. Sahra Altı Afrika bölgesinde 2006-2021 yılları arasında pestisit maruziyetleri ile ilgili olarak yayımlanan çalışmaların sonuçları, yasaklı olmasına rağmen en fazla kullanılan pestisit grubunun organoklorinler olduğunu (%60), bunların %86'sının da DDT içerdiğini göstermiştir (Fuhriman *et al.* 2021). Endosülfan, DDT'de kullanılan kimyasal maddelerle aynı kimyasal bileşiklerden sentezlenen, klorlanmış ve siklodien içeren bir insektisittir (Richardson *et al.* 2019) ve çeşitli ülkelerde kullanımına hala devam edilmektedir. Özellikle tahıl, sebze, pamuk, meyve, tütün ve çay bitkisi vb. üretiminde hedef organizmalara karşı kullanılmaktadır (Narayanan *et al.* 2024). Endosülfan risk profili yüksek bir pestisit olarak hava, su ve sedimentte kalıcı özellik göstermektedir. Doğal yollarla bozunuma dayanıklı olduğu için biyobirikim gösteren bu pestisit, uzun mesafe taşınabilmektedir. Öyle ki; Kuzey Kutbunda kullanılmamış olduğu halde hava ve su yoluyla taşınarak burada yaşayan canlılarda da tespit edilmiştir (csb kimyasallar 2025).

Stocholm Sözleşmesiyle, endosülfan gibi kalıcı organik kirleticilerin kullanımının yasaklanmış olmasına rağmen (DEA 2015) gelişmekte olan ülkelerde bu düzenlemenin tam olarak uygulanmadığı da Karn *et al.* (2022) tarafından bildirilmiştir. Çevresel etkiler açısından, Kumar *et al.* (2023) tarafından yapılan bir çalışmada, sucul organizmalarda endosülfan birikiminin ekosistem dengesini bozduğu raporlanmıştır.

Sharma *et al.* (2012), *Drosophila melanogaster*'de endosülfanın hücresel stresi artırdığını bildirmiştir. Ayrıca bu insektisit yine *D. melanogaster*'in hem erkek hem de dişi popülasyonlarında maksimum ve ortalama yaşam süresini kısaltmıştır (Uysal 2023). Kannan *et al.* (2000) endosülfanın insan T hücresi lösemik hücre hattında apoptozu indükleyebileceğini ve mitokondriyal disfonksiyon ile oksidatif strese neden olacağını bildirmişlerdir. Epidemiyolojik çalışmalar, endosülfan maruziyetinin kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve üreme bozuklukları ile ilişkilendirildiğini ortaya koymuştur (Mega *et al.* 2022). MN testleri ile de endosülfan maruziyetinin insan lenfositlerinde ve model organizmalarda belirgin DNA hasarına neden olduğu gösterilmiştir (Sánchez-Alarcón *et al.* 2021). Sunulan bu çalışmada, endosülfanın özellikle en yüksek uygulama grubu olan 25 ppm'de MN yüzdesini $19,30 \pm 0,60$ 'a yükseltmesi (Çizelge 2), ayrıca üçlü mikronükleus

oluşumunun en fazla bu insektisite ait uygulama gruplarında gözlenmiş olması literatürdeki genotoksik risk uyarılarıyla örtüşmektedir.

MN testi ile elde edilen sonuçlar ve istatistiki değerlendirmeler, neonikotinoid grubundan tiaklopridin 50 ppm dışındaki tüm dozlarda MN yüzdesini arttırdığını ($p<0,05$) göstermiştir (Çizelge 3). Bu insektisit için en yüksek uygulama grubu olan 250 ppm'de MN yüzdesinin $1,70\pm0,73$ 'e yükselmesi ve NBİ'nin $1,16\pm0,23$ 'e düşmesi, tiaklopridin hem genotoksik hem de sitotoksik etki potansiyelini ortaya koymaktadır. Benzer şekilde insan lenfositlerinde ve balık dokularında yapılan *in vitro* testler, tiakloprid'in de DNA kırıklarına neden olabileceğini göstermiştir (Orčić *et al.* 2022). Ayrıca, tiakloprid'in bal arıları ve karacıl organizmalar üzerinde oksidatif stres mekanizması ile genetik materyali bozabileceği bildirilmiştir (Pisa *et al.* 2015). Singh *et al.* (2024)'a göre, tiakloprid insan hepatositlerinde de oksidatif stresi artırıcı bir ajandır. Tüm neonikotinoidlerin tiakloprid de dahil olmak üzere mitokondriyal disfonksiyonu tetiklediği Xu *et al.* (2022) tarafından bildirilmiştir. Yine Capela *et al.* (2022) tarafından yapılan bir çalışmada, bu pestisit arı popülasyonlarında koloni çöküşüne yol açtığı ve insan sağlığı bakımından da dolaylı riskler oluşturduğu vurgulanmıştır.

Sunulan bu çalışmada kullanılan diğer insektisitlere göre tiakloprid, daha az genotoksik ve sitotoksik etkili bulunmuş olmasına rağmen elde edilen sonuçlar istatistiki olarak yine de anlamlıdır ($p<0,05$). Yaygın kullanılan neonikotinoid insektisitlerden biri olan tiakloprid, insan sağlığı açısından önemli riskler oluşturmakta ve hedef dışı türlerde birden fazla organ sisteminde bulunabildiği bildirilmektedir (Singh *et al.* 2024). Daha da önemlisi bazı insektisit üreticileri deltametrin ve tiaklopridi çok yönlü ve her dönem etkili olarak aynı ürün içinde satışa sunmakta ve her iki insektisit birlikte göstermiş olduğu toksisite yalnızca hedef organizmalar için değil hedef olmayan organizmalar bakımından da daha riskli olabilmektedir (Monthana 2025).

Bu çalışma, tarımda en fazla kullanılan insektisitlerden üç ayrı alt gruba ait deltametrin, endosülfan ve tiaklopridin insan lenfosit hücrelerinde konsantrasyon artışına bağlı genotoksik ve sitotoksik etkiler sergilediğini ortaya koymuştur. Çalışmadan elde edilen en önemli sonuç, tüm insektisit uygulama gruplarındaki MN yüzdelere ait artışın bu kimyasalların DNA hasarına yol açabileceğinin ve NBİ değerlerindeki düşüş ile hücre proliferasyonunun inhibe edilebileceğinin göstergesi olmasıdır. Elde edilen tüm bulgular, insektisitlerin DNA hasarı üzerindeki etkilerini ortaya koyarak, pestisitlerin güvenlik

profillerinin yeniden değerlendirilmesinin ve maruziyet sınırlarının daha sıkı düzenlenmesi gerektiğini işaret etmektedir. Ayrıca bu kimyasalların insan sağlığı üzerindeki potansiyel risklerinin dikkate alınmasının gerekliliği, daha önce yapılan tüm çalışmalarda olduğu gibi bir kez daha vurgulanmıştır. Özellikle tarımda pestisit kullanımı bakımından maruziyet sınırlarının yeniden değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Sunulan bu çalışma elde edilen sonuçları bakımından, biyoakümülyasyon, genotoksisite, insan sağlığı ve çevre açısından olası riskleri belirlemek, özellikle tarım işçileri ve ekosistem üzerindeki uzun vadeli riskleri anlamaya yöneliktir. Bu tür *in vivo* ve/veya *in vitro* çalışmaların "insan ve çevre sağlığının korunması için kritik öneme sahip olduğunu, ayrıca kronik maruziyet analizleri ile de bu kimyasalların uzun vadeli etkilerinin araştırılmasına katkı sağlayacağı" söylenebilir.

Etik Standartlar Bildirgesi

Yazarlar etik standartların tamamına uyduklarını beyan ederler.

Yazarlık Katkı Beyanı

Yazar 1: Fikir Sahibi, Kaynaklar, Araştırma, Deney, Biçimsel analiz, Doğrulama, Metodoloji, Görselleştirme, Yazma – orijinal taslak Görselleştirme, Yazma – orijinal taslak

Yazar 2: Fikir Sahibi, Kaynaklar, Araştırma, Deney, Biçimsel analiz, Doğrulama, Metodoloji, Görselleştirme, Yazma – orijinal taslak Görselleştirme, Yazma – orijinal taslak

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların hiçbir çıkar çatışması yoktur.

Verilerin Kullanılabilirliği

Bu çalışmanın tüm verileri makaleye dahil edilmiştir.

5. Kaynaklar

- Aktar, M.W., Sengupta, D., and Chowdhury, A., 2009. Impact of pesticides use in agriculture: Their benefits and hazards. *Interdisciplinary Toxicology*, **2(1)**, 1-12. <https://doi.org/10.2478/v10102-009-0001-7>
- Ali, P.M., and Farzaneh, R., 2014. The effect of vitamin C as antioxidant on the toxic effects due to deltamethrin pesticide on morphometric and histopathological parameters of ovary in the rats. *Biosciences Biotechnology Research Asia*, **11**, 959–964. <http://dx.doi.org/10.13005/bbra/1366>
- Ali, T., Ismail, M., Asad, F., Ashraf, A., Waheed, U., and Khan, Q.M., 2018. Pesticide genotoxicity in cotton picking women in Pakistan evaluated using comet assay. *Drug and Chemical Toxicology*, **41(2)**, 213-220. <https://doi.org/10.1080/01480545.2017.1343342>
- Andrade, A.J., Araujo, S., Santana, G.M., Ohi, M., and Dalsenter, P.R., 2002. Reproductive effects of deltamethrin on male offspring of rats exposed

- during pregnancy and lactation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **36**, 310–317.
<https://doi.org/10.1006/rtph.2002.1586>
- Ansari, R.A., Kaur, M., Ahmad, F., Rahman, S., Rashid, H., Islam, F., and Raisuddin, S., 2009. Genotoxic and oxidative stress-inducing effects of deltamethrin in the erythrocytes of a freshwater biomarker fish species, *Channa punctata* Bloch. *Environmental Toxicology: An International Journal*, **24(5)**, 429-436.
<https://doi.org/10.1002/tox.20445>
- Ben Slima, A., Chtourou, Y., Barkallah, M., Fetoui, H., Boudawara, T., and Gdoura, R., 2017. Endocrine disrupting potential and reproductive dysfunction in male mice exposed to deltamethrin. *Human and Experimental Toxicology*, **36(3)**, 218-226.
<https://doi.org/10.1177/0960327116646617>
- Capela, N., Xu, M., Simões, S., Azevedo-Pereira, H.M., Peters, J., and Sousa, J.P., 2022. Exposure and risk assessment of acetamiprid in honey bee colonies under a real exposure scenario in *Eucalyptus* sp. landscapes. *Science of the Total Environment*, **840**, 156485.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.156485>
- Cheng, Y., Wang, J., Quan, L., Li, D., Chen, Y., Zhang, Z., Yang, L., Li, B., and Wu, L., 2022. Construction of microalgae-bacteria consortium to remove typical Neonicotinoids imidacloprid and thiacloprid from municipal wastewater: Difference of algae performance, removal effect and product toxicity. *Biochemical Engineering Journal*, **187**, 108634.
<https://doi.org/10.1016/j.bej.2022.108634>
- Countryman, R.I. and Heddle J.A., 1976. The production of micronuclei from chromosome aberrations in irradiated cultures of human lymphocytes. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **41(2-3)**, 321-331.
[https://doi.org/10.1016/0027-5107\(76\)90105-6](https://doi.org/10.1016/0027-5107(76)90105-6)
- Fenech, M., 2000. The *in vitro* micronucleus technique. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **455(1-2)**, 81-95.
[https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(00\)00065-8](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(00)00065-8)
- Fuhrmann, S., Wan, C., Blouzard, E., Veludo, A., Holtman, Z., Chetty-Mhlanga, S., Dalvie, M.A., Atuhaire, A., Kromhout, H., Rössli, M., and Rother, H.A. 2021. Pesticide research on environmental and human exposure and risks in sub-Saharan Africa: a systematic literature review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19(1)**, 259.
<https://doi.org/10.3390/ijerph19010259>
- Gandhi, G., Chowdhary, J.B., Sareen, P.K., and Dhillon V.P.S. 1995. Genotoxic effects of deltamethrin in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutation Research Letters*, **346(4)**, 203-206.
[https://doi.org/10.1016/0165-7992\(95\)90036-5](https://doi.org/10.1016/0165-7992(95)90036-5)
- Hong, Y., Huang, Y., Yang, X., Zhang, J., Li, L., Huang, Q., and Huang, Z., 2020. Abamectin at environmentally-realistic concentrations cause oxidative stress and genotoxic damage in juvenile fish (*Schizothorax prenanti*). *Aquatic Toxicology*, **225**, 105528.
<https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2020.105528>
- 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.
- Kannan, K., Holcombe, R.F., Jain, S.K., Alvarez-Hernandez, X., Chervenak, R., Wolf, R.E., and Glass, J., 2000. Evidence for the induction of apoptosis by endosulfan in a human T-cell leukemic line. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **205**, 53-66.
<https://doi.org/10.1023/A:1007080910396>
- Karn, S.K., Upadhyay, A., and Kumar, A., 2022. Biomonitoring of endosulfan toxicity in human. *Biocell*, **46(7)**, 1771.
<https://doi.org/10.32604/biocell.2022.018845>
- Kasimoğlu, C. and Uysal, H., 2014. Mutagenic biomonitoring of pirethroid insecticides in human lymphocyte cultures: Use of micronuclei as biomarkers and recovery by *Rosa canina* extracts of mutagenic effects. *Pharmaceutical biology*, **53 (5)**, 625-629.
<https://doi.org/10.3109/13880209.2014.935865>
- Kaya S., Piringçi İ., and Bilgili A. 1998. Mikotoksinler ve Mikotoksin Zehirlenmeleri. Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji., **1**: 341-375, Medisan Yayınları, Ankara.
- Kızılet, H., and Uysal, H. (2022). Genoprotective role of purslane methanol extract against somatic mutations induced by bifenthrin, a third generation prethyroid insecticide. *Journal of Agricultural Sciences*, **28(4)**, 583-591.
<https://doi.org/10.15832/ankutbd.883842>
- Kızılet, H., Yılmaz, B., and Uysal, H., 2019. Herbal medicine against genotoxicity of dimethoate, an insecticide, in mammalian somatic cells. *Heliyon*, **5(3)**, e01337.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01337>
- Kızılet, H., and Uysal, H. (2018). Neonikotinoidler ile insan lenfositlerinde genotoksisitenin uyarılması. *Cumhuriyet Science Journal*, **39(1)**, 201-210.
<https://doi.org/10.17776/cs.406158>
- Kirsch-Volders, M., Elhajouji, A., Cundari, E. and Van Hummelen, P., 1997. The *in vitro* micronucleus test: a multi-endpoint assay to detect simultaneously mitotic delay, apoptosis, chromosome breakage, chromosome loss and non-disjunction. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, **392(1)**, 19-30.
[https://doi.org/10.1016/S0165-1218\(97\)00042-6](https://doi.org/10.1016/S0165-1218(97)00042-6)

- Kumar, P., Kumar, R., Thakur, K., Mahajan, D., Brar, B., Sharma, D., Kumar, S., and Sharma, A.K., 2023. Impact of pesticides application on aquatic ecosystem and biodiversity: a review. *Biology Bulletin*, **50(6)**, 1362-1375. <https://doi.org/10.1134/S1062359023601386>
- Lemos, A., Wanderley-Teixeira, V., Teixeira, A.A.C., Silva, F.D.A., Oliveira, J.V., and De Siqueira, H.A.A., 2011. Response of blastocyst-endometrium interactions in albino rats to sublethal doses of biological and synthetic insecticides. *Food and Chemical Toxicology*, **49**, 2541–2547. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.06.063>
- Liu, H., Wang, K., Han, D., Sun, W., and Xu, S., 2023. Co-exposure of avermectin and imidacloprid induces DNA damage, pyroptosis, and immune dysfunction in epithelioma papulosum cyprini cells via ROS-mediated Keap1/Nrf2/TXNIP axis. *Fish and Shellfish Immunology*, **140**, 108985. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2023.108985>
- Magendira Mani, V., Asha, S., and Sadiq, A.M.M., 2014. Pyrethroid deltamethrin-induced developmental neurodegenerative cerebral injury and ameliorating effect of dietary glycoside naringin in male wistar rats. *Biomedicine and Aging Pathology*, **4 (1)**, 1e8. <https://doi.org/10.1016/j.biomag.2013.11.001>
- Meena, S., and Singh, N.P., 2014. Ultrastructural changes in female reproductive organ of *Chrotogonus trachypterus* Blanchard induced by deltamethrin. *Journal of Agriculture and Veterinary Science*, **7**, 1–6. <https://doi.org/10.9790/2380-07520106>
- Mega, O.O., Benneth, B.A., Edesiri, T.P., Rume, R.A., Victor, E., Rotu, R.A., Oghenetegag, B.O., Agbonifo-Chijiokwuh, E., Kingsleyh, N.E., Andrew U.O., and Adebayo, O.G., 2022. Possible mechanisms involved in the testicular-protective property of quercetin in rats exposed to endosulfan toxicity. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, **188**, 105224. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2022.105224>
- Menezes, R.G., Qadir, T.F., Moin, A., Fatima, H., Hussain, S.A., Madadin, M., Pasha, S.B., Al Rubaish F.A., and Senthilkumaran, S., 2017. Endosulfan poisoning: An overview. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, **51**, 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2017.07.008>
- Narayanan, M., Devarayan, K., Verma, M., Selvaraj, M., Ghramh, H. A., and Kandasamy, S. 2024. Assessing the ecological impact of pesticides/herbicides on algal communities: A comprehensive review. *Aquatic Toxicology*, **268**, 106851. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2024.106851>
- Ogaly, H.A., Khalaf, A.A., Ibrahim, M.A., Galal, M.K., and Abd-Elsalam, R.M., 2015. Influence of green tea extract on oxidative damage and apoptosis induced by deltamethrin in rat brain. *Neurotoxicology and Teratology*, **50**, 23-31. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2015.05.005>
- Orčić, S.M., Čelić, T.V., Purać, J.S., Vukašinović, E.L., and Kojić, D.K., 2022. Acute toxicity of sublethal concentrations of thiacloprid and clothianidin to immune response and oxidative status of honey bees. *Apidologie*, **53(4)**, 50. <https://doi.org/10.1007/s13592-022-00959-w>
- Özyurt, E., Kızılet, H., and Uysal, H. (2018). Hedef olmayan organizmalarda klordanın biyoetkileşimi. *Commagene Journal of Biology*, **2(1)**, 48-54. <https://doi.org/10.31594/commagene.418411>
- Petr, J., Chmelíková, E., Žalmanová, T., Tůmová, L., Kheilová, K., Kučerová-Chrpová, V., and Jílek, F., 2013. Pyrethroids cypermethrin, deltamethrin and fenvalerate have different effects on *in vitro* maturation of pig oocytes at different stages of growth. *Animal* **7**, 134–142. <https://doi.org/10.1017/S1751731112001140>
- Pimentel, D., 2005. Environmental and economic costs of the application of pesticides primarily in the United States. *Environment, Development and Sustainability*, **7**, 229-252. <https://doi.org/10.1007/s10668-005-7314-2>
- Pisa, L.W., Amaral-Rogers, V., Belzunces, L.P., Bonmatin, J.M., Downs, C.A., Goulson, D., Kreutzweiser, D.P., Krupke, C., Liess, M., McField, M., Morrissey, C.A., Noome, D.A., Settele, J., Simon-Delso, N., Stark, J.D., Van der Sluijs, J.P., Van Dyck, H., and Wiemers, M., 2015. Effects of neonicotinoids and fipronil on non-target invertebrates. *Environmental Science and Pollution Research*, **22**, 68-102. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3471-x>
- Rehman, H., Aziz, A.T., Saggi, S.H.A.L.I.N.I., Abbas, Z.K., Mohan, A.N.A.N.D., and Ansari, A.A., 2014. Systematic review on pyrethroid toxicity with special reference to deltamethrin. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, **2(6)**, 60-70.
- Richardson, J.R., Fitsanakis, V., Westerink, R.H., and Kanthasamy, A.G., 2019. Neurotoxicity of pesticides. *Acta Neuropathologica*, **138**, 343-362. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02033-9>
- Sánchez-Alarcón, J., Milić, M., Kašuba, V., Tenorio-Arvide, M.G., Montiel-González, J.M.R., Bonassi, S., and Valencia-Quintana, R., 2021. A systematic review of studies on genotoxicity and related biomarkers in populations exposed to pesticides in Mexico. *Toxics*, **9(11)**, 272. <https://doi.org/10.3390/toxics9110272>
- Sathishkumar, P., Mohan, K., Ganesan, A.R., Govarthan, M., Yusoff, A.R.M., and Gu, F.L., 2021. Persistence, toxicological effect and ecological issues of endosulfan—a review. *Journal of Hazardous Materials*, **416**, 125779.

- <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125779>
- Sharma, A., Mishra, M., Shukla, A. K., Kumar, R., Abdin, M. Z., and Chowdhuri, D.K., 2012. Organochlorine pesticide, endosulfan induced cellular and organismal response in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Hazardous Materials*, **221**, 275-287. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.04.045>
- Silva, CD.L., Brennan, N., Brouwer, J.M., Commandeur, D., Verweij, R.A., and Van Gestel, C.A., 2017. Comparative toxicity of imidacloprid and thiacloprid to different species of soil invertebrates. *Ecotoxicology*, **26**, 555-564. <https://doi.org/10.1007/s10646-017-1790-7>
- Sharma, P., 2022. Studies on Nuclear Factor of Activated T Cell Signalling During Deltamethrin Induced Lung Damage. PhD Thesis. Guru Angad Dev Veterinary and Animal Sciences University, India, 125.
- Shi, T., Zhang, Q., Chen, X., Mao, G., Feng, W., Yang, L., Zhao, T., Wu, X., and Chen, Y., 2024. Overview of deltamethrin residues and toxic effects in the global environment. *Environmental Geochemistry and Health*, **46(8)**, 271. <https://doi.org/10.1007/s10653-024-02043-x>
- Singh, T. B., Kaur, M., Tyagi, D., Ahmad, I., Kaur, G., Afzal, S.M., and Jauhar, M., 2024. An evidence based comprehensive review on Thiacloprid, a pesticide residue, induced toxicity: Unveiling hazard to human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **110**, 104532. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2024.104532>
- Şekeroğlu, V., Karabıyık, A., and Şekeroğlu, Z.A., 2020. Co-exposure to deltamethrin and thiacloprid induces cytotoxicity and oxidative stress in human lung cells. *Toxicology and Industrial Health*, **36(11)**, 916-924. <https://doi.org/10.1177/0748233720964367>
- Tudi, M., Li, H., Li, H., Wang, L., Lyu, J., Yang, L., Tong, S., Yu, Q.J., Ruan, H.D., Atabila, A., Phung, D.T., Sadler, R., and Connell, D. 2022. Exposure routes and health risks associated with pesticide application. *Toxics*, **10(6)**, 335. <https://doi.org/10.3390/toxics10060335>
- Uysal, H., 2023. Longevity toxicity after chronic α -endosulfan exposure in wild population of *Drosophila melanogaster* Oregon-R (Diptera: Drosophilidae). *Eurasian Journal of Biological and Chemical Sciences*, **6(1)**, 41-47. <https://doi.org/10.46239/ejbc.1271311>
- Use, F. P. (2021). Global, regional and country trends, 1990–2018. *FAOSTAT Analytical Brief Series*, **16**. <https://doi.org/10.4324/9781351046954-2>
- Wei, J., Liu, J., Zhang, L., Zhu, Y., Li, X., Zhou, G., Zhao, Y., Sun, Z., and Zhou, X., 2020. Endosulfan induces cardiotoxicity through apoptosis via unbalance of pro-survival and mitochondrial-mediated apoptotic pathways. *Science of The Total Environment*, **727**, 138790. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138790>
- WHO 2010; World Health Organization. Guidelines on public health pesticide management policy. No. SEA-CD-214. WHO Regional Office for South-East Asia, 2010.
- Wu, H., Liu, Q., Yang, N., and Xu, S. 2023. Polystyrene-microplastics and DEHP co-exposure induced DNA damage, cell cycle arrest and necroptosis of ovarian granulosa cells in mice by promoting ROS production. *Science of the Total Environment*, **871**, 161962. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.161962>
- Xu, X., Wang, X., Yang, Y., Ares, I., Martínez, M., Lopez-Torres, B., Martínez-Larrañaga, M.R., Wang, X., Anadón, A., and Martínez, M.A., 2022. Neonicotinoids: mechanisms of systemic toxicity based on oxidative stress-mitochondrial damage. *Archives of Toxicology*, **96(6)**, 1493-1520. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03267-5>
- Yılmaz, H., Düzenli, A., ve Dağ, M.M., 2024. Dünya, Avrupa Birliği Ülkeleri ve Türkiye’de pestisit kullanımı ve yasal düzenlemeler. *Türkiye Tarımsal Araştırmalar Dergisi*, **11(3)**, 315-330. <https://doi.org/10.19159/tutad.1536186>

Internet References

- 1- csb kimyasallar 2025 <https://webdosya.csb.gov.tr/db/kimyasallar/editordosya/Teknik%20Endosulfan%20ve%20ilgili%20izomerleri.pdf> (19.02.2025)
- 2- DEA 2015 <https://webdosya.csb.gov.tr/db/kok/editordosya/RIA%20Report%20-%20Final%20TR.pdf> (19.04.2025)
- 3- Monthana 2025 [https://www.astranova.com.tr/img/etiket/1621328693_MONTHANA%20OD%20170%20\(Thiacloprid%20150%20gl%20+%20Deltamethrin%2020%20gl-OD\)-%20Label.pdf](https://www.astranova.com.tr/img/etiket/1621328693_MONTHANA%20OD%20170%20(Thiacloprid%20150%20gl%20+%20Deltamethrin%2020%20gl-OD)-%20Label.pdf) (19.04.2025)