



**ABAMEKTİN'İN RAT AKCİĞER DOKUSU ÜZERİNE SUBAKUT ETKİSİ
İLE MELATONİN'İN KORUYUCU ROLÜ**

Refik Yasin ŞİMŞEK

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

NİSAN 2025

ETİK BEYAN

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

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

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

Refik Yasin ŞİMŞEK

10/04/2025

ABAMEKTİN'İN RAT AKCİĞER DOKUSU ÜZERİNE SUBAKUT ETKİSİ İLE MELATONİN'İN KORUYUCU ROLÜ

(Yüksek Lisans Tezi)

Refik Yasin ŞİMŞEK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Nisan 2025

ÖZET

Abamektin, güçlü antelmintik ve insektisidal aktivitesi nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir pestisittir ve insan dahil olmak üzere hedef dışı organizmalar üzerinde toksik etkilere sahiptir. Fasulye, pamuk, fındık kültürü, mısır, narenciye, patates gibi mahsullerde ve evdeki zararlıların kontrolünde kullanımının yanı sıra sığır ve koyunlarda mide-bağırsak nematodları ve akciğer solucanlarıyla mücadelede sıklıkla kullanılmaktadır. Melatonin doğal bir nörohormondur ve güçlü antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-apoptotik etkilere sahiptir. Bu tez çalışmasında abamektinin ratların akciğer dokusunda toksik etkileri üzerine melatoninin olası koruyucu etkileri değerlendirilmiştir. Bu amaçla 24 rat kontrol grubu, melatonin grubu (10 mg/kg/gün), abamektin grubu (0,5 mg/kg/gün) ve melatonin (10 mg/kg/gün) + abamektin (0,5 mg/kg/gün) grubu olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Test maddelerinin uygulamaları 28 gün boyunca hergün gavaj yoluyla gerçekleştirilmiştir. Uygulama periyodunun sonunda, ratlardan alınan akciğer dokularında malondialdehit (MDA) seviyesi ve endojen antioksidan enzim aktiviteleri [süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GPx)] değerlendirilmiştir. Abamektin uygulanan ratların akciğer dokusunda MDA seviyesinin arttığı ve antioksidan enzim aktivitelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte abamektin ile birlikte melatonin takviyesi abamektinin neden olduğu oksidatif stres parametrelerindeki değişiklikleri tersine çevirmiştir. Aynı zamanda abamektin akciğer dokusunda interalveolar septumda kalınlaşma, hemoraji, inflammatuar hücre infiltrasyonu, bronşiyal epitelde dejenerasyon, amfizematöz değişiklikler gibi histopatolojik değişikliklere neden olmuştur. Melatonin abamektinin akciğer dokusunda neden olduğu patolojik değişiklikleri hafifletmiştir. Sonuç olarak ekzojen melatonin takviyesi abamektinin ratların akciğer dokusunda neden olduğu toksik etkileri hafifletmiştir.

Bilim Kodu : 20137

Anahtar Kelimeler : Abamektin, melatonin, oksidatif stres, histopatoloji, akciğer

Sayfa Adedi : 67

Danışman : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

İkinci Danışman : Prof. Dr. Meltem UZUNHİSARCIKLI

SUBACUTE EFFECT OF ABAMECTIN ON RAT LUNG TISSUE AND PROTECTIVE ROLE OF MELATONIN

(M. Sc. Thesis)

Refik Yasin ŞİMŞEK

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

April 2025

ABSTRACT

Abamectin is a widely used pesticide due to its strong anthelmintic and insecticidal activity and has toxic effects on non-target organisms including humans. In addition to its use in controlling pests in crops such as beans, cotton, hazelnut culture, corn, citrus, and potatoes, it is frequently used in the fight against gastrointestinal nematodes and lungworms in cattle and sheep. Melatonin is a natural neurohormone and has strong antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects. In this thesis study, the possible protective effects of melatonin on the toxic effects of abamectin on the lung tissue of rats were evaluated. For this purpose, 24 rats were divided into 4 groups as control group, melatonin group (10 mg/kg/day), abamectin group (0.5 mg/kg/day), and melatonin (10 mg/kg/day) + abamectin (0.5 mg/kg/day) group. Applications of the test substances were carried out daily for 28 days by gavage. At the end of the application period, malondialdehyde (MDA) levels and endogenous antioxidant enzyme activities [superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione-S-transferase (GST), glutathione peroxidase (GPx)] were evaluated in lung tissues taken from rats. It was determined that MDA levels increased and antioxidant enzyme activities decreased in the lung tissues of rats administered abamectin. However, melatonin supplementation together with abamectin reversed the changes in oxidative stress parameters caused by abamectin. At the same time, abamectin caused histopathological changes such as thickening of the interalveolar septum, hemorrhage, inflammatory cell infiltration, degeneration of the bronchial epithelium, and emphysematous changes in the lung tissue. Melatonin alleviates the pathological changes caused by abamectin in the lung tissue. As a result, exogenous melatonin supplementation alleviated the toxic effects of abamectin on the lung tissue of rats.

Science Code : 20137

Key Words : Abamectin, melatonin, oxidative stress, histopathology, lung

Page Number : 67

Supervisor : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

Co-Supervisor : Prof. Dr. Meltem UZUNHİSARCIKLI

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca kıymetli bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, beni yönlendiren danışman hocalarım Sayın Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e ve Prof. Dr. Meltem UZUNHİSARCIKLİ'ya teşekkür ederim. Laboratuvar çalışmalarım aşamasında destek ve yardımlarını eksik etmeyen değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Çağlar ADIGÜZEL'e, Dr. Öğr. Üyesi Hatice KARABODUK'a ve Prof. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamın hayvan deneyleri aşamasını destekleyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimine teşekkür ederim.

Desteklerini üzerimden esirgemeyen kıymetli anne ve babama ayrıca değerli arkadaşım Dr. Süheyla Pınar ÇELİK'e ve Arş. Gör. Dr. Doğan Erhan ERSOY'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	ix
RESİMLERİN LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	27
2.1. Kimyasallar	27
2.2. Hayvanlar.....	27
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı	27
2.3.1. Grup: Kontrol grubu	28
2.3.2. Grup: Melatonin grubu	28
2.3.3. Grup: Abamektin grubu.....	28
2.3.4. Grup: Melatonin + abamektin grubu	29
2.4. Biyokimyasal İncelemeler	29
2.4.1. Malondialdehit miktarının belirlenmesi	30
2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi	30
2.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri.....	31
2.6. İstatistiksel Analizler	31
3. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	33
3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi	33

	Sayfa
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi.....	33
3.3. Işık Mikroskobu Bulguları.....	36
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ.....	67



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Avermektin B1a (a) ve avermektin B1b'nin (b) yapısı.	6
Şekil 1.2. Melatoninin yapısı.	14
Şekil 1.3. Melatonin biyosentetik yolu.....	15
Şekil 2.1. 28 günlük subakut toksisite çalışması için gruplar ve uygulanan dozlar.....	28
Şekil 3.1. Subakut abamektin ve melatonin uygulamasının ratların akciğer dokusunda MDA seviyesi üzerine etkisi.	33
Şekil 3.2. Subakut abamektin ve melatonin uygulamasının ratların akciğer dokusunda SOD aktivitesi üzerine etkisi.....	34
Şekil 3.3. Subakut abamektin ve melatonin uygulamasının ratların akciğer dokusunda CAT aktivitesi üzerine etkisi.....	35
Şekil 3.4. Subakut abamektin ve melatonin uygulamasının ratların akciğer dokusunda GPx aktivitesi üzerine etkisi.....	35
Şekil 3.5. Subakut abamektin ve melatonin uygulamasının ratların akciğer dokusunda GST aktivitesi üzerine etkisi.	36

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	37
Resim 3.2. Kontrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	38
Resim 3.3. Melatonin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	38
Resim 3.4. Abamektin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	39
Resim 3.5. Abamektin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	39
Resim 3.6. Abamektin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	40
Resim 3.7. Abamektin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	40
Resim 3.8. Abamektin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	41
Resim 3.9. Abamektin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	41
Resim 3.10. Melatonin + abamektin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	42
Resim 3.11. Melatonin + abamektin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	42
Resim 3.12. Melatonin + abamektin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklamalar
$^1\text{O}_2$	Singlet Oksijen
4-HNE	4-Hidroksinonenal
μ	Mikron
μg	Mikrogram
μM	Mikromolar
μmol	Mikromol
μg	Mikrogram
H_2O_2	Hidrojen Peroksit
HO^-	Hidroksil İyonu
HOCl	Hipokloröz Asit
g	Gram
kg	Kilogram
L	Litre
LD_{50}	Öldürücü Doz 50
M	Molar
mg	Miligram
ml	Mililitre
mM	Milimolar
mmol	Milimol
ng	Nanogram
nm	Nanometre
nmol	Nanomol
$\text{NO}\cdot$	Nitrik Oksit
O_2^-	Süperoksit Radikali
ONOO^-	Peroksinitrit
$\text{OH}\cdot$	Hidroksil Radikali

Simgeler**Açıklamalar****U**

Unit

%

Yüzde

°C

Derece Santigrat

Kısaltmalar**Açıklamalar****5-HTP**

5-hidroksitriptofana

A

Alveol

AFMK

N-Asetil-N-Formil-5-Metoksikinuramin

AK

Alveollar Kese

AMK

N-Asetil-5-Metoksikinuramin

ANOVA

Tek Yönlü Varyans Analizi

AST

Aspartat Aminotransferaz

ATP

Adenozin Trifosfat

B

Bronşiyol

BUN

Kan Üre Azotu

c3OHM

Siklik 3-Hidroksimelatonin

CAT

Katalaz

CDNB

1-Kloro-2,4-Dinitrobenzen

CK

Kreatin Kinaz

CK-MB

Kreatin Fosfokinaz-MB

DDT

Dikloro-Difenil-Trikloroetan

DNA

Deoksiriboz Nükleik Asit

FSH

Folikül Uyarıcı Hormon

GABA γ -Amino Bütirik Asit**GABA-A** γ -Amino Bütirik Asit Tip A**GPx**

Glutasyon Peroksidaz

GR

Glutasyon Redüktaz

GSH

Glutasyon

GSSG

Okside Glutasyon

Kısaltmalar**Açıklamalar**

GST	Glutatsyon-S-Transferaz
HbA1c	Hemoglobin A1c
IGR	Böcek Büyüme Düzenleyicileri
IL-1β	İnterlökin-1 Beta
IL-6	İnterlökin-6
IVM	İvermektin
i.m.	İntramuskular
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LH	Luteinleştirici Hormon
MDA	Malondialdehit
NADPH	Nikotinamid-Adenin-Dinükleotid Hidrojen Fosfat
Nrf2	Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2
NO	Nitrik Oksit
p38 MPAK	p38 Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
pH	Hidrojen Gücü
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SOD	Süperoksit Dismutaz
TAS	Toplam Antioksidan Durum
TBA	Tiyobarbitürik Asit
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TOS	Toplam Oksidan Durum
UV	Ultra Viyole
v.a.	Vücut Ağırlığı
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Son yıllarda artan çevre kirliliği ve canlıların bu kirleticilere maruziyeti beraberinde doğrudan veya dolaylı birçok sağlık problemini de getirmektedir. Çevresel kirleticiler arasında kimyasal atıklar, radyoaktif atıklar, UV ışınları, ağır metaller, polisiklik hidrokarbonlar, uçucu organik bileşikler, ozon, mikroplastikler, gübreler, deterjanlar ve pestisitler bulunmaktadır (Baudouin ve diğerleri, 2002; Xu ve diğerleri, 2018).

Çevresel kirleticilere artan maruziyet başta karaciğer, kalp, beyin, böbrek ve akciğer gibi organlar ve ayrıca canlı vücudunda bulunan sistemlerde çeşitli sağlık sorunlarına, doku veya organ fonksiyonlarında harabiyete ve bunların yanı sıra akut ve kronik rahatsızlıklara neden olmaktadır (Shetty ve diğerleri, 2023).

Çevresel kirletici bileşiklerin meme kanserine (Brody ve Rudel, 2003), tiroid fonksiyon bozukluklarına (Pearce ve Braverman, 2009), kadınlarda ve erkeklerde üreme sisteminde fonksiyonel bozukluklara (Joffe, 2003), insanlarda cilt kanserine (Baudouin ve diğerleri, 2002) ve doku ve organlarda oksidatif stres (Ahmad, 1995) gibi birçok soruna neden olduğu düşünülmektedir.

Çevresel kirleticiler arasında tarımda, veteriner hekimliğinde ve halk sağlığı uygulamaları gibi birçok alanda yaygın kullanımlarından dolayı pestisitler ayrı bir öneme sahiptir. Tarihte pestisitlerin ilk kullanım tarihi 4500 yıl öncesine, zararlıları, akarları ve böcekleri öldürmek için elementel kükürtün kullanıldığı antik Sümer'e kadar uzanmaktadır (Jasrotia, Langer ve Dhar, 2024).

Pestisitler, farklı alanlardaki zararlıların yok edilmesi veya kontrol altına alınması amacıyla kullanılan kimyasal ve biyolojik madde veya maddelerin karışımı olan heterojen bir grubu ifade etmektedir (Tudi ve diğerleri, 2021).

Pestisitler hedef zararlılarına göre;

- Böcek öldürücüler (insektisitler),
- Yabancı ot öldürücüler (herbisitler),
- Mantar öldürücüler (fungisitler),

- Kemirgen öldürücüler (rodentisitler),
- Solucan öldürücüler (nematisitler),
- Yumuşakça öldürücüler (mollussisitler),
- Kuş öldürücüler (avisitler),
- Balık öldürücüler (pisisitler),
- Akar öldürücüler (akarisitler),
- Bakteri öldürücüler (bakterisitler),
- Virüs öldürücüler (virüsitler),
- Yosun önleyiciler (algisitler),
- Larva önleyiciler (larvisitler)

olarak sınıflandırılmaktadır (Yadav ve Devi, 2017).

Doğadaki ve özellikle tarım arazilerindeki en önemli zararlılardan biri olan böcekler ile mücadelede kullanılan pestisitlere insektisit (böcek öldürücüler) adı verilmektedir. İnsektisitler genel olarak kimyasal yapılarına göre;

- Klorlu hidrokarbon yapısındaki insektisitler
- Organofosfatlı (organofosforlu /organik fosforlu/) insektisitler
- Karbamat grubu insektisitler
- Piretroid grubu insektisit

olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır.

Son zamanlarda bu gruplara ilave olarak yeni gruplarda tanımlanmıştır. Yaygın kullanılan insektisitler genellikle kimyasal yapılarına göre;

- İnorganik arsenit bazlı arsenikli insektisitler
- Botanik insektisitler
- Antibiyotik/mikrobik insektisitler
- Organoklorlu insektisitler
- Organofosforlu insektisitler
- Karbamat insektisitler
- Florlu insektisitler
- Oksadiazin insektisitler
- Pirol insektisitler
- Pirazol insektisitler

- Piretroid insektisitler
- Nikotinoid insektisitler
- Böcek büyüme düzenleyicileri (IGR)
- Thiourea insektisitler
- Makrosiklik lakton insektisitler (avermektin insektisitler abamektin, doramektin, emamektin ve eprinomektin)

olarak sınıflandırılmıştır (Heong, Tan, Garcia, Liu ve Lu, 2013).

Pestisitlerde istenen birkaç nitelik şunlardır; hedef organizmaya özel etki göstermeli, etkili ve güvenilir olmalı, hedef olmayan organizmalara zarar vermemelidir, biyolojik olarak aktif bir yapıya sahip olmalı ve düşük toksisiteye sahip olmalıdır. Pestisitler, çevrede kolayca çözünemeli ve kalıntı bırakmamalı, kimyasal kararlılık göstermeli ve çevreye zarar vermemelidir. Ayrıca ekonomik olarak ulaşılabilir olmaları da önemlidir (Pereira, Cunha, Morais, Oliveira ve Morais, 2016).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pestisitler toksisite derecelerine göre; son derece tehlikeli (paratyon ve dieldrin), yüksek derecede tehlikeli (eldrin ve diklorvos), orta derecede tehlikeli (ddt ve klordan) ve biraz tehlikeli (malatyon), normal kullanımda akut tehlike oluşturmaması olası olmayan (karbetamid ve sikloprotrin) olmak üzere beş gruba ayrılmaktadır (Yadav ve Devi, 2017).

Pestisitlere insan maruziyeti doğrudan mesleki, tarımsal ve evsel kullanımı nedeniyle veya dolaylı olarak çevresel kontaminasyon (besin alımı, su ve atmosfer kirlenmesi) yoluyla gerçekleşmektedir (Lehmann, Oltramare, Nfon Dibié, Konaté ve De Alencastro, 2018). Pestisitler, orta derecedeki toksisiteden ağır nörotoksisiteye, endokrin bozulmasına ve hatta kansere kadar çeşitli olumsuz sağlık etkilerine neden olabilmektedirler (Ouédraogo, Toé, Ouédraogo ve Guissou, 2011).

Pestisitlerin doğru kullanımının birçok yararları bulunmaktadır. Pestisitlerin tarım zararlılarını kontrol altına alarak tarımsal verimi artırması nedeniyle ekonomik büyüme ve gıda sağlığını iyi yönde etkilemesinin yanı sıra, hastalık taşıyıcılarını kontrol altına alarak hastalık riskini azaltmakta sağlık harcamalarının azaltılmasına katkı sağlamakta, doğru kullanım sonucu doğal kaynakların ve çevrenin korunması gibi ekonomik, sosyal ve çevresel

yararları bulunmaktadır. Ancak pestisitlerin bu faydalardan yararlanmak için pestisitlerin dikkatli ve kontrollü kullanımı son derece önemlidir (Cooper ve Dobson, 2007).

Türkiye’de 2022 yılı Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre pestisit çeşitlerinden en çoktan en aza doğru pestisit kullanımı sırasıyla; fungusit, herbisit, insektisit, akarisit, rodentisit ve mollussisit ve diğerleri olarak belirtilmiştir (Özercan ve Taşcı, 2022).

Avermektinler, çoklu tedavi hedefi olan bir ilaç grubudur. Genellikle, antelmintik ve böcek öldürücü özellikleri nedeniyle zararlıların ve parazit kurtlarının tedavisinde pestisit olarak kullanılmaktadır (Pitterna ve diğerleri, 2009). Bileşikler, 16 üyeli bir lakton halkasından türetilir. Avermektinler, topraktan izole edilen bir aktinomisetler olan *Streptomyces avermitilis*’in fermentasyon ürünü olarak doğal olarak bulunmaktadır (El-Saber Batiha ve diğerleri, 2020).

İlk olarak 1978 yılında Japonya’da toplanan toprak örneğinden izole edilen aktinomisetin çeşitli besiyerlerinde fermentasyon işlemi yapılmış ve elde edilen fermente ürünlerin farelerde *Nematospiroides dubius*’a karşı toksisite göstermeden yüksek antihelmintik (parazitik kurtların neden olduğu enfeksiyon karşıtı özellik) aktiviteye sahip olduğu belirlenmiş ve sonrasında bu antihelmintik aktiviteye sahip bu bileşikler bir bileşik ailesi (makrosiklik lakton sınıfı) olarak tanımlanmıştır (El-Saber Batiha ve diğerleri, 2020; P. P. Reddy, 2012).

Avermektinler, çeşitli böceklerle insektisidal, bazı akarlara akarisidal ve ılıman iklimlerdeki topraklarda bulunan bitki paraziti olan *Meloidogyne incognita* nematoduna karşı nematisidal etki göstererek antihelmintik ajanlar olarak tanımlanmıştır (Putter ve diğerleri, 1981).

Avermektinler *Streptomyces avermitilis* bakterisi tarafından üretilen A ve B olmak üzere sınıflandırılan sekiz farklı bileşene (A1a, A2a, A1b, A2b, B1a, B2a, B1b ve B2b) sahiptir. A ve B bileşenleri yalnızca C-5 pozisyonunda sırasıyla metoksi veya hidroksi gruplarının varlığına göre değişmektedir (Salman ve diğerleri, 2022).

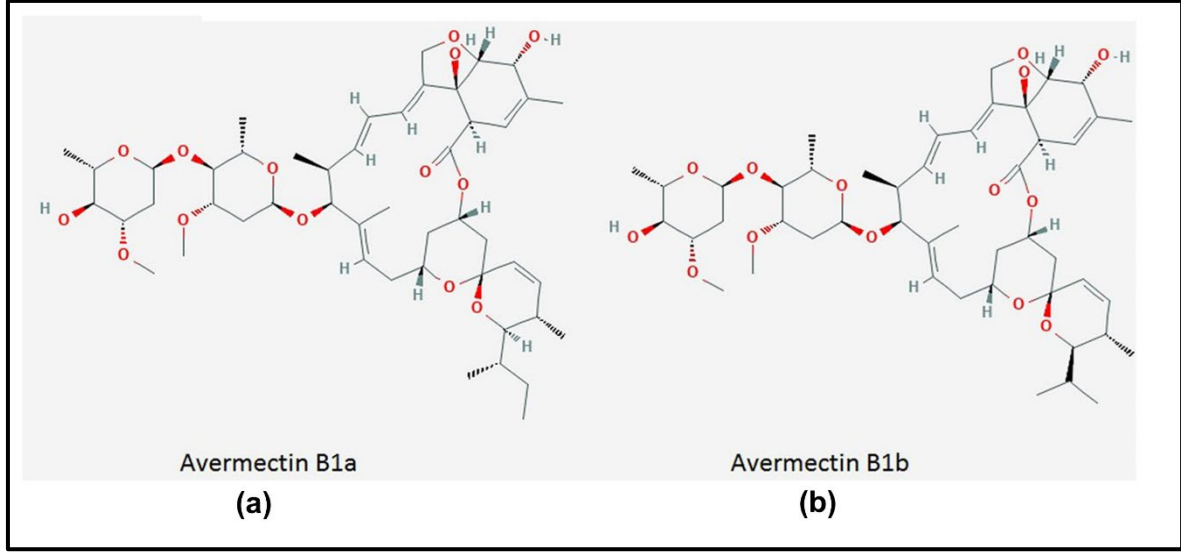
Avermektin ailesi üyeleri arasında moxidectin, milbemis oksim, doramektin, selamektin, abamektin, ivermektin ve eprinomektin yer alır ancak bu ailenin en sık kullanılan bileşikleri abamektin ve ivermektindir (Bai ve Ogbourne, 2016).

Bir avermektin türevi olan ivermektin (IVM), çok çeşitli iç ve dış parazitlere karşı etkili bir ilaç olarak hem veterinerlik hem de insan tıbbında yaygın olarak kullanılmaktadır (Fisher ve Mrozik, 1992; Pinilla ve diğerleri, 2018). İnsanlarda ivermektin onkosersiyazisi (nehir körlüğü) tedavi etmek için kullanılmaktadır. Ayrıca birçok solucan istilasına (strongiloidiyazisi, askariyazisi, trişüriyazisi, filaryazisi ve enterobiyazisi gibi) ve uyuz gibi bazı epidermal parazitik cilt hastalıklarına karşı etkilidir (Brooks ve Grace, 2002). Bunlarla birlikte insanlarda toksisite söz konusu olduğunda, ivermektin makrofajlara zarar vermekte ve karaciğer sitokrom P450 enzimleriyle etkileşime girerek immünotoksisite ve hepatotoksisiteye neden olmaktadır (Rendic, 2021; Zhang ve diğerleri, 2022). İvermektin tedavisi gören hastalarda prurit, halsizlik, cilt ödemi, hipotansiyon, baş ağrısı ve dispne gibi klinik belirtiler görüldüğü bildirilmiştir (Chung, Yang, Wu, Deng ve Tsai, 1999).

Sekiz farklı avermektin çeşidinden avermektin B1a ve avermektin B1b karışımı avermektin B1 elde etmek için kullanılmaktadır ve avermektin B1 ise abamektin olarak bilinmektedir (Pitterna ve diğerleri, 2009).

Abamektin, evcil hayvanlarda ve çiftlik hayvanlarında dış ve iç parazitlerin yanı sıra gastrointestinal nematodlara karşı veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu bir parazit öldürücü/anthelmintik ilaçtır. Ayrıca insektisit, molulisit, nematisit ve akarisit olarak tarımsal zararlılara karşı bitki koruma amacıyla da kullanılır (Radwan ve Gad, 2022).

Abamektin, toprak mikroorganizması *Streptomyces avermitilis*'den türetilen makrosiklik bir lakton ürünüdür ve avermektin ailesinin bir üyesidir (Hamed ve Abdel-Razik, 2015). Benzer biyolojik ve toksikolojik özelliklere sahip %80 avermektin B1a ve %20 avermektin B1b'in kombinasyonundan oluşur (Şekil 1.1) (Pirasath, Nageswaran, Vasana Karunasena ve Gevakaran, 2021). Abamektin evcil hayvanlarda ve sığır, koyun gibi hayvanlarda, kalp kurdu, akciğer kurtları ve gastrointestinal nematodların kontrolünde, tarımda; fasülye, kabuklu yemişler, mısır, pamuk ve narenciyelerde çeşitli zararlıların kontrolünde ve ayrıca ev ve bahçe zararlılarının kontrolünde sıklıkla kullanılmaktadır (Gür, Kandemir ve Kandemir, 2022).



Şekil 1.1. Avermectin B1a (a) ve avermectin B1b'nin (b) yapısı. Abamektin %80 avermectin B1a ve %20 avermectin B1b'in kombinasyonundan oluşur (Pirasath ve diğerleri, 2021)

Abamektin kan-beyin bariyerini aşarak glutamat veya GABA (γ -amino bütirik asit) reseptörlerine bağlanarak klorür iyonlarının akışını artırarak etki etmektedir ve bu nedenle hücre zarı hiperpolarizasyonunu neden olmaktadır. Sonuç olarak, nörotransmisyon inhibisyonu ve buna bağlı olarak hedef canlılarda felce yol açmaktadır (Dos Santos ve diğerleri, 2022; Yang, 2012).

Abamektin zehirlenmesi memelilerde hipereksitabilite, koordinasyon bozukluğu, koma ve ölüme kadar ilerleyebilen ciddi nörotoksik belirtilere yol açmaktadır (Yang, 2012).

Abamektin, lipofilitesi yüksek bir bileşik olmakla beraber, toprak yüzeylerine güçlü bir şekilde absorbe olması ve hızlı fotoliz ile parçalanması nedeniyle, tarım alanlarından su kaynaklarına taşınma ve çevresel hareketliliği sınırlı olan bir pestisittir (Raftery ve Volz, 2015).

Abamektine insanların maruziyeti besin zinciri yoluyla (bitkiler ve su canlıları tarafından emilmesiyle) oral olarak, pestisit olarak kullanımı sonucu inhalasyon yoluyla ve dermal yol ile gerçekleşmektedir (Baynes, 2004; Massoud, Saad, Khalil, Zakaria ve Selim, 2023; Zhu ve diğerleri, 2023).

Öldürücü Doz 50 (LD₅₀), bir kimyasalın veya ilacın test edilen hayvan popülasyonunun %50'sini öldüren dozu olarak tanımlanır ve bu değer, oral veya intravenöz uygulama gibi farklı yollarla belirlenebilir. Abamektin için ratlarda LD₅₀ değeri 10 mg/kg, tavşanlarda ise 50 mg/kg olarak bildirilmiştir. LD₅₀ değeri, toksik maddenin türlere, cinsiyete, vücut ağırlığına ve biyoyararlanım gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir; ancak bu sonuçların uzun vadeli toksisite çalışmalarını öngörmede sınırlı bir değeri olduğu gözlemlenmiştir (Lankas ve Gordon, 1989; Malmfors ve Teiling, 1983).

Abamektinin beyin ve karaciğer dokusunda oksidatif stresi indüklediği ve dokularda bazı genlerin ekspresyonunda artışa neden olduğu bildirilmiştir. Abamektinin beyinde GABA-A reseptörlerini artırdığı, karaciğerde tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) konsantrasyonunu, kaspaz 3, p38 mitojenle aktive olan protein kinaz (p38 MPAK) ekspresyonunu artırdığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar aynı zamanda abamektinin bu toksik etkilerinin antioksidan olarak askorbik asit ve susam yağı uygulamaları ile hafiflediğini göstermişlerdir (Radi, Mohammed, Abushouk, Aleya ve Abdel-Daim, 2020).

Sprague-Dawely cinsi erkek albino ratlar ile yapılan bir çalışmada abamektin ve *Bacillus thuringiensis*'in neden olduğu karaciğer ve böbrek toksisitesi değerlendirilmiştir. 30 gün boyunca her iki toksinin ratlar için LD₅₀ değerinin 1/10 ve 1/100 oranında diyet yoluyla uygulanmış ve karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında ciddi derecede bozulmalar tespit edilmiştir. Abamektin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, albümin ve kreatinin gibi biyokimyasal parametrelerinde değişikliklere ve karaciğer ile böbrek dokularında histopatolojik hasara yol açmıştır. Ayrıca, hematolojik parametrelerde bozulma ve hipoglisemi gözlenmiştir (Eissa ve Zidan, 2010).

Wistar cinsi erkek ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, abamektin ve klorpirifos pestisitlerinin neden olduğu beyin ve böbrek toksisitesi değerlendirilmiştir. 30 gün boyunca toksinler oral gavaj yoluyla uygulanmış ve tiyobarbitürik asitle reaktif madde düzeylerinin beyin ve böbreklerde önemli bir derecede arttığı ve antioksidan enzimler, alkalın fosfataz, asetilkolinesteraz, glutatyon ve protein içerik değerlerinde önemli derecede azalma olduğu gözlemlenmiştir. Kullanılan pestisitlerin rat beyin ve böbrek dokularında önemli derecede oksidatif hasara neden olduğunu ve antioksidan savunma mekanizmalarında belirgin bozulmalara neden olduğu bildirilmiştir (Nasr, El-Demerdash ve El-Nagar, 2016).

Erkek albino ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, Calotropis procera lateksi ve yapraklarının etanollü özütünün kalp ve testis fonksiyonlarının ve histolojik bütünlüğünün serum biyobelirteçleri üzerindeki toksisitesi abamektin ile karşılaştırılmıştır. Albino ratlara, oral gavaj yoluyla 4 ve 8 hafta boyunca sırasıyla Calotropis procera lateksinin 1/20 ve 1/10'u, etanol ile elde edilen Calotropis procera yaprak özütü ve abamektin ayrı ayrı uygulanmıştır. Uygulama sonucunda CK-MB (kreatin fosfokinaz-MB), AST (aspartat aminotransferaz) ve LDH (laktat dehidrogenaz) aktivitelerinde artış, kalp ve testislerde lipid peroksidasyonu ile GSH (glutatyon) seviyesi ve antioksidan enzim aktivitelerinde azalma, ayrıca Tümör Nekroz Faktor Alfa (TNF- α) artışı ve serum hormon seviyelerinde düşüş gözlenmiştir. Calotropis procera lateksi ve yapraklarının etanollü özütünün kalp ve testislerde belirgin toksisiteye neden olabileceğini ve bu toksisitenin az çok abamektininkine benzer olabileceği gözlemlenmiştir (Ahmed, Fahim, Boules ve Ahmed, 2016).

Sprague-Dawley cinsi erkek ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada abamektinin ratların doğurganlığı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ratlara 6 hafta boyunca farklı dozlarda abamektin içeren musluk suyu içirilmiştir. Abamektine maruz kalan ratlar tarafından gebe kalan dişi rat sayısı azalmış, vücut ağırlık artışı ve su tüketimi azalmıştır. Ratların testis ağırlıkları artmış, testis ve epididim sperm sayımları azalmış, serum testosteron ve günlük sperm üretimi önemli ölçüde azalmış, folikül uyarıcı hormon serum düzeyi artmıştır. Bununla birlikte testis dokusunda konjesyon ve seminifer tübüllerin çevresinde bağ dokusunda artış tespit edilmiştir. Abamektinin erkek ratların doğurganlığı üzerine olumsuz etkilere neden olduğu bildirilmiştir (Elbetieha ve Da'as, 2003).

Abamektin maruziyeti ile tarım işçilerinin erkek doğurganlığını hedef alan bir çalışmada, abamektine maruz kalan 20 erkek tarım işçisi deney grubu ve maruz kalmayan 20 erkek kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Semen analizi, sperm olgunluğu, serum üreme hormonları gibi parametreler incelenmiş ve deney grubunda yüksek derecede plazma abamektin seviyesi gözlenmiş, sperm hareketlilikleri azalmış, spermin hyaluronik asit bağlanması azalmış, anilin mavisi pozitif sperm sayısı artmış, kreatin kinaz (CK) pozitif yüzdesi artmış, sperm olgunluğu belirteçleri azalmıştır. Abamektin maruziyeti, semen kalitesine etki göstererek erkek doğurganlığına olumsuz etki gösterebileceği düşünülmektedir (Çelik Özenci ve diğerleri, 2012).

Abamektin pestisitinin bir su piresi olan *Daphnia magna*'nın üzerine akut toksisitesini araştırmak üzerine yapılan bir çalışmada, akut toksik öldürücü konsantrasyon değerleri *Daphnia magna* için 24 saatlik uygulamada $0,020 \mu\text{gL}^{-1}$ ve 48 saatlik uygulamada $0,0043 \mu\text{gL}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır ve abamektinin sucul ekosistem üzerinde de toksik etkileri olduğu bildirilmiştir (Azgın ve Göksu, 2016).

Abamektinin *Schizothorax prenanti* cinsi tatlı su balığının üzerine akut toksik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, balıklara 48 ve 96 saatlik ölümcül dozlarda ve ayrıca 8 günlük ölümcül olmayan dozlarda abamektin uygulanmıştır ve abamektinin balık karaciğer hepatositlerinde DNA hasarına yol açtığı gözlemlenmiş bu da hepatositik apoptoza neden olarak reaktif oksijen türlerinin üretiminde ve kaspaz aktivitesinde doza ve uygulama süresine göre değişkenlik göstermekle birlikte artışa neden olmuştur. Abamektinin su canlıları üzerindeki toksisitesi vurgulanmıştır (Hong ve diğerleri, 2020).

Serbest radikaller, dış orbitalinde eşleşmemiş bir veya daha fazla elektron taşıyan, son derece reaktif ve kararsız moleküllerdir. Bu elektron dengesizliği nedeniyle, çevresindeki stabil moleküllerden elektron kopararak onları da serbest radikallere dönüştürebilirler ve zincir reaksiyonları başlatabilirler (Pham-Huy, He ve Pham-Huy, 2008).

Serbest radikaller, vücutta endojen ve ekzojen olmak üzere iki ana kaynak grubuna ayrılır. Serbest radikallerin endojen kaynakları arasında mitokondriyal enerji üretimi, endoplazmik retikulum faaliyetleri, sitokrom P450 enzim sistemleri, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve peroksisomlardaki oksidasyon reaksiyonları yer alır. Ekzojen kaynakları ise iyonize radyasyon, ultraviyole ışınları, sigara dumanı, endüstriyel kimyasallar, ksenobiyotik maddeler ve ilaçlardan kaynaklanmaktadır. Bu radikaller, hücresel zarlar, proteinler ve DNA üzerinde hasara neden olabilir. Kontrollü düzeyde serbest radikal üretimi bağışıklık savunması ve hücresel sinyal iletiminde önemli olsa da aşırı üretim oksidatif strese yol açarak ciddi hücresel disfonksiyon ve hastalıklara neden olabilmektedir (Phaniendra, Jestadi ve Periyasamy, 2015).

Reaktif oksijen türleri (ROS), oksijen molekülünün farklı formlarından türeyen reaktif moleküllerdir ve hücre içi metabolik süreçlerde üretilirler (Bayır, 2005).

Reaktif oksijen türleri arasında yer alan süperoksit radikali (O_2^-), oksijen molekülünün elektron kaybetmesi sonucu oluşur ve mitokondriyal enerji üretimi sırasında ortaya çıkar. Bu radikal, lipid peroksidasyonunu tetikleyerek hücresel zar yapısına zarar verebilir (Takagi, Takumi, Hashiguchi, Sejima ve Miyake, 2016).

Hidroksil radikali ($OH\cdot$), reaktif oksijen türleri içinde en reaktif olanıdır ve fenton reaksiyonunda demir veya bakır iyonlarının varlığında üretilir ve hücre zarları, proteinler ile DNA'ya ciddi hasar verir (Gligorovski, Strekowski, Barbatı ve Vione, 2015).

Hidrojen peroksit (H_2O_2) ise serbest radikal olmamakla birlikte reaktif oksijen türleri döngüsüne katılır ve hücre zarını kolayca geçer ve ayrıca diğer radikallerle etkileşir. Ancak katalaz gibi enzimatik antioksidanlar tarafından detoksifiye edilerek zararlı etkileri sınırlandırılır (Lee, Heikes ve O'Sullivan, 2000).

Singlet oksijen (1O_2), oksijen molekülünün enerji seviyesindeki değişikliklerle oluşur ve hücresel membran bileşenlerini oksitleyerek hasara neden olur (Takagi ve diğerleri, 2016).

Peroksinitrit ($ONOO^-$), nitrik oksit (NO) ve süperoksit radikali (O_2^-) arasındaki reaksiyon sonucu oluşur. Bu molekül, hücre içindeki protein yapılarında oksidatif hasara yol açabilir ve birçok patolojik durumda rol oynar. Peroksinitrit, hücresel işlevleri bozabilir ve iltihabi yanıtları artırabilir (Dowding, Seal ve Self, 2013).

Hipokloröz asit (HOCl), nötrofiller tarafından üretilen ve patojenlerin yok edilmesinde önemli bir rol oynayan bir reaktif oksijen türüdür. Enfeksiyon sırasında, bağışıklık hücreleri tarafından salgılanır ve mikroorganizmaların öldürülmesinde etkili bir bileşiktir. Hipokloröz asit, mikropları oksitleyerek onların yapısına zarar verir (Block ve Rowan, 2020).

Hidroksil iyonu (HO^-), bir oksijen ve bir hidrojen atomundan oluşan negatif yüklü bir iyon olup, genellikle suyun dissosiyasyonu sonucunda meydana gelir. Kimyasal reaksiyonlarda baz olarak rol oynar ve asit-baz dengesi ile pH dengesinin korunmasında etkilidir. Biyolojik sistemlerde önemli bir bileşen olarak, hücresel metabolizma ve bazı enzimatik süreçlerde de yer almaktadır (Rehfuss, Jagod, Xu ve Oka, 1992).

Nitrik oksit ($\text{NO}\cdot$), serbest radikal yapıda olan bir gazdır ve vücutta önemli biyolojik işlevlere sahiptir. Kan damarlarının genişlemesini sağlayarak kan akışını düzenler ve bağışıklık sisteminde patojenlere karşı savunmada rol oynar. Ancak aşırı üretimi, oksidatif stres ve hücrel hasarla ilişkilendirilir (Dowding ve diğerleri, 2013).

Lipid peroksidasyonu, çoklu doymamış yağ asitlerinin reaktif oksijen türleri ve serbest radikallerin etkisiyle oksidatif reaksiyonlar sonucu meydana gelen bir süreçtir. Bu işlem, lipidlerin doymamış bağlarına saldıran serbest radikallerin oluşturduğu lipid radikalleri ile başlar ve lipid radikalleri daha sonra moleküler oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksitleri üretir. Oksidasyon süreci, hücre zarlarının bütünlüğünü tehdit eden ve hücrel işlevleri olumsuz etkileyen zararlı bileşiklerin oluşumuna yol açar. Lipid peroksidasyonu, oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul edilir ve birçok hastalığın, özellikle de kalp hastalıkları, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların patogenezi ile ilişkilidir (Halliwell ve Gutteridge, 2015).

Lipid peroksidasyonu sürecinin bir yan ürünü olarak malondialdehit (MDA) ve diğer toksik aldehitler açığa çıkmaktadır. MDA, çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sırasında lipid peroksitlerinin parçalanmasıyla meydana gelir ve hücrel hasarın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. MDA, hücre zarları, proteinler ve DNA ile etkileşime girerek genetik mutasyonlara yol açabilmektedir. Bu durum kanser gibi çeşitli hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Ayrıca, 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi diğer toksik aldehitler de açığa çıkar; 4-HNE, daha reaktif bir bileşiktir ve hücre zarlarıyla etkileşime girerek apoptoz süreçlerini tetikleyebilir. Bu toksik bileşiklerin varlığı, oksidatif stresin artmasına ve hücrel hasarın değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak kabul edilir (Halliwell ve Gutteridge, 2015).

Oksidatif stres, organizmada serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi ile vücudun antioksidan savunma mekanizmasının yetersiz kalması sonucu ortaya çıkar. Normal koşullarda, vücut, çeşitli antioksidan enzimler ve bileşenler (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon vb.) üreterek bu radikalleri etkisiz hale getirmeye çalışır. Ancak, stres, enfeksiyon, aşırı egzersiz, çevresel toksinler, radyasyon ve zararlı kimyasallar gibi etmenler, serbest radikal üretimini artırabilir ve bu da hücrel hasarı ve dengesizliği doğurur. Oksidatif stres, hücrelerin ve dokuların bütünlüğünü tehdit eder, genetik materyal üzerinde hasara yol açar ve iltihaplanma süreçlerini tetikler (Diniz ve diğerleri, 2018).

Aşırı serbest radikal üretimi, hücre hasarına ve fonksiyon kaybına neden olan çeşitli biyokimyasal olaylar zincirini tetiklemektedir. Lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı, serbest radikallerin neden olduğu temel zarar türleridir. Özellikle lipid peroksidasyonu, hücre zarlarının bütünlüğünü tehdit eder ve zarın geçirgenliğini bozar. DNA üzerindeki oksidatif hasar, genetik mutasyonlara ve kanser gelişimine yol açabilir. Ayrıca, hücresel bileşenlerin bozulması, apoptoz ve nekroz gibi hücre ölüm süreçlerini tetikler, bu da doku kaybına ve işlev kaybına yol açar. Oksidatif stres, bu etkileri nedeniyle yaşlanma sürecini hızlandırabilir ve genel sağlığı tehdit eden birçok hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynar (Diniz ve diğerleri, 2018).

Antioksidan savunma sistemleri, hücreleri oksidatif hasardan korumak için kritik öneme sahip iki ana grup bileşenden oluşmaktadır. Bunlar; enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlardır. Enzimatik antioksidanlar, reaktif oksijen türlerini etkisiz hale getirerek hücresel işlevleri korumaya yardımcı olan enzimlerdir. Bunlar arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon-s-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GR) bulunmaktadır. Bu enzimler, serbest radikalleri nötralize ederken, zararlı yan ürünlerin oluşumunu da engellemektedir. Öte yandan, enzimatik olmayan antioksidanlar, genellikle diyetle alınan ve hücreler üzerinde koruyucu etki gösteren moleküllerdir. Bunlar arasında melatonin, vitamin A, vitamin E, vitamin C, koenzim Q10, flavonoidler, ürik asit, haptoglobulin, sistein, albumin, seruloplazmin, laktoferrin, transferin, oksipurinol, ferritin, lipoik asit, bilirubin, mannitol ve hemopeksin gibi bileşikler yer almaktadır. Bu bileşikler, hücresel bileşenleri koruyarak oksidatif stresi azaltmakta ve birçok hastalığın önlenmesinde yardımcı olmaktadır (Karaboduk ve diğerleri, 2024).

Antioksidanlar, serbest radikal oluşumunu engelleyip mevcut radikalleri nötralize ederek hücre zarlarını, proteinleri ve DNA'yı oksidatif hasara karşı korurlar. Antioksidanlar özellikle zar lipidlerinin ve hücresel organellerin bütünlüğünü desteklerken, DNA mutasyonlarının ve enzim işlev bozukluklarının önlenmesine katkı sağlarlar. Bazı antioksidanlar, diğer antioksidan molekülleri (örneğin, C vitamini E vitaminini) yeniden aktive ederek savunma sisteminin etkinliğini artırmaktadır. Hücre ölüm süreçlerini düzenleyerek gereksiz apoptoz ve nekrozu önlemeleri dokuların bütünlüğünü korumada önemli bir etkidir. Enflamatuvar süreçleri dengeleyerek bağışıklık sistemini destekleyen antioksidanlar, kronik hastalık riskini azaltır ve kardiyovasküler sağlığı korur. Ayrıca, mitokondrileri koruyarak enerji üretim mekanizmalarının devamlılığını sağlarlar.

Ksenobiyotikler ve toksik metabolitlerin etkisizleştirilmesinde de rol oynayarak detoksifikasyonu desteklerler. Bu fonksiyonları sayesinde antioksidanlar, yaşlanma sürecini yavaşlatır ve birçok hastalığın gelişimini önleyerek sağlıklı yaşam süresini artırır (Gülçin, 2020).

Oksidatif strese karşı ilk savunma hattı, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) enzimlerinin koordineli çalışmasıyla sağlanır. SOD, hücrelerde üretilen süperoksit radikallerini hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürerek zararlı etkilerini azaltır; bu dönüşüm, serbest radikallerin yol açabileceği oksidatif hasarı engeller. Katalaz ise hidrojen peroksidi su ve oksijene parçalayarak detoksifikasyon sürecini tamamlar. Ancak, SOD'un konsantrasyonu uzun süreli oksidatif stres altında azalabilmektedir. Bu enzimlerin iş birliği, hücrelerin oksidatif stres altında hayatta kalmasına yardımcı olur (Apaydın, Kalender ve Kalender, 2022).

Glutasyon sistemi, hücresel detoksifikasyonda hayati bir rol oynar. Glutasyon peroksidaz (GPx), bu sistemin önemli bir enzimi olarak hidrojen peroksidi suya dönüştürerek reaktif oksijen türlerinin (ROS) zararlı etkilerini azaltır ve hücresel oksidatif stresi minimize eder. Bu süreç, hücrelerin bütünlüğünü koruyarak çeşitli hastalıkların önlenmesine katkıda bulunur.

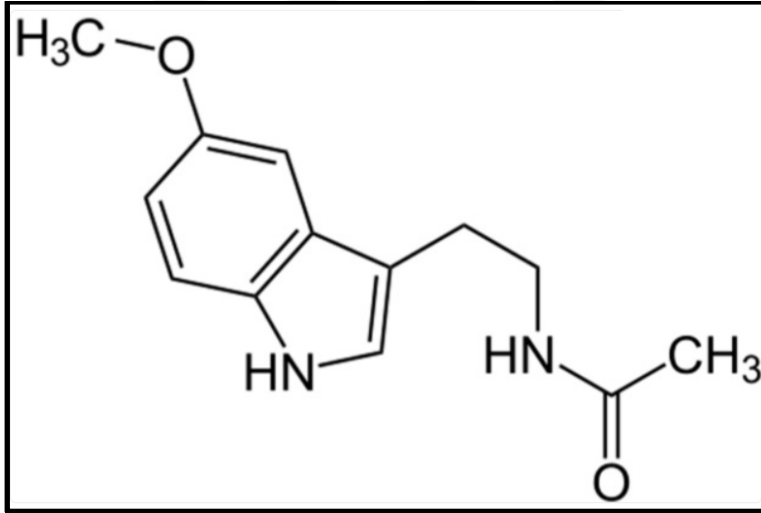
Glutasyon-S-transferaz (GST) enzimi toksik maddelerin glutasyon ile birleşimini sağlayarak zararlı bileşiklerin su içerisinde çözünürlüğünü artırır ve böylece vücuttan atılmalarını kolaylaştırır. GST, karaciğer gibi detoksifikasyon organlarında yüksek seviyelerde bulunur ve çevresel toksinler, ilaçlar ve ağır metallerle karşı koruma işlevi görür. Bu iki enzimin koordineli çalışması, glutasyon sisteminin etkinliğini artırarak hücresel detoksifikasyonu sağlamakta ve sağlığı korumakta kritik bir rol oynamaktadır (Kalender, Apaydın ve Kalender, 2019).

Melatonin, 1958 yılında keşfedilmiştir. Bu hormonun keşfi, epifiz bezinin aktivitesini anlamak amacıyla yapılan araştırmalar sırasında gerçekleşmiş ve sığır epifiz bezinden sentezlenmiştir (Lerner, Case, Takahashi, Lee ve Mori, 1958).

Melatonin, beyindeki epifiz bezi veya diğer adıyla pineal bez tarafından üretilip salgılanan bir hormondur. Bu hormonun üretimi, hipotalamustaki suprakiasmatik çekirdekte bulunan

endojen bir sirkadiyen osilatör tarafından düzenlenmektedir. Melatonin, retinadan gelen ışığa bağlı sinyallere yanıt olarak sentezlenmekte ve salınmaktadır, böylece vücudun biyolojik saatini düzenlemektedir. Gece saatlerinde aktif hale gelen melatonin üretimi, gündüz saatlerinde azalmaktadır çünkü retinaya gelen ışık sinyalleri tarafından düzenlenmekte olup karanlıkta salgılanması artarken aydınlıkta baskılanmaktadır. Bu ritmik salınım, uyku-uyanıklık döngüsünü koordine etmekte ve vücut için önemli bir zamansal sinyal oluşturmaktadır (Pévet, 2002; Zhdanova ve Poluektov, 2024).

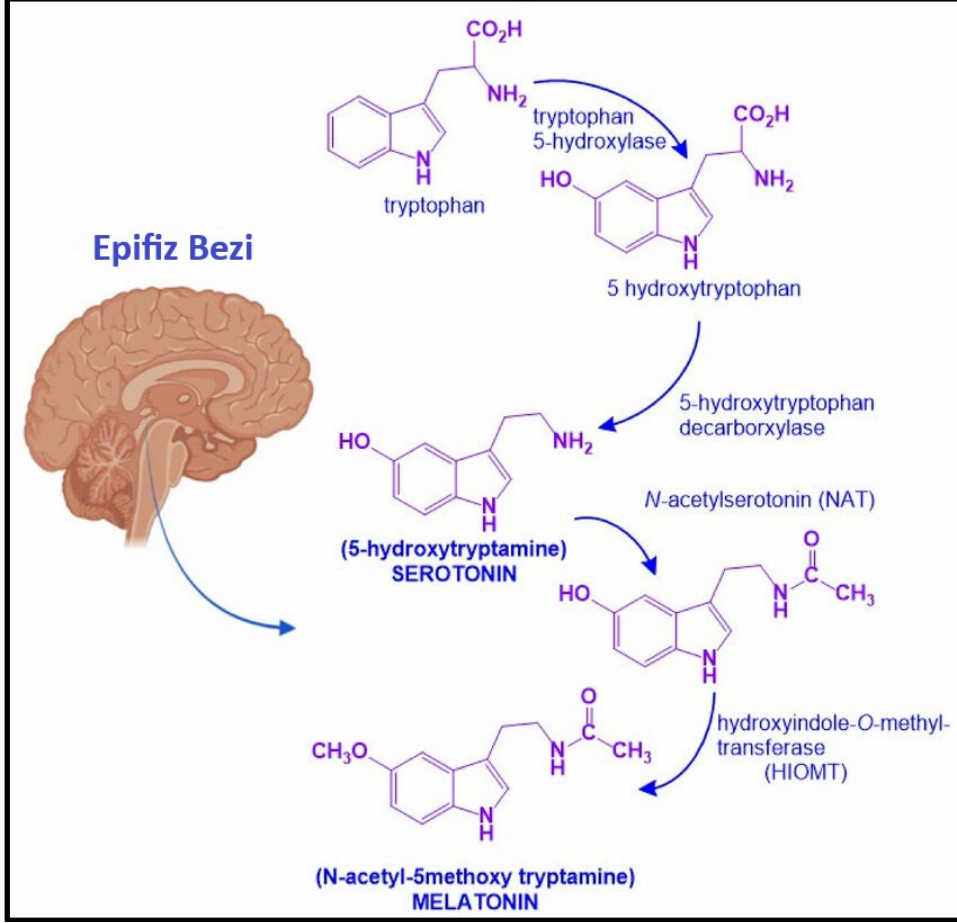
Melatonin, kimyasal adıyla N-asetil-5-metoksitriptamin, lipofilik yapıda, küçük bir moleküldür ve amino asit triptofandan sentezlenir (Şekil 1.2) (Wai ve diğerleri, 2014). Hem merkezi (epifiz bezi) hem de periferik (gastrointestinal sistem, retina gibi) dokularda sentezlenen melatonin, basit yapısı ve hidrofobik özellikleri sayesinde hücre zarlarını kolayca geçebilir. Bu özelliği, melatoninin çeşitli hücresel süreçlerde geniş bir etki alanına sahip olmasını sağlar. Melatoninin lipofilik yapısı, ona biyolojik sistemlerde serbest radikalleri nötralize etme ve hücresel antioksidan savunmalarda kritik bir rol oynama yeteneği kazandırır (Hardeland ve diğerleri, 2011; Reiter ve diğerleri, 2017).



Şekil 1.2. Melatoninin yapısı

Melatoninin biyosentezi, triptofan amino asidinin metabolizmasıyla başlamaktadır. İlk olarak, triptofan 5-hidroksitriptofana (5-HTP) dönüştürülür ve ardından serotonin (5-hidroksitriptamin) üretimi gerçekleşir. Serotonin, daha sonra N-acetylserotonin'e dönüştürülür ve son olarak melatonin (N-acetyl-5-metoksitriptamin) haline gelir. Bu süreç,

karanlıkta melatonin sentezini artıran enzimatik adımları içermektedir (Miranda-Riestra ve diğerleri, 2022) (şekil 1.3).



Şekil 1.3. Melatonin biyosentetik yolu. Epifiz bezindeki melatonin biyosentezi triptofandan başlar ve 5-hidroksitriptofan, N-asetilserotonin, 5-hidroksitriptamin (serotonin) ve N-asetiltriptamin (melatonin) oluşturmak için dört ardışık enzimatik adımı içerir (Miranda-Riestra ve diğerleri, 2022)

Melatonin, epifiz bezinde yoğun olarak üretilen bir hormon olmasına rağmen, çeşitli araştırmalar sonucu melatoninin üretildiği başka organlar ve dokuların da mevcut olduğu tespit edilmiştir. Bu organlar arasında gastrointestinal sistem (özellikle mide ve bağırsaklar), retina, deri, kemik iliği ve lenfoid dokular yer almaktadır.

Gastrointestinal sistemde bağırsak mukozasında, epifiz bezindekinden daha yüksek miktarlarda melatonin üretimi olduğu gözlemlenmiştir ve bu durum, melatoninin sindirim sisteminde koruyucu ve düzenleyici işlevlere sahip olduğunu düşündürmektedir (Bubenik, 2002).

Melatoninin üretildiği bir diğer önemli doku retinadır ve ışığa doğrudan maruz kaldığı için fotoperiyodik sinyallere hızla yanıt verir. Retinal melatonin, uyku-uyanıklık döngüsünden ziyade gözdeki ışık-algı süreçlerinin ve retina hücrelerinin korunmasında rol oynamaktadır (Cahill, 1995).

Melatoninin dermal olarak da sentezlenebildiği tespit edilmiştir. Bu durum, UV radyasyonuna karşı ciltte antioksidan savunma mekanizması ile ilişkilidir. Deride melatonin üretimi, özellikle cilt hücrelerinin oksidatif strese karşı korunmasında önemli rol oynamaktadır (Slominski, Wortsman ve Tobin, 2005).

Ayrıca, kemik iliği ve lenfoid dokularda da melatonin üretiminin varlığı tespit edilmiştir. Bu bölgelerdeki melatonin, bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici bir etkiye sahiptir ve hücrel immün yanıtın güçlenmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Carrillo-Vico, Guerrero, Lardone ve Reiter, 2005).

Melatonin, güçlü bir antioksidan olarak serbest radikallerle etkili bir şekilde etkileşime girmektedir. Serbest radikal temizleyici özelliği keşfedilmiş olan melatonin, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, tekli oksijen, peroksinitrit ve nitrik oksit gibi reaktif oksijen ve nitrojen türlerini etkisiz hale getirmektedir. Bu antioksidan kapasitesi, melatoninin indol halkasında yer alan reaktif merkezin serbest radikallerle düşük aktivasyon enerjisiyle hızlı bir şekilde etkileşmesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, melatonin molekülünün metoksi ve amid yan zincirleri de bu temizleyici etkiye katkıda bulunmaktadır (Reiter ve diğerleri, 2003).

Ayrıca, melatoninin siklik 3-hidroksimelatonin (c3OHM), N-asetil-N-formil-5-metoksikinuramin (AFMK) veya N-asetil-5-metoksikinuramin (AMK) gibi metabolitlerinin de reaktif türleri temizleyebildiği, bazen melatoninden daha etkili olduğu belirtilmektedir (Gładysz, Stępniaak ve Karbownik-Lewińska, 2023). Radikal temizlemenin bu güçlü piramit şeması “melatonin antioksidan kaskadı” olarak adlandırılmıştır (Reiter ve diğerleri, 2007; Tan, Manchester, Esteban-Zubero, Zhou ve Reiter, 2015).

Melatonin, hücre zarlarını ve mitokondriyi serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasardan korumaktadır. Lipofilik yapısı sayesinde hücre zarlarına kolayca nüfuz ederek, zarların yapısal bütünlüğünü desteklemekte ve oksidatif stresin neden olduğu hasarı

azaltmaktadır. Aynı zamanda, lipid peroksidasyonunu engelleyerek, hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitlerini stabilize etmektedir. Mitokondrilerde enerji üretiminden sorumlu olan elektron taşıma zincirinin verimli çalışmasını sağlayarak, bu organelleri de oksidatif hasardan korumaktadır. Bu etkiler, melatoninin serbest radikallerle mücadeledeki önemini ve hücresel savunmadaki rolünü pekiştirmektedir (Acuña-Castroviejo ve diğerleri, 2014; Reiter ve diğerleri, 2016).

Melatonin, immünmodülatör bir hormon olarak bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu hormon, inflamatuvar tepkileri düzenleyerek hem doğuştan gelen hem de kazanılmış bağışıklık hücrelerinin işlevlerini desteklemektedir. Melatoninin bağışıklık sistemi üzerindeki bu etkisi, makrofajlar, T hücreleri ve B hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinde melatonin reseptörlerinin varlığının gösterilmesiyle daha iyi anlaşılmaktadır (Carrillo-Vico, Lardone, Álvarez-Sánchez, Rodríguez-Rodríguez ve Guerrero, 2013).

Melatonin, bağışıklık yanıtlarını düzenleme yeteneği sayesinde vücudun enfeksiyonlara karşı direncini artırmaktadır. Melatoninin inflamatuvar süreçleri modüle etme kapasitesinin yanı sıra, bağışıklık hücrelerinin aktivitesini destekleyerek genel sağlık üzerinde olumlu bir etki yarattığını belirtmektedir (Szczepanik, 2007).

Melatonin, yaşlanma ile birlikte bağışıklık işlevlerinde meydana gelen azalmayı önlemeye yardımcı olan önemli bir hormondur ve bu nedenle bağışıklık sistemi desteği sağlamaktadır (Srinivasan ve diğerleri, 2005).

Melatonin eksikliği, sirkadiyen ritmin bozulmasına ve uyku düzeninde ciddi problemlere yol açabilmektedir. Yaşlanma sürecinde melatonin üretiminin doğal olarak azalması, bu durumu daha da kötüleştirebilir. Melatonin seviyelerindeki düşüş, uyku kalitesinin bozulmasının yanı sıra bağışıklık sistemi işlevlerinde azalmaya ve oksidatif stresin artmasına katkıda bulunur. Oksidatif strese artış, hücre hasarına neden olabilir ve çeşitli dejeneratif hastalıklara yatkınlığı artırabilir. Bu nedenle melatonin eksikliği, sadece uyku düzenini değil, genel sağlık durumunu ve özellikle yaşlanmayla ilişkili hastalıkların gelişimini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Pandi-Perumal ve diğerleri, 2006).

Wistar albino ratlarda melatoninin iskemik kalp yetmezliğine karşı koruyuculuğunun araştırıldığı bir çalışmada, kalp yetmezliği modeli oluşturulmuş ratlara melatonin

uygulanması oksidatif stres ve iltihabı azaltarak kalpteki işlevsel ve biyokimyasal bozulmaları tersine çevirmiş ve kalp fonksiyonlarında, plazma ve doku enzim düzeylerinde iyileşmelere yol açmıştır. Melatoninin kalp yetmezliği üzerine iyileştirici etkileri bulunduğu bildirilmiştir (Şehirli ve diğerleri, 2013).

Yetişkin Wistar albino ratlarda melatoninin diyabet üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, streptozotosin uygulanarak oluşturulan diyabetik ratlar üzerine melatonin uygulanmış ve alınan kan örneklerinde insülin, glikoz, hemoglobin A1c (HbA1c), malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) değerleri incelenmiştir. Deneysel olarak oluşturulan diyabetik ratlara uygulanan melatoninin, diyabetten kaynaklanan metabolik parametrelerdeki bazı olumsuz değişiklikleri iyileştirdiği tespit edilmiştir (Uluişik, Keskin ve Hatipoğlu, 2019).

Melatoninin antikanser özelliklerini araştırmak için yapılan bir çalışmada, sisplatin ve etopozidden oluşan bir kemoterapi tedavi ve ilaveten melatonin takviyesi verilen iki ayrı küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastası grubu oluşturulmuştur. Genel tümör gerileme oranları ve beş yıllık sağ kalım sonuçları kemoterapiye ek olarak melatonin takviyesi alan grupta diğer gruba göre anlamlı artış göstermiştir. Sadece kemoterapi alan hastaların hiçbirisi 2 yıl sonunda sağ kalamamış ancak kemoterapiye ek olarak melatonin takviyesi alan 49 hastanın üçünde beş yıllık sağ kalım sağlanmıştır ve ayrıca kemoterapi toleransı melatonin alan grupta daha fazla artış göstermiştir. Melatoninin kanser tedavilerinde yeni bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir (Lissoni, Chilelli, Villa, Cerizza ve Tancini, 2003).

Melatoninin sinir sistemi yaşlanması üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışmada, melatonin nörogenez üzerinde olumlu etkileri olduğu ve nörodejenerasyonu önleyici özellikler gösterdiği belirtilmektedir. Ayrıca, melatoninin hücrel yaşlanmayı yavaşlatma potansiyeli, oksidatif stresi azaltma ve nöronların sağlığını koruma gibi işlevleri, yaşlılıkla ilişkili bilişsel bozulmaların önlenmesine katkı sağlamaktadır. Melatoninin bu mekanizmalar üzerinden sinir sistemi sağlığını destekleyebileceği vurgulanmaktadır (Sarlak, Jenwitheesuk, Chetsawang ve Govitrapong, 2013).

Melatoninin ürolojik kanserler üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışmada, melatoninin, antioksidan ve immünmodülatör özellikleri sayesinde kanser hücreleri üzerinde

antitümör etkileri gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca, melatoninin kanser tedavisinde, kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel yöntemlerle birlikte kullanıldığında etkisini artırabileceği ve yan etkileri azaltabileceği vurgulanmaktadır. Melatoninin potansiyel iyileştirici etkilerinin, ürolojik kanserlerin tedavisinde yeni yaklaşımlar sunabileceği düşünülmektedir (Pourhanifeh, Hosseinzadeh, Juybari ve Mehrzadi, 2020).

Yetişkin Wistar albino ratlar üzerinde yapılan, herbisit toksisitesinin karaciğer üzerine etkileri ve melatoninin koruyucu etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada vücut ağırlığı, hematolojik parametreler ve histopatolojik bulgular, biyokimyasal analizler ve karaciğerdeki oksidatif stres seviyeleri incelenmiştir. Melatonin deneysel olarak oluşturulan karaciğer toksisitesine karşı karaciğeri koruyan bir ajan gibi davranarak oksidatif stresin önlenmesini ve hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ve ayrıca vücut ağırlığının normalleşmesini desteklediği bildirilmiştir (Almeida ve diğerleri, 2021).

Balb-c farelerinde bir pestisit olan asetamipridin neden nefrotoksitesinin E vitamini ve melatonin uygulamaları ile hafiflediği bildirilmiştir. Asetamiprid uygulaması sonrasında, malondialdehit (MDA), toplam oksidan durum (TOS), kan üre azotu (BUN), kreatinin, İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-1 Beta (IL-1 β) ve TNF- α düzeyleri artarken, glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve toplam antioksidan durum (TAS) düzeyleri azalmıştır ve böbrek dokusunda histopatolojik değişimler gözlemlenmiştir. Bununla beraber melatonin ve E vitamini uygulamaları oksidatif stres parametrelerinde, böbrek fonksiyonlarında, inflamatuvar belirteçlerde ve histopatolojik bulgularda iyileşmelere neden olmuştur (Erdemli ve diğerleri, 2020).

Dişi ve erkek Wistar albino ratlar ve yavruları üzerinde yapılan bir çalışmada, deltametrinin serebellar nörotoksitesine karşı melatoninin olası iyileştirici etkileri araştırılmıştır. Deltametrin gebe ratların ve yavrularının serebellar korteksinde ciddi histopatolojik değişikliklere yol açmıştır. Deltametrin uygulaması sonrası antioksidan enzimler (SOD, CAT, GSH) ve nörotransmitter seviyeleri (serotonin, glutamat) önemli ölçüde düşmüştür. Ayrıca, apoptozda artış ve Bcl2 aktivitesinde azalma tespit edilmiştir. Melatonin takviyesi, olumsuz değişikliklerin iyileşmesinde etkili olmuştur (El-Beltagy, Elbakry, Elghazaly, Ali ve El Daqaqq, 2019).

Yapılan başka bir çalışmada melatonin uygulamasının ratlarda klorpirifos ve sipermetrine prenatal ve laktasyonel maruziyetin tiroid bezinde neden olduğu oksidatif stresi ve tiroid fonksiyon bozukluklarını hafiflettiği bildirilmiştir (Shittu, Ambali, Ayo, Kawu ve Olatunji, 2021).

Ratlara bir herbisit olan linuron uygulaması sonucu testis dokusunda ortaya çıkan oksidatif stres, plazma testosteron, Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) ve Luteinleştirici Hormon (LH) seviyelerindeki azalma ekzojen melatonin takviyesi ile tersine çevrilmiştir. Araştırmacılar melatoninin, linuron kaynaklı testiküler oksidatif hasarı etkili bir şekilde hafifleten endojen bir antioksidan olarak etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Chaib, Trea, Tichati ve Ouali, 2023).

Yapılan bir çalışmada melatonin akut akciğer hasarı, akut solunum sıkıntısı sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akciğer iskemi-reperfüzyon hasarı, sepsis kaynaklı akciğer hasarı ve ventilatör kaynaklı akciğer hasarı gibi akciğer hastalıkları üzerindeki koruyucu etkilerinin olduğunu bildirilmiştir (Wang ve Gao, 2021).

Melatoninin sisplatin enjeksiyonu ile indüklenen akciğer dokusu hasarını önlediği tespit edilmiştir. Araştırmacılar melatonin bu etkisinin ksantin oksidaz aktivitesini inhibe etme veya üretilen oksijen radikallerini temizleme potansiyeline ve ayrıca akciğer dokusunda yüksek oranda ifade edilen melatonin reseptör 1 sistemi aracılığıyla kaspaz-3 ve buna bağlı DNaz aktivasyonunu önleme yeteneğine atfetmişlerdir (Ristić ve diğerleri, 2020).

İnsan vücudunda solunum sistemi elemanları; burun, ağız, yutak, gırtlak, soluk borusu, akciğer, bronş, bronşiyol ve alveollerdir. Konik şekilde olan iki akciğer göğüs boşluğunu hemen hemen doldurmakta ve kaburgalar, göğüs kemiği ve omurlar tarafından korunmaktadır. Akciğerler sağ tarafta üç lob ve sol tarafta iki lob olmak üzere loblara ayrılmıştır. Ayrıca iki akciğer parietal ve viseral plevra adı verilen ince bir zar tabakasıyla kaplıdır ve bu iki plevra arasında plevral boşluk adı verilen sürtünmeyi azaltıcı tabaka mevcuttur. Akciğer içi bronşların her biri bir loba yönelen ikincil bronşlara ayrılır ve ikincil bronşlar, üçüncül bronşlara ayrılır ve bronşiyollere bölünmeye devam ederek terminal bronşiyol adı verilen yapılara dönüşür ve bu terminal bronşiyollerle beslenen yapılara lobül adı verilir ve her lobülün kendi arteriyel kan temini ve lenf damarları mevcuttur. Lobüller çok sayıda küre benzeri yapılar olan alveolar keselere bağlanır ve bu keseler de alveoller bulunur. Akciğerlerde yaklaşık olarak 490 milyon kadar alveol bulunmaktadır (Peate, 2018).

Başlıca alveolar yapılar şunlardır;

- Alveoller
- Alveolar Kanallar
- Alveolar Keseler
- Alveolar Septumlar
- Bazal Membran
- Ekstrasellüler Matriks

Alveoller, gaz değişiminin gerçekleştiği akciğerlerdeki milyonlarca şişirilebilir hava kesecikleridir. Oksijen, alveoler hava ile pulmoner kılcal damarlar arasında yer alan kan-hava bariyerinde karbondioksit ile değiştirilir. Memeli akciğerlerinin fonksiyonel dokusunu oluşturan alveoller, toplam akciğer hacminin %90'ını kaplar. Alveollerin etrafı, ince bir epitel tabakasıyla ve ince bir kılcal damar ağıyla ve sarılmıştır ve çapları 200-500 µm arasında değişir. Gaz değişimi, alveol duvarı ile kapiller damar arasındaki kan-hava bariyerinde gerçekleşir (Knudsen ve Ochs, 2018).

Alveolar kanallar, akciğerlerin mikroskopik yapısında yer alan ince tüp şeklindeki yapılar olup, respiratuar bronşiyollerin sonunda bulunurlar ve alveolar keselere açılırlar. Bu kanallar, akciğerlerdeki gaz değişiminin gerçekleştiği alveoller ile bronşiyoller arasında bir bağlantı sağlar. Alveolar kanalların işlevi, oksijenin alveollere ulaştırılması ve buradan karbondioksitin atılmasını kolaylaştırmaktır. Her bir bronşiyol için iki ile on bir arası değişen sayıda kanal mevcut olmaktadır. Her kanal alveol kümelerinin olduğu beş veya altı alveolar keseye açılmaktadır (Spencer ve Hasleton, 1996).

Alveolar keseler, akciğerlerde terminal bronşiyollerin sonunda yer alan, çok sayıda alveolün bir araya gelerek oluşturduğu küçük üzüm salkımı benzeri yapılardır ve gaz değişiminin gerçekleştiği en uç bölgelerdir. Her kese, ince duvarlı epitel hücrelerle çevrili alveollerden oluşmaktadır. Alveolar keseler elastik liflerle desteklenir ve çevrelerinde yoğun kılcal damar ağı bulunur, böylece oksijenin havadan kana, karbondioksitin de kandan havaya geçişini sağlar. Bu yapılar, akciğerlerin geniş yüzey alanı oluşturarak solunumun verimliliği için kritik rol oynar (Allegra ve Piatti, 1992).

Alveolar septum, akciğerlerdeki alveolleri ayıran ince bir doku tabakasıdır ve gaz değişimi için kritik bir yüzey sağlar. İnteralveolar septumta bulunan hücreler;

- Kılcal damarların endotel hücreleri
- Tip I Pnömosit (Tip I alveolar) hücreler
- Tip II Pnömosit (Tip II alveolar) hücreler
- Fibroblast ve mast hücreleri
- Alveolar makrofajlardır (Ross ve Pawlina, 2017).

Alveolar septum, gazların alveoller ile kılcal damarlar arasında difüzyonunu kolaylaştırır, alveollerin yüzey gerilimini azaltan pulmoner sürfaktan üretimini destekler ve bağışıklık savunmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca, hava ve kan akışını düzenleyerek gaz değişim etkinliğini artırır (Mercer, Russell ve Crapo, 1994).

Tip I alveolar hücreler (Tip I pnömosit) ve Tip II alveolar hücreler (Tip II pnömosit), akciğer alveollerinin ana hücre tipleridir ve gaz değişimi, doku yenilenmesi ve akciğer homeostazı gibi kritik işlevlere sahiptirler. Tip I pnömosit, alveol yüzeyinin yaklaşık %97'sini kaplayan, ince ve yassılaştırmış hücre çeşididir. Gazların alveol-kılcal damar bariyerinden geçişini sağlarken hücreler arasında sıkı bağlantılarla, alveol ile septal duvar arasında etkili bir bariyer oluşturur. Ancak, sınırlı yenilenme kapasiteleri nedeniyle, doku hasarında rejenerasyon görevini Tip II pnömosit üstlenir. Tip II pnömosit, kübik yapıda olup alveollerin birleşim noktalarında kümeler halinde bulunur. Tip II pnömosit, sitoplazmalarındaki lameller cisimlerle pulmoner sürfaktan üretir. Sürfaktan, fosfolipid ve protein içeren bir tabaka oluşturarak yüzey gerilimini azaltır; böylece alveollerin solunum sırasında açık kalmasını ve düşük solunum eforuyla gaz değişimini sağlar ve alveol çökmesini önler. Ayrıca, Tip II pnömosit akciğer hasarı sonrasında çoğalarak Tip I pnömosit hücrelerine dönüşür ve epitelin yenilenmesini destekler. Tip II pnömosit hücrelerin hiperplazisi, alveol hasarına karşı verilen onarım tepkisinin önemli bir göstergesidir ve özellikle akut akciğer hasarında kritik rol oynamaktadır (Allegra ve Piatti, 1992).

Alveolar makrofajlar, akciğerlerdeki alveollerde bulunan profesyonel fagosit hücreleridir ve vücudu dış dünyadan ayıran önemli bir sınırda yer alırlar. Bu hücreler, solunum yüzeylerinden toz ve mikroorganizmaları temizleyerek yüksek bir aktivite gösterirler. Ana işlevleri, patojenik mikroorganizmaları fagositoz yaparak ortadan kaldırmak ve vücut

savunmasına katkıda bulunmaktır. Ayrıca, apoptotik ve nekrotik hücreleri fagosite ederek doku yenilenmesine destek olurlar. Alveolar makrofajlar, patojenlere özgü yüzey moleküllerini tanıyan çeşitli reseptörler bulundurarak enfeksiyonlara karşı yanıt verme yeteneğine sahiptirler. Bu hücreler, aynı zamanda iltihaplanma ve bağışıklık yanıtlarını düzenlemek için çeşitli sekresyonlar salgırlar; dolayısıyla akciğer sağlığı ve genel homeostazda kritik bir rol oynarlar (Lambrecht, 2006).

Alveolar endotel hücreleri, akciğerlerin alveollerinde bulunan ince, düz hücrelerdir ve alveolar kapillerleri kaplayarak gaz alışverişini kolaylaştırır. Bu hücreler, alveolar membranın geçirgenliğini ayarlayarak sıvı dengesini sağlar ve ödem oluşumunu önler. Ayrıca, bağışıklık sisteminin bir parçası olarak patojenlere karşı yanıt veren moleküller salgılayarak immün yanıtta rol oynar. Alveolar endotel hücreleri, akciğer hasarları sonrası doku onarımında da önemli bir görev üstlenir (Signorelli, Jennings, Leonard ve Pfaller, 2010).

Alveolar fibroblastlar, akciğerlerdeki alveolar septumlarda bulunan bağ dokusu hücreleridir ve akciğer yapısının desteklenmesi, elastik lifler ve kollajen sentezi gibi işlevlerde kritik rol oynarlar. Bu hücreler, akciğer hasarı durumunda hızla proliferasyon göstererek onarım süreçlerine katılırlar ve inflamatuvar yanıtları modüle eden sitokinler salgırlar. Alveolar fibroblastlar, akciğerlerin elastikiyetini sağlamak ve doku onarımını desteklemek için önemlidir (Quesnel ve diğerleri, 2010).

Alveolar mast hücreleri, akciğerlerde bulunan ve bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde önemli rol oynayan özel hücrelerdir. Bu hücreler, genellikle alveolar septalarda ve bronşiyal dokularda yer alır. Granüller halinde histamin, proteazlar ve diğer biyolojik olarak aktif bileşenler içerirler; bu bileşenler, alerjik reaksiyonlar ve iltihabi yanıtlar sırasında salınarak çeşitli etkiler yaratır. Mast hücreleri, immün yanıtları tetikleyerek hava yolu düzenlemesi ve doku onarım süreçlerini destekler ve ayrıca yabancı partikülleri ve mikroorganizmaları fagositoz yoluyla ortadan kaldırarak akciğer sağlığını korumaktadır (Fox, Bull ve Guz, 1981).

Alveolar bazal membran, akciğerlerdeki alveollerin altındaki ince ve yapısal bir tabakadır. Bu membran, alveolar epitel hücreleri (Pnömosit Tip I ve Tip II) ile altındaki bağ dokusu arasında bir sınır oluşturarak önemli işlevler üstlenir. Alveolar bazal membran, alveol

yüzeyine mekanik destek sağlar ve alveol duvarının stabilitesini artırır. Gaz değişimi sırasında oksijen ve karbondioksitin difüzyonunu kolaylaştırarak, gazların alveol yüzeyinden kılcal damarlara geçişine yardımcı olur. Ayrıca, seçici geçirgenlik özelliği sayesinde küçük moleküllerin geçişine izin verirken, daha büyük proteinlerin geçişini sınırlar. Hücreler arası iletişimi destekleyen çeşitli glikoproteinler içeren bu membran, doku hasarı durumunda hücrelerin proliferasyonunu ve onarım süreçlerini teşvik eder. Bununla birlikte, alveolar bazal membran, immün hücrelerin potansiyel patojenleri tanımasına ve yanıt vermesine yardımcı olarak akciğerlerin normal işlevi için kritik bir yapı oluşturur (Taylor, Guyton ve Bishop, 1965).

Alveollerdeki ekstrasellüler matriks, alveolar yapının desteklenmesi ve işlevselliği için kritik bir bileşendir. Ekstrasellüler matriks, kollajen, elastin, fibronektin ve hyaluronan gibi proteinlerden oluşur ve alveolar hücreler arasında bir yapı sağlar. Bu matriks, gaz değişimi sırasında önemli bir rol oynar, hücreler arası iletişimi destekler ve akciğer dokusunun esnekliğini artırır. Ayrıca, alveolar hasar durumunda yenilenme ve onarım süreçlerini teşvik eden faktörler içerir. Ekstrasellüler matriks, akciğer sağlığının ve elastikiyetinin korunmasında önemli bir unsurdur (Dunsmore ve Rannels, 1996).

Akciğerlerin temel görevi, alveoller aracılığıyla oksijenin kana geçişini sağlamak ve karbondioksitin atılmasını gerçekleştirmektir. Bu süreç, solunum sırasında alveoller aracılığıyla gerçekleşmektedir (Li ve diğerleri, 2024).

Akciğerler, vücutta asit-baz dengesini korumaya yardımcı olur. Karbondioksit, asit oluşumuna neden olduğu için, solunum hızı ile bu gazın atılımı, vücudun pH dengesini etkiler (Kane, 1973).

Akciğerlerin, sesin oluşumu, konuşma, soluk alıp verme gibi önemli rolleri vardır. Akciğerlerden çıkan hava akımı, ses tellerinden geçerken titreşir ve sesin oluşmasına neden olur (Fowler, 2012).

Akciğerler, enfeksiyonlara karşı korunmada çeşitli savunma mekanizmalarına sahiptir. Solunum yolu, solunum epiteli veya solunum mukozası ile kaplıdır ve yüzeyinde bulunan siliya adı verilen saç benzeri uzantılar ritmik hareketlerle mukusu taşır. Bu mukosilyer

temizlenme sistemi, havayolu ile taşınan patojenlere karşı önemli bir savunma hattı sağlar (Srikanth ve diğerleri, 2016).

Akciğerler, solunum işlevlerinin yanı sıra çeşitli hayati roller üstlenir. Homeostazın korunmasında görev alır ve renin-anjiyotensin sistemi yoluyla kan basıncının düzenlenmesine katkı sağlar. Akciğerlerdeki kan damarlarının iç yüzeyinden salgılanan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü katalize eder (D. Xu ve diğerleri, 2009).

Yapılan bir çalışmada oksidatif stresin kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, idiopatik pulmoner fibrozis, inflamasyon ve astım gibi önemli solunum hastalıklarına yol açtığı bildirilmiştir (Biswas ve Rahman, 2009).

Organofosfatlı bir insektisit olan klorprifos ve kadmiyum klorid maruziyetinin ratların akciğer dokusunda alveolar yapıda bozulmalara, amfimatöz alveollere, hücre infiltrasyonuna, interstiyal alanda ödeme ve bronşiyal epitelde hiperplaziye neden olduğunu gözlemlemişlerdir (Yadala, Madhuri, Lakshman, Gopala ve Kalakumar, 2020).

Bir herbisit olan parakuta inhalasyon yolu ile maruziyet sonucunda ratların akciğer dokularında antioksidan enzim aktivitelerinde azalmayla birlikte MDA seviyesinde artış, apoptoz ve akut akciğer hasarı ile fiprozis gözlendiğini bildirmişlerdir (Rashidipour ve diğerleri, 2021).

Piretroid grubu bir insektisit olan sipermetrinin oral olarak 28 günlük maruziyetinin ratların akciğer dokusunda oksidatif stresi tetiklediği, inflamasyon, apoptoz, endoplazmik retikulum stresi ve otofajiyi indüklediği tespit edilmiştir (İleritürk, Ö. Kandemir ve F. M. Kandemir, 2022).

Bu tez çalışmasında güçlü antelmintik ve insektisidal aktivitelere sahip ve yaygın olarak kullanılan bir pestisit olan abamektinin Wistar Albino ratların akciğer dokusu üzerindeki toksik etkileri ve antioksidan özelliğe sahip melatoninin olası koruyucu etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada akciğer dokusundaki lipid peroksidasyonunun önemli bir belirleyicisi olan MDA seviyesi ve endojen antioksidan enzim aktivitelerindeki (SOD, CAT, GPx, GST) değişiklikler ve akciğer dokusundaki ortaya çıkan histopatolojik değişiklikler değerlendirilmiştir.



2. MATERİYAL VE YÖNTEM

2.1. Kimyasallar

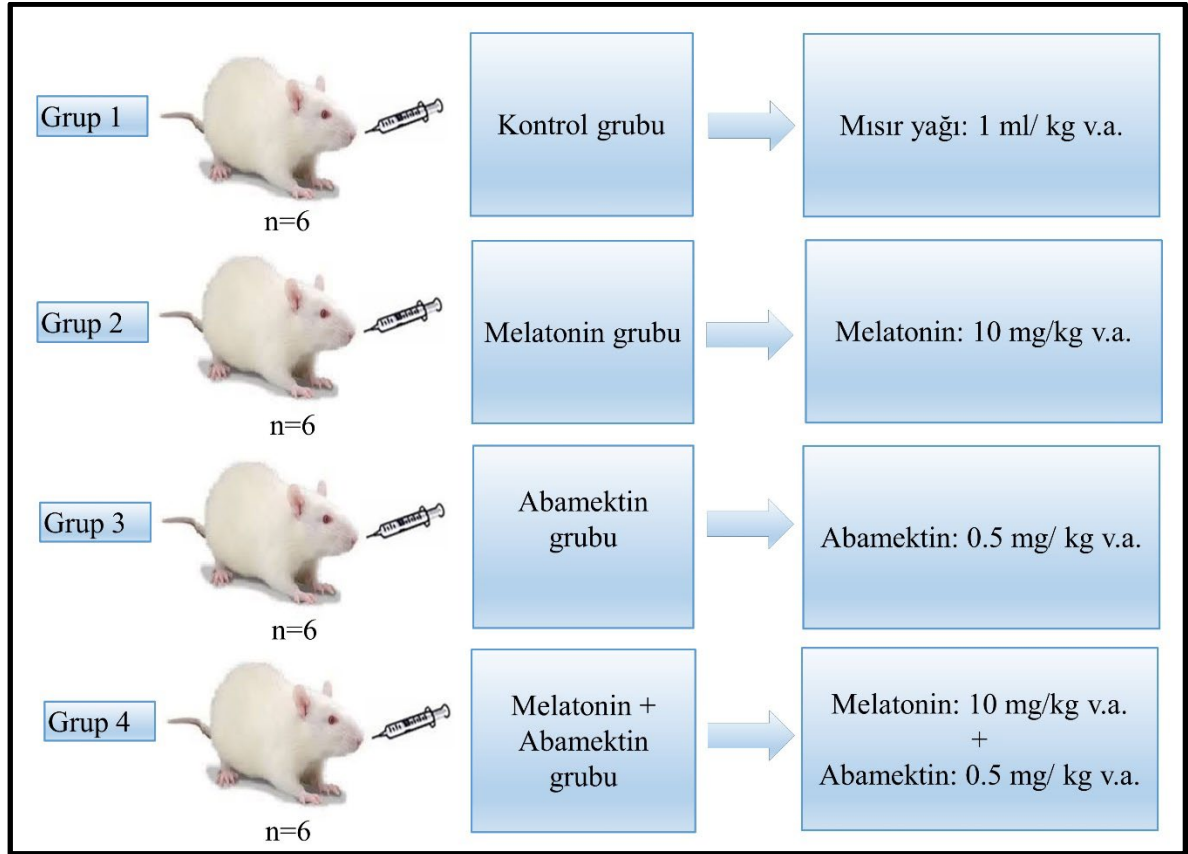
Çalışmamızda kullanılan melatonin (CAS numarası: 73-31-4) Merck'den ve abamectin (PESTANAL, analitik standart; CAS numarası: 71751-41-2) Sigma-Aldrich'den temin edilmiştir.

2.2. Hayvanlar

Bu çalışmada, yaklaşık 225 ± 25 gr ağırlığında 24 adet Wistar albino erkek rat Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Çalışmanın hayvan deneyleri bu merkezde gerçekleştirilmiştir. Deney hayvanları özel kafesler içinde kontrollü sıcaklık, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsünde muhafaza edildi ve standart serbest miktarda su ve standart laboratuvar diyeti ile beslendi. Yapılan deneysel çalışma için tüm protokol Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (G.U. ET-22.027).

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Çalışmada yer alan 24 rat her deney grubunda 6 birey olacak şekilde dört gruba ayrılmıştır. Ratlara uygulamalar 4 hafta boyunca haftada 7 gün oral gavaj yoluyla gerçekleştirilmiştir. Deneysel çalışma için oluşturulan gruplar ve bu gruplardaki ratlara uygulanan maddelerin dozları Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. 28 günlük subakut toksisite çalışması için gruplar ve uygulanan dozlar. v.a.: Vücut ağırlığı

2.3.1. Grup: Kontrol grubu

Kontrol grubu ratlara 1 ml/ kg v.a. mısır yağı 28 gün boyunca gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.2. Grup: Melatonin grubu

Her bir rata günlük 10 mg/kg v.a. melatonin distile su içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.3. Grup: Abamektin grubu

Her bir rata günlük 0.5 mg/kg v.a. abamektin (1/20 LD₅₀) mısır yağı içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.4. Grup: Melatonin + abamektin grubu

Her bir rata günlük 10 mg/kg v.a. melatonin distile su içinde çözülerek, 0.5 mg/kg v.a. abamektin mısır yağı içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

Bu çalışmada abamektinin subakut maruz kalma dozu, ratlarda abamektinin oral yarı öldürücü dozuna (LD₅₀) göre seçilmiştir. Lankas ve Gordon (1989) abamektinin ratlar için oral LD₅₀ dozunu 10 mg/kg vücut ağırlığı olarak bildirmiştir. Bu çalışma için LD₅₀'nin 1/20'si (0.5 mg/kg/gün) uygulama dozu olarak seçilmiştir. Melatoninin uygulama dozu, çevresel kirleticilerin toksisitesine karşı koruyuculuğu bildirilen önceki çalışmalara göre belirlenmiştir (Bhatti, Sidhu ve Bhatti, 2011; Tavakoli, Moghadamnia, Pourabdolhossein, Asghari ve Kazemi, 2022).

28 günlük uygulama süresinin sonunda ratlara intramuskular (i.m.) olarak olarak 45 mg/kg v.a ketamin ve 5 mg/kg v.a ksilazin kombinasyonu ile anestezi uygulandı ve disekte edilen ratlardan akciğer dokuları izole edildi. Alınan akciğer dokularının bir kısmı ışık mikroskobu histolojik değerlendirmeleri için nötral formalin içine aktarıldı. Akciğer doku örneklerinin bir kısmı ise MDA seviyeleri ve antioksidan enzim aktivitelerinin değerlendirilmesi sodyum fosfat tamponu (pH 7.2) ile yıkandıktan sonra sıvı azot içinde dondurulup, -80 °C'de derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.

2.4. Biyokimyasal İncelemeler

Akciğer dokuları, MDA miktarının ve antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi için Heidolph Silent Crusher M marka homojenizatör kullanılarak homojenizasyon tamponu (pH 7.4) içinde homojenize edilmiş ve ardından santrifüj edilmiştir. Örneklerin MDA miktarı ve antioksidan enzim aktiviteleri Shimadzu UV 1700 (Kyoto, Japan) marka spektrofotometre kullanılarak absorbansları ölçülerek belirlenmiştir.

Akciğer dokularının protein konsantrasyonları Lowry, Rosebrough, Farr ve Randall'in (1951) tanımladığı metoda göre, standart olarak bovin serum albumin kullanılarak ölçülmüştür.

2.4.1. Malondialdehit miktarının belirlenmesi

Ratlardan alınan akciğer dokularında MDA miktarı, Ohkawa, Ohishi ve Yagi (1979)'nin kullandığı metot temel alınarak 532 nm'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona giren lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit miktarı ölçülerek tespit edilmiştir. MDA miktarı nmol/mg protein olarak verilmiştir.

2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi

Süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesi

Akciğer dokularındaki total SOD aktivitesinin belirlenmesinde S. Marklund ve G. Marklund (1974) geliştirdiği metod kullanılmıştır. Spektrofotometrede pyrogallol'un 440 nm'de 3 dakikada alkali ortamda otooksidasyonu ile yükselen absorbans ölçülmüş ve pyrogallol'un otooksidasyonun %50 inhibisyonuna neden olan protein miktarı bir ünite toplam SOD aktivitesi olarak hesaplanmıştır. Homojenattaki 1mg protein başına total SOD enzim aktivitesi U/mg protein olarak ifade edilmiştir.

Katalaz (CAT) enzim aktivitesi

CAT aktivitesi Aebi (1984) tarafından tanımlanan metoda uygun olarak ölçülmüştür. %1'lik Triton X-100 ilave edilerek peroksizomlardaki katalaz açığa çıkartılmıştır. Enzimatik reaksiyonun başlatılması için hidrojen peroksit kullanılmıştır ve üç dakika boyunca 240 nm'de H_2O_2 'in parçalanmasını gösteren azalan absorbans ölçülmüştür. CAT enzim aktivitesi mmol/mg protein olarak ifade edilmiştir.

Glutasyon peroksidaz (GPx) enzim aktivitesi

GPx aktivitesinin belirlenmesinde Paglia ve Valentine (1987) tarafından belirtilen yöntem kullanılmıştır. Okside glutasyon (GSSG) ve nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat'ı (NADPH) substrat olarak kullanan glutasyon redüktazın 340 nm'de NADPH'ı okside etmesi ile meydana gelen absorbansın ölçülmesi temeline dayanmaktadır. GPx aktivitesi 1 dakikada 1 mg protein tarafından harcanan NADPH miktarı olarak hesaplanmıştır. Enziminin spesifik aktivitesi nmol/mg protein olarak ifade edilmiştir.

Glutasyon-S-transferaz (GST) enzim aktivitesi

GST enzim aktivitesinin belirlenmesinde Habig, Pabst ve Jakoby (1974) tarafından geliştirilen metot kullanılmıştır. GST'nin bütün izozimleri için 1-chloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) substrat olarak kullanılmaktadır. GST enzimi tarafından CDNB, indirgenmiş glutasyon (GSH) ile konjuge edilerek GSH'nin oksidasyonuna bağlı olarak 340 nm'de enzim aktivitesi tayini yapılmıştır. GST enzim aktivitesi mmol/mg protein olarak ifade edilmiştir.

2.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri

Disekte edilen ratlardan çıkarılan akciğer dokularının bir kısmı ışık mikroskobu incelemeleri % 10 nötral formaldehitin çözeltisi içinde fikse edilmiş ve rutin doku takip işlemlerinden geçirilmiştir. Yıkama ve dehidrasyon işlemlerini takiben akciğer dokuları parafin içine gömülerek bloklanmıştır. Daha sonra akciğer doku bloklarından Microm marka mikrotom ile 4-6 µ kalınlığında kesitler alınmıştır. Alınan kesitler Hematoksilen&Eosin boyası ile boyanmış ve entellan ile daimi preparat haline getirilmiştir. Hazırlanan preparatlar kamera ataçmanlı Olympus BX51 mikroskop ile incelenerek, fotoğrafları Olympus EP50 kamera ile çekilmiştir.

2.6. İstatistiksel Analizler

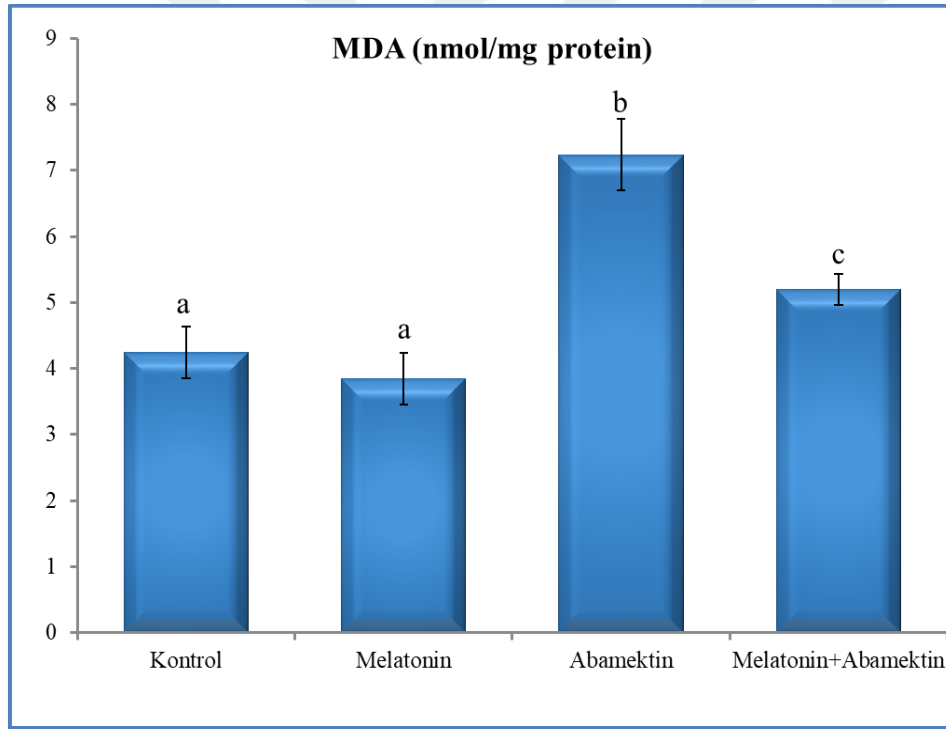
Çalışma sonucunda elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizi, Windows SPSS 23.0 bilgisayar programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar grupta yer alan altı ratın verilerinin ortalaması ± standart sapma olarak verilmiştir. Sonuçlar $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve $P<0,05$ göre yorumlanmıştır.



3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi

4 haftalık uygulama süresinin sonunda ratların akciğer dokularında MDA seviyelerinde kontrol grubu ve melatonin uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($P < 0,05$) (Şekil 3.1). Abamektin ile muamale yapılan her iki grupta kontrol grubuna göre MDA seviyelerinde anlamlı bir artış meydana geldiği tespit edilmiştir ($P < 0,05$) (Şekil 3.1). Bununla birlikte ekzojen melatonin takviyesi yapılan melatonin + abamektin grubunda yalnızca abamektin uygulanan gruba kıyasla akciğer dokusunda MDA seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($P < 0,05$) (Şekil 3.1).

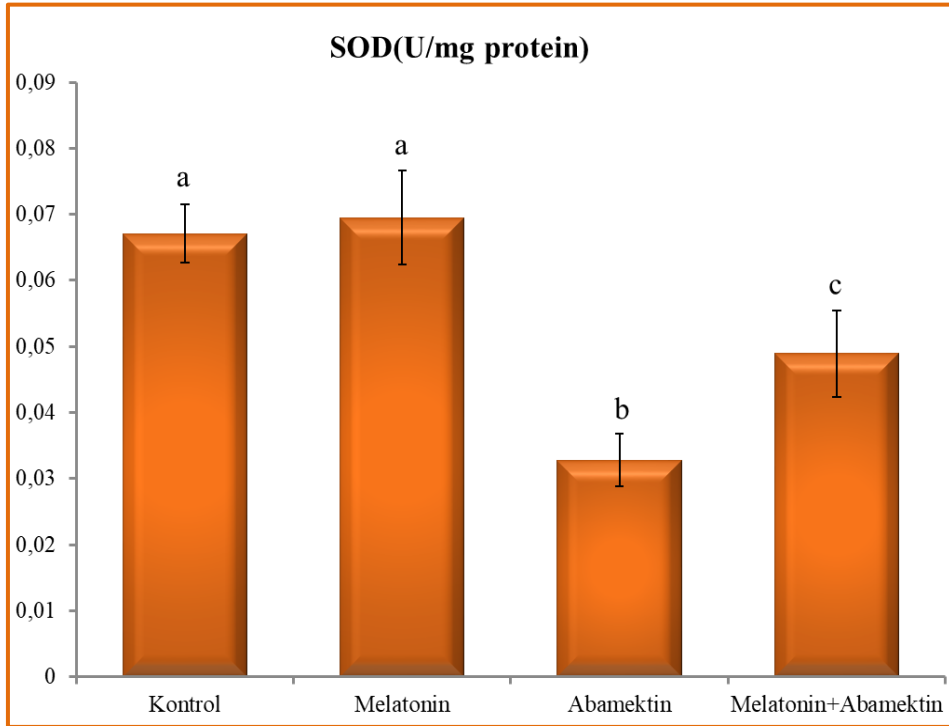


Şekil 3.1. Subakut abamektin ve melatonin uygulamasının ratların akciğer dokusunda MDA seviyesi üzerine etkisi. Her sütun ortalamalar $\pm$ S.D. ($n = 6$) olarak ifade edilmiştir. Farklı harfler ile işaretlenmiş sütunlar istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir ($P < 0,05$)

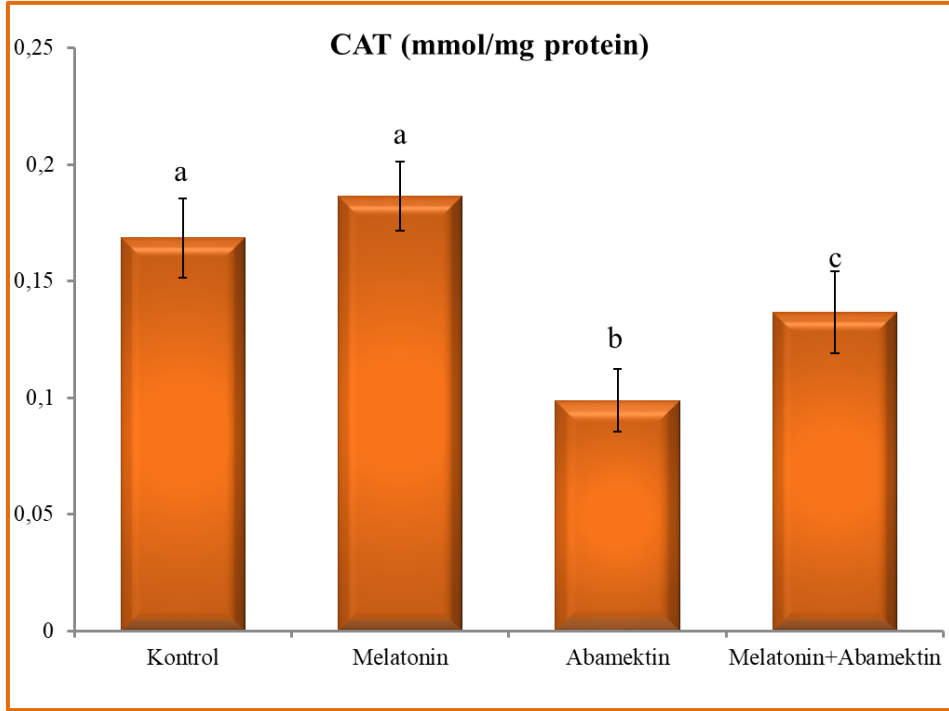
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

4 haftalık uygulama süresinin sonunda ratların akciğer dokularında SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktivitelerinde kontrol grubu ve melatonin uygulanan grup arasında istatistiksel olarak

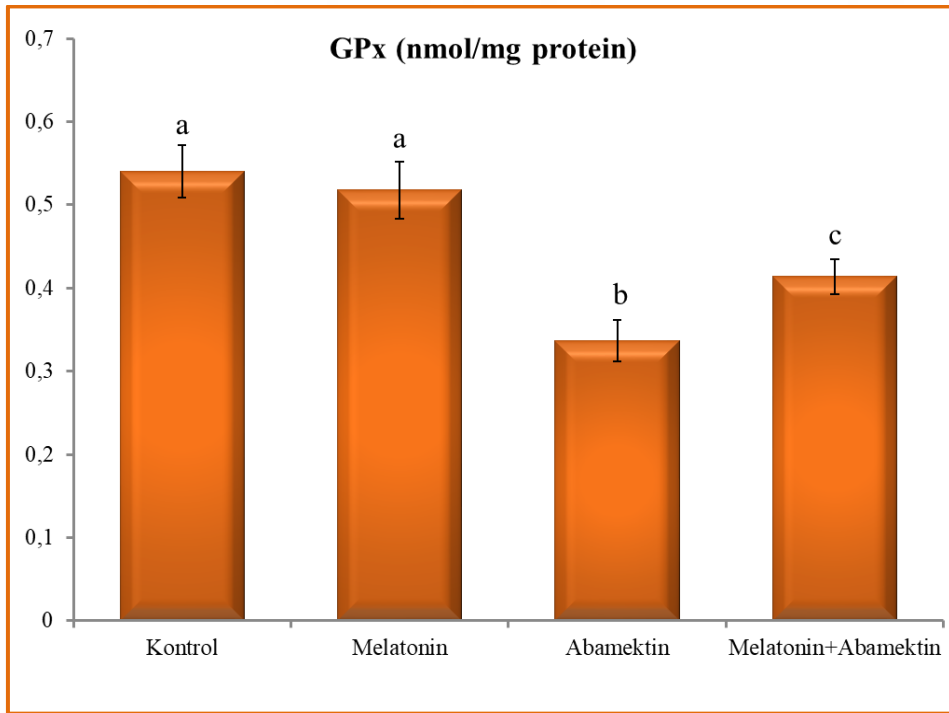
anlamalı bir değişiklik tespit edilmemiştir ($P < 0,05$) (Şekil 3.2-3.5). Abamektin ile muamale yapılan her iki grupta kontrol grubuna göre antioksidan enzim aktivitelerinde (SOD, CAT, GPx ve GST) istatistiksel olarak anlamalı bir artış meydana geldiği gözlenmiştir ($P < 0,05$) (Şekil 3.2-3.5). Bununla birlikte ekzojen olarak melatonin takviyesi yapılan melatonin + abamektin grubunda yalnızca abamektin uygulanan gruba kıyasla akciğer dokusunda endojen antioksidan enzim aktivitelerinde anlamalı bir artış gözlenmiştir ($P < 0,05$) (Şekil 3.1).



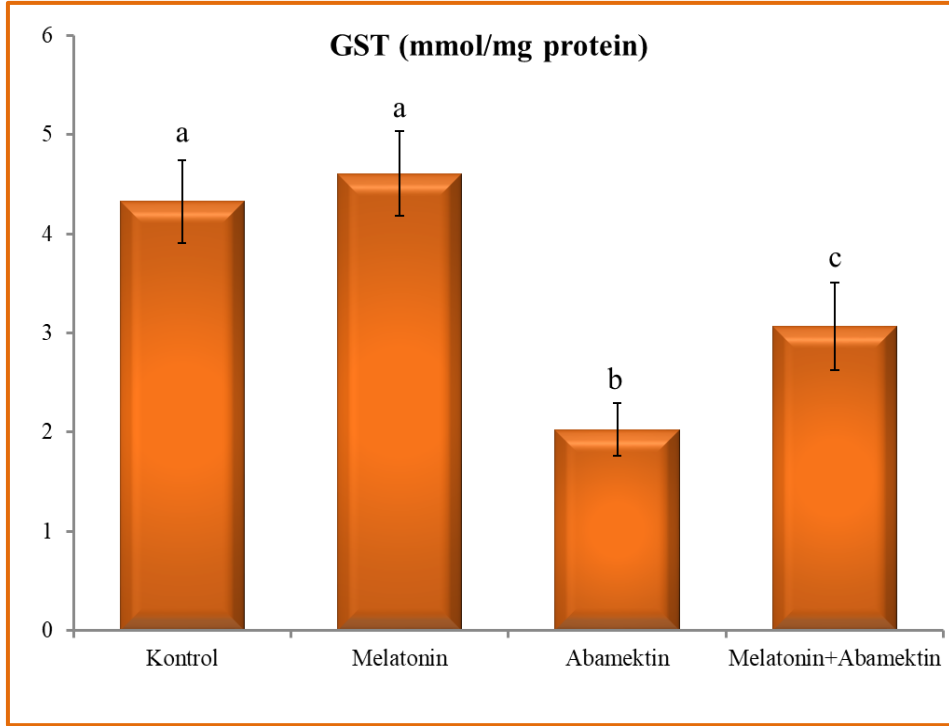
Şekil 3.2. Subakut abamektin ve melatonin uygulamasının ratların akciğer dokusunda SOD aktivitesi üzerine etkisi. Her sütun ortalamalar $\pm$ S.D. ($n = 6$) olarak ifade edilmiştir. Farklı harfler ile işaretlenmiş sütunlar istatistiksel olarak anlamalı farklılığı göstermektedir ($P < 0,05$)



Şekil 3.3. Subakut abamektin ve melatonin uygulamasının ratların akciğer dokusunda CAT aktivitesi üzerine etkisi. Her sütun ortalamalar $\pm$ S.D. ($n = 6$) olarak ifade edilmiştir. Farklı harfler ile işaretlenmiş sütunlar istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir ($P < 0,05$)



Şekil 3.4. Subakut abamektin ve melatonin uygulamasının ratların akciğer dokusunda GPx aktivitesi üzerine etkisi. Her sütun ortalamalar $\pm$ S.D. ($n = 6$) olarak ifade edilmiştir. Farklı harfler ile işaretlenmiş sütunlar istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir ($P < 0,05$)



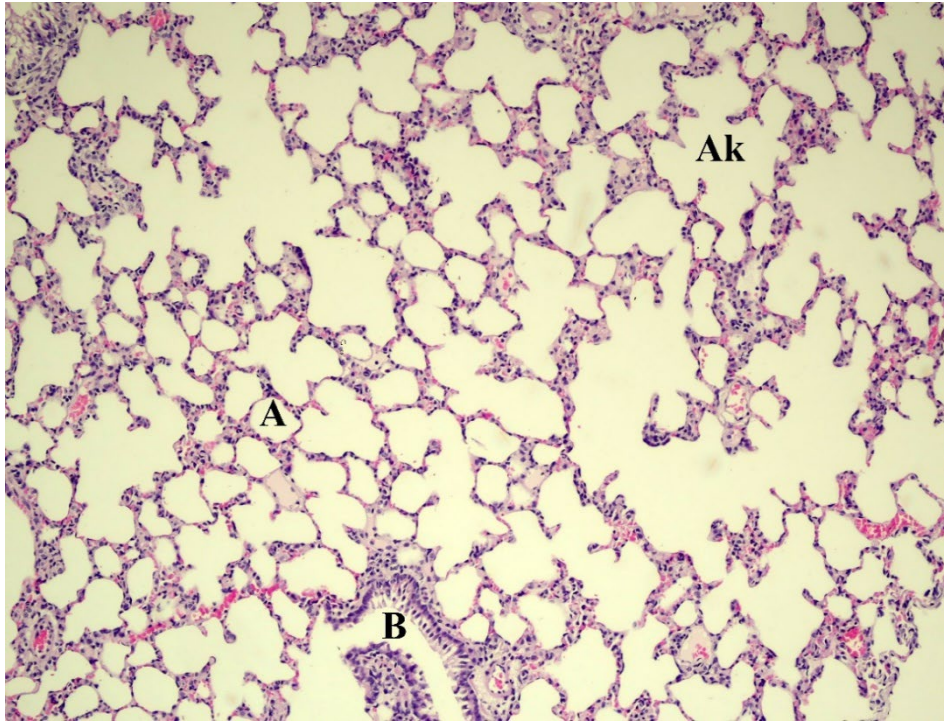
Şekil 3.5. Subakut abamektin ve melatonin uygulamasının ratların akciğer dokusunda GST aktivitesi üzerine etkisi. Her sütun ortalamalar $\pm$ S.D. (n = 6) olarak ifade edilmiştir. Farklı harfler ile işaretlenmiş sütunlar istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir ($P < 0,05$)

3.3. Işık Mikroskobu Bulguları

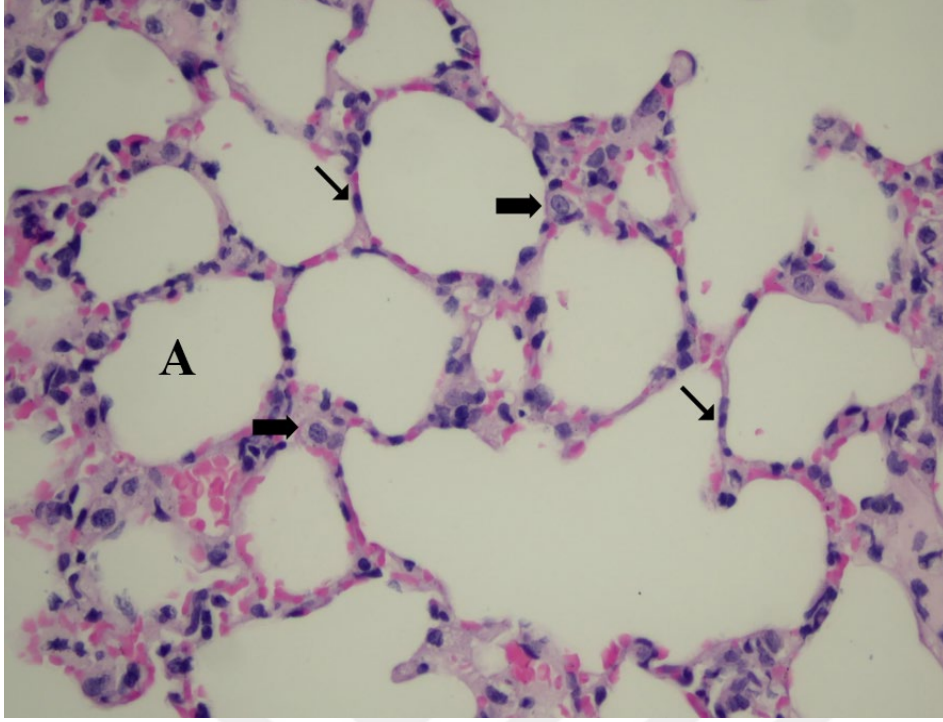
28 günlük deney sürecinin sonunda kontrol grubu ve melatonin uygulanan gruptaki ratların akciğer dokularında normal histolojik yapısı gözlenmiştir (Resim 3.1-3.2). Alveoller, alveolar keseler ve bronşiyollerde herhangi bir patolojik değişiklik tespit edilmemiştir. İnteralveolar septum ince yapısını muhafaza etmiştir.

Abamektin uygulamasından 4 hafta sonra ratların akciğer dokusunda interalveolar septumda kalınlaşma, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve amfizematöz değişiklik (alveolar dilitasyon) tespit edilmiştir (Resim 3.3-3.4). Ratların akciğer dokusunda aynı zamanda ödem gözlenmiştir (Resim 3.5). Abamektin uygulaması akciğer dokusunda hemorajiye neden olmuş ve bazı alanlarda hemosiderin pigment birikimi gözlenmiştir (Resim 3.6). Bunlarla birlikte alveolar inflamatuvar reaksiyon görülmüştür (Resim 3.7). Abamektin sadece alveolar yapılarda hasara neden eden olmamış aynı zamanda bronşiyollerde dejenerasyona yol açmıştır (Resim 3.7-3.8).

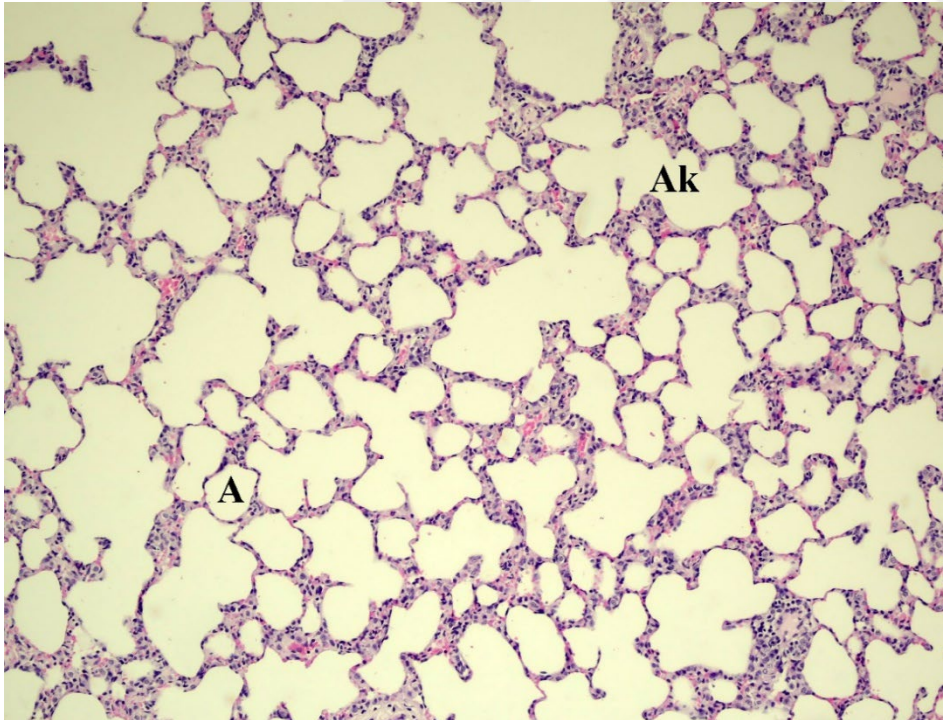
Ratlara abamektin ile birlikte ekzojen melatonin takviyesi sonucunda ratların akciğer dokusunda interalveolar septumda kalınlaşma, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, amfizematöz değişiklik ve hemoraji tespit edilmiştir. (Resim 3.9-3.10). Aynı zamanda bronşiyal epitelde dejenerasyon da gözlenmiştir (Resim 3.11). Ancak melatonin takviyesi sonucunda akciğerdeki bu hasarlar yalnızca abamektin verilen gruba göre daha hafif gözlenmiştir. Bunlarla birlikte akciğer dokusunda melatonin takviyesi alan grupta hemosiderin pigment birikimi tespit edilmemiştir.



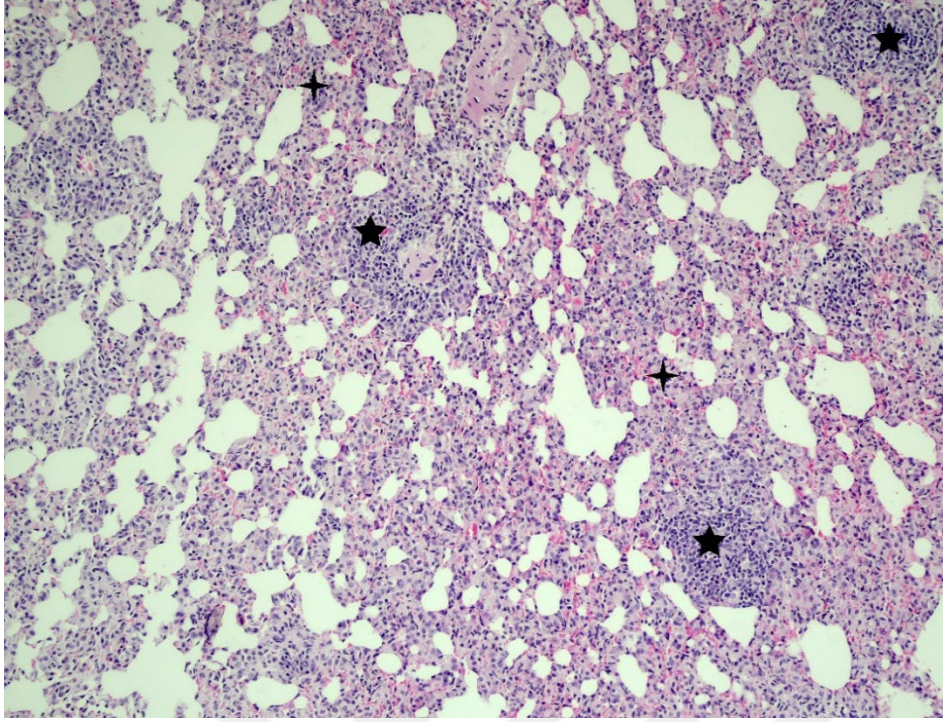
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100. Alveol (A), Alveolar kese (Ak), Bronşiyol (B)



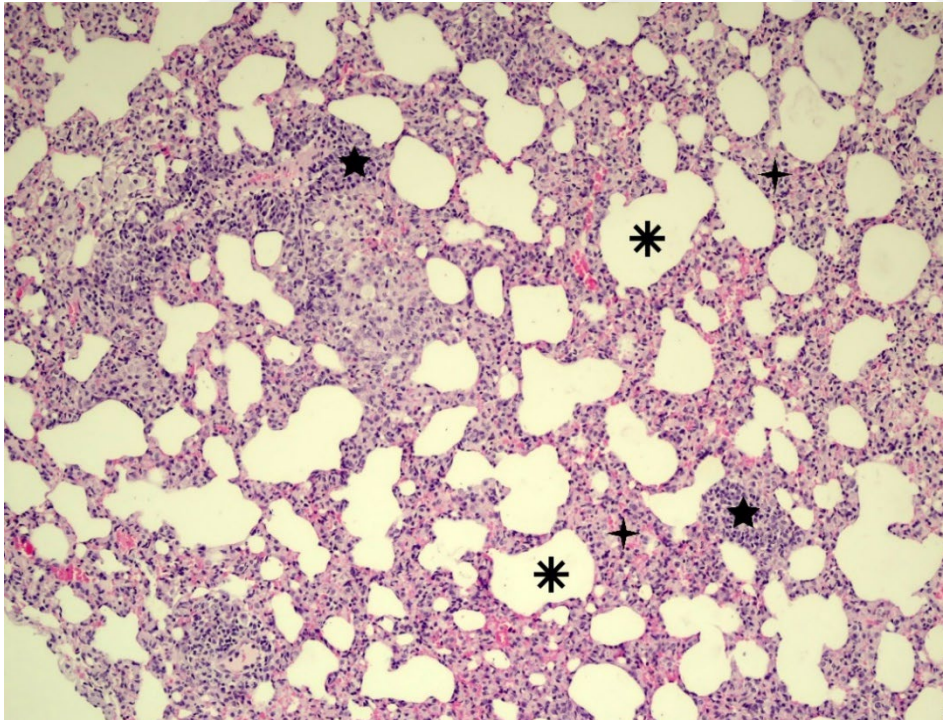
Resim 3.2. Kontrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X400. Alveol (A), Tip I alveolar hücreler (↘), Tip II alveolar hücreler (➡)



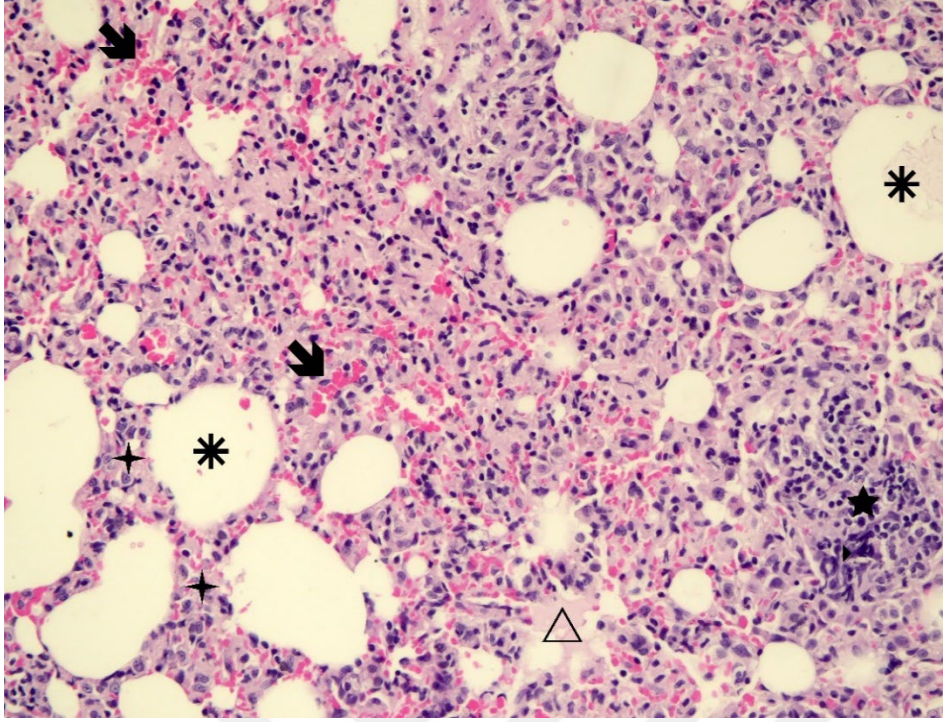
Resim 3.3. Melatonin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100. Alveol (A), Alveolar kese (Ak)



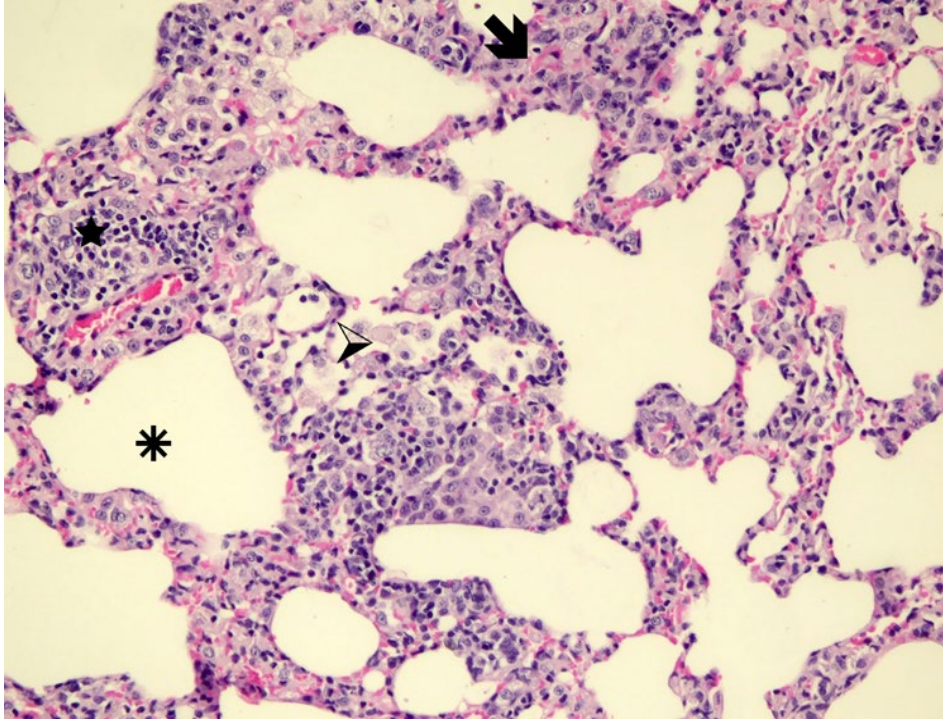
Resim 3.4. Abamektin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100. İnteralveolar septumda kalınlaşma (+), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (★)



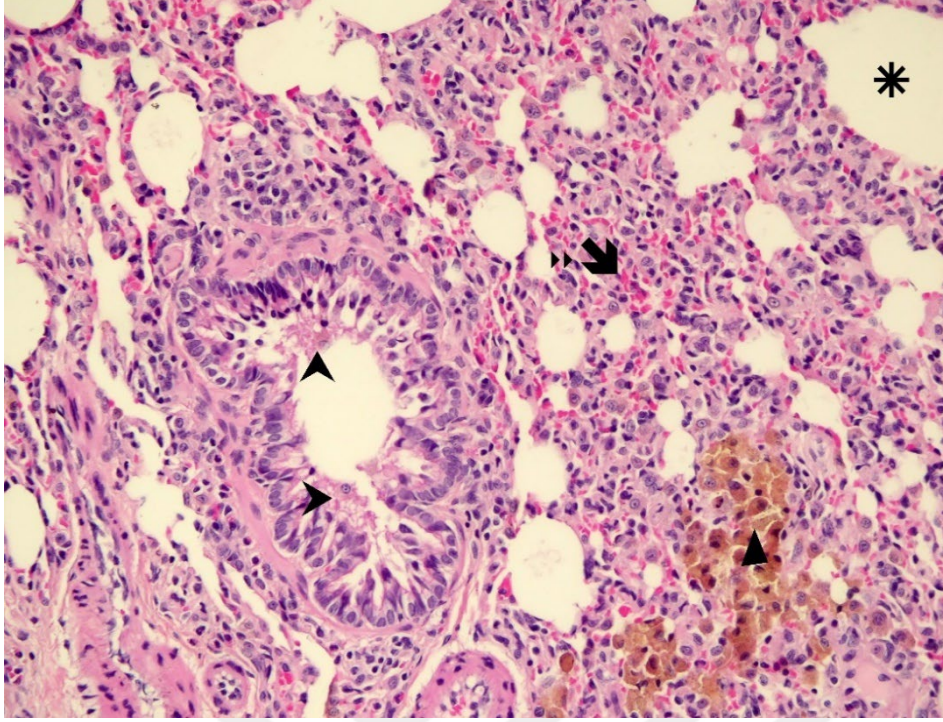
Resim 3.5. Abamektin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100. İnteralveolar septumda kalınlaşma (+), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (★), amfizematöz değişiklik (*)



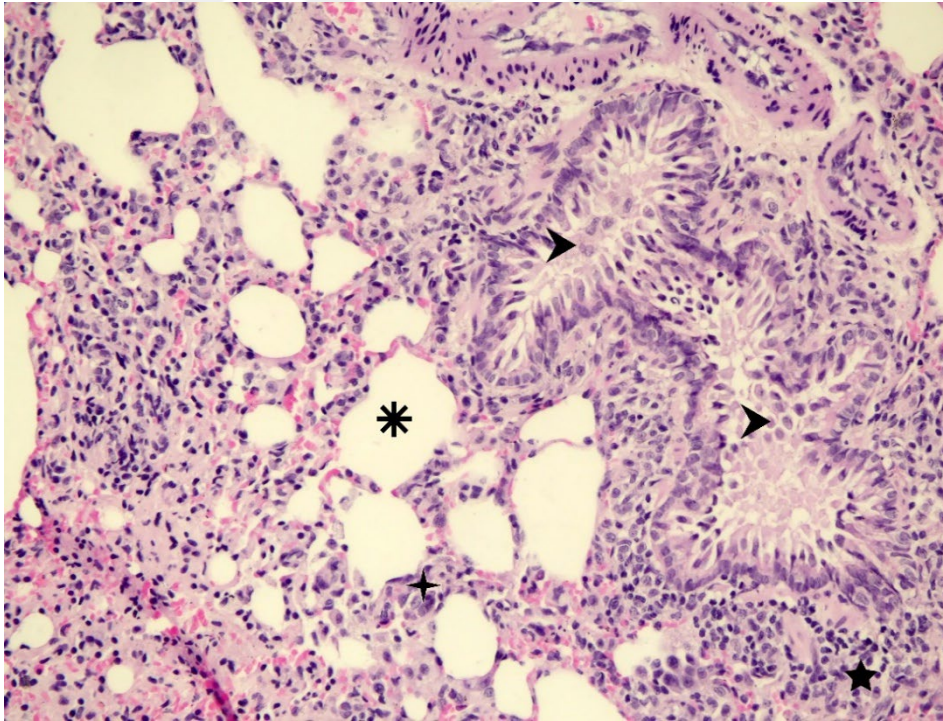
Resim 3.6. Abamektin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X200. İnteralveolar septumda kalınlaşma (+), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (★), hemoraji (↘), amfizematöz değişiklik (*), ödem (△)



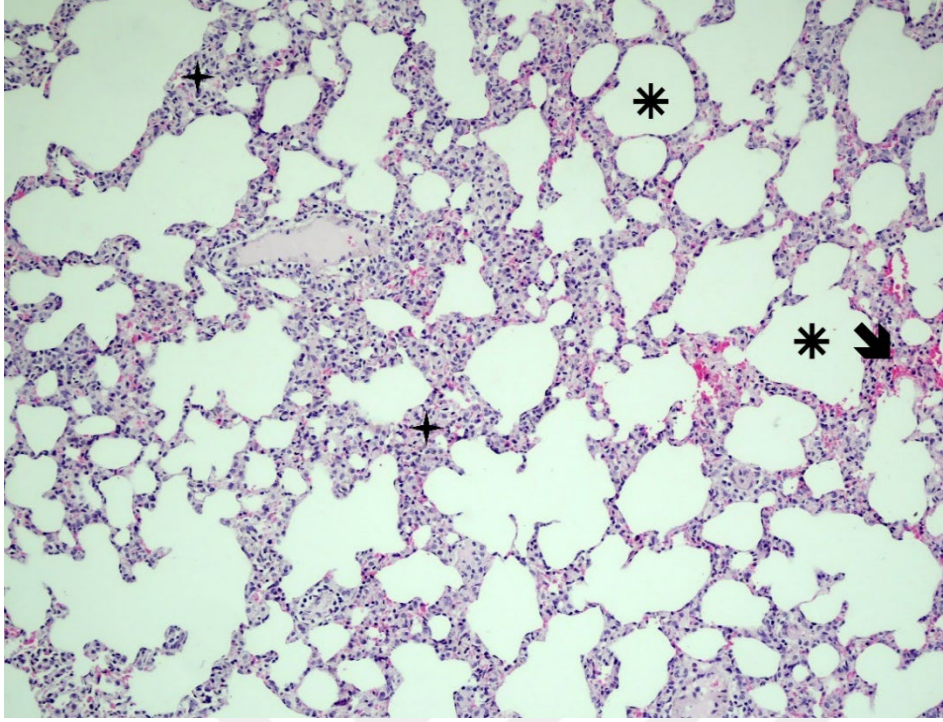
Resim 3.7. Abamektin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X200. Alveolar inflamatuvar reaksiyon (➤), hemoraji (↘), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (★), amfizematöz değişiklik (*)



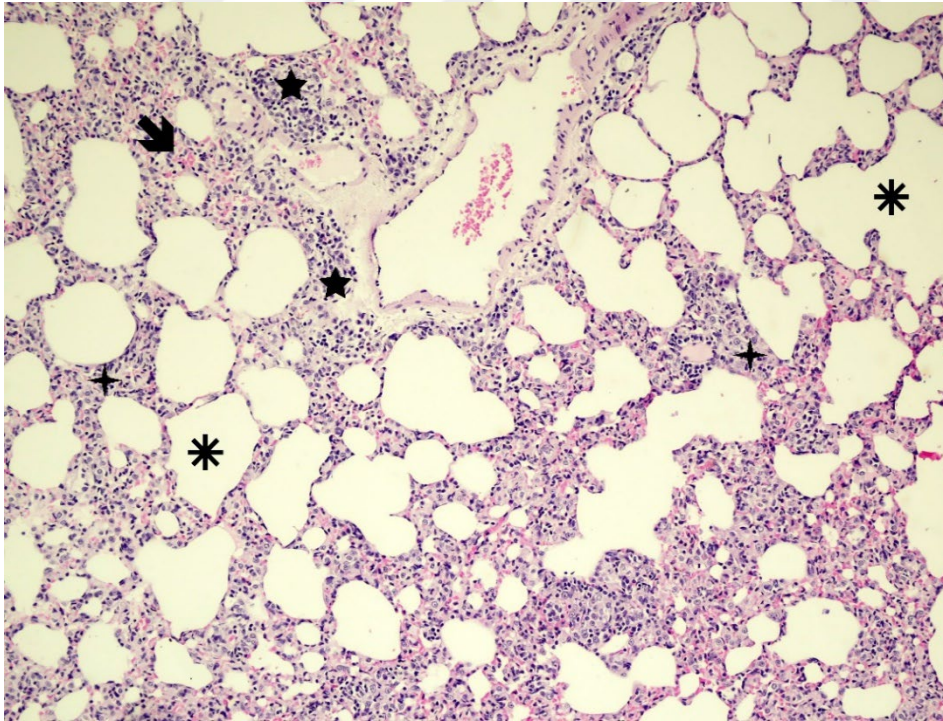
Resim 3.8. Abamektin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X200. Hemoraji (↘), bronşiyal epitelde dejenerasyon (➤), hemosiderin pigment birikimi (▲) (*)



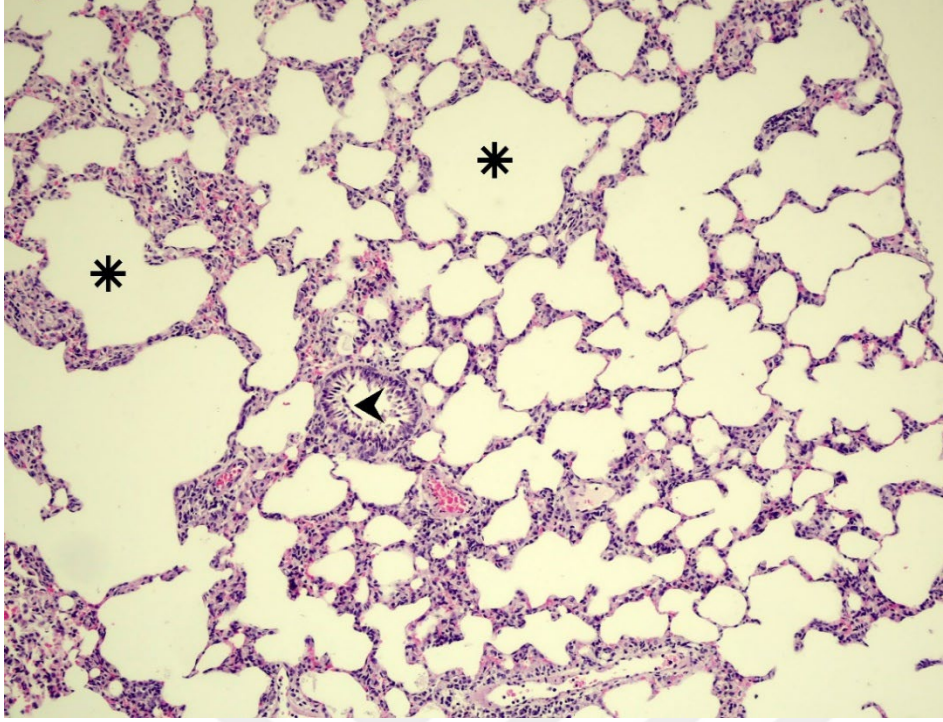
Resim 3.9. Abamektin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X200. Bronşiyal epitelde dejenerasyon (➤), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (★), amfizematöz değişiklik (*)



Resim 3.10. Melatonin + abamektin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100. İnteralveolar septumda kalınlaşma (+), hemoraji (➡), amfizematöz değişiklik (*)



Resim 3.11. Melatonin + abamektin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100. Hemoraji (➡), interalveolar septumda kalınlaşma (+), inflammatuar hücre infiltrasyonu (★), amfizematöz değişiklik (*)



Resim 3.12. Melatonin + abamektin grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100. Bronşiyal epitelde dejenerasyon (➤), mfizematöz alveoller (*).



4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pestisitler dünya çapında yalnızca tarım alanlarındaki zararlıları, hastalık etkeni vektörleri ve böcekleri kontrol etmek için değil aynı zamanda hayvanlarda bulunan parazitleri önlemek için veteriner hekimlikte de yaygın olarak kullanılmaktadır (Saeed, Khalid, Thakur ve Efferth, 2022). Bununla birlikte bu kimyasalların her geçen gün artan kullanımları, hedef dışı diğer canlı organizmalar ve insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olmakta, anında veya uzun vadede zararlı sonuçlara yol açmaktadır (Damalas ve Eleftherohorinos, 2011).

İnsanlar pestisitlere yüksek pestisit kalıntısı seviyelerine sahip yerlerde yaşamak, pestisit üreten, taşıyan, uygulayan ve depolayan endüstrilerde çalışmak ve pestisitlerin gıda zinciri boyunca dolaşımı ve birikimi sonucu gibi çeşitli şekillerde maruz kalmaktadır (Rahib ve diğerleri, 2024). Bu yüzden pestisitlerin olası toksik etkilerini önlemek veya en aza indirmek için yapılan toksisite çalışmaları, özellikle pestisit kullanımının yaygın olduğu alanlarda halk sağlığını korumak için son derece önemlidir. Bu amaçla doğal ürünlerin veya bunlardan türetilen bileşiklerin, pestisitler dahil çeşitli çevresel toksinlerin neden olduğu olumsuz etkiler üzerindeki potansiyel koruyucu etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar yoğunlaştırılmış ve bu bileşiklerin antioksidan, anti-iflamatuar, anti-apoptotik etkileri ve birçok biyolojik ve farmakolojik özellikleri ortaya çıkarılmıştır (Gür ve diğerleri, 2022).

Bu tez çalışmasında da yaygın olarak kullanılan pestisitlerden biri olan abamektinin 28 günlük subakut maruziyetinin akciğer dokusu üzerindeki toksik etkilerine karşı doğal bir nörohormon ve güçlü bir antioksidan olan melatoninin potansiyel koruyucu etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaca ulaşmak için ratların akciğerler dokularında oksidatif stres durumu ve histolojik incelemeler gerçekleştirilmiştir. Abamektinin ratlar için oral LD₅₀ dozu 10 mg/kg vücut ağırlığı olarak bildirmiştir (Lankas ve Gordon, 1989). Bu tez çalışmasında ratlara 28 gün boyunca abamektinin 1/20 LD₅₀ dozu (0.5 mg/kg) uygulanmıştır. Bununla birlikte güçlü antioksidan, anti-apoptotik ve anti-inflamatuar etkilere sahip doğal bir ürün olan melatonin, çevresel kirleticilere karşı koruyucu rolünün değerlendirildiği önceki çalışmalarda temel alınarak 10 mg/kg dozunda 28 gün boyunca uygulanmıştır. 28 günlük hayvan uygulamaları esnasında hiçbir uygulama grubunda ölüm gözlenmemiştir.

Abamektin, avermektin ailesine ait, 16 üyeli makrosiklik lakton ürünüdür (Radi ve diğerleri, 2020). İlk olarak *Actinomyces* ve *Streptomyces*'in fermantasyon sürecinde keşfedilmiştir ve yaygın olarak akarisit, insektisit ve nematisit olarak kullanılmaktadır (Wu ve diğerleri, 2023).

Abamektin, evcil hayvanlarda ve çiftlik hayvanlarında dış ve iç parazitlerin yanı sıra gastrointestinal nematodlara karşı veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu bir parazit öldürücü/anthelmintik ilaçtır. Ayrıca insektisit, akarisit, molulisit ve nematisit olarak tarımsal zararlılara karşı bitki koruma amacıyla da kullanılmaktadır (Radwan ve Gad, 2022). Abamektin esas olarak iki bileşenden oluşmaktadır. Abamektin, minimum %80 konsantrasyona sahip avermectin B1a ve maksimum %20 konsantrasyona sahip avermectin B1b'den oluşmaktadır (Kolianchuk, Prodanchuk ve Jaksch, 2023).

Abamektin düşük uçucu özelliğe sahiptir ve suda çözünmez, ancak yüksek derecede lipofiliktir ve bu da hayvan dokularında birikmesine olanak sağlamaktadır (Wu ve diğerleri, 2023). Bununla birlikte abamektin, kan-beyin bariyerini kolayca geçebilir ve glutamat ve/veya γ -aminobütirik asit (GABA) kapılı klorür kanallarını doğrudan aktive edebilir. Böylece beyin felcine hatta ölüme yol açan nörotoksositeye neden olabilmektedir (Raftery ve Volz, 2015).

Memelilerde avermektin zehirlenmesinin hipereksitasyon, titreme, koordinasyon bozukluğu, hipotansiyona ve sonrasında solunum yetmezliği, koma, ataksi ve hatta ölüme yol açabildiği bildirilmiştir (Yang, 2012).

Ayrıca yapılan çok sayıda çalışmada, abamektin maruziyetinin karaciğer (Eissa ve Zidan, 2010; El-Shenawy, 2010), beyin, böbrekler (Nasr ve diğerleri, 2016), kalp (Ahmed ve diğerleri, 2016) ve testisler (Adıgüzel, Karaboduk ve Uzunhisarcıklı, 2024), dahil olmak üzere hayati vücut organları üzerindeki olumsuz etkileri gösterilmiştir.

Yapılan bir çalışmada abamektin maruziyetinin hücresel DNA'ya zarar verdiği ve insan akciğerlerinin epitel A549 hücre hatlarında apoptozu başlattığı gösterilmiştir (Diao ve diğerleri, 2021).

Abamektin hücrede redoks dengesini bozarak kardiyak dokuların normal işlevini bozmakta (Zhao ve diğerleri, 2022), oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozu teşvik ederek kardiyotoksisiteye neden olmaktadır (Gan ve diğerleri, 2024).

Abamektinin erkek doğurganlığını bozduğuna ve Antalya'daki (Türkiye) çiftçilerde sperm olgunluğunun azalmasına (sperm kalitesini etkileyerek) neden olduğuna dair kanıtlar bildirilmiştir. Abamektine maruz kalan çiftçilerde serum testosteron, LH ve FSH seviyelerinde önemli değişiklikler olmaksızın sperm hareketliliğinde azalma tespit edildiği gösterilmiştir (Çelik Özenci ve diğerleri, 2012).

Pestisitler de dahil olmak üzere çevresel toksikanların reaktif oksijen türlerinin üretimini indüklediği, doku hasarına ve hücre ölümüne sebep olduğu yapılan birçok çalışmada tespit edilmiştir (Adıgüzel ve diğerleri, 2024; Karaboduk ve diğerleri, 2024; Uzunhisarcıklı, Apaydın, Baş ve Kalender, 2021). Hücrede aşırı artan reaktif oksijen radikalleri, membranlarda bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna, proteinlerin oksidasyonuna ve hücre içinde bulunan DNA veya RNA'nın hasar görmesine neden olarak hücresel yapının bozulmasına ve hücrenin orijinal fonksiyonlarının kaybına neden olmaktadır (Juan, Pérez De La Lastra, Plou ve Pérez-Lebeña, 2021). Bununla birlikte reaktif oksijen türlerinin (ROS), reaktif nitrojen türlerinin (RNS) ve diğer serbest radikal türlerinin aşırı hücre içi birikiminden kaynaklanan oksidatif stresin, diyabet, obezite, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve Alzheimer hastalığı (AD), amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ve Parkinson hastalığı (PD) gibi nörolojik hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların başlangıcına ve ilerlemesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Reddy, 2023).

Hücreleri serbest radikal hasarına karşı savunan endojen hücresel antioksidan sistemler bulunmaktadır. SOD, CAT, GPx ve GST enzimleri, ROS birikimini azaltan/önleyen ve hücreleri oksidatif stres hasarına karşı koruyan en kritik hücresel enzimatik antioksidanlardır (Baş ve Kalender, 2016). SOD enzimi, oksidatif stres sırasında yan ürün olarak oluşan süperoksit iyonlarının hidrojen peroksit'e dönüşümünü katalize edmektedir. Buna karşılık CAT enzimi, OH oluşumunu engelleyerek hidrojen peroksitin H_2O ve O_2 'ye dönüştürülmesinde rol oynamaktadır (Djuric ve diğerleri, 2015). GPx, oksidatif stresi hafifletmek için lipid peroksitlerin ve hidrojen peroksitin suya indirgenmesini katalize eder. GST, ksenobiyotiklerin ve zararlı metabolitlerin glutatyon ile konjugasyonunu katalize

ederek detoksifikasyon reaksiyonlarında esas olan enzimlerden biridir (Tossounian ve diğerleri, 2024).

Hücredeki ROS içeriği, ROS üretimi ile ROS detoksifikasyonu arasındaki dengenin bozulmasının bir sonucudur (Bodega, Alique, Puebla, Carracedo ve Ramírez, 2019). Bu dengenin hücrelerdeki serbest radikal miktarında artış ve/veya antioksidan enzim aktivitesindeki yetersizlik şeklinde değişmesi ise oksidatif strese neden olmaktadır.

Abamektinin toksisite mekanizmasında oksidatif stresin önemli bir faktör olduğu ve artan serbest oksijen radikallerinin (ROS) dokularda hasara neden olarak toksik etkilerin ortaya çıkmasına yol açtığı önceki çalışmalarda tespit edilmiştir (Magdy, Mohamed, Amin ve Rana, 2016; Nasr ve diğerleri, 2016; Radi ve diğerleri, 2020). Ayrıca abamektinin hücrelerde süperoksit anyonları, nitrik oksit, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit radikalleri gibi aşırı ROS üretimine neden olduğu da bilinmektedir (Aioub ve diğerleri, 2022).

Bu tez çalışmasında, ratlara 28 gün boyunca oral yolla abamektin uygulaması akciğer dokusunda CAT, SOD, GST ve GPx enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmaya ve MDA seviyesinde artışa neden olmuştur. Lipid peroksidasyonunun önemli bir göstergesi olan MDA seviyesi, serbest radikallerin hücre zarındaki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunun son ürünü olarak oluşur ve doku ve organ hasarının dolaylı bir göstergesidir (Uzunhisarcıklı ve diğerleri, 2021). Bu çalışmada abamektin uygulanan ratların akciğer dokusunda artan MDA seviyeleri ve azalan antioksidan enzim aktiviteleri, hücrede aşırı üretilen ve/veya biriken serbest radikallerin lipid peroksidasyonuna neden olduğunu göstermektedir. Sonuçlarımız abamektin maruziyetinin farklı dokularda MDA seviyesinde artışa neden olduğunu bildiren diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir (Adıgüzel ve diğerleri, 2024; Gür ve Kandemir, 2023). Yapılan bir çalışmada abamektin maruziyetinin rat karaciğer dokusunda MDA ve H₂O₂ seviyesinde artışa neden olarak hücre hasarına neden olduğu bildirilmiştir (Rahib ve diğerleri, 2024). Başka bir çalışmada abamektinin ratların karaciğer ve böbrek dokularında CAT, SOD ve GPx aktivitelerinde önemli bir azalmaya ve MDA ve H₂O₂ seviyelerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (Aioub ve diğerleri, 2022). Araştırmacılar, abamektinin lipid peroksidasyonuna katkıda bulunan hidroksil radikalleri, süperoksit anyonları, nitrik oksit ve hidrojen peroksit oluşturarak oksidatif strese neden olduğunu vurgulamışlardır (Aioub ve diğerleri, 2022).

Fare embriyonik fibroblast hücre hattı ve fare makrofaj hücre kültürleri ile yapılan çalışmalarda abamektin konsantrasyonunun artmasına bağlı olarak ROS içeriğinde artış olduğu ve SOD, CAT ve GPx enzim aktivitelerinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Liang ve diğerleri, 2020). Yapılan çalışmada araştırmacılar, ROS eliminasyon mekanizması olan antioksidan savunma sisteminin abamektinden etkilendiğini ve hücrelerde artan oksidatif stresin ana mekanizması olabileceğini bildirmişlerdir (Liang ve diğerleri, 2020).

Bununla birlikte, nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2), faz II detoksifikasyon ve antioksidan enzimlerin çoğunu kodlayan genlerin ekspresyonunun düzenlenmesinden sorumludur (Xie ve diğerleri, 2017) ve abamektinin Nrf2 ekspresyon seviyesini azalttı, Nrf2 sinyal yolunu inhibe ederek oksidatif stres hasarına neden olduğu bildirilmiştir (Zhao ve diğerleri, 2022).

Abamektin toksisitesine bağlı olarak mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun meydana geldiği ve oksidatif fosforilasyonun azalması veya inhibisyonu nedeniyle hücre içi Adenozin trifosfat (ATP) konsantrasyonlarında azalmanın da oksidatif strese neden olduğu belirtilmektedir (Maioli ve diğerleri, 2013).

Bu tez çalışmasından elde edilen veriler, abamektinin oksidatif strese neden olduğunu bildiren önceki çalışmalarla da paralel olarak abamektin maruziyetinin ratların akciğer dokusunda ROS miktarında artışa yol açarak antioksidan enzim aktivitelerinde (CAT, SOD, GST ve GPx) dramatik bir azalmaya neden olarak oksidatif hasara yol açtığını ortaya koymaktadır (Gür ve diğerleri, 2022; Nasr ve diğerleri, 2016). Bu görüş, abamektinin hücrelerde süperoksit anyonları, nitrik oksit, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit radikalleri gibi aşırı ROS üretimine neden olduğunu ve membranlarda lipid peroksidasyonuna katkıda bulunduğunu bildiren önceki çalışmalarla doğrulanmaktadır (Aioub ve diğerleri, 2022).

Melatonin, güçlü antioksidan, anti-apoptotik ve anti-inflamatuar etkilere sahip doğal bir üründür ve çevresel kirleticilere karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (El-Missiry, Othman, Al-Abdan ve El-Sayed, 2014; Venditti ve diğerleri, 2021).

Bu çalışmada ekzojen melatonin takviyesi, abamektinin ratların akciğer dokusunda MDA seviyeleri ve antioksidan enzim aktiviteleri üzerindeki olumsuz etkilerini önemli ölçüde

tersine çevirmiştir. Melatonin + abamektin grubunda yalnızca abamektin uygulanan gruba göre akciğer dokusunda MDA seviyesinde önemli azalma ve antioksidan enzim aktivitelerinde (SOD, CAT, GPx ve GST) anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Melatoninin, reaktif nitrojen ve reaktif oksijen türlerinin doğrudan detoksifikasyonu yoluyla veya dolaylı olarak pro-oksidaz aktivitesini inhibe ederken antioksidan enzimlerin aktivitelerini uyarak oksidatif hasarı azaltmada oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (Jianfeng, Yang, Wang ve Lyu, 2024). Melatonin Nrf2'nin bir modülatörü olarak da bilinmektedir (Yarmohammadi ve diğerleri, 2023). Bununla birlikte, melatonin kan-beyin bariyeri gibi tüm fizyolojik engelleri geçebilmekte ve tüm vücut sıvılarına ve hücrelerine kolayca dağılabilmektedir, bu da melatoninin bir antioksidan olarak gücünün artmasına neden olmaktadır (Huo ve diğerleri, 2017). Bu çalışmada, ekzojen olarak melatonin takviyesinin akciğer dokusunda abamektin kaynaklı oksidatif stres üzerindeki koruyucu etkileri, melatoninin serbest radikalleri temizleme ve/veya Nrf2 sinyal yolunun aktivasyonu nedeniyle enzimatik antioksidan kapasitesini artırma yeteneğine atfedilebilir.

Toksitesisi çalışmalarında pestisitlerin, ağır metallerin ve diğer çevresel kirleticilerin doku ve organlar üzerindeki toksik etkilerinin değerlendirilmesinde histopatolojik incelemeler önemli araçlar olarak kabul edilmektedir. Abamektinin böbrek ve karaciğer dokularının normal histolojik yapısını bozduğu ve karaciğer nekrozunu tetiklediği bildirilmiştir (Meligi ve Hassan, 2017; Thanomsit, Wattanakornsiri ve Nanthanawat, 2017).

Abamektinin, ratların testis dokusunda atrofik hiyalinli seminifer tübülleri, bazal membran düzensizliği, spermatogenik hücre kaybı ve nekroz gibi ciddi histopatolojik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Mevcut çalışmada ışık mikroskopu ile yapılan histopatolojik değerlendirmede abamektin uygulamasının ratların akciğer dokusunda interalveolar septumda kalınlaşma, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, alveollerde inflamatuvar reaksiyon, pulmoner amfizem bronşiyal epitelde dejenerasyon, hemoraji ve hemosiderin pigment birikimi tespit edilmiştir. Akciğer dokusunda gözlenen bu histopatolojik değişiklikler, abamektin uygulaması sonucunda dokuda artan MDA düzeyine ve azalan antioksidan kapasiteye bağlı olarak artan oksidatif strese bağlanabilir. Ayrıca çalışmamızda melatonin takviyesinin, akciğer dokusunda abamektin kaynaklı patolojik değişiklikleri azalttığı, dolayısıyla serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarı azalttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada melatoninin akciğer dokusunda abamektin toksitesisini hafifletici etkisi, melatoninin serbest radikalleri temizleyerek ve enzimatik antioksidanların

aktivitelerini artırarak hücreleri ROS kaynaklı hasardan korumasına atfadilebilir (Adıgüzel ve diğerleri, 2024).

Bu tez çalışmasında, subakut abamektin uygulaması ratların akciğer dokusunda oksidatif strese neden olmuştur ve akciğer dokusunda ciddi histopatolojik değişikliklere yol açmıştır. Güçlü bir antioksidan olan melatoninin ekzojen olarak ratlara abamektin ile birlikte uygulanması, abamektinin akciğer dokusunda neden olduğu antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA seviyesinde meydana gelen değişiklikleri tersine çevirmiştir. Aynı zamanda abamektinin akciğer dokusunda yol açtığı hispatolojik değişiklikler melatoninin abamektin ile birlikte uygulanmasıyla daha hafif olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak abamektinin rat akciğerlerinde sebep olduğu toksisite abamektin ile birlikte ekzojen melatonin uygulaması ile kısmen iyileşmeyle sonuçlanmıştır, ancak tam bir koruma sağlamamıştır. Pestisitlere karşı melatoninin akciğer dokusu üzerindeki koruyucu rolünün tam olarak tespit edilebilmesi için daha uzun süreli, subkronik ve/veya kronik çalışmalarla birlikte daha detaylı ve moleküler düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak bu tez çalışması bundan sonraki çalışmalar için önemli bir referans niteliği taşımaktadır. Bununla birlikte, abamektinin toksik etkilerinden dolayı, bu insektisit kullanımı sırasında ve çevreye kontaminasyonuna karşı önemler alınması halk sağlığını korumak açısından son derece önemlidir.



KAYNAKLAR

- Abd Elrasoul, A. S., Mousa, A. A., Orabi, S. H., Mohamed, M. A. E., Gad-Allah, S. M., Almeer, R., Abdel-Daim, M. M., Khalifa, S. A. M., El-Seedi, H. R. and Abd Eldaim, M. A. (2020). Antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects of *Azolla pinnata* ethanolic extract against lead-induced hepatotoxicity in rats. *Antioxidants*, 9(10), 1014.
- Acuña-Castroviejo, D., Escames, G., Venegas, C., Díaz-Casado, M. E., Lima-Cabello, E., López, L. C. and Reiter, R. J. (2014). Extrapineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71(16), 2997-3025.
- Adıgüzel, Ç., Karaboduk, H. ve Uzunhisarcıklı, M. (2024). Protective Role of Melatonin Against Abamectin-Induced Biochemical, Immunohistochemical, and Ultrastructural Alterations in the Testicular Tissues of Rats. *Microscopy and Microanalysis*, 30(5), 962-977.
- Aebi, H. (1984). Catalase in Vitro. *Methods in Enzymology*. Amsterdam: Elsevier, 105, 121-126.
- Ahmad, S. (1995). Oxidative stress from environmental pollutants. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 29(2), 135-157.
- Ahmed, O. M., Fahim, H. I., Boules, M. W. and Ahmed, H. Y. (2016). Cardiac and testicular toxicity effects of the latex and ethanolic leaf extract of *Calotropis procera* on male albino rats in comparison to abamectin. *SpringerPlus*, 5(1), 1644-1665.
- Aioub, A. A. A., Abdelnour, S. A., Shukry, M., Saad, A. M., El-Saadony, M. T., Chen, Z. and Elsobki, A. E. A. (2022). Ameliorating effect of the biological Zinc nanoparticles in abamectin induced hepato-renal injury in a rat model: Implication of oxidative stress, biochemical markers and COX-2 signaling pathways. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 947303-947318.
- Braga, P. C. and Allegra, L. (Ed.). (1992). *Architecture of Alveolar Ducts, Sacs, Alveoli, and Nonresident Cells*, Milano: Springer Milano, 59-75.
- Almeida, L. L., Pitombeira, G. S. G. N., Teixeira, Á. A. C., Teixeira, V. W., Silva Júnior, V. A., Vieira Filho, L. D. and Evêncio Neto, J. (2021). Protective effect of melatonin against herbicides-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicology Research*, 10(1), 1-10.
- Apaydın, F. G., Kalender, S. ve Kalender, Y. (2022). Subacute exposure to dimethoate induces hepatotoxic and nephrotoxic effects on male rats: Ameliorative effects of ferulic acid. *Indian Journal of Experimental Biology*, 61(1), 51-58.
- Azgın, C. ve Göksu, M. Z. L. (2016). Acute Toxicity of Abamectin (Insecticide) on *Daphnia magna* (Straus, 1820). *Journal of Biological and Environmental Sciences*, 10(30), 125-128.

- Bai, S. H. and Ogbourne, S. (2016). Eco-toxicological effects of the avermectin family with a focus on abamectin and ivermectin. *Chemosphere*, 154, 204-214.
- Baş, H. ve Kalender, S. (2016). Antioxidant Status, Lipid Peroxidation and Testis-histoarchitecture Induced by Lead Nitrate and Mercury Chloride in Male Rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 59(0), e16160151.
- Baudouin, C., Charveron, M., Tarroux, R. and Gall, Y. (2002). Environmental pollutants and skin cancer. *Cell Biology and Toxicology*, 18, 341-348.
- Bayır, H. (2005). Reactive oxygen species. *Critical Care Medicine*, 33(12), S498-S501.
- Baynes, R. E. (2004). In vitro dermal disposition of abamectin (avermectin B1) in livestock. *Research in Veterinary Science*, 76(3), 235-242.
- Bhatti, J. S., Sidhu, I. P. S. and Bhatti, G. K. (2011). Ameliorative action of melatonin on oxidative damage induced by atrazine toxicity in rat erythrocytes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 353(1-2), 139-149.
- Biswas, S. K. and Rahman, I. (2009). Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: The role of glutathione. *Molecular Aspects of Medicine*, 30(1-2), 60-76.
- Block, M. S. and Rowan, B. G. (2020). Hypochlorous Acid: A Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 78(9), 1461-1466.
- Bodega, G., Alique, M., Puebla, L., Carracedo, J. and Ramírez, R. M. (2019). Microvesicles: ROS scavengers and ROS producers. *Journal of Extracellular Vesicles*, 8(1), 1626654.
- Brody, J. G. and Rudel, R. A. (2003). Environmental Pollutants and Breast Cancer. *Environmental Health Perspectives*, 111(8), 1007-1019.
- Brooks, P. A. and Grace, R. F. (2002). Ivermectin is better than benzyl benzoate for childhood scabies in developing countries. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 38(4), 401-404.
- Bubenik, G. A. (2002). Gastrointestinal Melatonin. *Digestive Diseases and Sciences*, 47(10), 2336-2348.
- Cahill, G. (1995). Circadian Rhythmicity in Vertebrate Retinas: Regulation by a Photoreceptor Oscillator. *Progress in Retinal and Eye Research*, 14(1), 267-291.
- Carrillo-Vico, A., Guerrero, J. M., Lardone, P. J. and Reiter, R. J. (2005). A Review of the Multiple Actions of Melatonin on the Immune System. *Endocrine*, 27(2), 189-200.
- Carrillo-Vico, A., Lardone, P., Álvarez-Sánchez, N., Rodríguez-Rodríguez, A. and Guerrero, J. (2013). Melatonin: Buffering the Immune System. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(4), 8638-8683.

- Chaib, S., Trea, F., Tichati, L. and Ouali, K. (2023). Melatonin mitigates oxidative stress in luniron-induced testicular injury in Wistar rats. *Comparative Clinical Pathology*, 32(5), 799-810.
- Chung, K., Yang, C.-C., Wu, M.-L., Deng, J.-F. and Tsai, W.-J. (1999). Agricultural Avermectins: An Uncommon But Potentially Fatal Cause of Pesticide Poisoning. *Annals of Emergency Medicine*, 34(1), 51-57.
- Cooper, J. and Dobson, H. (2007). The benefits of pesticides to mankind and the environment. *Crop Protection*, 26(9), 1337-1348.
- Çelik Özenci, Ç., Taşatargil, A., Tekcan, M., Sati, L., Güngör, E., İşbir, M., ve Erler, F. (2012). Effect of abamectin exposure on semen parameters indicative of reduced sperm maturity: A study on farmworkers in Antalya (Turkey). *Andrologia*, 44(6), 388-395.
- Damalas, C. A. and Eleftherohorinos, I. G. (2011). Pesticide Exposure, Safety Issues, and Risk Assessment Indicators. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(5), 1402-1419.
- Diao, L., Tang, N., Zhang, C., Cheng, J., Zhang, Z., Wang, S. and Zhang, Y. (2021). Avermectin induced DNA damage to the apoptosis and autophagy in human lung epithelial A549 cells. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 215, 112129.
- Diniz, B. S., Mendes-Silva, A. P., Silva, L. B., Bertola, L., Vieira, M. C., Ferreira, J. D. and Kapczinski, F. (2018). Oxidative stress markers imbalance in late-life depression. *Journal of Psychiatric Research*, 102, 29-33.
- Djuric, Z., Turgeon, D. K., Ren, J., Neilson, A., Plegue, M., Waters, I. G. and Brenner, D. E. (2015). Effects of a Mediterranean Diet Intervention on Anti- and Pro-Inflammatory Eicosanoids, Epithelial Proliferation, and Nuclear Morphology in Biopsies of Normal Colon Tissue. *Nutrition and Cancer*, 67(5), 721-729.
- Dos Santos, K. P. E., Ferreira Silva, I., Mano-Sousa, B. J., Duarte-Almeida, J. M., de Castro, W. V., de Azambuja Ribeiro, R. I. M. and Thomé, R. G. (2022). Abamectin Promotes Behavior Changes and Liver Injury in Zebrafish. *SSRN Electronic Journal*, 331.
- Dowding, J. M., Seal, S. and Self, W. T. (2013). Cerium oxide nanoparticles accelerate the decay of peroxynitrite (ONOO⁻). *Drug Delivery and Translational Research*, 3(4), 375-379.
- Dunsmore, S. E. and Rannels, D. E. (1996). Extracellular matrix biology in the lung. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 270(1), L3-L27.
- Eissa, F. and Zidan, N. (2010). Haematological, biochemical and histopathological alterations induced by abamectin and *Bacillus thuringiensis* in male albino rats. *Acta Biologica Hungarica*, 61(1), 33-44.

- El-Beltagy, A. E.-F. B. M., Elbakry, K. A. M., Elghazaly, M. M. A., Ali, L. S. and El Daqaqq, N. H. M. (2019). Adverse Effects of Deltamethrin on the Cerebellum of Mothers Rats and Their Offspring and the Possible Ameliorative Role of Melatonin. *International Journal of Pure and Applied Zoology*, 7(4), 55-74.
- Elbetieha, A. and Da'as, S. I. (2003). Assessment of antifertility activities of abamectin pesticide in male rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 55(3), 307-313.
- El-Missiry, M. A., Othman, A. I., Al-Abdan, M. A. and El-Sayed, A. A. (2014). Melatonin ameliorates oxidative stress, modulates death receptor pathway proteins, and protects the rat cerebrum against bisphenol-A-induced apoptosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 347(1-2), 251-256.
- El-Saber Batiha, G., Alqahtani, A., Ilesanmi, O. B., Saati, A. A., El-Mleeh, A., Hetta, H. F. and Magdy Beshbishy, A. (2020). Avermectin Derivatives, Pharmacokinetics, Therapeutic and Toxic Dosages, Mechanism of Action, and Their Biological Effects. *Pharmaceuticals*, 13(8), 196-233.
- El-Shenawy, N. S. (2010). Effects of insecticides fenitrothion, endosulfan and abamectin on antioxidant parameters of isolated rat hepatocytes. *Toxicology in Vitro*, 24(4), 1148-1157.
- Erdemli, M. E., Zayman, E., Erdemli, Z., Gül, M., Gül, S. ve Gözükarı Bağ, H. (2020). Protective effects of melatonin and vitamin E in acetamiprid-induced nephrotoxicity. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(9), 9202-9213.
- Fisher, M. H. and Mrozik, H. (1992). The Chemistry and Pharmacology of Avermectins. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 32(1), 537-553.
- Fowler, C. A. (2012). Speech Production. M. G. Gaskell (Ed.), *The Oxford Handbook of Psycholinguistics*. Oxford University Press. 489-502.
- Fox, B., Bull, T. B. and Guz, A. (1981). Mast cells in the human alveolar wall: An electronmicroscopic study. *Journal of Clinical Pathology*, 34(12), 1333-1342.
- Gan, J., Ma, H., Ma, Y., Zhou, M., Li, Y., Yan, W. and Dong, Z. (2024). Silybin prevented avermectin-induced cardiotoxicity in carp by modulating oxidative stress, inflammation, endoplasmic reticulum stress, mitochondrial apoptosis, and autophagy. *Fish & Shellfish Immunology*, 150, 109624.
- Gładysz, A. K., Stępnik, J. and Karbownik-Lewińska, M. (2023). Exogenous Melatonin Protects against Oxidative Damage to Membrane Lipids Caused by Some Sodium/Iodide Symporter Inhibitors in the Thyroid. *Antioxidants*, 12(9), 1688-1709.
- Gligorovski, S., Strekowski, R., Barbati, S. and Vione, D. (2015). Environmental Implications of Hydroxyl Radicals ($\bullet\text{OH}$). *Chemical Reviews*, 115(24), 13051-13092.
- Gülçin, İ. (2020). Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. *Archives of Toxicology*, 94(3), 651-715.

- Gür, C. ve Kandemir, F. M. (2023). Molecular and biochemical investigation of the protective effects of rutin against liver and kidney toxicity caused by malathion administration in a rat model. *Environmental Toxicology*, 38(3), 555-565.
- Gür, C., Kandemir, Ö. ve Kandemir, F. M. (2022). Investigation of the effects of hesperidin administration on abamectin-induced testicular toxicity in rats through oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and JAK2/STAT3 pathways. *Environmental Toxicology*, 37(3), 401-412.
- Habig, W. H., Pabst, M. J. and Jakoby, W. B. (1974). Glutathione S-Transferases. *Journal of Biological Chemistry*, 249(22), 7130-7139.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. C. (2015). *Free radicals in biology and medicine* (Fifth edition.). United Kingdom: Oxford University Press.
- Hamed, N. A. and Abdel-Razik, R. K. (2015). Biochemical Alterations Induced by Abamectin in Albino Rats, *Rattus norvegicus*. *Alexandria Science Exchange Journal: An International Quarterly Journal of Science Agricultural Environments*, 36(3), 287-273.
- Hardeland, R., Cardinali, D. P., Srinivasan, V., Spence, D. W., Brown, G. M. and Pandi-Perumal, S. R. (2011). Melatonin—A pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Progress in Neurobiology*, 93(3), 350-384.
- Heong, K. L., Tan, K. H., Garcia, C. P. F., Liu, Z. and Lu, Z. (2013). Heong, K. L. and Tan, K.-H. (Ed.), *Research methods in toxicology and insecticide resistance monitoring of rice planthoppers* (2nd edition.). Metro Manila, Philippines: IRRI.
- Hong, Y., Huang, Y., Yang, X., Zhang, J., Li, L., Huang, Q. and Huang, Z. (2020). Abamectin at environmentally-realistic concentrations cause oxidative stress and genotoxic damage in juvenile fish (*Schizothorax prenanti*). *Aquatic Toxicology*, 225, 105528.
- Huo, X., Wang, C., Yu, Z., Peng, Y., Wang, S., Feng, S., and Ma, X. (2017). Human transporters, PEPT1/2, facilitate melatonin transportation into mitochondria of cancer cells: An implication of the therapeutic potential. *Journal of Pineal Research*, 62(4), e12390.
- İleritürk, M., Kandemir, Ö. ve Kandemir, F. M. (2022). Evaluation of protective effects of quercetin against cypermethrin-induced lung toxicity in rats via oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and endoplasmic reticulum stress pathway. *Environmental Toxicology*, 37(11), 2639-2650.
- Jasrotia, R., Langer, S. and Dhar, M. (2024). Pesticide impacts on humans. *Pesticides in the Environment*. 203-222.
- Jianfeng, L., Yang, L., Wang, C. and Lyu, Y. (2024). Research progress of melatonin in age-related cataract. *International Eye Science*, 24(11), 1733-1737.

- Joffe, M. (2003). Infertility and environmental pollutants. *British Medical Bulletin*, 68(1), 47-70.
- Juan, C. A., Pérez De La Lastra, J. M., Plou, F. J. and Pérez-Lebeña, E. (2021). The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4642-4663.
- Kalender, S., Apaydın, F. G. ve Kalender, Y. (2019). Testicular toxicity of orally administrated bisphenol A in rats and protective role of taurine and curcumin. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 32(3), 1043-1047.
- Kane, K. K. (1973). The Role of the Lungs in the Adjustment of Acid-Base Balance. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 3(5), 323-328.
- Karaboduk, H., Adıgüzel, Ç., Apaydın, F. G., Uzunhisarcıklı, M., Kalender, S. and Kalender, Y. (2024). The ameliorative effect of Naringenin on fenamiphos induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in a rat model: Oxidative stress, inflammatory markers, biochemical, histopathological, immunohistochemical and electron microscopy study. *Food and Chemical Toxicology*, 192, 114911.
- Knudsen, L. and Ochs, M. (2018). The micromechanics of lung alveoli: Structure and function of surfactant and tissue components. *Histochemistry and Cell Biology*, 150(6), 661-676.
- Kolianchuk, Y., Prodanchuk, M. and Jaksch, A. (2023). Combined reproductive and developmental toxicity study of pesticide abamectin on male and female Wistar Hannover rats. *Reproductive Toxicology*, 122, 108487.
- Lambrecht, B. N. (2006). Alveolar Macrophage in the Driver's Seat. *Immunity*, 24(4), 366-368.
- Lankas, G. R. and Gordon, L. R. (1989). W. C. Campbell (Ed.), *Toxicology*. Ivermectin and Abamectin. 131-143. New York: Springer.
- Lee, M., Heikes, B. G. and O'Sullivan, D. W. (2000). Hydrogen peroxide and organic hydroperoxide in the troposphere: A review. *Atmospheric Environment*, 34(21), 3475-3494.
- Lehmann, E., Oltramare, C., Nfon Dibié, J.-J., Konaté, Y. and De Alencastro, L. F. (2018). Assessment of human exposure to pesticides by hair analysis: The case of vegetable-producing areas in Burkina Faso. *Environment International*, 111, 317-331.
- Lerner, A. B., Case, J. D., Takahashi, Y., Lee, T. H. and Mori, W. (1958). Isolation Of Melatonin, The Pineal Gland Factor That Lightens Melanocytes. *Journal of the American Chemical Society*, 80(10), 2587-2587.
- Li, A., Teoh, A., Troy, L., Glaspole, I., Wilsher, M. L., De Boer, S., and Jo, H. (2024). Implications of the 2022 lung function update and GLI global reference equations among patients with interstitial lung disease. *Thorax*, thorax-2024-221813.

- Liang, Y., Dong, B., Pang, N. and Hu, J. (2020). Abamectin induces cytotoxicity via the ROS, JNK, and ATM/ATR pathways. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(12), 13726-13734.
- Lissoni, P., Chilelli, M., Villa, S., Cerizza, L. and Tancini, G. (2003). Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: A randomized trial. *Journal of Pineal Research*, 35(1), 12-15.
- Lowry, Oliver H., Rosebrough, Nira J., Farr, A. L. and Randall, Rose J. (1951). Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193(1), 265-275.
- Magdy, B. W., Mohamed, F. E., Amin, A. S. and Rana, S. S. (2016). Ameliorative effect of antioxidants (vitamins C and E) against abamectin toxicity in liver, kidney and testis of male albino rats. *The Journal of Basic & Applied Zoology*, 77, 69-82.
- Maioli, M. A., De Medeiros, H. C. D., Guelfi, M., Trinca, V., Pereira, F. T. V. and Mingatto, F. E. (2013). The role of mitochondria and biotransformation in abamectin-induced cytotoxicity in isolated rat hepatocytes. *Toxicology in Vitro*, 27(2), 570-579.
- Malmfors, T. and Teiling, A. (1983). LD50—Its value for the pharmaceutical industry in safety evaluation of drugs. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 52(s2), 229-246.
- Marklund, S. and Marklund, G. (1974). Involvement of the Superoxide Anion Radical in the Autoxidation of Pyrogallol and a Convenient Assay for Superoxide Dismutase. *European Journal of Biochemistry*, 47(3), 469-474.
- Massoud, M. A., Saad, A. F. S. A., Khalil, M. S., Zakaria, M. and Selim, S. (2023). Comparative biological activity of abamectin formulations on root-knot nematodes (*Meloidogyne* spp.) infecting cucumber plants: In vivo and in vitro. *Scientific Reports*, 13(1), 12418.
- Meligi, N. M. and Hassan, H. F. (2017). Protective effects of *Eruca sativa* (rocket) on abamectin insecticide toxicity in male albino rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(10), 9702-9712.
- Mercer, R. R., Russell, M. L. and Crapo, J. D. (1994). Alveolar septal structure in different species. *Journal of Applied Physiology*, 77(3), 1060-1066.
- Miranda-Riestra, A., Estrada-Reyes, R., Torres-Sanchez, E. D., Carreño-García, S., Ortiz, G. G. and Benítez-King, G. (2022). Melatonin: A Neurotrophic Factor?. *Molecules*, 27(22), 7742.
- Nasr, H. M., El-Demerdash, F. M. and El-Nagar, W. A. (2016). Neuro and renal toxicity induced by chlorpyrifos and abamectin in rats: Toxicity of insecticide mixture. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(2), 1852-1859.

- Ouédraogo, M., Toé, A. M., Ouédraogo, T. Z. and Guissou, P. I. (2011). Stoytcheva M. (Ed.), Pesticides in Burkina Faso: Overview of the Situation in a Sahelian African Country., *Pesticides in the Modern World—Pesticides Use and Management*. InTech.
- Özeran, B. ve Taşçı, R. (2022). Türkiye’de Pestisit Kullanımının İller, Bölgeler ve Pestisit Grupları Açısından İncelenmesi. *Ziraat Mühendisliği*, (375), 75-88.
- Paglia, D. E. and Valentine, W. N. (1987). Studies on the quantitative and qualitative characterization of glutathione peroxidase. *Journal of Laboratory Medicine*, 70, 158-165.
- Pandi-Perumal, S. R., Srinivasan, V., Maestroni, G. J. M., Cardinali, D. P., Poeggeler, B. and Hardeland, R. (2006). Melatonin: Nature’s most versatile biological signal?. *The FEBS Journal*, 273(13), 2813-2838.
- Pearce, E. N. and Braverman, L. E. (2009). Environmental pollutants and the thyroid. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23(6), 801-813.
- Peate, I. (2018). Anatomy and physiology, 10. The respiratory system. *British Journal of Healthcare Assistants*, 12(4), 178-181.
- Pereira, V. J., Cunha, J. P. A. R. D., Morais, T. P. D., Oliveira, J. P. R. D. and Morais, J. B. D. (2016). Physical-Chemical Properties of Pesticides: Concepts, Applications, and Interactions with the Environment. *Bioscience Journal*, 32(3), 627-641.
- Pévet, P. (2002). Melatonin. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 4(1), 57-72.
- Pham-Huy, L. A., He, H. and Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*, 4(2), 89-96.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B. and Periyasamy, L. (2015). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11-26.
- Pinilla, Y. T., C. P. Lopes, S., S. Sampaio, V., Andrade, F. S., Melo, G. C., Orfanó, A. S., and Monteiro, W. M. (2018). Promising approach to reducing Malaria transmission by ivermectin: Sporontocidal effect against Plasmodium vivax in the South American vectors Anopheles aquasalis and Anopheles darlingi. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 12(2), e0006221.
- Pirasath, S., Nageswaran, B., Vasana Karunasena, R. P. and Gevakaran, M. (2021). Acute abamectin toxicity: A case report. *Toxicology Communications*, 5(1), 66-68.
- Pitterna, T., Cassayre, J., Hüter, O. F., Jung, P. M. J., Maienfisch, P., Kessabi, F. M., and Tobler, H. (2009). New ventures in the chemistry of avermectins. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(12), 4085-4095.
- Pourhanifteh, M. H., Hosseinzadeh, A., Juybari, K. B. and Mehrzadi, S. (2020). Melatonin and urological cancers: A new therapeutic approach. *Cancer Cell International*, 20(1), 444.

- Putter, I., Mac Connell, J. G., Preiser, F. A., Haidri, A. A., Ristich, S. S. and Dybas, R. A. (1981). Avermectins: Novel insecticides, acaricides and nematocides from a soil microorganism. *Experientia*, 37(9), 963-964.
- Quesnel, C., Nardelli, L., Piednoir, P., Lecon, V., Marchal-Somme, J., Lasocki, S., and Dehoux, M. (2010). Alveolar fibroblasts in acute lung injury: Biological behaviour and clinical relevance. *European Respiratory Journal*, 35(6), 1312-1321.
- Radi, A. M., Mohammed, E. T., Abushouk, A. I., Aleya, L. and Abdel-Daim, M. M. (2020). The effects of abamectin on oxidative stress and gene expression in rat liver and brain tissues: Modulation by sesame oil and ascorbic acid. *Science of The Total Environment*, 701, 134882.
- Radwan, M. A. and Gad, A. F. (2022). Insights into the ecotoxicological perturbations induced by the biocide abamectin in the white snail, *Theba pisana*. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 57(3), 201-210.
- Raftery, T. D. and Volz, D. C. (2015). Abamectin induces rapid and reversible hypoactivity within early zebrafish embryos. *Neurotoxicology and Teratology*, 49, 10-18.
- Rahib, A., Karhib, M. M., Nasr, H. M., El-Sayed, R. A., Abdel-Daim, M. M., Jebur, A. B. and El-Demerdash, F. M. (2024). Citrus reticulata peel extract mitigates oxidative stress and liver injury induced by abamectin in rats. *Tissue and Cell*, 87, 102321.
- Rashidipour, M., Rasouljan, B., Maleki, A., Davari, B., Pajouhi, N. and Mohammadi, E. (2021). Pectin/chitosan/tripolyphosphate encapsulation protects the rat lung from fibrosis and apoptosis induced by paraquat inhalation. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 178, 104919.
- Reddy, P. P. (2012). Avermectins. *Recent Advances in Crop Protection*, 13-24. New Delhi: Springer India.
- Reddy, V. P. (2023). Oxidative Stress in Health and Disease. *Biomedicines*, 11(11), 2925.
- Rehfuss, B. D., Jagod, M.-F., Xu, L.-W. and Oka, T. (1992). Infrared spectroscopy of highly excited vibrational levels of the hydroxyl ion, OH⁺. *Journal of Molecular Spectroscopy*, 151(1), 59-70.
- Reiter, R. J., Mayo, J. C., Tan, D., Sainz, R. M., Alatorre-Jimenez, M. and Qin, L. (2016). Melatonin as an antioxidant: Under promises but over delivers. *Journal of Pineal Research*, 61(3), 253-278.
- Reiter, R. J., Rosales-Corral, S., Tan, D. X., Jou, M. J., Galano, A. and Xu, B. (2017). Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: One of evolution's best ideas. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74(21), 3863-3881.

- Reiter, R. J., Tan, D.-X., Manchester, C., Lopez Burillo, S., Juan, M. S. and Mayo, C. (2003). Melatonin: Detoxification of Oxygen And Nitrogen-Based Toxic Reactants. G. Allegri, C. V. L. Costa, E. Ragazzi, H. Steinhart ve L. Varesio (Ed.), *Developments in Tryptophan and Serotonin Metabolism, Advances in Experimental Medicine and Biology* (527), 539-548. Boston, MA: Springer US.
- Reiter, R. J., Tan, D.-X., Manchester, L. C., Pilar Terron, M., Flores, L. J. and Koppisepi, S. (2007). Medical implications of melatonin: Receptor-mediated and receptor-independent actions. *Advances in Medical Sciences*, 52, 11-28.
- Rendic, S. P. (2021). Metabolism and interactions of Ivermectin with human cytochrome P450 enzymes and drug transporters, possible adverse and toxic effects. *Archives of Toxicology*, 95(5), 1535-1546.
- Ristić, L., Rančić, M., Radović, M., Krtinić, D., Pavlović, M., Ilić, B., and Sokolović, D. (2020). Melatonin inhibits apoptosis and oxidative tissue damage in cisplatin-induced pulmonary toxicity in rats. *Archives of Medical Science*, 20(3), 977-983.
- Ross, M. H. and Pawlina, W. (2017). *Histology: Konu Anlatımı ve Atlas* (Altıncı baskıdan çeviri.). Ankara: Palme Yayıncılık.
- Saeed, M. E. M., Khalid, H. E., Thakur, S. K. and Efferth, T. (2022). Protein Expression Profiling and Virtual Drug Screening as an Approach for Individualized Therapy of Small Cell Vaginal Carcinoma. *Cancer Genomics—Proteomics*, 19(4), 512-525.
- Salman, M., Abbas, R. Z., Mehmood, K., Hussain, R., Shah, S., Faheem, M., and Martínez, J. L. (2022). Assessment of Avermectins-Induced Toxicity in Animals. *Pharmaceuticals*, 15(3), 332.
- Sarlak, G., Jenwitheesuk, A., Chetsawang, B. and Govitrapong, P. (2013). Effects of Melatonin on Nervous System Aging: Neurogenesis and Neurodegeneration. *Journal of Pharmacological Sciences*, 123(1), 9-24.
- Shetty, S. S., D, D., S, H., Sonkusare, S., Naik, P. B., Kumari N, S. and Madhyastha, H. (2023). Environmental pollutants and their effects on human health. *Heliyon*, 9(9), e19496.
- Shittu, M., Ambali, S. F., Ayo, J. O., Kawu, M. U. and Olatunji, A. O. (2021). Melatonin mitigates thyroid dysfunction induced by gestational and lactational exposure to mixture of chlorpyrifos and cypermethrin in male Wistar rats. *Comparative Clinical Pathology*, 30(3), 529-540.
- Signorelli, S., Jennings, P., Leonard, M. and Pfaller, W. (2010). Differential Effects of Hypoxic Stress in Alveolar Epithelial Cells and Microvascular Endothelial Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 25(001), 135-144.
- Slominski, A., Wortsman, J. and Tobin, D. J. (2005). The cutaneous serotonergic/melatonergic system: Securing a place under the sun. *The FASEB Journal*, 19(2), 176-194.

- Spencer, H. and Hasleton, P. S. (1996). *Spencer's pathology of the lung* (5th ed.). New York St. Louis San Francisco: McGraw Hill.
- Srikanth, L., Venkatesh, K., Sunitha, M. M., Kumar, P. S., Chandrasekhar, C., Vengamma, B. and Sarma, P. V. G. K. (2016). In vitro generation of type-II pneumocytes can be initiated in human CD34⁺ stem cells. *Biotechnology Letters*, 38(2), 237-242.
- Srinivasan, V., Maestroni, G., Cardinali, D., Esquifino, A., Perumal, S. P. and Miller, S. (2005). Melatonin, immune function and aging. *Immunity & Ageing*, 2(1), 17-27.
- Szczepanik, M. (2007). Melatonin and its influence on immune system. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 58(Suppl 6), 115-124.
- Şehirli, A. Ö., Koyun, D., Tetik, Ş., Özsavcı, D., Yiğiner, Ö., Çetinel, Ş., ve Şener, G. (2013). Melatonin protects against ischemic heart failure in rats. *Journal of Pineal Research*, 55(2), 138-148.
- Takagi, D., Takumi, S., Hashiguchi, M., Sejima, T. and Miyake, C. (2016). Superoxide and Singlet Oxygen Produced within the Thylakoid Membranes Both Cause Photosystem I Photoinhibition. *Plant Physiology*, 171(3), 1626-1634.
- Tan, D.-X., Manchester, L., Esteban-Zubero, E., Zhou, Z. and Reiter, R. (2015). Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism. *Molecules*, 20(10), 18886-18906.
- Tavakoli, M., Moghadamnia, A. A., Pourabdolhossein, F., Asghari, M. H. and Kazemi, S. (2022). Protective Effect of Melatonin on Nonylphenol-Induced Reproductive and Behavioral Disorders in First-Generation Adult Male Rats. *Behavioural Neurology*, 2022, 1-13.
- Taylor, A. E., Guyton, A. C. and Bishop, V. S. (1965). Permeability of the Alveolar Membrane to Solutes. *Circulation Research*, 16(4), 353-362.
- Thanomsit, C., Wattanakornsiri, A. and Nanthanawat, P. (2017). Adverse effects of abamectin on hematological profile and histological alterations of hybrid catfish (Clarias macrocephalus x C. gariepinus). *Burapha Science Journal*, 22(2), 169-182.
- Tossounian, M.-A., Zhao, Y., Yu, B. Y. K., Markey, S. A., Malanchuk, O., Zhu, Y., and Gout, I. (2024). Low-molecular-weight thiol transferases in redox regulation and antioxidant defence. *Redox Biology*, 71, 103094.
- Tudi, M., Ruan, H. D., Wang, L., Lyu, J., Sadler, R., Connell, D., and Phung, D. T. (2021). Agriculture Development, Pesticide Application and Its Impact on the Environment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 1112-1135.
- Uluışık, D., Keskin, E. ve Hatipoğlu, D. (2019). Effects of Melatonin on Some Antioxidant Enzymes in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Turkish Journal of Sport and Exercise*, 217-222.

- Uzunhisarcıklı, M., Apaydın, F. G., Baş, H. ve Kalender, Y. (2021). Hepatoprotective effects of quercetin and curcumin against fipronil-induced hepatic injury in rats. *Fresenius Environmental Bulletin and Advances in Food Sciences*, 30(7A), 9309-9321.
- Venditti, M., Ben Rhouma, M., Romano, M. Z., Messaoudi, I., Reiter, R. J. and Minucci, S. (2021). Altered Expression of DAAM1 and PREP Induced by Cadmium Toxicity Is Counteracted by Melatonin in the Rat Testis. *Genes*, 12(7), 1016-1032.
- Wai, M., Jun, W., Yee, Y., Ho, W., Bun, N., Ping, L., and Yiu, C. (2014). A Review of Pinealectomy-Induced Melatonin-Deficient Animal Models for the Study of Etiopathogenesis of Adolescent Idiopathic Scoliosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(9), 16484-16499.
- Wang, W. and Gao, J. (2021). Effects of melatonin on protecting against lung injury (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 21(3), 228-237.
- Wu, X., Ma, Y., Li, X., He, N., Zhang, T., Liu, F., and Dong, J. (2023). Molecular mechanism of kidney damage caused by abamectin in carp: Oxidative stress, inflammation, mitochondrial damage, and apoptosis. *Toxicology*, 494, 153599.
- Xie, Y.-L., Chu, J.-G., Jian, X.-M., Dong, J.-Z., Wang, L.-P., Li, G.-X. and Yang, N.-B. (2017). Curcumin attenuates lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver injury by activating Nrf2 nuclear translocation and inhibiting NF- κ B activation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 91, 70-77.
- Xu, D., Borges, G. R., Grobe, J. L., Pelham, C. J., Yang, B. and Sigmund, C. D. (2009). Preservation of Intracellular Renin Expression Is Insufficient to Compensate for Genetic Loss of Secreted Renin. *Hypertension*, 54(6), 1240-1247.
- Xu, X., Nie, S., Ding, H. ve Hou, F. F. (2018). Environmental pollution and kidney diseases. *Nature Reviews Nephrology*, 14(5), 313-324.
- Yadala, R., Madhuri, D., Lakshman, M., Gopala, R. A. and Kalakumar, B. (2020). Cadmium (Cd) and Chlorpyrifos (CPF) Induced Pulmonary Toxicity in Wistar Rats. *Journal of Animal Research*, 10(3), 475-477.
- Yadav, I. C. and Devi, N. L. (2017). Pesticides Classification and Its Impact on Human and Environment. *Environ. Sci. & Engg*, 6, 140-158.
- Yang, C. C. (2012). Acute Human Toxicity of Macrocyclic Lactones. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13(6), 999-1003.
- Yarmohammadi, F., Barangi, S., Aghae-Bakhtiari, S. H., Hosseinzadeh, H., Moosavi, Z., Reiter, R. J., and Karimi, G. (2023). Melatonin ameliorates arsenic-induced cardiotoxicity through the regulation of the Sirt1/Nrf2 pathway in rats. *BioFactors (Oxford, England)*, 49(3), 620-635.
- Zhang, P., Li, Y., Xu, W., Cheng, J., Zhang, C., Gao, J., and Zhang, Y. (2022). Immunotoxicity induced by Ivermectin is associated with NF- κ B signaling pathway on macrophages. *Chemosphere*, 289, 133087.

- Zhao, P., Wang, Y., Yang, Q., Yu, G., Ma, F. ve Dong, J. (2022). Abamectin causes cardiac dysfunction in carp via inhibiting redox equilibrium and resulting in immune inflammatory response and programmed cell death. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(11), 29494-29509.
- Zhdanova, I. V. and Poluektov, M. G. (2024). Melatonin in the Regulation of Sleep and Biological Rhythms. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 54(7), 939-944.
- Zhu, Y., Xie, Q., Ye, J., Wang, R., Yin, X., Xie, W. and Li, D. (2023). Metabolic Mechanism of Bacillus sp. LM24 under Abamectin Stress. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(4), 3068-3092.







Gazili olmak ayrıcalıktır