



**SIÇANLARDA İMİDAKLOPRİD'İN KALP DOKUSUNDA  
OLUŞTURDUĞU TOKSİSİTEYE KARŞI BERBERİN VE  
RESVERATROL'ÜN KORUYUCU ETKİSİ**

**Hande ÖZBEK KÖSTEBEKÇİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HAZİRAN 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,
- bildirim, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

.

Hande ÖZBEK KÖSTEBEKÇİ

19/06/2025

SIÇANLARDA İMİDAKLOPRİD'İN KALP DOKUSUNDA OLUŞTURDUĞU  
TOKSİSİTEYE KARŞI BERBERİN VE RESVERATROL'ÜN KORUYUCU ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Hande ÖZBEK KÖSTEBEKÇİ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2025

ÖZET

Pestisitler, tarım ve ev ortamlarında zararlıları kontrol etmek amacıyla kullanılan kimyasal bileşiklerdir. İmidakloprid (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>5</sub>O), Akdeniz bölgesinde çeşitli ürünlerin üretiminde tercih edilen, neonikotinoid grubunda yer alan bir insektisittir. Resveratrol (RES) ise stilben sınıfına ait, bitkilerin stres ve hastalıklara karşı ürettiği fenolik bir bileşiktir. Berberin (BBR), bazı bitki türlerinden elde edilen alkaloid yapılu bir bileşiktir. Bu çalışmada, imidaklopridin sıçan kalp dokusunda oluşturduğu toksik etkilere karşı resveratrol ve berberinin koruyucu etkileri araştırılmıştır. Etik kurul onayıyla yapılan deneyde 42 sıçan, yedi gruba ayrılarak 28 gün süreyle oral gavajla uygulama yapılmıştır. Süreç sonunda kalp dokularında antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx, GST) ve MDA düzeyleri spektrofotometrik yöntemlerle değerlendirilmiştir. İmidakloprid, MDA düzeylerini artırırken, enzim aktivitelerinde azalma gözlenmiştir. Histopatolojik bulgularda, imidaklopridin kalp dokusunda patolojik değişikliklere yol açtığı, RES ve BBR'nin ise bu etkileri hafıflettiği görülmüştür. Sonuç olarak, RES ve BBR, imidaklopridin neden olduğu oksidatif stres ve doku hasarına karşı koruyucu etki göstermiştir.

Bilim Kodu : 20137  
Anahtar Kelimeler : İmidakloprid, resveratrol, berberin, oksidatif stres, histopatoloji, kalp  
Sayfa Adedi : 69  
Danışman : Prof. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN

EFFECT OF BERBERINE AND RESVERATROL ON HEART TOXICITY CAUSED  
BY IMIDACLOPRID IN RATS

(M. Sc. Thesis)

Hande ÖZBEK KÖSTEBEKÇİ

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

June 2025

ABSTRACT

Pesticides are chemical compounds that are used to control pests in agricultural and domestic environments. Imidacloprid ( $C_9H_{10}ClN_5O$ ) is an insecticide belonging to the neonicotinoid group and is preferred in the production of various crops in the Mediterranean region. Resveratrol (RES) is a phenolic compound belonging to the stilbene class, produced by plants in response to stress and diseases. Berberine (BBR) is an alkaloid compound obtained from certain plant species. In this study, the protective effects of resveratrol and berberine against the toxic effects of imidacloprid on rat heart tissue were investigated. In the experiment, which was conducted with ethical committee approval, 42 rats were divided into seven groups and were administered substances via oral gavage for 28 days. At the end of the process, antioxidant enzyme activities (SOD, CAT, GPx, GST) and MDA levels in heart tissues were evaluated using spectrophotometric methods. Imidacloprid increased MDA levels, while a decrease in enzyme activities was observed. Histopathological findings showed that imidacloprid caused pathological changes in heart tissue, while RES and BBR alleviated these effects. In conclusion, RES and BBR exhibited protective effects against oxidative stress and tissue damage induced by imidacloprid.

Science Code : 20137  
Key Words : Imidacloprid, resveratrol, berberine, oxidative stress,  
histopathology, heart  
Page Number : 69  
Supervisor : Prof. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında akademik birikimi, yönlendirici desteği ve değerli katkılarıyla bana rehberlik eden saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN'a en derin şükranlarımı sunuyorum. Çalışmam süresince maddi ve manevi desteğini her zaman yanımda hissettiren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Yusuf Kalender'e; laboratuvar çalışmalarım sırasında bilgi, ilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Çağlar Adıgüzel ve Dr. Öğr. Üyesi Hatice Karaboduk'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Desteği, sabrı ve anlayışıyla her zaman en büyük destekçim olan sevgili eşim Semih KÖSTEBEKÇİ'ye, beni koşulsuz sevgi ve destekleriyle her zaman ayakta tutan sevgili annem Neşe ÖZBEK, sevgili babam Ali Kemal ÖZBEK'e ve canım kız kardeşim Merve ÖZBEK'e gönülden teşekkür ederim.

Ve teşekkürlerimin en özeli, bu çalışmanın asıl ilham kaynağı olan, hayatıma kattığı anlamla her adımımı daha değerli kılan canım kızım İnci'ye...

Sevgili kızım İnci, bu çalışma bütün kalbimle sana armağanımdır.

## 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 .....                                            | 29    |
| 2.1. Deney Hayvanları.....                                             | 29    |
| 2.2. Kimyasal Maddeler .....                                           | 29    |
| 2.3. Deney Uygulama Planı .....                                        | 30    |
| 2.3.1. Kontrol grubu .....                                             | 31    |
| 2.3.2. Resveratrol (RES) grubu .....                                   | 31    |
| 2.3.3. Berberin (BBR) grubu .....                                      | 31    |
| 2.3.4. İmidakloprid (IMI) grubu .....                                  | 31    |
| 2.3.5. İmidakloprid + Resveratrol (IMI+RES) grubu.....                 | 31    |
| 2.3.6. İmidakloprid + Berberin (IMI+BBR) grubu.....                    | 31    |
| 2.3.7. İmidakloprid + Resveratrol + Berberin (IMI+RES+BBR) grubu ..... | 32    |
| 2.4. Dokuların Elde Edilmesi .....                                     | 32    |
| 2.5. Malondialdehit (MDA) Seviyelerinin Belirlenmesi.....              | 32    |
| 2.6. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi.....               | 33    |
| 2.6.1. Süperoksit Dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin belirlenmesi..... | 33    |

|                                                                              | <b>Sayfa</b> |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 2.6.2. Katalaz (CAT) enzim aktivitesinin belirlenmesi .....                  | 33           |
| 2.6.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx) enzim aktivitesinin belirlenmesi.....      | 33           |
| 2.6.4. Glutasyon S Transferaz (GST) enzim aktivitesinin belirlenmesi .....   | 33           |
| 2.7. Işık Mikroskobu İncelemeleri .....                                      | 34           |
| 2.8. Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi .....                                  | 34           |
| 2.9. Verilerin Değerlendirilmesi .....                                       | 34           |
| 2.10. İmmunohistokimyasal Analizler .....                                    | 34           |
| <b>3. ARAŞTIRMA BULGULARI .....</b>                                          | <b>37</b>    |
| 3.1. Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....                | 37           |
| 3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi .....               | 38           |
| 3.2.1. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin değerlendirilmesi ..... | 38           |
| 3.2.2. Katalaz (CAT) enzim aktivitesinin değerlendirilmesi .....             | 39           |
| 3.2.3. Glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesinin değerlendirilmesi .....      | 40           |
| 3.2.4. Glutasyon S-transferaz (GST) aktivitesinin değerlendirilme.....       | 41           |
| 3.3. Asetilkolinesteraz (AChE) Enzimi Aktivitesinin Değerlendirilme.....     | 42           |
| 3.4. Işık Mikroskobu Değerlendirmesi.....                                    | 43           |
| 3.5. İmmunohistokimya Işık Mikroskobu Değerlendirmesi .....                  | 47           |
| <b>4. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>                                            | <b>49</b>    |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>                                                       | <b>57</b>    |
| <b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>                                                        | <b>69</b>    |

## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

| Çizelge                                                          | Sayfa |
|------------------------------------------------------------------|-------|
| Çizelge 2.1. Deney grupları ve kimyasalların uygulama planı..... | 30    |



## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

| Şekil                                                                                | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 3.1. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki MDA düzeyleri..    | 37    |
| Şekil 3.2. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki SOD düzeyleri...   | 38    |
| Şekil 3.3 Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki CAT düzeyleri ....  | 39    |
| Şekil 3.4. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki GPx düzeyleri .... | 40    |
| Şekil 3.5. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki GST düzeyleri ...  | 41    |
| Şekil 3.6. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki AchE düzeyleri..   | 42    |

## RESİMLERİN LİSTESİ

| Resim                                                                                                                                                        | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Resim 2.1. Deneyde kullanılan wistar sıçanların kafesleri .....                                                                                              | 29    |
| Resim 2.2. Sıçanlara oral gavaj yoluyla uygulama yapılması .....                                                                                             | 30    |
| Resim 3.1. Kontrol grubu sıçanların kalp dokusunun normal histolojik yapısı, (H&E, 400X) .....                                                               | 43    |
| Resim 3.2. Resveratrol grubu sıçanların kalp dokusunun normal histolojik yapısı, (H&E, 400X).....                                                            | 44    |
| Resim 3.3. Berberin grubu sıçanların kalp dokusunun normal histolojik yapısı, (H&E, 400X).....                                                               | 44    |
| Resim 3.4. İmıdakloprid uygulanan gruptaki sıçanların kalp dokusundaki miyokard hücrelerinde dejenerasyon (⇓) ve vakuolar dejenerasyon (⇨) (H&E, 400X) ..... | 45    |
| Resim 3.5. İmıdakloprid uygulanan gruptaki sıçanların kalp dokusundaki miyokard hücrelerinde dejenerasyon (⇓), ödem (◆) ve infiltrasyon (↗) (H&E, 400X)..... | 45    |
| Resim 3.6. İmıdakloprid+Resveratrol uygulanan gruptaki sıçanların kalp dokusundaki miyokard hücrelerinde dejenerasyon (⇓) (H&E, 400X) .....                  | 46    |
| Resim 3.7. İmıdakloprid+Berberin uygulanan gruptaki sıçanların kalp dokusundaki miyokard hücrelerinde dejenerasyon (⇓) (H&E, 400X).....                      | 46    |
| Resim 3.8. İmıdakloprid+Resveratrol+Berberin uygulanan gruptaki sıçanların kalp dokusundaki miyokard hücrelerinde dejenerasyon (⇓) (H&E, 400X) .....         | 47    |
| Resim 3.9. Kalp dokusundaki kaspaz-3 immünopozitif hücrelerin mikrografı.....                                                                                | 48    |
| Resim 3.10 Kalp dokusundaki TNF- $\alpha$ immünopozitif hücrelerin mikrografı .....                                                                          | 48    |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

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

| Simgeler            | Açıklamalar         |
|---------------------|---------------------|
| %                   | Yüzde               |
| $\mu$               | Mikron              |
| $\mu\text{g}$       | Mikrogram           |
| $\mu\text{g}$       | Mikrogram           |
| $\mu\text{M}$       | Mikromolar          |
| $\mu\text{mol}$     | Mikromol            |
| $^1\text{O}_2$      | Singlet Oksijen     |
| g                   | Gram                |
| $\text{HO}^-$       | Hidroksil İyonu     |
| $\text{HOCl}$       | Hipokloröz Asit     |
| kg                  | Kilogram            |
| L                   | Litre               |
| $\text{LD}_{50}$    | Öldürücü Doz 50     |
| M                   | Molar               |
| mg                  | Miligram            |
| ml                  | Mililitre           |
| mM                  | Milimolar           |
| mmol                | Milimol             |
| ng                  | Nanogram            |
| nm                  | Nanometre           |
| nmol                | Nanomol             |
| $\text{O}_2^-$      | Süperoksit Radikali |
| $^{\circ}\text{C}$  | Derece Santigrat    |
| $\text{OH}^{\cdot}$ | Hidroksil Radikali  |
| $\text{ONOO}^-$     | Peroksinitrit       |

**Simgeler****Açıklamalar****U**

Unit

**Kısaltmalar****Açıklamalar****AChE**

Asetilkolinesteraz

**ADI**

Acceptable Daily Intake (Kabul Edilebilir Günlük Alım)

**ASE**

Asetamiprid

**BBR**

Berberin

**BChE**

Bütirilkolinesteraz

**Ca<sup>2+</sup>**

Kalsiyum iyonu

**CAT**

Katalaz

**CO<sub>2</sub>**

Karbondioksit

**Cu-Zn SOD**

Bakır-Çinko Süperoksit Dismutaz

**DNA**

Deoksiribonükleik Asit

**EC-SOD**

Ekstrasellüler Süperoksit Dismutaz

**GAP**

İyi Tarım Uygulamaları (Good Agricultural Practice)

**GPx**

Glutasyon Peroksidaz

**GSH**

Glutasyon

**GST**

Glutasyon S-Transferaz

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

Hidrojen Peroksit

**IMI / İMi**

İmidakloprid

**KKD**

Kardeş Kromatid Değişimi

**LD50**

Lethal Dose 50 (%50 Letal Doz)

**LPO**

Lipid Peroksidasyon

**MDA**

Malondialdehit

**MN**

Mikronükleus

**Mn SOD**

Manganez Süperoksit Dismutaz

**MRL**

Maximum Residue Limit (Maksimum Kalıntı Limiti)

**nAChR**

Nikotinik Asetilkolin Reseptörü

**NADPH**

Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (indirgenmiş form)

**NO**

Nitrik Oksit

**OP**

Organofosfor

**Kısaltmalar****Açıklamalar****RES**

Resveratrol

**RNS**

Reaktif Nitrojen Türleri (Reactive Nitrogen Species)

**ROS**

Reaktif Oksijen Türleri (Reactive Oxygen Species)

**SOD**

Süperoksit Dismutaz

**TBARS**

Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri

**WHO**

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)



## 1. GİRİŞ

Küresel insan nüfusu, belirgin bir düzenleme olmaksızın hızlı bir artış göstermektedir. Ancak bu artışı karşılayacak yeterli ürün bulunmuyor ve gıdaya olan talep giderek artıyor (Kurutaş ve Kılınç, 2003). Modern dünyada, kontrolsüzce artan küresel nüfusun ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla üretim süreçleri arttıkça, çok sayıda ucuz ve kolay bulunabilen kimyasal madde kullanılıyor. Bu kimyasal maddeler kullanım ya da üretim aşamasında, biliçli, bilinçsiz ya da atık olarak çevreye karışmakta, ilerleme özelliğinde olup, hatta birikim yapabilmektedir. İstenmeyen etkilere yol açan basit süreçli besin zinciri, insan da dahil olmak üzere bir çok yüksek organizasyonlu organizmada görülmektedir. Pestisitler bu kimyasalların büyük bir kısmını oluşturmaktadır (Arman, 2019)

Pestisitlerin kullanımı, insanlık tarihinde oldukça eski dönemlere dayanmaktadır. Örneğin, Sümerler yaklaşık 4500 yıl önce zararlılarla mücadelede insektisit benzeri maddeler kullanmışlardır. Çin'de ise 15. yüzyılda, bahçe zararlılarını kontrol altına almak amacıyla cıva ve arsenik gibi toksik maddelerin uygulandığı bilinmektedir. Kimya sanayisinde 19. yüzyılda yaşanan gelişmelerle birlikte, pestisit olarak kullanılan sentetik bileşiklerin hem çeşitliliği hem de kullanımı önemli ölçüde artış göstermiştir (Denizli, Şener ve Özgür, 2001).

Pestisit kavramı; bitkisel kökenli ürünlerin üretiminden başlayarak işlenmesi, depolanması, taşınması ve pazarlanması gibi tüm aşamalarda ortaya çıkabilecek zararlı organizmalar, yabancı otlar ve istenmeyen hayvan türlerine karşı önleyici ya da yok edici amaçla kullanılan kimyasal maddeleri ve bunların karışımlarını tanımlar. Pestisitler, tarımsal ve evsel ortamlarda zararlıları kontrol altına almak için dünya çapında kullanılan kimyasal maddelerdir. Yaygın pestisitler arasında, günümüzde tarımda en çok kullanılanlar organofosfor (OP) bileşikleridir (Uzun ve Kalender, 2013). Bu maddeler, bitkisel ürünlere hem hasat öncesinde hem de hasat sonrasında uygulanabilir ve depolama ile taşıma aşamalarında ürünün bozulmasını önlemek için kullanılmaktadır (Gürsöz, 2017). Bugün tarımsal faaliyetlerin temel amacı, artan dünya nüfusuyla paralel bir şekilde gıda üretimini artırmaktır. Bu hedefe ulaşabilmek için, tarım alanlarında ciddi sorunlara yol açan zararlılarla etkili bir şekilde mücadele etmek giderek daha önemli hale gelmektedir. Bu mücadele için, organik ve inorganik yapıya sahip kimyasal bileşikler olan pestisitler kullanılmaktadır (Çelikel, 2011).

Geleneksel tarım uygulamalarında pestisit kullanım oranı oldukça yüksektir. Ancak “İyi Tarım Uygulamaları” (Good Agricultural Practice, GAP) kapsamında hem kontrollü pestisit kullanımı hem de organik üretimde pestisit kullanımının sınırlandırılması ön plana çıkmaktadır. Literatürde yapılan birçok çalışmada, pestisitlerin aşırı ve bilinçsiz kullanımıyla birlikte ürünlerde kalıntı oluştuğu ve bunun insan sağlığı ile çevre üzerinde toksikolojik riskler oluşturduğu belirtilmiştir (Tiryaki, 2016). Küresel ölçekte yapılan analizler, pestisit kullanımının yaygınlığını ve etkilerini ortaya koymaktadır. Yıllık üretim miktarının yaklaşık 3 milyon ton civarında olduğu ve bunun yıllık gelir olarak 30 milyar dolar düzeyine ulaştığı rapor edilmiştir. Türkiye’de pestisitlerin yıllık satış miktarlarında, 1990–2000 yılları arasında 200 ile 300 milyon dolar arasında değişkenlik gösteren ticari hacim söz konusudur. 2002 yılına ait istatistiklere göre, Türkiye’de en çok kullanılan pestisit türlerinin %39’unu insektisitler, %22,1’ini fungisitler, %23,5’ini herbisitler ve %15,4’ünü diğer tarım ilaçları oluşturmaktadır (Çakır, 2008).

Pestisitler, İnsan vücudunda, özellikle yağ dokusunda birikme eğilimindedirler (Özcan ve Tongur, 2019). Bu bileşiklerin bir bölümü buharlaşarak atmosferde uzun süre kalabilen toksik maddelerin birikimine yol açabilirken, bir diğer kısmı ise fotokimyasal reaksiyonlar sonucunda toksik etkisini kaybedebilir veya daha az zararlı formlara dönüşebilir (Erdoğan, 2010).

Pestisitler, hedef organizmalarına, kimyasal yapılarına ve fiziksel özelliklerine göre farklı kategorilere ayrılabilir. Bu sınıflandırmalar kesin sınırlarla belirlenmemekle birlikte, pestisitler genel olarak inorganik, sentetik ve biyolojik (biyopestisitler) olmak üzere üç ana gruba ayrılabilir (Altıkat, Turan, Torun ve Bingöl, 2009). Öncüer’in 1995 yılında gerçekleştirdiği çalışmada, pestisitler hedef organizmalara göre;

- İnsektisit (böcek öldüren),
- Akarisit (akarları öldüren),
- Nemasit (nematodları öldüren),
- Mollussitit(yumuşakçaları öldüren),
- Rodentisit (kemirgenleri öldüren), Avisit (kuşları öldüren),
- Afisit (yaprak bitlerini öldüren), Fungusit (fungusları öldüren),
- Bakterisit (bakterileri öldüren), Herbisit (otları öldüren),
- Algisit (algleri öldüren) şeklindedir (Gül ve Yalçın, 2017).

Pestisit kullanımının faydalı sonuçları, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)' de, pestisitleri insan ve hayvanlarda hastalığa yol açabilecek veya tarımsal ürünler, gıda, orman ürünleri ve hayvansal yemlerde bulunması istenmeyen zararlı organizmaları uzaklaştırmak, istenmeyen zararlı organizmaları ortadan kaldırmak veya etkilerini sınırlandırmak amacıyla kullanılan kimyasal bileşikler olarak tanımlamaktadır (Polat, 2022). Modern tarım ve gıda üretiminde önemli bir rol oynayarak dünya pazarları için yeterli gıda arzının sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Günümüzde, artan dünya nüfusuna bağlı olarak ortaya çıkan gıda talebini karşılamak amacıyla birçok alanda pestisit kullanımına yaygın şekilde başvurulmaktadır (Akdoğan, Akkuş, Akkuş ve Koyu, 1998). Pestisit kullanımının en önemli faydalarından biri, sarı humma, beyin iltihabı ve sıtma gibi böcekler aracılığıyla bulaşan hastalıkların yayılmasını önleyerek milyonlarca insanın korunmasını sağlamaktır. Bunun yanı sıra, tarımsal ürünlerin ve gıda maddelerinin zarar görmesini engellemesi, toplumsal düzeyde ekonomik faydalar da sunmaktadır (Gül ve Yalçın, 2017).

Pestisitlerin üretimi ile uygulama süreçlerinde yaşanan iş kazaları, bu kimyasal bileşiklerin insan sağlığı üzerinde kısa sürede zararlı etkiler oluşturmaya yol açabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün bildirdiğine göre, her yıl yaklaşık bir milyon kişi pestisitlere bağlı zehirlenme vakaları yaşamaktadır ve bu durum önemli bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir (Balum, 2021). Son yıllarda yapılan araştırmalarda, pestisitlerin kronik etkileri ve etki mekanizmaları üzerine çalışmaların önemli ölçüde arttığı görülmektedir. Bu çalışmalar, uzun süreli pestisit maruziyetinin DNA hasarıyla ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle, Pirimifos metil, klorpirifos, temefos ve malathion gibi organofosfat bileşiklerine mesleki düzeyde maruz kalınmasının, genetik materyalde hasara neden olabileceği bilimsel çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu bileşiklerin, asetilkolinesteraz (AChE) enziminin aktivitesini baskılayarak nörotoksik etkilere neden olabileceği bildirilmektedir ve söz konusu toksik etkiler; karaciğer, kalp, akciğer, böbrek, beyin, meme, yumurtalık, testis, prostat ve cilt gibi birçok farklı doku ve organ sistemini etkileyebilmektedir (Özpolat Çakar, Kutsal ve Kiran, 2020). Yapılan toksikolojik araştırmalar, pestisitlerin deri, ağız ve solunum yoluyla vücuda girebildiğini ve insanlarda zehirlenmelere yol açabildiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, bu zehirlenmelerin pestisitlerin kazara maruz kalınması ya da uygulama sırasında doğrudan alınmasıyla meydana geldiği ve pestisitlerle temas veya uygulama esnasında alınan dozun miktarına bağlı olarak, maruziyetin etkileri akut (ani) ya da kronik (uzun vadeli) olarak kendini gösterebilir (Altıkat, Turan, Torun ve Bingöl, 2009).

Akut Toksisite: 24 saatlik bir zaman dilimi içerisinde bir ya da birden fazla kez toksik maddeye temas edilmesi, akut maruziyet olarak tanımlanmaktadır (Kalender, 2023). Akut toksisite, oral, inhalasyon veya dermal maruziyet yoluyla meydana gelebilirken, kronik toksisite ise uzun süre düşük dozda toksik maddeye maruziyet sonucu ortaya çıkmaktadır (Akashe, Pawade ve Nikam, 2018).

Akut pestisit maruziyeti sonucunda zehirlenme belirtileri genellikle hızlı bir şekilde ortaya çıkar ve kişinin hayatta kalıp kalmaması için kritik süre oldukça kısadır. Ancak bazı durumlarda, yüksek dozda toksik madde kısa sürede vücuda girmesine rağmen etkileri belirli bir zaman sonra görülebilir. Bu tür sonradan ortaya çıkan etkiye "gecikmiş akut toksisite" veya "gecikmiş akut etki" adı verilmektedir.

Toksik maddelere tekrar tekrar maruz kalma durumu ise subakut, subkronik veya kronik olarak sınıflandırılabilir. Subkronik toksisite: Ksenobiyotiğe maruziyet süresi, subakut ile kronik süre arasında olup genellikle 1 ila 3 ay arasında değişmektedir (Mete, 2019). Eğer kimyasal maddeye kısa sürede ve sık aralıklarla (genellikle bir ay veya daha az süre içinde) maruz kalınırsa, vücutta toksik birikim meydana gelebilir ve bu durum "subakut maruziyet" olarak adlandırılır. Subakut maruziyet sonucunda ortaya çıkan zehirlenme ise "subakut zehirlenme" olarak ifade edilmektedir (Vural, 2005)

Bir akut toksisite deneyinin sonucunda aşağıdaki bilgilerin elde edilmesi amaçlanır:

1. LD50: Deney hayvanlarının %50'sinin ölümüne yol açacak doz.
2. Kantitatif etki: Etkinin ölçülebilir şekilde belirlenmesi.
3. Pozitif veya negatif etki: Toksik etkinin varlığı veya yokluğu (Akman, 1952).

Pestisitler, çeşitli organizmalarda uzun süreli maruziyet sonucunda geniş kapsamlı biyolojik yan etkilere yol açabilir. Türkiye’de sıklıkla kullanılan bazı pestisit türleri (örneğin klorlu hidrokarbonlar), çevresel koşullarda (toprak, su, hava) uzun süre bozulmadan kalabilmekte ve biyolojik döngü içerisinde birikerek etkilerini sürdürebilmektedir. Bu süreçte, biyomagnifikasyon mekanizması aracılığıyla pestisitler besin zinciri boyunca yukarı taşınarak çeşitli organizmalarda birikime yol açabilir ve uzun süreli toksik etkilere neden olabilir. Ayrıca, uzun süreli toksik maruziyet, metabolik değişikliklerle ilişkili çeşitli anormalliklerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Kronik toksisite kapsamında mutajenik,

teratojenik, kanserojenik ve nörotoksik etkiler önemli değerlendirme kriterleri arasında yer almaktadır (Tosun, Karabay ve Sayım, 2001).

Bir maddenin güvenli olduğu düşünülen miktarlarının gerçekten zararsız olup olmadığını belirlemek ve eğer zararlıysa kesin tehlike oluşturan doz seviyesini tespit etmek büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, söz konusu etkilerin anlaşılabilmesi için kronik toksisite testleri uygulanmaktadır (Akman, 1952)

Son yıllarda, gıdalarda bulunan pestisit kalıntılarının insan sağlığına yönelik etkileri, genellikle iki temel başlık altında ele alınmaktadır:

- a. Kabul edilebilir günlük alım (Acceptable Daily Intake - ADI): Bir bireyin sağlığına zarar vermeden günlük olarak alabileceği pestisit miktarını mg/kg cinsinden belirten değerdir.
- b. Maksimum kalıntı limiti (Maximum Residue Limits - MRL): Gıda ürünlerinde bulunmasına izin verilen en yüksek pestisit kalıntı miktarını mg/kg birimiyle ifade eden sınır değerdir (Tiryaki, Canhilal ve Horuz, 2010).

Kronik zehirlenmelerden korunmanın en önemli yollarından biri, pestisit uygulaması ile hasat arasındaki süreyi mümkün olduğunca uzun tutmaktır. Bunun yanı sıra, ürünleri yıkamak, kaynatmak ve uzun süreli depolama gibi yöntemler de kalıntı miktarını azaltmada etkili olabilir (Kadıoğlu, 2012).

Bir maddenin akut toksisite seviyesi, toksikoloji alanında yaygın olarak kullanılan LD50 (Lethal Dose 50 – öldürücü doz 50) değeri ile belirlenir. LD50, belirli bir dozun deney hayvanlarının %50'si üzerinde ölümcül etki oluşturduğu miktarı ifade eder ve bir kimyasalın toksik potansiyelini değerlendirmede önemli bir ölçüttür (Hayes, 2008). LD50 değeri küçüldükçe, maddenin toksisite seviyesi artar. Tarım ilaçları, belirli toksikolojik eşik değerlere göre yüksek toksisite, orta toksisite veya düşük toksisite düzeylerinde sınıflandırılmaktadır. Ayrıca, tarım ilaçları zararlılar üzerinde farklı etki mekanizmalarına sahip olabilir (Akdağ, 2022).

Dünya genelinde pestisitlerin büyük bir bölümü, tarımsal üretimde, özellikle sebze ve meyve yetiştiriciliğinde, yabancı otlar ile zararlı böcek türlerinin kontrolü amacıyla pestisit kullanımına sıkça başvurulmaktadır. ABD, Çin, Fransa, Brezilya ve Japonya, pestisit

kullanımında başı çeken ülkeler arasında yer almaktadır. Ancak, gelişmekte olan ülkelere pestisit kullanımı daha düşük olmasına rağmen, yeterli korunma önlemlerinin alınmaması nedeniyle bu kimyasalların sağlık üzerindeki olumsuz etkileri daha yaygın şekilde görülmektedir (Babayiğit, 2014).

Türkiye’de pestisit kalıntılara yönelik ilk analiz çalışmaları, 1959 yılında Ankara’da kurulan Zirai Mücadele İlaç ve Aletleri Enstitüsü bünyesinde başlatılmıştır. Bu alandaki ilk bilimsel inceleme ise Otacı ve Güvener tarafından gerçekleştirilmiştir (Akdoğan, Divrikli, Elçi, 2012). Pestisit kalıntılarının insan sağlığı açısından taşıdığı riskler, ilk olarak 1948 yılında insan vücudunda organoklorlu pestisit kalıntılarının tespit edilmesiyle fark edilmiştir. Bazı pestisitler toksikolojik açıdan ciddi bir risk oluşturmazken, bazıları ise kanserojen etkiler gösterebilir ve sinir sistemine zarar verebilir (Altıkat, Turan, Torun ve Bingül, 2009).

Günümüzde Türkiye’de ve dünya genelinde, tarımsal üretim süreçlerinde destekleyici girdiler (gübre, ilaç vb.) kullanılmadan verimlilik ve kalite düzeyini korumak neredeyse imkânsız hale gelmiştir (Doğan ve Karpuzcu, 2019). Türkiye, büyük ölçüde tarım faaliyetlerine dayalı bir ülke olup, toplam toprak alanının yaklaşık %50’si tarım arazileriyle kaplıdır. Bu durum göz önüne alındığında, hektar başına kullanılan pestisit miktarının makul olduğu söylenebilir. Örneğin ABD, Almanya, Hollanda ve İtalya gibi ülkelere tarım alanlarının yaklaşık %50’si pestisit uygulamasına tabi tutulmaktadır. Ancak Türkiye’nin asıl karşılaştığı sorun, bazı bölgelerde aşırı pestisit kullanımının söz konusu olması ve bunun sonucunda bu bölgelerdeki tarım ürünlerinde pestisit kalıntılara bağlı sağlık sorunları yaşanmasıdır (Doğan ve Karpuzcu, 2019).

Buchel’in (1983) ifadelerine göre, pestisitler etken maddelerinin kimyasal yapılarına göre belirli gruplar altında sınıflandırılmaktadır. Pestisitlerin çevresel etkilerini ve kimyasal özelliklerini araştıran bilim insanları için kimyasal temelli sınıflandırmalar, en işlevsel kategorileştirme yöntemlerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Bunun nedeni, pestisitlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, etki mekanizmaları, uygulama yöntemleri ve uygulama sırasında alınacak önlemlerle ilgili önemli bilgiler sunmasıdır.

Kimyasal yapılarına göre pestisitler genel olarak dört temel gruba ayrılmaktadır:

- Organoklorlu pestisitler
- Organofosfatlı pestisitler
- Karbamatlar
- Piretrin ve piretroidler (Soylu, 2018)

Pestisitler içinde en büyük grubu oluşturan organoklorlu bileşikler, yüksek stabilite ve kalıcılık özelliklerine sahiptir (Muruz, 2016). Organik klorlu bileşikler tarihte ilk kullanılan sentetik organik pestisitlerdir (Dervişoğlu, Gül ve Aydemir, 2013). Organoklorlu pestisitler, 1980'lere kadar tarımsal faaliyetlerde ve zararlılarla mücadelede yaygın olarak kullanılan kimyasal maddelerdir. Bu maddelerin yarılanma ömürleri, türlere göre farklılık gösterse de, çevresel ortamlarda onlarca yıl kalabilmektedirler. Ayrıca, düşük çözünürlükleri, canlı dokularda birikme eğilimleri ve yüksek lipofilik özellikleri nedeniyle insanlar ve diğer canlılar üzerinde olumsuz etkiler yaratabilmektedirler (Sarı ve Esen, 2021). Organoklorlu pestisitler, toksik özelliklere sahip olup, kanser gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen bileşiklerdir (Özcan, 2015). Organoklorlu pestisitler, psödo-hormon etkisi göstererek endokrin sistemi olumsuz yönde etkileyebilir ve birçok sağlık sorununa yol açabilir. Bu sorunlar arasında Parkinson hastalığı, teratojenik etkiler, davranış değişiklikleri, solunum yolu hastalıkları, erken ergenlik problemleri, kanser ve bağışıklık sistemi bozuklukları yer almaktadır (Demli, Orhan, Durak ve İlter, 2018). Bazı organoklorlu pestisitler, yıllardır yasaklanmış olmalarına rağmen, kalıcılıkları nedeniyle çevrede hâlâ varlıklarını sürdürmektedir. Bu kirleticiler, besin zincirinde birikerek, yaban hayatı üzerinde de çeşitli olumsuz etkilere yol açmaktadır (Ağca, 2006). Organoklorlu ve organofosforlu pestisitlerin kalıntıları, toprak, su, sebze ve gıda ürünlerinde bulunmuştur (Ulusoy, Toprak, Uzunhisarcıklı ve Ögütçü, 2004).

Organofosfat bileşikleri, fosfor içeren asitlerin ester, tiyol ester veya anhidrit türevleri şeklinde sınıflandırılmakta olup; tarım, evsel alanlar, bahçecilik ve veterinerlik uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Demirdöğen, 2010). Bu maddeler, zararlı organizmaların etkilerini baskılamak, yayılmalarını engellemek veya popülasyonlarını kontrol altında tutmak amacıyla tercih edilmektedir (Eren, Mercan ve Dinç, 2017). Organofosfatlar, asetilkolinesteraz (AChE) enzimini inhibe ederek, asetilkolinin sinapslarda birikmesine neden olur ve bu durum nörotoksik etkilere yol açabilir. AChE enzimi, sinir iletimi sırasında görev alan nörotransmitter asetilkolini kolin ve asetik aside dönüştürerek parçalama görevini üstlenir. Söz konusu enzim, hem merkezi hem de periferik sinir

sisteminde, ayrıca sinir-kas bağlantılarında ve eritrositlerde bulunur (Yıldırım, Serdar ve Yıldırım, 2022). Dokularda biriken asetilkolin, sinir fonksiyonlarını bozarak geri dönüşümsüz akut veya kronik zehirlenmelere yol açabilir. Ayrıca, organofosfatların akut solunum yetmezliği, karaciğer toksisitesi, genetik toksisite, teratojenik etkiler, bağışıklık sistemi bozuklukları, pankreatit, hipoglisemi, kasılmalar ve testis iltihabı gibi çeşitli sistemler üzerinde zararlı etkiler oluşturduğu bildirilmiştir (Alp, Karakuş, Çelik ve Başarslan, 2012; Deveci, Nur ve Kılıçle, 2021).

Organofosfat ve karbamat grubu pestisitler, kolinesteraz enzimini inhibe ederek asetilkolin birikimine neden olur ve bu durum zehirlenmelere yol açar. Bu tür zehirlenmeler, Pestisit kalıntılarına veya bu maddelerin toksik türevlerine maruz kalınması, yaprak ya da toprak teması yoluyla zehirlenmelere neden olabilir. Organoklorlu pestisitler ise genellikle akut zehirlenmelere nadiren neden olur; ancak, uzun süreli maruziyet sinir sistemini etkileyerek ve karaciğere zarar vererek kronik zehirlenmelere yol açabilir (Tiryaki ve diğerleri, 2010).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), karbamat türü pestisitleri toksik etkileri nedeniyle insan ve çevre sağlığı açısından riskli kimyasal bileşikler olarak sınıflandırmıştır. Bu kimyasal bileşikler, bitkilere zarar veren böcek ve haşereleri kontrol etmek amacıyla yaygın şekilde kullanılmaktadır. Organofosfat pestisitlerden farklı olarak, karbamatlar çevrede uzun süre kalıcı değildir. Ancak, canlı sistemlerinde oluşturdukları toksik etkiler nedeniyle toprakta parçalanma ve metabolizasyon süreçleri büyük önem taşımaktadır (Koçak, 2020). Organofosfat ve karbamat pestisitlerin tespitinde kullanılan biyosensör yöntemlerinden bazıları, kolinesteraz enzimlerinin inhibisyon prensibine dayanır. Bu pestisitler mevcut olduğunda, normal AChE aktivitesi bozulur ve biyosensörlerin ürettiği sinyalde azalma meydana gelir. Sensör yanıtındaki bu düşüş, pestisit konsantrasyonu ile doğrudan bağlantılı olabilir (Açıkgöz, 2021). Tarımsal alanda en sık kullanılan insektisitler arasında piretroidler ve organofosfat bileşikleri yer almaktadır. Bu pestisit gruplarının yaygın kullanımının, memeliler ve hedef dışı diğer canlılar üzerinde nörotoksik etkilere yol açtığı ifade edilmektedir (Karaboduk ve diğerleri, 2024).

Piretroidler, krizantem çiçeklerinde doğal olarak bulunan piretrin sentetik türevleridir. Dayanıklılıklarını artırmak amacıyla, kimyasal yapıları bozunmaya karşı dirençli olacak şekilde tasarlanmıştır. Ancak bu özellikleri nedeniyle, uygulandıkları ortamlarda uzun süre kalıcı kalarak kontaminasyona neden olabilmektedirler (Kıral ve Canlar Akar, 2023). Doğal

piretrinler ve sentetik piretroit pestisitlerin, dünya genelinde toplam pestisit kullanımının %25'inden fazlasını oluşturduğu tahmin edilmektedir. Bu bileşiklerin yaygın tercih edilme nedenleri arasında, çevrede uzun süre kalıcı olmamaları ve kuşlar ile memeliler için nispeten düşük toksisiteye sahip olmaları yer almaktadır (Aslan, 2022).

İnsektisitler,

- Klorlu hidrokarbonlar,
- Organofosfat bileşikler,
- Metilkarbamatlar,
- Piretroidler ve
- Neonikotinoidler olmak üzere beş temel grupta sınıflandırılmaktadır (Çamlıca, Pekoğlu ve Çömelekoğlu, 2016)

Klorlu hidrokarbon insektisitler, pestisitler arasında en yaygın kullanılanlardan biridir. Bu yaygın kullanım nedeniyle, toprak, su ve gıda maddelerinde trilyonda bir seviyeden milyonda bir seviyeye kadar değişen oranlarda kalıntı bırakabilmektedir (Akman, 1976).

Klorlu hidrokarbonlar veya organoklorlu insektisitler, farklı yapıya sahip hidrokarbonların %33-67 oranında klorlanmasıyla elde edilen bileşiklerdir. Bu grup içerisinde en bilinen bileşikler arasında DDT (Ohlorophenothane, Gesarol, Neocid olarak da bilinir), Metoksi DDT, DMDT, ROTAN (Mariate adıyla da anılır) ve BHC bulunmaktadır (Tuncer, 1986). Organoklorürler, bilinen en eski sentetik insektisit grubudur. Bu pestisitler arasında klorlu etan türevleri, klorlu siklodienler, klorlu sikloheksan ve klorlu benzen bileşikler bulunmaktadır. Düşük uçuculukları sayesinde oldukça etkili insektisitlerdir. Ancak, kullanıldıkları alanlarda uzun süre bozulmadan kalabilmeleri nedeniyle çevresel kirliliğe yol açmaktadırlar (Denkçi, 2019). Klorlu hidrokarbonlar doğrudan hücrelere zarar vererek doku tahribatına yol açar. Etkilenen hücre grubuna bağlı olarak çeşitli semptomlar ve klinik bulgular ortaya çıkar:

1. Genellikle merkezi sinir sistemi hücreleri üzerinde etkilidir.
2. Bazı türleri, hemopoetik sisteme de zarar verebilir. Örneğin, BHC'nin anemiye neden olduğu vakalar rapor edilmiştir.

3. Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda, hücre düzeyinde çeşitli yapısal değişiklikler tespit edilmiştir. Özellikle beyin hücrelerinde vakuol oluşumu gözlenirken, kalp, karaciğer, böbrek ve iskelet kası dokularında yağlı dejenerasyonlar meydana gelebilmektedir.
4. şiddetli kasılmalar sonucunda beyinde küçük kanamalar (peteşiyal kanamalar) oluşabilir.
5. Akciğer demine neden olabilir.
6. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, oksijen ihtiyaını artırdığı, amino asit metabolizmasını bozduğu ve farelerde tümör oluşumuna yol açtığı belirlenmiştir (Yeşilleyen, 2011).

Neonikotinoidler, son 30 yıl içinde geliştirilen, nikotin bazlı sentetik bileşiklerden oluşan, tarım ve ev zararlılarına zararlılara karşı kullanılan en yeni insektisit sınıfıdır (il, Korkmaz, Cengiz ve Küplülü, 2020). Bu bileşikler, organofosforlu, organoklorlu ve piretroid pestisitlerin yerine kullanılmaya başlanmıştır (Kartal, 2019). İmidakloprid insektisiti tarımda yaygın olarak kullanılmaktadır (Karadağ, 2019). Neonikotinoid grubuna dahil pestisitler arasında en sık tercih edilenler arasında imidakloprid yer almakta olup; asetampirid, kloytianidin, nitroguanidin, nitenpiram ve tiyakloprid gibi bileşikler de yaygın kullanım alanı bulmuştur (zdemir, 2017). Bu bileşikler, suda çözünür özellikte oldukları için bitkiler tarafından hem kök hem de yaprak yoluyla sistemik olarak alınabilmekte ve iç yapıya taşınarak etkinlik göstermektedir ve sebzeler, ss bitkileri, yağlı tohumlar gibi çeşitli tarım ürünlerinde yaygın biçimde kullanılmaktadır (il ve diğerleri, 2020). Neonikotinoid bileşikler, genellikle ticari formülasyonlar halinde pazarlanmakta olup; bu gruba dahil olan tiyametoksam, kloyanidin, asetampirid, dinotefuran, nitenpiram ve tiakloprid gibi etken maddeler çeşitli ürünlerde aktif içerik olarak kullanılmaktadır. Bu durum, bitkilerde neonikotinoid kalıntılarının oluşmasına neden olup, tüketiciler açısından çeşitli sağlık riskleri doğurabilir. Bu sebeple, tarım ürünlerinde neonikotinoid kalıntıları ve metabolitlerinin düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir (Balkan ve Kara, 2019). Özellikle son yıllarda, hedef seçiciliği yüksek olduğu için neonikotinoidlerden imidakloprid (İMİ) ve asetamiprid (ASE), organofosfat ve karbamat grubu pestisitlerin yerine yaygın olarak tercih edilmektedir (nver ve Uysal 2014).

Bu tez çalışmasında incelenen neonikotinoid grubu pestisit olan imidakloprid, özellikle Akdeniz Bölgesi'nde pamuk, Antep fıstığı, domates, biber ve patlıcan gibi ürünlerin

üretiminde, böcek ve zararlı kınkanatlı türlerine karşı mücadelede sıklıkla başvurulmaktadır. Neonikotinoid grubu pestisitler, merkezi sinir sistemindeki nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir ve bu bağlanma sonucu nörotoksik etkiler meydana gelir (Doosti, 2015). Asetilkolin (ACh) ise sinir sistemi üzerinde uyarıcı etkisi bulunan endojen bir nörotransmitter olarak bilinmektedir. (Demirci, 2018; Pour, 2014). 1980'lerde organofosfat ve karbamat bileşiklerine alternatif olarak geliştirilmiş olup, 1990'larda ilk ticari formülasyonu olan imidakloprid ile tarımsal alanda kullanılmaya başlanmıştır (Çil ve diğerleri, 2020). İmidakloprid, kimyasal formülü  $C_9H_{10}ClN_5O_2$  olan ve 20 °C'de yaklaşık 0,6 g/L suda çözünebilen sistemik bir neonikotinoid insektisittir. Tarımda genellikle tohum kaplama, yaprak spreyi ya da kök yoluyla uygulamalarla kullanılmaktadır (Simon-Delso ve diğerleri, 2015). Neonikotinoid pestisitler, Merkezi Sinir Sistemi'nde (MSS) bulunan nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanarak nikotin benzeri bir uyarıcı etki oluştururlar. Bu bileşikler, böceklerdeki nikotinik reseptörlere yüksek afiniteyle ve kalıcı biçimde bağlandıkları için, sinirsel iletimi bozarak ölümcül etkilere neden olabilirler (Özdemir, 2017). Bu pestisitler ve onların bozunma ürünleri çevreye yayılarak besin zincirine dahil olabilir ve ekolojik sistemler üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilir. Sebzeler, meyveler ve arı ürünleri gibi gıdaların dokularına nüfuz ederek kalıcı hale gelmeleri nedeniyle, yıkama veya soyma işlemleriyle tamamen uzaklaştırılmaları mümkün olmamaktadır (Korkmaz ve Küplülü, 2023). İmidakloprid ( $C_9H_{10}ClN_5O_2$ ), bir insektisit olmasına rağmen bitkiler üzerinde de toksik etkilere sahip olabilir. Özellikle imidakloprid uygulanan seralarda bu durum gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu bileşiğin siyanobakteri ve diyatom topluluklarında azalmaya yol açtığı belirlenmiştir (Doosti, 2015). İmidakloprid, yaygın bir neonikotinoid insektisit olarak tanınmakla birlikte, omurgalılar üzerinde yalnızca sinir sistemi değil aynı zamanda kardiyovasküler sistemde de olumsuz etkilere yol açabilir. Kronik maruz kalma durumlarında, imidaklopridin oksidatif stres oluşturduğu; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzim aktivitelerini düşürerek doku hasarına zemin hazırladığı gösterilmiştir (Düzgüner ve Erdoğan, 2012; Zeng, Shi, Jian ve Dong, 2024)

Omurgalı canlılar insektisitlere maruz kaldığında, reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) gibi moleküllerin düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Bu reaktif türler, tam olarak indirgenmemiş oksijen moleküllerinden türetilmiş bileşiklerdir ve hücresel yapılarla etkileşime girerek oksidatif hasara neden olabilirler. DNA, proteinler ve hücre

zarlarıyla etkileşime girerek biyolojik sistemlerde hasara yol açabilirler (Çamlıca, Bediz ve Yalın, 2017).

Çamlıca ve diğerlerinin, 2017 yılında yaptığı bir çalışmada, dişi Wistar albino sıçanlara intravenöz olarak uygulanan 10  $\mu$ M imidaklopridin, enjeksiyondan 120 dakika sonra hayvanlar sakrifiye edildiğinde, karaciğer ve plazma MDA seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla belirgin bir artışa neden olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, dişi *Rattus norvegicus*'a Oral yolla 90 gün süresince uygulanan kronik doz, deney hayvanlarında belirgin biyokimyasal ve oksidatif stres yanıtları oluşturmuştur (Çamlıca ve diğerleri, 2017).

Wistar sıçanları kullanılarak imidakloprid'in toksisiteye neden olduğu bir başka çalışmada ise Imidakloprid: 57,7 mg/kg dozundaki imidakloprid, oral gavaj yöntemiyle, 90 gün boyunca her gün sabit saatlerde verilmiş ve bunun sonucunda hedef dokularda belirgin histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. IMI gruplarında böbrek tübül epitel hücrelerinde belirgin dejenerasyon ve nekroz tespit edilirken, interstisyel damarlarda ise belirgin hiperemi, beyin dokularının histopatolojik analizi sonucunda, IMI gruplarında nöronlarda belirgin dejenerasyon ve orta derecede nekroz tespit edilmiştir (Sevim, 2019).

Önceki araştırmalar, Asetamiprid (ASE) ve İmidakloprid (İMİ) bileşiklerinin *Helicoverpa zea* (mısır kurdu) üzerinde yumurta öldürücü (ovisidal) etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir ve pestisite maruz kalan tarım işçilerinde, mikronükleus (MN) ve kardeş kromatid değişimi (KKD) sıklığında anlamlı artışlar kaydedilmiştir. Yavuz Kocaman'ın çalışmasına göre, farklı dozlarda ASE'nin de İMİ gibi insan periferik lenfosit hücrelerinde mikronükleus (MN) ve kardeş kromatid değişimi (KKD) frekansını önemli ölçüde artırdığı belirlenmiştir. Ayrıca, İMİ uygulamasının ardından *Rana limnocharis* ve *R. n. hallowell* türlerine ait iribaşlarda MN frekansında artış gözlemlenmiş ve Comet analizi ile bu insektisit DNA hasarına yol açtığı tespit edilmiştir (Kızılet ve Uysal 2018).

Yakar ve Tuna'nın 2017 yılında ki çalışmasında, yaygın olarak kullanılan bazı insektisitlerin, domates bitkisinde lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma mekanizmaları üzerinde etkili olduğu ortaya konmuştur. Pestisitlerin neden olduğu stres, hücresel metabolizma, biyokimyasal yollar ve temel fizyolojik fonksiyonlar, pestisitlere bağlı olarak olumsuz yönde etkilenebilmektedir ve bu insektisitler, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini tetikleyerek oksidatif stres yanıtlarına neden olabilir. Nitekim, yaygın

olarak kullanılan Imidacloprid gibi insektisitlerin domates bitkisi üzerindeki oksidatif stres etkileri incelenmiştir. Yapılan analizler, yüksek dozda pestisit uygulanmasının ROS seviyelerini belirgin şekilde artırdığını, TBARS (tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri) oluşumu yoluyla hücre zarına zarar verdiğini ve kontrol grubuna kıyasla hem kök hem de sürgün dokularında hücresel tahribatı artırarak hücre canlılığını azalttığını göstermiştir. Buna karşılık, pestisitlerin yol açtığı oksidatif stresle mücadele edebilmek için yüksek dozda pestisit maruziyetine uğrayan bitkilerde antioksidan seviyelerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir (Yakar ve Tuna, 2023).

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde eşleşmemiş en az bir elektrona sahip olmaları nedeniyle yüksek enerji içeren atom ya da moleküller olarak tanımlanır (Karabulut ve Gülay, 2016). Oldukça kısa ömürlü ve dengesiz bir yapıya sahip olan bu parçacıklar, çevrelerindeki moleküllerle reaksiyona girerek hızla kararlı bir duruma geçmeye çalışırlar (Büyüksulu ve Yiğitbaşı, 2015). Serbest radikallerin hücre içindeki oluşumu genellikle reaktif oksijen türleri (ROS) veya reaktif nitrojen türleri (RNS) gibi maddelere bağlıdır. Bu tür bileşikler, organizmada meydana gelen dejeneratif süreçlere katkı sağlarken; aynı zamanda hücrelerin sinyal iletimi ve savunma mekanizmalarında önemli roller üstlenir (Kurtde, Pekcan ve Karagül, 2018). Hücresel koşullarda önemli miktarda radikal üretimi gerçekleşmektedir. Radikaller, temel olarak üç ana mekanizma ile oluşur (Kılınç ve Kılınç, 2002):

- Serbest radikallerin oluşum mekanizmalarından biri, kovalent bağlı bir molekülün homolitik bölünmesidir; bu durumda bağ elektronları iki ayrı atoma eşit şekilde dağılır.
- Normal molekülden bir elektron kaybı veya molekülün heterolitik bölünmesi. Heterolitik bölünmede, kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birinde kalır.
- Normal bir moleküle tek bir elektron eklenmesi (Meral ve diğerleri 2012).

Serbest radikallerin endojen kaynakları, hücre içi kaynaklar olarak da adlandırılmaktadır. Nötral sıvı ortamda çözünürlüğe sahip olan ve oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarına katılabilen hücresel bileşenlerin büyük bir kısmı, hücre içinde serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır. Bu bileşenler arasında tiyoller, hidrokinonlar, katekolaminler, flavinler ve tetrahidrokinonlar yer almaktadır (Torun ve Yardım, 1993). Ayrıca serbest radikallerin neden olduğu zararlar, DNA ve hücre zarlarına kadar uzanabilir; bu tür zararlı etkiler, dışarıdan alınan doğal veya sentetik antioksidan bileşiklerle nötralize edilebilir (Çetinkaya, 2013).

Serbest radikal olarak adlandırılan bu moleküllerin oluşumu; yağ oranı yüksek beslenme, dengesiz diyet, sigara kullanımı, ilaç tedavileri, alkol tüketimi, radyasyon maruziyeti ve çevresel kirlilik gibi çeşitli faktörlerle tetiklenir ve artış gösterir. Bu zararlı radikallerin etkilerini engellemede süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile birlikte E ve C vitaminleri ile  $\beta$ -karoten önemli bir rol üstlenmektedir (Yeşil ve Çelik, 2017).

Serbest radikal oluşumunun hızla artması, vücut savunma sistemlerinin kapasitesini aşması durumunda, organizmada bu radikallerin zararlı etkileri baskın hale gelir. Ancak bu denge, antioksidan sistemlerin zayıflamasıyla hücresel düzeyde bozulur ve bu durum "oksidatif stres" olarak tanımlanır (Ayla, Oktar, Tanrıverdi ve diğerleri, 2008). Serbest radikal reaksiyonları, nötrofiller ve makrofajlar gibi hücrelerin savunma sisteminde önemli bir rol oynasa da, aşırı üretimleri doku hasarına ve hücre ölümüne yol açabilmektedir. Serbest radikaller, hücre zarında bulunan lipidler, proteinler, DNA ve karbonhidrat gibi temel yapılara zarar verebilir. Biyolojik sistemlerde en yaygın görülen reaktif oksijen türleri (ROS); süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidroksil radikali ( $HO\bullet$ ), nitrik oksit (NO), peroksil radikali ( $ROO\bullet$ ) ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) gibi türlerdir (Süner ve diğerleri 2014).

Bu reaktif türler, hücresel metabolizma sırasında oluşur ve aşırı birikmeleri durumunda hücre yapısında bozulmalara neden olabilir. Hücre içindeki antioksidan savunmanın yetersiz kalması oksidatif dengenin bozulmasına neden olur. Bu durum, DNA, protein ve lipidlerde kalıcı hasarlara yol açabilecek zincirleme reaksiyonları başlatabilir (Özcan, Erdal, Çakırca ve Yönden, 2015).

Serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres, inflamatuvar süreçleri tetikleyerek kalp hastalıkları, kanser, inme, diyabetik retinopati, Alzheimer ve Parkinson gibi kronik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Aynı zamanda, bağışıklık sisteminin zayıflaması, sepsis (kan dolaşımında mikroorganizma ve toksin varlığı) ve yaşa bağlı hücre hasarı gibi birçok sorunun da serbest radikallerle ilişkili olduğu belirtilmektedir (Ekici ve Sağdıç, 2008).

Sonuç olarak, serbest radikaller ve antioksidanlar arasında dinamik bir denge söz konusudur. Bu dengenin bozulması, oksidatif hasarın artmasına ve kronik hastalıkların tetiklenmesine zemin hazırlar. Ancak hiperglisemi durumunda, glukozun toksik etkileri ve protein glikozilasyonu nedeniyle serbest radikal üretiminde artış gözlenir. Bu durum, söz konusu dengeyi bozarak oksidatif stresin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Öte yandan, yüksek

glikoz seviyelerinin yol açtığı serbest radikaller ve inflamatuvar sitokinlerin, kardiyak fibroblastlar tarafından kollajen üretimini artırdığı rapor edilmiştir (Çetin, Vardı ve Orman, 2013).

İnsan vücudu, serbest radikallerin neden olabileceği oksidatif stresi azaltmak için antioksidanlara ihtiyaç duyar. Antioksidanlar, serbest radikalleri etkisiz hale getirerek hücreleri koruyan ve hasarı önleyen bileşiklerdir. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellemek ve bu maddelerin neden olduğu hasarları önlemek amacıyla vücutta bulunan sistemler, "antioksidan savunma mekanizmaları" olarak tanımlanır (Karabulut ve Gülay, 2016).

Canlılar bu savunma sistemlerini doğal yollarla sürdürebilse de bazı durumlarda antioksidan kapasite yetersiz kalabilir ve dışarıdan antioksidan alımına ihtiyaç duyulabilir. Dışarıdan alınan antioksidanlar (örneğin E vitamini, selenyum gibi), vücudun savunma kapasitesini artırarak oksidatif stresin baskılanmasına katkı sağlar. Antioksidan savunma, eğer enzimler aracılığıyla gerçekleşiyorsa, enzimatik antioksidan savunma olarak adlandırılır; bu süreçte katalaz, süperoksit dismutaz (SOD) gibi enzimler rol oynar. Eğer savunma, tokoferol, askorbik asit gibi maddelerle sağlanıyorsa, buna nonenzimatik antioksidan savunma denir (Kasapçopur Özel ve Birdane, 2014).

Yapılan araştırmalar, Bu antioksidanların serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarı azaltarak, özellikle kanser gibi hastalıkların gelişimini önlemede önemli bir rol oynar. Lipit peroksidasyonu gibi süreçlerde oluşan serbest radikaller, doğrudan reaktif oksijen türlerine müdahale edilerek veya metal iyonlarıyla şelat oluşturularak etkisizleştirilebilir (Çaylak, 2011). Deneysel ve klinik çalışmalar, reaktif oksijen türlerinin (ROS) kalp ritmi bozuklukları (aritmi) ve elektriksel iletim düzensizlikleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu tür süreçlerin düzenlenmesinde NADPH oksidaz, nitrik oksit sentaz ve diğer enzim sistemleri önemli rol oynamaktadır (Aslankoç ve diğerleri, 2019).

Antioksidanlar, oksidanların zararlarını engellemek için dört farklı mekanizma kullanırlar:

1. Temizleme etkisi: Enzimler, oksidan moleküllerini zayıflatarak veya oksijenle reaksiyona girip onun yerini alarak lokal oksijen konsantrasyonunu düşürerek oksidanları etkisiz hale getirebilirler.

2. Baskılama etkisi: Oksidanlara hidrojen molekülü vererek, hidroksil radikali gibi yapıları bağlayıp peroksidasyonun başlamasını engellerler.
3. Onarma etkisi: Serbest radikallerin yol açtığı hasarları onarabilme yeteneğine sahiptirler.
4. Zincir koparma etkisi: Oksidanları bağlayarak işlevlerini engellerler. Bu etki, hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini gibi maddeler tarafından sağlanır. Zincir kırıcı antioksidanlar arasında fenoller, aromatik aminler ve en yaygın olan  $\alpha$ -tokoferoller bulunur (Keleştemur ve Özdemir, 2011).

Antioksidan bileşikler, oksidatif stres nedeniyle ortaya çıkan reaktif oksijen türlerini (ROS) etkisiz hâle getirmek üzere görev alan enzim sistemlerinin işlevini destekler. Bu kapsamda; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon S-transferaz (GST) gibi antioksidan enzimler önemli rol oynar. C vitamini (askorbik asit) gibi vitaminler de, hücrelerde oluşan zararlı moleküllerin indirgenmesine katkı sağlayarak, onları sulu ortamlarda reaksiyona girebilir hâle getirir (Saticı, Dirican ve Kalender, 2022). Süperoksit dismutaz (SOD), fagosite edilen bakterilerin hücre içinde yok edilmesi ve granülosit fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu olan glutatyon peroksidaz (GPx), diğer antioksidanlarla birlikte çalışarak oksidatif patlama sırasında serbest radikal peroksidasyonunu kontrol altına alır ve fagositik hücrelerin zarar görmesini önler. Glutatyon (GSH) ise amino asit taşınımı, peroksit metabolizması, kas dokusunun korunması ve çeşitli enzim aktivitelerinin düzenlenmesi gibi işlevlere sahip, enzimatik olmayan bir antioksidandır (Fentoğlu, Koçak, Sütçü ve Kırzioğlu, 2010).

Birinci Savunma Antioksidanları serbest radikallerin oluşumunu engelleyen veya oluşan türleri nötralize etmeye çalışan enzimlerdir. Bu antioksidanlar, potansiyel olarak zararlı olabilecek serbest radikalleri çok kısa sürede etkisiz hâle getirme kapasitesine sahiptir. Bu grupta yer alan en önemli enzimler arasında süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz sayılmaktadır (Ighodaro ve Akinloye, 2017).

Süperoksit dismutaz (EC 1.15.1.1, EC-SOD), radikali genellikle mitokondride meydana gelir. Mitokondride gerçekleşen enerji dönüşümü sırasında oluşan küçük miktardaki elektron sızıntıları, oksijenin süperoksit anyonuna ( $O_2^-$ ) dönüşmesine yol açar ve bu durum Parkinson gibi çeşitli hastalıkların gelişiminde etkili olabilir (Aslankoç ve diğerleri, 2019). Bunlardan biri, sitozolde yer alan ve Cu ile Zn içeren dimerik yapıya sahip Cu-Zn SOD olup

siyanid ile inhibe edilebilir. Diğeri ise mitokondride bulunan, Mn içeren ve tetramerik yapıda olan Mn SOD olup siyanid ile inhibe edilmez. Hücre içinde en yaygın olarak bulunan izomer, sitozolde yer alan Cu-Zn SOD'dur (Taş, 2006).

Katalaz (CAT), hücresel oksidatif hasara karşı koruma sağlayan bir enzimdir. Bitkilerde, hayvanlarda ve aerobik bakterilerin hücrelerinde bulunan bir enzim olup, genellikle anaerob organizmalarda bulunmaz. Reaktif oksijen türlerine karşı geliştirilen antioksidan savunma sisteminin en etkili bileşenlerinden biri olan bu enzim (CAT), hücresel aktiviteler sonucu ortaya çıkan hidrojen peroksitin parçalanmasında önemli rol oynar. Eğer hidrojen peroksit katalaz tarafından ayrıştırılmazsa, hücrede hidroksil radikalının oluşumuna zemin hazırlayarak ciddi ve kalıcı hasarlara yol açabilir (Kayalılar, 2011). Katalaz enzimi, özellikle memeli eritrositlerinde yüksek miktarda bulunur. Bunun yanı sıra, diğer hücrelerde ise peroksizomlarda yer almaktadır. Tetramerik bir yapıya sahip olan bu enzim, yaklaşık 240 000 molekül ağırlığına sahiptir ve aktif merkezinde dört adet "ferrihem" içeren bir hemoprotein olarak görev yapar (Karabulut ve diğerleri, 2002).

Glutatyon Peroksidaz (GPx), özellikle mitokondride bulunan ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ile bazı lipid peroksitleri suya dönüştürerek hücreyi koruyan önemli bir enzimdir. ROOH bileşiklerinin zararlı etkilerine karşı hücresel savunmada rol oynar. Aktivitesi genellikle selenyum adı verilen bir mikro besin kofaktörüne bağlı olduğu için, selenosistein peroksidaz olarak da bilinir. Lipid peroksidasyon sürecini engelleyerek oksidatif stresin neden olduğu hücresel hasarı önlemede kritik bir görev üstlenir (Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 2022). Glutatyon Peroksidaz (GPx), hücredeki reaktif oksijen türlerini etkisiz hale getirerek DNA, protein ve lipidlerin oksidatif hasar görmesini engeller. Bu, hücrelerin sağlıklı bir şekilde işlevlerini yerine getirmesine yardımcı olur, hücre zarındaki lipidlerin peroksidasyonunu engelleyerek zar bütünlüğünü korur ve hücrelerin işlevselliğini artırır. GPx, hücre içindeki oksidatif stres seviyelerini azaltarak bağışıklık sisteminin daha verimli çalışmasını sağlar ve özellikle Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının gelişmesini engellemeye yardımcı olabilir, çünkü oksidatif stres bu hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, damar sertliği ve kalp hastalıkları gibi kardiyovasküler hastalıkların oluşumunu engelleyen bir rol oynar (Brigelius-Flohe ve Maiorino, 2013; Flohe, 2018, Halliwell ve Gutteridge, 2015).

Glutatyon (GSH), memeli hücrelerinde önemli bir antioksidan moleküldür ve hücrelerin oksidatif stresle başa çıkmasına destek olur. GSH, hücre içindeki reaktif oksijen türlerini

(ROS) etkisiz hale getirerek hücreleri oksidatif hasardan korur. Ayrıca, proteinler, lipitler ve DNA üzerindeki oksidatif hasarı engelleyerek hücrelerin sağlıklı fonksiyonlarını sürdürmelerine yardımcı olur (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Biyolojik olarak iki önemli yapıyı (tiyol grubu ve  $\gamma$ -glutamin bağı) içeren bir bileşiktir. Yapısında tiyol grubu ve  $\gamma$ -glutamil bağı taşıyan bir tripeptid olup, hücre içinde önemli bir antioksidan rolü üstlenmektedir. Glutasyon, sistein içeriğindeki tiyol grubunun yüksek konsantrasyonu (0.1–10 mM) sayesinde, serbest radikallere karşı etkili bir savunma sağlar ve hücrede bulunan glutasyonun %99'undan fazlası indirgenmiş formdadır. GSH'nin indirgenmiş formunun korunması, pentoz fosfat yoluyla üretilen NADPH aracılığıyla glutasyon redüktaz (GR) enzimi sayesinde gerçekleştirilir. GR enzimi, oksidasyona uğramış glutasyon disülfüdü (GSSG) indirgenmiş glutasyon formuna dönüştürerek hücresel redoks dengesini sürdürmede kilit rol oynar.

GSH, hücre içerisindeki proteinlerin tiyol gruplarını, askorbatı, koenzim A'yı ve bazı enzimleri oksidatif strese karşı korurken; DNA'nın replikasyonunda görevli ribonükleotidlerin indirgenmesi gibi süreçlerde de yer alır. Aynı zamanda GSH, toksik bileşikler ve radyasyonun neden olduğu oksidatif hasarı sınırlandırarak hücre korumasında aktif rol oynar. Ayrıca bazı ilaçların inaktivasyonu, östrojen, prostaglandin ve çeşitli endojen bileşiklerin metabolizmasında da etkili bir antioksidandır ve hücrelerin detoksifikasyon süreçlerine katkıda bulunur ve zararlı bileşiklerin, özellikle hidrojen peroksit gibi oksidatif hasar yaratabilen maddelerin etkisiz hale getirilmesine yardımcı olur (Aksoy, 2002, Brigelius-Flohe ve Flohe, 2020).

Glutasyon S-transferaz (GST), hücrelerdeki zararlı bileşenlerin detoksifikasyonunu gerçekleştiren önemli bir enzim ailesidir. Bu enzimler, glutasyon (GSH) molekülünü toksik maddelere bağlayarak onları suda çözünür hale getirir ve böylece hücrelerin bu maddelerden korunmasına yardımcı olur. GST, özellikle karaciğer gibi detoksifikasyonun yoğun olduğu organlarda yüksek seviyelerde bulunur. Bu enzim, kimyasal bileşiklerin inaktive edilmesinde kritik bir rol oynar ve oksidatif stresle mücadelede önemli bir işlev üstlenir (Hayes ve McLellan, 1999).

*İkinci Savunma Antioksidanları:* Bu grup, genellikle "serbest radikal avcıları" olarak adlandırılır. Aktif radikalleri toplayarak zincir başlatma ve zincir uzama reaksiyonlarını engellerler. Serbest radikalleri, onlara elektron vererek nötralize ederler ve bu süreçte

kendileri de daha az zararlı etkileri olan serbest radikallere dönüştürler. Bu "yeni radikaller" başka antioksidanlar tarafından kolayca nötralize edilerek tamamen zararsız hale getirilir. Askorbik asit, ürik asit, glutatyon gibi hidrofilik ve alfa tokoferol (vitamin E), ubiquinol gibi lipofilik maddeler bu kategoriye aittir.

*Üçüncü Savunma Antioksidanları:* Bu kategori, serbest radikal hasarı oluştuğunda devreye girer. Bu, serbest radikallerin biyomoleküllere verdiği zararı onaran ve hasar görmüş hücre zarlarını yeniden yapılandıran de novo enzimlerdir. DNA, protein ve lipidlerin onarımı için özelleşmiş bu enzim grupları, aynı zamanda oksidatif hasara uğramış veya yapısal bütünlüğü bozulmuş proteinleri tanıyarak, toksik birikimlerin oluşmasını önler. Bu enzimler, hücresel temizlik mekanizmalarında da görev alır ve DNA'yı, proteinleri ve lipidleri tanıyıp vücut dokularındaki potansiyel tehlike oluşturan kalıntıların uzaklaştırılmasına katkı sağlar. Bu grupta yer alan en yaygın örnekler arasında; DNA onarımına yönelik çalışan enzim sistemleri (örneğin polimerazlar, glikozilazlar ve nükleazlar) ile protein yapısını hedef alan proteolitik enzimler (proteinazlar, peptidazlar) bulunmaktadır. Söz konusu enzimler, hem sitozolde hem de mitokondride işlev görerek hücresel bütünlüğün korunmasına yardımcı olur.

*Dördüncü Savunma Antioksidanları:* Serbest radikal üretimini ve bu tür reaktif moleküllerin etkilerini düzenlemek için gerekli sinyalleri kullanan, sinyale dayalı savunma sistemlerini içeren antioksidanlardır. Bu gruptaki antioksidanların temel işlevi, serbest radikal oluşumunu ve etkilerini engellemek üzere vücutta sinyal temelli adaptasyon mekanizmalarını başlatmaktır. Serbest radikallerin oluştuğu bölgede uygun sinyal üretilerek, ilgili antioksidanların doğrudan etki edecekleri hücresel konumlara taşınmaları sağlanır (Ighodaro ve Akinloye, 2017).

Bugün dünyada yaşayan her bireyin çevresinde bulunan bitkiler, doğal çevrenin önemli bir parçasını oluşturur. Günümüzde hem kırsal hem de kentsel yaşam alanlarında çevre farkındalığının artmasıyla birlikte, insanlar doğaya yönelerek bitkisel kaynaklara daha fazla ilgi göstermektedir. Bu eğilim doğrultusunda bitkiler, geleneksel kullanımları dışında "bitkiler dünyası" içerisinde bilimsel ve tıbbi açıdan da değer kazanmaktadır. Bazı bitkiler, tarım, ilaç ve tekstil gibi sanayi kollarında kullanılarak, ülkelerin ekonomilerine katkı sağlayan önemli kaynaklar arasında yer alır (Yılmaz, Akpınar ve Yılmaz, 2009). Yaprak, çiçek, kök, soğan, yumru, kabuk, tohum ve meyve gibi farklı bitki parçaları, birçok türde

farmakolojik etkiler göstermektedir. Bu bitkilerde yer alan alkaloidler, terpenoidler, fenolik bileşikler ve biyoflavonoidler gibi bileşikler, antioksidan özellikleri sayesinde sağlık alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle tıbbi ve aromatik bitkiler, sahip oldukları güçlü biyokimyasal içerikleri nedeniyle hem geleneksel tedavide hem de modern farmakolojide kıymetli kaynaklar arasında değerlendirilmektedir (Mokhtarzadeh, Peker, Ertunç, Çakır ve Güngör, 2023).

Kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkileri olduğu bilinen sekonder bileşikler içeren sebze ve meyvelerin günlük beslenme düzeninde yer alması, farmakolojik olmayan önemli bir önlemdir (Ülger ve Ayhan, 2020).

Kimyasal bileşikler, sentezlendikleri metabolik yollar ve üstlendikleri biyolojik roller doğrultusunda iki ana gruba ayrılır: primer ve sekonder metabolitler. Primer metabolitler; canlılar arasında yaygın şekilde bulunan ve büyüme, metabolizma ile üreme gibi temel yaşamsal süreçlerde görev alan bileşiklerdir. Sekonder metabolitler ise doğrudan bitki büyümesi veya gelişimiyle ilgili olmamakla birlikte, bitkinin çevresel streslere yanıt vermesi, savunma oluşturmaları ve çevreyle etkileşim sağlaması açısından önemli işlevler üstlenir (Topcu ve Çölgeçen, 2015). Bu metabolitler, bitkilerde patojenlere, virüslere ve böceklerle karşı savunma sistemlerinin bir parçası olarak görev alabilir. Örneğin; yaprak, çiçek, tohum veya meyve gibi bitki kısımlarında biriken sekonder metabolitler, bazı zararlıların dikkatini çekerek onları uzaklaştırmak veya bitkinin korunmasını sağlamak amacıyla görev yapabilir. Fenolik bileşikler, terpenoidler ve azot içeren bileşikler gibi gruplara ayrılan bu tür metabolitler, ayrıca abiyotik stres faktörlerine karşı da bitkilerin direnç geliştirmesinde etkili olmaktadır (Sönmez ve Ellialtıoğlu, 2017).

Kolinesteraz enzimleri, vücut sıvıları, plazma ve çeşitli dokularda bulunan enzimlerdir. Bu enzimler, inhibitörlere duyarlılıkları ve substrat seçiciliklerine göre iki ana gruba ayrılır: asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BChE). AChE, başlıca kas dokusunda, beyinde ve eritrosit zarında yer alan temel kolinesteraz enzimidir. Asetilkolin, bütirilkolin ve asetiltiyokolinyodid gibi farklı kolin türevlerinin hidrolizini katalizleme özelliğine sahiptir. En yaygın bilinen kolinesteraz enzimleri AChE ve BChE'dir. Tek bir AChE molekülü, dakikada yaklaşık  $4 \times 10^5$  asetilkolin molekülünü hidrolize edebilmekte olup, yaklaşık 150 milisaniyelik bir dönüşüm süresiyle en etkili hidrolitik enzimlerden biri olarak kabul edilmektedir (Kara ve Genç, 2020). Asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChE

inhibitörleri), asetilkolinin enzimatik yıkımını engelleyerek kolinerjik sinir uçlarından salınan nörotransmitterin etkisinin daha uzun sürmesine ve şiddetlenmesine yol açar. Bu ilaçlar, merkezi sinir sistemindeki sinapslarda asetilkolin düzeylerini artırarak basınç yanıtına neden olabilirler. Bu etki, atropin kullanılarak veya hemikolinyum-3 ile asetilkolin sentezinin önceden azaltılması yoluyla engellenebilir (Ertaş, 2005)

Alkaloidler, Bitkilerden elde edilen, yapılarında bir veya daha fazla azot atomu içeren, bazik özellik gösteren ve genellikle güçlü fizyolojik ve farmakolojik etkilere sahip bileşiklerdir. Alkaloidler, bitkilerin belirli organlarında (kök, kabuk, yaprak, meyve veya tohum gibi) yoğunlaşmış halde bulunabilir. Ancak, alkaloit içeren bir bitkinin her organında bu bileşiklere rastlanmayabilir. Alkaloidler yalnızca savunma amaçlı üretilen metabolitler değildir; örneğin, betalain gibi kırmızı ve sarı renkli alkaloidler, çiçek ve meyvelerin pigment yapılarında da yer alarak bitkiye renk kazandırabilir (Alaca ve Arslan, 2012). Alkaloidlerin üretimi; ışık, sıcaklık, yükseklik, toprak bileşimi ve azot içeriği gibi çevresel faktörlerden etkilenebilir. Ayrıca, herbisit kullanımı da alkaloid seviyelerinde değişikliklere yol açabilir. Yapılan araştırmalar, toprak pH'sının tropan alkaloid seviyeleri ile ters bir ilişki içinde olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, kalsiyum (Ca), azot (N), potasyum (K) ve fosfor (P) gibi elementlerin varlığı, alkaloid üretimini artırıcı bir etki gösterebilir (Yücel ve Yılmaz, 2014).

*Berberis vulgaris* L. (5,6-dihidro-9,10-dimetoksibenzo[cl]-1,3-benzodioxol [5,6-a] kinolizinin) Berberidaceae familyasına ait ve Türkiye’de doğal olarak yetişen bir türdür (Anşın ve Özkan, 1993). *Berberis* cinsi içerisinde yer alan *Berberis crataegina* DC. ve *Berberis integerrima* B. türleri de ülkemizde doğal olarak yayılış göstermektedir. *Berberis vulgaris*, genellikle 2 metreye kadar boylanabilen, kışın yaprağını döken ve dikenli yapısıyla tanınan bir çalı formundadır. Genç gövdeleri sarı renkli olup, zamanla kabukları gri-kahverengiye dönüşür. Yaprakları dişli kenarlara sahiptir ve yaklaşık 10 mm uzunluğunda eliptik bir yapı gösterir (Arslan, 2021). *Berberis* meyveleri, yaklaşık 10 mm uzunluğunda ve pembe renktedir. Bu bitki, kuru ve güneşli ortamlarda iyi yetişir. Çiçekler, ilkbaharın başında veya yazın başında açar ve meyveler, erken sonbaharda veya sonbaharın ilerleyen zamanlarında hasat edilebilir. Meyveler kırmızı renkte olup, 12-13 mm uzunluğundadır ve ekşi bir tada sahiptir (Özcan 2018). Odunsu kısımlarında sarı renge sahip olan "berberin" maddesini barındıran bu familya, yaklaşık 12 cins ve 200 tür içermektedir. Bu türlerin büyük bir kısmı, Kuzey Yarımküre'nin ılıman bölgelerinde yayılış göstermektedir. Türkiye’de ise

Berberis cinsi içerisinde doğal olarak yetişen türler arasında *B. vulgaris*, *B. integerrima*, *B. crataegiana* ve *B. cretica* yer almaktadır (Ayna ve Arslanoğlu, 2019).

Şifalı bitkiler farklı amaçlarla kullanılabilir. *Berberis vulgaris* (halk arasında kızamık, karamut, adi kadıntuzluğu olarak bilinir), antikonvülzan, yatıştırıcı ve idrar söktürücü etkilere sahip bir bitkidir. Bunun yanı sıra, *Berberis vulgaris* bitkisinin ekstraktında bulunan berberin, ONOO(-) ve NO(2)(-) gibi serbest radikalleri etkisiz hale getirerek oksidatif hasarın azalmasına yardımcı olabilecek biyolojik aktivite göstermektedir (Yiğit ve diğerleri, 2022).

*Berberis vulgaris* bitkisinin, immünmodülasyon, antimikrobiyal, antioksidan, anti-inflamatuar, anti-tümör, anti-mutajenik ve anti-diyabetik etkilerinin olduğu, ayrıca merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, endokrin sistem ve boşaltım sistemi problemleri için kullanıldığı pek çok araştırma ile kanıtlanmıştır. *Berberis vulgaris* bitkisi, sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, endokrin sistem ve boşaltım sistemi gibi birçok fizyolojik yapıda görülen hastalıkların tedavisinde geleneksel tıpta yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu bitkinin meyvesi, karaciğer ve kalp sağlığı için tonik etkili olduğu kadar; kronik kabızlık, enerji eksikliği, mukuslu zatürre, kan temizliği ve sindirim sistemi bozukluklarında da faydalı etkiler göstermektedir. Ayrıca safrakesesi, hemoroid, karaciğer hastalıkları, diyabet, gut, böbrek taşları, kolon kanseri, prostat iltihabı, astım ve nörolojik hastalıkların tedavisinde de *Berberis* türlerinin etkili olabileceği belirtilmiştir (Özcan, 2018). Bu türde bulunan önemli bileşiklerden biri olan berberin (BBR), başta *Hydrastis canadensis* olmak üzere Berberidaceae ve Ranunculaceae familyalarına ait bazı bitkilerden izole edilmiş bir alkaloittir. Geleneksel tıpta uzun yıllardır kullanılan bu alkaloid; antioksidan, antiinflamatuar, antimikrobiyal, antihipertansif, antikanser ve anti-hiperglisemik gibi çeşitli biyolojik aktiviteler göstermektedir. Berberin, reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) ile etkileşime girerek serbest radikallere karşı koruyucu bir etki sağlar. Ayrıca süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerin antioksidan aktivitesini artırdığı bildirilmektedir. Berberin, malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO) gibi oksidatif stres göstergelerinin seviyelerini düşürmektedir. Ancak bu etkilerin oluşumuna dair mekanizmaların henüz tam olarak açıklığa kavuşmadığı belirtilmektedir (Gür, Kandemir ve Genç, 2020).

Bitkiler, doğal antioksidan bileşiklerinin en önemli kaynaklarını oluştururlar ve bu nedenle "süper antioksidanlar" olarak bilinirler. Sekonder metabolitlerden olan Fenolik bileşikler, bitkilerdeki doğal antioksidanların başlıca gruplarını oluşturur. Özellikle polifenolik bileşikler, bitkilerin çeşitli dokularında bulunan başlıca antioksidan gruplardandır. Yaygın bitkisel fenolik antioksidanlar arasında flavonoidler, sinamik asit türevleri, kumarinler, tokoferoller ve fenolik asitler gibi maddeler bulunur (Deveci, Nur, Kırpık, Harmankaya ve Yıldız, 2016). Kimyasal özelliklerine göre bu bileşikler iki ana gruba ayrılır: flavonoid olmayanlar ve flavonoidler. Flavonoid olmayan grup; hidroksisinamik asitler, hidroksibenzoik asitler ve bunların türevleri ile fenolik alkoller içerir. Flavonoidler ise antosiyaninler, flavanonlar, flavonoller ve dihidroflavonoller gibi alt sınıflara ayrılır. Bu bileşikler çoğunlukla 3-OH yapısına sahip monomer veya polimer fenollerdir (Uylaşer ve İnce, 2008). Polifenolik maddeler, içerdiği halka sayısı ve yapısal bileşenlere göre isimlendirilir ve genellikle fenolik asitler ile alkoller gibi bir fenol halkasına sahip olurlar. Polifenollerin ana grupları arasında flavonoidler, fenolik asitler, taninler, stilbenler (örneğin resveratrol) ve lignanlar yer alır (Kolaç, Gürbüz ve Yetiş, 2017). Fenolik bileşikler, besinsel ve antioksidan özelliklerinin yanı sıra, lezzet, burukluk ve renk gibi çeşitli duyuşal gıda özelliklerini de etkileyerek bitki kökenli birçok gıda ürününün tadı ve aromasına katkıda bulunurlar (Okcu, Altuntaş ve Ayhan, 2011).

Fenolik bileşikler ve bazı türevleri, hücresel düzeyde oksidasyonun engellenmesinde oldukça etkili doğal antioksidanlardır. Yapılan araştırmalar, fenolik bileşiklerin antialerjik, antienflamatuar, antidiabetik, antimikrobiyal, antipatogenik, antiviral ve antitrombotik özelliklere sahip olduklarını göstermektedir. Bu özellikler sayesinde fenoller; kardiyovasküler hastalıklar, kanser, osteoporoz, diyabet ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok kronik rahatsızlığa karşı koruyucu etkiler ortaya koymaktadır. Ayrıca bazı fenolik bileşikler, kılcal damar geçirgenliğini düzenleyici etkilerinden dolayı, P vitamini aktivitesi gösteren bileşikler veya permeabilite faktörleri (P faktörü) olarak da tanımlanır (Kolaç ve diğerleri, 2017).

Polifenolik bileşikler, flavonoidler ve non-flavonoidler olmak üzere iki ana sınıfa ayrılır. Resveratrol ise non-flavonoidlerin alt sınıfı olan stilbenler içinde yer almaktadır (Adıgüzel, 2018).

Stilbenler ise, flavonoid olmayan ancak yapısal olarak polifenol grubuna dahil edilen bileşiklerdendir. Bu grubun en bilinen bileşiği olan resveratrol (3,5,4'-trihidroksistilben), özellikle üzüm kabuğu ve kırmızı şarapta yüksek oranda bulunmaktadır. Stilbenler, bitkilerin çevresel stres faktörlerine, mikroorganizmalara ve patojenlere karşı geliştirdiği savunma mekanizmalarında görev alan bileşiklerdir. Yapılan araştırmalarda üzüm, çilek ve yer fıstığı başta olmak üzere 70'ten fazla bitki türünde resveratrol benzeri stilben bileşiklerinin bulunduğu belirlenmiştir (Demir ve Akpınar, 2022).

Resveratrol (trans-3,4',5-trihidroksistilben), bitkiler tarafından çevresel stres faktörlerine ve hastalıklara karşı savunma mekanizması geliştirmek amacıyla sentezlenen stilben sınıfına ait fenolik bir bileşiktir. Bitkilerin farklı büyüme ve gelişme evrelerinde üretilen bu bileşik, güçlü antioksidan özellikleri ile bilinmektedir (Gülcü, 2016). Üzüm, yer fıstığı, asma yaprağı, keçiboynuzu, dut ve yaban mersini gibi çeşitli bitkilerde doğal olarak bulunduğu bilinmektedir. Bu bileşik, ultraviyole ışınlar, yaralanma veya fungal enfeksiyonlar gibi çevresel tehditlere karşı savunma amaçlı sentezlenmektedir. Geleneksel Doğu tıbbında uzun yıllardır tedavi amacıyla kullanılan resveratrolün, Japonya'da "Kojo-kon" adıyla bilinen *Polygonum cuspidatum* bitkisinin köklerinden de elde edildiği bildirilmektedir (Acungil ve Delibaş, 2022).

Resveratrol, güçlü antioksidan, antiinflamatuar, antitümör, antiviral ve antidiyabetik özellikleriyle öne çıkan, tıbbi açıdan önemli bir fitokimyasal bileşiktir. Ayrıca, kalp sağlığını koruyucu etkisi, göz hastalıklarına karşı destekleyici rolü, fitoöstrojenik yapısı ve yaşam süresini uzatıcı potansiyeli nedeniyle geniş kapsamlı araştırmalara konu olmaktadır (Gündoğdu, Uçar ve Us, 2021).

Resveratrol, serbest radikaller ve oksidatif moleküllere karşı organizmanın savunma sistemlerini harekete geçirerek hücresel düzeyde koruyucu bir rol üstlenmektedir. Özellikle hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) gibi reaktif türlerin neden olduğu apoptoz sürecinde, hücre ölümünü baskılayarak endotel hücrelerini korur ve böylece damar dokusunun oksidatif strese karşı dayanıklılığını artırır. Bunun yanı sıra, antiinflamatuar, antidiyabetik ve antihiperlipidemik özellikleriyle de dikkat çeken resveratrol, yaşlanma karşıtı etkileriyle birlikte hücre döngüsünü düzenleyici potansiyele sahiptir (İlhan, Güngör ve İlhan, 2014).

Resveratrolün, hücre döngüsünü durdurarak ve apoptoz yoluyla hücre ölümünü tetikleyerek kanser oluşumunun üç temel aşaması olan başlangıç, çoğalma ve metastaz süreçlerine bağlı hücrel mekanizmaları engellediği bilinmektedir (Gündoğdu ve diğerleri, 2021).

Epidemiyolojik araştırmalar, Güney Fransa’da yağlı beslenme ve sigara tüketiminin yaygın olmasına rağmen, kırmızı şarabın düzenli tüketildiği bölgelerde koroner kalp hastalıklarının görülme sıklığının diğer bölgelere kıyasla daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bu gözlem, “Fransız Paradoxu” olarak adlandırılmıştır. Bu paradoks üzerine yapılan araştırmalar, kırmızı şarapta yüksek oranda bulunan resveratrolün antioksidan etkileri nedeniyle kalp-damar sağlığını koruyucu rol oynayabileceğini öne sürmektedir (Erkasap ve diğerleri, 2003).

Kalp, kas yapısına sahip dört odacıklı bir organ olup, vücuttaki oksijeni azalmış kanı toplayarak akciğerlere pompalar ve oksijen açısından zenginleşen kanı tekrar vücut dokularına iletir. Göğüs boşluğunda, perikardiyum içinde, mediastinum medius bölgesinde, üçte ikisi orta hattın solunda olacak şekilde oblik yerleşimli ve yaklaşık 12x9x6 cm boyutlarında bir organdır. Dolaşım sistemi, kan damarları aracılığıyla oksijeni ve bağırsaklardan emilen besinleri dokulara taşıırken, metabolizma sonucu oluşan atık maddeleri ve karbondioksiti dokulardan uzaklaştırmada görev alır. Bu işlevleri yerine getirirken, sistemik ve pulmoner dolaşım mekanizmalarını kullanır (Gündüz ve Sindel, 2020).

Kalp apeks ve basis bölümlerinden oluşur. Apeks, kalbin en uç kısmıdır ve konik bir yapıya sahip olup yuvarlak bir formdadır. Basis, Kalbin üst ve alt bölümleridir ve apeksle karşılaştırıldığında daha düz bir şekle sahiptir (Demirtaş, 2020).

Kalp duvarı, epikard, miyokard ve endokard olmak üzere üç ana katmandan oluşur.

- Epikard, kalbin dış yüzeyini örten seröz zar olup, viseral perikardiyumdan meydana gelir.
- Myocard, kalbin kasılmasından sorumlu olan kas dokusunun bulunduğu orta tabakadır.
- Endokard, kalbin iç yüzeyini kaplayan ve en içte bulunan tabakadır (Demirtaş, 2020).

Miyokard, kalp kası hücrelerinin sıkıca bir araya gelerek tabakalar halinde düzenlendiği ve bu hücrelerin kanla dolu odacıkları tamamen çevrelediği bir yapıdır.

Kalp kası, yalnızca kalpte bulunan ve çizgili bir yapıya sahip olan özel bir kas türüdür. Her bir kalp kası hücresi tek bir çekirdek içerir ve bu hücreler arasında interkalat diskler ve gap-junction'lar bulunur. Bu yapılar, hücreler arasındaki iletişimi sağlar ve kasılma süreçlerini düzenler. Kalp kası ayrıca kendiliğinden uyarılma (otomasite) yeteneğine sahip olup, kontraksiyonları kalsiyum iyonları ( $Ca^{2+}$ ) ile düzenlenir (Esin, 2020).

Kanı vücuda taşıyan damarlara atardamarlar (arter) ve kanı vücutta bulunan dokulardan kalbe geri taşıyan damarlara toplardamarlar (ven) denir. Vücuttaki en büyük arter, aorttur ve başlangıcı sol ventrikülde yer alır. Sol ventrikülden pompalanan oksijen açısından zengin kan, aort damarından geçerek vücuda yayılır ve dokuların oksijen ve besin ihtiyaçlarını karşılar.

Kalp dokusunun sağlıklı bir şekilde işlevini sürdürebilmesi için oksijen ve besin maddelerine düzenli olarak ihtiyaç duyar. Bu gereksinim, aorttan ayrılarak kalbi besleyen koroner arterler aracılığıyla karşılanır. Kalpte üç ana koroner arter bulunur ve bu damarlar, aort üzerinde yer alan özel açıklıklardan çıkarak sağ ve sol yöne doğru dallanır. Sol tarafta bulunan damar, öne ve yana yönelen iki ana kola ayrılarak kalp kası boyunca yayılır. Ana koroner arterler, dallanarak çok sayıda küçük damar oluşturur ve bu damarlar kalp kası içinde yoğun bir ağ yapısı meydana getirir. Genellikle 1–3 mm çapında olan ana koroner arterlerin duvar yapısı incedir ve esnekliği sayesinde miyokard dokusunun ihtiyaçlarını karşılamada önemli rol oynar (Gerçeköğlu, 2017).

- Genel olarak, atardamarlar oksijenli kan taşıırken, toplardamarlar oksijeni tükenmiş ve karbondioksit ( $CO_2$ ) içeren kanı taşır.
- Pulmoner arterler, oksijeni almamış kanı akciğerlere taşıyarak oksijenlenmesini sağlar. Pulmoner venler ise oksijenle zenginleşmiş kanı kalbe getirir ve bu kanı vücudun geri kalan kısmına dağıtmak üzere gönderir.
- Bütün atardamarlar kanı kalpten uzaklaştırırken, tüm toplardamarlar kanı kalbe geri taşır (Widmaier, Raff ve Strang, 2019).

Kalp, dört odacıktan oluşur: üst kısımda sağ ve sol atrium (kulakçıklar), alt kısımda ise sağ ve sol ventrikül (karıncıklar) bulunur. Kulakçıklar ile karıncıklar arasında ve karıncıklarla bu odacıklardan çıkan damarlar arasında kapakçıklar yer alır. Bu kapakçıklar, kanın yalnızca bir yönde akmasını sağlar ve böylece kanın geri kaçışını engeller. Kapakçıklar, karıncıklar içine tek yönlü kan girişini sağlarken, aynı şekilde karıncıkların dışına da tek yönlü çıkışı düzenler. Kapaklar genellikle üç yaprakçıktan oluşur, ancak mitral kapak iki yaprakçıktan meydana gelir. Kalpte bulunan dört ana kapak şunlardır:

- Triküspit kapak: Sağ atrium ile sağ ventrikül arasındadır.
- Pulmoner kapak: Sağ ventrikül ile pulmoner arter (akciğer arterleri) arasındadır.
- Mitral kapak: Sol ventrikül ile sol atrium arasındadır.
- Aort kapağı: Sol ventrikül ile aort arasında yer alır (Alpman, 2025).

Bu tez çalışmasında, neonikotinoid bir insektisit olan imidaklopridin, erkek Wistar albino sıçanlarının kalp dokusunda oluşturduğu toksisiteye karşı antioksidan özellikleri bulunan berberin ve resveratrolün koruyucu etkisi araştırılmıştır. Araştırmada kalp dokusundaki antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx, GST) ve lipid peroksidasyonun son ürünü ve önemli bir belirleyicisi olan MDA düzeylerindeki değişiklikler ve kalp dokusundaki histopatolojik farklılıklar incelenmiştir.



## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

### 2.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma kapsamında gerçekleştirilen hayvan deneyleri için Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (G.U. ET-22.011) gerekli onay alınmıştır. Deneylerde, ağırlıkları 200–250 gram arasında değişen 42 adet erkek Wistar albino sıçan kullanılmıştır. Deney hayvanları, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden (GUDAM) temin edilmiştir. Tüm deneysel uygulamalar, bu merkezde kontrollü ortam koşullarında gerçekleştirilmiştir. Deney süresince sıçanlar, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olacak şekilde düzenlenen ışık döngüsünde, standart laboratuvar diyetine erişimleri olacak biçimde ve suya ad libitum olarak ulaşabilecekleri şekilde muhafaza edilmiştir.



Resim 2.1. Deneyde kullanılan wistar sıçanların kafesleri

### 2.2. Kimyasal Maddeler

Tez çalışmasında kullanılan kimyasallar; İmidakloprid, berberin ve resveratrol ratlara oral yol ile uygulanmıştır.



Resim 2.2. Sıçanlara oral gavaj yoluyla uygulama yapılması

### 2.3. Deney Uygulama Planı

Deneyisel çalışmada kullanılan sıçanlar, her bir grupta altı birey olacak şekilde toplam yedi gruba ayrılmıştır. Uygulamalar, sabah saatlerinde (09.00–11.00 aralığında), gün ışığına doğrudan maruz bırakılmayan hayvanlara gerçekleştirilmiştir. Deney süresince tüm gruplara, 28 gün boyunca her gün bir kez olmak üzere oral gavaj yöntemiyle uygulama yapılmıştır. Detaylı uygulama planı ise aşağıda başlıklar hâlinde sunulmuştur

Çizelge 2.1. Deney grupları ve kimyasalların uygulama planı

| Group | Treatment                  | Dose/Route                                      |      | Period of Exposure |
|-------|----------------------------|-------------------------------------------------|------|--------------------|
| 1     | Control (corn oil)         | 1 ml/kg bw                                      | Oral | 28 days            |
| 2     | Resveratrol (RES)          | 20 mg/kg bw                                     | Oral | 28 days            |
| 3     | Berberine (BBR)            | 100 mg/kg bw                                    | Oral | 28 days            |
| 4     | Imidacloprid (IMI)         | 9 mg/kg bw (1/50 LD50)                          | Oral | 28 days            |
| 5     | Imidacloprid + Resveratrol | 9 mg/kg bw + 20 mg/kg bw                        | Oral | 28 days            |
| 6     | Imidacloprid + Berberine   | 9 mg/kg bw + 100 mg/kg bw                       | Oral | 28 days            |
| 7     | IMI + RES + BBR            | 9 mg/kg bw + 20 mg/kg bw RES + 100 mg/kg bw BBR | Oral | 28 days            |

### **2.3.1. Kontrol grubu**

Kontrol grubunda ki sıçanlar normal besin ve serbest su ile beslenmiştir. Ayrıca günlük çözücü olarak uygulanmasından ötürü 1 ml/kg v.a mısır yağı oral gavaj yoluyla verilmiştir.

### **2.3.2. Resveratrol (RES) grubu**

Bu gruptaki her sıçana, günlük 20 mg/kg vücut ağırlığı dozunda resveratrol (RES), mısır yağı içerisinde çözündürülerek (1 ml/kg v.a.) oral gavaj yoluyla uygulanmıştır.

### **2.3.3. Berberin (BBR) grubu**

Berberin (BBR), bu gruptaki sıçanlara 100 mg/kg dozunda hazırlanmış olup, distile su içerisinde çözündürülerek (1 ml/kg v.a.) oral gavaj yöntemiyle verilmiştir.

### **2.3.4. İmidakloprid (IMI) grubu**

Her sıçana, 1/50 LD<sub>50</sub> dozuna denk gelen 9 mg/kg imidakloprid, mısır yağı içinde (1 ml/kg v.a.) çözündürülerek oral yolla uygulanmıştır.

### **2.3.5. İmidakloprid + Resveratrol (IMI+RES) grubu**

Bu grupta, sıçanlara önce 9 mg/kg dozunda imidakloprid (1/50 LD<sub>50</sub>), mısır yağı içinde çözündürülerek verilmiş; ardından 20 mg/kg dozunda resveratrol aynı şekilde (1 ml/kg v.a.) uygulanmıştır.

### **2.3.6. İmidakloprid + Berberin (IMI+BBR) grubu**

İmidakloprid bu grupta 9 mg/kg dozunda mısır yağı içinde (1 ml/kg v.a.) uygulanmış, ardından aynı sıçanlara 100 mg/kg dozunda berberin, distile suda çözündürülerek (1 ml/kg v.a.) oral gavaj yoluyla verilmiştir.

### 2.3.7. İmidakloprid + Resveratrol + Berberin (IMI+RES+BBR) grubu

Her bir rata günlük 1/50 LD<sub>50</sub> dozunda imidakloprid (İMİ), 9 mg/kg v.a mısır yağı içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Ardından her bir rata günlük 20 mg/kg vücut ağırlığı (v.a) RES ve 100 mg/kg v.a BBR oral gavaj yoluyla verilmiştir.

### 2.4. Dokuların Elde Edilmesi

Tüm gruplardaki sıçanlar, 28 günlük deney süresinin sonunda ketamin (45 mg/kg) ve ksilazin (5 mg/kg) kombinasyonu ile intramüsküler (i.m) olarak anestezi altına alınarak diseksiyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Disekte edilen sıçanlardan alınan kalp dokuları, ilk olarak uygun bir tampon çözeltisi ile yıkanmış ve ardından histolojik inceleme için nötral formalin içerisinde fikse edilmiş ve ratların kalplerinden kan alınmıştır. Alınan kan örnekleri 2 ayrı kan tüpünde toplanarak hematolojik ve biyokimyasal analizler için hazırlanmıştır.

Ayrıca, malondialdehit (MDA) düzeyi ile süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimlerin aktiviteleri ölçülerek kalp dokusundaki oksidatif durum değerlendirilmiştir. Bu biyokimyasal analizler için elde edilen doku örnekleri sıvı azot içerisinde dondurularak – 80 °C’de muhafaza edilmiştir. MDA düzeyi ve ilgili antioksidan enzim aktivitelerinin (SOD, CAT, GPx ve GST) belirlenmesi amacıyla, pH 7,4 değerine sahip homojenizasyon tamponu kullanılarak kalp dokuları Heidolph Silent Crusher M marka homojenizatör cihazı ile homojenize edilmiştir. Spektrofotometrik ölçümler, Shimadzu UV-1700 spektrofotometre cihazı ile yapılmış; protein tayini için ise Lowry ve arkadaşları (1951) tarafından tanımlanan yöntem esas alınmıştır (Lowry, Rosebrough, Farr ve Randall, 1951).

### 2.5. Malondialdehit (MDA) Seviyelerinin Belirlenmesi

Lipid peroksidasyonunun bir belirteci olan malondialdehit (MDA) düzeyi, tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girerek oluşan son ürün üzerinden değerlendirilmiştir (Ohkawa, Ohishi ve Yagi, 1979). MDA seviyeleri, spektrofotometre kullanılarak 532 nm dalga boyunda ölçülmüş ve elde edilen sonuçlar nmol/mg protein cinsinden ifade edilmiştir.

## **2.6. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi**

### **2.6.1. Süperoksit Dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin belirlenmesi**

Süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin ölçümü için Marklund ve Marklund (1974) tarafından geliştirilen yöntem uygulanmıştır. Bu yöntemde, 440 nm dalga boyunda spektrofotometre kullanılarak 3 dakika boyunca absorbans değişimi izlenmiş ve elde edilen sonuçlar U/mg protein birimiyle ifade edilmiştir.

### **2.6.2. Katalaz (CAT) enzim aktivitesinin belirlenmesi**

Katalaz (CAT) enzim aktivitesi, Aebi (1984) tarafından geliştirilen yöntemle göre analiz edilmiştir. Bu yöntemde, spektrofotometre kullanılarak 240 nm dalga boyunda absorbans ölçümü gerçekleştirilmiş ve elde edilen sonuçlar mmol/mg protein cinsinden ifade edilmiştir.

### **2.6.3. Glutatyon Peroksidaz (GPx) enzim aktivitesinin belirlenmesi**

Glutatyon peroksidaz (GPx) enziminin aktivitesi, Paglia ve Valentine (1987) tarafından geliştirilen spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür. Bu yöntemde, okside glutatyon (GSSG) ve nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat (NADPH) substrat olarak kullanılmış; NADPH'nin glutatyon redüktaz aracılığıyla 340 nm dalga boyundaki absorbans azalması esas alınarak enzim aktivitesi değerlendirilmiştir. Ölçümler, spesifik aktivite olarak nmol/mg protein cinsinden ifade edilmiştir.

### **2.6.4. Glutatyon S Transferaz (GST) enzim aktivitesinin belirlenmesi**

GST enzim aktivitesinin tayininde, Habig, Pabst ve Jakoby (1974) tarafından geliştirilen yöntem esas alınmıştır. Bu yöntemde, 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB), GST'nin tüm izozimleri için substrat olarak kullanılmıştır. CDNB, indirgenmiş glutatyon (GSH) ile GST enzimi aracılığıyla konjuge edilerek, GSH'ın oksidasyonu sonucu 340 nm dalga boyunda absorbans değişimi izlenmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda hesaplamalar yapılarak, spesifik enzim aktivitesi nmol/mg protein cinsinden ifade edilmiştir.

## 2.7. Işık Mikroskobu İncelemeleri

Kalp dokuları, fiksasyon amacıyla %10'luk formaldehit çözeltisi içerisinde 24 saat bekletilmiş ve ardından alkollü seriyle dehidrasyona uğratarak parafin bloklara gömülmüştür. Takip eden süreçte, bu bloklardan 5–6 µ kalınlığında kesitler alınmış; elde edilen kesitler hematoksilin-eozin (H&E) ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu altında detaylı olarak incelenmiş ve görüntüler dijital olarak kaydedilmiştir.

## 2.8. Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi

Asetilkolinesteraz, asetilkolini tiyokolinden ayıran ve sinir iletiminde görev alan bir enzimdir. Enzim aktivitesi, tiyokolinin DTNB ile tepkimeye girmesiyle oluşan 5-tiyo-2-nitrobenzoik asidin sarı renkli ürününe dönüşümü esas alınarak, 412 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür (Ellman ve diğerleri, 1961).

## 2.9. Verilerin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada grupların istatistiksel analizi, IBM SPSS Statistics 23 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme sürecinde ANOVA ve Tukey testleri uygulanmış olup, sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata olarak ifade edilmiş ve anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## 2.10. İmmünohistokimyasal Analizler

İmmünohistokimyasal analiz gerçekleştirmek amacıyla, Kaspaz-3 ve TNF- $\alpha$  proteinlerinin doku içindeki ifade düzeylerini saptamak için parafin bloklardan 5-7 µ kalınlığında kesitler hazırlanmış ve immünohistokimyasal boyama yöntemi uygulanmıştır. Hazırlanan kesitler, azalan derecelerdeki alkol serilerinden geçirilmiş, ardından antijenlerin açığa çıkarılması için %10'luk sitrat tamponu kullanılarak mikrodalga fırında işlem görmüştür. Endojen peroksidaz aktivitesini engellemek amacıyla %3'lük hidrojen peroksit çözeltisiyle muamele edilmiştir. Spesifik olmayan bağlanmaların önlenmesi için UV Serum Blok damlatılmış, ardından uygun oranda seyreltilmiş primer antikorlar kesitlerin üzerine damlatılmış ve +4 °C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Takiben, kesitler PBS (fosfat tamponlu salin) ile yıkanmış, ardından sekonder antikor ve HRP-streptavidin uygulanmış, bu işlem sonrasında tekrar PBS

ile yıkama yapılmıştır. Görselleştirme aşamasında, 1:50 oranında seyreltilmiş DAB (diaminobenzidin) kullanılmış, ardından karşı boyama için kesitler Gill hematoksilen ile boyanmıştır. Artan alkol serilerinden geçirilerek kurutulan kesitler lamel ile kapatılmış ve kalıcı preparatlar hazırlanmıştır. Bu preparatlar mikroskop altında incelenmiş ve görüntüleri kaydedilmiştir.

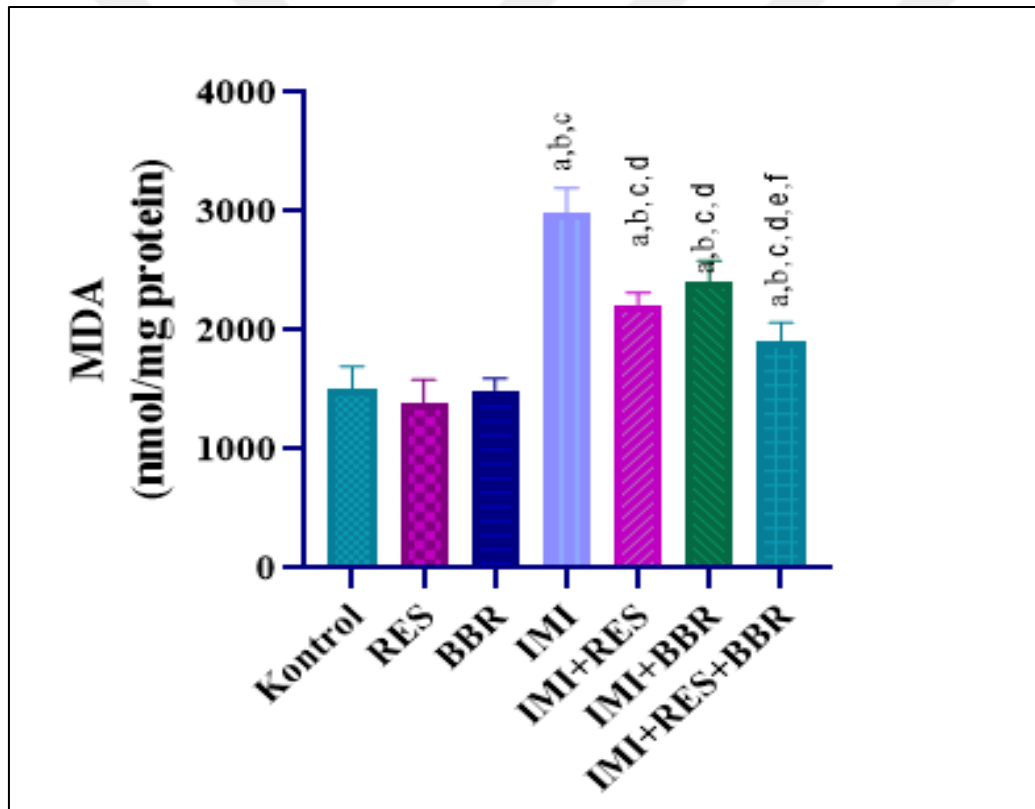




### 3. ARAŞTIRMA BULGULARI

#### 3.1. Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Tüm gruplardaki MDA seviyeleri incelendiğinde, kontrol grubu ile resveratrol ve berberin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, İMİ, İMİ+RES, İMİ+BBR, İMİ+RES+BBR uygulanan ratların kalp dokusundaki MDA seviyeleri istatistiksel olarak artış göstermiştir. İMİ+RES, İMİ+BBR VE İMİ+RES+BBR uygulanan gruplar ile İMİ verilen grup karşılaştırıldığında MDA seviyelerinde istatistiksel bir azalma gözlenmiştir.



<sup>a</sup>Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark.

<sup>b</sup>Kontrol grubu ile resveratrol grubunun karşılaştırılması,

<sup>c</sup>Kontrol grubu ile berberin grubunun karşılaştırılması,

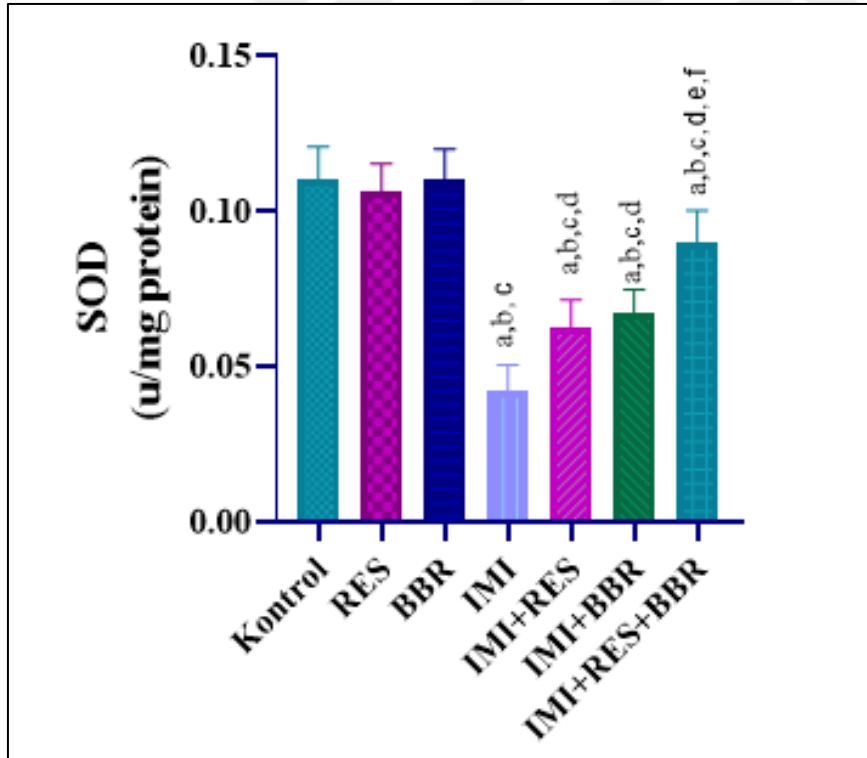
<sup>d</sup>İmidaklopid ile imidaklopid+resveratrol, <sup>e</sup>İmidaklopid ile imidaklopid+berberin grubunun karşılaştırılması, <sup>f</sup>İmidaklopid ile imidaklopid+resveratrol+berberin grubunun karşılaştırılması. Ortalama  $\pm$  standart sapma ( $p < 0,05$ )

Şekil 3.1. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki MDA düzeyleri

### 3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

#### 3.2.1. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin değerlendirilmesi

Deneyler sonucunda ratların kalp dokularındaki SOD enzim aktivitesi karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile resveratrol ve berberin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak, kontrol grubu ile imidakloprid uygulanan grup, imidakloprid+resveratrol, imidakloprid+berberin, imidakloprid+resveratrol+berberin uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, SOD enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Şekil 3.2). Bununla birlikte, imidakloprid+resveratrol, imidakloprid+berberin ve imidakloprid+resveratrol+berberin uygulanan gruplar ile yalnızca imidakloprid uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, SOD enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Şekil 3.2).



<sup>a</sup>Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark.

<sup>b</sup>Kontrol grubu ile resveratrol grubunun karşılaştırılması,

<sup>c</sup>Kontrol grubu ile berberin grubunun karşılaştırılması,

<sup>d</sup>İmidakloprid ile imidakloprid+resveratrol,

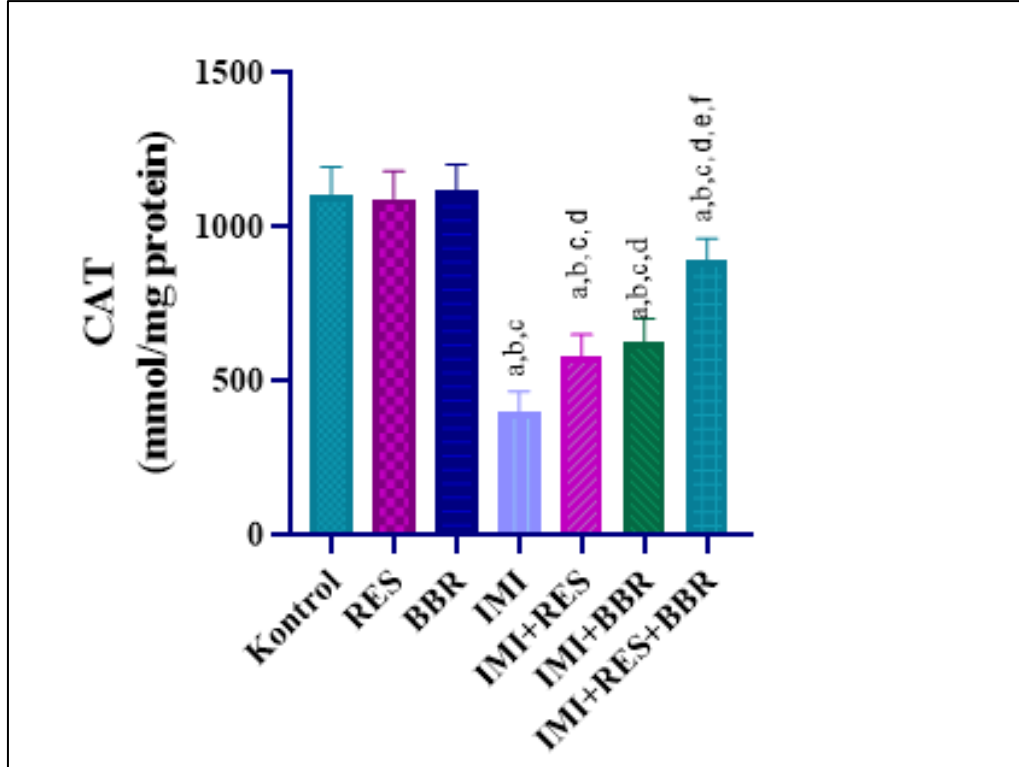
<sup>e</sup>İmidakloprid ile imidakloprid+berberin grubunun karşılaştırılması,

<sup>f</sup>İmidakloprid ile imidakloprid+resveratrol+berberin grubunun karşılaştırılması. Ortalama  $\pm$  standart sapma ( $p < 0,05$ )

Şekil 3.2. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki SOD düzeyleri

### 3.2.2. Katalaz (CAT) enzim aktivitesinin değerlendirilmesi

Deneyler sonucunda ratların kalp dokularındaki CAT enzim aktivitesi karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile resveratrol ve berberin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak, kontrol grubu ile imidakloprid uygulanan grup, imidakloprid+resveratrol, imidakloprid+berberin, imidakloprid+resveratrol+berberin uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, CAT enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Şekil 3.3). Bununla birlikte, imidakloprid+resveratrol, imidakloprid+berberin ve imidakloprid+resveratrol+berberin uygulanan gruplar ile yalnızca imidakloprid uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, CAT enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Şekil 3.3).



<sup>a</sup>Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark.

<sup>b</sup>Kontrol grubu ile resveratrol grubunun karşılaştırılması,

<sup>c</sup>Kontrol grubu ile berberin grubunun karşılaştırılması,

<sup>d</sup>İmidakloprid ile imidakloprid+resveratrol,

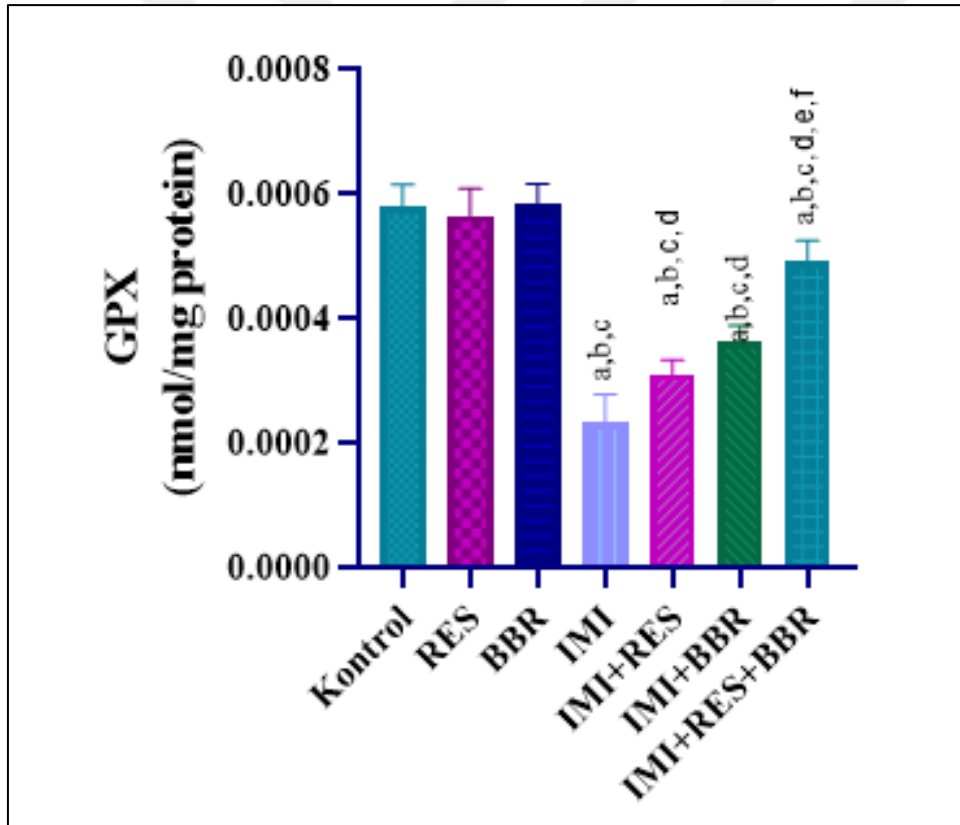
<sup>e</sup>İmidakloprid ile imidakloprid+berberin grubunun karşılaştırılması,

<sup>f</sup>İmidakloprid ile imidakloprid+resveratrol+berberin grubunun karşılaştırılması. Ortalama  $\pm$  standart sapma ( $p < 0,05$ )

Şekil 3.3 Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki CAT düzeyleri

### 3.2.3. Glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesinin değeriendirilmesi

Deneyle sonucunda ratların kalp dokularındaki GPx enzim aktivitesi karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile resveratrol ve berberin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak, kontrol grubu ile imidakloprid uygulanan grup, imidakloprid+resveratrol, imidakloprid+berberin, imidakloprid+resveratrol+berberin uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, GPx enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Şekil 3.4). Bununla birlikte, imidakloprid+resveratrol, imidakloprid+berberin ve imidakloprid+resveratrol+berberin uygulanan gruplar ile yalnızca imidakloprid uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, GPx enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Şekil 3.4).



<sup>a</sup>Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark.

<sup>b</sup>Kontrol grubu ile resveratrol grubunun karşılaştırılması,

<sup>c</sup>Kontrol grubu ile berberin grubunun karşılaştırılması,

<sup>d</sup>İmidakloprid ile imidakloprid+resveratrol,

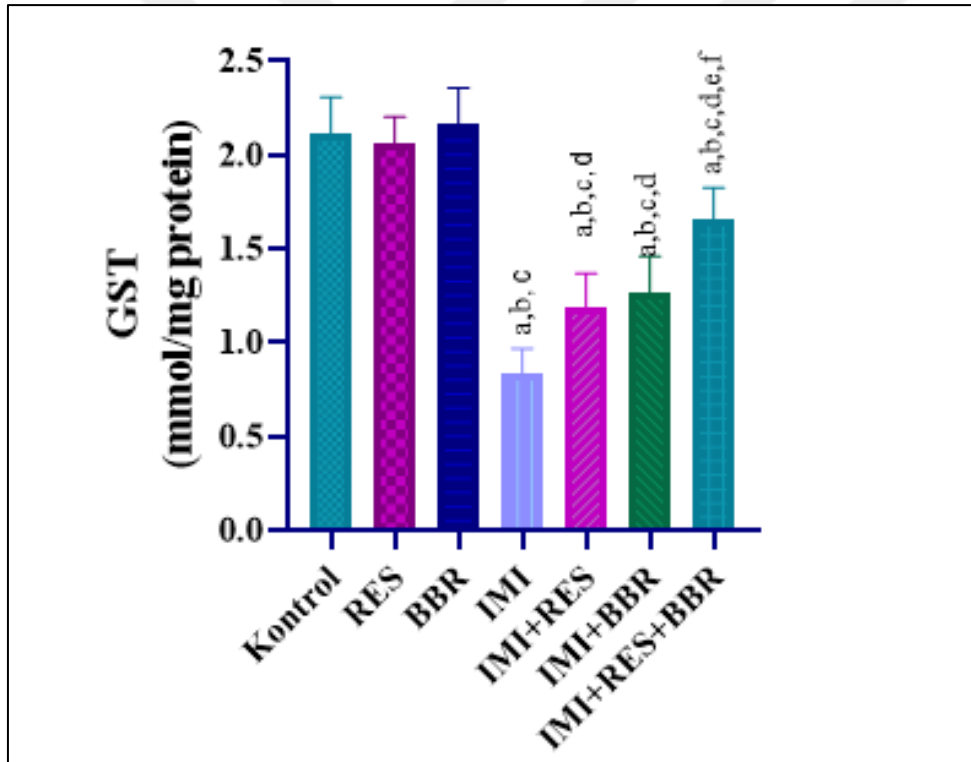
<sup>e</sup>İmidakloprid ile imidakloprid+berberin grubunun karşılaştırılması,

<sup>f</sup>İmidakloprid ile imidakloprid+resveratrol+berberin grubunun karşılaştırılması. Ortalama  $\pm$  standart sapma ( $p < 0,05$ )

Şekil 3.4. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki GPx düzeyleri

### 3.2.4. Glutasyon S-transferaz (GST) aktivitesinin değeriendirilme

Deneyle sonucunda ratların kalp dokularındaki GST enzim aktivitesi karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile resveratrol ve berberin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak, kontrol grubu ile imidaklopid uygulanan grup, imidaklopid+resveratrol, imidaklopid+berberin, imidaklopid+resveratrol+berberin uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, GST enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Şekil 3.5). Bununla birlikte, imidaklopid+resveratrol, imidaklopid+berberin ve imidaklopid+resveratrol+berberin uygulanan gruplar ile yalnızca imidaklopid uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, GST enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Şekil 3.5).



<sup>a</sup>Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark.

<sup>b</sup>Kontrol grubu ile resveratrol grubunun karşılaştırılması,

<sup>c</sup>Kontrol grubu ile berberin grubunun karşılaştırılması,

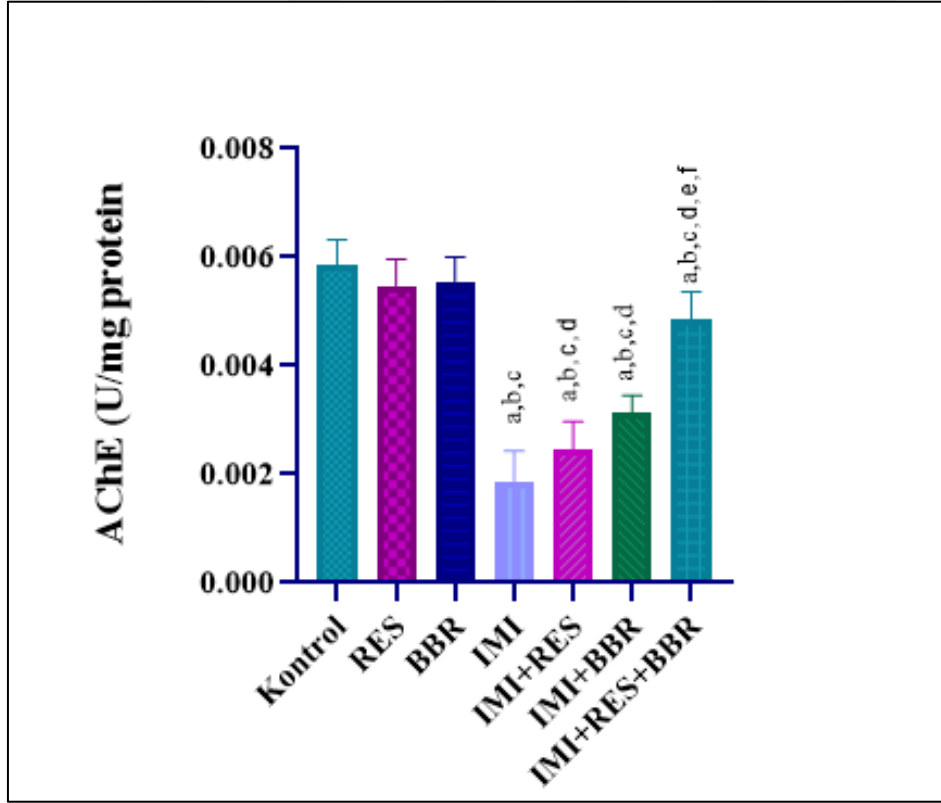
<sup>d</sup>İmidaklopid ile imidaklopid+resveratrol,

<sup>e</sup>İmidaklopid ile imidaklopid+berberin grubunun karşılaştırılması, <sup>f</sup>İmidaklopid ile imidaklopid+resveratrol+berberin grubunun karşılaştırılması. Ortalama  $\pm$  standart sapma ( $p < 0,05$ )

Şekil 3.5. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki GST düzeyleri

### 3.3. Asetilkolinesteraz (AChE) Enzimi Aktivitesinin Değerlendirilme

Deneyle sonuçunda ratların kalp dokularındaki AChE enzim aktivitesi karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile resveratrol ve berberin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak, kontrol grubu ile imidakloprid uygulanan grup, imidakloprid+resveratrol, imidakloprid+berberin, imidakloprid+resveratrol+berberin uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, AChE enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Şekil 3.5). Bununla birlikte, imidakloprid+resveratrol, imidakloprid+berberin ve imidakloprid+resveratrol+berberin uygulanan gruplar ile yalnızca imidakloprid uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, AChE enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Şekil 3.6).



<sup>a</sup>Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark.

<sup>b</sup>Kontrol grubu ile resveratrol grubunun karşılaştırılması,

<sup>c</sup>Kontrol grubu ile berberin grubunun karşılaştırılması,

<sup>d</sup>İmidakloprid ile imidakloprid+resveratrol,

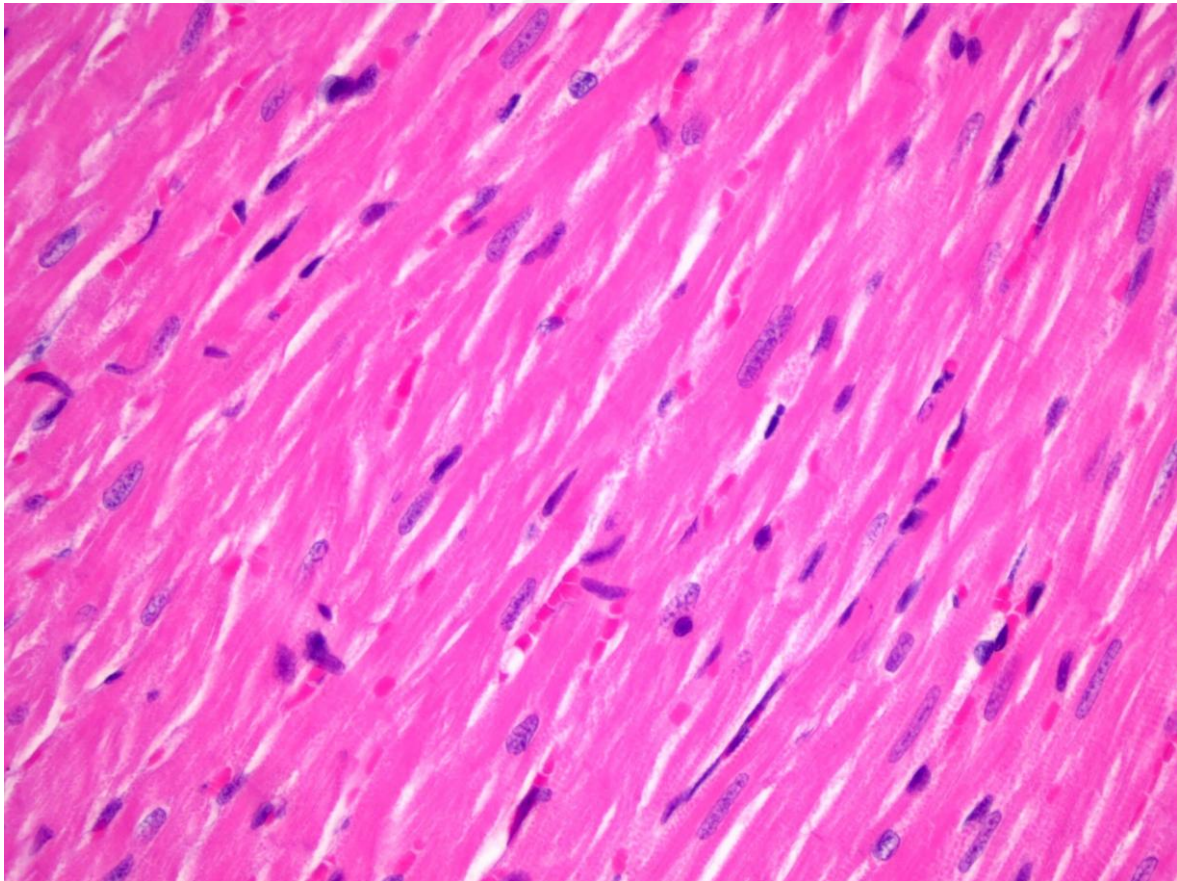
<sup>e</sup>İmidakloprid ile imidakloprid+berberin grubunun karşılaştırılması,

<sup>f</sup>İmidakloprid ile imidakloprid+resveratrol+berberin grubunun karşılaştırılması.

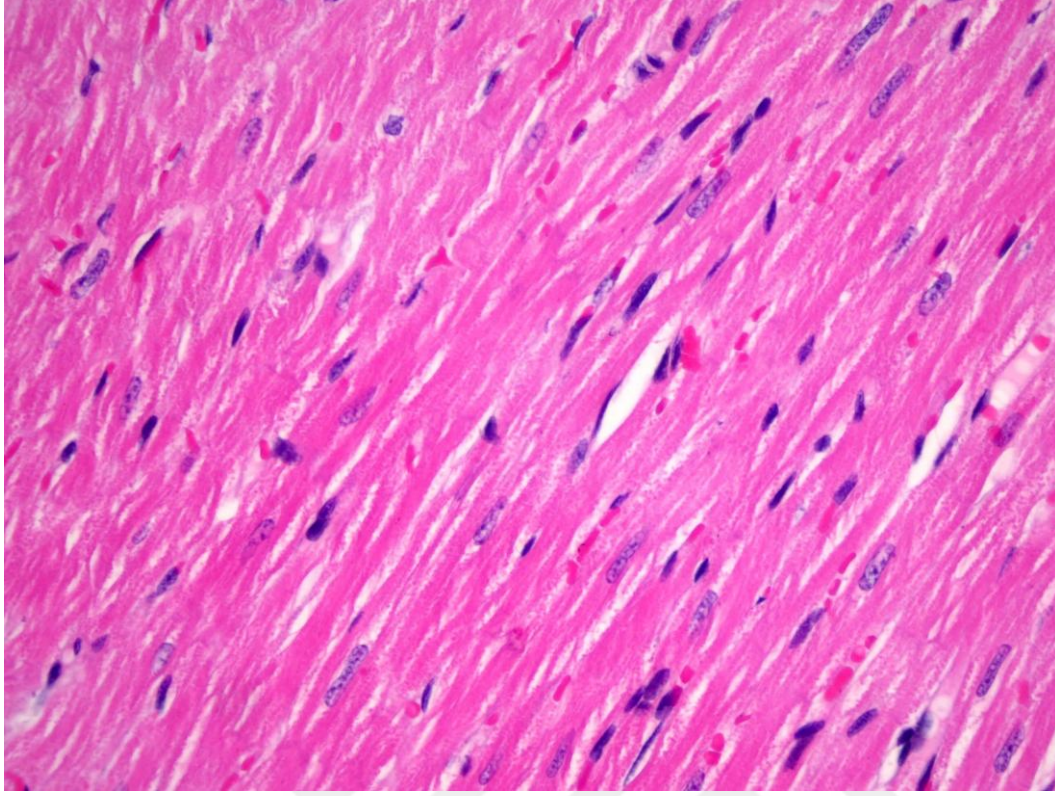
Şekil 3.6. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki AchE düzeyleri

### 3.4. Işıık Mikroskobu Değerlendirmesi

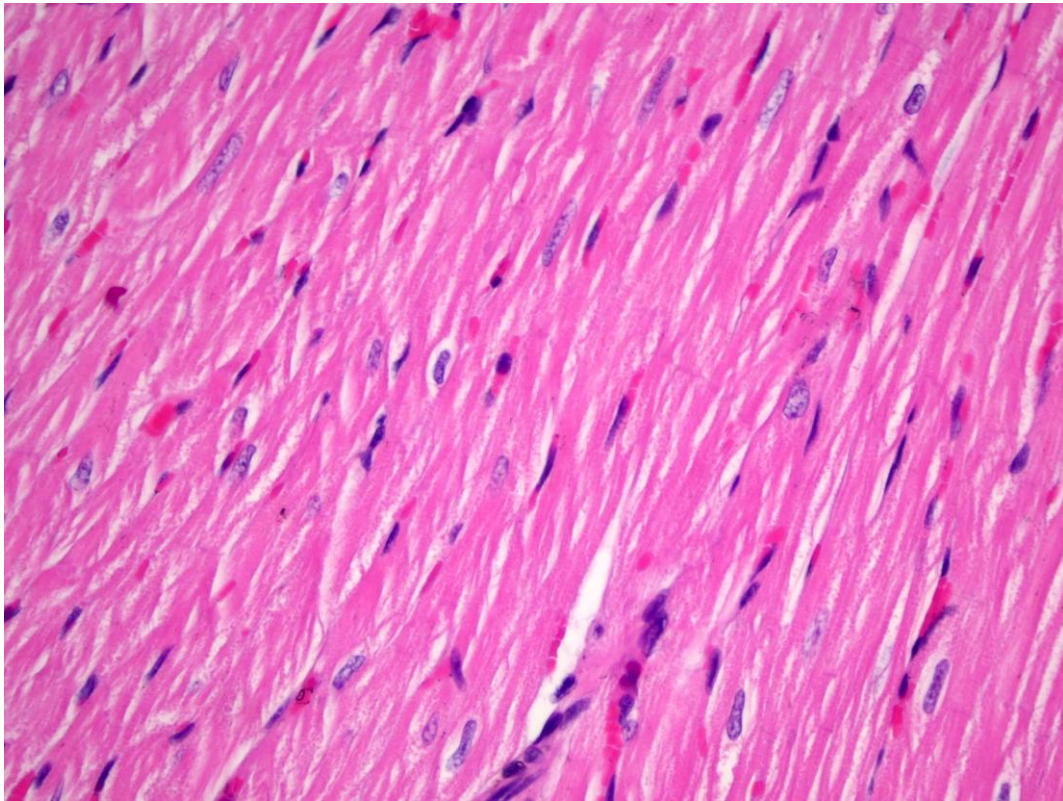
Işıık mikroskobu ile yapılan histolojik incelemelerde kontrol grubu, resveratrol ve berberin uygulanan gruplardaki sııanların kalp dokularında herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Miyokard hücreleri normal yapıda gözlemlenmiştir (Resim 3.1, Resim 3.2, Resim.3.3). İmidakloprid uygulanan grupta ise miyokard hücrelerinde dejenerasyon, vakuolar dejenerasyon, ödem, infiltrasyon gözlemlenmiştir (Resim 3.4 ve Resim.3.5). Mikroskopik incelemeler, imidakloprid ve resveratrolün, imidakloprid ve berberinin birlikte uygulandığı gruplardaki (Resim 3.6, Resim.3.7) sııanların kalp dokusundaki miyokard hücrelerinde dejenerasyon olduğunu ortaya koymuştur. İmidakloprid, resveratrol ve berberinin birlikte uygulandığı grupta (Resim.3.8) sııanların kalp dokusundaki miyokard hücrelerinde dejenerasyon olduğunu gözlemlenmiştir.



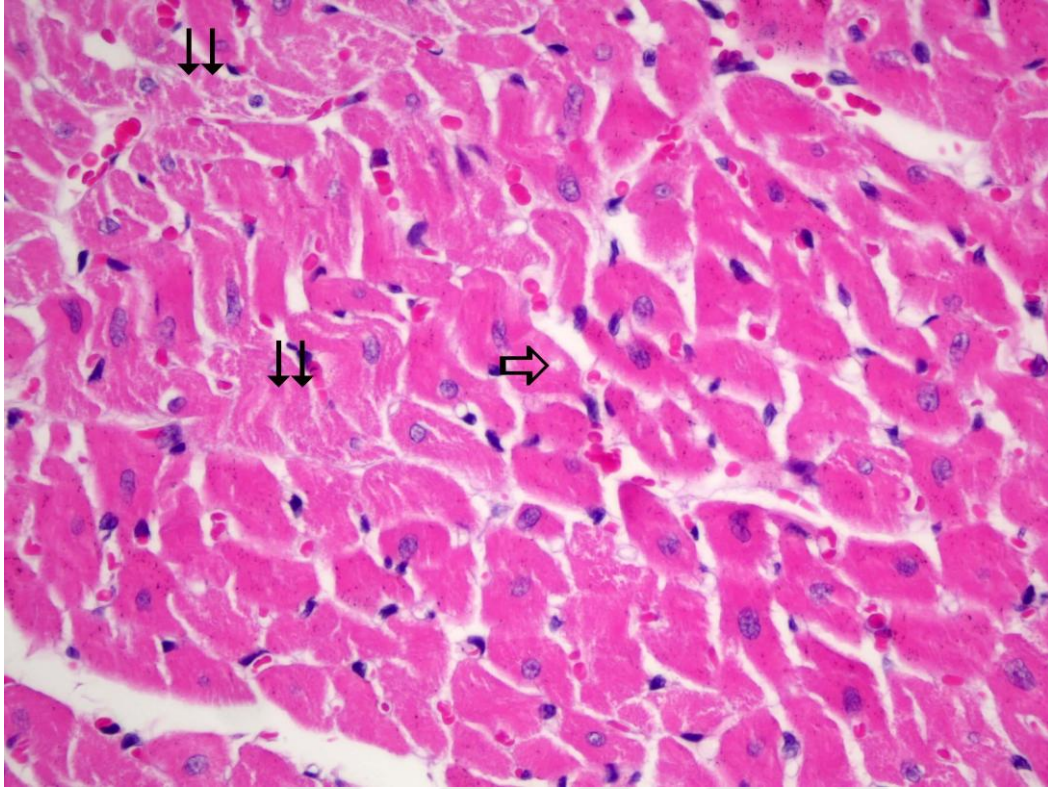
Resim 3.1. Kontrol grubu sııanların kalp dokusunun normal histolojik yapısı (H&E, 400X)



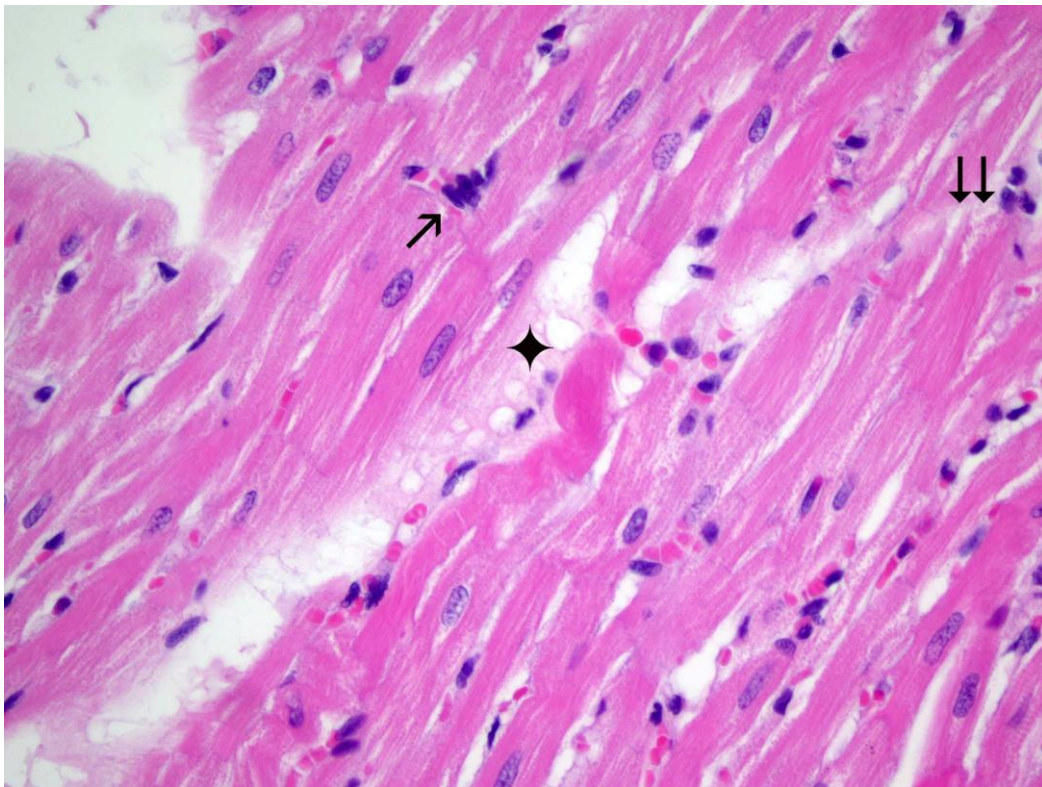
Resim 3.2. Resveratrol grubu sıçanların kalp dokusunun normal histolojik yapısı (H&E, 400X)



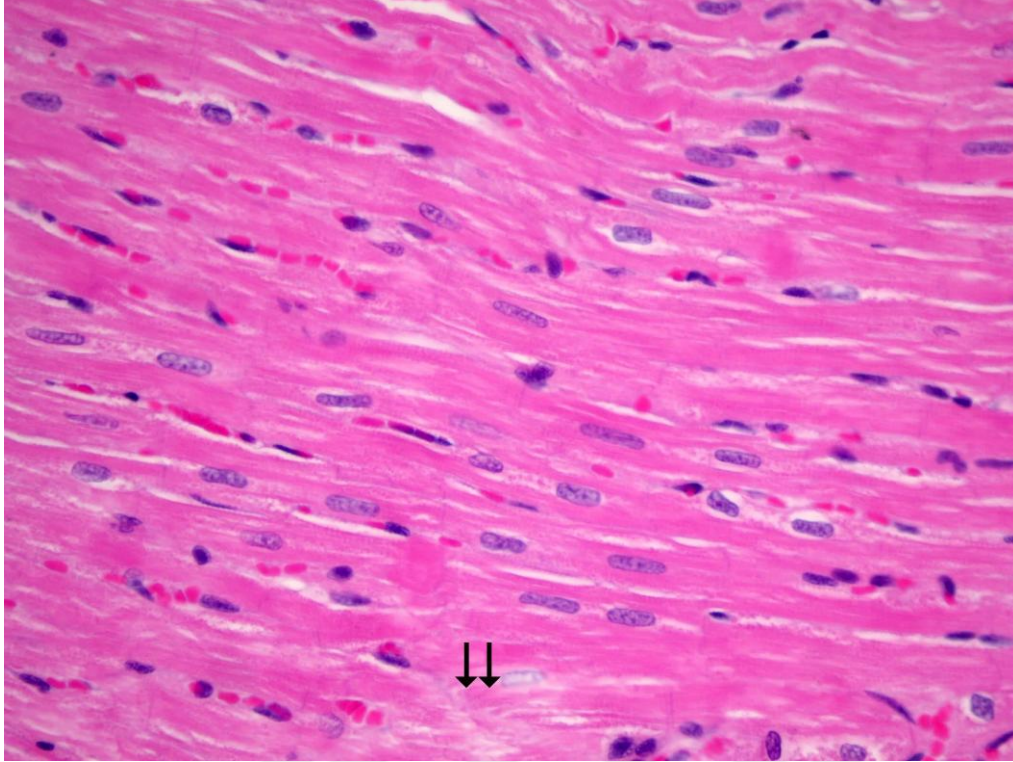
Resim 3.3. Berberin grubu sıçanların kalp dokusunun normal histolojik yapısı (H&E, 400X)



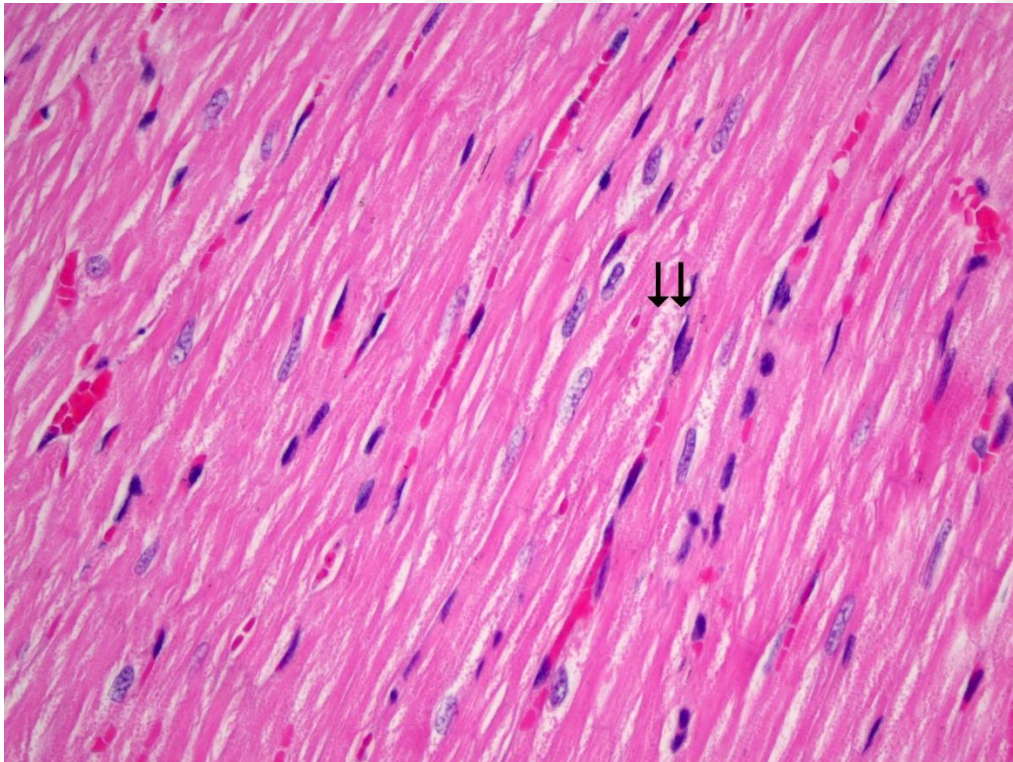
Resim 3.4. İmidakloprid uygulanan gruptaki sıçanların kalp dokusundaki miyokard hücrelerinde dejenerasyon (⇓) ve vakuolar dejenerasyon (⇒) (H&E, 400X)



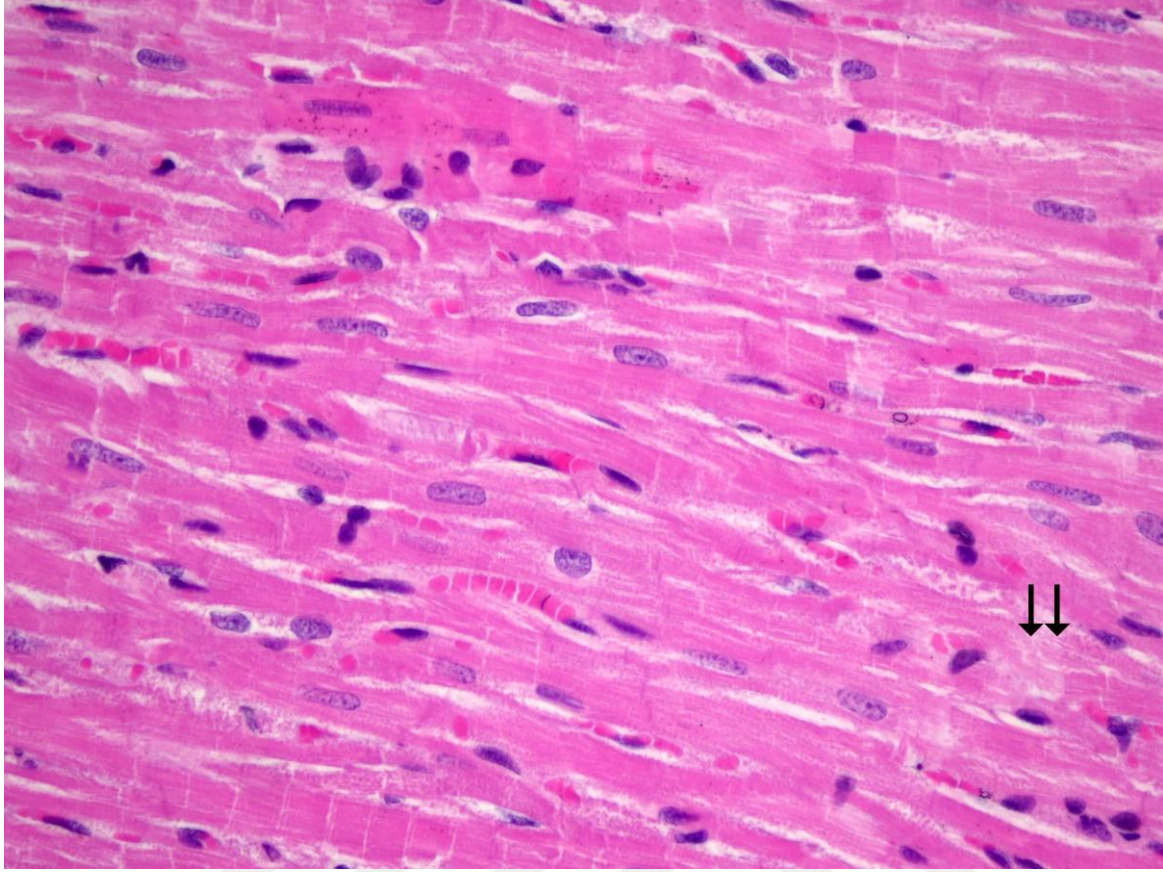
Resim 3.5. İmidakloprid uygulanan gruptaki sıçanların kalp dokusundaki miyokard hücrelerinde dejenerasyon (⇓), ödem (◆) ve infiltrasyon (⇒) (H&E, 400X)



Resim 3.6. İmidakloprid+Resveratrol uygulanan gruptaki sıçanların kalp dokusundaki miyokard hücrelerinde dejenerasyon (⇓) (H&E, 400X)



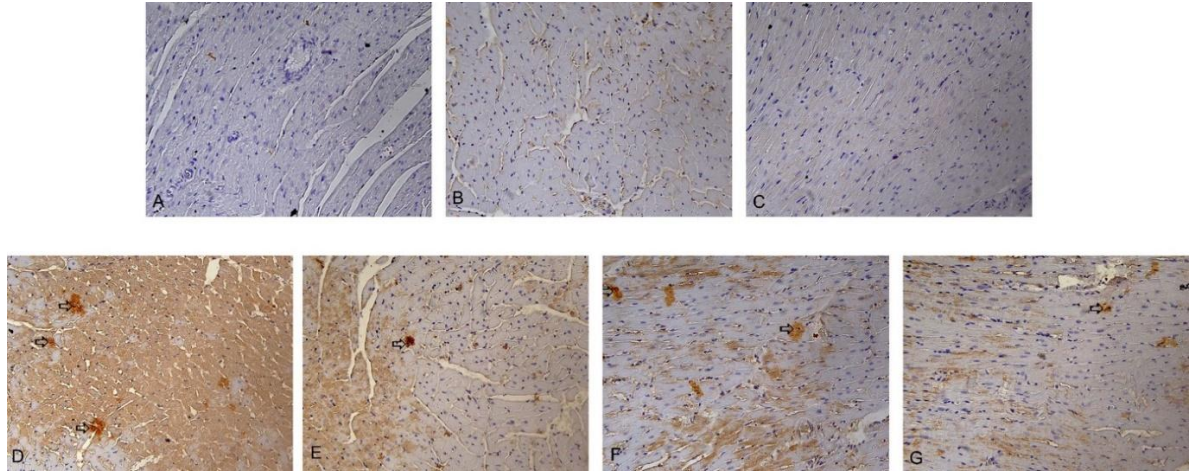
Resim 3.7. İmidakloprid+Berberin uygulanan gruptaki sıçanların kalp dokusundaki miyokard hücrelerinde dejenerasyon (⇓) (H&E, 400X)



Resim 3.8. İmidaklopid+Resveratrol+Berberin uygulanan gruptaki sıçanların kalp dokusundaki miyokard hücrelerinde dejenerasyon (⇓) (H&E, 400X)

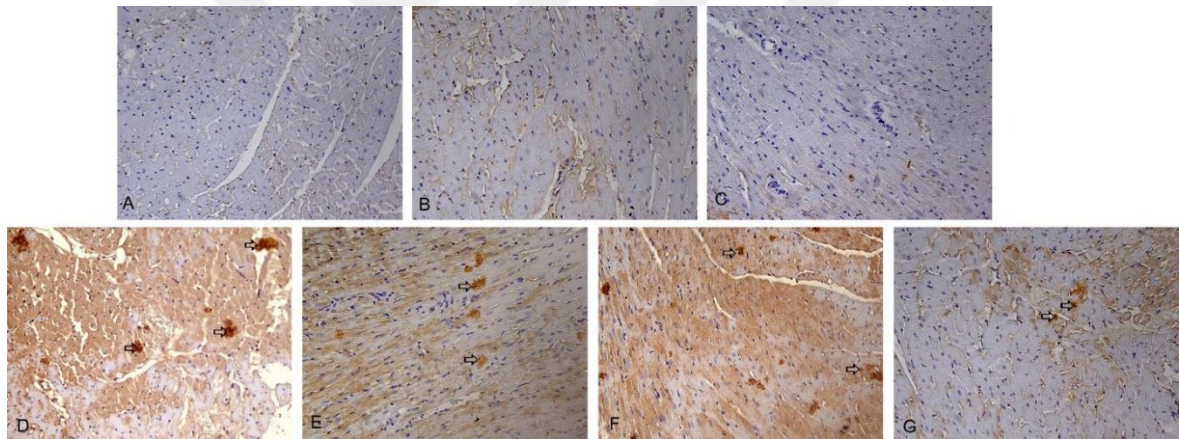
### 3.5. İmmunohistokimya Işık Mikroskobu Değerlendirmesi

Sıçanlardan alınan kalp dokusu Kaspaz-3 ve TNF- $\alpha$  açısından analiz edildi. Kaspaz-3 ve TNF- $\alpha$  değerlendirmelerinde, kontrol, resveratrol ve berberin gruplarında immünhistokimyasal boyama sonuçlarına göre normal seviyelerde bulunurken, imidaklopid grubunda immupozitif hücrelerde belirgin bir artış gözlemlendi. İmidaklopid + resveratrol ve imidaklopid + berberin ve İmidaklopid + berberin+ resveratrol gruplarında daha az immupozitif hücreler olduğu tespit edilmiştir.



(A) Kontrol grubu, (B) Berberin grubu, (C) Resveratrol grubu, (D) İmidakloprid grubu (⇒) immünopozitif hücreler, (E) IMI+BER grubu (⇒) immünopozitif hücreler, (F) IMI+RES grubu (⇒) immünopozitif hücreler, (G) IMI+BER+RES grubu (⇒) immünopozitif hücreler.

Resim 3.9. Kalp dokusundaki kaspaz-3 immünopozitif hücrelerin mikrofrafı



(A) Kontrol grubu, (B) Berberin grubu, (C) Resveratrol grubu, (D) İmidakloprid grubu (⇒) immünopozitif hücreler, (E) IMI+BER grubu (⇒) immünopozitif hücreler, (F) IMI+RES grubu (⇒) immünopozitif hücreler, (G) IMI+BER+RES grubu (⇒) immünopozitif hücreler.

Resim 3.10 Kalp dokusundaki TNF- $\alpha$  immünopozitif hücrelerin mikrofrafı

#### 4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pestisitler, zararlı organizmaları ortadan kaldırmak veya kontrol altında tutmak amacıyla kullanılan kimyasal bileşiklerdir. Kimyasal mücadele, tarımsal zararlılarla başa çıkmada önemli bir yöntem olmakla birlikte, en yaygın kullanılanlardan biri pestisitlerdir. Ancak, pestisitlerin yaygın kullanımı çevresel ve insan sağlığı açısından bazı riskler barındırmaktadır. Bu nedenle, sürdürülebilir tarım uygulamalarının teşvik edilmesi ve biyolojik mücadele gibi alternatif yöntemlerin geliştirilmesi önem arz etmektedir. Pestisit kullanımının kontrol altına alınması, hem tarımsal verimliliğin korunması hem de ekosistem üzerindeki olumsuz etkilerin azaltılması açısından değerlendirilmesi gereken bir konudur (Özdemir ve Kiraz, 2022). Deniz ekosisteminde, etçil balıklar pestisitleri daha yüksek oranlarda biriktirme eğilimindedir. Ekolojik piramidin üst basamaklarına çıkıldıkça, bu birikim seviyesi artarak balık ile beslenen kuşlar ve memelilerde daha yüksek değerlere ulaşmaktadır (Jawale, Rajput ve Ugale, 2017).

Neonikotinoidler genel olarak memeliler, kuşlar ve balıklar için düşük akut toksisite gösterse de, bazı kronik toksik etkiler sergileyebilmektedir. Bu bileşiklerin biyotransformasyonu, hem aktivasyon hem de detoksifikasyon mekanizmaları açısından oksidasyon veya indirgenme reaksiyonlarını içermektedir. Etki mekanizması açısından neonikotinoidler, nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChR) ile etkileşime girerek nikotinden farklı bir bağlanma modeli sergilemektedir. Neonikotinoidlerin protonlanmamış olması ve yapılarında nitro veya siyano farmakofor içeren elektronegatif bir uç bulundurması, onların yüksek etkinlik ve seçicilik göstermesine katkı sağlamaktadır. Bu özellik, neonikotinoidlerin böcek reseptörlerine bağlanmasını kolaylaştırırken, memeli reseptörlerine bağlanma gereksinimi duyan protonlanmış nikotinoidlerden farklı bir etki mekanizması sergilemelerini sağlar. Sonuç olarak, bu yapısal farklılıklar neonikotinoidlere daha güvenli bir toksikolojik profil kazandırmaktadır (Tomizawa ve Casida, 2005).

Neonikotinoid grubuna ait bir bileşik olan Imidacloprid, yaygın olarak kullanılan bir pestisittir (El-Gendy, Aly, Mahmoud, Kenawy, El-Sebae, 2010). Imidacloprid, dünya genelinde insektisit olarak giderek daha yaygın bir kullanım alanına sahiptir (Liu, Miao, Ju, 2010). İmidakloprid, memelilerin nöron reseptörlerine kıyasla böceklerin nöron reseptörlerine daha güçlü bir şekilde bağlanarak etkisini gösterir. Bu nedenle böcekler üzerinde daha toksik olduğu düşünülse de, uzun süreli maruziyetin memeliler üzerindeki

olası etkileri göz ardı edilmemelidir. Özellikle, düşük dozlarda dahi nörotoksik riskler oluşturabileceği ve çevresel birikiminin memeli canlılar üzerindeki potansiyel zararlarının daha detaylı incelenmesi gerektiği vurgulanmalıdır. Bu bağlamda, pestisit kullanımının kontrollü yapılması ve memeliler için güvenli alternatiflerin değerlendirilmesi önerilmektedir (Pour, 2014).

Bu bağlamda, neonikotinoidlerin tarımsal üretimde verimliliği artıran önemli bir insektisit grubu olduğu görülmektedir. Ancak, bu bileşiklerin uzun vadeli ekotoksikolojik etkileri ve insan sağlığı üzerindeki olası riskleri göz önünde bulundurularak, kontrollü ve bilinçli kullanımları büyük önem taşımaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmaların, neonikotinoidlerin çevresel birikimi, canlılar üzerindeki uzun vadeli etkileri ve alternatif biyoteknolojik mücadele yöntemleri üzerine yoğunlaşması önerilmektedir. Bu doğrultuda, daha güvenli ve sürdürülebilir pestisit stratejilerinin geliştirilmesi, hem çevrenin korunması hem de insan sağlığının güvence altına alınması açısından gereklidir.

Tarımda yaygın olarak kullanılan pestisitler, oksidatif reaksiyonları tetikleyerek hidrojen peroksit, süperoksit, singlet oksijen ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türlerinin oluşumuna sebep olabilir. Bu yüksek reaktiviteye sahip bileşikler, DNA, protein ve lipid gibi temel biyomoleküllerle etkileşime girerek oksidatif hasara yol açabilir ve bu moleküllerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü bozabilir. Bu durum, hücresel işlevlerin aksamasına ve çeşitli biyolojik süreçlerin olumsuz etkilenmesine neden olabileceğinden, pestisit kullanımının dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.

Oksidatif stres, vücutta oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulmasıyla meydana gelir. Bu durum, serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin artışıyla birlikte lipid peroksidasyonu gibi biyokimyasal süreçleri tetikleyerek hücresel hasara yol açabilir. Hücre bileşenlerinin zarar görmesi, çeşitli hastalıkların gelişiminde rol oynayabilir ve organizmanın genel fizyolojik dengesini olumsuz yönde etkileyebilir (Tabakoğlu ve Durgut, 2013).

Bu tez çalışmasında, imidaklopridin rat kalp dokusunda yol açtığı toksisiteye karşı resveratrol ve berberinin olası koruyucu etkisi araştırılmıştır. Çalışma kapsamında, kalp dokusunun histopatolojik değerlendirmesi ışık mikroskobu kullanılarak gerçekleştirilmiş; ayrıca antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GST, GPx) ile lipid peroksidasyonunun

son ürünü olan MDA seviyeleri analiz edilmiştir. Elde edilen bulgular, imidaklopridin uygulanan grupta SOD, CAT, GST ve GPx enzim aktivitelerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu, buna karşılık MDA seviyesinin ise kontrol grubuna göre anlamlı şekilde ( $p < 0.05$ ) yüksek olduğunu göstermiştir. Yapılan Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi değerlendirilmesi sonucunda imidaklopridin uygulanan grupta AChE enzim aktivitesinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi.

Kolinesterazlar üzerine yapılan ilk sistematik araştırmalardan biri Drews ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş olup, çalışmada tavuk embriyolarının organ taslaklarında morfolojik farklılaşmanın başladığı dönemdeki hücrelerde bu enzimin aktivitesinin pozitif olduğu belirlenmiştir (Drews, Kussaether, Usadel, 1967).

AChE enzimi, İlk olarak Bezold ve Götz, fizostigminin (bir AChE inhibitörü) sistemik enjeksiyonunun kan basıncında artışa neden olduğunu ve bu artışın, fizostigminin doğrudan beyin üzerindeki etkisinden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. AChE inhibitörlerinin, kedi, köpek ve sıçanlarda kan basıncını yükselttiği gözlemlenmiştir (Özkutlu, 1993).

Layer ve Sporns, tavuk embriyolarında sinir sistemi gelişimi sırasında hücre çoğalması (proliferasyonu) ve farklılaşması (diferensiasyon) ile asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BChE) enzim aktivitelerinin ortaya çıkışı arasında bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, hücre proliferasyonu ve diferensiasyon süreci tamamlandığında bu enzimlerin aktivitesinin kaybolduğunu rapor etmişlerdir (Layer ve Sporns, 1987).

Barbosa ve diğerleri, glioma, meningioma, oligodendroglioma ve kraniofaringioma gibi beyin tümörlerinde asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BChE) aktivitelerini incelemiş ve bu tümör türlerinin tamamında her iki kolinesteraz enzimine ait aktivitenin pozitif olduğunu tespit etmiştir (Barbosa ve diğerleri, 2001).

Layer'in başka bir çalışmasında, AChE ve BChE enzimlerinin morfogenetik süreçlerde farklı işlevlere sahip olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmaya göre, BChE daha çok hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rol alırken, AChE'nin ise hücre farklılaşmasında daha etkili olduğu belirtilmiştir (Layer, 1995).

Sonuç olarak, AChE'nin enzimatik aktivitesi, sadece nörolojik sistemin normal işleyişi için değil, aynı zamanda gelişimsel süreçler ve patolojik durumlar açısından da önemli biyomarkerler sunmaktadır. İmidakloprid gibi pestisitlerin AChE üzerindeki inhibe edici etkileri, sinir sistemi üzerinde derinlemesine etkiler yaratabileceğini ve bu enzimin aktivitelerinin düzenlenmesinin çeşitli hastalıkların tedavisinde potansiyel bir hedef olabileceğini ortaya koymaktadır.

Cheeseman'ın yaptığı bir çalışmada, neonikotinoidlere maruz kalma, lipid peroksidasyonunu (LPO) tetikleyerek hücre zarının bütünlüğünü ve işlevselliğini bozduğu ve bu sürecin, reaktif ve toksik aldehytlerin, özellikle de malondialdehitin (MDA) oluşumuna yol açtığı gözlemlenmiştir (Cheeseman, 1993). Yakar ve Tuna'nın 2023 yılında Bazı Yaygın İnsektisitlerin Domates (*S. lycopersicon* L.) Bitkisinde Lipid Peroksidasyon ve Antioksidatif Sistem Üzerine Etkileri çalışmasında da Oksidatif stres ve buna bağlı Lipit peroksidasyonunun bir metabolizma ürünü olarak değerlendirilen MDA düzeyinde, kontrol grubuna kıyasla doza bağlı olarak doğrusal (lineer) bir artış gözlemlenmiş ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Önerilen dozun dört katı olan ( $800 \mu\text{l L}^{-1}$ ) imidakloprid uygulaması yapılan bitkilerde, kontrol grubu bitkilerine göre MDA seviyelerinde %115 oranında artış meydana geldiği belirlenmiştir (Yakar ve Tuna, 2023) ve çalışmamız bu bulgularla desteklemiştir.

Yapılan çalışmaların bir diğeri de, neonikotinoidlerden i İmidaklopridin, insan kan lenfositleri üzerinde mutajenik etki oluşturabileceğine dair bulgular rapor edilmiştir. (Kirman, 2024).

Sevim'in 2019 tarihinde Probiyotiklerin Kronik Neonikotinoid (Acetamiprid, İmidacloprid) Toksisitesi Üzerine Etkilerinin Sıçanlarda Araştırılması çalışmasında, sıçanlarda imidakloprid grubunda nöronlarda belirgin dejenerasyon ve orta derecede nekrozun yanı sıra meningeal damarlarda ciddi düzeyde hiperemi gözlenmiştir. Öte yandan, probiyotik ile birlikte uygulanan gruplarda nöronal dejenerasyonun daha hafif seviyelerde olduğu tespit edildiği gözlemlenmiştir (Sevim, 2019).

Literatürde, antioksidan savunma sistemlerindeki değişimlerin dokuya özgü olduğu ve soğuk hareketsizlik stresinin prooksidan/antioksidan dengesini prooksidanlar lehine bozarak

oksidatif stres oluşumuna yol açtığı belirtilmektedir (Zeybekoğlu, Kılıç, Yıldırım, Özer ve Babül, 2012).

Antioksidanlar, lipid peroksidasyonunun sonucunda oluşan ve organizmaya zarar verebilecek maddelerin olumsuz etkilerini azaltmada önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan araştırmalar, doğal fenolik antioksidanların beslenme yoluyla alınmasının kalp hastalıkları ve kanser riskini azaltabileceğini ortaya koymuştur (Savaş ve diğerleri, 2016). Antioksidan enzim seviyelerindeki düşüş, pestisitlerin metabolizasyonu sırasında ortaya çıkan oksidatif moleküllerle etkileşime girerek enzim aktivitesinin dolaylı olarak inhibe edilmesi şeklinde değerlendirilmektedir (Düzgüner ve Erdoğan, 2010; Özkol, Tülüce, Çelik ve Işık, 2016).

Bu çalışmada sıçanlara uygulanan antioksidanlardan biri olan resveratrol (3,5,4'-trihidroksistilben), doğada yaklaşık 72 farklı bitki türünde bulunan bir fitokimyasaldır. Resveratrolün en önemli kaynağı, Çin ve Japonya'da tıbbi amaçlarla kullanılan *Polygonum cuspidatum* adlı yabani bir bitkidir. Okaliptüs ve ladin gibi ağaçlar da resveratrol içermektedir. Ayrıca, resveratrol hayvanlar ve patojenlerin bitkilere saldırması, bitkilerin yaralanması veya ultraviyole (UV) ışına maruz kalması gibi etmenler sonucu bitkiler tarafından savunma mekanizması olarak üretilen bir bileşik olarak bilinmektedir). Ancak, yenilebilir bitkilerde yaygın olarak bulunmaz. Üzüm, yer fıstığı, yerfıstığı ezmesi ve şarap, resveratrol içeren bazı gıda maddeleridir (Evren ve Koca, 2008; Jeandet ve Sbaghi, 1992).

Fenolik bileşikler, flavonoid ve flavonoid olmayanlar olmak üzere iki ana grupta incelenir. Flavonoid olmayanlar arasında hidroksisinnamatlar, hidroksibenzoatlar ve stilbenler (örneğin, resveratrol) yer alırken, flavonoid bileşikler arasında flavon-3-ol (kateşinler), antosiyaninler ve flavonoller (örneğin, kuersetin ve rutin) bulunur. Yapılan araştırmalar, bu bileşiklerin bazı kanser türlerinin gelişimini engellediğini ve kardiyovasküler hastalıkları önlediğini göstermektedir (Lopez-Velez, Martinez-Martinez ve Del Valle- Ribes, 2003; Vacca, Leccis, Fenci, Pretti ve Farris, 1997)

Aydın ve diğerlerinin 2016 tarihinde Resveratrol Protects Sepsis-Induced Oxidative DNA Damage in Liver and Kidney of Rats çalışmasında Resveratrol tedavisi uygulanan Wistar albino sıçanlarında sepsis kaynaklı oksidatif stres, inflamasyon ve DNA hasarını ana hedef dokularda azalttığı gözlemlenmiştir. Normal fizyolojik koşullarda, ROS oluşumu ile endojen antioksidan bileşenleri tarafından uzaklaştırılması arasında bir denge bulunmuştur. Oksidatif

stres, ROS'un aşırı üretimi ile antioksidan savunmalar arasındaki dengesizlik nedeniyle oluşabildiği gözlemlenmiştir. Sepsis durumunda antioksidan savunma sisteminin bozulduğu ve GSH'nin azalması, hücrel işlevleri bozan içsel oksidasyonu yansıttığı ve antioksidan savunmadaki en güçlü değişikliği gösterdiği düşünülmüştür. GSH seviyelerindeki azalma ve MDA seviyelerindeki artış, sepsisli sıçanların karaciğer ve böbrek dokularında belirlenmiştir (Aydın ve diğerleri, 2016).

İkinci antioksidanımız olan berberin, Hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde, sağlığa faydaları bilimsel olarak kanıtlanmış ve zararlı etkiler göstermeyen nutrasötiklerden bir benzil tetra izokinolin alkaloididir. *Berberis vulgaris*, *Mahonia aquifolium*, *Berberis aristata*, *Phellodendron amurense*, *Hydrastis canadensis*, *Coptis chinensis*, *Xanthorhiza simplicissima*, *Argemone mexicana*, *Tinospora cordifolia* ve *Eschscholzia californica* gibi bitkilerin kök, kabuk, gövde ve rizom gibi bölümlerinde bulunur. Berberin, Çin ve Ayurveda tıbbında immün fonksiyonu, glukoz metabolizmasını ve gastrointestinal fonksiyonu iyileştirmek amacıyla geleneksel olarak kullanılmaktadır (Kalaycı ve Akbulut 2022).

Gür ve arkadaşlarının 2020 yılında gerçekleştirdiği “Bortezomib ile Kalp Hasarı Oluşturulan Ratlarda Berberinin Oksidatif ve Nitrostatif Stres Üzerine Etkisi” başlıklı çalışmada, BTZ'nin oksidatif strese bağlı olarak kalp dokusunda toksisiteye yol açabileceği ve bu toksik etkiler karşısında BBR'nin anlamlı bir koruyucu rol üstlenebileceği sonucuna ulaşılmıştır. BTZ kaynaklı kardiyak toksisitenin BBR ile önlenabilirliği üzerine yürütülen bu çalışmada, bitkisel kökenli bu bileşiğin BTZ'ye bağlı doku hasarını azaltmada etkili bir ajan olarak değerlendirilebileceği ifade edilmiştir (Gür ve diğerleri, 2020).

İleritürk ve arkadaşlarının 2021 tarihli “Investigation of the Effect of Berberine with Arginase Activity and Oxidant/Antioxidant Parameters on Bortezomib-Induced Spleen Injury in Rats” adlı araştırmasında, BTZ'nin lipit peroksidasyonunu artırarak MDA düzeylerini yükselttiği ve berberinin bu hasarı azaltarak hemembran lipidlerini koruma yönünde olumlu etki sağladığı belirlenmiştir. Oksidatif strese karşı savunmada görevli olan enzimatik (SOD, CAT ve GPx) ve nonenzimatik (GSH) antioksidanların, ROS'un zararlı etkilerini baskılayarak veya ortadan kaldırarak dokularda oluşan hasarı sınırladığı gözlemlenmiştir (İleritürk, Doğan ve Kandemir, 2021).

Çalışmamız, imidaklopridin kalp dokusunda oksidatif stresi artırarak kardiyotoksisiteye yol açtığını ortaya koymuştur. Bu durum, antioksidan enzim aktivitelerindeki düşüş ve malondialdehit (MDA) seviyelerindeki yükselme ile tespit edilmiştir.

Resveratrol ve berberin uygulamasının, imidaklopridin yol açtığı oksidatif stresi ve kardiyotoksisiteyi belirgin bir şekilde azalttığı gözlemlenmiştir. Resveratrol ve berberin, antioksidan enzim aktivitelerini artırmış ve MDA seviyelerini düşürmüştür. Resveratrol ve berberinin koruyucu etkileri, esas olarak antioksidan özelliklerine dayanmaktadır. Resveratrol ve berberin, reaktif oksijen türlerini nötralize ederek ve antioksidan enzimleri aktive ederek oksidatif stresi azaltır.

İmidakloprid+resveratrol, imidakloprid+berberin, imidakloprid+resveratrol+berberin uygulandığı gruplar, yalnızca imidakloprid uygulanan grupla karşılaştırıldığında, sıçanların kalp dokularındaki MDA seviyelerinde anlamlı bir azalma göstermiş, ayrıca antioksidan enzim aktivitelerinde (SOD, CAT, GPx ve GST) de anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Ancak, İmidakloprid + resveratrol, imidakloprid + berberin, imidakloprid + resveratrol + berberin uygulandığı gruplar, kontrol grubu ile karşılaştırılmasında, antioksidan enzim aktivitelerinde bir artış gözlemlense de, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmadaki kantitatif analizler ışığında, resveratrol ve berberinin imidaklopridin sebep olduğu kalp toksisitesini azalttığı söylenebilir. Çalışmada kullanılan imidakloprid, sıçanların kalp dokusunda bazı toksik etkilere yol açmıştır.

Bununla birlikte, bu sonuçların insanlarda da geçerli olup olmadığını belirlemek için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, resveratrol ve berberinin koruyucu etkilerinin temel mekanizmalarının daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılması önemlidir. Bu, imidakloprid maruziyeti kaynaklı kardiyotoksisitenin daha etkili bir şekilde yönetilmesine yardımcı olabilir.

Sonuç olarak, bu tez çalışmasında, imidaklopridin neden olduğu kardiyotoksisiteye karşı resveratrol ve berberinin koruyucu etkileri araştırılmıştır ve elde edilen bulgular, imidakloprid maruziyeti olan bireylerde resveratrol ve berberinin potansiyel tedavi seçeneği olarak kullanımını desteklemektedir. Ancak, bu alanda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.



## KAYNAKLAR

- Acungil, Z. K. ve Delibaş, E. A. Ö. (2022). Resveratrol, oksienflamasyon ve epilepsi. *TOGÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(1), 71–87.
- Açıkgöz, F. D. (2021). *Gümüş nanoparçacık içeren karbon nitrür nanotüp ile seçici klorpirifos tayini*. Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli, 78-85.
- Adıgüzel, B. Ç. (2018). Üzüm ve fermente üzüm sularında bulunan resveratrol miktarını etkileyen faktörler. *Tarım Bilimleri Araştırma Dergisi*, 11(2), 29–36.
- Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*. New York: Academic Press, 105, 121–126.
- Ağca, İ. (2006). *Konya'da satılan bazı balık türlerinde organoklorlu pestisit kalıntılarının tayini*. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 96-102.
- Akash, M. M., Pawade, U. V. and Nikam, A. V. (2018). Classification of pesticides: A review. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 9(4), 144–150.
- Akdağ, M. (2022). *Tarımsal amaçlı insansız kara aracı (İKA) tasarımı ve üretimi*. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 85-93.
- Akdoğan, A., Divrikli, Ü. ve Elçi, L. (2012). Pestisitlerin önemi ve ekosisteme etkileri. *Akademik Gıda*, 10(1), 125–132.
- Akdoğan, M., Akkuş, S., Akkuş, F. ve Koyu, A. (1998). Romatoid artrit ve osteoartrozlu hastalarda eritrosit süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz enzim düzeyleri. *Van Tıp Dergisi*, 5(2), 66–71.
- Akman, M. Ş. (1976). Kronik toksisite yönünden önemli klorlu hidrokarbon insektisitlerin çeşitli yem numunelerindeki rezidülerinin araştırılması. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 23(1–2), 100-114.
- Aksoy, Y. (2002). Antioksidan mekanizmada glutatyonun rolü. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 22(4), 442–448.
- Alaca, F. ve Arslan, N. (2012). Sekonder metabolitlerin bitkiler açısından önemi. *Ziraat Mühendisliği*, (358), 48–55.
- Alp, H., Karakuş, A., Çelik, M. ve Başarslan, S. (2012). Organofosfat Zehirlenmesinde Yeni Bir Tedavi Yaklaşımı: Fitoterapi. *The Medical Journal of Mustafa Kemal University*, 3(09), 8–16.
- Altıkat, A., Turan, T., Torun, F. E. ve Bingöl, Z. (2009). Türkiye’de pestisit kullanımı ve çevreye olan etkileri. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 40(2), 87–92.
- Anşin, R. ve Özkan, Z. C. (1993). *Türkiye'nin odunsu bitkileri ve teşhis kılavuzu* (2. baskı). Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi Yayınları, 45-52.

- Arman, S. (2019). Pestisit indüklü kardiyak toksisite araştırmalarında zebra balığı (*Danio rerio*). *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 7(3), 1417–1430.
- Arslan, M. (2021). Türkiye doğal türlerinden *Berberis vulgaris* L. (Adi Kadın Tuzluğu) odununun anatomik yapısı. *Uluslararası Anadolu Ziraat Mühendisliği Bilimleri Dergisi*, 3(3), 73–77.
- Aslan, C. ve Kanbur, M. (2022). Pestisitler ve çevre kirleticilerinden kaynaklanan olumsuzluk faktörleri. E. Yarsan (Ed.), *Kanatlı hekimliği içinde*. Ankara: Güneş Kitabevi, 735–744.
- Aslankoç, R., Demirci, D., İnan, Ü., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M. ve Yılmaz, B. (2019). Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü: Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 26(3), 362–369.
- Aydın, S., Şahin, T. T., Bacanlı, M., Taner, G., Başaran, A. A., Aydın, M. ve Başaran, N. (2016). Resveratrol protects sepsis-induced oxidative DNA damage in liver and kidney of rats. *Balkan Medical Journal*, 33(6), 594–601.
- Ayla, Ş., Oktar, H., Tanrıverdi, G., Cengiz, M., Özkılıç, A., Böttjer, N. ve Batur, Ş. (2008). Doksorubisin ile oluşturulmuş deneysel kardiyotoksiste üzerine nikotinamidin etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 39(1), 7–14.
- Ayna, Ö. F. ve Arslanoğlu, Ş. F. (2019). Anadolu coğrafyasında yayılış gösteren *Berberis* türleri ve geleneksel kullanımı. *International Journal of Life Sciences and Biotechnology*, 2(1), 36–42.
- Babayiğit, A. M. (2014). Zararlılarla mücadelede kullanılan pestisitlerin halk sağlığına etkileri ve korumaya yönelik önlemler. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 13(5), 405–412.
- Balkan, T. ve Kara, K. (2019). Tokat ilinde tüketime sunulan domateslerde neonikotinoid grubu insektisitlerin kalıntı düzeylerinin belirlenmesi üzerine araştırmalar. *Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi*, 8(3), 50–58.
- Balum, A. (2021). *Elektrokimyasal arıtım ile emamectin benzoate giderimi*. Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 85-96.
- Barbosa, M., Rios, O., Velasquez, M., Villalobos, J. and Ehrmanns, J. (2001). Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase histochemical activities and tumor cell growth in several brain tumors. *Surgical Neurology*, 55, 106–112.
- Brigelius-Flohé, R. and Flohé, L. (2020). Regulatory phenomena in the glutathione peroxidase superfamily. *Antioxidants & Redox Signaling*, 33(7), 498–516.
- Brigelius-Flohé, R. ve Maiorino, M. (2013). Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1830(5), 3289–3303.
- Büyükuslu, N. ve Yiğitbaşı, T. (2015). Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 5(3), 197–203.

- Cheeseman, K. H. (1993). Mechanisms and effects of lipid peroxidation. *Molecular Aspects of Medicine*, 14(3), 191–197.
- Çağlar, V., Çelik, N. ve Şevkioğlu, B. (2014). Kalp anatomisinin tarihsel serüveni. *International Journal of Basic and Clinical Medicine*, 2(3), 153–158.
- Çakır, S. (2008). *Çukurova yöresinden toplanan sütlerde sentetik piretroid insektisit varlığının araştırılması*. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 102-105.
- Çamlıca, Y., Bediz, S. C. ve Yalın, S. (2017). Asetamiprid ve d-tübokürarinin kurbağa sinir dokusu üzerine etkilerinin incelenmesi (I: Oksidatif potansiyel). *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(1), 185-196.
- Çamlıca, Y., Pekoğlu, E. ve Çömelekoğlu, Ü. (2016). Tiyaklopid ve d-tubokurarın'ın Rana ridibunda kas dokusu üzerine toksik etkilerinin elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(2), 92–101.
- Çaylak, E. (2011). Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 9(1), 73–83.
- Çelikel, Y. (2011). *Alpha-Cypermethrin in daphnia manga (straus 1820)(cladocera crustacea) üzerine akut toksik etkisinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 45-52.
- Çetin, A., Vardı, N. ve Orman, D. (2013). Deneyisel diyabetin sıçan kalp dokusunda meydana getirdiği histolojik değişiklikler üzerine aminoguanidinin iyileştirici etkileri. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 1(1), 17–26.
- Çetinkaya, A. (2013). *Antioksidanların reaktif oksijen türleri tüketimiyle CUPRAC antioksidan kapasitesi arasındaki ilişki*. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 52-65.
- Çil, G. İ., Korkmaz, S. D., Cengiz, G. ve Küplülü, Ö. (2020). Türkiye'deki bal örneklerinde neonikotinoid varlığının LC-MS/Q-TOF yöntemi ile tespiti. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute*, 8(1), 11–17.
- De Santi, C., Pietrabissa, A., Spisni, R., Mosca, F. and Pacifici, G. M. (2000). Sulphation of resveratrol, a natural compound present in wine, and its inhibition by natural flavonoids. *Xenobiotica*, 30(9), 857–866.
- Demir, T. ve Akpınar, Ö. (2020). Bitkilerde bulunan fitokimyasalların biyolojik aktiviteleri. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 8(8), 1734–1746.
- Demirci, U. (2018). *İmidaklopid insektisitinin bazı toprak bakterileriyle biyoislahının istatistiksel olarak değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 102-108.
- Demirdöğen, B. C. (2010). Organofosfatlı pestisit zehirlenmeleri ve serum paraoksonaz 1 (PON1) enziminin organofosfat metabolizmasındaki rolü. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 67(2), 97–112.

- Demli, F., Orhan, G., Durak, Z. E. ve İlter, H. (2018). Ankara ve Konya illerine ait suların organoklorlu ve organofosforlu pestisitler yönünden değerlendirilmesi. *Türk Hijyen ve Deneyisel Biyoloji Dergisi*, 75(4), 391–398.
- Denizli, A., Şener, G. ve Özgür, E. (2001). Pestisitler. *TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi*, 77(5), 34–37.
- Denkçi, H. (2019). *Edirne ili merkez ilçeye bağlı köylerden ayçiçeği ekim alanının en geniş olduğu ilk 3 köyle, kayıtlı çiftçilerin tarım ilacı kullanımı konusunda bilgi ve tutumları*. Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne, 65-78.
- Dervişoğlu, M., Gül, O. ve Aydemir, O. (2013). Süt ve süt ürünlerinde organik klorlu pestisit varlığı. *Gıda ve Yem Bilimi Teknolojisi Dergisi*, (13), 13–31.
- Deveci, H. A., Nur, G. ve Kılıçle, P. A. (2021). Subakut malathion uygulamasının oksidatif stres biyobelirteçlerine etkisi. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 6(3), 193–201.
- Deveci, H. A., Nur, G., Kırpık, M. A., Harmankaya, A. ve Yıldız, Y. (2016). Fenolik bileşik içeren bitkisel antioksidanlar. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(1), 26–32.
- Doğan, F. N. ve Karpuzcu, M. E. (2019). Türkiye’de tarım kaynaklı pestisit kirliliğinin durumu ve alternatif kontrol tedbirlerinin incelenmesi. *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 25(6), 734–747.
- Doosti, S. (2015). *İmidaklopridin gideriminde Rhodotorula mucilaginosa kullanımı*. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 32-38.
- Drews, U., Kussaether, E. and Usadel, K. H. (1967). Histochemischer Nachweis der Cholinesterase in der Frühentwicklung der Hühnerkeimscheibe. *Histochemie*, 8, 65–89.
- Düzgüner, V. and Erdoğan, S. (2012). Chronic exposure to imidacloprid induces inflammation and oxidative stress in the liver and central nervous system of rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 104(1), 58–64.
- Düzgüner, V. ve Erdoğan, S. (2010). Acute oxidant and inflammatory effects of imidacloprid on the mammalian central nervous system and liver in rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 97(1), 13–18.
- Ekici, L. ve Sağdıç, O. (2008). Serbest radikaller ve antioksidan gıdalarla inhibisyonu. *Gıda*, 33(5), 251–260.
- El-Gendy, K. S., Aly, N. M., Mahmoud, F. H., Kenawy, A. and El-Sebae, A. K. H. (2010). The role of vitamin C as antioxidant in protection of oxidative stress induced by imidacloprid. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 215–221.
- Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V. ve Featherstone, R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 7, 88–95.

- Erdoğan, B. Y. (2010). Samsun’da yaygın olarak kullanılan pestisitlerin sağlığa ve çevreye etkileri. *Alinteri Journal of Agriculture Science*, 19(2), 28–35.
- Eren, B., Mercan, S. and Dinç, N. (2017). Pestisit klorprifosun neden olduğu testis doku hasarı üzerine kurkuminin antioksidan etkisinin ışık mikroskopik olarak incelenmesi. *Anadolu Tarım Bilimleri Dergisi*, 32(1), 139–146.
- Erkasap, N., Kaygısız, Z., İkizler, M., Dernek, S., Sevin, B. ve Kural, T. (2003). İzole rat kalplerine uygulanan reperfüzyon hasarında resveratrol’ün hemodinamik etkileri. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 11, 91–95.
- Ertaş, M. (2005). *Koroner kalp hastası olan bireylerde lipid peroksidasyon düzeyinin tespiti*. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 85-96.
- Fentoğlu, Ö., Koçak, H., Sütçü, R. ve Kırzioğlu, F. Y. (2010). Periodontal hastalıklı ve hiperlipidemili bireylerde salya malondialdehit, süperoksit dismutaz, glutatyon ve glutatyon peroksidaz seviyelerinin değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(2), 69–81.
- Ferraroni, M., Decarli, A. and Franceschi, S. (1996). Validity and reproducibility of dietary pesticide intake assessment: A methodological review. *Public Health Nutrition*, 1(4), 323–331.
- Flohé, L. (Ed.). (2018). *Glutathione*. New York: CRC Press, 85-96.
- Gül, H. ve Yalçın, N. (2017). *Türkiye’de kullanılan zirai ilaçların sağlığa etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Nevşehir, 32-38.
- Gülcü, M. (2016). Üzüm ve üzüm ürünlerinde biyoaktif bir bileşen; resveratrol. *Bilinçli Sağlıklı Yaşam Dergisi*, 12(1), 435–443.
- Gündoğdu, S., Uçar, Ü. ve Uz, A. (2021). Resveratrolün bulunduğu kaynaklar ve tıbbi önemi. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 45(3), 652–673.
- Gündüz, E. ve Sindel, M. (2020). Kalbin anatomisi ve fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Anesthesiology Reanimation - Special Topics*, 13(2), 1–12.
- Gür, C., Kandemir, F. ve Genç, A. (2020). Bortezomib ile kalp hasarı oluşturulan ratlarda berberinin oksidatif ve nitrozatif stres üzerine etkisi. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 9(2), 118–126.
- Gürsöz, H. (2017). *Türk Farmakope 8*. Ankara: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Yayınları, 45-63.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. C. (2015). *Free radicals in biology and medicine* (5th ed.). Oxford University Press.
- Hayes, A. W. (Ed.). (2008). *Principles and methods of toxicology* (5th ed.). New York: CRC Press, 32-38.

- Hayes, J. D. and McLellan, L. I. (1999). Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a co-ordinately regulated defence against oxidative stress. *Free Radical Research*, 31(4), 273–300.
- Ighodaro, O. M. and Akinloye, O. A. (2017). First line defence antioxidants—Superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 287–293.
- İleritürk, M., Doğan, T. and Kandemir, Ö. (2021). Investigation of the effect of berberine with arginase activity and oxidant–antioxidant parameters on bortezomib-induced spleen injury in rats. *Kocatepe Veterinary Journal*, 14(1), 6–15
- İlhan, N., Güngör, H. ve İlhan, A. Ş. (2014). Sıçan metabolik sendrom modelinde resveratrol'ün oksidan ve antioksidan sistemler üzerine etkileri. *Turkish Journal of Biochemistry / Türk Biyokimya Dergisi*, 39(4), 102-108.
- İnternet: Akman, M. Ş. (1952). *Kronik toksisite ve emin dozun tayini* [PDF dosyası]. Web: <https://dspace.ankara.edu.tr/server/api/core/bitstreams/cb78c0a4-32b1-4c57-8db4-6cb9e03738e9/content>, Son Erişim Tarihi: 26/06/2024.
- İnternet: Alpman, A. (2025). *Kalp kapakları*. Web: <https://ahmetalpman.com/kalp-kapaklari/>, Son Erişim Tarihi: 26/06/2024.
- İnternet: Demirtaş, A. (2020). *Kalp ve dolaşım fizyolojisi* [PDF dosyası]. Web: <https://uyg.mehmetakif.edu.tr/vetadh/files/guz/sinif-2/14203-fizyoloji-1/kalp-ve-dolasim-fizyolojisi.pdf>, Son Erişim Tarihi: 27/03/2025.
- İnternet: Esin, N. (2020). *Fizyoloji: 5. hafta* [Ders notu]. Web: [https://panel.gelisim.edu.tr/assets/2020/dokumanlar/shmyo/ogrencie\\_el\\_kitabi\\_SHM\\_YO\\_c51dc9c12b28465f8a12ae5fec70f556.pdf](https://panel.gelisim.edu.tr/assets/2020/dokumanlar/shmyo/ogrencie_el_kitabi_SHM_YO_c51dc9c12b28465f8a12ae5fec70f556.pdf), Son Erişim Tarihi: 27/05/2025.
- İnternet: Gerçekoğlu, H. (2025). *Kalbin yapısı*. Web: <https://drhakangercekoglu.com/hastaliklar/kalbin-yapisi>, Son Erişim Tarihi: 27/05/2025.
- İnternet: Mete, S. (2019). *Toksikoloji 2* [PDF dosyası]. Web: <https://sistem.nevsehir.edu.tr/bizdosyalar/c2f433923e6615b388e1cca9a9777378/TTP2%20-%20Toksikoloji%202.pdf>, Son Erişim Tarihi: 27/03/2025.
- İnternet: Polat, A. (2022, 22 Temmuz). *Tarımda pestisitler: Dünya’da ve Türkiye’de kullanımları*. Web: [https://www.researchgate.net/publication/362182809\\_Tarimda\\_Pestisitler\\_Dunya%27da\\_ve\\_Turkiye%27de\\_Kullanimleri-Pesticides\\_in\\_Agriculture\\_Pesticide%27s\\_Use\\_in\\_the\\_World\\_and\\_in\\_Turkey](https://www.researchgate.net/publication/362182809_Tarimda_Pestisitler_Dunya%27da_ve_Turkiye%27de_Kullanimleri-Pesticides_in_Agriculture_Pesticide%27s_Use_in_the_World_and_in_Turkey), Son Erişim Tarihi: 22/04/2025.
- İnternet: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi. (2022). *Serbest radikaller ve antioksidanlar – 5* [PDF dosyası]. Web: <https://avesis.yyu.edu.tr/resume/lessonmaterieldownload/neseeray?key=417672bb-1259-4dfa-911f-1ed244339c83>, Son Erişim Tarihi: 22/03/2025.

- İnternet: Kara, A. ve Gençler, N. (2016). *Pestisitler ve enzimler üzerine etkisi*. Web: <https://kimya.balikesir.edu.tr/Seminerler/dokuman/201610105012AyseKara.pdf>, Son Erişim Tarihi: 22/03/2025.
- İnternet: Kırıl, F., ve Canlar Akar, D. (2023). *Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Akademik Çalışmalar ve Teorik Bilgiler-II*. Web: <https://iksadyayinevi.com/wp-content/uploads/2023/10/SAGLIK-BILIMLERI-ALANINDA-ULUSLARARASI-AKADEMIK-CALISMALAR-VE-TEORIK-BILGILER-II-.pdf>, Son Erişim Tarihi: 27/03/2025
- Jawale, C. A., Rajput, K. H. and Ugale, B. J. (2017). Assessing the impact of pesticides: An overview. *International Journal of Life Sciences*, 5(3), 474–479.
- Jeandet, P. and Sbaghi, M. (1992). The production of resveratrol (3,5,4' trihydroxystilbene) by grapevine in vitro cultures, and its application to screening for grey mould resistance. *Journal of Wine Research*, 3, 47–57.
- Kadıoğlu, İ. (2012). Türkiye tarımında bitki koruma ve bazı güncel yaklaşımların değerlendirilmesi. *Ziraat Mühendisliği*, (359), 18–25.
- Kalaycı, Z. ve Akbulut, G. (2022). Berberin ve evodiaminin kolorektal kanser üzerine etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 50(3), 112–120.
- Kalender, Y. (2023). *Toksikoloji ders notu* [Ders notları]. Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü.
- Karaboduk, H., Adıgüzel, Ç., Apaydın, F. G., Kalender, S., Uzunhisarcıklı, M. ve Kalender, Y. (2024). Fenamifos'un sıçan kan ve dalak dokusunda sebep olduğu oksidatif stres üzerine naringenin'in koruyucu rolü. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 14(2), 625–635.
- Karabulut, A. B., Özerol, E., Temel, İ., Gözükar, E. M. ve Akyol, Ö. (2002). Yaş ve sigara içiminin eritrosit katalaz aktivitesi ve bazı hematolojik parametreler üzerine etkisi. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 9(2), 65-78.
- Karabulut, H. ve Gülay, M. Ş. (2016). Antioksidanlar. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 1(1), 65–76.
- Karadağ, H. (2019). The in vitro effect of neonicotinoid insecticides imidacloprid and thiamethoxam on glutathione reductase enzyme activity from baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*). *Adıyaman University Journal of Science*, 9(2), 266–273.
- Kartal, M. N. (2019). Neonikotinoid pestisit uygulamalarının bir sonucu olarak; kontamine ballar ve arılar. *Turkish Journal of Public Health*, 17(1), 88–91.
- Kasapçopur Özel, G. S. ve Birdane, Y. O. (2014). Antioxidants. *Kocatepe Veterinary Journal*, 7(2), 41–52.
- Kayalılar, M. E. (2011). *Antioksidan enzimlerin aktivite ölçümü için yeni spektroskopik yöntemlerin geliştirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 102-108.

- Keleştemur, G. T. ve Özdemir, Y. (2011). Balıklarda antioksidan savunma ve oksidatif stres. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 4(1), 69–73.
- Kılınç, K. ve Kılınç, A. (2002). Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 33(2), 110–118.
- Kızılet, H. ve Uysal, H. (2018). Neonikotinoidler ile İnsan Lenfositlerinde Genotoksitenin Uyarılması. *Cumhuriyet Science Journal*, 39(1), 201–210.
- Kirman, G. (2024). Genotoksite. G. Kirman (Ed.), *Moleküler histoloji* içinde. İstanbul: BİDGE Yayınları, 84.
- Koçak, B. (2020, 21–23 Şubat). *Carbofuran'ın topraktaki etkilerine genel bir bakış*. 4. Çukurova Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Kongresi, Adana, 106–114.
- Kolaç, T., Gürbüz, P. ve Yetiş, G. (2017). Doğal ürünlerin fenolik içeriği ve antioksidan özellikleri. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*, 5(1), 26–42.
- Korkmaz, S. D. ve Küplülü, Ö. (2023). Investigation of neonicotinoids insecticides with LC-MS/MS in honey produced in Giresun. *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*, 8(3), 326–332.
- Kurtdede, E., Pekcan, M. ve Karagül, H. (2018). Florun serbest radikaller, reaktif oksijen türleri ve oksidatif stres ile ilişkileri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13(3), 373–379.
- Kurutaş, E. B. ve Kılınç, M. (2003). Pestisitlerin biyolojik sistemler üzerine etkisi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 12(3), 122–136.
- Layer, P. G. (1995). Nonclassical roles of cholinesterases in the embryonic brain and possible links to Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 9(2), 29–36.
- Layer, P. G. and Sporns, O. (1987). Spatiotemporal relationship of embryonic cholinesterases with cell proliferation in chicken brain and eye. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 84(1), 284–288.
- Liu, G. Y., Miao, W. ve Ju, X. L. (2010). Mechanisms of imidacloprid resistance in *Nilaparvata lugens* by molecular modelling. *Chinese Chemical Letters*, 21, 492–495.
- Lopez-Velez, M., Martinez-Martinez, F. ve Del Valle-Ribes, C. (2003). Study of phenolic compounds as natural antioxidants in wine and risk of coronary disease in men. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 43(3), 233–244.
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 19, 265–275.
- Meral, R., Doğan, İ. S. ve Kanberoğlu, G. S. (2012). Fonksiyonel gıda bileşeni olarak antioksidanlar. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 2(2), 45–50.

- Mokhtarzadeh, S., Peker, A., Ertunç, E., Çakır, M. F. ve Güngör, H. (2023). Tıbbi ve aromatik bitkileri konusuna genel bir bakış. *Düzce Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 1(1), 1–7.
- Muruz, H. (2016). Hayvan yemlerinde pestisit kalıntılarının önemi ve kontrolü. *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences - Pharmacology and Toxicology - Special Topics*, 2(2), 82–88.
- Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(2), 351–358.
- Okcu, G., Altuntaş, E. G. ve Ayhan, K. (2011). Laktik asit fermentasyonunda fenolik bileşikler ve önemi. *Ordu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 1(1), 51–64.
- Özcan, C. (2015). Diyarbakır ve Elazığ'da yol kenarı ve kırsal alandan toplanan hatmi bitkisinin organoklorlu pestisit içeriğinin GC-MS ile tayini. *Kırklareli Üniversitesi Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi*, 1(1), 20–29.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G. ve Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331–336.
- Özcan, Ö. (2018, 6–7 Eylül). *Berberis vulgaris* bitkisinin meyvelerinin bazı insan patojenleri üzerine antimikrobiyal etkisi. III. International Rating Academy Congress on Applied Sciences, Lviv, 38-45.
- Özcan, Z. ve Süheyla, T. (2019). Pestisitlerin toksisitesinin *Lepidium sativum* test metoduyla çevre ve insan sağlığı açısından değerlendirilmesi. *Ulusal Çevre Bilimleri Araştırma Dergisi*, 2, 22-36.
- Özdemir, N. (2017). Neonikotinoid pestisitler ve arı sağlığına etkileri. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 17(1), 44–48.
- Özdemir, T. ve Kiraz, E. D. E. (2022). Pestisitlerin çevre sağlığı üzerindeki etkisi. *City Health Journal*, 3(2), 18–23.
- Özkol, H., Tülüçe, Y., Çelik, İ. ve Işık, İ. (2016). Omethoate modulates some oxidant/antioxidant parameters in frogs (*Rana ridibunda* Pallas). *Toxicology and Industrial Health*, 28(4), 320–326.
- Özkutlu, U. (1993). *Kan basıncını etkileyen santral kolinerjik merkezlerin olası bölgeleri*. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 85-96.
- Özpolat Çakar, N., Kutsal, D. ve Kiran, S. (2020). Tarım çalışanlarında pestisit maruz kalımı ve kronik böbrek hastalığı. *Ankara Medical Journal*, 20(3), 761–772.
- Paglia, D. E. and Valentine, W. N. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 70(1), 158–169.
- Pour, A. D. (2014). *Pamuk yaprak kurdu Spodoptera littoralis (Boisd.) (Lepidoptera: Noctuidae)'nda pyrethroid ve neonikotinoid direncinin biyokimyasal*

- karakterizasyonu*. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 38-42.
- Sarı, M. F. ve Esen, F. (2021). Hava ve polen örneklerindeki organoklorlu pestisit (OCP) kalıntıları ve bu ortamlar arasındaki kirletici geçişlerinin belirlenmesi. *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 28(6), 881–887.
- Satıcı, G. B., Dirican, E. K. ve Kalender, Y. (2022). Ratlarda bendiocarb'ın sebep olduğu testikular toksisite üzerine vitamin C ve E'nin koruyucu rolü. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 12(4), 1985–1994.
- Savaş, H. B., Türkkan, A., Yavuz, B., Yiğit, A., Uz, E., Bayram, N. A. ve Kale, B. (2016). *Vaccinium myrtillus*'un deneysel diyabetik sıçan modelinde antioksidan sistem ve lipid peroksidasyonu üzerine etkileri. *International Journal of Basic and Clinical Medicine*, 4(2).
- Sevim, Ç. (2019). *Probiyotiklerin kronik neonikotinoid (acetamiprid, imidacloprid) toksisitesi üzerine etkilerinin ratlarda araştırılması*. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 38-42.
- Simon-Delso, N., Amaral-Rogers, V., Belzunces, L. P., Bonmatin, J. M., Chagnon, M., Downs, C. and Wiemers, M. (2014). Pesticides néonicotinoïdes : tendances, usages et modes d'action des métabolites. *Environmental Science and Pollution Research International*, 22(1), 5–34
- Soylu, Y. (2018). *Türkiye'deki Çavuşçu Gölü'ndeki sazan (Cyprinus carpio L. 1758)'da bazı organik klorlu pestisit kalıntılarının araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta, 98-102.
- Sönmez, K. ve Ellialtıoğlu, Ş. Ş. (2017). *Solanaceae familyasındaki sekonder metabolitler ve nikotin hakkında bir inceleme*. Eurasian Agriculture and Natural Sciences Congress, Bışkek, Kırgızistan, 102-108.
- Süner, A., Polat, M., Sezen, H., Şavik, E., Kaya, H. ve Köroğlu, S. (2014). Uzun süreli sigara kullanımının oksidatif stres üzerine etkisi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 11(2), 138–145.
- Tabakoğlu, E. ve Durgut, R. (2013). Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. *AVKAE Dergisi*, 3(1), 69–75.
- Taş, M. (2006). *Futbolcularda sürat egzersizlerinin serum süperoksid dismutaz, katalaz ve malondialdehit düzeylerine etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 48-52.
- Tiryaki, O. S. (2016). Türkiye'de yapılan pestisit kalıntı analiz ve çalışmaları. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 32(1), 72–80.
- Tiryaki, O., Canhilal, R. ve Horuz, S. (2010). Tarım ilaçları kullanımı ve riskleri. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 26(2), 154–169.
- Tomizawa, M. and Casida, J. E. (2005). Neonicotinoid insecticide toxicology: Mechanisms of selective action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45(1), 247–268.

- Topcu, Ş. ve Çölgeçen, H. (2015). Bitki sekonder metabolitlerinin biyoreaktörlerde üretilmesi. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, (2), 9–29.
- Torun, M. ve Yardım, S. (1993). Serbest radikallerin kalp-damar hastalıkları ile ilişkisi ve savunma mekanizmaları. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18, 173–184.
- Tosun, N., Karabay, N. Ü. ve Sayım, F. (2001). Pesticide usage and their potential adverse impacts on living organisms. *Anadolu Journal of Agricultural Research Institute (AARI)*, 11(1), 113–125.
- Tuncer, N. (1986). Klorlu hidrokarbon pestisitler ve poliklorobifenillerin neden olduğu çevre kirlenmesi. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 5(10), 123–134.
- Ulusoy, Y., Toprak, B., Uzunhisarcıklı, M. ve Ögütçü, A. (2004). Diazinonun sıçan hepatositleri üzerine etkisinin elektron mikroskobu ile incelenmesi. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 15(1–2), 29–36.
- Uylaşer, V. ve İnce, K. (2008). Şaraptaki antioksidanlar ve fenolik bileşikler. *Türkiye*, 10, 21–23.
- Uzun, F. G. ve Kalender, Y. (2013). Chlorpyrifos induced hepatotoxic and hematologic changes in rats: The role of quercetin and catechin. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 549–556.
- Ülger, T. G. ve Ayhan, N. Y. (2020). Bitki sekonder metabolitlerinin sağlık üzerine fonksiyonel etkileri. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (3), 384–390.
- Ünver, S. ve Uysal, H. (2014). Neonikotinoid insektisitlere bağlı olarak *Drosophila melanogaster*'in AChE aktivitesinde meydana gelen değişikliklerin bitkisel ekstraktlar ile giderilmesi üzerine araştırmalar. *Cumhuriyet Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Bilimleri Dergisi*, 35(4), 107–116.
- Vacca, V., Leccis, L., Fenci, P., Pretti, L. and Farris, G. A. (1997). Wine yeasts and resveratrol content. *Biotechnology Letters*, 19(6), 497–498.
- Vural, N. (2005). *Toksikoloji*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 73(381), 504–520.
- Widmaier, E. P., Raff, H. and Strang, K. T. (2019). *Vander's human physiology: The mechanisms of body function*. New York: McGraw-Hill Education, 48-55.
- World Health Organization. (2010). *The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2009*. New York: WHO Press, 38-42.
- Yakar, S. ve Tuna, A. L. (2023). Bazı yaygın insektisitlerin domates (*Solanum lycopersicum* L.) bitkisinde lipid peroksidasyon ve antioksidatif sistem üzerine etkileri. *Anadolu Tarım Bilimleri Dergisi*, 38(1), 81–98.
- Yeşil, E. ve Çelik, A. (2017). Yağ asitleri ve antioksidanlar. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji - Özel Konular*, 10(4), 274–280.

- Yeşilleyen, N. (2011). Tarım ilaçlarının mesleki intoksikasyonları. *TTB Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi*, 11(39), 14–26.
- Yıldırım, N. C., Serdar, O. ve Yıldırım, N. (2022). Dimethoate ve malathion pestisitlerinin *Dreissena polymorpha* (Pallas, 1771) üzerindeki kombine etkisinin sitokrom P450 ve asetilkolinesteraz kullanılarak belirlenmesi. *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*, 7(4), 417–424.
- Yılmaz, H., Akpınar, E. ve Yılmaz, H. (2009). Peyzaj mimarlığı çalışmalarında kullanılan bazı süs bitkilerinin toksikolojik özellikleri. *Turkish Journal of Forestry*, 7(1), 82–95.
- Yiğit, S., Gezer, A., Yayla, M., Toktay, E., Kılıç, P. A., Ali, S. ve Bingöl, Ç. E. B. B. (2022). Sıçanlarda parasetamolle indüklenen karaciğer toksisitesi üzerine *Berberis vulgaris* bitki ekstresinin koruyucu etkileri. *Van Tıp Dergisi*, 29(4), 428–433.
- Yücel, U. M. ve Yılmaz, O. (2014). Van yöresinde yetişen iki *Hyoscyamus* (banotu) türünün total alkaloid miktarları. *Van Veterinary Journal*, 25(3), 77–80.
- Zeng, M., Shi, M., Jian, X. and Dong, L. (2024). Treatment of an accident of imidacloprid poisoning. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1421437.
- Zeybekoğlu, G., Kılıç, N., Yıldırım, Z., Özer, Ç. ve Babül, A. (2012). Sıçan karaciğerinde leptinin antioksidan sistemlere etkisi. *Turkish Journal of Biochemistry / Türk Biyokimya Dergisi*, 37(4), 452.





*Gazili olmak ayrıcalıktır...*