



**SIÇANLARDA İMİDAKLOPRİD İLE OLUŞTURULMUŞ İNCE BAĞIRSAK
TOKSİSİTESİ VE BERBERİN VE RESVERATROLÜN KORUYUCU ROLÜ**

Mohammed Adnan Khaleel JADO

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2025

ETİK BEYAN

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

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Mohammed Adnan Khaleel JADO

16/01/2025

SIÇANLARDA İMİDAKLOPRİD İLE OLUŞTURULMUŞ İNCE BAĞIRSAK TOKSİSİTESİ VE BERBERİN VE RESVERATROLÜN KORUYUCU ROLÜ

(Yüksek Lisans Tezi)

Mohammed Adnan Khaleel JADO

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2025

ÖZET

İmidakloprid, neonikotinoid grubundaki insektisitlerden biridir. Resveratrol ve berberin, oksidatif stresin neden olduğu toksisitenin olumsuz etkilerini hafiflettiği bilinen güçlü antioksidanlardır. Bu çalışmanın amacı imidaklopridin sıçanların ince bağırsak dokularındaki potansiyel toksik etkilerini ve berberin ve resveratrolün bu etkilere karşı koruyucu etkilerini araştırmaktır. Çalışmada sıçanlar 7 gruba ayrıldı. Gruplar şu şekilde oluşturuldu. Kontrol grubu, resveratrol (20 mg/kg), berberin (100 mg/kg), imidacloprid (9 mg/kg, 1/50LD₅₀), imidakloprid+resveratrol, imidakloprid+berberin, imidakloprid+resveratrol+ berberin. Maddeler 28 gün boyunca gavaj yolu ile sıçanlara uygulandı. Deney süresi sonunda sıçanlardan elde edilen ince bağırsak dokularında antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx GST), MDA düzeyleri ve histopatolojik değişiklikler değerlendirildi. İmidakloprid uygulanan sıçanların bağırsak dokusunda MDA düzeylerinin arttığı ve antioksidan enzim aktivitelerinin azaldığı belirlendi. İmidakloprid+resveratrol, imidakloprid+berberin ve İmidakloprid + resveratrol + berberin uygulanan gruplar imidokloprid uygulanan grup ile karşılaştırıldığında MDA düzeyinde anlamlı azalma ve antioksidan enzim aktivitesinde anlamlı artış gözlemlendi. Histolojik bulgularda imidokloprid sıçanların ince bağırsak dokusundaki villuslarda küntleşme, genişleme ve hücre infiltrasyonuna neden olurken, resveratrol ve berberin imidokloprid toksisitesini azalttığı gözlenmiştir.

Bilim Kodu : 20317
Anahtar Kelimeler : İmidakloprid, berberin, resveratrol, ince bağırsak, oksidatif stres.
Sayfa Adedi : 39
Danışman : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

SMALL INTESTINAL TOXICITY INDUCED BY IMIDACLOPRID IN RATS AND
THE PROTECTIVE ROLE OF BERBERINE AND RESVERATROL

(M. Sc. Thesis)

Mohammed Adnan Khaleel JADO

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

January 2025

ABSTRACT

Imidacloprid is one of the insecticides in the neonicotinoid group. Resveratrol and berberine are potent antioxidants known to alleviate the adverse effects of toxicity caused by oxidative stress. The aim of this study was to investigate the potential toxic effects of imidacloprid in the small intestinal tissues of rats and the protective effects of berberine and resveratrol against these effects. The rats were divided into 7 groups. The groups were formed as follows. Control group, resveratrol (20 mg/kg), berberine (100 mg/kg), imidacloprid (9 mg/kg, 1/50LD50), imidacloprid plus resveratrol, imidacloprid plus berberine, imidacloprid plus resveratrol plus berberine treated groups. The substances were administered to rats by gavage for 28 days. At the end of the experimental period, antioxidant enzyme activities (SOD, CAT, GPx GST), MDA levels and histopathologic changes were evaluated in small intestinal tissues obtained from rats. It was determined that MDA levels increased and antioxidant enzyme activities decreased in the intestinal tissue of rats treated with imidacloprid. Significant decrease in MDA level and significant increase in antioxidant enzyme activities were observed in imidacloprid plus resveratrol, imidacloprid plus berberine and imidacloprid plus resveratrol plus berberine groups compared to imidacloprid treated group. Histological findings showed that imidacloprid caused blunting, enlargement and cell infiltration in the rats small intestinal villi, while resveratrol and berberine reduced imidocloprid toxicity.

Science Code : 20317

Key Words : Imidacloprid, berberine, resveratrol, small intestine, oxidative stress.

Page Number : 39

Supervisor : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca bilgi ve önerileriyle beni yönlendiren danışman hocam Sayın Prof. Dr.Yusuf KALENDER'e tüm içtenliğimle teşekkür ederim. Ayrıca Laboratuvar çalışmalarım sırasında yardımlarını eksik etmeyen değerli hocalarım Sayın Prof .Dr . Fatma Gökçe APAYDIN, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Çağlar ADIGÜZEL'e ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hatice KARABODUK'a ve arkadaşlarıma hepsini teşekkür ederim. Beni her zaman destekleyen ve yanımda olan sevgili eşim ve kızım sonsuz teşekkürlerimi ederim. Beni bugünlere getiren manevi ve maddi desteklerinden dolayı değerli aileme teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM	13
2.1. Deney Hayvanları.....	13
2.2. Hayvanlara Uygulama Planı	13
2.3. MDA Seviyelerinin Belirlenmesi.....	14
2.4. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi	14
2.4.1. SOD enzim aktivitesinin belirlenmesi	14
2.4.2. CAT enzim aktivitesinin belirlenmesi	14
2.4.3. GPx enzim aktivitesinin belirlenmesi	14
2.4.4. GST enzim aktivitesinin belirlenmesi	15
2.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri	15
2.6. İstatistiksel Analiz	15
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	17
3.1. MDA Miktarının Değerlendirilmesi	17
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	17
3.3. Işık Mikroskobu Bulgularının Değerlendirilmesi	19

Sayfa

4. SONUÇ VE ÖNERİLER	25
KAYNAKLAR	31
ÖZGEÇMİŞ	39



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Pestisitlerin vücuda etkileri.....	3
Çizelge 2.1. Deneyde oluşturulan gruplar ve uygulanan madde miktarları.....	13



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. İmidacloprid'in kimyasal formülü	3
Şekil 1.2. Berberinin kimyasal formülü.....	8
Şekil 1.3. Resveratrolün kimyasal formülü.....	10
Şekil 3.1. MDA düzeyleri.	17
Şekil 3.2. Ratların ince bağırsak dokularındaki SOD enzim aktiviteleri	18
Şekil 3.3. Ratların ince bağırsak dokularındaki CATenzim aktiviteleri	18
Şekil 3.4. Ratların ince bağırsak dokularındaki GST enzim aktiviteleri	19
Şekil 3.5. Ratların ince bağırsak dokularındaki GPx enzim aktiviteleri.....	19

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı,.....	20
Resim 3.2. Berberin grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı,	21
Resim 3.3. Resveratrol grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı,.....	21
Resim 3.4. IMI grubu ratların ince bağırsaklarındaki villuslarda düzensizleşme.....	22
Resim 3.5. IMI + BBR grubu ratların ince bağırsaklarındaki villuslarda.....	22
Resim 3.6. IMI + RES grubu ratların ince bağırsaklarındaki villuslarda	23
Resim 3.7. IMI+BBR+RES grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik	23

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklamalar
-----------------	--------------------

μ	Mikron
g	Gram
kg	Kilogram
L	Litre
LD50	Letal doz 50
mg	Miligram
mmol	Milimol
nm	Nanometre
nmol	Nanomol
U	Unit

Kısaltmalar	Açıklamalar
--------------------	--------------------

GST	Glutasyon-S-transferaz
NO	Nitrit oksit
ACh	Asetilkolin
CAT	Katalaz
MDA	Malondialdehit
GPx	Glutasyon peroksidaz
SOD	Süperoksit dismutaz

1. GİRİŞ

İnsanoğlu yaşayan, üreten ve tüketen bir popülasyondur. Gerekli besin maddelerini uygun koşullar altında topraktan sağlayarak sağlıklı beslenmenin birçok bileşenini yerine getirir. Sanayileşme ve buna bağlı olarak insanın gıda ihtiyacının artmasıyla birlikte üretim hızlanmaya ve artmaya başladı. Üretim sırasında kullanılan bazı pestisitler ürünün verimini artırırken aynı zamanda olumsuz etkilere de yol açmaktadır (Bernardes ve diğerleri, 2015). Tarım sektöründe pestisit bazlı ürünlerin kullanılması, ürünleri zararlılardan koruyarak verimliliğini arttırmıştır ancak bu, insan popülasyonunun artışına karşı yeterli değildir (Tudi ve diğerleri 2021).

Pestisitler zararlıları kontrol etmek için yaygın olarak kullanılır, ancak insanlar ve hedef olmayan organizmalar üzerinde toksik etkilere neden olabilirler. Pestisit kullanımı gıda güvenliğine ve ekonomisine zarar verdiği gibi su kaynaklarını da kirletmektedir (Uzunhisarcikli ve diğerleri, 2023). Pestisitler ekosistemlere zarar verir ve toprağın, gıdanın ve suyun kirlenmesine neden olur. En önemli etkilerini sağlık üzerinde gösterirler (Adiguzel ve Kalender, 2020). Canlılar pestisitleri emerek kısırlık, kanser ve DNA hasarı gibi kronik ve ölümcül sağlık sorunlarına neden olabilir (Huang ve diğerleri, 2024). Ancak pestisitlerin aynı zamanda Alzheimer hastalığını da tetiklediği bilinmektedir (Yadav ve diğerleri, 2016).

Pestisitler aynı zamanda kapalı yaşam alanlarında sivrisineklere, kemirgenlere ve böceklere karşı kullanılarak insanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesine de katkıda bulunmaktadır (Zhang ve diğerleri, 2011). Zararlıları öldürmek veya kontrol altına almak için kullanılan kimyasallara veya biyolojik maddelere pestisitler denir. Pestisitler kullanım amaçlarına göre sınıflandırıldığında; Bunlar insektisitler, fungusitler, herbisitler, rodentisitler, nematisitler, molluskisitler ve akarisitler olarak sınıflandırılır (Bernardes ve diğerleri, 2015).

Bazı pestisitler sistemik olarak aktiftir. Bu nedenle bitkinin epidermisine nüfuz ederler ve bitkinin damar sistemi boyunca hareket ederler (Galloway ve Handy, 2003). Bu sistemik ajanlar bitkileri sadece saldırılara karşı korumakla kalmaz, aynı zamanda yerleşik enfeksiyonları da önleyebilir. Daha da ileri gidebilir ve hastalık varlığında tedavi edilebilir. Bu sınıftaki pestisitler hava koşullarından etkilenmez ve ayrıca tüm yeni bitki büyümesine karşı bağışıklık sağlar (Muñoz-Quezada ve diğerleri, 2013).

Pestisitler genellikle hedef olmayan organizmaları da etkiledikleri için toksik gruba dahil edilirler. Birçoğunun nörotoksik etkisi olmakla birlikte sindirim, dolaşım, boşaltım ve üreme sistemleri başta olmak üzere pek çok canlı sistem üzerinde etkilidirler. Bir pestisit kronik toksisitesi, test hayvanlarının aktif maddeye uzun süre maruz kalmasıyla belirlenir. Periyodik olarak veya az miktarda ortaya çıkan ve belirli bir süre içinde tekrarlayan olumsuz yan etkilere kronik veya kronik etkiler denir. Bazı pestisitlere maruz kalmanın potansiyel kronik etkileri arasında doğum kusurları, tümörler, kan bozuklukları ve nörotoksik etkiler yer alır (Casida ve Durkin, 2017).

Organofosfatlı pestisitler, öncelikle sinir terminallerindeki asetilkolin esteraz enzimini fosforile ederek böcekleri ve memelileri zehirler. Enzim, sinir uyarılarının sinir liflerinden kas ve bez hücrelerine, ayrıca otonom gangliyonlar ve beyindeki diğer nöronlara iletiminin normal kontrolü için çok önemlidir (Vellingiri ve diğerleri, 2022).

Pestisitler, kimyasal özelliklerine bağlı olarak, uygulandıkları alandaki hava koşullarından etkilenerek çevre sorunlarına neden olmaktadır. Ayrıca pestisitler atmosferdeki diğer gazlara ve parçacıklara bağlanarak toprak yüzeyinde birikmektedir. Biriken pestisit kalıntıları yer altı ve yüzey sularına ulaşabilmektedir. Bazı pestisitler havaya karışır ve buharlaşma meydana getirir. Sonuç olarak stratosferde toksik maddelerin kalıcı olarak birikmesine neden olabilirler (Aktar ve diğerleri, 2009). Diğer durumlarda fotokimyasal yollarla ayrışarak toksik maddelere dönüşürler. Diğer pestisit grupları ise toprakta bulunarak toprağın yüzey tabakasının kirlenmesine neden olur. Bazı pestisitler topraktan sürüklenerek suyu kirletmektedir (Damalas ve Eleftherohorinos, 2011).

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda pestisitlerin birçok toksik etkisi gözlemlenmiştir. Pestisitlerin karaciğer, bağırsak, böbrek, tiroit ve sinir sistemindeki fibrozis üzerine olumsuz etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (Van den Bosch ve diğerleri, 2014).

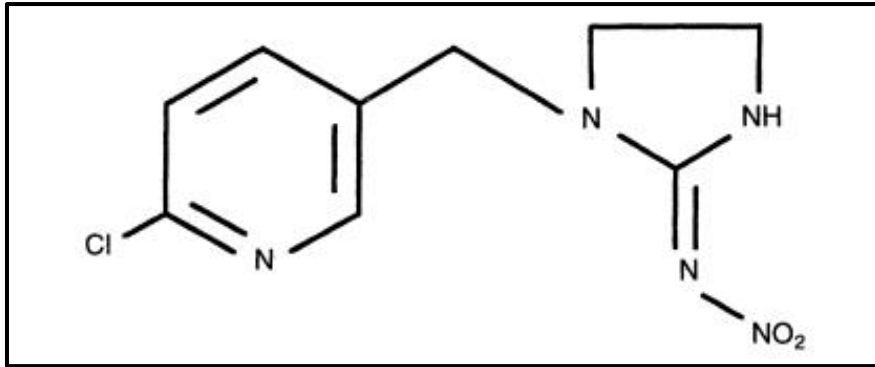
Pestisit kullanımı son yıllarda yaygınlaşmış ve artmıştır. Uygulanan pestisitlerin büyük bir kısmı çevreye salınmaktadır ve sadece küçük bir kısmı biyolojik hedefe ulaşır, bu da hedef dışı canlılar için birikme ve toksisite gibi çeşitli tehlikelere neden olabilmektedir (Naiel ve diğerleri, 2020). Pestisitlere tarımsal, ev içi kullanım veya çevresel kontaminasyon yoluyla maruziyet sağlık risklerini arttırmaktadır Pestisit maruziyeti, birçok organ ve dokuda ciddi

yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olabilmektedir (Adiguzel ve Kalender, 2020). Bazı pestisitlerin canlılar üzerindeki etkisi Çizelge 1.1’de verilmiştir.

Çizelge 1.1. Pestisitlerin vücuda etkileri ((Mostafalou ve Abdollahi, 2017)

Pestisit türleri	Vücuda etkisi
Zineb	İshal, bağırsak sorunları
Benomyl	Siroz, karaciğer hasarı
Endosülfan	İshal, bağırsak sorunları
Dicofol	Baş ağrısı, uyuşukluk hali
Methoxyor	Sinir sistemi tahribatı
Dieldrin	Baş dönmesi ve sersemlik hissi
Trifluralin	Cilt problemleri, dermatit
Dactral	Karaciğer hasarı
Glyphosate	Sinir sistemi tahribatı
Metribuzin	Organlarda yaşanan ağırlık kaybı problemleri

İmidakloprid (IMI, $C_9H_{10}ClN_5O_2$), 1991 yılında tanıtılan neonikotinoid insektisitlerin ilk temsilcisidir (Jeschke ve diğerleri, 2011). Etki şekli nedeniyle son yıllarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu insektisitler tarımsal mücadelede ve vektör hastalıkların kontrolünde kullanılabilir (Ducatti ve diğerleri, 2022). İmidakloprid yiyeceklerden tamamen temizlenemez ve insanlar IMI'ye yiyeceklerdeki kalıntılar yoluyla maruz kalırlar (Cimino ve diğerleri, 2017). IMI sıçanlarda sinir, bağışıklık, üreme ve metabolik sistem üzerinde olumsuz etkilere neden olmuştur (Lonare ve diğerleri, 2015; Mechanisms ve diğerleri, 2015; Sun ve diğerleri, 2016). IMI'nin sindirim sistemi üzerinde de olumsuz etkisi olduğu rapor edilmiştir (Yang ve diğerleri, 2020). Bağırsaklar sindirim sisteminin en uzun ve en geniş yüzey alanına sahip olduğundan bu maddelerin çoğuna maruz kalmaktadırlar (Graziani ve diğerleri, 2019). Şekil 1.1’de IMI’nin kimyasal formülü görülmektedir.



Şekil 1.1. İmidakloprid'in kimyasal formülü

İmidakloprid, merkezi sinir sistemine etki eden neonikotinoidler sınıfına ait bir insektisittir. Bu madde, sinir iletimini engelleyerek ve nikotinik asetilkolin reseptörlerini bloke ederek böceklerin felç olmasına ve sonunda ölmesine neden olur (Mullins, 1993).

Yaprak bitleri, çekirgeler, sinekler üzerinde etkilidir. Tahıllar, mısır, pamuk, patates, pirinç, turunçgiller ve üzüm gibi ürünlerde sıklıkla kullanılmaktadır (Mullins, 1993). Toprakta birikerek çiçeklenme sırasında bitkilere geçerek arılar ve kuşlar için yüksek derecede toksik etki göstermektedir (Bonmatin ve diğerleri, 2005). İmidakloprid, sucul ortamlarda birikerek balıkların genetik bütünlüğünde oksidatif hasara neden olmaktadır (Mullins, 1993)

İmidakloprid toprak ve tohum gübrelemesindeki diğer uygulamalarıyla birlikte böcekleri yok etmek için kullanılan hayatımızdaki başlıca insektisitlerden biridir. IMI'nin farklı mekanizmalar yoluyla toksisitesi ve ince bağırsak, kalp, böbrekler, sinir sistemi gibi çeşitli organlar üzerindeki etkileri ve hatta bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri bilinmektedir (Hassan ve diğerleri, 2019).

60 gün boyunca günde 10 ve 20 mg/kg olmak üzere iki doz İmidaklopridin oral yoldan uygulanmasının dişi albino sıçanın biyokimyasal parametreleri, histopatolojisi ve protein profili üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Ortalama yem alımı 20 mg/kg/gün'de önemli ölçüde azalmıştır. Kalp ve dalağın ağırlığı önemli ölçüde azalmıştır. Her iki imidakloprid uygulanan grupta da alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), asit fosfataz (ACP), alkalın fosfataz (AKP) aktivitesinde önemli olmayan bir artış gözlenmiştir. Her iki imidakloprid ile tedavi edilen grupta plazma ve beyindeki asetil kolinesteraz (AChE) aktivitesinde önemli bir azalma gözlenmiştir. Mikroskopik olarak, daha yüksek dozda IMI uygulanan sıçanların karaciğer dokusu, merkezi vende belirgin genişleme ve konjesyon ve hepatositlerde dejenerasyon göstermiştir. İmidaklopride maruz kalma, dişi albino sıçanların biyokimyasal profilindeki değişikliklerle ilişkilendirilebilecek histopatolojik değişiklikler üretmiştir. Mevcut fizyolojik, biyokimyasal ve histolojik çalışmalara dayanarak, imidaklopridin 10 mg/kg/günlük dozda önemli bir etki üretmediği, ancak 20 mg/kg/günlük dozda dişi sıçanlarda toksikolojik etkilere neden olduğu açıklanmıştır (Vohra ve diğerleri, 2024).

Tonietto ve diğerlerinin (2024) yaptığı bir çalışmada, yetişkin erkek Wistar sıçanlarına 45 gün boyunca 1.5, 5 ve 15 mg/kg dozlarında oral yoldan İmidakloprid süspansiyonu

verilmiştir. İmidakloprid, kanda, ortalama korpüsküler hemoglobin ve ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonunda azalmaya ve serum bütirilkolinesteraz aktivitesinde artışa neden olmuştur. Bu nedenle, İmidakloprid bazlı bir pestisitinin subkronik uygulanması sıçanlarda davranışsal ve sistemik bozukluklara neden olduğu ifade edilmiştir (Tonietto ve diğerleri 2024).

Yapılan bir çalışmada, Mısır'da yetişen mercanköşk özütünün sıçanların immün lenfoid organlarında (timus ve dalak) İmidakloprid tarafından oluşturulan immünotoksik ve oksidatif strese karşı koruyucu rolü araştırılmıştır. 50 yetişkin erkek albino sıçan rastgele beş gruba ayrılmıştır. negatif ve pozitif (distile su) kontrol, mercanköşk özütü (200 mg/kg/gün), imidakloprid (22,5 mg/kg/gün), mercanköşk özütü + imidakloprid (200 mg/kg +22,5 mg/kg) oral olarak 8 hafta boyunca verilmiştir. Mercanköşk muamelesi, imidaklopride atfedilen hayvanların vücut, timus ve dalak ağırlıklarındaki azalmayı tersine çevirmiştir. Önemli ölçüde yükselen toplam lökositleri, nötrofil yüzdesini, artan immünoglobulin G'yi ve IMI tarafından indüklenen lenfosit yüzdesinin, fagositik aktivitenin, fagositik indeksin ve lizozim aktivitesinin önemli ölçüde azalmasını düzeltmiştir. Dahası, mercanköşk uygulaması, timus ve dalak gen ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmıştır. Mercanköşk, timus ve dalakta imidakloprid tarafından indüklenen histopatolojik değişiklikleri iyileştirmiştir (Khayal ve diğerleri, 2022)

75-800 μ M imidaklopridin bir sıçan Leydig hücre hattı (LC-540) üzerindeki sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir. 300, 400 ve 500 μ M imidaklopride maruz kalmanın seçili hücre iskeleti proteinleri, mitokondriyal morfoloji, lizozomal asidite ve ultra yapı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Hücre canlılığı, daha yüksek imidakloprid konsantrasyonlarına 48 ve 72 saat maruz kaldıktan sonra belirgin şekilde azalmıştır. İmmünositokimyasal analiz, hücre iskeleti filamentlerin tedavi edilen LC-540 hücrelerinde düzensizlik, bozulma ve perinükleer agregasyon sergilediğini ortaya koymuştur. Ultrastrüktürel olarak, sitoplazmik vakuoller, otofajik vakuoller, lizozomlar ve mitokondriyal hasar tespit edilmiştir (İbrahim ve diğerleri, 2023).

Düşük doz I imidaklopridin erkek Wistar sıçanlarının sperm özellikleri üzerindeki olumsuz etkileri araştırılmıştır. 30 erkek sıçan eşit olarak üç gruba ayrılmış ve oral yoldan taşıyıcı (Kontrol Grubu), imidaklopridin kabul edilebilir günlük alım (ADI) konsantrasyonu (Grup 1) ve ADI'nin 10 katı dozda imidakloprid (Grup 2) 90 gün boyunca uygulanmıştır. Bulgular,

imidaklopridin sperm konsantrasyonlarında ve morfolojilerinde anormalliklere neden olduğunu ve gonadal hormon testosteronunda dengesizlik olduğunu ortaya koymuştur. imidakloprid uygulanan sıçanların testislerinde histopatolojik hasar ve testosteron seviyelerinde azalma gözlenmiştir. imidakloprid, sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) aktivitesini inhibe etmiştir. Sıçanlar IMI ve CYP3A4 indükleyici rifampisin ile birlikte tedavi edildiğinde sperm ve CYP3A4 aktivitesi ile ilgili göstergeler normale dönmüştür. Bu sonuçlar düşük doz imidakloprid maruziyetinin testisteki spermiyogenezi etkileyerek sperm anormalliklerine neden olduğunu göstermiştir (Zhao ve diğerleri, 2021).

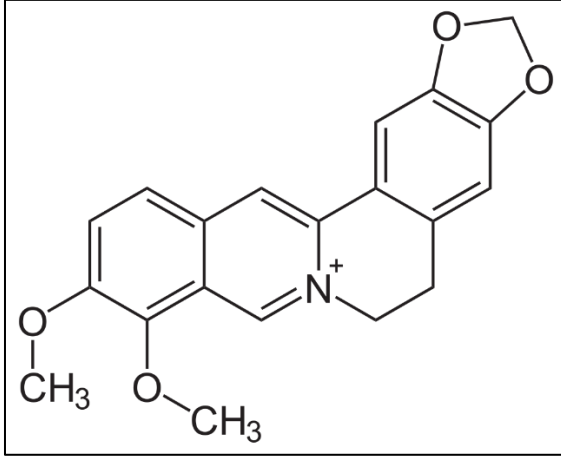
56 günlük oral bir araştırmada timolün (30 mg/kg vücut ağırlığı) neonikotinoid insektisit imidakloprid'in (22,5 mg/kg vücut ağırlığı) karaciğer üzerindeki olumsuz etkilerini hafifletip hafifletemeyeceği ve olası altta yatan mekanizmaları araştırılmıştır. Timol, imidakloprid ile ilişkili hepatik enzim sızıntısındaki artışı önemli ölçüde bastırmıştır. Ayrıca, imidakloprid ile indüklenen dislipidemi timol ile önemli ölçüde düzeltilmiştir. Dahası, timol, imidakloprid ile indüklenen hepatik oksidatif stresi, lipid peroksidasyonunu, DNA hasarını ve iltihabı önemli ölçüde baskılamıştır. Dikkat çekici olarak, Feulgen, civa bromofenol mavisi ve PAS ile boyanmış hepatik doku kesitleri analizi, timol ile tedavinin imidakloprid ile indüklenen DNA, toplam protein ve polisakkarit tükenmesini büyük ölçüde kurtardığını göstermiştir. Bununla beraber, timol tedavisi NF-kB p65 immünekspresyonunu etkilememiş ancak timol+ imidakloprid ile tedavi edilen grubun hepatositlerindeki Kaspaz-3'ü IMI ile tedavi edilen gruba göre belirgin şekilde azalmıştır (Abdelgawad ve diğerleri, 2024).

Yapılan bir çalışmada, 0,05 ila 200 µmol/L konsantrasyonlarda imidakloprid'e 48 saatlik maruziyetten sonra insan nöroblastoma hücrelerinde mitokondri fonksiyonu, oksidatif stres, DNA hasarları ve gen transkripsiyon seviyeleri incelenmiştir. Sonuçlar, imidaklopridin adenosin trifosfat (ATP) ve mitokondriyal membran potansiyeli (MMP) seviyelerinin bozulmasıyla mitokondriyal işlev bozukluğunu indüklediğini göstermiştir. Ek olarak, imidakloprid, kalsiyum iyon seviyesi ve mitokondriyal fonksiyonun bozulması yoluyla reaktif oksijen türleri ve hidrojen peroksit üretimini uyarak oksidatif strese neden olduğu ifade edilmiştir (Wei, Cheng, Li ve You, 2024).

Banaee ve diğerlerinin (2024) yaptığı bir araştırmada klorpirifos ve imidaklopridin tek başına ve kombinasyon halinde *Cyprinus carpio*'nun oksidatif biyobelirteçleri ve kan biyokimyası üzerindeki toksisite etkilerini değerlendirmişlerdir. Toplam 324 adet sazan

(*Cyprinus carpio*) 27 tanka dağıtılmış ve 28 gün boyunca 0,0, 100 ve 200 $\mu\text{g L}^{-1}$ klorpirifos ve 0,0, 10,0 ve 20,0 $\mu\text{g L}^{-1}$ imidakloprid konsantrasyonlarına maruz bırakılmıştır. Klorpirifosa maruz kalan balıkların plazmasındaki enzim aktivitelerindeki değişiklikler doza bağlı olarak değişiklik göstermiştir. Buna karşılık, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalın fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin fosfokinaz (CPK), gama-glutamil transferaz (GGT) aktiviteleri, tek başına ve klorpirifosla kombinasyon halinde imidaklopride maruz kalan balıklarda önemli ölçüde artış göstermiştir. Bununla birlikte, bütirilkolinesteraz (BChE) aktivitesi önemli ölçüde azalmıştır. Tek başına ve kombinasyon halinde imidakloprid ve klorpirifosa maruz kalma, glikoz, üre, kolesterol, trigliserit ve kreatinin seviyelerini artırırken, toplam protein ve albümin seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır. Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon S-transferaz (GST) ve katalaz (CAT) aktivitesi önemli ölçüde artarken, glutatyon redüktaz (GR) önemli ölçüde azalmıştır. Ek olarak, toplam antioksidan kapasite (TAN) önemli ölçüde azalmış olsa da, malondialdehit (MDA) seviyeleri, tek başına ve kombinasyon halinde imidakloprid ve klorpirifos maruziyetinden sonra artmıştır. Sonuç olarak, tek başına ve kombinasyon halinde imidakloprid ve klorpirifos maruziyeti, sazan balıklarında oksidatif strese neden olmuş ve kan biyokimyasını değiştirmiştir. Dahası, imidakloprid ve klorpirifos bazı oksidatif ve biyokimyasal biyobelirteçler üzerinde sinerjik etkilere sahip olduğu ifade edilmiştir (Luo, T., Wang, X., ve Jin, Y. 2021).

Berberin (BBR, $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_4$), bitkilerden izole edilen bir bitki alkaloididir. Bağırsak mikrobiyotasına zarar veren virüslere, mantarlara ve protistlere karşı geniş antimikrobiyal aktivitesi nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır (Wang ve diğerleri, 2024). Berberinin iltihabı önleme, tümörleri baskılama, dolaşım sistemini iyileştirme ve homeostaziye koruma gibi çeşitli faydalı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Teng ve diğerleri, 2018; Takahara ve diğerleri, 2019). *Corydalis* (Kazgagası) ailesinde bulunan bitkilerden elde edilen bir bileşik olan berberin, geleneksel tıpta binlerce yıl öncesine dayanan zengin bir geçmişe sahiptir. Berberinin kimyasal formülü Şekil 1.2’de gösterilmiştir.



Şekil 1.2. Berberinin kimyasal formülü

Berberinin etkileri ve mekanizmaları çok yönlüdür. Modern bilimdeki ilerlemeler, berberinin antibakteriyel özellikler, kanser hücresi çoğalmasını engelleme ve karaciğer sirozunu hafifletme gibi çeşitli etkilerini doğrulayarak yaygın olarak kullanılmasını sağlar. Bununla birlikte, kanıtlanmış farmakolojik etkilere rağmen, berberinin potansiyel toksisitesinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğinin kabul edilmesi önemlidir. Berberin, çeşitli inflamatuvar sitokinlerin üretimini etkili bir şekilde inhibe eder. Enflamasyonda koruyucu bir role katkıda bulunan lökosit ve kimyasal yapışmayı önler. Berberinin antioksidan özelliği serbest radikal oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu azaltır, böylece hücresel hasarı hafifletir. İnsan bağışıklığını güçlendirir ve bağışıklık sistemini düzenler ve bazı otoimmün hastalıkların ve tümörle ilgili sağlık sorunlarının tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır.

Kısacası berberin dünyada çok yönlü vücut onarımı yapabilen güçlü bir doğal ilaç olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle tıpta berberin, romatizma, artrit gibi birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde yaygın uygulama alanı bulmakta ve anti-tümör ve anti-diyabetik etkiler gibi farklı etkilerle ishal gibi mide-bağırsak bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Takahara ve diğerleri, 2019; Wang ve diğerleri, 2024).

Berberin; kalbin kasılma gücüne, kalp atım hızına, kalp ritim bozukluklarında olumlu etkilere sahipken damar genişletici özelliğe de sahiptir ve aritmi, kalp yetmezliği tedavisi üzerinde tedavi edici potansiyeli olduğu düşünülmektedir (Lau ve diğerleri, 2001).

Tip-2 diyabet tedavisinde, Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanılabilecek potansiyele sahiptir (Chang ve diğerleri, 2015).

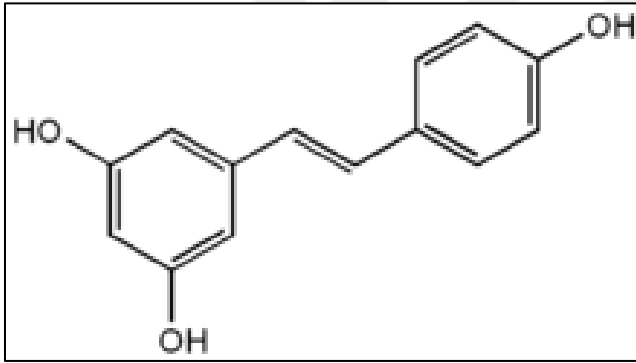
Deneyssel ve klinik araştırmalar, berberinin nöroprotektif, antioksidan, antihiperglisemik, hipolipidemik, antihipertansif, antiaritmik, antikanser, antiinflamatuvar ve analjezik aktivitesi dahil olmak üzere geniş bir farmakolojik etki spektrumunu göstermiştir. Bu alkaloid, Alzheimer hastalığı (AD), Parkinson hastalığı (PD), serebral iskemi, şizofreni ve multipl skleroz (MS) dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıklarda nöroprotektif etkiler gösterme potansiyeline sahiptir. Berberinin antioksidan kapasitesi, nöroproteksiyon özelliklerindeki en önemli mekanizmadır. Berberinin nöroprotektif rolünde yer alan ek mekanizmalar antiapoptozis, antiinflamasyon, nörotransmitter seviyelerinin modülasyonu ve ana nörolojik enzimlerin düzenlenmesidir (Imenshahidi ve Hosseinzadeh, 2020).

Yapılan bir deneyssel çalışmada berberinin, klorprifos toksisitesine karşı koruyucu rolü araştırılmıştır. 24 sıçan (grup başına 6) kontrol, berberin (50 mg/kg/gün), klorprifos (10 mg/kg/gün) ve klorprifos + berberin olmak üzere rastgele ayrılmıştır. Her uygulama, gastrik gavaj tüpü kullanılarak 28 ardışık gün boyunca günlük olarak verilmiştir. Sadece klorprifos ile tedavi edilen sıçanlarla karşılaştırıldığında, berberin serum üre, kreatinin ve ürik düzeylerdeki artışı önleyerek böbrek fonksiyonunu etkili bir şekilde iyileştirmiştir. berberinin böbrek koruyucu etkileri böbrek dokularının histolojik incelemesiyle doğrulanmıştır. Berberin, Keap1/Nrf2/HO-1 eksen modülasyonu aracılığıyla böbrek dokularında oksidan-antioksidan dengesini geri kazandırmıştır. Ek olarak, berberin nitrik oksit (NO) ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesini azaltmıştır. Bu, NF- κ B'nin güçlü aşağı regülasyonu ile paralellik göstermiştir. Dahası, BBR, Bcl-2'nin yukarı regülasyonu ve Bax ve kaspaz-3 ekspresyonunun aşağı regülasyonu ile desteklenen anti-apoptotik aktiviteler sergilemiştir. Sonuç olarak, berberinin oksidan-antioksidan dengesini geri kazandırarak ve böbrek dokusunda inflamatuvar yanıtı ve apoptozu inhibe ederek sıçanlarda klorprifos kaynaklı nefrotoksisteyi hafiflettiğini göstermiştir (Binmahfouz ve diğerleri, 2024).

Pentoksifilin (PTX) ve berberin (BER) antioksidan ve anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir. Yapılan bir çalışmada pentoksifilin ve berberinin diflofenak nefrotoksitesine karşı koruyucu rolü araştırılmıştır. Bunun için diflofenak (150 mg/kg) 6 gün boyunca intraperitoneal uygulanmıştır. PTX (200 mg/kg) ve BER (200 mg/kg) verilmiştir. PTX ve BER, kan üre,

serum kreatinin, böbrek hasarı molekülü-1, integrin ve vitronektin, interlökin -18, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, glomerüler filtrasyon hızı, süperoksit dismutaz ve glutasyon ve malondialdehit miktarında kontrol grubuna göre düzeltilmeler meydana gelmiştir. Bu çalışmada BER'in diflofenakın nefrotoksik etkisini azalttığı ifade edilmiştir (Alorabi ve diğerleri, 2022).

Resveratrol (RES, $C_{14}H_{12}O_3$), *Polygonum cuspidatum* ve *Viburnum grandiflorum* köklerinden izole edilmekte olup ayrıca üzüm, ahududu ve çilek gibi bitkilerde de bulunmaktadır (Leis ve diğerleri, 2022; Nadile ve diğerleri, 2022). RES'in depresif ve bipolar bozukluk, Alzheimer hastalığı ve otizm gibi merkezi sinir sistemi bozukluklarında tedavi edici özelliklere sahip olduğu, ayrıca anti-oksidatif stres ve anti-inflamatuvar etkilere sahip olduğu belirtilmektedir (Casida ve Durkin, 2017; Öztürk ve diğerleri, 2017; Meng ve diğerleri, 2021). Resveratrolun kimyasal formülü Şekil 1.3'de gösterilmiştir.



Şekil 1.3. Resveratrolün kimyasal formülü

1976 yılında resveratrolün, bitkilerin çevresel faktörlere ve strese tepki olarak ürettiği polifenolik bileşiklerden biri olan sadece bir fitoaleksine olduğu düşünülüyordu. Aynı zamanda faydalı bir biyoaktif madde olarak da biliniyor ve ayrıca kırmızı şarap ve yer fıstığı gibi gıdalarda da bulunuyor. Sessiz bilgi düzenleyicisi olan nikotinamid adenin dinükleotide bağımlı histon deasetilazı aktive eder. Lipid seviyelerini düşürerek ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek, kardiyovasküler hastalık riskini azaltır. Ayrıca, depresyonun neden olduğu davranış değişikliklerini iyileştirebilir.

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin ortaya çıkmasıyla antioksidan savunma sistemler arasındaki dengenin farklılaşması olarak tanımlanabilir (Betteridge, 2000). Oksidatif stres

ile endoplazmik retikulum stresi gibi diğer hücre stresi türleri arasında karmaşık etkileşimlerin olduğu bilinmektedir (Graham ve Eric, 2011). Oksidatif stres, aşırı oksidasyon sonucu biyomoleküllere zarar vermektedir (Sies ve diğerleri, 2017).

Vücutta reaktif oksijen türlerinin yani serbest radikallerin oluşumunu engellemek canlılarda oluşan maddelerin yan etkilerini önlemek ve detoksifikasyon mekanizmasını başlatmak için görev yapan savunma sisteminin bütünlüğüne "Antioksidan Enzim Sistem" denilmektedir. Antioksidanlar endojen ve ekzojen antioksidanlar olarak ikiye ayrılır (Betteridge, 2000). Endojen antioksidanlar enzimatik olmayan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Enzimatik olanların örnekleri (SOD), (CAT), (GPx) ve (GST) (Pizzino ve diğerleri, 2017).

Vücudumuzda enzimatik antioksidan savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Antioksidan sistemi dokularımızı zarar veren serbest radikallere karşı savunmada rol oynarlar (Çetin, 2008).

1. Katalaz (CAT)
2. Süperoksit dismutaz (SOD)
3. Glutasyon peroksidaz (GPx)
4. Glutasyon transferaz (GST)

Hücredeki enzimatik antioksidan sistemden sorumludur ve serbest radikallere karşı hücredeki birincil savunmayı oluşturur ve bu enzimler dokulardaki oksidatif stresi nötralize eder. Son ürün ise membran lipidlerinin peroksidasyonudur ve radikallerin reaksiyonu sonucu malondialdehit (MDA) ortaya çıkar (Chakraborty ve diğerleri, 2009).

Yapılan tüm çalışmalar ışığında kimyasal pestisitlerin doğru dozda uygulanmaması çeşitli çevresel tehlikelere ve sağlıkla ilgili sorunlara neden olmaktadır. İnsanlarda veya hayvanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalar, pestisitlerin üretimleri nedeniyle oksidatif stresi tetiklediğini, bunun da birçok hastalığın farklı patofizyolojik durumlarının gelişmesine yol açtığını göstermektedir (Gill ve Tuteja, 2010).

Midede mekanik ve kimyasal olarak parçalanan besinler ince bağırsakta enzimatik değişime uğramaktadır. Bunun için ince bağırsakta epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde mikrovilluslar bulunmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2014). İnce bağırsak sindirimde metabolitlerin emilmesinde

ve endokrin salgıda son bölümdür. Silindirik epitel hücreleri, Brunner bezleri ve goblet hücreleri, ince bağırsağın lümeninin birbirine bakan yüzeylerinde bulunur. Duodenum jejunum ile devam eder ve bu bölgede mukoza bezleri yoktur ve ileum ince bağırsağın distal kısmıdır (Arıncı ve Elhan, 2014).

İnce bağırsak histolojik olarak dört bölgeden oluşur. (Erdoğan ve diğerleri, 1996).

1. Tunika mukoza: Bu tabakada sindirim sisteminin iç yüzeyini kaplar ve epitel dokusu gevşek bağ dokusu tabakasının üzerinde yer alır. Mukoza tabakası mide ve ince bağırsaktaki kıvrımlarda bulunur. Bu kıvrımlar sindirim ve emilim için yüzeyi genişletir ve bu katmanda çok sayıda villus bulunur.
2. Tunika submukoza: Bu tabaka özellikle bağırsağın ileum bölgesinde çok sayıda Peyer yaması dikkat çekmektedir. Peyer plakları, çok sayıda lenfositin açıkça tanımlanmış bir çevrede toplanmasından oluşan bir yapıdır.
3. Tunika muskularis: Bu tabaka düz bir kastır ve kas lifleri uzunlamasına ve dairesel bir yola sahiptir ve bu sayede kasılma ve gevşeme ile karakterize edilen peristaltik hareketlerle kasları ve besinleri sindirim sistemi boyunca itip geçirirler.
4. Tunika seroza: Bu tabaka İnce bir bağ dokusundan oluşur ve en son tabakadır.

Bu tez çalışmasında imidakloprid'in sıçanların ince bağırsak dokularında potansiyel toksik etkilerini ve bu etkilere karşı berberin ve resveratrolün koruyucu etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Araştırmada ince bağırsak dokusundaki antioksidan enzim aktiviteleri (GST, CAT, GPx, SOD), MDA seviyesi ve ince bağırsak dokusundaki histopatolojik değişiklikler araştırılmıştır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Deney Hayvanları

Çalışma için 42 Wistar albino erkek rat Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezinden (GÜDAM) temin edilmiş ve deneyler bu merkezde gerçekleştirilmiştir. Ratlar kontrollü sıcaklık ve 12 saat gündüz / 12 saat gece koşullarında muhafaza edilmiş ve standart laboratuvar diyeti ve serbest miktarda su (ad libitum) ile beslenmiştir. Yapılan deneysel çalışma protokolü için Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Komitesi tarafından onay alınmıştır. Ratlar her bir grupta 6 rat olmak üzere 7 gruba ayrılmıştır.

2.2. Hayvanlara Uygulama Planı

Deneylerde oluşturulan gruplar ve gruplardaki hayvanlara uygulanan madde miktarları Çizelge 2.1’de verilmiştir. Deney hayvanlarına uygulamaya dört hafta (28 gün) devam edildi.

Çizelge 2.1. Deneyde oluşturulan gruplar ve uygulanan madde miktarları

Gruplar	Uygulamalar
1. Kontrol grubu	Ratlara 1 ml/kg mısır yağı verildi.
2. Berberin uygulanan grup	Ratlara 100 mg/kg berberin su içinde çözülerek verildi.
3. Resveratrol uygulanan grup	Ratlara 20 mg/kg resveratrol mısır yağı içinde çözülerek verildi.
4. İmidaklopid uygulanan grup	Ratlara 9 mg/kg imidaklopid mısır yağı içinde çözülerek verildi.
5. İmidaklopid + berberin uygulanan grup	Ratlara 9 mg/kg imidaklopid ve 100 mg/kg berberin verildi.
6. İmidaklopid + resveratrol uygulanan grup	Ratlara 9 mg/kg imidaklopid ve 20 mg/kg resveratrol verildi.
7. İmidaklopid + berberin + resveratrol uygulanan grup	Ratlara 9 mg/kg imidaklopid 100 mg/kg berberin ve 20 mg/kg resveratrol verildi.

Uygulamalar sabah 09.00 - 10.00 arasında aç olmayan ratlara yapıldı. Tüm uygulamalar oral gavaj yoluyla 28 gün boyunca günde bir kez yapılmıştır.

Deneyisel sürecin sonunda ratlar ketamin ve xylazine kombinasyonu ile anestezi edilmiş ve ince bağırsak dokuları alınmıştır.

2.3. MDA Seviyelerinin Belirlenmesi

Malondialdehit (MDA) miktarı, tiyobarbiturik asit (TBA) kullanılarak Ohkawa vd., (1979) metodu kullanılarak belirlenmiştir. 532 nm'de spektrofotometrede MDA miktarı ölçülmüştür ve sonuçlar nmol/mg protein olarak ifadelendirilmiştir.

2.4. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi

İnce bağırsak dokuları homojenizatör kullanılarak homojenize edilmiş ve hazırlanan materyal spektrofotometrede ölçülmüştür. Protein konsantrasyonu Lowry vd., (1951)'nin belirlediği metoda göre yapılmıştır.

2.4.1. SOD enzim aktivitesinin belirlenmesi

SOD enzim aktivitesi, Marklund ve Marklund (1974)'un metoduna göre ölçüldü. Spektrofotometrede pyrogallol'un 440nm'de üç dakikada alkali ortamda otooksidasyonu ile yükselen absorbans ölçülmüş. Pyrogallol'un otooksidasyonun %50 inhibiyonuna sebep olan protein miktarı bir ünite toplam SOD aktivitesi olarak hesaplanmıştır. 1mg protein başına toplam SOD aktivitesi U/mg protein olarak ifade edilmiştir.

2.4.2. CAT enzim aktivitesinin belirlenmesi

CAT enzim aktivitesi, Aebi'nin (1984) metoduna göre hidrojen peroksidin hidrolizi analiz edilerek 240nm'de H₂O₂'in parçalanmasını gösteren azalan absorbans ölçülmüş ve mmol/mg protein olarak ifade edilmiştir.

2.4.3. GPx enzim aktivitesinin belirlenmesi

GPx enzim aktivitesi, Paglia ve Valentine'nin (1987) yöntemine göre tespit edilmiştir. Enzimin spektrofotometrede 340 nm'de absorbans ölçümü yapılmıştır ve enzimin spesifik aktivitesi nmol/mg protein olarak ifade edilmiştir.

2.4.4. GST enzim aktivitesinin belirlenmesi

GST enzim aktivitesi, Habig ve diğerleri (1974)'nın metoduna göre analiz edildi. Enzimin 340 nm'de spektrofotometrede ölçümü yapılmıştır. Ayrıca hesaplamalardan sonra enzim aktivitesi mol/mg protein olarak ifade edilmiştir.

2.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri

İnce bağırsak dokuları nötral formalinde tespit edilerek parafin blok haline getirilmiştir. Bloklardan mikrotom ile 5-7 μ kalınlığında kesitler alınarak hematoxilen-eozin ile boyanmıştır ve ışık mikroskobu altında incelenerek fotoğrafları çekilmiştir.

2.6. İstatistiksel Analiz

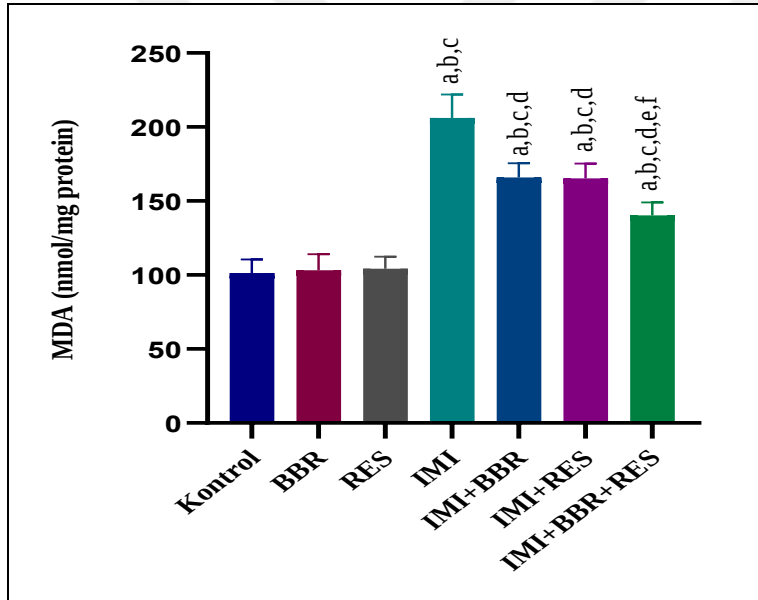
Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 23.0 paket programı kullanılarak tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi uygulanarak değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve tüm sonuçlar, ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.



3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. MDA Miktarının Değerlendirilmesi

Tüm grupların ince bağırsak dokularındaki MDA düzeyleri ölçülmüştür. Kontrol grubu, berberin ve resveratrol uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kontrol grubu ile IMI, IMI + BBR, IMI + RSV ve IMI + BBR + RSV uygulanan gruplar MDA seviyesi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. IMI uygulanan grup, IMI + BBR, IMI+RSV ve IMI+BBR+RSV uygulanan gruplarla karşılaştırıldığında MDA düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($P<0,05$).

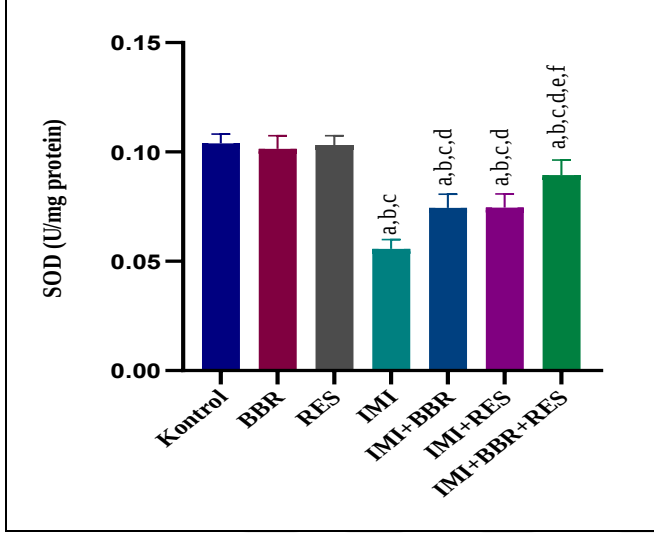


Şekil 3.1. MDA düzeyleri. Bir kontrol grubunun, bBBR-, cRES-, dIMI ile tedavi edilen grubun, eIMI+BBR ve IMI+RES ile tedavi edilen grubun karşılaştırılması, IMI ile tedavi edilen grupların karşılaştırılması, fIMI+BBR ve IMI+RES ile tedavi edilen grup karşılaştırması

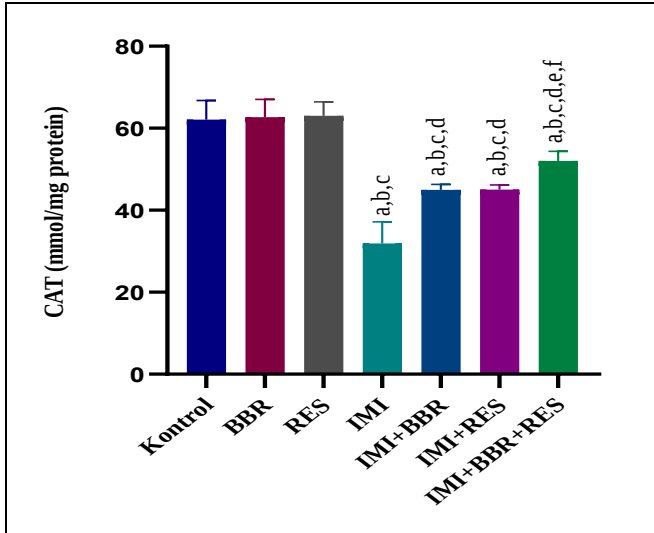
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

4 hafta süren deney sonunda tüm grupların ince bağırsak dokularındaki antioksidan enzim aktiviteleri (CAT, SOD, GST ve GPx) ölçülmüştür. Kontrol grubu, BBR ve RES uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kontrol grubu ile IMI, IMI+BBR, IMI+RES ve IMI+BBR+RES uygulanan gruplar antioksidan enzim aktiviteleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi. IMI ile

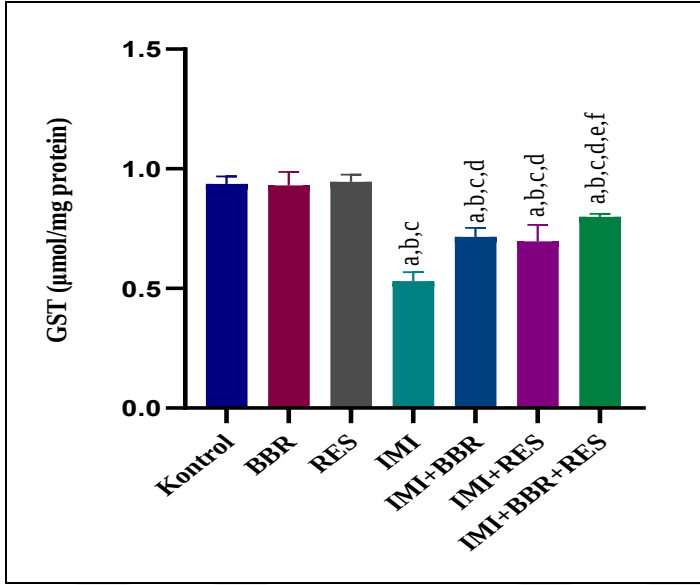
muamele edilen grup, IMI+BBR, IMI+RES ve IMI+BBR+RES uygulanan gruplarla karşılaştırıldığında antioksidan enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak bir artış gözlemlendi ($P<0.05$)(Şekil 3.2-3.5).



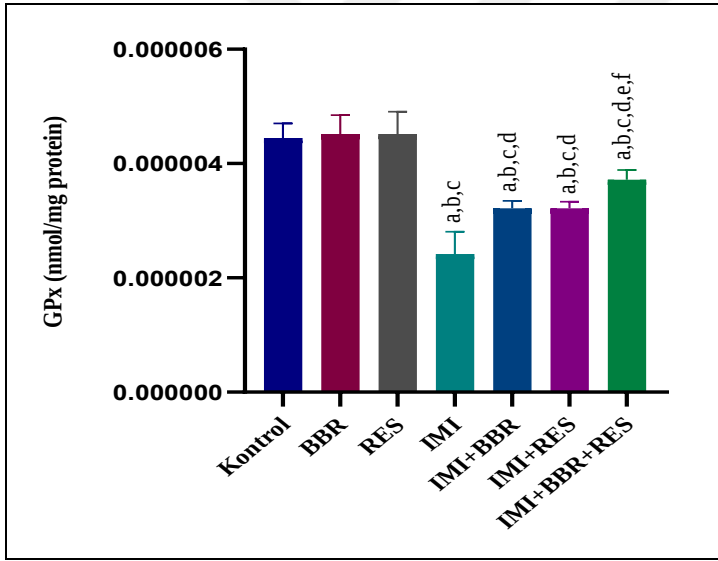
Şekil 3.2. Ratların ince bağırsak dokularındaki SOD enzim aktiviteleri (Sütunların üzerindeki harfler gruplar arasındaki anlamlı bir fark olduğunu ifade etmektedir)



Şekil 3.3. Ratların ince bağırsak dokularındaki CAT enzim aktiviteleri (Sütunların üzerindeki harfler gruplar arasındaki anlamlı bir fark olduğunu ifade etmektedir)



Şekil 3.4. Ratların ince bağırsak dokularındaki GST enzim aktiviteleri (Sütunların üzerindeki harfler gruplar arasındaki anlamlı bir fark olduğunu ifade etmektedir)



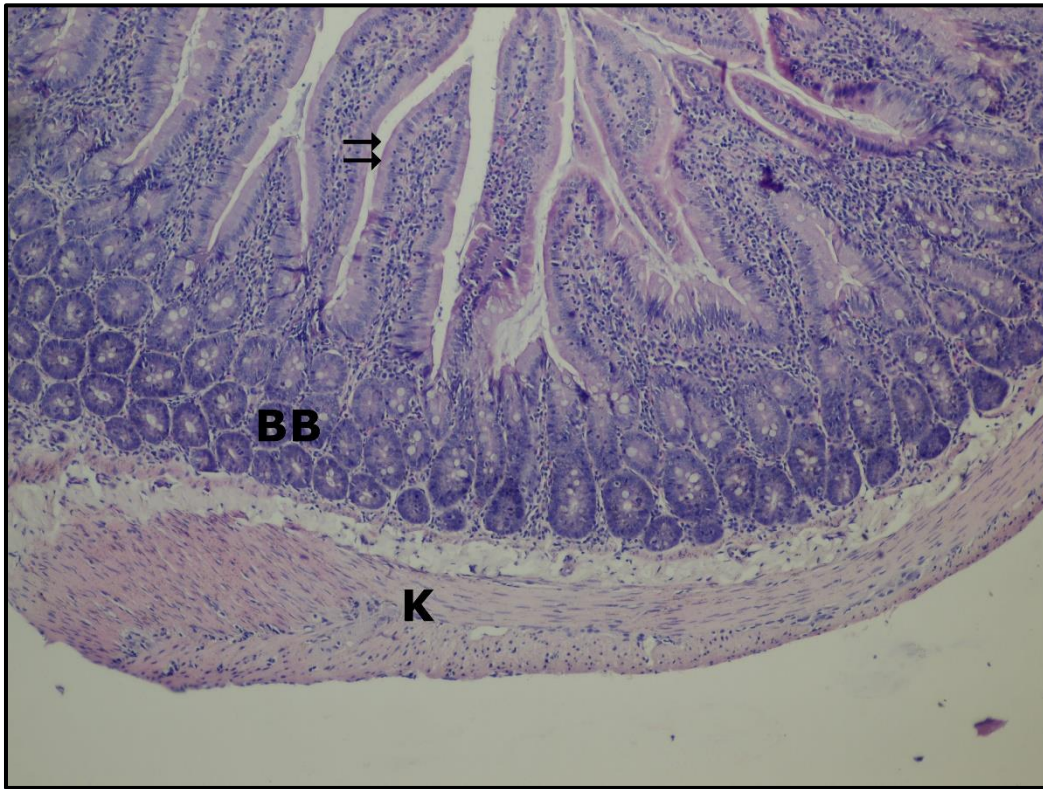
Şekil 3.5. Ratların ince bağırsak dokularındaki GPx enzim aktiviteleri (Sütunların üzerindeki harfler gruplar arasındaki anlamlı bir fark olduğunu ifade etmektedir)

3.3. Işık Mikroskobu Bulgularının Değerlendirilmesi

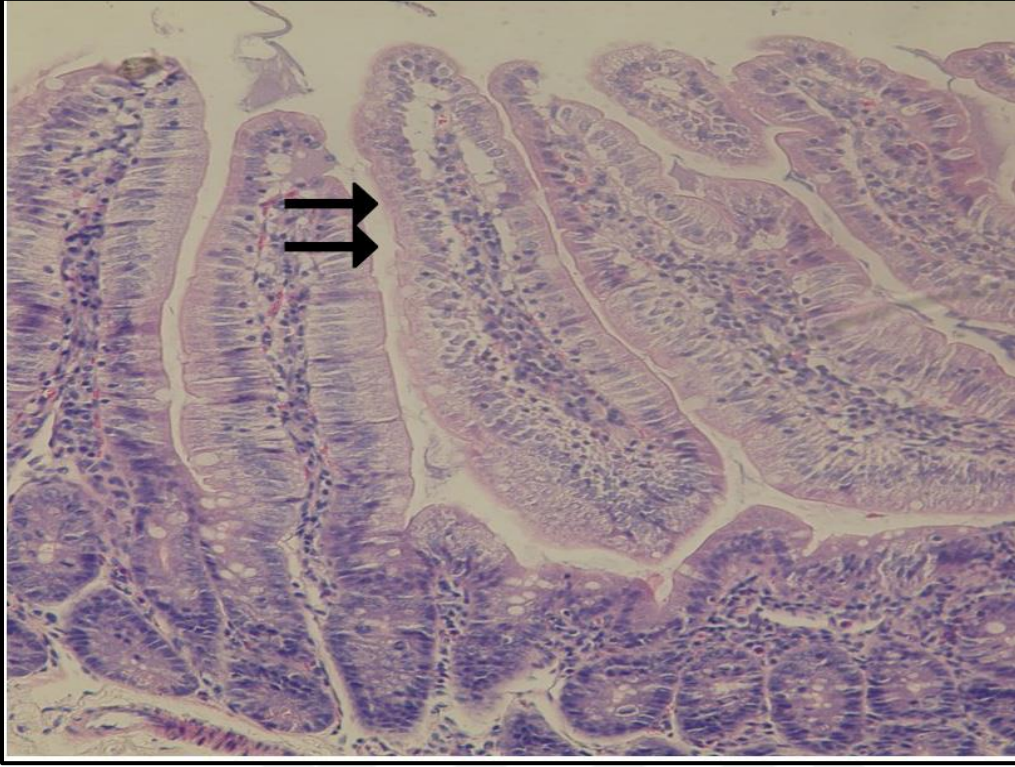
Işık mikroskobu ile yaptığımız incelemelerde RES, BBR ve kontrol uygulanan grupların ince bağırsak dokusunun normal yapıya sahip olduğu görüldü. Bağırsaktaki villuslarda ve villusları kaplayan hücrelerde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Villuslar normal uzunlukta idi. Bağırsakları çevreleyen kas dokusunun da normal bir yapıya sahip olduğu görüldü (Resim 3. 1- 3. 3).

IMI uygulanan sıçanların bağırsak dokusunda villuslarda kısalma ve küntleşme meydana gelmiştir. Ayrıca villuslarda düzensizlik ve kısalma bazı bölgelerde hücre infiltrasyonu gözlenmiştir (Resim 3.4).

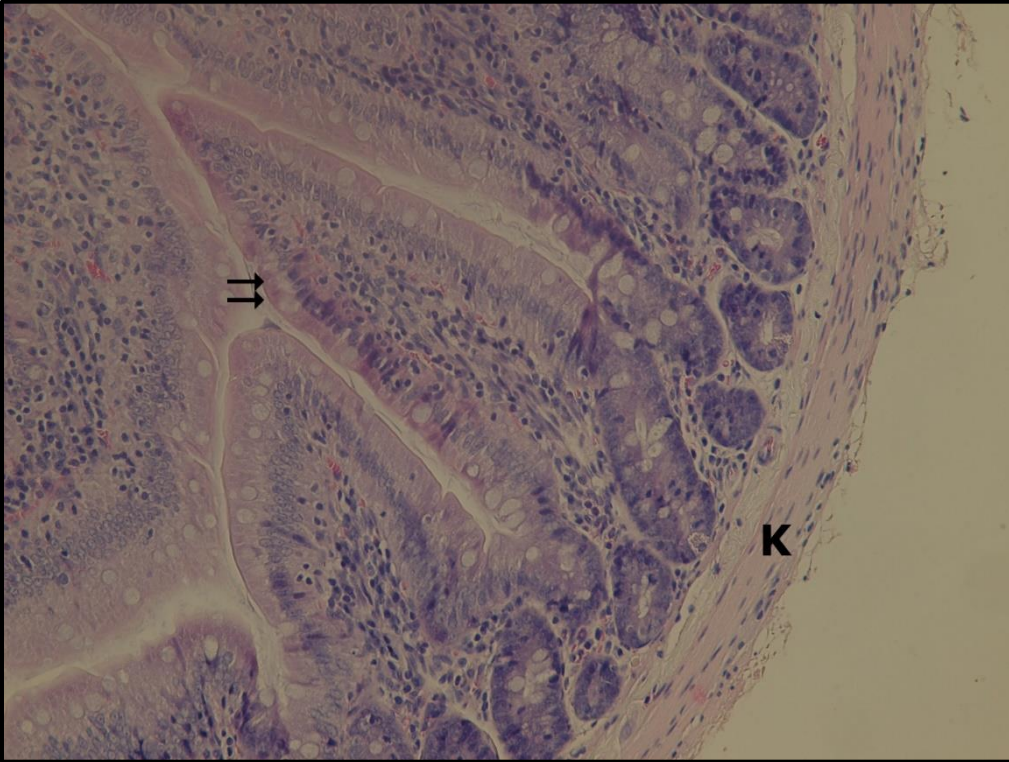
IMI+BBR ve IMI+RES uygulanan sıçanların bağırsak dokusunda, villuslarda küntleşme, genişleme ve düzensizleşme gözlenmiştir. Ancak bu etkilerin daha hafif olduğu görülmüştür (Resim 3.5, 3.6). IMI+BBR+RES uygulanan sıçanların bağırsak dokusunda belirgin bir patolojik bulgu gözlenmemiştir (Resim 3.7).



Resim 3.1. Kontrol grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı, K: Kas tabakası, BB: Bağırsak Bezleri, ⇔: Villuslar, H&E, X200.



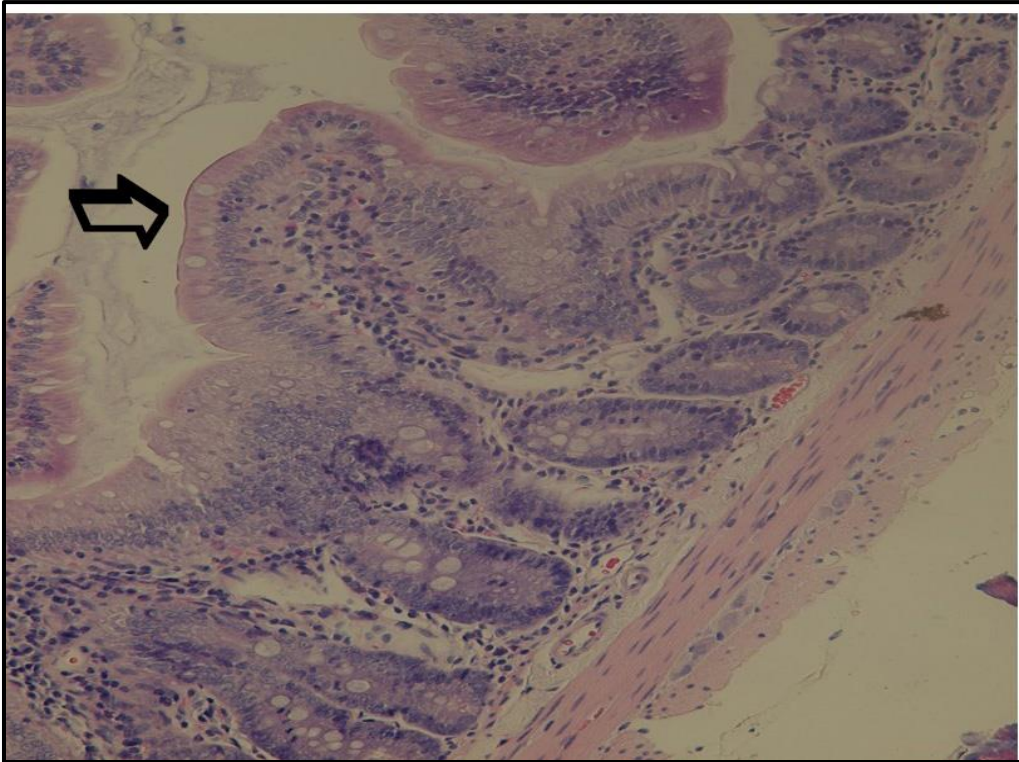
Resim 3.2. Berberin grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı, ⇨: Villuslar H&E, X200.



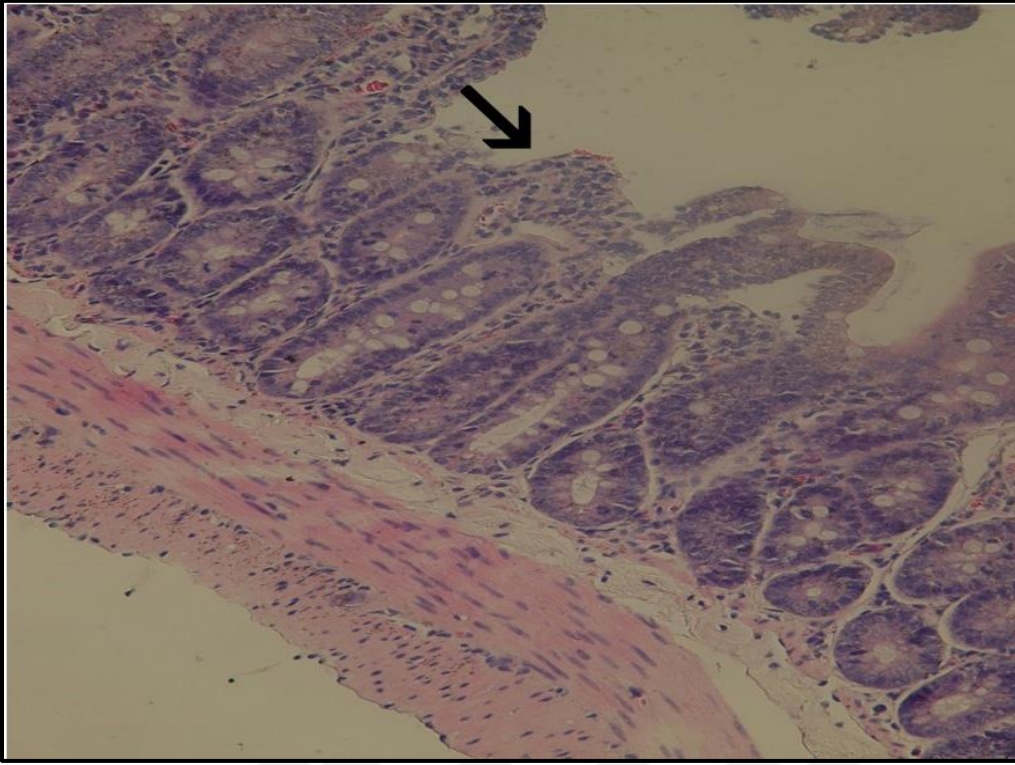
Resim 3.3. Resveratrol grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı, ⇨: Villuslar, K: Kas tabakası, H&E, X200.



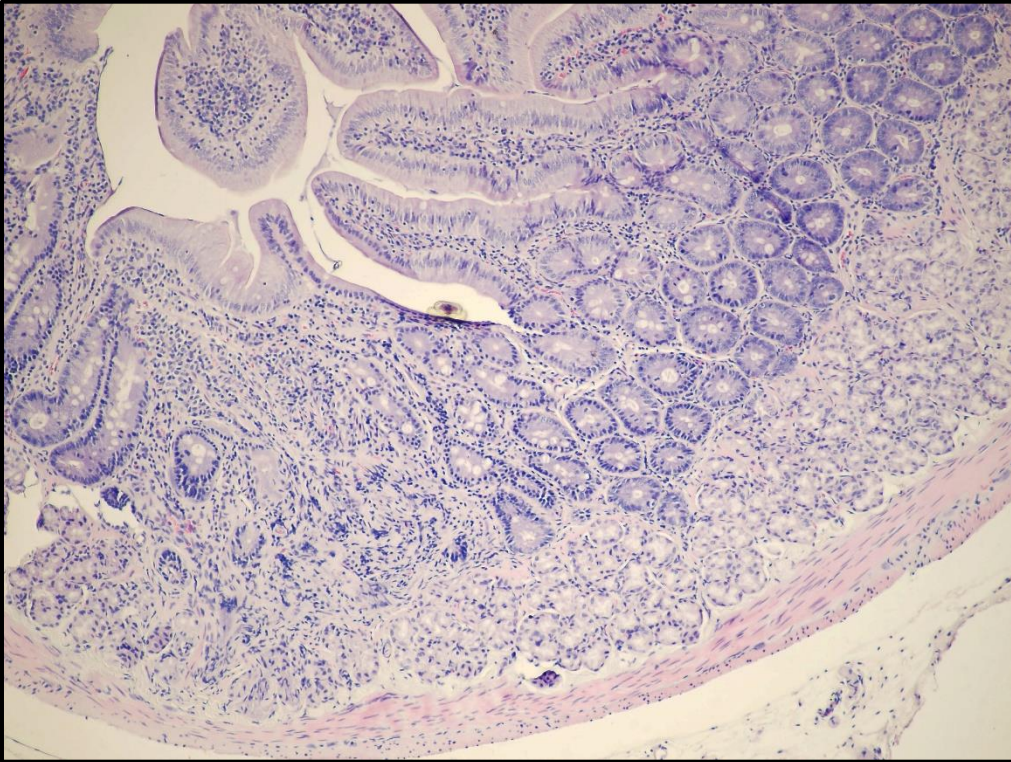
Resim 3.4. IMI grubu ratların ince bağırsaklarındaki villuslarda düzensizleşme (→), küntleşme (⇨) ve infiltrasyon (*). H&E, X200.



Resim 3.5. IMI + BBR grubu ratların ince bağırsaklarındaki villuslarda küntleşme ve kısalma (⇨), H&E, X200.



Resim 3.6. IMI + RES grubu ratların ince bağırsaklarındaki villuslarda düzensizlik (→), H&E, X200.



Resim 3.7. IMI+BBR+RES grubu ratların ince bağırsaklarının histolojik yapısı, H&E, X100.



4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pestisitler, ağır metaller ve plastikleştiriciler gibi çevresel kirleticiler, ekosistemler ve canlılar üzerinde giderek daha fazla olumsuz etkiye neden olmaktadır (Apaydin, 2015; Karaboduk ve diğerleri, 2015; Baş ve Kalender, 2016; Apaydin ve diğerleri, 2019a).

Pestisitler tarımsal mücadelede en sık kullanılan maddeler arasında yer almaktadır. IMI dünyada yaygın olarak kullanılan pestisitler arasında yer alan nikotinden türetilen bir pestisittir (Miao ve diğerleri, 2024). IMI'nin suda çözünürlüğü çok yüksektir. Bu nedenle doğada çok hızlı yayılır. Sonuç olarak hedef dışı organizmalara ve bunların biyolojik çeşitliliğine zarar verebileceği rapor edilmiştir (Xu ve diğerleri, 2021). IMI'nin hedef dışı organizmalar üzerindeki toksik etkilerini ve zararlarını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar genellikle suda yaşayan canlılar ve eklembacaklılar üzerinedir (Xu ve diğerleri, 2021). Bu tez çalışmasında IMI'nin sıçan bağırsak dokuları üzerindeki subakut toksik etkisi araştırılmıştır. Deney hayvanlarına 1/50 LD50 dozu olan 9 mg/kg IMI uygulanmıştır.

Yapılan bir çalışmada IMI'nin zebra balığı (*Danio rerio*) üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Araştırmacılar, düşük dozda IMI'ye maruz kalmanın zebra balığı bağırsağında oksidatif stresi tetiklediğini ve süperoksit dismutaz ve katalaz enzim aktivitelerini arttırdığını tespit etmişlerdir (Luo ve diğerleri, 2021).

Savunma sisteminin bazı durumlarda doğru çalışmaması sonucu oluşan lipid peroksidasyonu, yağ asidi zincirlerinden hidrojen atomlarının koparılması sonucunda yağ asidi zincirinin bir lipid radikali niteliğini kazanmasıyla başlamaktadır. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan malonildialdehit, çoklu doymamış yağ asididir. Hücre içerisinde inflamasyonun artmasıyla dokudaki miktarı artmaktadır. Yapılan birçok çalışmada MDA seviyelerinin artması, oksidatif stresi artmasıyla korelasyon gösterdiği için iyi bir gösterge olarak kullanılmaktadır (Ayala ve diğerleri, 2014). Malondialdehit, lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve hücre hasarının önemli bir belirtecidir (Baş ve diğerleri, 2015; Kalender ve diğerleri, 2019). Bu tez çalışmasında IMI uygulanan ratların ince bağırsak dokularındaki MDA miktarında istatistiksel olarak bir artış gözlenmiştir. Bu sonuç bağırsak hücrelerinde, özellikle zarlı yapılarda hasar meydana geldiğinin bir göstergesidir.

Reaktif oksijen türleri normal hücrel metabolizma sonucu canlı organizmalar tarafından da üretilen bileşiklerdir. Düşük ve orta dereceli çeşitli konsantrasyonlarda, hücre içerisinde fizyolojik işlemler esnasında oluşurlar. Oksidanlar/antioksidanlar arasındaki denge bozulursa ve oksidanlar lehine kayarsa bu durum oksidatif stres olarak adlandırılır. Oksidatif stres ise pek çok hastalığın patogeneğinde rol alır. Bu hastalıklara örnek olarak nöro dejeneratif değişiklikler, kanser, hipertansiyon, iskemi gibi hastalıklar söylenebilir. Aerobik canlılar, ROS'un zararlı etkilerini elimine etmek için enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanları içeren karma bir antioksidan sistem içermektedirler. Buna ilaveten çeşitli olumsuz durumlarda antioksidan savunma sistemleri yetersiz kalabilirler. Bu nedenle bu araştırmada olduğu gibi özellikle oksidatif hasarla bağlantılı toksisite çalışmaları önem kazanmaktadır. Organofosforlu bileşiklere maruz kalma hem in vitro hem de in vivo oksidatif strese neden olduğuna dair çalışmalar mevcut olup organofosforlu bileşiklerin hücre modellerinde, ROS üretimini artırdığı ve endojen antioksidan enzimlerde değişikliklere neden olarak serbest radikal aracılı lipid peroksidasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (Gultekin ve diğerleri, 2000). Antioksidan enzim sisteminin bozulması hücrelerde hemostazın bozulmasına ve diğer fizyolojik aktivitelerin bozulmasına neden olabilir. Buna bağlı olarak hücrelerde iş ve fonksiyon kaybı meydana gelebilir. Bunun sonucunda hücre zarar görebilir (Apaydın ve diğerleri, 2019a). Bu tez çalışmasında IMI, ratların ince bağırsak dokusundaki antioksidan enzim aktivitelerinde azalmaya neden olmuştur. Bu sonuç IMI'nin antioksidan enzim sistemini baskıladığını göstermektedir. Bu baskılanma sonucu hücre savunma sistemi yönünden bir zafiyet göstermekte ve hücre içinde oluşan reaktif oksijen türlerini nötralize edememektedir. Bunun sonucunda hücre hasarı meydana geldiği düşünülmektedir. Buna bağlı olarak hücre içinde meydana gelen protein sentezi ve ATP üretimi gibi fizyolojik ve biyokimyasal reaksiyonların yapısı da bozulmaktadır.

Pestisitler, dokularda histopatolojik değişikliklere de neden olmaktadır. Bir pestisit olan bendiokarb, sıçanların ince bağırsak dokusunda atrofi, infiltrasyon ve nekroza neden olmuştur (Apaydın ve diğerleri, 2019b). Başka bir çalışmada da IMI'nin zebra balığı (*Danio rerio*) üzerindeki etkisini araştırılmıştır. Araştırmacılar düşük dozda IMI maruziyetinin zebra balığının bağırsak duvarında kalınlaşmaya ve inflamasyona neden olduğunu bildirmişlerdir (Luo ve diğerleri, 2021). Bir başka çalışmada da IMI'nin bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu ve fonksiyonunu değiştirdiğini, bağırsak yapısının bütünlüğünü bozduğunu ve bağırsak geçirgenliğini arttırdığını göstermişlerdir (Miao ve

diğerleri, 2024). Zhao ve diğerleri, 90 gün boyunca farelere ağızdan IMI uygulamışlardır. IMI'nin sıkı bağlantıları bozarak bağırsak geçirgenliğini arttırdığını ifade etmişlerdir (Zhao ve diğerleri, 2021). Bu tez çalışmasında da IMI ratların ince bağırsak dokusunda patolojik değişikliklere neden olmuştur. Özellikle bağırsak villuslarında küntleşme ve kalınlaşmaya neden olmuştur.

Berberin, kimyasal yapısı 2,3-metilendioksi-9,10-dimetoksiprotoberberin klorür olan doğal bir alkaloid bileşiktir (Xiao, 2018). Karmaşık yapısı ve çeşitli biyoaktif türevleri sentezlemek için farmakolojideki önemi onu dikkate değer kılmaktadır. Üç benzen halkası ve bir izokinolin halkası içeren tetrasiklik bir moleküler yapıya ve iki metoksi grubu ve bir amonyum grubu dahil olmak üzere fonksiyonel gruplara sahiptir (Singh, 2021). Berberin, genellikle kızılçık, altınmühür ve Oregon üzümü gibi bitkilerde, özellikle köklerinde, gövdelerinde, kabuklarında ve rizomlarında bulunur (Singh ve Katare, 2020). Berberin yüzyıllardır geleneksel tıpta ve çeşitli kültürlerde kullanılmıştır (Neag, 2018). İltihap bozuklukları ve cilt hastalıklarını tedavi etmek, yara iyileşmesini desteklemek ve sindirim ve solunum sorunlarını gidermek için kullanılmıştır (Zhu, 2022). Geleneksel Asya tıbbında, Berberin içeren bitkiler binlerce yıldır bağırsak sorunlarını, ishali, parazit enfeksiyonlarını ve sıtmayı tedavi etmek için kullanılmıştır (Habtemariam, 2020). Berberin, çok sayıda klinik ve deneysel çalışmanın desteklediği immünomodülatör, antioksidan, kardiyoprotektif, hepatoprotektif ve renoprotektif etkileri de dahil olmak üzere farmakolojik özellikleri nedeniyle takdir edilmektedir (Prajwala, 2020). Modern araştırmalar, metabolik sendrom ve çeşitli kanser türleri de dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıklara karşı berberin'in potansiyel etkinliğini araştırmaya devam etmektedir (Khan, 2022).

Chen ve diğerleri (2020), Berberin'in akciğer kanseri hastalarında DNA onarım sistemi üzerindeki etkisine dair bir çalışma yürütmüşlerdir (Chen, 2020). Araştırmaları, Berberin'in insan NSCLC hücrelerinde TOP2B ekspresyonunu bozarak DNA hasarına neden olduğunu bulmuşlardır. Berberin ile tedavi, hem NCI-H460 hem de A549 hücrelerinde DNA hasarı için bilinen bir belirteç olan Ser139'da fosforile edilmiş H2AX oluşumunda önemli bir artışa neden olmuştur. Ayrıca, berberin tedavisinden sonra seçili NSCLC hücrelerinde TOP2B'nin mRNA ve protein ekspresyonunun azaldığını gözlemişlerdir; bu da berberin tarafından indüklenen çift zincirli kırıklar (DSB) ile TOP2B'nin etkisi arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (Chen, 2020).

Resveratrol, doğal bir polifenol bileşigidir. Üç izomerik formda bulunan yağda çözünen bir bileşiktir. Çeşitli bitkiler strese, yaralanmaya, aşırı güneş ışığına, ultraviyole radyasyona, enfeksiyona ve istilacı mantarlara karşı koruma sağlamak için resveratrol üretir (Salehi ve diğerleri, 2018). Resveratrol esas olarak üzümlerde, meyvelerde, fıstıkta ve tıbbi bitkilerde bulunur. Yaygın olarak bir besin takviyesi olarak kullanılan resveratrol, ilgi çekici farmakolojik potansiyeli nedeniyle çok sayıda araştırma ilgisini çekmiştir (Miguel ve diğerleri, 2021). Resveratrol, antioksidan, anti-inflamatuar, antikanser, östrojenik, nöroprotektif, kardiyoprotektif, anti-ateroskleroz, yaşlanma karşıtı, anti-osteoporoz, antimikrobiyal ve anti-obezite aktivitelerine sahiptir. Ancak resveratrolün klinik faydaları iyi belirlenmemiştir (Ahmadi ve Ebrahimzadeh, 2020). Kardiyovasküler sistem resveratrol tarafından çok boyutlu olarak korunur (Banez ve diğerleri, 2020). Birçok araştırma, resveratrolün diğer polifenoller gibi çok sınırlı bir biyoyararlanıma sahip olduğunu göstermiştir. Resveratrolün çeşitli *in vitro* sistemlerdeki biyolojik etkilerine ilişkin çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Ancak emilimi, metabolizması, biyoyararlanımı, ilaç-ilac etkileşimleri ve toksisite çalışmaları sınırlıdır (Sharifi-Rad ve diğerleri, 2022). Resveratrolün oral emilim oranı %75'e kadar çıkar; ancak biyoyararlanımı yalnızca %1'dir (Ren ve diğerleri, 2022). Resveratrol suda kolayca çözünmez. Dahası, çeşitli pH seviyeleri, ısı, tuz iyonları ve UV ışınlanması dahil olmak üzere çeşitli çevresel faktörlere duyarlıdır. İnsan deneylerinde, resveratrolün oral uygulama yoluyla emildiği bulunmuştur. Öte yandan, plazma konsantrasyonu ve doku birikimi genellikle minimumdur (Zhou ve Yang, 2022). Bu tez çalışmasında IMI toksisitesini araştırmak için ratlara 100 mg/kg berberin suda çözülerek oral yol ile verilmiştir. Resveratrol ise suda iyi çözünmediği için mısır yağı içinde çözülerek 20 mg/kg oral yol ile verilmiştir. Resveratrol ve berberin hem tek başına verildiklerinde hem de beraber uygulandıklarında bağırsak toksisitesini azaltmıştır. Bu tez çalışmasında IMI uygulanan grupta bağırsak dokusundaki MDA miktarında artış ve antioksidan enzim aktivitesinde azalma gözlenmiştir. Berberin ve resveratrol hem MDA miktarında hem de antioksidan enzim aktivitesinde iyileşmeye neden olmuştur.

Histolojik çalışmalarımızda IMI'nin bağırsak dokusundaki villuslarda kısalma ve küntleşmeye neden olduğu ve yine bağırsakta inflamasyon oluşturduğu tespit edilmiştir. Berberin ve resveratrolün tek başına ve birlikte verilmesi patolojik bulgularda düzelmeye neden olmuştur.

Bu çalışmada bir pestisit olan imidakloprid ratların bağırsak dokusunda toksik etkilere yol açmıştır. Berberin ve resveratrolün tek tek ve kombinasyon şeklinde uygulanması imidaklopridin neden olduğu toksik etkilerin hafiflemesine neden olmuştur. Ancak bu iki antioksidanın imidakloprid toksisitesine karşı sinerjistik etkisinin olup olmadığının tespit edilmesi için moleküler düzeyde daha detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.





KAYNAKLAR

- Abdelgawad, F. E., Abd El-Rahman, G. I., Behairy, A., Abd-Elhakim, Y. M., Saber, T. M., Metwally, M. M. ve Aglan, M. A. (2024). Thymol's modulation of cellular macromolecules, oxidative stress, DNA damage, and NF-kB/caspase-3 signaling in the liver of imidacloprid-exposed rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 109, 104492.
- Adiguzel, C. ve Kalender, Y. (2020). The ameliorative effects of quercetin and curcumin against subacute nephrotoxicity of fipronil induced in Wistar rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(6), 6449–6458.
- Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, 105, 121-126.
- Ahmadi, R. ve Ebrahimzadeh, M. A. (2020). Resveratrol—A comprehensive review of recent advances in anticancer drug design and development. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 200, 112356.
- Aktar, M. W., Sengupta, D. ve Chowdhury, A. (2009). Impact of pesticides use in agriculture : their benefits and hazards. *Interdisciplinary Toxicology*, 2(1), 1–12.
- Alorabi, M., Cavalu, S., Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Mostafa-Hedeab, G., Negm, W. A. ve Batiha, G. E. S. (2022). Pentoxifylline and berberine mitigate diclofenac-induced acute nephrotoxicity in male rats via modulation of inflammation and oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 152, 113225.
- Apaydın, F. G., Baş, H., Kalender, S., Adıgüzel, C. ve Kalender, Y. (2019b). Histopathological effect of bendiocarb on small intestine tissues of rats: Role of vitamins C and E. *Gazi University Journal of Science*, 32(2), 402-407.
- Apaydin, F. G., Aslanturk, A., Uzunhisarcikli, M., Bas, H., Kalender, S. ve Kalender, Y. (2019a). Histopathological and biochemical studies on the effect of curcumin and taurine against bisphenol A toxicity in male rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(12), 12302–12310.
- Apaydin, F. G., Kalender, S., Bas, H., Demir, F., Kalender, Y. (2015). Lead nitrate induced testicular toxicity in diabetic and non-diabetic rats: Protective role of sodium selenite. *Brazilian Archives of Biology And Technology*, 58(1), 68–74.
- Arıncı, K. ve Elhan, A. (2014). *Anatomi* (5. Baskı). Ankara: Güneş Kita, 216–21.
- Banaee, M., Zeidi, A., Haghi, B. N. ve Beitsayah, A. (2024). The toxicity effects of imidacloprid and chlorpyrifos on oxidative stress and blood biochemistry in *Cyprinus carpio*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 284, 109979.
- Banez, M. J., Geluz, M. I., Chandra, A., Hamdan, T., Biswas, O. S., Bryan, N. S. ve Von Schwarz, E. R. (2020). A systemic review on the antioxidant and anti-inflammatory effects of resveratrol, curcumin, and dietary nitric oxide supplementation on human cardiovascular health. *Nutrition Research*, 78, 11–26.

- Baş, H. ve Kalender, Y. (2016). Nephrotoxic effects of lead nitrate exposure in diabetic and nondiabetic rats: Involvement of oxidative stress and the protective role of sodium selenite. *Environmental Toxicology*, 31(10), 1229–1240.
- Baş, H., Kalender, Y., Pandir, D. ve Kalender, S. (2015). Effects of lead nitrate and sodium selenite on DNA damage and oxidative stress in diabetic and non-diabetic rat erythrocytes and leucocytes. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 39(3), 1019–1026.
- Bernardes, M. F. F., Pazin, M., Pereira, L. C. ve Dorta, D. J. (2015). Impact of pesticides on environmental and human health. *Toxicology Studies-Cells, Drugs and Environment*, 195-233.
- Betteridge, D. J. (2000). What is oxidative stress? *Metabolism*, 49(2), 3–8.
- Binmahfouz, L. S., Hassanein, E. H., Bagher, A. M., Hareeri, R. H., Alamri, Z. Z., Algandaby, M. M., ve Abdel-Naim, A. B. (2024). Berberine alleviates chlorpyrifos-induced nephrotoxicity in rats via modulation of Nrf2/HO-1 axis. *Heliyon*, 10(3), e25233
- Bonmatin, J. M., Moineau, I., Charvet, R., Colin, M. E., Fleche, C. ve Bengsch, E. R. (2005). Behaviour of imidacloprid in fields. Toxicity for honey bees. *Environmental Chemistry: Green Chemistry and Pollutants in Ecosystems*, 1(2), 483–494.
- Casida, J. E. ve Durkin, K. A. (2017). Pesticide chemical research in toxicology: Lessons from nature. *Chemical Research in Toxicology*, 30(1), 94–104.
- Chakraborty, P., Kumar, S., Dutta, D. ve Gupta, V. (2009). Role of antioxidants in common health diseases. *Resource Journal Pharmacy Technology*, 2(2), 238–244.
- Chang, W., Chen, L. ve Hatch, G. M. (2015). Berberine as a therapy for type 2 diabetes and its complications: From mechanism of action to clinical studies. *Biochemistry and Cell Biology*, 93(5), 479–486.
- Chen, J., Huang, X., Tao, C., Wang, L., Chen, Z., Li, X., ve Wu, Z. (2020). Berberine chloride suppresses non-small cell lung cancer by deregulating Sin3A/TOP2B pathway in vitro and in vivo. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 86, 151-161.
- Cimino, A. M., Boyles, A. L., Thayer, K. A. ve Perry, M. J. (2017). Review effects of neonicotinoid pesticide exposure on human health. *A Systematic Review*, 125(2), 155–162.
- Çetin, A., Ulusoy, Y., Ögütçü, A., Uzun, F. G., ve Demir, F. (2008). Dichlorvos' un ratların ince bağırsak dokusu üzerine etkisi ve vitamin C ve E'nin koruyucu rolü. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 19(1), 47-52.
- Damalas, C. A. ve Eleftherohorinos, I. G. (2011). Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(5), 1402–1419.

- Ducatti, B., Olívia, A., Laurentino, M., Costa-valle, M. T., Vivan, L., Pereira, B., Sates, C., Guimar, N., Dallegrave, E., Cristina, S., Leal, B. ve Dutra, M. (2022). Imidacloprid-based commercial pesticide causes behavioral, biochemical , and hematological impairments in Wistar rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 94(1), 124-135.
- Erdoğan, D., Görgün, M., Hatiboğlu, T. ve Ilgaz, C. (1996). *Genel histoloji* (1. baskı). Ankara: Sbad Yayınları, 14-51.
- Galloway, T. ve Handy, R. (2003). Immunotoxicity of organophosphorous pesticides. *Ecotoxicology*, 12, 345–363.
- Gill, S. S. ve Tuteja, N. (2010). Reactive oxygen species and antioxidant machinery in abiotic stress tolerance in crop plants. *Plant Physiology and Biochemistry*, 48(1), 909–930.
- Graham, J. B. ve Eric, J. (2011). Oxidative stress. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 25(3), 287–299.
- Graziani, C., Talocco, C., De Sire, R., Petito, V., Lopetuso, L. R., Gervasoni, J., Persichilli, S., Franceschi, F., Ojetto, V., Gasbarrini, A. ve Scaldaferri, F. (2019). Intestinal permeability in physiological and pathological conditions: major determinants and assessment modalities. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 23, 795-810.
- Gültekin, R., Simsek, O., Öksüz, O. ve Kurultay, S. J. F. N. (2000). The effect of environmental pollution on the heavy metal content of raw milk. *Food/Nahrung*, 44(5), 360-363.
- Habig, W. H., Pabst, M. J. ve Jakoby, W. B. (1974). Glutathione-S- transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *The Journal of Biological Chemistry*, 249, 7130-7139.
- Habtemariam, S. (2020). Berberine pharmacology and the gut microbiota: A hidden therapeutic link. *Pharmacological Research*, 155, 104722.
- Hassan, S., El-ela, F. I. A. ve Abdel-aziz, A. M. (2019). Investigating the potential protective effects of natural product quercetin against imidacloprid-induced biochemical toxicity and DNA damage in adults rats. *Toxicology Reports*, 6(1), 727–735.
- Huang, Y., Zhang, X. ve Li, Z. (2024). Analysis of nationwide soil pesticide pollution : Insights from China. *Environmental Research*, 252(3), 118988.
- Ibrahim, M. I., Ferreira, G. C. H., Venter, E. A. ve Botha, C. J. (2023). Cytotoxicity, morphological and ultrastructural effects induced by the neonicotinoid pesticide, imidacloprid, using a rat Leydig cell line (LC-540). *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 104, 104310.
- Imenshahidi, M. ve Hosseinzadeh, H. (2020). Berberine neuroprotection and antioxidant activity. In *Oxidative stress and dietary antioxidants in neurological diseases* (pp. 199-216). New York: Academic Press.

- Jeschke, P., Nauen, R., Schindler, M. ve X, A. E. (2011). Overview of the status and global strategy for neonicotinoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59, 2897–2908.
- Kalender, S., Apaydin, F. G. ve Kalender, Y. (2019). Testicular toxicity of orally administrated bisphenol A in rats and protective role of taurine and curcumin. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 32(3), 1043–1047.
- Karaboduk, H., Uzunhisarcikli, M. ve Kalender, Y. (2015). Protective effects of sodium selenite and vitamin E on mercuric chloride-induced cardiotoxicity in male rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 58(2), 229–238.
- Khan, S., Hussain, A., Attar, F., Bloukh, S. H., Edis, Z., Sharifi, M. ve Falahati, M. (2022). A review of the berberine natural polysaccharide nanostructures as potential anticancer and antibacterial agents. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 146, 112531.
- Khayal, E. E. S., Alabiad, M. A., Elkholy, M. R., Shalaby, A. M., Nosery, Y. ve El-Sheikh, A. A. (2022). The immune modulatory role of marjoram extract on imidacloprid induced toxic effects in thymus and spleen of adult rats. *Toxicology*, 471, 153174.
- Lau, C.-W., Yao, X.-Q., Chen, Z.-Y., Ko, W.-H. ve Huang, Y. (2001). Cardiovascular actions of berberine. *Cardiovascular Drug Reviews*, 19(3), 234–244.
- Leis, K., Pisanko, K., Jundziłł, A., Mazur, E., Męcińska-Jundziłł, K. ve Witmanowski, H. (2022). Resveratrol as a factor preventing skin aging and affecting its regeneration. *Advances in Dermatology and Allergology* 39(3), 439-445.
- Lonare, M., Kumar, M., Raut, S., More, A., Doltade, S., Badgujar, P. ve Telang, A. (2016). Evaluation of ameliorative effect of curcumin on imidacloprid-induced male reproductive toxicity in wistar rats. *Environmental Toxicology*, 31(10), 1250-1263.
- Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J. (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193(1), 265–275.
- Luo, T., Wang, X., ve Jin, Y. (2021). Low concentrations of imidacloprid exposure induced gut toxicity in adult zebrafish (*Danio rerio*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 241, 108972.
- Marklund, S. ve Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European Journal of Biochemistry*, 47, 469-474
- Meng, T., Xiao, D., Muhammed, A., Deng, J., Chen, L. ve He, J. (2021). Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol. *Molecules*, 26(1), 229-230.
- Miao, Z., Zhao, P., Cao, Q., Ding, Y. ve Xu, S. (2024). Protective effect of melatonin on imidacloprid-induced pyroptosis and ferroptosis by mediating peptidoglycan in the gut of the common carp (*Cyprinus carpio*). *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 202, 105935.

- Miguel, C. A., Noya-Riobó, M. V., Mazzone, G. L., Villar, M. J., & Coronel, M. F. (2021). Antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective actions of resveratrol after experimental nervous system insults. Special focus on the molecular mechanisms involved. *Neurochemistry International*, 150, Article 105188.
- Mullins, J. (1993). Imidacloprid: A new nitroguanidine insecticide. *ACS Symposium Series*, 524, 13, 183-198.
- Muñoz-Quezada, M. T., Lucero, B. A., Barr, D. B., Steenland, K., Levy, K., Ryan, P. B., Iglesias, V., Alvarado, S., Concha, C., Rojas, E. ve Vega, C. (2013). Neurodevelopmental effects in children associated with exposure to organophosphate pesticides: a systematic review. *Neurotoxicology*, 39, 158–168.
- Nadile, M., Retsidou, M. I., Gioti, K., Beloukas, A. ve Tsiani, E. (2022). Resveratrol against cervical cancer : Evidence from in vitro and in vivo studies. *Nutrients*, 14 (5273) 1–20.
- Naiel, M. A., Shehata, A. M., Negm, S. S., Abd El-Hack, M. E., Amer, M. S., Khafaga, A. F., Bin-Jumah, M. ve Allam, A. A. (2020). The new aspects of using some safe feed additives on alleviated imidacloprid toxicity in farmed fish: a review. *Reviews in Aquaculture*, 12(4), 2250-2267.
- Neag, M. A., Mocan, A., Echeverría, J., Pop, R. M., Bocsan, C. I., Crişan, G. ve Buzoianu, A. D. (2018). Berberine: Botanical occurrence, traditional uses, extraction methods, and relevance in cardiovascular, metabolic, hepatic, and renal disorders. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 557.
- Ohkawa, H. ve Ohishi, N ve Yagi K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95, 351–358.
- Öztürk, E., Arslan, A. K. K., Yerer, M. B. ve Bishayee, A. (2017). Resveratrol and diabetes: A critical review of clinical studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 95, 230–234.
- Paglia, D. E. ve Valentine, W. N. (1987). Studies on the quantitative and qualitative characterization of glutathione peroxidase. *Journal Laboratory Medicine*, 70, 158-165.
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., G. Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D. ve Bitto, A. (2017). Oxidative stress: Harms and benefits for human health. *Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health*, 1(1), 841-845.
- Prajwala, B., Raghu, N., Gopenath, T. S., Shanmukhappa, B., Karthikeyan, M., Ashok, G. ve Kanthesh, M. B. (2020). Berberine and its pharmacology potential: a review. *European Journal of Biomedical Research*, 7(5), 115-23.
- Ren, G., Shi, J., Huang, S., Liu, C., Ni, F., He, Y. ve Xie, H. (2022). The fabrication of novel zein and resveratrol covalent conjugates: Enhanced thermal stability, emulsifying and antioxidant properties. *Food Chemistry*, 374, 131612.
- Salehi, B., Mishra, A. P., Nigam, M., Sener, B., Kilic, M., Sharifi-Rad, M. ve Sharifi-Rad, J. (2018). Resveratrol: A double-edged sword in health benefits. *Biomedicines*, 6(3), 91.

- Sarbadhikary, P., George, B. P. ve Abrahamse, H. (2021). Recent advances in photosensitizers as multifunctional theranostic agents for imaging-guided photodynamic therapy of cancer. *Theranostics*, 11(18), 9054.
- Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Durazzo, A., Lucarini, M., Souto, E. B., Santini, A. ve Cruz-Martins, N. (2022). Resveratrol'biotechnological applications: Enlightening its antimicrobial and antioxidant properties. *Journal of Herbal Medicine*, 32, 100550.
- Sies, H., Berndt, C. ve Jones, D. P. (2017). Oxidative stress. *Annual Review of Biochemistry*, 86, 715–748.
- Singh, A., Duggal, S., Kaur, N. ve Singh, J. (2010). Berberine: Alkaloid with wide spectrum of pharmacological activities. *Journal of Natural Products*, 3, 64-75.
- Singh, B. ve Katare, A. K. (2020). Botanical sources, chemistry aspects and biological functions of berberine: an updated critical review. *Botanical Leads for Drug Discovery*, (4)1, 421–462.
- Singh, S., Pathak, N., Fatima, E. ve Negi, A. S. (2021). Plant isoquinoline alkaloids: Advances in the chemistry and biology of berberine. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 226, 113839.
- Sun, Q., Xiao, X., Kim, Y., Kim, D., Yoon, K. S., Clark, J. M., ve Park, Y. (2016). Imidacloprid promotes high fat diet-induced adiposity and insulin resistance in male C57BL/6J mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(49), 9293-9306..
- Takahara, M., Takaki, A., Hiraoka, S., Adachi, T., Shimomura, Y., Matsushita, H., ve Okada, H. (2019). Berberine improved experimental chronic colitis by regulating interferon- γ -and IL-17A-producing lamina propria CD4⁺ T cells through AMPK activation. *Scientific Reports*, 9(1), 11934.
- Teng, F., Lv, X., Li, J. ve Zhang, Y. (2018). Increased bioavailable berberine protects against myocardial ischemia reperfusion injury through attenuation of NF κ B and JNK signaling pathways. *International Heart Journal*, 59, 1378–1388.
- Tonietto, B. D., Laurentino, A. O. M., Costa-Valle, M. T., Cestonaro, L. V., Antunes, B. P., Sates, C. ve Arbo, M. D. (2022). Imidacloprid-based commercial pesticide causes behavioral, biochemical, and hematological impairments in Wistar rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 94, 103924.
- Tudi, M., Ruan, H. D., Wang, L., Lyu, J., Sadler, R., Connell, D., Chu, C. ve Phung, D. T. (2021). Agriculture development, pesticide application and its impact on the environment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 1–24.
- Uzunhisarcikli, M., Apaydin, F. G., Bas, H., ve Kalender, Y. (2023). The ameliorative effects of quercetin and curcumin against subacute nephrotoxicity of fipronil induced in Wistar rats. *Toxicology Research*, 12(3), 493-502.
- Van, F. D. B., Paveley, N., Van Den Berg, F., Hobbelen, P. ve Oliver, R. (2014). Mixtures as a Fungicide Resistance Management Tactic. *Phytopathology*, 104(12), 1264–1273.

- Vellingiri, B., Chandrasekhar, M., Sabari, S. S., Gopalakrishnan, A. V., Narayanasamy, A., Venkatesan, D., Iyer, M., Kesari, K. ve Dey, A. (2022) Neurotoxicity of pesticides link to neurodegeneration. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 243 (113972), 1-11.
- Vohra, P., Khera, K. S. ve Sangha, G. K. (2014). Physiological, biochemical and histological alterations induced by administration of imidacloprid in female albino rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 110, 50-56.
- Wang, K., Yin, J., Chen, J., Ma, J., Si, H. ve Xia, D. (2024). Phytomedicine Inhibition of inflammation by berberine: Molecular mechanism and network pharmacology analysis. *Phytomedicine*, 128, 155258.
- Wei, F., Cheng, F., Li, H. ve You, J. (2024). Imidacloprid affects human cells through mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Science of The Total Environment*, 951, 175422.
- Xiao, D., Liu, Z., Zhang, S., Zhou, M., He, F., Zou, M. ve Peng, D. (2018). Berberine derivatives with different pharmacological activities via structural modifications. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 18(17), 1424-1441.
- Xu, L., Xu, X., Guo, L., Wang, Z., Wu, X., Kuang, H. ve Xu, C. (2021). Potential environmental health risk analysis of neonicotinoids and a synergist. *Environmental Science and Technology*, 55(11), 7541–7550.
- Yadav S., Singh M., ve Yadav R. (2016). Organophosphates induced Alzheimer's disease: an epigenetic aspect. *Journal of Clinical Epigenetics*, 2(1), 2472-1158
- Yang, G., Yuan, X., Jin, C., Wang, D., Wang, Y., Miao, W. ve Jin, Y. (2020). Imidacloprid disturbed the gut barrier function and interfered with bile acids metabolism in mice. *Environmental Pollution*, 266, 115290.
- Zhang, K., Zhang, B. Z., Li, S. M. ve Zeng, E. Y. (2011). Regional dynamics of persistent organic pollutants (POPs) in the Pearl River Delta, China: Implications and perspectives. *Environmental Pollution*, 159(10), 2301–2309.
- Zhao, G. P., Li, J. W., Yang, F. W., Yin, X. F., Ren, F. Z., Fang, B. ve Pang, G. F. (2021). Spermiogenesis toxicity of imidacloprid in rats, possible role of CYP3A4. *Chemosphere*, 282, 131120.
- Zhao, G., Wang, X., Li, J., Wang, R., Ren, F., Pang, G. ve Li, Y. (2021). Ecotoxicology and environmental safety imidacloprid increases intestinal permeability by disrupting tight junctions. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 222, 112476
- Zhou, T. ve Yang, B. (2022). Novel strategy to produce prenylated resveratrol by prenyltransferase iacE and evaluation of neuroprotective mechanisms. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 609, 127–133.
- Zhu, C., Li, K., Peng, X. X., Yao, T. J., Wang, Z. Y., Hu, P. ve Liu, H. Y. (2022). Berberine a traditional Chinese drug repurposing: Its actions in inflammation-associated ulcerative colitis and cancer therapy. *Frontiers in Immunology*, 13, 1083788.





Gazili olmak ayrıcalıktır