
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

ABAMEKTİN'İN RAT BEYİN DOKUSUNDA SEBEP OLDUĞU SUBAKUT TOKSİSİTE ÜZERİNE MELATONİN'İN KORUYUCU ETKİSİ

Esra ERTEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HAZİRAN 2025

ETİK BEYAN

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

- 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 çalışmasında 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.

Esra ERTEN

23/06/2025

ABAMEKTİN'İN RAT BEYİN DOKUSUNDA SEBEP OLDUĞU SUBAKUT TOKSİSİTE ÜZERİNE MELATONİN'İN KORUYUCU ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Esra ERTEN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2025

ÖZET

Ürün verimini ve kalitesi artırmak için kullanılan pestisitler çevre ve halk sağlığını tehdit etmektedir. Özellikle hedef olmayan organizmaların sinir sisteminde ciddi hasarlara yol açarak nörotoksik etkiler meydana getirdiği bilinmektedir. Bir toprak mikroorganizması olan *Streptromyces avermilitis*'den ayrıştırılarak elde edilen ve yaygın olarak kullanılan bir pestisit olan abamektinin de hem ekosistem hem de insan sağlığı üzerine zararlı etkileri bulunmaktadır. Melatonin, uyku, sirkadiyen ritim ve bağışıklık gibi birçok biyolojik işlevi düzenleyen endojen bir hormondur. Güçlü antioksidan özelliği sayesinde birçok hastalığın oluşumunu tetikleyen hücresel hasarların hafifletilmesinde aktif olarak rol oynamaktadır. Bu tez çalışmasında, abamektinin Wistar albino ratların beyin dokularındaki olası toksik etkileri üzerine melatoninin koruyucu rolü araştırılmıştır. Bu amaçla 24 adet erkek rat 4 gruba ayrılmıştır. 1. Grup: kontrol grubu (1 ml/kg/gün mısır yağı), 2. Grup: melatonin uygulanan grup (10 mg/kg/gün), 3. Grup: abamektin uygulanan grup (0,5 mg/kg/gün) ve 4. Grup: melatonin (10 mg/kg/gün) ve abamektin (0,5 mg/kg/gün) uygulanan grup. Maddeler 28 gün boyunca gavaj yoluyla verilmiştir. Deneylerin sonunda, ratların beyin dokularında malondialdehit (MDA) seviyesi, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-S-transferaz (GST) antioksidan enzim aktiviteleri, asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesi, histopatolojik ve immünohistokimyasal (kaspaz-3 ve TNF-α) incelemeler gerçekleştirilmiştir. Abamektin uygulanan ratların beyin dokularında kontrol grubuna kıyasla MDA seviyelerinde istatistiksel olarak bir artış, antioksidan enzim aktivitelerinde (SOD, CAT, GPx ve GST) ve AChE enzim aktivitesinde azalma gözlenmiştir. Abamektin ve melatonin birlikte uygulandığı grupta ise bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme meydana gelmiştir. Bu tez çalışmasında, abamektin ratların beyin dokusunda patolojik değişikliklere neden olurken, beyin dokusunda kaspaz 3 ve TNF-α immünoreaktivitesinde artışa yol açmıştır. Abamektin ve melatonin birlikte uygulandığı grupta ise bu değişikliklerin azaldığı tespit edilmiştir.

Bilim Kodu	:	20137
Anahtar Kelimeler	:	Beyin, abamektin, melatonin, oksidatif stres, histopatoloji
Sayfa Adedi	:	75
Danışman	:	Prof. Dr. Yusuf KALENDER

PROTECTIVE EFFECT OF MELATONIN ON SUBACUTE TOXICITY CAUSED BY ABAMECTIN IN RAT BRAIN TISSUE

(M. Sc. Thesis)

Esra ERTEN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

June 2025

ABSTRACT

Pesticides used to increase crop yield and quality threaten the environment and public health. In particular, they are known to cause neurotoxic effects by causing serious damage to the nervous system of non-target organisms. Abamectin, a widely used pesticide extracted from Streptromyces avermilitis, a soil microorganism, has harmful effects on both the ecosystem and human health. Melatonin is an endogenous hormone that regulates many biological functions such as sleep, circadian rhythm and immunity. Thanks to its powerful antioxidant properties, it plays an active role in mitigating cellular damage that triggers many diseases. In this thesis, the protective role of melatonin on the possible toxic effects of abamectin on the brain tissues of Wistar albino rats was investigated. For this purpose, 24 male rats were divided into 4 groups. Group 1: control group (1 ml/kg/day corn oil), Group 2: melatonin (10 mg/kg/day) treated group, Group 3: abamectin (0,5 mg/kg/day) treated group and Group 4: melatonin (10 mg/kg/day) plus abamectin (0,5 mg/kg/day) treated group. The substances were given by gavage for 28 days. At the end of the experiments, malondialdehyde (MDA) level, superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione-S-transferase (GST) antioxidant enzyme activities, acetylcholinesterase (AChE) activity, histopathological and immunohistochemical (caspase-3 and TNF-α) examinations were performed in the brain tissues of rats. A statistically significant increase in MDA levels, a decrease in antioxidant enzyme activities (SOD, CAT, GPx and GST) and AChE enzyme activity were observed in the brain tissues of abamectin-treated rats compared to the control group. Abamectin plus melatonin treated were statistically significant improvement in these parameters. In this thesis study, abamectin caused pathological changes in the brain tissue of rats and increased caspase 3 and TNF-α immunoreactivity in brain tissue. Abamectin plus melatonin were administered together, these changes decreased.

Science Code	:	20137
Key Words	:	Brain, abamectin, melatonin, oxidative stress, histopathology
Page Number	:	75
Supervisor	:	Prof. Dr. Yusuf KALENDER

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca, engin bilgileri ile bana yol gösteren başta çok değerli danışmanım Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e çok teşekkür ederim. Ayrıca ve laboratuvar çalışmalarım SIRASINDA tecrübelerinden sıklıkla yararlandığım Prof. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Hatice KARABODUK ve Dr. Öğr. Üyesi Çağlar ADIGÜZEL'e de teşekkürü borç bilirim.

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

Beni akademik çalışmalar ve eğitimlerim konusunda teşvik eden, sevgilerini esirgemeyen başta babam Sinan ERTEN, anneciğim Fulya ERTEN'e, hayat tecrübesiyle beni büyüten sevgili ananem ve canım kardeşime de ayrıca teşekkür ediyorum.

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 29

2.1. Kimyasallar 29

2.2. Hayvanlar 29

2.3. Hayvanlara Uygulama planı 29

2.3.1. Grup: Kontrol grubu 30

2.3.2. Grup: Melatonin grubu 30

2.3.3. Grup: Abamektin grubu 30

2.3.4. Grup: Melatonin + abamektin grubu 30

2.4. Biyokimyasal İncelemeler 31

2.4.1. Malondialdehit miktarının belirlenmesi 31

2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi 32

2.5. AChE aktivitesinin belirlenmesi 33

2.6. Işık Mikroskobu İncelemeleri 33

2.7. İmmunohistokimyasal Analizler 33

2.8. İstatiksel Analizler 33

3. ARAŞTIRMA BULGULARI 35

Sayfa

3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi 35
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi 35
3.3. AChE aktivitesinin değerlendirmesi 38
3.4. Işık Mikroskobu Bulguları 39
3.5. İmmünohistokimyasal Bulgular 44
4. SONUÇ VE ÖNERİLER 49
KAYNAKLAR 57
ÖZGEÇMİŞ 75

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 1.1. Avermektin B1a ve Avermekmetin B1b 7

Şekil 1.2. Melatoninin kimyasal yapısı..... 18

Şekil 1.3. Melatoninin biyosentezi..... 19

Şekil 1.4. Nöronun yapısı..... 24

Şekil 1.5. Glia hücreleri 25

Şekil 1.6. Kan beyin bariyerinin modülasyonunu etkileyen faktörler 27

Şekil 2.1. Subakut uygulama planı. 30

Şekil 3.1. Subakut abamektin ve melatonin uygulamasının ratların beyin dokusunda MDA seviyesi üzerine etkisi..... 35

Şekil 3.2. Subakut abamektin ve melatonin uygulamasının ratların beyin dokusunda SOD aktivitesi üzerine etkisi 36

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim **Sayfa**

Resim 3.1. Kontrol grubu ratlara ait beyin dokusunun histolojik yapısında nöron (⇨) ve glia hücreleri (⇲) 40

Resim 3.2. Kontrol grubu ratlara ait beyincik dokusunun histolojik yapısı 40

Resim 3.3. Melatonin grubu ratlara ait beyin dokusunun histolojik yapısı 41

Resim 3.4. Melatonin grubu ratlara ait beyincik dokusunun histolojik yapısı 41

Resim 3.5. Abamektin grubu ratlara ait beyin dokusundaki atrofik nöronlar (⇨)..... 42

Resim 3.6. Abamektin grubu ratlara ait beyincik dokusunun histolojik yapısı..... 42

Resim 3.7. Melatonin + abamektin grubu ratlara ait beyin dokusundaki atrofik nöronlar..... 43

Resim 3.8. Melatonin + abamektin grubu ratlara ait beyincik dokusundaki Purkinje hücreleri (→). 43

Resim 3.9. Kontrol grubu ratlara ait beyin dokusunda kaspaz-3 immünre aktivitesi..... 44

Resim 3.10. Melatonin grubu ratlara ait beyin dokusunda kaspaz-3 immünre aktivitesi..... 45

Resim 3.11. Abamektin grubu ratlara ait beyin dokusunda kaspaz-3 immünreaktivitesi 45

Resim 3.12. Melatonin + abamektin grubu ratlara ait beyin dokusunda kaspaz-3 immünreaktivitesi 46

Resim 3.13. Kontrol grubu ratlara ait beyin dokusunda TNF-α immünreaktivitesi..... 46

Resim 3.14. Melatonin grubu ratlara ait beyin dokusunda TNF-α immünreaktivitesi... 47

Resim 3.15. Abamektin grubu ratlara ait beyin dokusunda TNF-α immünreaktivitesi.. 47

Resim 3.16. Melatonin + abamektin grubu grubu ratlara ait beyin dokusunda TNF-α immünreaktivitesi 48

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklamalar
%	Yüzde
µ	Mikron
µg	Mikrogram
µM	Mikromolar
µmol	Mikromol
$^1O_2$	Singlet Oksijen
g	Gram
H_2O_2	Hidrojen Peroksit
HO^-	Hidroksil İyonu
HOCl	Hipokloröz Asit
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
NO·	Nitrik Oksit
O_2^-	Süperoksit Radikali
^oC	Derece Santigrat
OH·	Hidroksil Radikali
$ONOO^-$	Peroksinitrit
U	Unit

Kısaltmalar	Açıklamalar
ANOVA	Tek Yönlü Varyans Analizi
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATP	Adenozin Trifosfat
c3OHM	Siklik 3-Hidroksimelatonin
CAT	Katalaz
CDNB	1-Kloro-2,4-Dinitrobenzen
DDT	Dikloro-Difenil-Trikloroetan
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GABA	γ-Amino Bütirik Asit
GPx	Glutatyon Peroksidaz
GR	Glutatyon Redüktaz
GSH	Glutatyon
GSSG	Okside Glutatyon
GST	Glutatsyon-S-Transferaz
IGR	Böcek Büyüme Düzenleyicileri
IVM	İvermektin
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MDA	Malondialdehit
NADPH	Nikotinamid-Adenin-Dinükleotid Hidrojen Fosfat
NO	Nitrik Oksit
Nrf2	Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2
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

Kısaltmalar	Açıklamalar
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Tarım, insanlık tarihinin vazgeçilmez en önemli kaynağıdır. Tarım ürünlerinin verimi ve kalitesi de bu doğrultuda oldukça önem arz etmektedir. Tarım ürünleri, başka canlılar için cezbedici konumda olması, insanlar için tarımda istenen verimin alınamamasına ve ürünlerin bozulmasına neden olmaktadır (Oerke, 2005). Ürün verimini arttırmak ve ürünleri korumak için de pestisit uygulamaları geliştirilmiştir. Pestisitler, üretilen besin maddelerinin bozulmasına, azalmasına ve alınacak verimin düşmesine neden olan tarım zararlıları olarak isimlendirilen hedef organizmalara karşı kullanılan maddelerdir (Kalender, Olcay ve Başar, 1999).

Pestisitlerin vektör canlıların mücadelesi başta olmak üzere ambalajlanmış ve depolanmış gıdaların korunması, zararlı otların üremelerinin engellenmesi ve ayrıca ağaçların korunması gibi birçok yararı bulunmaktadır. Dünyada nüfusun da artması ile beraber pestisitlere ihtiyaç, var olan yararları sebebiyle katlanarak devam etmektedir (Sule, Condon, Gomes, 2022).

Dünya'da ilk zirai ilaç uygulamaları olarak papirüs üzerinde bulunan kayıtlara göre M.Ö. 1200'lerde kutsal tuzlar ve fethedilen yerlerin küllerinden herbisit olarak yararlanılmıştır, ardından kükürdün böcek öldürücü özellikleri keşfedilmiştir (Ağar, Aydınoğlu, Temel, İkizünal ve Ece, 1991). Bu girişimlerin ve keşiflerden sonra M.Ö. 1500'lerde böcek öldürücü olarak bit, pire ve eşek arılarına karşı hazırlanmış bazı içerikler bulunmuştur. Yakın coğrafyamızda da tarım için benzer zaman diliminde bazı girişimler başlamış, Mezopotamya'da 4500 yıl öncesinde kükürt pestisist olarak tercih edilmiştir (Altıkat, Turan, Ekmekyapar Torun, Bingül, 2009). Kükürt günümüzde de hala üzüm bahçeleri için pestisit olarak tercih edilmektedir (Costa, 2013, Richardson ve diğerleri, 2020). Pestisitlerin genel olarak yaygınlaşması ise 1629 yılında başlamıştır; John Parkinson ağaçları çürümekten korumak için sirkeli su ile yıkamayı önermiştir, 1653 yılında ise Austen, meyve ağaç dallarındaki çürümenin engellenmesi için potasyumca zengin olduğu için inek idrarı ile yıkanılmasını önermiştir (Matthews, 2018). 1763 yılında ise tobacco yoz karışımı 2 lt su içerisinde karıştırılıp böcek öldürücü olarak kullanılmıştır, nikotinde ilk defa insektisit olarak kullanılmıştır (Matthews, 2018).

Tarımdaki bu uygulamalar son 50 yılda besin kalitesini, ürün verimini ve üretimini arttırmak için yoğun olarak pestisit ve gübre kullanımı ile değişmiştir (Maroni ve diğerleri, 2006). Günümüzde yapılan tarım, geçmişte yapılan tarımlardan elden edilen veriler doğrultusunda, daha da gelişmiş, çeşitli kimyasal maddeler, pestisit amacıyla kullanılarak en etkili kimyasallar tespit edilmiş ve etkili olanlarla pestisit karışımları oluşturulmuştur. Günümüzde ise ağır metaller gibi çeşitli yüksek toksisiteye sahip kimyasal maddeler pestisitlerin ana maddesini oluşturmaktadır. Özellikle inorganik içeriğe sahip pestisitler oldukça toksik etkilere sahiptir.

Pestisitler; hedef aldığı canlıya göre farklı isimler almaktadırlar ve içerdikleri ana maddelerde değişiklik göstermektedir. Pestisitlerin sınıflandırılması; hedef olan canlıya, uygulanma şekline ve içeriğine göre birkaç şekilde yapılabilir (Casida ve Durkin, 2013).

Herbisitler: Tarımda ürünlere zarar veren bitkileri hedef alan pestisitlerdir. Yabancı otlara karşı kullanılmaktadır.

İnsektisitler: Tarım ürünlerine zarar veren böcekleri hedefleyen pestisitlerdir.

Molluskisitler: Üretilmek istenen tarım ürünlerinde zararları olan sümüklü böceklere karşı kullanılan pestisitlerdir. Yumuşakçalara karşı kullanılmaktadır.

Nematisitler: Nematod isimli solucanlara karşı kullanılır.

Algisitler: Alglerin oluşumlarını engellemek için kullanılmaktadır.

Akarisitler: Uyuz böceklerine ve parazitlerine karşı kullanılmaktadır.

Fungusitler: Tarımda istenmeyen mantarlara karşı kullanılan pestisitlerdir.

Rodentisitler: Tarım ürünlerine zarar veren kemirgenler için kullanılan pestisitlerdir (Manap, Günenç ve Doğaç, 2023).

Pestisitlerin ana maddesi organik ve inorganik olarak iki grupta incelenir: Organik pestisitler, içeriğinde flor, kükürt, oksijen, klorür, fosfor ve karbon gibi bulunmaktadır (Manap ve diğerleri, 2023). İnorganik pestisitler ise inorganik tuz karışımları ile

oluşturulmuş pestisitlerdir. Bakır sülfat, demir sülfat, kireç ve kükürt gibi inorganik karışımları kapsayan pestisitlerdir (Abubakar ve diğerleri, 2020).

Pestisitlerin, böcek öldürücü olarak sınıflandırılanları, insektisitlerdir. İnsektisitler de içeriklerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadırlar.

- 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) (Heong, Tan, Garcia, Liu ve Lu, 2013).

Pestisitlerin, etkili ve güvenli bir şekilde çevreye ve diğer canlılara zarar vermeden kullanılabilmesi büyük önem taşır. Ancak günümüzde kullanılan birçok pestisit, arzu edilen özelliklere sahip değildir. Bu amaç doğrultusunda, en uygun nitelikleri taşıyan pestisitler; sadece hedef organizmayı amaçlayan, doğada ekolojik dengeyi bozmadan bozunabilen ve çevrede de uzun süre kalıntı bırakmayan yapıda olmalıdır. Pestisitler, aynı zamanda, uygulandığı ortamda yeterli süre aktifliğini sürdürmeli ve pestisiti uygulayan kişiler için güvenli olmalıdır. Bu tür pestisitlerin geliştirilmesi, hem insan ve diğer canlıların sağlığını hem de çevresel sürdürülebilirliği korumak açısından son derece önem taşır. Ancak, tüm bu özelliklere sahip olan bir pestisit üretmek oldukça zordur. Bu nedenle, pestisitlerin

geliştirilmesi ve uygulanma aşamaları sürekli gözden geçirilmekte, çevresel etkileri düşürecek yeni yaklaşımlar araştırılmaktadır (Arslan, 2006).

Pestisitlerin doğadaki etki mekanizmaları da 3 şekilde cereyan etmektedir. Volatilizasyon; kimyasalların atmosfere buhar olarak geçişi. Mikrobiyal degradasyon; mikroorganizmalar tarafından biyolojik olarak parçalanma. Fotodegradasyon; güneş ışığının etkisiyle kimyasal yapının bozulması. Bu mekanizmalar, pestisitlerin su ve toprak gibi farklı ortamlardaki yayılımını belirlemektedir (Zeytinoglu, 2001). Ülkemizde pestisit kullanımı, var olan kayıtlara göre 1963 yılında başlamıştır, yıllar içinde kullanılan miktarlar değişiklik gösterse de günümüzde kullanımı Avrupa ülkelerine kıyasla düşüktür (Ağar ve diğerleri, 1991; Çalkaya ve Toptaş, 2024).

2000-2021 yılları arasında dünya, Avrupa Birliği (AB) ülkeleri ve Türkiye'deki pestisit kullanımındaki değişiklikler incelenmiş ve yasal düzenlemeler değerlendirilmiştir. Buna göre, 2021 yılı itibariyle dünya genelindeki ortalama pestisit kullanımı 1.07 kg ha^{-1}, AB ülkelerinde 3.20 kg ha^{-1} ve Türkiye'de ise 2.26 kg ha^{-1} olarak belirlenmiştir. Bu verilere göre, Türkiye'de hektara uygulanan pestisit miktarı AB ortalamasından düşük, ancak dünya ortalamasından yüksektir (Yılmaz, Düzenli ve Dağ, 2024).

Avrupa Birliği Gıda ve Yem Hızlı Alarm Sistemi (RASFF)'nin 2023 yılı bildirimlerine göre dünyada birçok ülkeden ihraç edilen meyve ve sebzelerde pestisit kalıntısı olduğu tespit edilmiştir (Rasff, 2024; Basım ve diğerleri, 2025).

Pestisitlerin ayrıca yaygın kullanımları sonucu da çevreye; sulara, toprağa ve havada da karışmaktadır (Cresto ve diğerleri, 2023). Toprak, su ve hava kirliliği olarak ayırdığımız çevre kirliliği, dünyadaki en büyük çevre sorunları arasında sayılmaktadır. Bu çevre sorunlarında da pestisitlerin payı azımsanmayacak boyuttadır. Bilinçsizce kullanılan pestisitler çevre ve toprak kirlinmesinin en önemli nedenleri arasındadır (Altıkat ve diğerleri, 2009). Pestisitler, bu özelliklerinden dolayı çevresel kirleticiler olarak da nitelendirilmektedir. Pestisitler uygulanma aşamasında, havaya buharlaşma yoluyla katılmaktadır. Havaya karışan pestisit rüzgârlarla taşınıp, sis ve yağışlarla tekrar yeryüzüne dönebilir. Bu şekilde hedef olmayan canlılara ulaşan pestisitler, bunlarda kalıntı ve toksisiteye neden olurlar (Altıkat, 2009; Sofuoğlu, 2009; Öğüt ve Seçilmiş, 2009).

Bazı pestisitler uygulama yapıldıktan sonra toprakta çözünürler ve zararsız hale gelirler ama bazıları çözünmezler ve kalıntı olarak toprakta kalmaya devam ederler. Bunlardan bazıları; cy-clic-hydrocarbon, BHC, DDT, Aldrin türleridir (Acharya, 2023).

Birçok herbisit türü pestisitlerde, topraklardaki yüzey bitkilerinin yaşamlarını tedhit ederek sayılarını azaltmakta ve bitki çeşitliliğini de olumsuz etkilemektedir, bu durum toprakta yaşayan omurgasızlarının ve kelebeklerin de besin zincirini azaltmaktadır (Köhler ve Triebskorn, 2013). Pestisitlerin tehdit ettiği ve hedef olmayan canlılardan biri de arılardır. Arılar özellikle bitkiler için polinatör görevi üstlenerek birçok canlının hayatı ve dünyadaki yaşamın devamlılığı için kilit rol oynarlar. Arılar, bu görevleri sebebiyle bitkiler ile yakın ilişkilere sahiptirler, bu ilişkiler sonucunda pestisitlerin hedeflerinden biri olmaktadırlar. Bu yollar arıların nektar toplama aşamasında; temas, solunum ve sindirim yolları olarak açıklanmaktadır (Ergün ve Altıntaş, 2022; Yarsan, 2019).

Nesilleri tükenmeden önce her yıl yumurtlama dönemlerinde Türkiye'yi ziyaret eden kelaynakların da sayılarının ciddi şekilde düşmesine, yavrularının büyümemesine ve yumurtalarının da çürümesine şu an yasaklı olan DDT isimli son derece toksik olan bir pestisit türü sebep olmuştur (Teksöz, 2016). Pestisitler aynı zamanda birçok sucul omurgasız ve balıklar için terotojenik, mutajenik ve karsinojenik etkilere sebep olmaktadır (Yarsan ve Çevik, 2007).

Sucul ekosistemleri tehdit eden organoklorlu pestisitlerin sucul ekosistemlere karışması sonucu birçok canlının metabolizmasına karışarak en son insanlarda da birikme göstermektedir. Bir balıktaki pestisit konsantrasyonu, aynı pestisitin sudaki konsantrasyonundan 1000-10.000 kat daha fazla olabilir. Klorlu pestisitler genellikle kronik toksisite gösterirler (McHugha ve diğerleri., 2010; Clasen ve diğerleri, 2018; Gupta ve diğerleri, 2018; Kayhan, 2020). İzmir Körfezi'nde yapılan bir araştırmada avlanan barbun, dil, çipura ve kefal balıklarında organoklorlu insektisitlerden olan DDE tespit edilmiştir (Kayhan, 2020).

Dünya'da en çok kullanılan pestisitlerden olan organofosforlu pestisitler, 2. Dünya savaşı zaman diliminde sentezlenmiş bir bileşik olarak ortaya çıkmıştır ve sinir gazı olarak da kullanılmıştır, daha sonraları insektisit özelliği bulunmuş ve pestisit olarak kullanılmaya devam edilmiştir (Eskenazi ve diğerleri, 2009). 1950'li yılların ardından DDT kullanımının

yasaklanmasıyla organofosfatlı pestisitlerin kullanımı artmış ve beraberinde de toksik etkileri sebebiyle zehirlenme vakaları da görülmüştür.

Pestisitlerin insanlara ulaşması doğrudan ve dolaylı şekillerde günlük hayatta mümkündür. Dolaylı ve doğrudan şekilleri genelde mesleki ve mesleki olmayan maruziyet olarak incelenmektedir. Pestisitlerin mesleki olmayan maruziyetleri birçok yolla mümkün olmaktadır ve bu yollar; kent içindeki yeşil alanlar, eğlence yerleri, evler ve ayrıca okul gibi kalabalık ortamlardır (Cresto ve diğerleri, 2023).

İtalya'nın Tirol eyaletinde, içinde çocukların oyun parklarında bulunduğu bir grup kentsel ve kırsal mekanlardan örnekler alınmış ve alınan örneklerde nörotoksik olarak gruplandıracağımız pestisitlerin varlığı tespit edilmiştir (Linhart, Panzacchi ve Belpoggi, 2021).

Mesleki olmayan maruziyetlerden bazıları da, maruz kalan kişilerin tarım bölgelerine yakın yerde yaşamaları olarak gösterilmektedir, bu durum maruz kalma riski açısından önemli olabilir (Cresto ve diğerleri, 2023).

Pestisit maruziyetlerinde mesleki olanlar genelde; tarım işçileri, pestisit üreticileridir ve potansiyel olarak yüksek dozda maruz kalırlar (Cresto ve diğerleri, 2023). Mesleki olan veya olmayan maruziyetlerin dışında da direkt ya da intihar yoluyla da maruz kalınabilir.

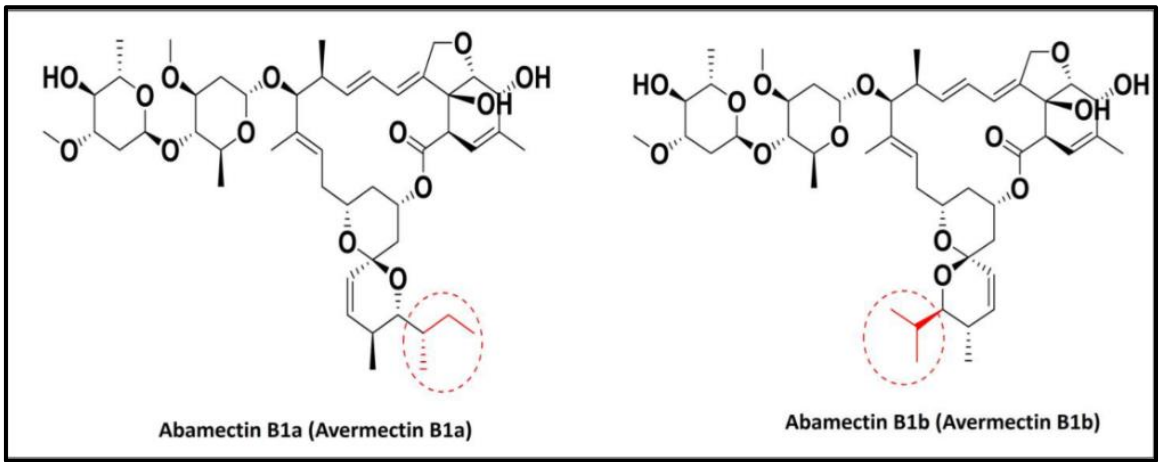
İnsanların pestisitlere maruz kalması 3 farklı şekilde olmaktadır, bu yollar; dermal, oral ve inhalasyondur (Damalas ve Eleftherohorinos, 2011; Kim, Kabir ve Jahan, 2017; Cresto ve diğerleri, 2023). Pestisit ile yapılan çalışmalardaki maruz kalma sıklığı en çok dermal yol olarak görülmüştür (Doğan Tiryaki ve diğerleri, 2018). Pestisitlere en çok dermal yol ile maruz kalınmasının sebebi gıda olarak tükettiğimiz tarım ürünlerinin üzerindeki pestisit kalıntıları zaman içerisinde insan vücuduna alınıp, metabolizmada toksisiteye sebep olmasıdır (Yılmaz ve diğerleri, 2024).

İnsan sağlığı açısından, pestisitlere maruz kalmanın çeşitli sağlık sorunlarına yol açabileceği bilinmektedir (Yılmaz ve diğerleri, 2024).

Makrosiklik laktonlar (Avermektin ve misbemisinler) bir toprak organizması olan *Streptomyces* türünden izole edilen, kimyasal türevleri veya ürünleridir (Vercruysse ve

Claerebout, 2014). İlk olarak 1978 yılında Japonya'da topraktan izole edilen bu toprak mikroorganizmasının miselyumlarından elde edilen bu madde, zamanla ilaç ve pestisit olarak kullanılmıştır (Ceylan ve Yılmaz, 1987). Makrosiklik laktonlardan ilaç olarak ilk kullanılan ivermektin'tir (Avcı ve yıldız, 2023). Parazitik hastalıklar ve bulaşıcı omurgasız hastalığı olan uyuz hastalığı için de önemli bir ilaçtır (Meinking ve diğerleri, 1995). Afrika'da birçok insanın uzun zamandır mustarip olduğu nehir körlüğü hastalığı için de iyileştirici özelliğe sahiptir (Kahansim ve diğerleri, 2021). Parazitik hastalıklar için sıklıkla tercih edilen İvermektin son dönemde ayrıca antikanser özelliği ile de ortaya çıkmaktadır. İvermektinin çoklu hedefe odaklanması, parazitlerin kanser hücreleri ile benzer şekillerde insan vücudunda konumlanması (Çelik ve Şimşek, 2022), hücre zarında klor kanallarını etkileyerek hücreyi "hiperpolarize" yapması, kolay ve ulaşılabilir bir ilaç olması gibi nedenlerle, anti kanser ilaç olarak nitelendirilmesinde etkili olmuştur (Juarez ve diğerleri, 2018).

Avermektinler arasında ivermektin, doramektin, abamektin, eprinomektin ve selamektin, milbemisinler arasında ise moksidektin ve milbemycin bulunur (Vercruysse, 2002; Avcı ve Yıldız, 2023).



Şekil 1.1. Avermektin B1a ve Avermekmetin B1b (Ghazawy ve diğerleri, 2023).

Abamektin; Avermektin isimli 6 üyesi bulunan bir makrosiklik gruptan köken almaktadır. Bu temel grup 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).

Abamektin, Avermektin B1a ile B1b nin kombinasyonu ile oluşmuş insektisittir (Noack ve diğerleri, 2021). Abamektin kontakt ve mide etkili insektisit ve akarisit olup, 1991 yılından beri birçok üründe kırmızı örümcek ve bazı sebze zararlılarına karşı kullanımı için ruhsatlandırılmıştır (Ay, 2006). Sıklıkla, insektisit, akarisit, helminitisit olarak tarımda tercih edilir (Abd-Elhady ve Abou-Elghar, 2013; Bekkairi, Bouchica, Gasmi S ve Rouabhi, 2024). Abamektin tarımda şimdiye kadar en düzenli şekilde kullanılan pestisit olduğu için hedef olmayan canlılara zararı da oldukça dikkat çekmiştir (Bai ve Ogbourne, 2016; Ziada, 2022). Abamektinin aşırı kullanımı sonucunda, kalıntıları toprakta, suda ve mahsuller üzerinde kalmaktadır (Ziada, 2022).

Abamektin PAN (Pestisit Eylem Ağı)'ın en tahlikeli pestisitler listesinde belirtilmektedir ve ayrıca çevre için de ciddi olarak toksik etkisi olduğu da bildirilmiştir (Pan international, 2024).

Abamektini oluşturan avermektin, yapısı gereği böceklerin sinir sistemi üzerinde etkili bir maddedir. Abamektinin etki mekanizması, merkezi sinir sistemindeki GABA isimli nörotransmitterin salınımını tetiklemektedir (Sun ve diğerleri, 2015). Omurgasız canlılarda özellikle ciddi bir nörotoksin olan abamektin, glutamat kapılı klor kanallarını etkileyerek klor iyonlarının hücre içine girişini arttırmaktadır. Omurgasızlardaki bu mekanizma sonucunda da sinir sinyal iletimini engellenir, kas felcine, solunum yetmezliğine neden olur ve ilerisinde de ölümle sonuçlanmaktadır (Bloomquist, 2003). Abamektin omurgasızlarda bu etkilerine ilaveten, GABA reseptörlerini de uyararak sinir hücrelerinin aşırı baskılanmasına neden olur. Omurgasızların sinir sistemleri bu mekanizmaya karşı daha hassas olduğu için abamektin omurgasızlar için ölümcül bir maddedir (Fisher ve Mrozik, 2008).

Abamektin hedefi olmayan canlılardan biri olan memeliler üzerinde de nörotoksik etkilere sahiptir, memelilerde gelişmiş bir kan beyin bariyeri bulunmasına rağmen, abamektin GABA reseptörlerini aktive edebilir (Paul ve diğerleri, 1987). Bu aktivasyon sonucu abamektinin içerisindeki makrosiklik laktonların kan beyin bariyerini geçebildiği ve GABA benzeri bir toksik etkiye sebep olduğu da saptanmıştır (Yang, 2012; Ziad, 2022). Abamektinin ayrıca kan beyin bariyeri az gelişmiş memelilerde ve bazı MDR1 geni doğuştan mutasyona uğramış memelilerde tehlikeli bir hale dönüşebilir (Paul ve diğerleri, 1987). Memelilerde, abamektin aşırı doz ya da kalıtımsal eğilimler sebebiyle, bilinç kaybı

(koma), hipotansiyon, brakidardi (yavaş kalp atışı), ataksi (denge kaybıi koordinasyon kaybı), nöbetler ve solunum depresyonu gibi kritik etkilere sebep olmaktadır (Lankas ve Gordon, 1989).

Son yapılan araştırmalar, avermektinin hedefi olmayan organizmalar üzerinde de nörotoksik etkileri olduğunu göstermiştir. Yapılan bir çalışmada Avermektin, sıçan fetüslerinde nörogelişimsel toksisiteye yol açarak, nörogelişimsel mRNA geni üzerinde mutasyonları tetikleyebildiği gösterilmiştir (Ibrahim ve diğerleri, 2021).

Abamektinin, karaciğer, böbrek ve testis dokusunda sebep olduğu toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada, Abamektinin sıçanlarda biyokimyasal fonksiyonlar üzerinde değişimleri tetiklediği gözlemlenmiştir. Histopatolojik değerlendirmelerde de abamektinin karaciğer ve böbrek dokularında patolojilere neden olduğu ortaya koyulmuştur. Ancak antioksidan özelliklere sahip olan C ve E vitaminlerinin, abamektin tarafından indüklenen oksidatif stresi hafifleterek karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını iyileştirme potansiyeline sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, C ve E vitaminleri abamektinin karaciğer, böbrek ve testis dokularında neden olduğu histolojik hasarları da önemli ölçüde azaltmıştır. Bu çalışma, abamektin gibi insektisitlere maruz kalma durumunda hedef organlarda (özellikle karaciğer, böbrek ve testis) ciddi doku hasarı riskinin bulunduğunu açıkça ortaya koymaktadır (Magdy ve diğerleri, 2016).

Abamektinin, zebra balıklarının üreme organlarındaki toksisitesi üzerine araştırıldığı bir çalışmada, 20 erkek ve 20 dişi balık kullanılmıştır. Balıklar 4 gruba ayrılmıştır; ilk grup kontroldür ve diğer 3 grupta artan dozlarda (0,75 μgL^{-1}, 1,5 μgL^{-1}, 3 μgL^{-1}) abamektin uygulananlar olarak ayrılmıştır. Uygulamalar sonucunda testis dokusu incelendiğinde, seminifer tübüllerin belirgin sınırlarını kaybettiği, yapısal bütünlüğünde ve üreme hücrelerinde dejenerasyonlar görülmüştür. Leydig hücrelerinde hipertrofi, apoptoz, piknotik çekirdek oluşumu, interstisyel dokuda fibrozis ve nekroz alanları tespit edilmiştir. Ovaryumlar ise atreziye (dejenere olmuş yumurta hücresi) uğramış, oositlerin sayısında artış, oositlerde vakuolizasyon, kortikal alveollerde hipertrofi ve vitellogenik oositlerde yapısal bozulmalar tespit edilmiştir (Bağdatlı, Yön ve Bağdatlı Ertuğ, 2025).

Ratların testis dokularında abamektinin toksik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, abamektinin rat testis dokusunda oksidatif stresi tetiklediği, antioksidan enzim seviyelerinde

(SOD, CAT, GST, GPx) artış ile tespit edilmiştir. MDA seviyesinde abamektin uygulaması yapılan ratlarda kontrol grubuna göre artış görülmüştür. Abamektinin aynı zamanda testis dokusundaki hücrelerde apoptozu indüklediği de çalışmada varılan sonuçlardan biridir. Histopatolojik gözlemlerde de dejenerasyonlar bulunmuştur. Sertoli hücrelerinde ve spermatogonyumda yapılan elektron mikroskobu çalışmalarında da, sitoplazmada vakuolizayon, mitokondrilerde şişme, nükleusta piknoz ve lizozomlar da artış gözlemlenmiştir. Çalışmada kullanılan melatoninin antioksidan özelliğinden faydalanarak, abamektin tarafından tetiklenen bu toksisiteyi iyileştirilebileceği ortaya konulmuştur (Adıgüzel ve diğerleri, 2024).

Yapılan bir subkronik çalışmada, abamektinin ratlarda 210 günlük uygulaması ile karaciğer, böbrek ve testis organlarındaki meydana gelen toksisitelerin biyokimyasal ve histopatolojik açıdan değerlendirmeleri gerçekleştirilmiştir. Çalışmada karaciğerde, ALT ve AST enzimlerinde artışlar tespit edilmiş ve histopatolojik değerlendirme sonucunda da, nekroz, konjesyon ve sinüzoid bulgularına rastlanılmıştır. Böbrek dokusunda üre ve kretain değerlerinde yükselmeler gözlemlenmiştir. Böbrek dokusunda histopatolojik bulgular; kanama, konjesyon ve bazı dejenerasyonlar olarak tespit edilmiştir. Testislerdeki toksisite değerlendirmeleri için de testeron ölçümleri yapılmıştır. Bu ölçümler sonucunda testeron seviyelerinde azalma, döl verimliliklerinde düşüş, günlük sperm verimi ve sperm sayılarının da azalma gözlemlenmiştir. Histopatolojik bulgularda ise vakuol oluşumu ve ödem tespit edilmiştir. Moleküler incelemeler de ise; karaciğer ve böbrek dokularında protein ve RNA düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı sonucuna ulaşılmıştır (Abdy-Elhaldy ve Abou-Elghar, 2013).

Abamektinin toksisitesi üzerine yapılmış çalışmalarda görülebileceği üzere, oksidatif strese neden olduğu ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu arttırdığı tespit edilmiştir (Zhang ve diğerleri, 2017; Radi, Mohammed, Abushouk Aleya ve Abdel-Daim, 2020). Abamektinin hayvanlarda bağışıklık kapasitesini azalttığı, böylece immünodepresyonu tetiklediği de bildirilmiştir (Wang, Xing, Li, Xu ve Wang, 2011).

Pestisitlerin genel olarak dokular için kanserleşme yönünde tetikleyici olduğu da birçok çalışmada gösterilmiştir. Kanserleşmenin temelinde de dokularda toksisite ve oksidatif hasar artışı görülmektedir. Toksik maddeler sonucunda oluşan serbest radikaller, hücrelerde metabolik bozukluklara yol açarak hücre hasarına ve antioksidan savunma sisteminin

baskılanmasına neden olurlar. Bunun sonucunda da DNA ve protein yapılarında farklılaşmalar gözlenebilir (Uzun ve Kalender, 2011; Kalender, Apaydın, Baş ve Kalender, 2015).

Reaktif oksijen türleri insan fizyolojisi ve patofizyolojisinde çok önemli roller oynar. Süperoksit anyonları ve hidrojen peroksit gibi tüm ROS türleri, eşleşmemiş elektronlara veya kararsız bağlara sahiptir. Bu türlerin canlıdaki yoğunluklarının artışı sonucu; proteinler, lipidler, karbonhidratlar ve nükleik asitlerle hızla tepkimeye girerler ve geri döndürülemez işlevsel değişikliklere ya da tam yıkıma sebep olurlar (Brieger, Schiavone, Miller ve Krause, 2012).

Hücresel düzeyde reaktif oksijen türleri, hücre büyümesini, apoptozu (programlanmış hücre ölümü) ve diğer sinyal mekanizmalarına katılmaktadır. Sistem düzeyinde ise kan basıncı kontrolü, bilişsel işlevler ve bağışıklık sistemi gibi karmaşık görevlerde aktif rol alır. Ayrıca ROS, büyüme faktörlerine verilen yanıtları düzenler, inflamatuar (iltihabi) tepkilerin oluşumunu sağlar ve bağışıklık sisteminde patojenlerin öldürülmesi için doğrudan rol oynar (Brieger ve diğerleri, 2012).

Serbest radikaller ya da reaktif oksijen türleri, yapılarında tek sayıda elektron içeren, açık elektron kabuğu konfigürasyonuna sahip atom veya moleküllerdir (Meral ve diğerleri, 2012).

Serbest radikallerin oluşumu hem metabolizma sonucu oluşan iç etkenlerle (endojen etken) hem de dış etkenler vasıtasıyla (eksojen etken) meydana gelmektedir. İç etkenlerden en önemlisi ve en bilineni oksijenli solunumdur (Özcan ve diğerleri, 2015). En yaygın hücresel bir diğer değişle iç etkenler sebebi ile oluşan serbest radikaller; hidroksil (OH ·), süperoksit (O2- ·) ve nitrik monoksittir (NO) (Aslan ve Karahalil, 2019).

Süperoksit anyonu ($O_2^{-}\cdot$), moleküler oksijenin elektron almasıyla oluşan anyondur ve serbest radikaldir. Mitokondriyal elektron taşıma zinciri sırasında veya NADPH oksidaz ve ksantin oksidaz gibi enzimler aracılığıyla üretilir. Organizmanın metabolizmasında kısa süre bulunur, çünkü SOD (süperoksit dismutaz) enzimi tarafından hidrojen peroksite dönüştürülür (Patel, Rinker, Peng, Chilian, 2018) .

Hidrojen peroksit (H_2O_2), radikal olmayan bir ROS'tur; hücre zarlarını geçebilir ve sinyal iletiminde rol oynar. Süperoksit dismutaz enzimi, süperoksit anyonunu hidrojen peroksite dönüştürür. Katalaz enzimi ile de detoksifiye edilir (Lee, Heikes ve O'Sullivan, 2000; Patel ve diğerleri, 2018).

Hidroksil Radikali (•OH), oksijen ve hidrojen atomlarından oluşan son derece reaktif bir serbest radikaldir. Fenton reaksiyonu gibi kimyasal süreçler sırasında, özellikle demir veya bakır iyonlarının varlığında hidrojen peroksit (H_2O_2) ile reaksiyona girerek oluşur. DNA, proteinler ve lipitler gibi biyomoleküllerle hızla reaksiyona girerek oksidatif hasara neden olur. Bu hasar, mutasyonlara, hücre ölümüne ve çeşitli hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir (Zuo ve Wang, 2015).

Singlet Oksijen ($^1O_2$), moleküler oksijenin (O_2) uyarılmış bir formudur ve yüksek enerjili, radikal olmayan bir reaktif oksijen türüdür. Fotosentetik organizmalarda, özellikle bitkilerde, ışık enerjisiyle klorofilin uyarılması sonucu oluşur. Ayrıca, kimyasal reaksiyonlar ve bazı enzimatik süreçler de $^1O_2$ üretimine katkıda bulunabilir. Lipit peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı gibi oksidatif stresle ilişkili süreçlerde rol oynar. Hücre sinyalleşmesinde de görev alabilir (Krieger-Liszkay, 2005)

Peroksinitrit ($ONOO^-$), süperoksit anyonu ($O_2^{-}\cdot$) ile nitrik oksit ($NO\cdot$) arasındaki reaksiyon sonucu oluşan güçlü bir oksidandır. Makrofajlar, endotelyal hücreler ve nöronlar gibi hücrelerde, inflamasyon ve bağışıklık yanıtları sırasında yüksek miktarda üretilir. Proteinlerin nitrasyonu, DNA hasarı ve lipit peroksidasyonu gibi oksidatif hasarlara neden olabilir. Ayrıca, mitokondriyal disfonksiyon ve hücre ölümüne yol açabilir (Radi, 2013).

Peroksil ($ROO\cdot$) ve alkoksil ($RO\cdot$) **r**adikalleri, organik moleküllerin oksidasyonu sırasında oluşan oksijen merkezli serbest radikallerdir. Lipit peroksidasyonu sürecinde, çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu meydana gelirler. Ayrıca, hidroperoksitlerin metal iyonlarıyla reaksiyonu da bu radikallerin oluşumuna katkıda bulunur. Hücre zarlarının yapısal bütünlüğünü bozar, proteinleri ve DNA'yı okside eder, böylece hücresel fonksiyonları olumsuz etkiler (Yin, Yu ve Porter, 2011).

Nitrik oksit ($NO\cdot$), vücutta doğal olarak üretilen, serbest radikal yapıda bir gazdır. Bu molekül, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arginin amino asidinden sentezlenir.

Vazodilatasyona yardımcı olur, sinir hücreleri arası iletişimi kolaylaştırır. Makrofajlar ve nötrofiller gibi bağışıklık hücreleri, patojenleri öldürmek için NO· üretir. Nitrik oksit, radikal yapıda olduğun için süper oksit anyonu ile birleşerek ($ONOO^-$) oluşumuna sebep olarak, DNA, lipid ve proteinler üzerinde kalıcı hasarlara neden olur (Kuyumcu, Polat Düzgün, Özmen ve Besler, 2003).

Oksidatif stres; pro-oksidan ve antioksidan dengenin bozulması olarak genel bir tanıma sahiptir (Meral, Doğan ve Kanberoğlu, 2012). Oksidatif stresin oluşması, vücutta serbest radikallerin (özellikle reaktif oksijen türleri- ROS) ve diğer reaktif moleküllerin aşırı birikmesi ile karakterize olan süreçtir. Bu aşırı birikim, hücresel denetim sistemlerinin normal işlevini aşar ve hücresel hasara yol açma ile sonuçlanır. Normalde, vücutta serbest radikallerin etkilerini nötralize eden güçlü bir antioksidan savunma sistemi bulunur. Ancak, bu sistem dengesi bozulduğunda, serbest radikaller hücrelerin, proteinlerin, lipitlerin ve DNA'nın oksidasyonuna neden olur. Bu durum, birçok kronik hastalığa, yaşlanma sürecine ve hücresel fonksiyonların bozulmasına yol açabilir (Sies, 2017; Finkel ve Holbrook, 2000).

Oksidatif stresin oluşumu, mitokondriyal elektron transport zincirinden veya NADPH'nin uyarılmasından kaynaklanan ROS'nin aşırı birikmesi nedeniyle birden fazla yolakla tetiklenebilmektedir (Çay Demir ve Yörük, 2022). Benzer şekilde, aşırı fiziksel egzersiz de kaslarda serbest radikal üretimini artırabilir (Powers ve diğerleri, 2011).

Metabolizmadan kaynaklanan nedenlerden başka, eksojen etkilerle de oksidatif stres artabilir, elektromanyetik radyasyon, sigara dumanı ve çevresel kirleticiler tarafından üretilen serbest radikaller en çok bilinen eksojen kaynaklardır. Radon, kozmik radyasyon gibi doğal kaynakların yanında, ksenobiyotikler de doku hasarını tetikleyerek oksidatif stresi arttırmaktadır (Kalender ve diğerleri 2014; Apaydın ve diğerleri, 2018).

Oksidatif stres, DNA, proteinler ve lipitler üzerinde hasar yaratabilir. Bu hasar, hücresel fonksiyonları bozar ve genetik mutasyonlara yol açabilir. Oksidatif stres aynı zamanda inflamasyon sürecine sebep olur, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik bozukluklar ve diyabet gibi hastalıkların oluşumunu tetiklemektedir (Sies, 2017; Finkel ve Holbrook, 2000).

Yaşlanma süreci de oksidatif stresi arttırmaktadır, hücresel antioksidan savunma sistemlerinin etkinliği yaşlanma ile beraber azalır. Bu durum, serbest radikallerin hücrelere zarar vermesine ve yaşa bağlı hastalıkların (örneğin Alzheimer, Parkinson) gelişmelerine neden olabilir (Harman, 2003).

Antioksidan savunma mekanizması ise meydana gelen oksidatif stresi ve hasarı azaltmaya ve engellemeye yardımcı olurlar. Antioksidan maddeler bu mekanizmanın ana bileşeni olup, oksidatif stres sonucu oluşan reaktif oksijen türlerini ortadan kaldıran ve ayrıca SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktivitelerini düzenleyen maddelerdir (Satıcı, Başpınar, Dirican ve Kalender, 2022).

Antioksidan mekanizmalarda endojen ve eksojen antioksidanlar olarak ikiye ayrılmaktadır (Yıldız ve Yıldız, 2022). Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz gibi endojen antioksidan enzimler, oksidatif stresi azaltmada kritik rol oynar (Zhao, Nelson, Betsholtz ve Zlokovic, 2015).

Endojen antioksidanlar; organizmanın kendi metabolizmaları tarafından üretilen antioksidan maddelerdir. Endojen antioksidanlarda enzimatik ve enzimatik olmayanlar olarak kendi içlerinde ikiye ayrılmaktadırlar (Karabulut ve Gülay, 2016). Endojen ve enzim olarak bildiğimiz antioksidanlar; SOD, CAT, GPx ve GST, hücresel düzeyde hasarı ilerleten reaktif oksijen türlerinin temizlenmesinde aktif görev alan enzimlerdir (Kalender ve diğerleri, 2015; Baş ve Kalender, 2016; Karaboduk ve diğerleri, 2024). Hücreleri ROS ve RNS kaynaklı hasarlardan koruyan endojen moleküller arasında şunlar yer almaktadır: glutatyon, alfa-lipoik asit (tioktik asit), koenzim Q, ferritin, ürik asit, bilirübin, metallotionein, L-karnitin ve melatonin (Rizzo ve diğerleri, 2010). Antioksidanlar endojen ve eksojen kökenli olarak iki gruba ayrılırlar ve bir bütün şekilde serbest radikallere karşı savaşırlar ve hücrenin korunmasında ana rolü üstlenirler (Aslankoç ve diğerleri, 2019).

Endojen-protein kökenli enzimatik antioksidanlar şu şekilde sıralanabilir:

Süperoksit dismutaz; süperoksit molekülünü, hidrojen peroksit ve oksijene dönüştüren antioksidan enzimdir. Hidrojen peroksit de bir serbest radikal olduğu için, GPx ve CAT gibi antioksidan enzimlerin varlığıyla metabolizmadan uzaklaştırılmaktadır (Karabulut ve Gülay, 2016).

Katalaz enzimi, hidrojen peroksiti, hidrojen ve oksijene katalizleyen antioksidan enzimdir (Halliwell ve Gutteridge, 2015).

Glutatyon-S transferaz ve glutatyon peroksidaz, iki endojen antioksidan enzim grubu ise çeşitli ksenobiyotiklerin hücresel detoksifikasyonunda aktif olarak görev alırlar (Karaboduk ve Kalender, 2021). Ayrıca, glutatyon disülfid (GSSG) formuna dönüşmesiyle hücresel redoks dengesini sağlar ve bu dönüşüm, hücre içindeki oksidatif durumun yönetilmesine katkı sağlar (Lu, 2013).

Endojen ve protein olmayan antioksidanlar

- Gutatyon
- Alfa lipooik A
- Koezinzim Q
- Ferritin
- Ürik Asit
- Bilirubin (Aguliar ve diğerleri, 2016).
- Melatonin (Aslan ve diğerleri, 2020; Karabulut ve Gülay, 2016).

Eksojen antioksidanlar ise canlının metabolizması sonucu oluşmayan ve dışarıdan alınan antioksidan grubuna verilen isimdir. Bu grupta bulunan antioksidanları ise şu şekilde sınıflandırabiliriz: Vitaminler (E, A, C VE B9) ve ilaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar (Ksantik Oksidaz ve NADPH inhibitörleri, rekombinant süproksit dismutaz, Trolox C, endojen antiokdian aktiviteyi arttıranlar, demir redoks döngüsü inhibitörleri, nötrofil adezyon inhibitörleri, sitokinler, barbitüratlar ve demir şelatörleri) (Bülbül ve diğerleri, 2021; Karabulut ve Gülay, 2016).

Antioksidan bileşikler, oksidatif hasara karşı dört ana mekanizma ile koruma sağlar:

1. Geçiş metallerini kompleksler halinde bağlayarak etkisiz ve zararsız konuma getirme
2. Reaktif oksijen (ROS) ve reaktif azot (RNS) türlerini temizleme veya etkisiz hale getirme
3. Serbest radikaller tarafından indüklenmiş olan zincir reaksiyonlarını durdurma
4. Serbest radikaller tarafından zarar görmüş molekülleri onarma.

Malondialdehit (MDA), bir oksidatif hasar belirtecidir, lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olan reaktif bir aldehittir (Traverso ve diğerleri, 2004; Gawel ve diğerler., 2004).

Malondialdehit (MDA), oksidatif stresin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir biyomarkerdir. Serbest radikallerin hücrelerdeki lipitlere saldırarak peroksidasyon (yağ oksidasyonu) sürecini başlatması sonucunda MDA oluşur. Reaktif bir aldehit olan MDA, hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller tarafından oksidasyona uğramasına ve ayrıca biyolojik makromoleküller, özellikle DNA, proteinler ve lipitlerle reaksiyona girerek hücresel hasarına yol açmasına neden olabilir. Bu süreç, hücre zarlarının yapısal bütünlüğünü bozarak, kanser, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, kardiyovasküler, nörolojik hastalıklar ve psikiyatrik bozukluklar gibi çeşitli hastalıkların gelişimine zemin hazırlar (Singh, Karthigesu, Singh ve Kaur, 2015; Khoubnasabjafari, Ansarin, ve Jouyban, 2015).

Oksidatif stresle savaşan endojen antioksidanların baskılanması ya da zarar görmesi sonucunda da hastalıkların ortaya çıkması kaçınılmazdır. Süperoksit radikallerini daha az zararlı olan hidrojen peroksite dönüştüren, SOD enzimindeki SOD1 geninde mutasyon bulunması durumunda, motor nöron hücrelerinin dejenerasyonuna neden olan amiyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalığı ortaya çıkabilir (Valentine, Doucette ve Zittin Potter, 2005). Ayrıca SOD2 eksikliğinde, mitokondriyal disfonksiyonla ilişkili olarak kardiyomiyopati ve erken ölüm riskini artırabilir (Li ve diğerleri, 1995).

Glutatyon peroksidaz (özellikle GPx-1), hidrojen peroksit ve lipid peroksitleri suya dönüştürerek hücre zarlarını korur. GPx-1 eksikliği, oksidatif stresin artmasıyla birlikte diyabet, hipertansiyon ve kardiyotoksisite gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir (Lubos, Loscalzo ve ve Handy, 2011).

Katalaz (CAT) enzimi ise hidrojen peroksiti parçalayarak hücre içi hasarı engeller. Katalaz eksikliği, akatalazemi olarak bilinen genetik bir durumla ilişkilidir ve bu eksiklik diyabet, ateroskleroz ve hatta bazı nörodejeneratif hastalıkların oluşumu ile bağlantılı bulunmuştur (Chelikani ve diğerleri, 2004). Endojen antioksidan sistemlerdeki bu tür eksiklikler ve defektler, serbest radikal birikimini kontrol edilemez hale getirerek, hücre hasarını hızlandırmakta ve kronik hastalıkların gelişmesini tetiklemektedir.

Oksidatif hasarın artışına sebep olan dış kaynaklardan biri de pestisitlerdir (Sule ve diğerleri, 2022). Yapılan birçok deneysel çalışmada, akut ve kronik pestisit maruziyeti sonucu ortaya çıkan toksik etkilerin (immünotoksisite, nörotoksisite, hepatotoksisite, genotoksisite, embriyotoksisite) patogenezinde oksidatif doku hasarının rol oynadığı bildirilmiştir (Nur ve Deveci, 2018; Deveci, Nur ve Kılıç, 2021).

Pestisitlerin birçok hastalığı, hedef olmayan canlılarda tetiklediği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir, deneysel çalışmalardan çıkarılan sonuçlara göre bu hastalıkların tetiklenmesindeki ortak etki oksidatif stres olarak belirlenmiştir (Sule ve diğerleri, 2022). Pestisitlerin çoğu, lipofilik yapıda oldukları için lipit bakımından zengin biyomembranlar vasıtasıyla canlıların metabolizmasına kolayca karışabilmektedirler. Serbest radikallerin de varlığı bu sebeple pestisitlerin toksisitesinde önemli bir belirteçtir (Banerjee ve diğerleri, 2001; Karaboduk ve diğerleri, 2024).

Pyrioproxyfen isimli sıklıkla pamuk bitkisinin korunmasında tercih edilen bir insektisitin, balıklar üzerindeki toksisitesinin çalışıldığı bir araştırmada; pyrioproxyfenin balıklardan izole edilmiş kan lenfositlerinde, beyin, solungaç, karaciğer ve böbrek hücrelerinde hem DNA hasarını indüklediği hem de beyin, solungaç, karaciğer ve böbrek dokularında antioksidan enzim aktivitelerinde (SOD, CAT, GST) düşüşe sebep olduğu görülmüştür. Çalışmada kırmızı kan hücrelerinde de morfolojik ve nükleer anomaliler tespit edilmiştir (Li ve diğerleri, 2022).

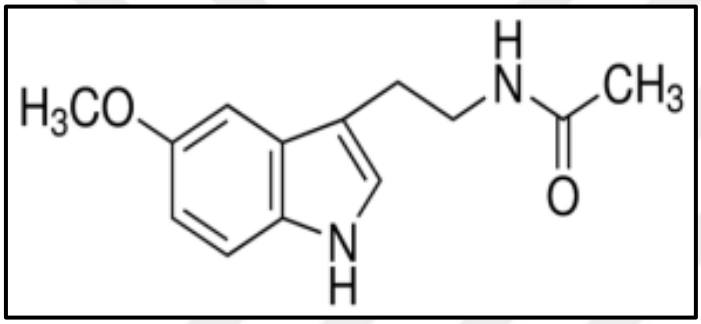
Asetilkolinesteraz (AChE) enziminin seviyesi toksikojik değerlendirmeler için sıklıkla kullanılan bir belirteçtir. AChE, beyindeki bir nörotransmitter olan asetilkolini hidrolize ederek etkisiz hale getirilmesinde görev alır. Bu enzim, sinaptik boşlukta asetilkolin salındıktan sonra sinir hücrelerinin birbiri ile iletişimlerinin sonlanmasına yardımcı olur. AChE organizmada; kolinerjik nöronlarda, kolinerjik sinapslarda, nöromüsküler kavşakta, kırmızı kan hücrelerinde (eritrositler), akciğerde, dalakta ve beynin boz maddesinde bulunur (Rosenberry, 1975).

Asetilkolin, sinaptik boşlukta sinir hücrelerinin birbirini uyarmasını sağlar, ancak bu süreç, AChE tarafından hızla durdurulur. AChE, asetilkolini asetat ve kolin bileşenlerine ayırır ve bu, nörotransmitterin gereksiz yere birikmesini engeller (Soreq ve Seidman, 2001). AChE aynı zamanda bazı nörodejenaratif hastalıkların tespitinde de sıklıkla tercih edilmektedir,

çünkü nörodejenerattif hastalıklarda asetilkolin seviyesinin düşüşü ve sinaptik iletim bozukluğu ortaya çıkmaktadır, AChE'nin aşırı aktivitesi, bu hastalıkların ilerlemesine katkı sağlar (Mesulam, 2000).

Melatonin, birden fazla etkiye sahip olan ve canlılar tarafından doğal olarak üretilen bir moleküldür (Hardeland ve diğerleri, 2011). Melatonin ilk olarak Aaron Lender tarafından 1958 yılında sığır epifizinden keşfedilmiştir (Lerner, 1958; Tordjman ve diğerleri, 2017).

Yapılan çalışmalarda; bakteriler, algler, bitkiler ve hayvanlar tarafından birçok canlı tarafından üretilmektedir (Tan ve diğerleri, 2012; Reiter, Tan ve Galano, 2014).

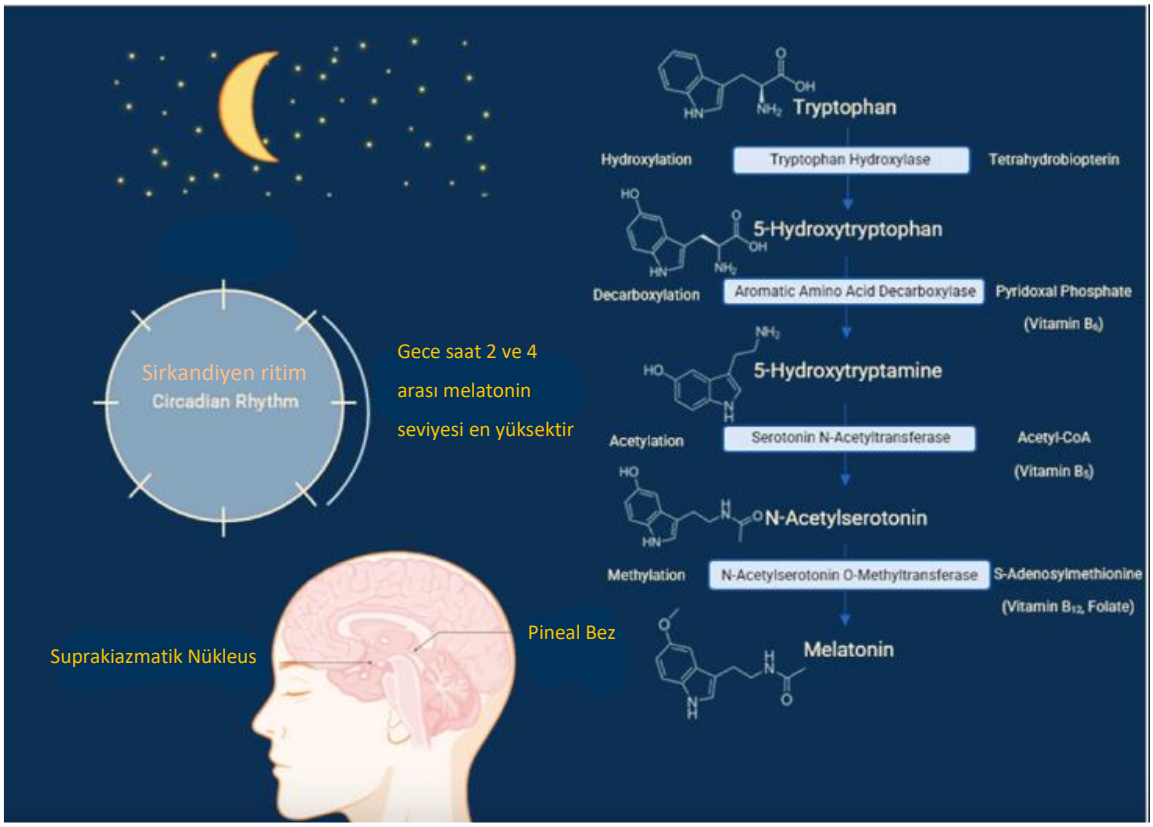


Şekil 1.2. Melatoninin kimyasal yapısı

Melatonin temelde beyindeki hipotalamus bölgesindeki pineal bez tarafından üretilmektedir, beynin dışında da ek olarak birkaç organ tarafından da melatonin üretiminin gerçekleştiği bilinmektedir. Bu organlar; lens**,** kemik iliği hücreleri**,** safra yolları ve gastrointestinal sistem gibi birçok oragnın hücreleri tarafından üretilen bir hormondur (Arendt ve Aulinas, 2022). Melatoninin retinada üretilmesi, retinal pigment epitelinin işleyişinde ve fotoreseptör hücrelerin gece-gündüz siklusuna verdiği yanıtların düzenlenmesinde önemli rol oynar. Ciltte**,** melatonin hem pigment granüllerinin düzenlenmesinde hem de derideki dokuların güneşin zararlı ışınlarına karşı korunmasını sağlar (Reiter, 1995; Şener, 2010). Melatonin ayrıca gastrointestinal kanalda**,** özellikle enterokromaffin hücreler tarafından da üretilmektedir (Şener, 2010).

Melatoninin yalnızca temel görevi olan sirkandiyen ritmi düzenlediği bilinmektedir, fakat melatonin güçlü antioksidan özelliği ile hücrelerin yenilenmesi, bağışıklık siteminin güçlenmesi ve vücut ısısının düzenlenmesi gibi diğer önemli görevleri de bulunmaktadır (Atasoy, 2019). Melatoninin antioksidan özelliği aynı zamanda, antioksidan enzimlerin

uyarılmasını (gen ekspresyonları veya aktivite) da sağlamaktadır (Gupta, Gupta ve Kohli, 2003).



Şekil 1.3. Melatoninin biyosentezi (Kamfar ve diğerleri, 2024)

Melatonin üretimi ve salınımı, karanlıkta artarken, ışık varlığında baskılanmaktadır. Görsel bilgiler retina üzerinden hipotalamustaki suprachiasmatic nucleus (SCN) aracılığıyla pineal bezine iletilir. İnsanlarda melatonin salgısı, güneş batışı sonrası kısa bir süre içinde başlar, gece ortasında (sabah 2 ile 4 arasında) en yüksek seviyeye ulaşır ve gece ilerledikçe gün doğumuna kadar kademeli olarak azalır. Melatoninin yaklaşık %80'i gece saatlerinde üretilir ve serum seviyeleri 80 ile 120 pg/ml arasında değişiklik gösterir. Gün ışığı saatlerinde ise serum seviyeleri oldukça düşüktür (10-20 pg/ml) (Tordjman ve diğerleri, 2017).

Melatoninin oluşumunda başlangıç olarak görev yapan aminoasit triptofandır. Triptofan; triptofan hidroksilaz ve aromatik dekarboksilaz vasıtasıyla bir nörotransmitter olan serotonine dönüşür. Serotonin de arilalkinamin N-asetiltransferaz (AANAT) ve hidroksindol-O-metiltransferaz (HIOMT) enzimlerinin işlevi ile melatonine dönüştürülür (Vasey ve diğerleri, 2021; Zhang ve diğerleri, 2024).

Melatonin antioksidan madde olarak, literatürde ilk kez 1991 yılında Ianas ve diğerleri tarafından ortaya atılmış ve daha sonra yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarla desteklenmiştir (Ianas ve diğerleri, 1991; Atasoy, 2019).

Melatoninin en önemli özelliklerinden biri de peroksil radikallerini yakalayarak durdurabilmesidir. Melatonini diğer antioksidanlardan ayıran bir diğer önemli özellik ise, serbest radikalleri etkisiz hale getirdikten sonra prooksidanlara dönüşmemesidir. Diğer birçok antioksidan, serbest radikalleri nötralize ettikten sonra daha az toksik prooksidan bileşiklere dönüşürken, melatonin antioksidan etkisini devam ettiren ara ürünlere metabolize olmaktadır. Bu nedenle melatonin, "terminal antioksidan" olarak değerlendirilmektedir (Salt ve diğerleri, 2017).

Melatonin hücre zarlarından geçebilen bir yapıda olduğu için hücre içindeki mitokondrial oksidatif stresi azaltmakta, bunun sonucunda da muhtemel gelişebilecek ardışık hücre ölümlerini de önlemektedir (Kamfar ve diğerleri, 2024).

Melatonin güçlü bir nöroprotektif olarak görev almaktadır. Alzhaimer, felç/inme, Parkinson gibi çoğu sinir sistemi hastalığının altında bozulmuş melatonin seviyeleri yatmaktadır (Alghamdi, 2018). Alzhaimer hastalığı, beyinde tau proteini beta-amyloid'in varlığı ile karaterize edilir, melatonin bu yapıların tetiklediği toksisiteyi azaltmaya yardım etmektedir (Joshi ve diğerleri, 2014).

Melatoninin nöroprotektif özelliğinin araştırıldığı bir çalışmada, ratlarda Alzhaimer modeli kurgulanmış, Alzhaimer'lı ratlarda, melatoninin sağlıklı hücrelerin oluşmasına katkı sağladığı görülmüştür (Potes ve diğerleri, 2023).

Melatoninin aynı zamanda beyindeki iskemi ve reperfüzyon hasarı durumlarında da kan-beyin bariyerini koruduğu ve nörodavranışsal gelişime de katkı sağladığı tespit edilmiştir (Potes ve diğerleri, 2023). Melatonin inme sonrası beyin onarımı için de önemli ölçüde koruyucudur hem tek başına hem de kök hücre tedavilerinin katkısı ile yüksek oranda tedavi edici özelliktedir (Watson ve diğerleri, 2016).

Dünyada halen yüksek oranda ölümlere sebep olan kardiyovasküler hastalıklar içinde melatonin iyileştirici etki göstermektedir, özellikle aritmi, hipertansiyon gibi hastalıkların

ortaya çıkmasına karşı koruyucu rolü bulunmaktadır. Melatonin antiinflamatuar özelliği ile de kansere karşı koruyucu etki göstermektedir (Pourhanifeh ve diğerleri, 2022).

Melatonin, kimyasalların sebep olduğu toksisiteye karşı da koruyucu özelliktedir. Melatonin bir çalışmada formaldehite maruz bırakılan sıçanlarda, formaldehitin beyin dokusu üzerinde tetiklediği oksidatif stresin azalmasında etkili olmuştur. Çalışmada, formaldehit beyin dokusunda MDA seviyesini arttırmış ve antioksidan enzim seviyelerini de düşürmüştür. Beyin dokularında formaldehit ile melatoninin beraber uygulanması sonucunda da, antioksidan enzim seviyelerinde artış, MDA miktarında da azalma olduğu bildirilmiştir. Formaldehitin tetiklediği oksidatif hasar melatonin aracılığıyla azalmıştır, bu da melatonin çok yönlü koruyucu etkisinin sayesinde olduğu düşünülmektedir (Kuş ve diğerleri, 2007).

Bir kemoterapotik ilaç olarak kullanılan sisplatinin sebep olduğu nörolojik bozuklukların ve bu nörolojik bozukluklarla beraber ortaya çıkan biliçsel defektlerin melatonin eşliğinde kullanımı ile hafifletilebileceği ratlar üzerinde gösterilmiştir. Bu çalışmada ratlara eş zamanlı olarak; sisplatin ve sisplatin+melatonin uygulaması yapılmıştır. Sispatin uygulanan gruplarda histopatolojik incelemeler de; hipokampus bölgelerinde ödemlere ve piknotik oluşumlara rastlanılmıştır, melatonin ile beraber sispaltin uygulamalarında ise piknotik ve ödem oluşumları azalmıştır (Malçok ve Büyük, 2021).

2,3,7, 8 – Tetraklorobenzo-p-Dioxin isimli çevre ve canlılar için çok tehlikeli kimyasallardan biri olan bu maddenin ratlarda beyin ve kalp dokuları üzerindeki toksisitesi değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme süreçlerinde; dokulardaki histopatolojik hem de oksidatif hasar belirteçleri incelenmiştir. Ratlardan 2, 3, 7, 8 – Tetraklorobenzo-p-Dioxin uygulamasına maruz bırakılan grubun antioksidan enzimleri seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla düşüşe sebep olduğu ortaya konmuştur. 2,3,7,8–Tetraklorobenzo-p-Dioxin ve melatoninin beraber kullanıldığı grupta ise sadece 2,3,7,8–Tetraklorobenzo-p-Dioxin kullanıldığı gruptaki antioksidan seviyelerine göre yükselme görülmüştür (Ateşşahin, Çeribaş ve Ateşşahin, 2016).

Hünnap meyvesinde pestisit kalıntılarının sebep olduğu oksidadif hasar artışının, melatonin ile yavaşlatılabileceği, GR ve GST antioksidan enzim seviyeleri değerlendirmeleri vasıtasıyla gösterilmiştir. Bitkilerdeki senesensi de geciktirdiği saptanmıştır. Melatonin ek olarak bitki üzerindeki pestisit kalıntılarının hızlı çözünmesine de teşvik etmiştir. Bu

özellikleri sebebiyle bitkilerde melatonin kullanımının bitkilerde iyileştirici etkisi olduğu söylenmiştir (Deng, Tian, Chi ve Shi, 2021).

Bakırın nefrotoksik etkileri üzerine vitamin E ve melatoninin antioksidan parametrelerdeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada da ratlar; kontrol, bakır takviyesi, bakır + vitamin E ve bakır +melatonin olarak gruplara ayrılmıştır. SOD ve CAT enzim değerlendirmelerinde melatoninin, vitamin E'den daha etkili olduğu görülürken GPx'de vitamin E'nin daha etkili olduğu görülmüştür (Temiz ve Temur, 2018).

Melatoninin pestisit toksisitesine karşı da koruyucu etkileri olduğu birçok çalışma tarafından varılan ortak sonuçlardan biridir. Ratlarda, glifosat bazlı bir herbisitin biliçsel bozukluğa neden olduğu saptanmıştır ve yine herbisitin oksidatif hasarı tetiklediği CAT enzim aktivitesi ile değerlendirilmiştir. Melatoninin, herbisitin neden olduğu oksidatif hasarı da hafiflettiği belirlenmiştir (El-Hamzaoui ve diğerleri, 2024).

Melatoninin insektisit toksisitesi üzerindeki iyileştirici etkisi araştırıldığı bir çalışmada, deltametrinin rat beyin dokusundaki toksisitesi araştırılmıştır. Oksidatif strese ve doku hasarına sebep olduğu ortaya konulmuştur. Meydana gelen bu hasarların, yapılan antioksidan enzimlerin (SOD, CAT, GST GPx) seviyeleri değerlendirmeleri ve MDA miktarı ölçümü ile melatonin ile tedavi edilebilir olduğu da saptanmıştır (El-sherbeney, 2013).

Melatoninin, ratlarda anne karnında ve emzirme dönemlerinde klorpirifos ve sipermetrine maruz kalmanın tiroid disfonsiyonksiyonunun üzerine iyileştirici etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, ratlar gruplandırılarak; bir klorpirifos ve sipermetrine maruz beraber bırakılmış, diğer gruplarda da melatonin ile uygulama yapılmıştır. Bu uygulamalar sonucunda MDA miktarı klorpirifos ve sipermetrin uygulanan grupta melatonin ve distile su ve soya yağı uygulanan gruplara göre artış göstermiştir. Antioksidan enzim seviyelerinde ise (SOD, CAT, GPx, GST) melatonin ile klorpirifos ve sipermetrin beraber uygulanan gruplarda, sadece klorpirifos ve sipermetrin uygulanan gruplara göre yükselmeler görülmüştür. Melatonin klorpirifos ve sipermetrin tarafından tetiklenen toksisiteyi hafiflettiği görülmüştür ve olası toksisite durumlarına karşı kadın çiftçilere de takviye olarak önerilmiştir (Shittu ve diğerleri, 2021).

Melatoninin sinir sistemi yaşlanması üzerindeki yatıştırıcı etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, melatoninin nörogenez üzerinde olumlu etkileri olduğu ve nörodejenerasyonu baskılayıcı özellikler gösterdiği bulunmuştur. Melatonin; hücresel yaşlanmayı yavaşlatma potansiyeli, oksidatif stresi azaltma ve nöronların sağlığını koruma gibi işlevleri, yaşlılıkla ilişkili bilişsel bozulmaların önüne geçilmesine fayda sağlamaktadır. Melatoninin bu mekanizmalar üzerinden sinir sistemi sağlığını destekleyebileceği gösterilmiştir (Sarlak, Jenwitheesuk, Chetsawang ve Govitrapong, 2013).

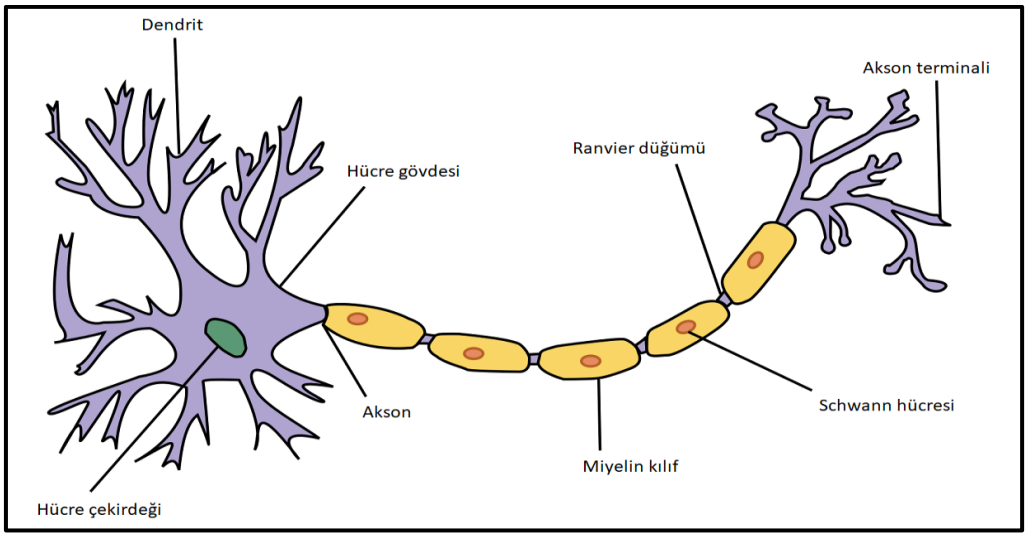
Sinir sistemi, genel olarak vücudun duyusal algı, motor hareket, bilişsel işlevler ve homeostazın düzenlenmesinden sorumlu merkezi ve çevresel bir ağdır**.** Temel olarak merkezi sinir sistemi (MSS) ve çevresel sinir sistemi (ÇSS) olmak üzere iki ana bileşenden oluşur (Bear, Connors ve Paradiso, 2020).

Merkezi sinir sistemi; beyin ve omurilikten oluşur ve vücuttaki tüm sinyallerin işlenmesi, entegrasyonu ve yanıt oluşturulmasını sağlar.

Beyinde; nöron ve glial hücreler olmak üzere iki çeşit temel hücre bulunmaktadır. Beyinde; yaklaşık 100 milyar nöron ve 1 trilyon glial hücre bulunmaktadır. Hücrelere ek olarak vücuttaki metabolik aktivitelerde görev alan kan damarlarını içerir (Altınsoy ve Dikmen, 2022).

Beyin üç temel bölüme ayrılmaktadır; Serebrum (Beyin kabuğu): bilişsel işlevler, bilinç, hafıza ve dil ile ilişkilendirilmektedir. Frontal lob, parietal lob, temporal lob ve oksipital lob olmak üzere dört ana bölgeye ayrılır (Purves ve diğerleri, 2018). Denge ve koordinasyonun düzenlenmesini sağlayan ve motor hareketlerin hassasiyetini ve zamanlamasını kontrol eden bölge ise beyincik olarak isimlendirilmektedir (Ghez, 1991). Orta beyin ise pons ve medulla oblongata bölümlerinden oluşur. Solunum, kalp atışı ve refleksleri düzenler (Kandel ve diğerleri, 2013).

Omurilik, duyusal ve motor sinyallerin iletim merkezidir**,** beyin ile çevresel sinir sistemi arasında köprü görevi görür**.** Refleks yanıtları burada doğrudan işlenebilir (Bear ve diğerleri, 2020). Çevresel sinir sistemi, otonom ve somatik sinir sistemi olarak iki bölümde incelenmektedir.



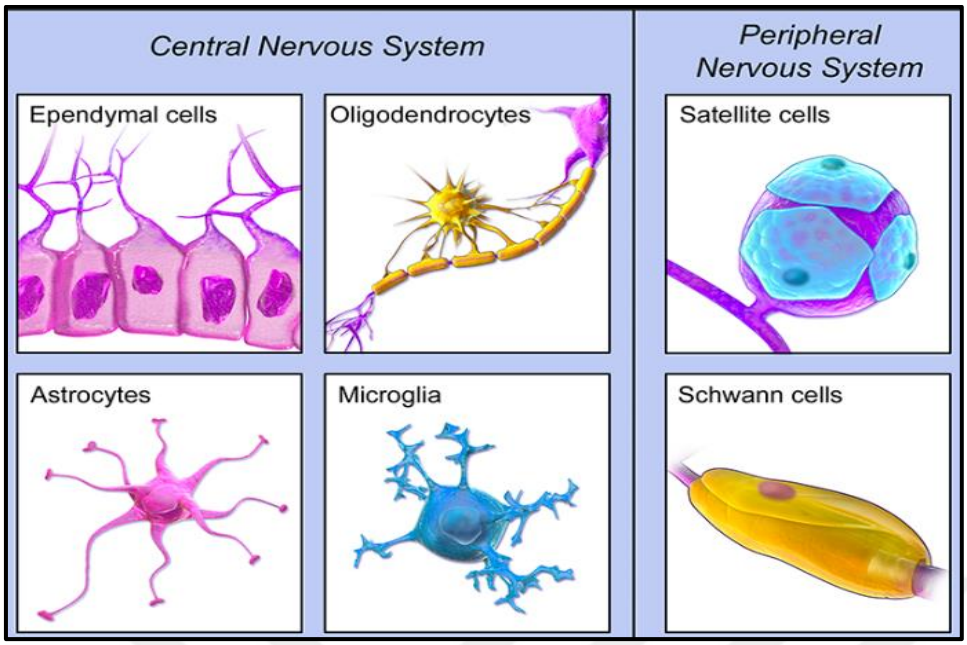
Şekil 1.4. Nöronun yapısı (National Cancer Institute, 2019)

Otonom sinir sisteminin genel olarak görevleri: İç organları ve bezleri kontrol eder. Sempatik sinir (savaş-kaç) ve parasempatik sinir (dinlenme-sindirim) sistemlerden oluşur (Kandel ve diğerleri, 2013). Somatik sinir sistemi ise istemli hareketleri kontrol eder, iskelet kaslarını uyarır (Purves ve diğerleri, 2018). Nöronlar, elektrokimyasal sinyallerle bilgi ileten temel sinir hücreleridir. Sinir sisteminde bilgi aktarımını sağlayan hücrelerdir. Üç ana bölümü vardır: Dendritler uyarıları alırken, hücre gövdeleri sinyalleri işlemekle görevlidir, akson da sinyalleri iletmektedir (Bear ve diğerleri, 2020).

Nöronlar yaptıkları görevlere göre özelleşmiştirler bunlar:

- Duyusal
- Motor
- Ara nöronlar olarak 3 türe sahiptir (Purves ve diğerleri, 2018).

Glia hücreleri, nöronları beslemekle ve korumakla görevli olan hücrelerdir. Kan-beyin bariyerinin de oluşumunda görev almaktadırlar (Lee, Cha ve Lee, 2021). Glia hücreleri; merkezi ve çevresel sinir sistemde görev almalarına göre iki gruba ayrılmıştır. Merkezi sinir sisteminde görev alanlar; epenşimal, oligodendirsit, astriosit, mikroglia'lardır. Çevresel sinir sisteminde görev alanlar ise; uydu ve schwann hücreleridir (Allen ve Lyons, 2019).



Şekil 1.5. Glia hücreleri (Blausen Medical, 2014)

Beyinde nöronlar, aksiyon potansiyeli adı verilen mekanizma ile iletişim kurmaktadırlar, bu mekanizma nöronal ağda en temel bilgi aktarımıdır (Kropotov, 2009). Genel olarak bir sinir uyarımı; iç ve dış çevredeki bir etkenin veya ortam koşullarının neticesinde ortaya çıkmaktadır, hücre zarının elektriksel aktivitesine bağlı olarak gerçekleşir. Dinlenme halindeyken, sodyum (Na^+) iyonları sinir hücresinin dış zarında yoğunlaşmıştır ve bu durum zarın dış yüzeyinin pozitif, iç yüzeyinin ise negatif yüklü olmasına neden olur. Bu dengeye "dinlenme membran potansiyeli" adı verilir. Bir uyarı geldiğinde, sinir hücresinin zarı sodyum iyonlarına karşı geçirgen hale gelir ve iyonların hücre içine girişi ile zardaki yük dağılımı değişir; iç kısım pozitif, dış kısım ise negatif yüklü hale gelir. Bu geçici yük değişimine "aksiyon potansiyeli" denir. Aksiyon potansiyeli, zar boyunca bir dalga şeklinde ilerler ve sinir iletimi sağlanır. Sinirden sinire ya da sinirden kasa geçişin gerçekleştiği noktalarda, yani sinaps bölgelerinde, sinir ucundan asetilkolin adı verilen bir kimyasal haberci salınır. Bu nörotransmitter, sinyalin diğer sinire ya da kasa aktarılmasını sağlar (Ergen, 2021).

Memelilerde; sinir sisteminin ve vücudun genel yönetim merkezi olan beyin, üreme sistemi organı olan testisler ve anne karnındaki yavrunun korunumu için plasenta büyük öneme sahiptir, bu nedenle bu üç organda yüksek koruyuculukta bariyerler bulunmaktadır. Beyin iç bölgesi dışarıdan gelen yabancı maddelere karşı korunması için, kan beyin bariyeri adı verilen bir koruyucu bariyere sahiptir. Kan beyin bariyeri, beynin metabolik aktivitesi ve

nöronal fonksiyonu için hayati öneme sahip olan biyolojik maddelerin giriş ve çıkışını kontrol eden oldukça önemli bir role sahiptir (Kadry, Noorani ve Cucullo, 2020).

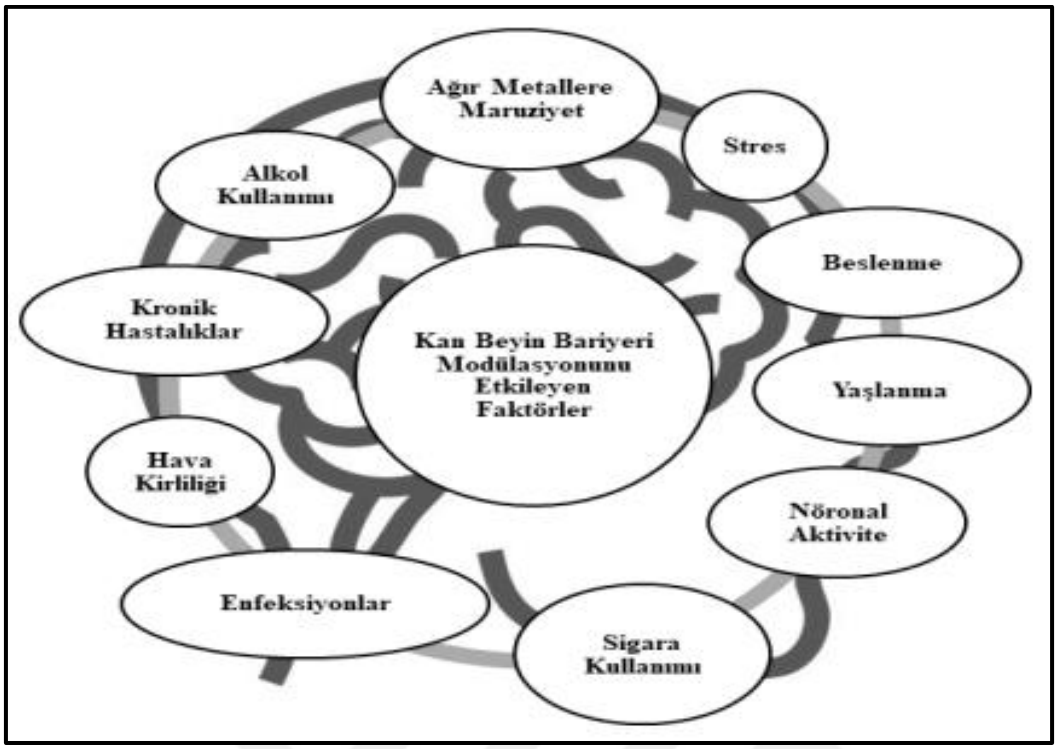
Kan beyin bariyeri (KBB), beynin korunmasında kritik bir rol oynayan ve kan ile merkezi sinir sistemi arasındaki madde alışverişini düzenleyen seçici bir bariyerdir. Kan-beyin bariyeri (BBB), doğrudan astroglia, nöronlar ve perisitlerle etkileşime giren özel bir vasküler endotelden oluşur, beyni metabolizmadan gelebilecek herhangi bir yabancı molekül ve toksinden korur (Tajes ve diğerleri, 2014).

Bu bariyer, sıkı bağlantılarla birbirine bağlı endotel hücrelerinden oluşur ve su, bazı gazlar ve yağda çözünebilen moleküllerin geçişine izin verirken, glikoz ve amino asitlerin aktif taşıma ile beyne iletilmesini sağlar (Zhao ve diğerleri, 2015).

Kan-beyin bariyerini meydana getiren yapılar şu şekilde sıralanabilir:

- Kapiller damarların endotel hücreleri
- Perisitler (adventitia-damar çeperinin dış tabakasındaki hücreler)
- Astrositler
- Bazal membran
- Koroid pleksus
- Pia-araknoid zarlar (Gültürk, İmir, Güler, 2006).

Kan beyin bariyeri, beyin hücrelerine madde geçişi hem fiziksel (tight junction (TJ): sıkı bağlantılar) hem de metabolik (enzim) bariyeri sayesinde çok sıkı kontrol edilir. Kan beyin bariyerinin harabiyeti santral sinir sistemi patolojileri ile ilişkili durumlarda anahtar rol oynadığı düşünülmüştür (Gültürk, İmir, Güler, 2006). Beyin tümörlerinde vakalarında, az gelişmiş veya bozulmuş kan beyin bariyeri varlığı sebebiyle artmış damar geçirgenliği bildirilmiştir (Kadry ve diğerleri, 2020).



Şekil 1.6. Kan beyin bariyerinin modülasyonunu etkileyen faktörler (Altınsoy ve Dikmen, 2023)

Sinir sisteminin dejenerasyonu nörotoksisite olarak adlandırılmaktadır. Nörotoksisite, merkezi ve çevresel sinir sisteminin şiddetli şekilde ksenobiyotikler tarafından bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır (Barry and Wills, 2011). Birçok metal, metabolizmadaki enzimlerin sağlıklı çalışması için eser miktarda yararlıdır ama miktarın azlığı ve fazlalığı nörotoksisite gelişiminin nedenlerinden biridir (Zheng, Aschner ve Ghersi-Egea 2014; Sankhla, Sharma ve Kumar, 2017).

PBFS ve PFAS çoklu fosfor bileşiği içeren, organofosfatlı bileşikleşiklere sahip olan ve sanayiinin birçok alanında kullanılan bu uzun kimyasal moleküllerin, insanlar üzerindeki nörotoksik etkileri olduğu saptanmıştır (Wasel, King, Choi, Lee ve Freeman, 2023). Pestisitler de nörotoksik ajanlardan biridir. Özellikle paraquat (PQ), maneb (MB), dieldrin, piretroitler ve organofosfatlar (OP) gibi maddelere kronik bir şekilde maruz kalmak; parkinson hastalığı (PD), alzheimer ve amiyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Franco, Li, Rodriguez-Rocha, Burns ve Panayiotidis, 2010; Vellingri ve diğerleri, 2022).

Bu tez çalışmasında güçlü antelmintik ve insektisidal etikeri olan ve dünyada oldukça tercih edilen bir pestisit olan abamektinin, Wistar albino ratların beyin dokusu üzerindeki toksik etkileri ve güçlü antioksidan özelliğe sahip melatoninin koruyucu etkileri araştırılmıştır. Çalışmada beyin dokusundaki lipid peroksidasyonunun önemli bir belirleyicisi olan MDA ölçümü ve endojen antioksidan enzim aktivitelerindeki (SOD, CAT, GPx, GST) değişiklikler ve beyin dokusunda meydana gelen histopatolojik farklılaşmalar değerlendirilmiştir. Histopatolojik değerlendirmelere ek olarak, beyin dokularında immünohistokimyasal değerlendirmeler yapılarak, olası toksik etkiler üzerinde de bilgi edinilmiştir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kimyasallar

Deneyde pestisist olarak kullanılan abamektin (CAS numarası: 71751-41-2) Sigma Aldrich'den temin edilmiştir. Antionsidan madde olarak kullanılan melatonin (CAS numarası: 73-31-4) ise Merck'den temin edilmiştir.

2.2. Hayvanlar

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edilen 200-250 g ağırlığında 24 adet Wistar albino erkek rat kullanılmıştır. Ratlar 12 saat gündüz – 12 saat gece fotoperiyotlarında, 18-22 ^{o}C sıcaklıkları arasında özel kafeslerde tutularak standart serbest miktarda su ve standart laboratuvar diyeti ile beslendi. Deney protokolleri, Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (G.U. ET-22.027).

2.3. Hayvanlara Uygulama planı

Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezinde (GUDAM) gerçekleştirilen ve 28 gün süren deneylerde kullanılan 24 adet rat, her grupta 6 rat olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır. Deneysel çalışma için oluşturulan gruplar ve bu gruplardaki ratlara uygulanan maddelerin dozları şekil 2.1.'de gösterilmiştir.

Kontrol Grubu	
	1 ml/kg/gün vücut ağırlığı (v.a.) mısır yağı
Melatonin Grubu	
	10 mg/kg/gün v.a. Melatonin
Abamektin Grubu	
	0,5 mg/kg/gün v.a. Abamektin
Melatonin+Abamektin Grubu	
	10 mg/kg/gün v.a. Melatonin + 0,5 mg/kg/gün v.a. Abamektin

Şekil 2.1. Subakut uygulama planı.

2.3.1. Grup: Kontrol grubu

Kontrol grubundaki ratlara günlük olarak 1 ml/kg/gün v.a. mısır yağı gavaj yoluyla uygulanmıştır.

2.3.2. Grup: Melatonin grubu

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

2.3.3. Grup: Abamektin grubu

Her bir rata günlük 0,5 mg/kg/gün v.a. abamektin (1/20 LD_{50}) mısır yağı içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.4. Grup: Melatonin + abamektin grubu

Her bir rata günlük 10 mg/kg/gün v.a. melatonin distile su içinde çözülerek, 0,5 mg/kg/gün v.a. abamektin mısır yağı içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

Çalışmada, ratların abamektine subakut maruz kalma dozu, ratlarda abamektinin oral LD_{50} dozuna göre belirlenmiştir. Lankas ve Gordon (1989) abamektinin ratlar için oral LD_{50} dozunu 10 mg/kg vücut ağırlığı olarak bildirmiştir. Bu çalışma için LD_{50}'nin 1/20'si (0,5 mg/kg/gün) uygulama dozu olarak seçilmiştir. Melatoninin uygulama dozu, çevresel kirleticilerin toksisitesine karşı koruyuculuğu hakkında yapılan önceki çalışmalara göre belirlenmiştir (Bhatti, Sidhu ve Bhatti, 2011; Tavakoli, ve diğerleri, 2022; Adıgüzel ve diğerleri, 2024).

28 günlük uygulama süresinin sonunda ratlar, 45 mg/kg v.a ketamin ve 5 mg/kg v.a ksilazin kombinasyonu ile anestezi uygulanarak disekte edilmiştir. Ratlardan beyin dokuları izole edilerek bir kısmı hem histolojik hem immünohistokimyasal değerlendirmeler için nötral formalin içine alınmıştır. Beyin doku örneklerinin bir kısmı ise biyokimyasal değerlendirilmeler için sodyum fosfat tamponu (pH 7,2) ile yıkandıktan sonra sıvı azot içerisinde dondurularak -80 ^{o}C'de derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.

2.4. Biyokimyasal İncelemeler

Alınan beyin dokularını homojenizasyon tamponunda (pH 7.4) homojenize etmek için homojenizatör (Heidolph Silent Crusher M) kullanılmıştır. Elde edilen homojenatlar SOD, CAT, GPx, GST enzim aktivitelerini ve MDA miktarını incelemek için santrifüjlenmiştir. Daha sonra spektrofotometre (Shimadzu UV 1700, Kyoto, Japonya) kullanılarak, beyin dokularındaki antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA miktarları ölçülmüştür. Protein konsantrasyonunu belirlemek için Lowry ve diğerleri (1951) tarafından belirlenen method kullanılmıştır.

2.4.1. Malondialdehit miktarının belirlenmesi

Ratların beyin dokularındaki MDA miktarı (nmol/mg protein), 532 nm'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girdiğinde lipit peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit miktarını tespit etmek için Ohkawa ve diğerleri (1979) 'nin metodu kullanılmıştır.

2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi

Süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesi

Beyin dokusundaki toplam SOD miktarını saptamak amacıyla Marklund ve Marklund'un (1974) yöntemi kullanılmıştır. Spektrofotometrede 440 nm'de 3 dakika süreyle, pirogallolün oto-oksidasyonu ile artan absorbansı ölçülmüş ve protein miktarı bir birim toplam SOD miktarı olarak hesaplanmıştır. Homojenattaki her 1 mg protein için U/mg protein cinsinden toplam SOD aktivitesi olarak verilmiştir.

Katalaz (CAT) enzim aktivitesi

CAT enzimi, Aebi (1984) tarafından oluşturulan yöntem kullanılarak ölçülmüştür. Peroksizomlara %1 Triton X-100 eklenerek katalaz salınımı hedeflenmiştir. Enzimatik süreç hidrojen peroksit eklenerek başlatılmıştır. Kuartz küvetlerde, H_2O_2'nin parçalanmasını göstermek için üç dakika boyunca 240 nm'de absorbans ölçümleri yapılmıştır. CAT enzim aktivitesi mmol/mg protein olarak ifade edilmiştir.

Glutatyon peroksidaz (GPx) enzim aktivitesi

Okside glutatyon (GSSG) ve nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat'ı (NADPH) substrat olarak kullanan glutatyon redüktazın 340 nm'de NADPH'ı okside etmesi ile meydana gelen absorbansın ölçülmesi temeline dayanan Paglia ve Valentine (1987) tarafından belirtilen yöntem kullanılmıştır. Enziminin spesifik aktivitesi nmol/mg protein olarak ifade edilmiştir

Glutatyon-S-transferaz (GST) enzim aktivitesi

Habig ve diğerleri'nin (1974) tekniğine göre, glutatyon-S-transferaz enzim aktivitesi belirlenmiştir. Enzim aktivitesi GSH oksidasyon miktarına bağlı olarak 340 nm'de ölçülmüştür. Spesifik enzim aktivitesi µmol/mg protein olarak hesaplanmıştır.

2.5. AChE aktivitesinin belirlenmesi

Asetilkolinesteraz, asetiltiyokolinin tiyokolin ile asetata parçalanması reaksiyonunu katalizleyen bir enzimdir. AChE aktivitesi, tiyokolin ile DTNB arasındaki reaksiyonun sonucunda oluşan 5-tiyo-2-nitrobenzoik asitin verdiği sarı rengin yoğunluğunun, 412 nm dalga boyunda spektrofotometrede ölçülmesi ile belirlenmiştir (Ellman vd., 1961).

2.6. Işık Mikroskobu İncelemeleri

Ratlardan alınan beyin dokuları %10'luk nötral formalin içinde tespit edilmiştir. Dokular artan alkol serilerinden geçirilerek dehidre edilmiş ve parafine gömülerek blok haline getirilmiştir. Blok haline getirilen dokulardan mikrotom yardımıyla 5-6 µ boyutunda kesitler alınmıştır, bu kesitlerden bazıları Hematoksilen ve eozin ile boyanıp entellan ile kapatılmıştır. Boyanan preparatlar kamera ataçmanlı Olympus BX51 mikroskop ile incelenerek, fotoğrafları Olympus EP50 kamera ile çekilmiştir.

2.7. İmmunohistokimyasal Analizler

İmmunohistokimyasal inceleme için dokularda Kaspaz-3 ve TNF-α protein seviyesindeki ifade düzeylerini belirlemek amacıyla, parafin bloklardan 5-6 µm kalınlığında kesitler alınarak immünohistokimyasal boyama yöntemi ile boyanmıştır. Kesitler azalan alkol serilerinden geçirildikten sonra antijen geri kazanımı için mikrodalga fırında %10'luk sitrat buffer ile muamele edilmiş ve daha sonra endojen peroksidazın maskelenmesi amacıyla %3'lük hidrojen peroksidaza maruz bırakılmıştır. Spesifik olmayan antijenlerin bloke edilmesi amacıyla UV Serum Blok damlatılıp temizlenen dokular üzerine gerekli oranda seyreltilen primer antikorlar damlatılarak ve +4 ^{o}C'de 1 gün boyunca bekletilmiştir. PBS (phosphate buffered saline) ile yıkanan dokular üzerine sekonder antikor ve HRP-streptavidin damlatılarak tekrar PBS (phosphate buffered saline) ile yıkanmıştır. Dokular üzerine DAB damlatılmış ve sonrasında zıt boyama amacıyla kesitler Gill hematoksilene maruz bırakılmıştır. Artan alkol serilerinden geçirilen dokular lamel ile kapatılarak daimî preparat haline getirilmiştir. Hazırlanan preparatlar kamera ataçmanlı Olympus BX51 mikroskop ile incelenerek, fotoğrafları Olympus EP50 kamera ile çekilmiştir.

2.8. İstatiksel Analizler

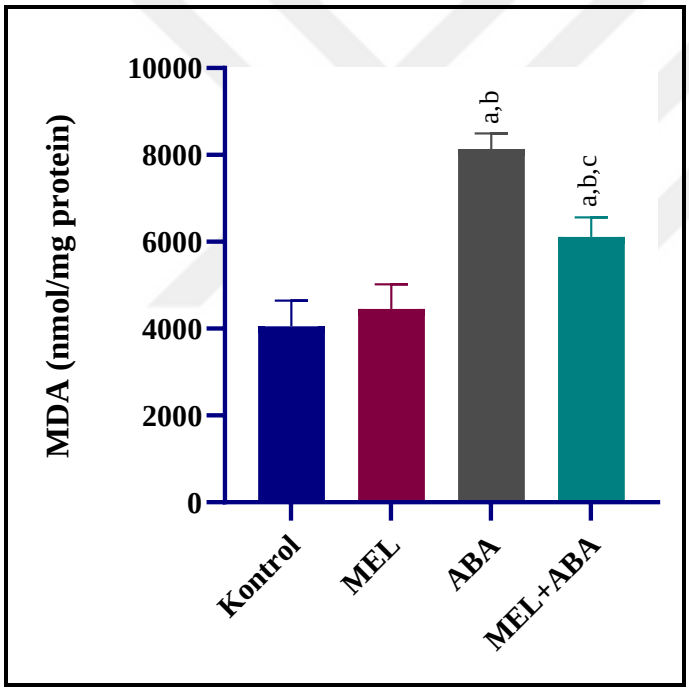
Elde edilen verilerin istatistiksel analizi, SPSS 23.0 paket programı kullanılarak Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve Tukey testi uygulanarak değerlendirilmiştir. $p<0,05$ değeri

istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm sonuçlar ortalama ±standart sapma olarak verilmiştir.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi

28 günlük haftalık uygulama süresinin sonunda ratların beyin dokularında MDA seviyelerinde kontrol grubu ve melatonin uygulanan grup arasında istatiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Şekil 3.1). Abamektin ile muamele yapılan her iki grupta kontrol grubuna göre MDA seviyelerinde anlamlı bir artış meydana geldiği tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Şekil 3.1). Melatonin + abamektin uygulanan grup, abamektin uygulanan grupla karşılaştırıldığında beyin dokusunda MDA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 3.1).

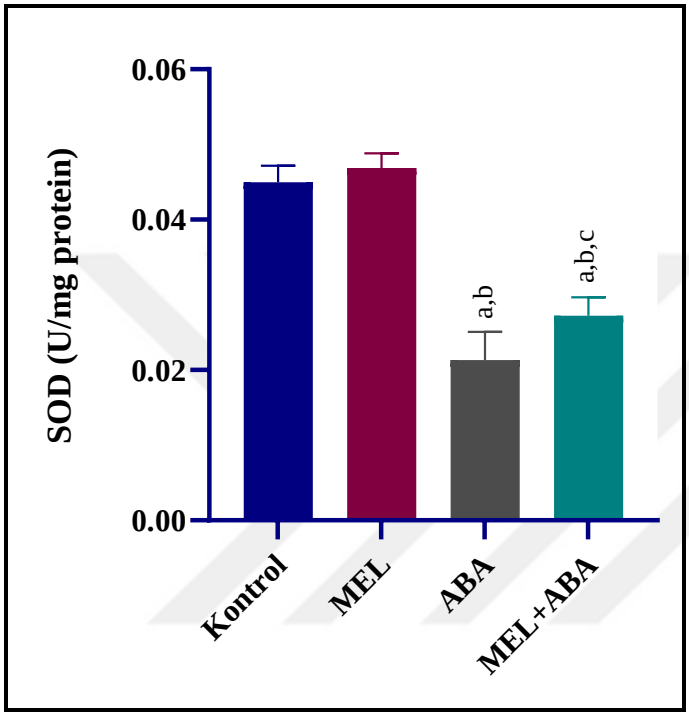


Şekil 3.1. Subakut abamektin ve melatonin uygulamasının ratların beyin dokusunda MDA seviyesi üzerine etkisi. [a]Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması, [b]Melatonin muameleli grupla diğer grupların karşılaştırılması, [c]Abamektin muameleli grupla diğer grupların karşılaştırılması. Ortalama ± standart sapma ($p<0,05$)

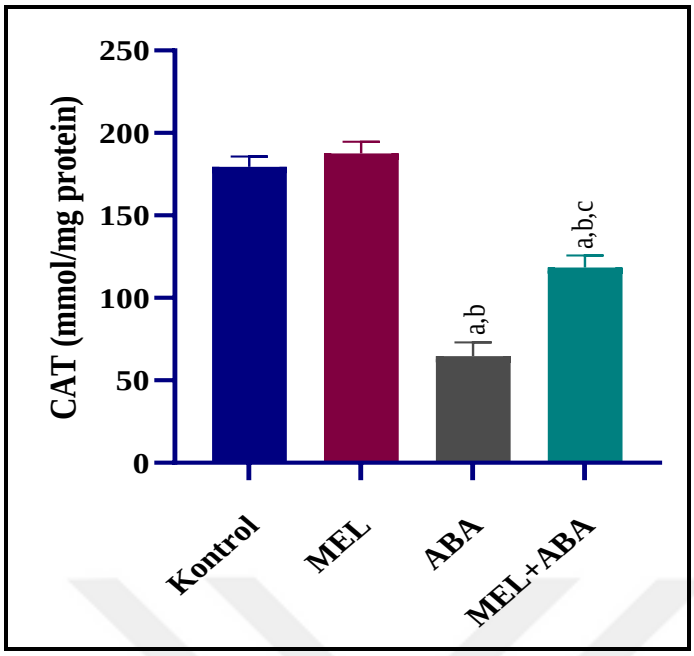
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

28 günlük uygulama süresinin sonunda ratların beyin dokularında SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktivitelerinde kontrol grubu ve melatonin uygulanan grupları arasında istatiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir (Şekil 3.2-3.5). Abamektin muameleli grup,

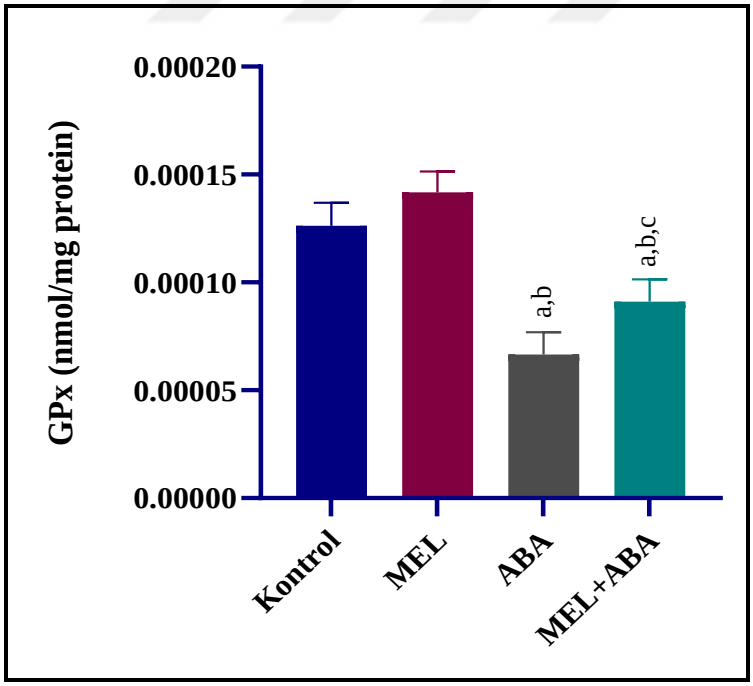
kontrol grubu ile karşılaştırıldığında antioksidan enzim aktivitelerinde (SOD, CAT, GPx ve GST) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 3.2-3.5). Melatonin+abamektin muameleli grup, abamektin muameleli grupla karşılaştırıldığında beyin dokusunda antioksidan enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 3.2-3.5).



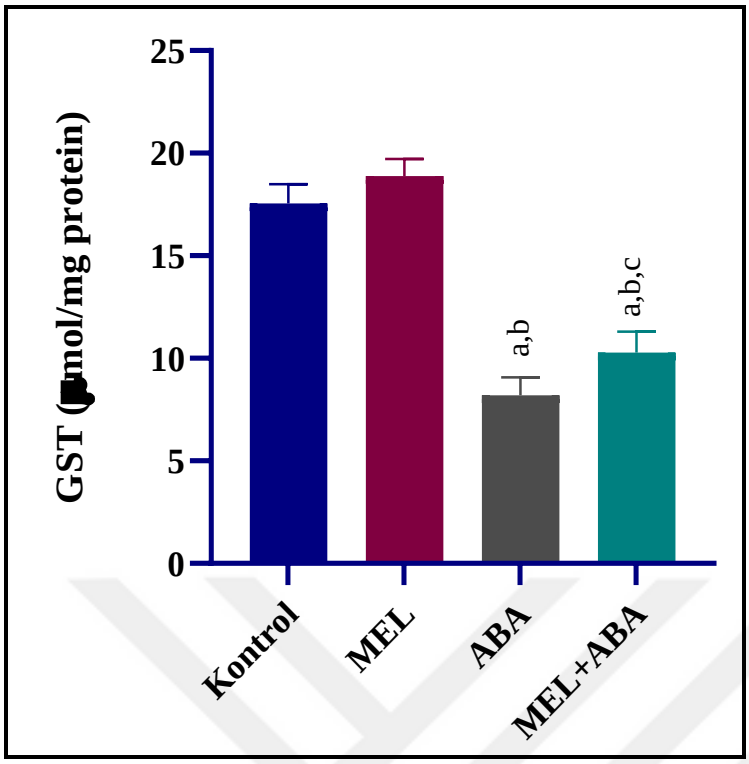
Şekil 3.2. Subakut abamektin ve melatonin uygulamasının ratların beyin dokusunda SOD aktivitesi üzerine etkisi. [a]Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması, [b]Melatonin muameleli grupla diğer grupların karşılaştırılması, [c]Abamektin muameleli grupla diğer grupların karşılaştırılması. Ortalama ± standart sapma ($p<0,05$)



Şekil 3.1. Subakut abamektin ve melatonin uygulamasının ratların beyin dokusunda CAT aktivitesi üzerine etkisi. [a]Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması, [b]Melatonin muameleli grupla diğer grupların karşılaştırılması, [c]Abamektin muameleli grupla diğer grupların karşılaştırılması. Ortalama ± standart sapma ($p<0,05$)



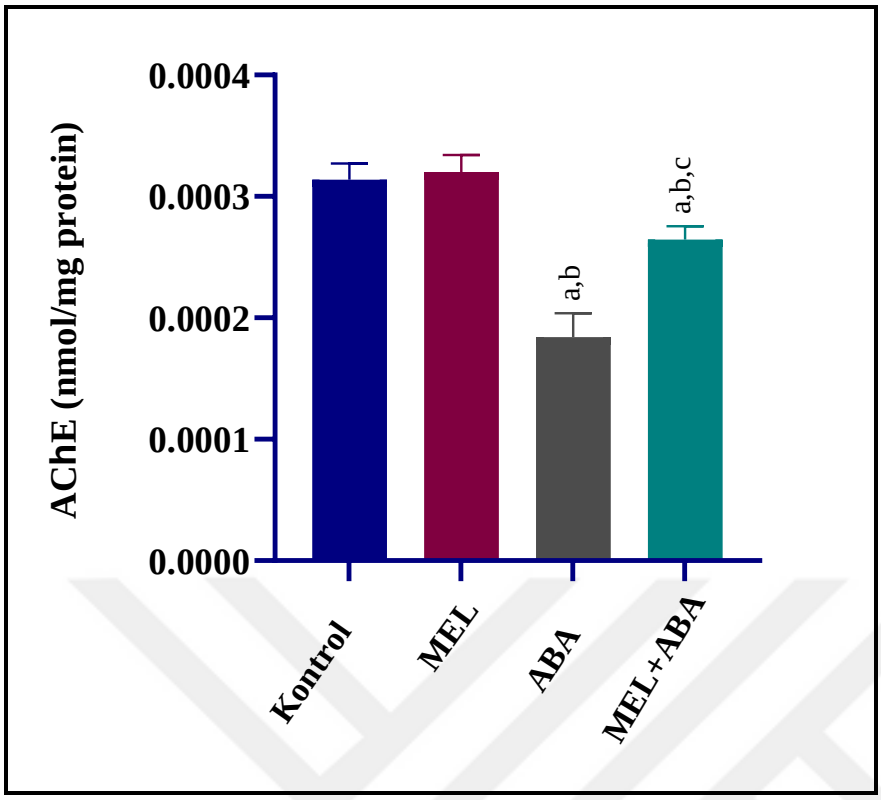
Şekil 3.2. Subakut abamektin ve melatonin uygulamasının ratların beyin dokusunda GPx aktivitesi üzerine etkisi. [a]Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması, [b]Melatonin muameleli grupla diğer grupların karşılaştırılması, [c]Abamektin muameleli grupla diğer grupların karşılaştırılması. Ortalama ± standart sapma ($p<0,05$)



Şekil 3.3. Subakut abamektin ve melatonin uygulamasının ratların beyin dokusunda GST aktivitesi üzerine etkisi. [a]Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması, [b]Melatonin muameleli grupla diğer grupların karşılaştırılması, [c]Abamektin muameleli grupla diğer grupların karşılaştırılması. Ortalama ± standart sapma ($p<0,05$)

3.3. AChE aktivitesinin değerlendirmesi

28 günlük uygulama süresinin sonunda ratların beyin dokularında AChE enzim aktivitesinde kontrol grubu ve melatonin uygulanan grup arasında istatiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir (Şekil 3.6). Abamektin muameleli grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AChe enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p<0,05$). Melatonin+abamektin muameleli grup, abamektin muameleli grupla karşılaştırıldığında beyin dokusunda AChe enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 3.6).

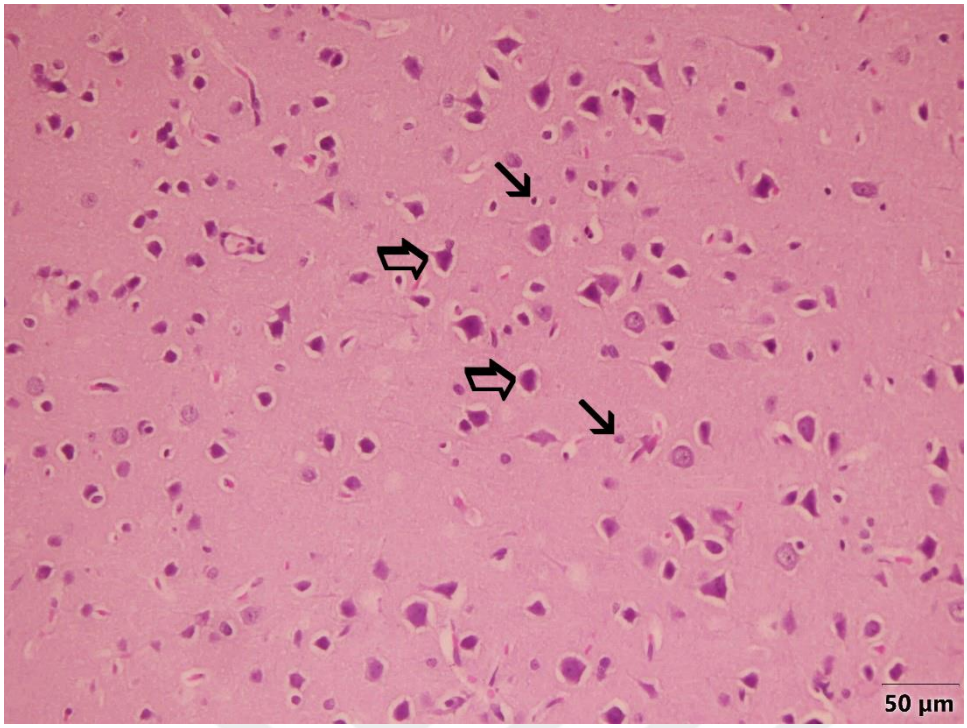


Şekil 3.6. Subakut abamektin ve melatonin uygulamasının ratların beyin dokusunda AChE aktivitesi üzerine etkisi. [a]Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması, [b]Melatonin muameleli grupla diğer grupların karşılaştırılması, [c]Abamektin muameleli grupla diğer grupların karşılaştırılması. Ortalama ± standart sapma ($p<0,05$)

3.4. Işık Mikroskobu Bulguları

28 günlük deney sürecinin sonunda beyin dokuları incelendiğinde kontrol grubu ve melatonin uygulanan gruptaki ratların beyin dokularında herhangi patolojik bir bulguya rastlanmamıştır. Beyin dokusunda nöronlar ve glia hücreleri normal görünümdedir (Resim 3.1, 3.3). Beyincik dokusunda da, gri madde, ak madde, moleküler tabaka, granüler tabaka ve Purkinje hücreleri normal yapısındadır (Resim 3.2, 3.4).

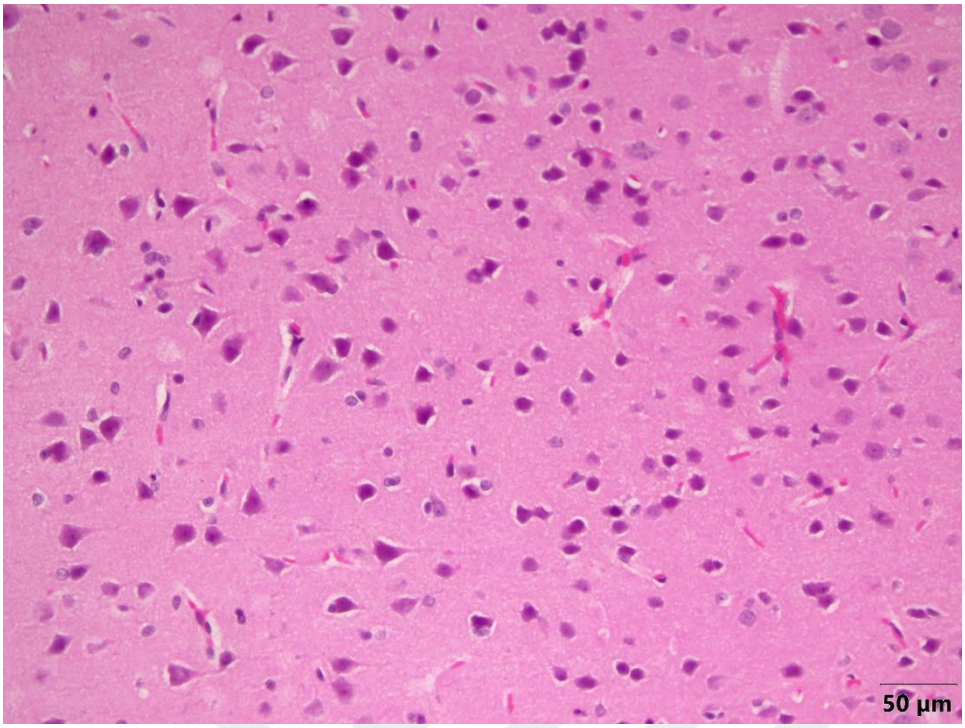
Abamektin uygulamasından 4 hafta sonra ratların beyin ve beyincik doksundaki bazı nöronlarda atrofik yapılar ve mikroskobik olarak sayısal azalma gözlenmiştir (Resim 3.5-3.6). Ratlara abamektin ile birlikte melatonin takviyesi sonucunda ratların beyin dokusundaki nöronlarda atrofik yapılar gözlenmiştir ancak bu abamektinin grubuna nazaran daha azdır (Resim 3.7). Beyincik dokusundaki Purkinje hücrelerinde patolojik bir bulguya rastlanmamıştır (Resim 3.8).



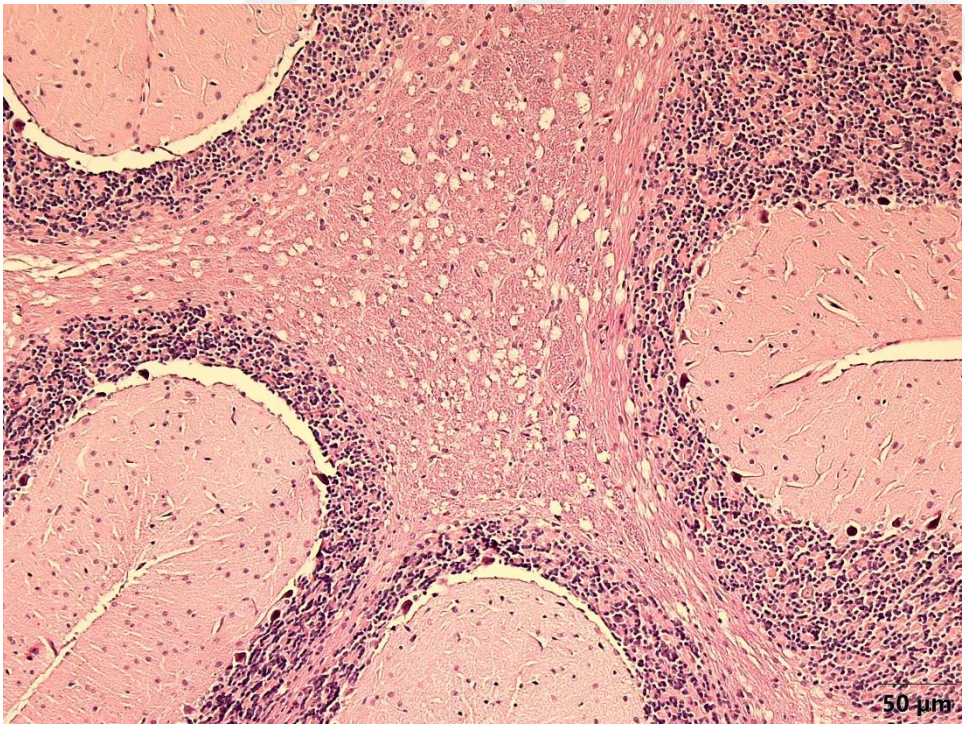
Resim 3.1. Kontrol grubu ratlara ait beyin dokusunun histolojik yapısında nöron (⇨) ve glia hücreleri (↘)



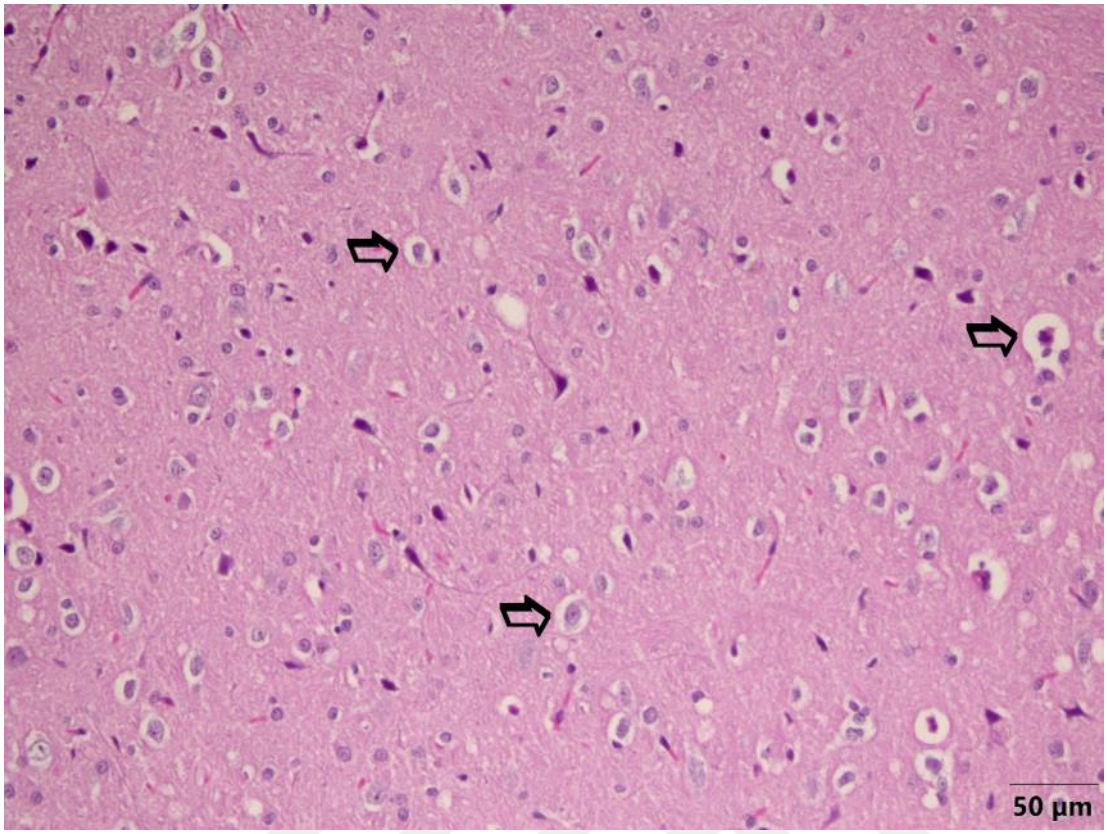
Resim 3.2. Kontrol grubu ratlara ait beyincik dokusunun histolojik yapısı



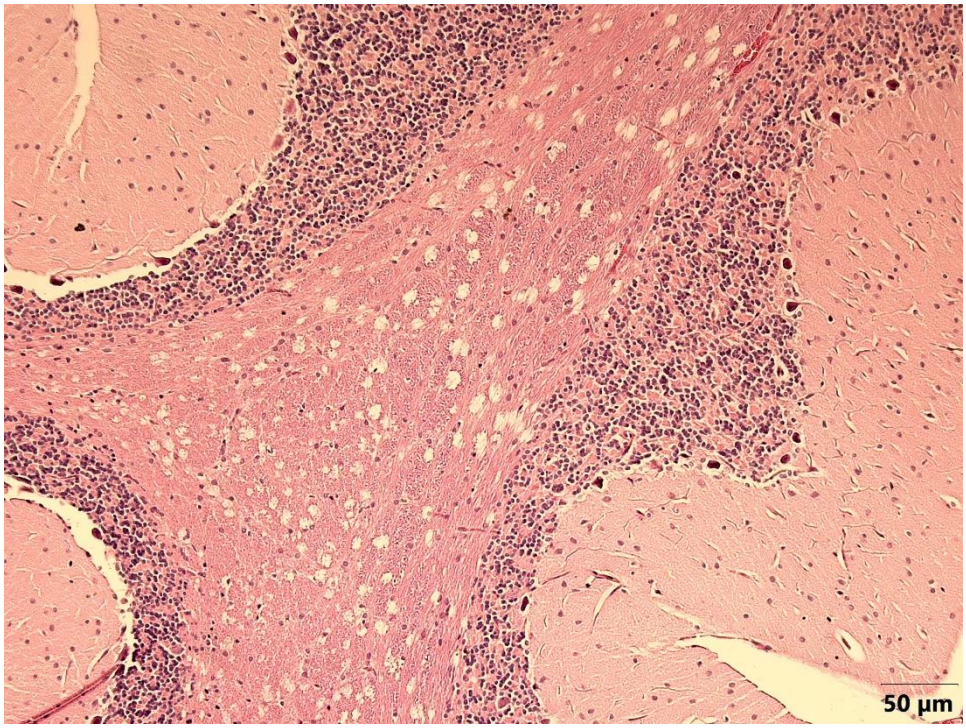
Resim 3.3. Melatonin grubu ratlara ait beyin dokusunun histolojik yapısı



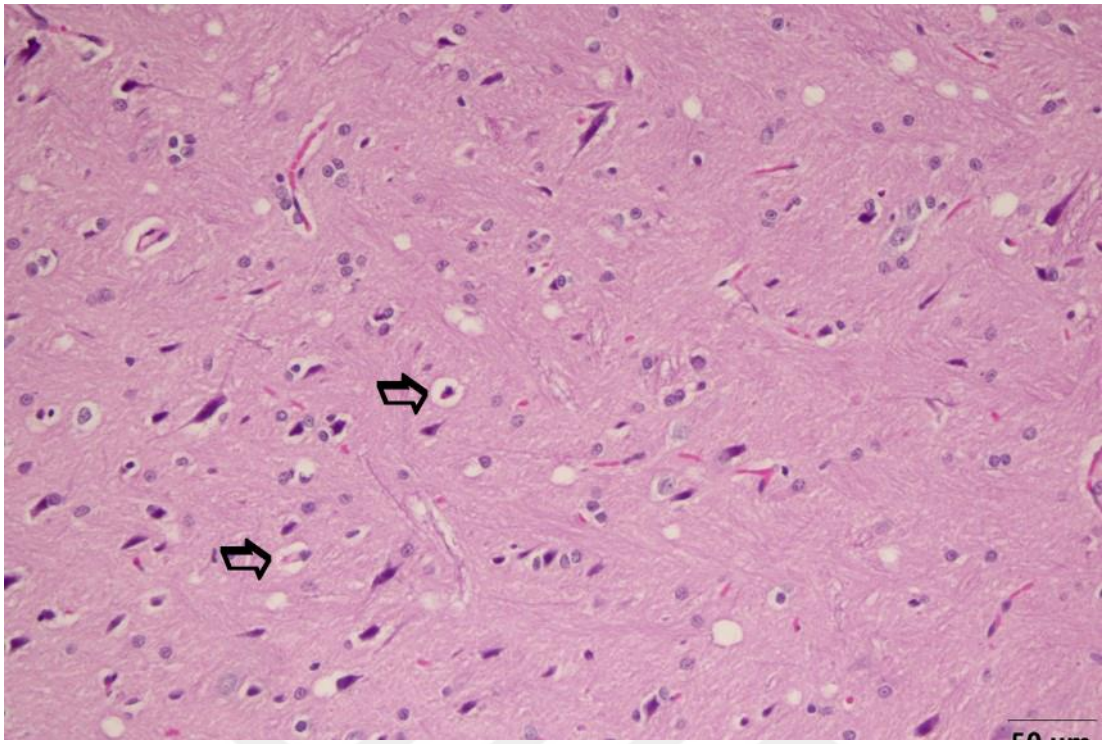
Resim 3.4. Melatonin grubu ratlara ait beyincik dokusunun histolojik yapısı



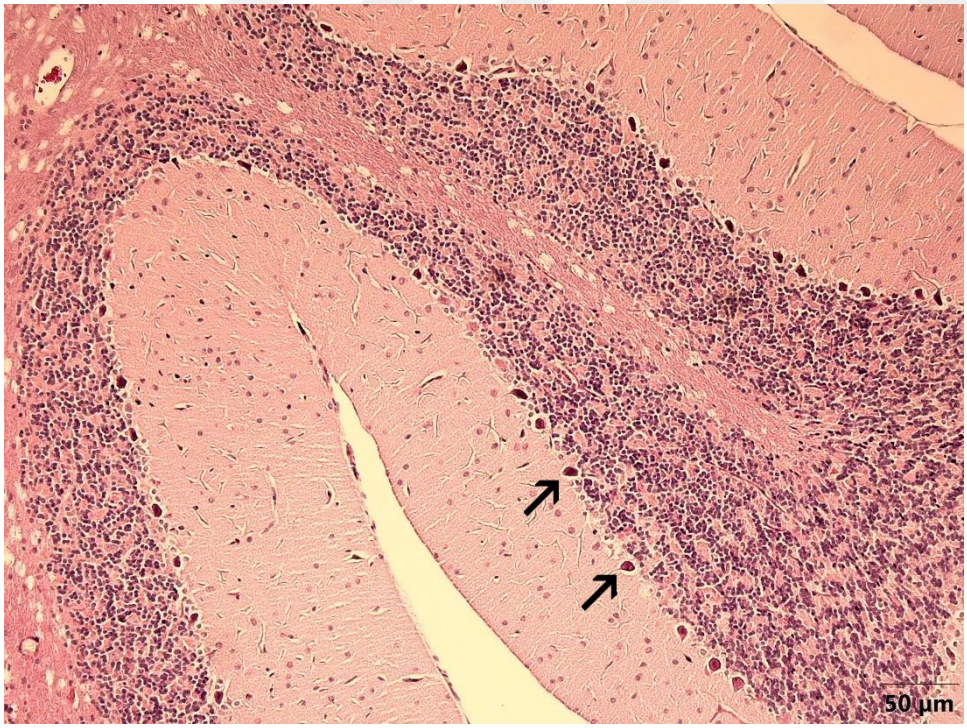
Resim 3.5. Abamektin grubu ratlara ait beyin dokusundaki atrofik nöronlar (⇨)



Resim 3.6. Abamektin grubu ratlara ait beyincik dokusunun histolojik yapısı



Resim 3.7. Melatonin + abamektin grubu ratlara ait beyin dokusundaki atrofik nöronlar

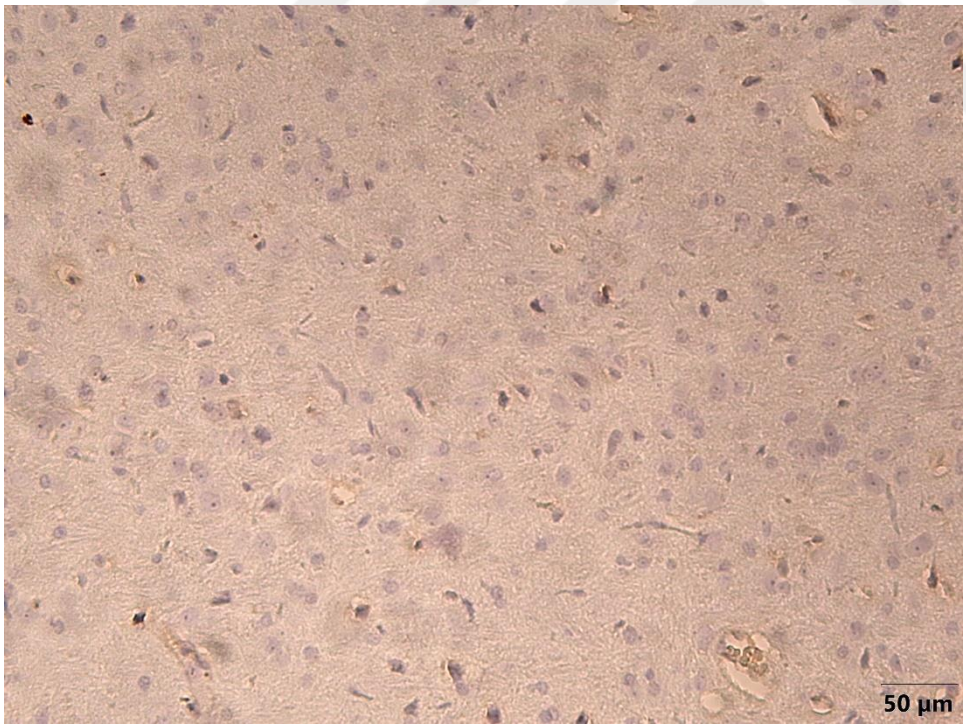


Resim 3.8. Melatonin + abamektin grubu ratlara ait beyincik dokusundaki Purkinje hücreleri (→).

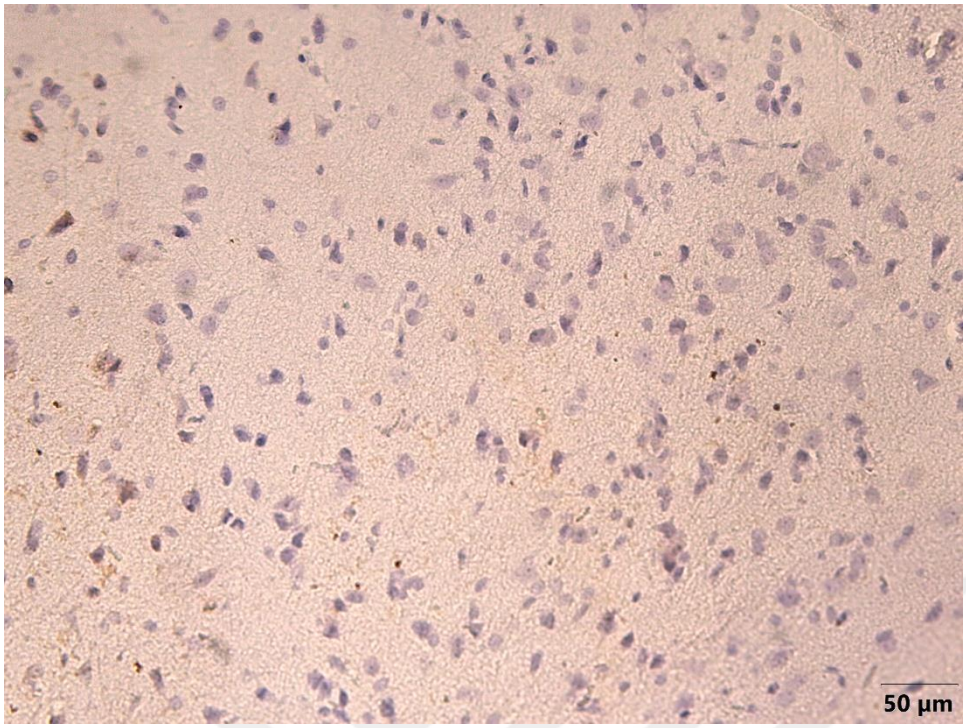
3.5. İmmünohistokimyasal Bulgular

Abamektinin ratların beyin dokularındaki apoptotik aktivite üzerindeki etkisini ve inflamatuar yanıtı belirlemek için kaspaz-3 ve TNF-α protein ekspresyonları immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirilmiştir.

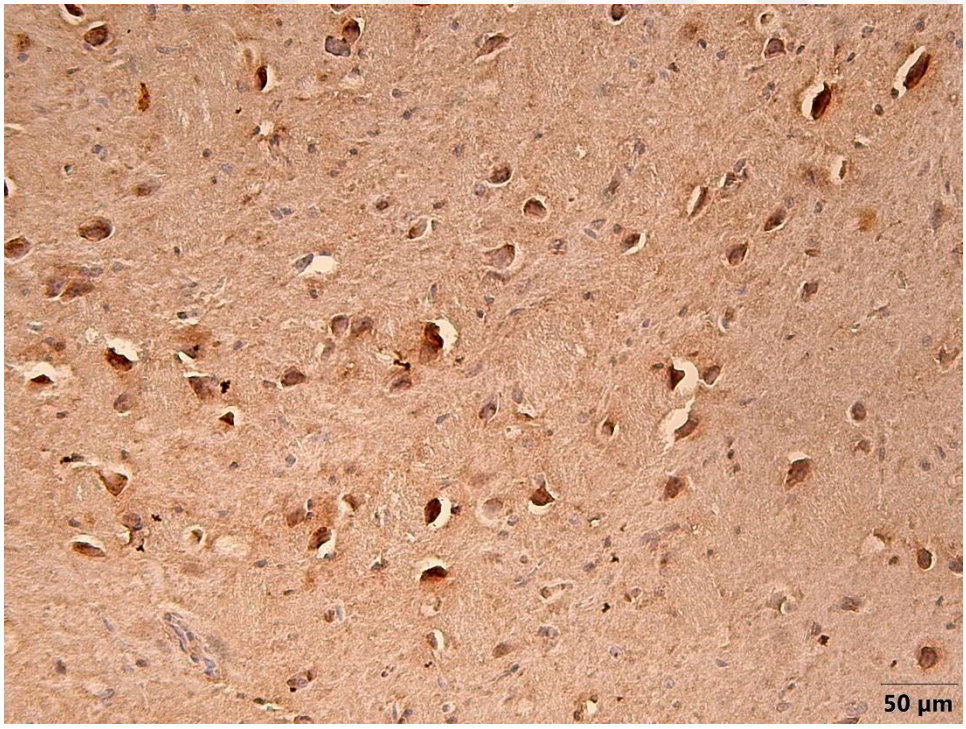
Beyin dokuları immünohistokimyasal olarak incelendiğinde kontrol grubu ve melatonin uygulanan gruptaki ratların beyin dokularında kaspaz-3 (Resim 3.9-3.10) ve TNF-α (Resim 3.13-3.14) immünoreaktivitelerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Abamektin uygulanan ratların beyin dokularında kaspaz-3 (Resim 3.11) ve TNF-α (Resim 3.15) ekspresyonlarında kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde artış gözlenmiştir. Ratlara abamektin ile birlikte melatonin takviyesi sonucunda ratların beyin dokularında abamektin grubuna kıyasla kaspaz-3 (Resim 3.12) ve TNF-α (Resim 3.16) ekspresyonlarında anlamlı bir azalma gözlenmiştir.



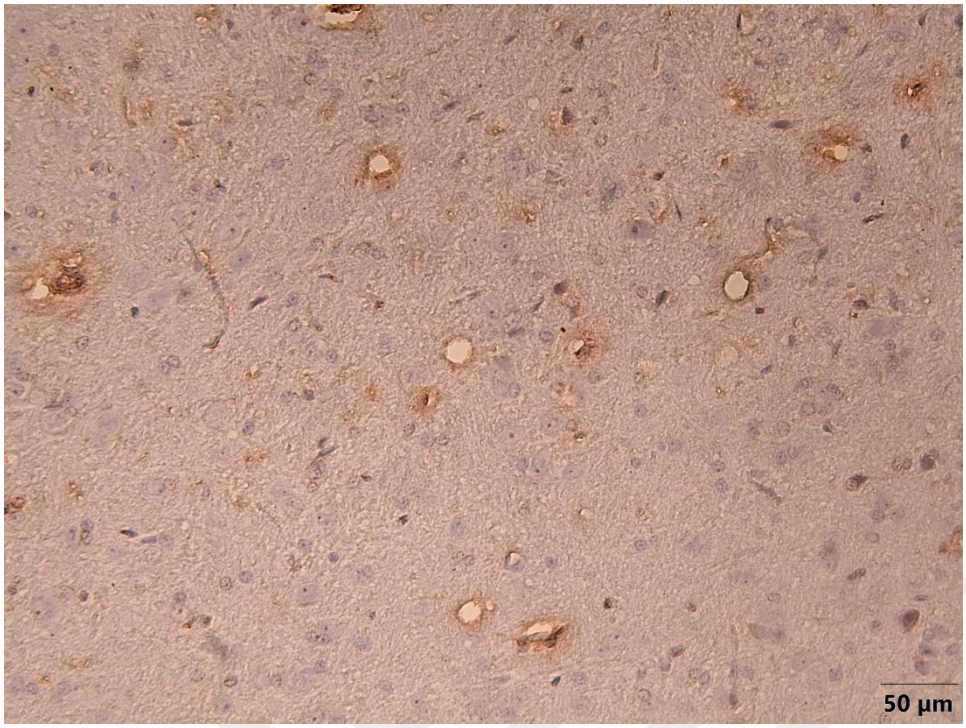
Resim 3.9. Kontrol grubu ratlara ait beyin dokusunda kaspaz-3 immünre aktivitesi



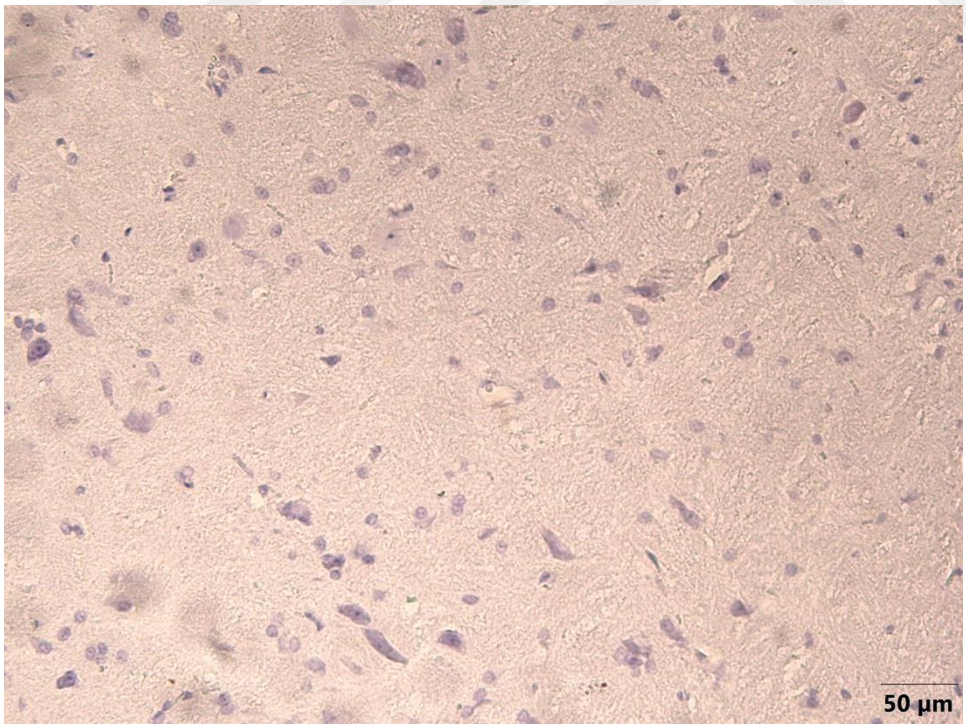
Resim 3.10. Melatonin grubu ratlara ait beyin dokusunda kaspaz-3 immünreaktivitesi



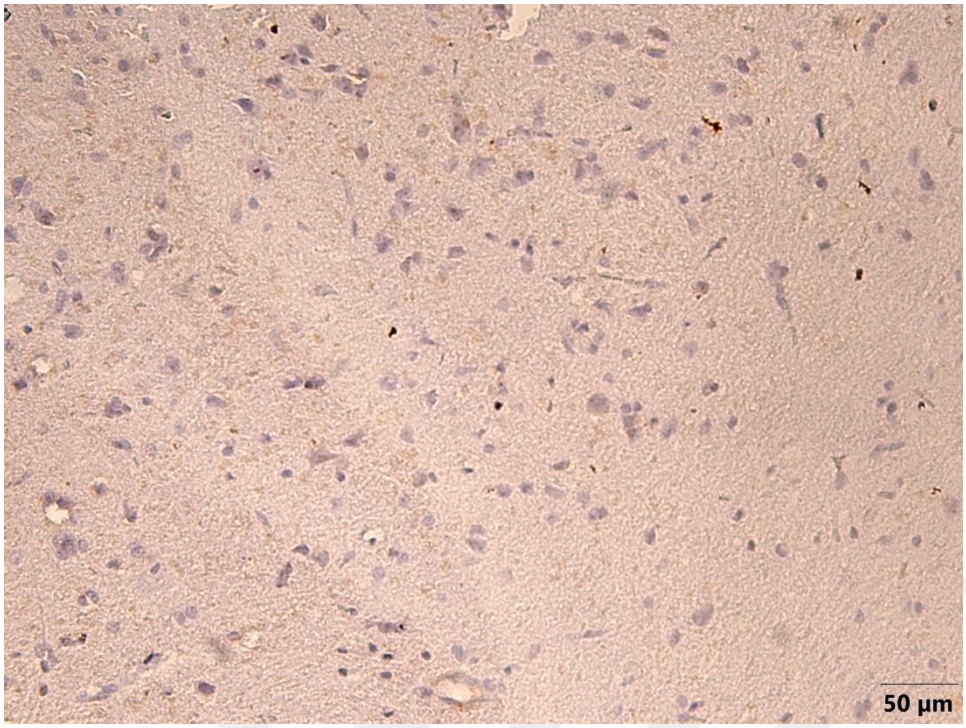
Resim 3.11. Abamektin grubu ratlara ait beyin dokusunda kaspaz-3 immünre aktivitesi



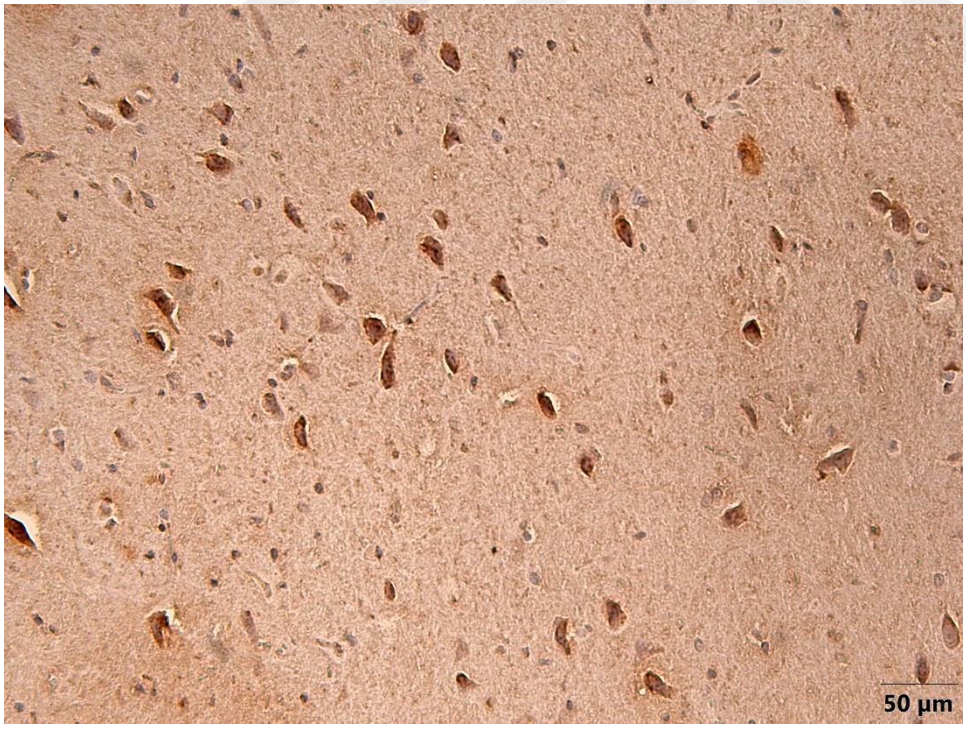
Resim 3.12. Melatonin + abamektin grubu ratlara ait beyin dokusunda kaspaz-3 immünre aktivitesi



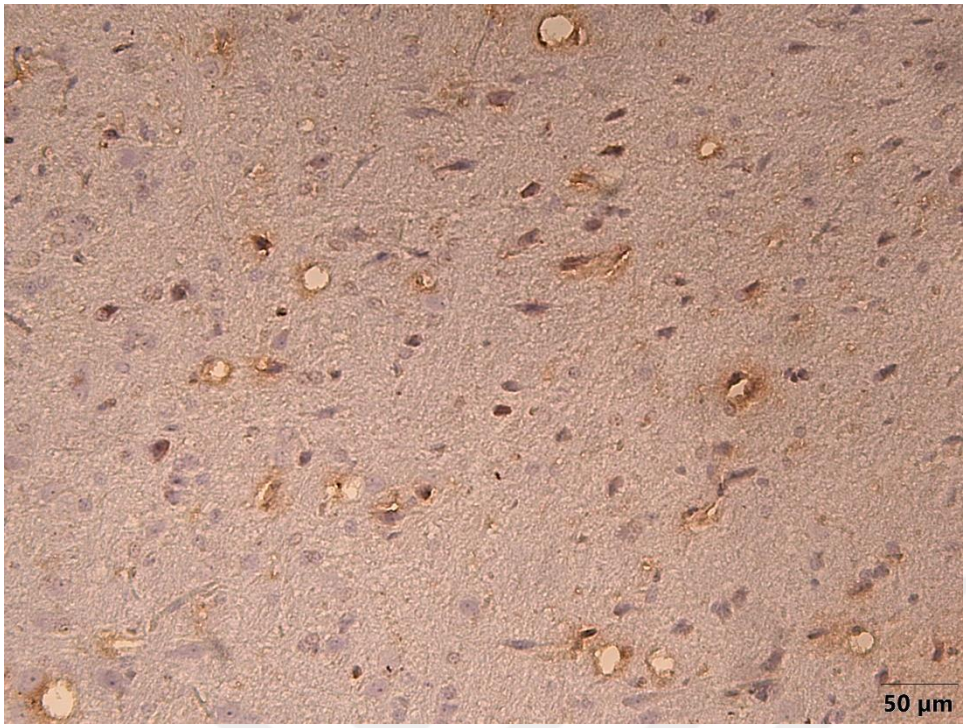
Resim 3.13. Kontrol grubu ratlara ait beyin dokusunda TNF-α immünre aktivitesi



Resim 3.14. Melatonin grubu ratlara ait beyin dokusunda TNF-α immünreaktivitesi



Resim 3.15. Abamektin grubu ratlara ait beyin dokusunda TNF-α immünreaktivitesi



Resim 3.16. Melatonin + abamektin grubu grubu ratlara ait beyin dokusunda TNF-α immünreaktivitesi

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tarımda verimi arttırmak ve elde edilmek istenen ürünleri korumak için pestisitlerin kullanılması önemli ve gereklidir. Pestisitler çok yönlü, çeşitli olarak tarım zararlılarına karşı kullanılan maddeler ve kimyasallardır (Yılmaz ve diğerleri, 2020). Pestisitler aynı zamanda bazı vektör canlılar özellikle sivrisinekler tarafından taşınan parazitik hastalıkların ilerlemesini de tedavi ederek kontrol altına almaktadır (Ahmad ve diğerleri, 2024).

Pestisitler içerikleri sebebiyle sadece tarım zararlılarını değil, bazen hedef olmayan birçok canlı ve cansız varlığı da olumsuz etkilemektedir (Aktar, diğerleri 2009). Doğadaki canlı ve cansız varlıklar arasında olan etkileşimler sebebiyle de habitatlarda birikimler oluşmakta ve bu durum ekosistemlerde kalıcı zararlara yol açabilmektedir (Tilman ve diğerleri., 2002). Pestisitler bu etkileşimler aracılığı ile hedef olmayan birçok organizmada hem organizmanın kendisini hem de organizmanın gelecek nesillerini tehdit etmektedir (Relyea ve Hoverman, 2006). Ayrıca, pestisitler rüzgâr, yağmur suyu ya da yüzey akışıyla yayılabilir ve tarım alanları dışındaki bölgelerde de tksik etkiler gösterebilir (Aktar ve diğerleri, 2009).

Türkiye'de hektara kullanılan pestisit miktarı AB ortalamasından düşük, dünya ortalamasından yüksektir. Dünyada pestisit kullanımının 2021 yılı dışında genel olarak artış eğiliminde olduğu, Avrupa Birliği'nde artış eğiliminin yavaşladığı ve Türkiye'de ise hızlı bir artış eğilimin arttığı tespit edilmiştir (Yılmaz ve diğerleri, 2024).

Pestisitlerin ülkemizde kullanımı arttığı için, ihraç edilen meyve ve sebzelerimizde de bulunma sıklığı artmıştır, bu nedenle 2024 Greenpeace Türkiye'nin, Gıda ve Yem için Hızlı Alarm Sistemi'nden (RASFF) alınan bilgilere göre Türkiye'den Avrupa'ya ihraç edilen tarım ürünlerinden pestisit kalıntıları bulunduğu için, Avrupa sınırından ürünleri dönen ülkeler arasından 2. sırada konumlandırılmıştır (RASFF 2025).

Bu tez kapsamında, sıkça kullanılan tarım ilaçlarından biri olan abamektinin, 28 gün süresince tekrarlayan dozlarla maruz bırakılan rat beyin dokusu üzerindeki olası zararlı etkileri incelenmiş; bu toksik etkilere karşı doğal bir nörohormon ve kuvvetli bir antioksidan olan melatoninin olası koruyucu rolü değerlendirilmiştir. Bu hedef doğrultusunda, ratların beyin dokularında oksidatif stres göstergeleri ile birlikte histopatolojik analizler gerçekleştirilmiştir. Literatürde abamektinin oral yolla alınan LD_{50} dozunun 10 mg/kg olduğu bildirilmektedir (Lankas ve Gordon, 1989). Bu çalışmada ratlara, 28 gün boyunca

her gün 1/20 LD_{50} oranına denk gelen 0,5 mg/kg dozunda abamektin verilmiştir. Aynı şekilde, melatoninin çevresel toksinlere karşı gösterdiği antioksidan, anti-apoptotik ve anti-inflamatuar etkilerden yararlanmak amacıyla, 10 mg/kg dozda melatonin uygulaması yapılmıştır. Deney süresince hiçbir grupta hayvan ölümü (mortalite) gözlenmemiştir.

Avermektinin keşifi Actinomyces ve Streptomyces'in fermantasyon süreci sayesinde olmuuştur ve akarisit, insektisit ve nematisit olarak sıklıkla tercih edilmektedir (Wu ve diğerleri, 2023). Bu madde çoğu böcek ilacında da sıklıkla kullanılmaktadır aynı zamanda da insanlardaki parazitik hastalıklar için de umut verici sonuçlara sahiptir (Crump ve Ōmura, 2011).

Abamektin, tarım için yararlı olmasının yanında, bozunma süreçlerinin sonucunda eser elementler halinde, havada, suda ve toprakta kalıntılar bırakırlar (Elbetieha ve Da'as, 2003). Doğada biriken pestisit artıkları da hedef olmayan canlılarda, üreme sistemlerini de içeren ciddi sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına zemin hazırlar (Kumar, Kumar ve Singh, 2023).

Abamektin, *Panonychus ulmi* ve *Tetranychus urticae* türlerine karşı oldukça etkilidir ve kırmızı örümceklere karşı kullanılan bir pestisit olarak da bilinir. Sinir sistemi üzerinde etkili bir nörotoksik ajan olarak abamektin, böcekleri ve nematodları felç etmek için glutamatla kapılı klor kanallarını hedef alır (Macar, Macar, Yalçın ve Çavuşoğlu, 2022).

Abamektinin içeriği hedef organizmalar için nörotoksik özelliktedir, ama abamektinin bu özelliği, hedef olmayan canlılar üzerinde de etkilidir. (Clark, Scott, Campos ve Bloomquist, 1995; Ibrahim, Eleyan Khwanes, Mohamed ve Ayesh, 2021). Nörotoksik yapısı; onun canlıda sinir sistemine karışmasına ve hipoaktiviteyi hızlandırmasına, aynı zamanda nörotransmitterlerin yapılarını bozmasına yol açmaktadır (İbrahim ve diğerleri, 2021). Ayrıca, abamektinin hayvanlarda bağışıklık kapasitesini azalttığı, böylece immünodepresyona sebep olabileceği de bildirilmiştir (Wang ve diğerleri. 2011).

Abamektinin canlıda oksijenli solunum ile meydana gelen oksidatif hasarı arttığı ve beyin hücrelerindeki mitokondrilere de zarar verdiği saptanmıştır, aynı zamanda beyin hücrelerindeki mitokondrilerin işlevlerini de bozduğu, mitokondri aktivitesinin baskılanmasına neden olduğu bildirilmişitr (Abdel-Razik ve Hamed, 2015).

Abamektinin toksisitesi üzerine yapılmış çalışmalarda; abamektinin karaciğer (Eissa ve Zidan 2010; El-Shenawy 2010), beyin, böbrekler (Nasr ve diğerleri, 2016), kalp (Ahmed ve diğerleri, 2016) ve testisler (Elbetieha ve Da'as, 2003) olmak üzere çoğu hayati organ üzerindeki toksik etkileri bildirilmiştir. Diao ve diğerlerinin yaptıkları bir çalışmada, abamektinin insan akciğer epitelyal A549 hücrelerinde DNA hasarını ve apoptozu indüklediği bildirilmiştir (Diao ve diğerleri, 2021).

Abamektinin fare embryonik fibroblastları üzerindeki toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada, abamektinin belli dozlarda uygulanması sonucu oksidatif hasara neden olduğu antioksidan enzim seviyeleri ile ölçülmüştür (SOD, CAT, GPx, GSH). DNA bütünlüğüne zarar verdiği, DNA hasarının belirteçleri olan JNK ve ATM/ATR yolaklarının aktivasyonunda artışla belirlenmiştir (Liang ve diğerleri, 2020).

Abamektinin sıçan, tavşan ve köpekler üzerindeki genel toksik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; abamektinin sıçanlarda nörotoksik etkileri, tavşanlarda gelişimsel etkileri, köpekler üzerinde de subakut ve kronik toksisitedeki mortalite etkinliği araştırılmıştır. Sıçanlarda abamektinin sinir ve kas hücrelerinde hiperpolarizasyon oluşturarak GABA-kolinerjik mekanizma üzerinden titreme ve kasılmalara neden olduğunu bildirilmiştir ve ayrıca bir diğer gözlemlenen nörotoksik belirteç de göz bebeği genişlemesidir. Tavşanlarda ise gelişimsel toksisite araştırılmıştır; yarık damak, karın duvarı açıklığı (omfalosel), ön ayak deformiteleri, göğüs kemiği anomalileri ve bel omurlarında malformasyon veya kemiklerin tam gelişmemesi gibi çeşitli doğumsal bozukluklar (malformasyonlar) gözlenmiştir. Ancak, bu değişimlerin abamektinin doğrudan fetüse olan etkisinden ziyade, annede meydana gelen toksisitesine bağlı olarak ikincil şekilde ortaya çıktığı düşünülmektedir. 18 haftalık subakut toksisite ve bir yıllık kronik toksisite çalışmalarında, abamektin uygulamasından kısa süre sonra ölüm vakaları gözlenmiştir, bu vakalarda ölüm nedenlerinin köpek popülasyonunda meydana gelmiş olan genetik polimorfizmlerin meydana gelen ölümlerde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Food Safety Commission of Japan, 2016).

Pestisit maruziyetinin reaktif oksijen türleri (ROS) üretimine, lipid peroksidasyonunun artmasına, antioksidan enzimlerin yapılarının bozulmasına ve bu doğrultuda da dokular ve organlarda yıkıcı etkiye yol açtığı birçok çalışmanın vardığı ortak sonuçtur (Abouelghar ve diğerleri, 2020).

Antioksidan enzimler, reaktif oksijen türlerinin sebep olduğu oksidatif strese karşı hücreleri korumada aktif ve kritik olarak görev alırlar (Uzunhisarcikli ve diğerleri, 2015). Özellikle SOD ve CAT, serbest radikalleri temizleyen iki önemli hücresel antioksidan enzimdir (Messerah ve diğerleri, 2010). SOD, serbest radikal süperoksiti daha az zararlı hidrojen peroksite dönüştürerek yok ederken (Stinghen ve diğerleri, 2014), CAT, hidrojen peroksidin moleküler oksijene ve suya indirgenmesini katalize eder (Safhi ve diğerleri, 2016). GPx**,** glutatyonu kullanarak hidrojen peroksitin suya indirgenmesini katalize eder (Bhattacharjee, 2014). GST, çeşitli elektrofilik substratların glutatyonun tiol grubuna konjugasyonunu katalize ederek toksinlerin detoksifikasyonunda ve atılmasında aktif olarak rol oynamaktadır (Abdel-Daim, Abd Eldaim ve Hassan, 2015). Yapılan bir çalışmada, abamektinin ratların beyin dokularında GST, CAT ve GPx aktivitelerinde önemli bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Bekkairi ve diğerleri, 2024). Yapılan bir başka bir çalışmada da, abamektinin ratların karaciğer ve böbrek dokularında SOD, CAT ve GPx aktivitelerinde önemli bir azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (Aioub ve diğerleri, 2022). Araştırmacılar, ROS eliminasyon mekanizması olan antioksidan savunma sisteminin abamektinden etkilendiğini ve hücrelerde artan oksidatif stresin ana mekanizması olabileceğini bildirmişlerdir (Liang ve diğerleri, 2019). Abamektinin erkek ratlarda nörotoksik ve oksidatif stresi akut bir uygulamada arttırdığı, beyin dokusunda antioksidan enzimleri baskıladığı tespit edilmiştir (Nahas, 2021). Bu tez çalışmasında, ratlara 28 gün boyunca oral yolla abamektin uygulamasının antioksidan enzim (SOD, CAT, GPx, GST) aktivitelerinde kontrol ve melatonin gruplarına göre anlamlı olarak azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Sadece abamektin uygulanan gruba kıyasla, abamektin ve melatonin birlikte uygulandığı grupta antioksidan enzim seviyelerinde artış görülmüştür. Melatoninin, abamektin toksisitesini azalttığı tespit edilmiştir.

Dokularda MDA seviyesinde meydana gelen artış oksidatif strese bağlı biyolojik membranların peroksidasyonunun önemli bir belirtecidir. Ayrıca, MDA seviyesindeki artış dolaylı olarak hücre ve doku hasarının derecesini hakkında bilgi vermektedir (Su ve diğerleri, 2008). Yapılan bir çalışmada, abamektin uygulamasının rat karaciğer dokusunda MDA seviyesinde artışa neden olarak hücresel hasara yol açtığı belirlenmiştir (Rahib ve diğerleri, 2024). Abamektin maruziyetinin farklı dokularda MDA seviyesinde artışa neden olduğunu bildiren diğer çalışmalarla sonuçlarımız paralellik göstermektedir (Boudjema ve diğerleri, 2024; Gür ve Kandemir, 2023). Bu çalışmada abamektin uygulanan ratların beyin dokusunda artan MDA seviyesi hücrede aşırı üretilen reaktif oksijen türlerinin lipid

peroksidasyonuna neden olduğunu göstermektedir. Bu tez çalışmasında, MDA seviyesinde abamektin uygulaması yapılan ratların beyin dokusunda kontrol ve melatonin gruplarına göre anlamlı olarak artış gözlemlenmiştir. Melatonin ve abamektinin birlikte uygulandığı grupta ise abamektin uygulanan grupta gözlenen MDA artışına göre azalma görülmüştür.

AChE enzimi, nöromuskular sistemin düzgün çalışması için gerekli enzimdir, nöronların düzgün hareket etmelerini düzenler, ayrıca vücutta immün cevaplar oluşmasında da önemli görev üstlenmektedir (Wu ve diğerleri, 2024). Asetilkolinesteraz (AChE), sinir sistemi için temel bir enzimdir. Sinir sinyallerini, asetilkolin adlı nörotransmiteri parçalayıp etkisiz hale getirerek sonlandırır. Özellikle pestisitlerin bu enzimi hedef aldıkları için, AChE aktivitesindeki değişiklikler uzun zamandır pestisit zehirlenmesinin biyolojik göstergesi olarak kullanılmaktadır (Gamila ve diğerleri, 2021). Abamektinin beyin dokusu üzerinde birçok canlıda oksidatif stresi tetiklediği de bildirilmiştir. Wu ve diğerlerinin balıklar üzerinde gerçekleştirdiği çalışmalarında abamektinin beyin dokularında oksidatif stresi tetiklediği ve AChE enziminin aktivitesini anlamlı olarak düşürdüğü vurgulanmıştır (Wu ve diğerleri, 2023). Abamektinin rat beyin dokusu üzerindeki hasarlarının çalışıldığı bir başka çalışmada hem antioksidan enzimlerin seviyeleri hem de AChE enziminin seviyesi değerlendirilmiştir. Abamektin varlığında antioksidan enzimlerin (SOD, CAT, GPx, GST) seviyelerinde azalma görülürken ve MDA seviyesinde artış gözlemlenmiştir. AChE değerlendirilmesinde ise abamektinin uygulandığı deney gruplarında düşüş tespit edilmiştir (Nasr ve diğerleri, 2016). Bu tez çalışmasında, AChE aktivitesinin değerlendirilmesine bu bağlamda yer verilmiştir. Değerlendirme sonucunda da abamektin uygulanan grupta AChE enzim aktivitesi, kontrol ve melatonin uygulanan gruplara göre anlamlı olarak azalmıştır. Mel+Aba uygulanan grupta ise sadece abamektin uygulanan gruba göre AChE miktarında artış görülmüştür. Yapılan diğer çalışmalarda da, sonuçlarımızla paralellik gösterecek şekilde abamektinin farklı dokularda AChE aktivitesinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir (Adiguzel ve diğerleri, 2024; Bekkairi ve diğerleri, 2024). AChE aktivitesindeki bu düşüş, beyin dokularında antioksidan kapasitenin azalmasına ve serbest radikallerin artmasına bağlanabilir.

Melatonin, hücrelerdeki zararlı maddeleri temizleyebilen güçlü bir antioksidandır ve doğrudan mitokondrilere etki eder. Bu sayede hücreleri oksidatif strese karşı korur ve zararlı oksijen ve azot türlerinin (ROS ve RNS) seviyesini düşürür. Aynı zamanda melatonin, serbest radikalleri etkisiz hale getirebilir. Ayrıca sinir sistemini koruyucu etkileri vardır

(Monteiro ve ark, 2024). Melatonin birçok deneysel çalışmada artmış oksidatif strese eş zamanlı, antioksidan enzim seviyelerini koruyarak koruma sağlayabilmiştir (Rodriguez ve diğerleri, 2004). Melatonin, antioksidan etkisini esas olarak Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) adı verilen bir proteini etkileyerek gösterir. Bu sinyal yolunu uyararak, melatonin HO-1 (heme oxygenase-1) ve NQO1 (NADPH dehydrogenase quinone 1) gibi genlerin ifadesini artırır. Bu da hücrenin antioksidan savunma sisteminin güçlenmesine ve oksidatif strese karşı daha efektif korunmasını sağlar (Ashrafizadeh, Najafi ve Kavyiani, 2021). Bu tez çalışmasında kullanılan melatonin takviyesi, abamektinin sebep olduğu, antioksidan enzim aktivite düzeylerini, AChE aktivitesini dikkate değer bir şekilde normal düzeylere getirmiştir. Abamektinin neden olduğu MDA miktarındaki artışı melatonin önemli ölçüde azaltmıştır. Melatonin ve abamektinin birlikte uygulandığı grupta sadece abamektin uygulanan gruba göre MDA seviyesinde anlamlı olarak azalma gözlemlenirken, antioksidan enzim seviyelerinde de (SOD, CAT, GST, GPx) anlamlı biçimde artış görülmüştür. Bu tez çalışmasında da gözlemlenen melatoninin toksisite üzerindeki iyileştirici etkisi melatoninin özellikle hücre içindeki mekanizmaları sayesinde gerçekleştiğini söylenebilir. Ayrıca, melatoninin kan-beyin bariyeri gibi tüm fizyolojik engelleri geçebildiği, bu da antioksidan etkisinin artmasına neden olduğu bildirilmiştir (Huo ve diğerleri, 2017).

Bu tez çalışmasında ortaya çıkan sonuçlar, abamektinin beyin dokusu üzerindeki toksisitesinin çalışıldığı diğer çalışmalardaki elde edilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Elde edilen veriler ışığında abamektinin özellikle rat beyin dokusu üzerinde toksik etkisi olduğu saptanmıştır. Melatoninin de beyin ve sinir sistemi üzerinde koruyuculuğu birçok çalışma tarafından bildirilmiştir. Melatoninin özellikle güçlü bir antioksidan olması ve temelde epifiz bezi tarafından üretilmesi onun bu koruyuculuğunu açıklamaktadır.

Histopatoloji, dokuların mikroskobik düzeyde incelenerek kanser dahil olmak üzere birçok hastalıkların tanı ve mekanizmalarının anlaşılmasında kritik bir rol oynamaktadır (Tseng, Matsuyama ve MacDonald-Dickinson, 2023). Abamektinin neden olduğu toksik etkiler üzerine yapılan bazı çalışmalar, karaciğer, böbrek ve testis gibi çeşitli organlarda histopatolojik değişikliklere neden olduğunu göstermiştir (Magdy ve diğerleri, 2016; Radi ve diğerleri, 2020). Bu tez çalışmasında ortaya çıkan histopatolojik bulgularda ise, abamektinin ratların beyin dokularında histopatolojik bulgulara neden olduğu tespit

edilmiştir. Melatonin takviyesinin ise ratların beyin dokularında abamektinin neden olduğu patololjik bulguları azalttığı tespit edilmiştir. Abamektinin neden olduğu toksik etkinin artan oksidatif stresten kaynaklı olabileceği ve melatonin takviyesinin bu artan oksidatif stresi azaltarak iyileştirici etki gösterdiği söylenebilir (Adıgüzel ve diğerleri, 2024).

Apoptoz belirteçleri; apoptozun gerçekleşmesini sağlayan gen ve proteinler için kullanılan genel kavramdır. Apoptoz belirteçleri; p53, Bcl-2 ailesi, Bax, Kaspaz ailesidir (Güleş ve Eren, 2008). Apoptoz sürecini başlatan faktörlerden biri de TNF-α'dır. TNF-α, tümör nekroz faktör alfa geni tarafından kodlanan bir sitokindir, inflamatuar yanıtların düzenlenmesinde aktif rol oynar, inflamatuar ve otoimmün hastalıkların patogenezisinde görev alır. Genel olarak TNF-α, TNFR1 ve TNFR2 reseptörlerine bağlanarak inflamasyon, hücre ölümü ve diğer biyolojik süreçlerin düzenlenmesine yönelik çeşitli moleküler sinyallerin iletilmesini sağlar (Parlak ve diğerleri, 2022). Bu tez çalışmasında, histopatolojiye ilave olarak dokulardaki apoptotik ve inflamatuar belirteçleri (kaspaz-3 ve TNF-α) tespit etmek amacıyla immünohistokimyasal boyama tekniği gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, abamektinin ratların beyin dokusunda kaspaz-3 ve TNF-α immünoreaktivitesinde artışa neden olduğu gözlenmiştir. Melatonin takviyesinin ise ratların beyin dokusunda kaspaz-3 ve TNF-α immünoreaktivitesini azalttığı tespit edilmiştir. Bu durum melatoninin antiinflamatuar, antiapoptotik özelliklerinin ve tümör gelişimini baskılama etkisinin sayesinde olduğu söylenebilir (Günhan, 2021).

Bu tez çalışmasında, subakut abamektin uygulaması ratların beyin dokusunda oksidatif stresin artmasına neden olmuş ve beyin dokusunda histopatolojik değişikliklere yol açmıştır. Abamektin ayrıca rat beyin dokusunda inflamatuar ve apoptotik yolak olan kaspaz-3 immünoreaktivitesinde artışa neden olduğu yapılan immünohistokimyasal çalışma sonucu ortaya koyulmuştur. Çok yönlü bir hormon olan ve güçlü bir antioksidan olan melatonin, çalışmada abamektinin beyin dokusunda neden olduğu antioksidan enzim aktiviteleri, MDA seviyesi ve AChE aktivitesindeki değişiklikleri belirli ölçüde düzeltmiştir. Ayrıca, beyin dokusunda yapılan histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler sonucunda abamektinin neden olduğu hasarların, melatonin takviyesi ile hafiflediği görülmüştür. Sonuç olarak, abamektinin rat beyin dokusunda sebep olduğu toksisite, melatoninin eş zamanlı uygulaması ile kısmen hafifletilebilmiştir, ancak tam bir iyileşme sağlanamamıştır. İnsektisitlerin özellikle beyin dokusu üzerindeki toksik etkilerinin ve melatoninin bu koruyucu etkisinin daha net olarak anlaşılabilmesi için daha uzun süreli ve daha kapsamlı

değerlendirmelerin yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tez çalışması gelecekte yapılacak bilimsel çalışmalara yol gösterici nitelikte olup literatüre önemli katkılar sunmayı hedeflemektedir. Bu tez çalışmasında varılan sonuçlar doğrultusunda hem biz insanlar hem de diğer canlılarla beraber kaynaklarından faydalandığımız doğamızın geleceği için abamektin ve benzeri pestisitlerin kullanımlarının kontrollü bir şekilde gerçekleştirilmesi son derece önemli ve gereklidir.

KAYNAKLAR

Abdel-Daim, M. M., Abd Eldaim, M. A. ve Hassan, A. G. (2015). Trigonella foenum-graecum ameliorates acrylamide-induced toxicity in rats: Roles of oxidative stress, proinflammatory cytokines, and DNA damage. *Biochemistry and Cell Biology*, 93(3), 192-198.

Abd-Elhady, H. K. ve Abou-Elghar, G. E. (2013). Abamectin induced biochemical and histopathological changes in the albino rat, *Rattus norvegicus*. *Journal of Plant Protection Research,* 53(3), 263–270.

Abdel-Razik, R. K. ve Hamed, N. A. (2015). Deleterious effect of abamectin on rat brain mitochondria. *Alexandria Science Exchange Journal*, 36(11), 423-428.

Abouelghar, G.E., El-Bermawy, Z.A. ve Salman, H.M.S. (2020), Oxidative stress, hematological and biochemical alterations induced by sub-acute exposure to fipronil (COACH®) in albino mice and ameliorative effect of selenium plus vitamin E. *Environmental Science and Pollution Research,* 27, 7886–7900.

Abubakar, Y., Tijjani, H., Egbuna, C., Adetunji, C. O., Kala, S., Kryeziu, T. L., Ifemeje, J. C. ve Patrick-Iwuanyanwu, K. C. (2020). Pesticides, history, and classification (Chapter 3). In C. Egbuna & B. Sawicka (Eds.), *Natural remedies for pest, disease and weed control,* Cambridge: Academic Press, 29–42.

Adiguzel Ç., Karaboduk H. ve Uzunhisarcikli M., (2024), Protective role of melatonin against abamectin-ınduced biochemical, ımmunohistochemical, and ultrastructural alterations in the testicular tissues of rats. *Microscopy and Microanalysis,* 30(5), 962-977.

Aebi, H. (1974) Catalase. In: Bergmeyer, H. U., (Ed.), *Methods of enzymatic analysis*, NewYork: Academic Press, 673-680.

Aguilar, T. A. F., Hernández Navarro, B. C. ve Mendoza Pérez, J. A. (2016). Endogenous antioxidants: A review of their role in oxidative stress. In J. A. Morales-Gonzalez (Ed.), *A master regulator of oxidative stress – the transcription factor Nrf2.* Rijeka Croatia: IntechOpen, 77–98.

Ağar, S., Aydınoğlu, H., Temel, O., İkizünal, K. ve Ece, H. (1991). Pestisit kullanımının tarihçesi, bugünü ve geleceği. *Türkiye Entomoloji Dergisi,* 15(4), 247–256.

Ahmad, M. F., Ahmad, F. A., Alsayegh, A. A., Zeyaullah, M., AlShahrani, A. M., Muzammil, K., Saati, A. A., Wahab, S., Elbendary, E. Y., Kambal, N., Abdelrahman, M. H. ve Hussain, S. (2024). Pesticides impacts on human health and the environment with their mechanisms of action and possible countermeasures. *Heliyon,* 10(7), 6-18.

Ahmed, O. M., Fahim, H. I., Boules, M. W. ve 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, 1354.

Aioub, A. A. A., Abdelnour, S. A., Shukry, M., Saad, A. M., El-Saadony, M. T., Chen, Z. ve 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.

Aktar, M. W., Sengupta, D. ve Chowdhury, A. (2009). Impact of pesticides use in agriculture: Their benefits and hazards. *Interdisciplinary Toxicology,* 2(1), 1–12.

Alghamdi B.S. (2018) The neuroprotective role of melatonin in neurological disorders, *Journal of Neuroscience Research*, 96(7), 1136-1149.

Allen, N. J. ve Lyons, D. A. (2018). Glia as architects of central nervous system formation and function. *Science,* 362(6411), 181–185.

Altıkat A., Turan T., Ekmekyapar Torun F. ve Bingül Z., (2009), Türkiye'de pestist kullanımı ve çevreye olan etkileri. Atatürk Üniversitesi *Ziraat Fakültesi Dergisi,* 40(2), 87-92.

Altınsoy, C. ve Dikmen, C. (2023). Kan beyin bariyeri modülasyonuna yeni bir bakış açısı: Beslenme ve çevresel faktörlerin etkisi. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 8(1), 183–192.

Apaydın G., Uzunhisarlıklı M., Aslantürk, A. ve Kalender S. (2018). Bisphenol A-ınduced histopathological alterations on small ıntestine tissues of rats: The protective role of taurine and curcumin. *Iğdır Ünverstesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 8(2): 43-47.

Arendt, J. ve Aulinas, A. (2021). Physiology of the pineal gland and melatonin. In F. Feingold, K. R. Anawalt, A. Boyce, et al. (Eds.), *Endotext,* Portland: MDText com, 1–40.

Arslan, A. (2006). *Organoklorlu pestisit endosülfanın topraktan biyolojik olarak giderimi* Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun, 4-36.

Ashrafizadeh, M., Najafi, M., Kavyiani, N., Mohammadinejad, R., Farkhondeh, T. ve Samarghandian, S. (2021). Anti-inflammatory activity of melatonin: A focus on the role of NLRP3 inflammasome. *Inflammation*, 44(4), 1207-1222.

Aslan, S. N. ve Karahalil, B. (2019). Oksidatif stres ve Parkinson hastalığı. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 43(1), 94–116.

Aslankoç, R., Demirci, D., İnan, Ü., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M., Savran, E. Ş. ve Yılmaz, B. (2019). The role of antioxidant enzymes in oxidative stress – Superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx). *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 26(3), 362–369.

Atasoy, N. (2019). Melatonin ve antioksidan etkileri. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(3), 196–201.

Ateşşahin D., Çeribaş S. ve Ateşşahin A., (2016), The effects of melatonin on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin ınduced toxicity in rat brain and heart. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri, Veterinerlik Dergisi,* 30(3), 221 – 227.

ATSDR (2002). Toxicological profile for DDT, DDE, and DDD. Washington: U.S. Department of Health and Human Service, 3-47.

Avcı, B. ve Yıldız, K. (2023). Köpek ve kedide parazit hastalıklarının tedavisinde makrosiklik laktonlar. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni,* 14(2), 88-97.

Ay, R. (2006). Antalya ili örtüaltı sebze üretim alanlarında zararlı olan Tetranychus Urticae Koch popülasyonlarının bazı akarisitlere karşı tepkileri. *Journal of Agricultural Sciences,* 12(3), 6-41.

Bağdatli, S. ve Yön Ertuğ, N. D. (2025). The effect of abamectin exposure on gametogenesis in zebrafish. *Scientific Reports*, 15(1), 9038.

Bai, S. H. ve Ogbourne, S. (2016). Eco-toxicological effects of the avermectin family with a focus on abamectin and ivermectin. *Chemosphere*, 154, 204-214.

Banerjee, B. D., Seth, V. ve Ahmed, R. S. (2001). Pesticide-induced oxidative stress: perspective and trends. *Reviews on Environmental Health,* 16(1), 1-40.

Barry J. D. ve Wills B. K. (2011). Neurotoxic emergencies. *Neurologic Clinics,* 29(3), 539-563

Basım, E., Basım, H., Başpınar, H., Çakmak, İ., Durmuşoğlu, E., Karaca, İ., Kazak, C., Karut, K., Kovancı, O. B., Kumral, N. A. ve Yorulmaz, S. (2025). *Bitki koruma uygulamalarında mevcut durum, gelişmeler ve gelecek.* Türkiye Ziraat Mühendisliği X. Teknik Kongresi, Ankara, 6–35.

Baş, H., Apaydın, F. G., Kalender, S. ve Kalender, Y. (2021). Lead nitrate and cadmium chloride induced hepatotoxicity and nephrotoxicity: Protective effects of sesamol onmbiochemical indices and pathological changes. *Journal of Food Biochemistry,* 45(7) e13769.

Bear, M. F., Connors, B. W. Ve Paradiso, M. A. (2020). *Neuroscience: Exploring the brain* (4th ed.). London: Lippincott Williams & Wilkins, 3-45.

Bekkairi, S., Bouchiha, H., Gasmi, S., Rouabhi, R. Ve Boualleg, O. (2024). Abamectin-induced neurotoxicity and preventive effect of Ephedra essential oils against this toxicity in rats. *Studies in Engineering and Exact Sciences*, 5(3), e12359-e12359.

Berg, J. M. (2023). Neurotoxic effects of pesticides on the developing brain. *Environmental Health Perspectives*, 131(7), 067504.

Bhattacharjee, S. (2014). Membrane lipid peroxidation and its conflict of interest: the two faces of oxidative stress. *Current Science*, 107, 811–1823.

Bhatti JS, Sidhu IPS ve Bhatti GK (2011). Ameliorative action of melatonin on oxidative damage induced by atrazine toxicity in rat erythrocytes. *Mol Cell Biochem,* 353, 139–149.

Blausen, B. (2014). Medical gallery of Blausen Medical 2014. *WikiJournal of Medicine*, 1(2), 15-62.

Bloomquist, J. R. (1996). Ion channels as targets for insecticides. *Annual review of entomology*, 41(1), 163-190.

Boudjema, K., Chouala, K., Khelef, Y., Chenna, H., Badraoui, R., Boumendjel, M. ve Messarah, M. (2024). Antioxidant effects of moringa oleifera against abamectin-ınduced oxidative stress in the brain and erythrocytes of rats. *Chemistry & Biodiversity*, 4, e202402709-e202402709.

Brieger, K., Schiavone, S., Miller Jr., F. J. ve Krause, K.-H. (2012). Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss Medical Weekly*, 142(3334), 3-59.

Bülbül, S., Bulut, H., Gülbahçe, K. ve Deprem, E. (2021). Bazı besinlerin antioksidan özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 64, 25–32.

Casida, J. E. ve Durkin, K. A. (2013). Neuroactive insecticides: targets, selectivity, resistance, and secondary effects. *Annual Review of Entomology*, 58, 99-117.

Ceylan, S. Ve Yılmaz, O. (1987). Recent developments about avermectin. *Journal of Uludağ University Veterinary Medicine*, 5, 283–289.

Chelikani, P., Fita, I. ve Loewen, P. C. (2004). Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 61(2), 192–208.

Clark, J. M., Scott, J. G., Campos, F. ve Bloomquist, J. R. (1995). Resistance to avermectins: extent, mechanisms, and management implications. *Annual review of entomology*, 40(1), 1-30.

Clasen, B., Loro, V. L., Murussi, C. R., Tiecher, T. L., Moraes, B. ve Zanella, R. (2018). Bioaccumulation and oxidative stress caused by pesticides in Cyprinus carpio reared in a rice-fish system. *Science of the total environment*, 626, 737-743.

Costa, L. G. (2013). Neurotoxicity of pesticides: A brief review. *Frontiers in Bioscience,* 5, 272–282.

Cresto, N., Forner-Piquer, I., Baig, A., Chatterjee, M., Perroy, J., Goracci, J. ve Marchi, N. (2023). Pesticides at brain borders: Impact on the blood-brain barrier, neuroinflammation, and neurological risk trajectories. *Chemosphere,* 324*,* 138251.

Cresto, N., Forner-Piquer, I., Baig, A., Chatterjee, M., Perroy, J., Goracci, J. ve Marchi, N. (2023). Pesticides at brain borders: Impact on the blood-brain barrier, neuroinflammation, and neurological risk trajectories. *Chemosphere*, 324, 138251.

Crump, A. ve Omura, S. (2011). Ivermectin,'wonder drug'from Japan: the human use perspective. *Proceedings of the Japan academy, Series B*, 87(2), 13-28.

Çakmak, E. ve Er, M. (2022). Türkiye'de tarımda pestisit kullanımı: Durum analizi ve Geleceğe dair politikalar. *Tarım Ekonomisi Dergisi*, 15(3), 200-215.

Çelik, F. ve Şimşek, S. (2022). Parazit ve kanser İlişkisi. *Turkish Journal of Parasitology*, 46(2), 150-162.

Damalas, C. A. ve Eleftherohorinos, I. G. (2011). Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(5), 1402-1419.

Demir, D. Ç. ve Yörük, İ. (2022). Thymus Kotschyanus' ta glutatyon ve glutatyon S-transferaz enzim aktiviteleri ile malondialdehit düzeyi'nin belirlenmesi. *Bingöl Üniversitesi Sağlık Dergisi*, 3(2), 157-164.

Deng, B., Xia, C., Tian, S. ve Shi, H. (2021). Melatonin reduces pesticide residue, delays senescence, and improves antioxidant nutrient accumulation in postharvest jujube fruit. *Postharvest Biology and Technology,* 173, 111403.

Deveci, HA., Nur, G. ve Kılıçle, PA. (2021). Effect of subacut malathion application onoxidative stress biomarkers. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 6(3), 193-201.

Diao L., Tang N., Zhang C., Cheng J., Zhang Z. Ve Wang S. (2021). Avermectin induced DNA damage to the apoptosis and autophagy in human lung epithelial A549 cells. *Ecotoxicology and Environmental Safety,* 215, 112129.

Doğan Tiryaki, H., Şeker, N., Yazıcı, Y. ve Duman, A. (2018). Frequency of hypertension and associated factors in pesticide exposure of fumigation workers. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine,* 81(3), 84–90.

Eissa, F. ve 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 Hamzaoui, A., Lamtai, M., Ibouzine-Dine, L., Azirar, S., El Brouzi, M. Y., Rezqaoui, A. ve Mesfioui, A. (2024). The antioxidant and neuroprotective effects of melatonin on glyphosate-based herbicide-induced affective and cognitive impairments in rats. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, 11(1), 354–366.

Elbetieha A. ve Da'as S. I. (2003). Assesment of antiinfertility activities of abamectin pesticide in male rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 55, 307–313.

Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. ve Featherstone, R.M. (1961). A new and rapidcolorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology.* 7, 88-95.

Ergen, E., Demirel, H., Güner, R., Turnagöl, H., Başoğlu, S., Zergeroğlu, A. M., ve Ülkar, B. (2002). *Egzersiz fizyolojisi.* (7. Basım). Ankara: Nobel Yayınevi, 12-37.

Eskenazi, B., Chevrier, J., Rosas, L. G., Anderson, H. A., Bornman, R., Bouwman, H. ve Warner, M. (2009). The Pine River statement: Human health consequences of DDT use. *Environmental Health Perspectives,* 117(9), 1359-1367.

European Commission. (2024) *Rapid alert system for food and feed (RASFF)*. Geneva, European Commission, 3-41.

European Commission. (2025) *Rapid alert system for food and feed (RASFF)*. Geneva, European Commission, 6-19.

Finkel, T. (2011). Signal transduction by reactive oxygen species. *The Journal of Cell Biology,* 194(1), 7-15.

Finkel, T. Ve Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, oxidative stress, and the biology of aging. *Nature*, 408(6809), 239-247.

Fisher, M. H. ve Mrozik, H. (2008). The chemistry and pharmacology of avermectins. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology,* 28(1), 481–503.

Food Safety Commission of Japan (2016). Abamectin: Avermectin (pesticides). *Food Safety,* 4(1), 30–31.

Franco, R., Li, S., Rodriguez-Rocha, H., Burns, M. ve Panayiotidis, M. I. (2010). Molecular mechanisms of pesticide-induced neurotoxicity: Relevance to Parkinson's disease. *Chemico-Biological Interactions,* 188(2), 289–300.

Gallo, M. A. ve Lawryk, N. J. (1991). *Pesticides in the modern World—risks and benefits.* London: Springer, 95-106.

Gaweł, S., Wardas, M., Niedworok, E. ve Wardas, P. (2004). Dialdehyd malonowy (MDA) jako wskaźnik procesów peroksydacji lipidów w organizmie [Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker]. *Wiadomości Lekarskie*, 57(9–10), 453–455.

Ghazawy, N. A. R., Afify, A., Radwan, I. T., Ghabban, H., Alkhaibari, A. M., Gattan, H. S., Alruhaili, M. H., Selim, A. ve Saad, M. M. A. (2023). The effect of abamectin on *Locusta migratoria* neurosecretory cells and mid gut, using ultrastructure examination, oxidative stress study, and in-silico molecular docking. *Molecules,* 28(19), 6956.

Ghez, C. (1991). The cerebellum. *Principles of Neural Science,* 3, 629-647.

Gupta, R. C., Mukherjee, I. R. M., Doss, R. B., Malik, J. K. ve Milatovic, D. (2017). Organophosphates and carbamates. In *Reproductive and developmental toxicology*, London: Academic Press, 609-631.

Gupta, Y. K., Gupta, M. Ve Kohli, K. (2003). Neuroprotective role of melatonin in oxidative stress vulnerable brain. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology,* 47(4), 373–386.

Gupta, Y. K., Gupta, M. ve Kohli, K. (2003). Neuroprotective role of melatonin in oxidative stress vulnerable brain. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology,* 47(4), 373–386.

Güleş Ö. ve Eren Ü. (2008), Apoptozun belirlenmesinde kullanılan yöntemler, *Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2, 73-78.

Gültürk S., İmir G. Ve Tuncer E. (2007), Kan-beyin bariyeri. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal),* 29(2),147-154

Günhan S.R., (2021), Melatonin and its importance, *Biological Diversity and Conservation* 14(2), 342-350.

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. ve Jakoby, W.B. (1974) Glutathione-S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation, *Journal of Biological Chemistry,* 249, 7130-7139.

Halliwell, B. (2007). Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions,* 35(5), 1147-1150.

Halliwell, B. ve Gutteridge, J. M. C. (2015). *Free radicals in biology and medicine* (5th ed.). Oxford: Oxford University Press, 7-86.

Hardeland, R. (2015). Melatonin in plants and other phototrophs: Advances and gaps concerning the diversity of functions. *Journal of Experimental Botany*, 66(3), 627–646.

Harman, D. (2003). The free radical theory of aging. *Antioxidants & Redox Signaling,* 5(5), 557–561.

Heong, K. L., Tan, K. H., Garcia, C. P. F., Liu, Z. ve Lu, Z. (2013). *Research methods in toxicology and insecticide resistance monitoring of rice planthoppers* (2nd edition.). Metro Manila, Philippines: International Rice Research Institute, 6-38.

Huo, X., Wang, C., Yu, Z., Peng, Y., Wang, S., Feng, S. ve 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

Ianas, O., Olivescu, R. ve Badescu, I. (1991). Melatonin involvement in oxidative processes. *Romanian Journal of Endocrinology*, 29(3–4), 147–153.

Ibrahim, K. A., Eleyan, M., Khwanes, S. A., Mohamed, R. A. ve Ayesh, B. M. (2021). Alpha-mangostin attenuates the apoptotic pathway of abamectin in the fetal rats' brain by targeting pro-oxidant stimulus, catecholaminergic neurotransmitters, and transcriptional regulation of reelin and nestin. *Drug and Chemical Toxicology,* 45(6), 2496–2508.

İnternet: PAN International (2021). PAN international list of highly hazardous pesticides. URL: https://pan-international.org/, Son Erişim Tarihi: 03.05.2025.

Jaga, K. Ve Dharmani, C. (2003). Sources of exposure to and public health implications of organophosphate pesticides. *Reviews on Environmental Health,* 18(3), 189-251.

Joshi, N., Biswas, J. ve Nath, C. (2015). Promising Role of Melatonin as Neuroprotectant in Neurodegenerative Pathology. *Mol Neurobiol, 52*, 330–340.

Juarez, M., Schcolnik-Cabrera, A. ve Dueñas-Gonzalez, A. (2018). The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. *American Journal of Cancer Research,* 8(2), 317.

Kadry, H., Noorani, B. ve Cucullo, L. (2020). A blood–brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS,* 17, 1-24.

Kalender, S., Apaydın, F. G., Baş, H. ve Kalender, Y. (2015). Protective effects of sodium selenite on lead nitrate-induced hepatotoxicity in diabetic and non-diabetic rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(2), 568–574.

Kalender, Y., Olcay, E. ve Başar, K. (1999). Biyolojik mücadelede kullanılan kimyasal ve mikrobiyal insektisitler hakkında genel bir değerlendirme. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 56(3), 135–138.

Kamfar, W. W., Khraiwesh, H. M., Ibrahim, M. O., Qadhi, A. H., Azhar, W. F., Ghafouri, K. J. ve Azzeh, F. S. (2024). Comprehensive review of melatonin as a promising nutritional and nutraceutical supplement. *Heliyon*, 10(2), 87-112.

Kanbur M., Liman BC., Eraslan G. ve Altınordulu Ş. (2008). Effects of cypermethrin, propetamphos, and combination involving cypermethrin and propetamphos on lipid peroxidation in mice. *Environmental Toxicology,* 23(4), 473-479.

Kandel, E. R., Schwartz, J. H. Ve Jessell, T. M. (2013). *Principles of neural science* (5. baskı). New York: McGraw-Hill, 6-32.

Karaboduk, H. ve Kalender, Y. (2021). The effects of lead nitrate and mercury chloride on rat liver tissue. *Fresenius Environmental Bulletin*, 30(3), 2368–2379.

Karaboduk, H., Adiguzel, Ç., Apaydin, F. G., Kalender, S., Uzunhisarcıklı, M. ve Kalender, Y. (2024). Protective role of naringenin on oxidative stress caused by fenamiphos in rat blood and spleen tissue. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 14(2), 625-635.

Karabulut H. ve Gülay M. Ş. (2016). Antioksidanlar. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 1(1), 65-76.

Karacan, S. M., Erdoğan, B. Y. Ve Onar, A. N. (2012). Benzer yapılı kanserojen maddeler: Poliklorobifeniller ve organoklorürlü pestisitlerin ayrılarak tayin edilmeleri. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 69(2), 111-119.

Karaoğlu, A., Aydın, S. ve Yıldırım, M. (2023). Türkiye'nin Avrupa'ya ihraç ettiği tarım Ürünlerinde pestisit kalıntı düzeyleri. *Gıda Güvenliği ve Teknolojileri Dergisi*, 19(2), 102-118.

Kayhan, F. E. (2020). İnsektisitlerin doğadaki döngüsü ve sucul çevreye etkileri. *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi, 46*(2), 29–40.

Keifer, M. C. ve Firestone, J. (2007). Neurotoxicity of pesticides. *Journal of Agromedicine*, 12(1), 17-25.

Khoubnasabjafari, M., Ansarin, K. Ve Jouyban, A. (2015). Reliability of malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress in psychological disorders. *BioImpacts: BI*, 5(3), 123.

Kim, K.H., Kabir, E. Ve Jahan, S.A. (2017) Exposure to pesticides and the associated human health 908 effects. *Science of The Total Environment,* 575, 525-535.

Kotb, G. A., Ziada, R. M. Ve Farag, A. A. G. (2021). Acute Abamectin exposure induces oxidative stress responses in liver of male albino rats. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, F. Toxicology & Pest Control*, 13(1), 71-81.

Köhler, H. ve Triebskorn, R. (2013). Wildlife ecotoxicology of pesticides: Can we track effects to the population level and beyond? *Science,* 341(6147), 759–765.

Krieger-Liszkay, A. (2005). Singlet oxygen production in photosynthetic organisms. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 79(3), 1–12.

Kropotov, J. D. (2009). Introduction: Basic concepts of QEEG and neurotherapy. In J. D. Kropotov (Ed.), *Quantitative EEG, event-related potentials and neurotherapy.* London: Academic Press, 31-134.

Kumar, V., Kumar, P. ve Singh, S. (2023). Toxicity analysis of endocrine disrupting pesticides on non-target organisms with special reference to humans. *Toxicology,* 485, 153363.

Kuş, İ., Zararsız, İ., Ögetürk, M. ve Yılmaz, H. R. (2007). Formaldehit nörotoksisitesine bağlı hipokampusta gelişen oksidatif hasar ve melatonin hormonunun koruyucu etkisi: deneysel bir çalışma. *Fırat Tıp Dergisi*, 12(4), 256-260.

Kuyumcu, A., Düzgün, A. P., Özmen, M. M. ve Besler, H. T. (2004). Travma ve enfeksiyonda nitrik oksidin rolü. *Ulus Travma Dergisi*, 10(3), 149-159.

Lankas, G.R. ve Gordon, L.R., (1989). *Toxicology ınc ıvermectin and abamectin* (10. edition). New York: Springer, 142-146.

Lee M., Heikes B.G. ve O'Sullivan D. W. (2000). Hydrogen peroxide and organic hydroperoxide in the troposphere: a review, *Atmospheric Environment*, 34(21), 45-49.

Lee, K. H., Cha, M. ve Lee, B. H. (2021). Crosstalk between neuron and glial cells in oxidative ınjury and neuroprotection. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13315.

Lerner, A. B., Case, J. D., Takahashi, Y., Lee, T. H. ve Mori, W. (1958). Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocyteS1. *Journal of the American Chemical Society*, 80(10), 2587-2587.

Li, J., Sun, B. X., Wang, D. L., Liu, Y., Qi, J. J., Nie, X. W. ve Liang, S. (2021). Melatonin ameliorates cypermethrin-induced impairments by regulating oxidative stress, DNA damage and apoptosis in porcine Sertoli cells. *Theriogenology*, 167, 67-76.

Li, X., Naseem, S., Hussain, R., Ghaffar, A., Li, K. ve Khan, A. (2022). Evaluation of DNA damage, biomarkers of oxidative stress, and status of antioxidant enzymes in freshwater fish (Labeo rohita) exposed to pyriproxyfen. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 22(1), 5859266.

Li, Y., Huang, T. T., Carlson, E. J., Melov, S., Ursell, P. C., Olson, J. L. ve Epstein, C. J. (1995). Dilated cardiomyopathy and neonatal lethality in mutant mice lacking manganese superoxide dismutase. *Nature Genetics*, 11(4), 376–381.

Liang Y., Dong B., Pang N. ve Hu J. (2019). ROS generation and DNA damage contribute to abamectin-induced cytotoxicity in mouse macrophage cells. *Chemosphere,* 234, 328-337.

Liang, Y., Dong, B., Pang, N. ve Hu, J. (2020). Abamectin induces cytotoxicity via the ROS, JNK, and ATM/ATR pathways. *Environmental Science and Pollution Research,* 27(12), 13726-13734.

Linhart, C., Panzacchi, S., Belpoggi, F., Clausing, P., Zaller, J. G. ve Hertoge, K. (2021). Year-round pesticide contamination of public sites near intensively managed agricultural areas in South Tyrol. *Environmental Sciences Europe*, 33, 1-12.

Lu, S. C. (2013). Glutathione synthesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- General Subjects,* 1830(5), 3143-3153.

Lubos, E., Loscalzo, J. ve Handy, D. E. (2011). Glutathione peroxidase-1 in health and disease: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling,* 15(7), 1957–1997.

Lumaret, J. P., Errouissi, F., Floate, K., Rombke, J. ve Wardhaugh, K. (2012). A review on the toxicity and non-target effects of macrocyclic lactones in terrestrial and aquatic environments. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13(6), 1004-1060.

Macar Kalefet, T., Macar, O., Yalçın, E. ve Çavuşoğlu, K. (2022). Protective role of pomegranate seed extract against biochemical toxicity induced by abamectin pesticide in Allium cepa L. *Natural & Medical Sciences,* 4, 204–212.

Magdy, B. W., Mohamed, F. E., Amin, A. S. ve 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.

Malçok, Ü. A. ve Büyük, B. (2021). Investigation of the neuroprotective effect of melatonin on hippocampal neuron injury developing due to the neurotoxic effect of cisplatin. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal*, 4(1), 87-93.

Manap, R. Y., Günenç, E. Ve Doğaç, E. (2023). Pestisitler: Sınıflandırmaları, Toksikolojik etkileri ve Tespiti. *Ata-Kimya Dergisi*, 3(2), 9-23.

Marklund, S. ve Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European Journal of Biochemistry*, 47, 469-474.

Maroni, M., Fanetti, A. C. ve Metruccio, F. (2006). Risk assessment and management of occupational exposure to pesticides in agriculture. *La Medicina Del Lavoro*, 97(2), 430-437.

Marrs, T. C. (2012). *Reviews of environmental contamination and toxicology.* London: Springer, 1-25

Matthews, G. A. (2018). *A history of pesticides*. London: Cabi, 3-38.

McHugh, B., Poole, R., Corcoran, J., Anninou, P., Boyle, B., Joyce, E. ve McGovern, E. (2010). The occurrence of persistent chlorinated and brominated organic contaminants in the European eel (Anguilla anguilla) in Irish waters. *Chemosphere*, 79(3), 305-313.

Meinking, T. L., Taplin, D., Hermida, J. L., Pardo, R. veKerdel, F. A. (1995). The treatment of scabies with ivermectin. *New England Journal of Medicine,* 333(1), 26-30.

Meral, R., Doğan, İ. S. ve Kanberoğlu, G. S. (2012). Fonksiyonel gıda bileşeni olarak antioksidanlar. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi,* 2(2), 45–50.

Messerrah, M., Boumendjel, A., Chouabia, A., Klibet, F., Abdennour, C., Boulakoud, M. S. ve El Feki, A. (2010). Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats. *Experimental and Toxicologic Pathology,* 62, 301–310.

Mesulam, M. M. (2000). Cholinergic modulation of cortical function: Implications for age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders,* 14(1), 48–54.

Monteiro, K. K. A. C., Shiroma, M. E., Damous, L. L., Simões, M. d. J., Simões, R. d. S., Cipolla-Neto, J., Baracat, E. C. ve Soares-Jr., J. M. (2024). Antioxidant actions of melatonin: A systematic review of animal studies. *Antioxidants*, 13(4), 439.

Muñoz-Quezada, M. T., Lucero, B. A., Barr, D. B., Steenland, K., Levy, K., Ryan, P. B., Iglesias, V., Alvarado, S., Concha, C., Rojas, E. ve Vega, C. (2013). Neurodevelopmental effects in children associated with exposure to organophosphate pesticides: a systematic review. *Neurotoxicology*, 39, 158–168.

Nahas, A. A. (2021). Neurotoxic and oxidative stress ımpacts in male albino rats exposed to single dose of abamectin. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, C Physiology & Molecular Biology*, 13(2), 63-72.

Nasr, H. M., El-Demerdash, F. M. ve El-Nagar, W. A. (2016). Neuro and renal toxicity induced by chlorpyrifos and abamectin in rats. *Environmental Science and Pollution Research,* 23(2):1852–1859.

National Cancer Institute (2019). *Anatomy and physiology [Illustration].* Maryland: National Cancer Institute, 21-62.

Noack, S., Harrington, J., Carithers, D. S., Kaminsky, R. ve Selzer, P. M. (2021). Heartworm disease–Overview, intervention, and industry perspective. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 16, 65-89.

Nur, G. ve Deveci, H. A. (2018). Histopathological and biochemical responses to the oxidative stress induced by glyphosate-based herbicides in the rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). *Journal of Cellular Neuroscience and Oxidative Stress,* 10(1), 656–665.

Oerke, E. C. (2006). Crop losses to pests. *The Journal of Agricultural Science,* 144(1), 31–43.

Ohkawa, H., Ohishi, N. ve Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351-358.

Öğüt, S., Seçilmiş, H. ve Yılmazer, M. (2009). *Tarım ilaçlarının (pestisitler) olası çevre etkileri*. International Davraz Congress on Social and Economic Issues Shaping the World's Future: New Global Dialogue, Isparta.

Özcan, O., Erdal, E., Çakırca, G. ve Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology*, 6(3), 331–336.

Özercan, B. veTaşçı, R. (2022). Türkiye'de pestisit kullanımının iller, bölgeler ve pestisit grupları açısından incelenmesi. *Ziraat Mühendisliği*, 375, 75–88.

Özyurt, B. ve Erkekoğlu, P. (2016). Organoklorlu pestisitler, poliklorlu bifeniller ve kahve tüketimi ile pankreas kanseri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Hacettepe University Journal of Pharmaceutical Sciences,* 6(1), 69–88.

Paglia, D.E. ve Valentine, W.N. (1967) Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 70, 158-169.

Parlak, E., Akdeniz, A. ve Aras, N. (2022). TNF-α (rs1800629) ve IKZF1 (rs4132601) gen polimorfizmlerinin Hodgkin lenfoma patogenezindeki rolü. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 15(1), 16-23.

Patel, R., Rinker, L., Peng, J. ve Chilian, W. M. (2018). Reactive oxygen species: The good and the bad. *Reactive Oxygen Species (ROS) in Living Cells*, *7*(8), 3-35.

Paul, A. J., Tranquilli, W. J., Seward, R. L., Todd, K. S. ve DiPietro, J. A. (1987). Clinical observations in collies given ivermectin orally. *American Journal of Veterinary Research*, 48(4), 684-685.

Potes, Y., Cachán-Vega, C., Antuña, E., García-González, C., Menéndez-Coto, N., Boga, J. A. ve Caballero, B. (2023). Benefits of the neurogenic potential of melatonin for treating neurological and neuropsychiatric disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4803.

Pourhanifeh, M.H., Dehdashtian, E. ve Hosseinzadeh, A. (2022) Clinical Application of Melatonin in the Treatment of Cardiovascular Diseases: Current Evidence and New Insights into the Cardioprotective and Cardiotherapeutic Properties. *Cardiovasc Drugs Ther*, 36, 131–155.

Powers, S. K., Nelson, W. B. ve Hudson, M. B. (2011). Exercise-induced oxidative stress in humans: Cause and consequences. *Free Radical Biology and Medicine,* 51(5), 942–950.

Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S. ve White, L. E. (2018). *Neuroscience* (6th ed.). Oxford: Oxford University Press, 23-78.

Radi, A. M., Mohammed, E. T., Abushouk, A. I., Aleya, L. ve 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.

Radi, R. (2013). Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *Journal of Biological Chemistry*, 288(37), 26464–26472.

Rahib, A., Karhib, M. M., Nasr, H. M., El-Sayed, R. A., Abdel-Daim, M. M., Jebur, A. B., ve 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.

Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, BarlowWalden L, Chuang J, Ortiz GG, Relyea, R. A. ve Hoverman, J. T. (2006). Assessing the ecology in ecotoxicology: A review and synthesis in freshwater systems. *Ecology Letters,* 9(10), 1157–1171.

Reiter, R. J., Tan, D. X. ve Galano, A. (2014). Melatonin: Exceeding expectations. *Physiology,* 29(5), 325–333.

Richardson, B., Beckerman, J. ve Mattox, C. (2020). Comparing rates of mineral oil, sulfur, and phosphorous acid on Microdochium patch suppression in turfgrass. *Agronomy Journal,* 112(3), 2055–2062.

Rizzo, A. M., Berselli, P., Zava, S., Montorfano, G., Negroni, M., Corsetto, P., & Berra, B. (2010). Endogenous antioxidants and radical scavengers. In *Bio-farms for nutraceuticals: functional food and safety control by biosensors,* Boston, MA: Springer, 52-67.

Rodriguez, C., Mayo, J. C., Sainz, R. M., Antolín, I., Herrera, F., Martín, V. ve Reiter, R. J. (2004). Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *Journal of Pineal Research*, 36(1), 1–9.

Rosenberry T. L. (1975). Acetylcholinesterase: Advences enzymol relat areas. *Molecular Biology,* 43, 103–218.

Safhi, M. M., Khuwaja, G., Alam, M. F., Mohammad, S., Siddiqui, H. A. ve Islam, F. (2016). Cadmium-induced nephrotoxicity via oxidative stress in male Wistar rats and capsaicin protects its toxicity. *Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences*, 5(3), 5–11.

Salman, M., Abbas, R. Z., Mehmood, K., Hussain, R., Shah, S., Faheem, M. ve Martínez. J. L. (2022). Assessment of avermectins-ınduced toxicity in animals. *Pharmaceuticals*, 15(3), 332-333.

Salt, A., Cenesiz, M. ve Cenesiz, S. (2017). Melatonin, etkileri ve kullanım alanları. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 28, 7–12.

Sankhla S. M., Sharma K. ve Kumar R. (2017). Heavy metal causing neurotoxicity in human health. *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*, 6(5), 7721-7726.

Sarlak, G., Jenwitheesuk, A., Chetsawang, B. ve Govitrapong, P. (2013). Effects of Melatonin on Nervous System Aging: Neurogenesis and Neurodegeneration. *Journal of Pharmacological Sciences*, 123(1), 9-24.

Satıcı Başpınar, G., Dirican, E. K. ve Kalender, Y. (2022). The protective role of vitamin C and E on bendiocarb induced testicular toxicity in rats. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 12(4), 1985–1994.

Shah, P., Smith, A. ve Patel, S. (2024). Pesticides and cognitive disorders in children: A review of current literature. *Journal of Neurotoxicity,* 12(2), 123-136.

Shittu, M., Ambali, S. F., Ayo, J. O., Kawu, M. U. ve 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.

Sies, H. (1999). Glutathione and its role in cellular function and oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 107, 61-69.

Singh, Z., Karthigesu, P., Singh, P. ve Kaur, R. (2015). Use of malondialdehyde as a biomarker for assessing oxidative stress in different disease pathologies: A review. *Iranian Journal of Public Health,* 43(3), 7–16.

Sofuoğlu, S.C. (2009). *Hava ve sudaki kirleticilere maruziyet ve insan sağlığı riskleri-İzmir ili deneyimi.* 7. Uluslararası Katılımlı Türk Toksikoloji Derneği Kongresi'nde sunuldu, Ankara.

Soreq, H. ve Seidman, S. (2001). Acetylcholinesterase—new roles for an old actor. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(4), 294–302.

Stinghen, A. E. M., Chillon, J.-M., Massy, Z. A. ve Boullier, A. (2014). Differential effects of ındoxyl sulfate and ınorganic phosphate in a murine cerebral endothelial cell line. *Toxins*, 6(6), 1742-1760.

Su, L., Wang, M., Yin, S. T., Wang, H. L., Chen, L., Sun, L. G. ve Ruan, D. Y. (2008). The interaction of selenium and mercury in the accumulations and oxidative stress of rat tissues. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 70(3), 483-489.

Sule, R. O., Condon, L. ve Gomes, A. V. (2022). A common feature of pesticides: oxidative stress—the role of oxidative stress in pesticide-induced toxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 22(1), 5563759.

Sun, B., Jia, L. ve Nie, S. (2015). Administration of flumazenil in a patient with acute abamectin intoxication: case report and review of the literature. *The West Indian Medical Journal*, 64(2), 162.

Şener, G. (2010). Karanlığın hormonu: melatonin. *Marmara Pharmaceutical Journal*, *14*(3), 112-120.

Tajes, M., Ramos-Fernández, E., Weng-Jiang, X., Bosch-Morató, M., Guivernau, B., Eraso-Pichot, A., Salvador, B., Busquets, X., Roquer, J. ve Muñoz, F. (2014). The blood-brain barrier: Structure, function and therapeutic approaches. *Molecular Membrane Biology,* 31(1), 1–16.

Takahashi, Y., Dungubat, E., Kusano, H., Ganbat, D., Tomita, Y., Odgerel, S. ve Fukusato, T. (2021). Application of Immunohistochemistry in the Pathological Diagnosis of Liver Tumors. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5780.

Tan, D. X., Manchester, L. C., Liu, X., Rosales-Corral, S. ve Reiter, R. J. (2012). Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: Synthesis and metabolism. *Molecules and Cells,* 33(2), 129-138.

Tavakoli, M., Moghadamnia, A. A., Pourabdolhossein, F., Asghari, M. H. ve Kazemi, S. (2022). Protective *Effect of Melatonin on Nonylphenol-Induced Reproductive and Behavioral Disorders in First-Generation Adult Male Rats. Behavioural Neurology*, 22(1), 1877761.

Teksöz, G. (2016). Geçmişten ders almak: Sürdürülebilir kalkınma için eğitim. *Bogazici University Journal of Education,* 31(2), 73-97.

Temiz, M. A. ve Temur, A. (2018). Bakır nefrotoksisitesinde melatonin ve E Vitamini'nin antioksidan parametreler üzerine etkileri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13(3), 347-354.

Tilman, D., Cassman, K. G., Matson, P. A., Naylor, R. ve Polasky, S. (2002). Agricultural sustainability and intensive production practices. *Nature,* 418(6898), 671–677.

Tordjman, S., Chokron, S., Delorme, R., Charrier, A., Bellissant, E., Jaafari, N. ve Fougerou, C. (2017). Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Current Neuropharmacology*, 15(3), 434-443.

Traverso, N., Menini, S., Maineri, E. P., Patriarca, S., Odetti, P., Cottalasso, D., Marinari, U. M. ve Pronzato, M. A. (2004). Malondialdehyde, a lipoperoxidation-derived aldehyde, can bring about secondary oxidative damage to proteins. *The Journals of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(9), B890–B895.

Tseng, L.-J., Matsuyama, A. ve MacDonald-Dickinson, V. (2023). Histology: The gold standard for diagnosis? *Canadian Veterinary Journal*, 64(4), 389–391.

Uzun, F. G. ve Kalender, Y. (2011). Protective effect of vitamins C and E on malathion-induced nephrotoxicity in male rats. *Gazi University Journal of Science*, 24(2), 193–201.

Uzunhisarcıklı, M., Aslantürk, A., Kalender, S., Apaydın, F. G. ve Baş, H. (2015). Mercuric chloride induced hepatotoxic and hematologic changes in rats: The protective effects of sodium selenite and vitamin E. *Toxicology and Industrial Health,* 32(9), 1651–1662.

Valentine, J. S., Doucette, P. A. ve Zittin Potter, S. (2005). Copper-zinc superoxide dismutase and amyotrophic lateral sclerosis. *Annual Review of Biochemistry*, 74, 563–593.

Vellingiri, B., Chandrasekhar, M., Sabari, S. S., Gopalakrishnan, A. V., Narayanasamy, A., Venkatesan, D., Iyer, M., Kesari, K. ve Dey, A. (2022). Neurotoxicity of pesticides – A link to neurodegeneration. *Ecotoxicology and Environmental Safety,* 243, 113996.

Vercruysse J. ve Claerebout E. (2014). Macrocyclic lactones. *Merck Veterinary Manual*, 8, 25-37.

Wang, X., Xing, H., Li, X., Xu, S. ve Wang, X. (2011). Effects of atrazine and chlorpyrifos on the mRNA levels of IL-1 and IFN-γ2b in immune organs of common carp. *Fish & Shellfish İmmunology*, 31(1), 126-133.

Ware, G. W. vwe Whitacre, D. M. (2004). *The pesticide book* (6th ed.). London: Thomson Publications, 3-49.

Wasel, O., King, H., Choi, Y. J., Lee, L. S. ve Freeman, J. L. (2023). Differential developmental neurotoxicity and tissue uptake of the per- and polyfluoroalkyl substance alternatives, GenX and PFBS. *Environmental Science & Technology,* 57(48), 19274–19284.

Watson, N., Diamandis, T., Gonzales-Portillo, C., Reyes, S. ve Borlongan, C. V. (2016). Melatonin as an antioxidant for stroke neuroprotection. *Cell Transplantation,* 25(5), 883–891.

WHO (2016). *Bendiocarb*. Geneva: World Health Organization, 23-67.

Wu, Q., Xia, Y., Guo, M. S., Au, T. Y., Yuen, G. K. W., Kong, I., Wang, Z., Lin, Y., Dong, T. T. X. ve Tsim, K. W. K. (2024). Acetylcholinesterase is regulated by exposure of ultraviolet B in skin keratinocytes: A potential inducer of cholinergic urticaria. *The FASEB Journal,* 38(9), e23641.

Wu, X., Ma, Y., Li, X., He, N., Zhang, T., Liu, F., Feng, H. ve Dong, J. (2023). Molecular mechanism of kidney damage caused by abamectin in carp: Oxidative stress, inflammation, mitochondrial damage, and apoptosis. *Toxicology,* 494, 1–12.

Yakupoğlu, G., Köklü, Ş. ve Korkmaz, A. (2018). Bitkilerde melatonin ve üstlendiği görevler. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 21(2), 264-276.

Yarsan, E. ve Çevik, A. (2007). Vektör mücadelesinde biyopestisitler. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 64(1), 61-70.

Yazıcı, C. ve Kader, K. (2004). Melatonin: Karanlığın antioksidan gücü [Melatonin: The antioxidant power of darkness]. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi,* 13(2), 56–65.

Yıldız, G. ve Yıldız, G. (2022). *Antioksidanlar ve fenolik maddeler*. Ankara: İksad Yayıncılık, 12-65.

Yılmaz, H., Düzenli, A. ve Dağ, M. M. (2024). Dünya, Avrupa Birliği Ülkeleri ve Türkiye'de pestisit kullanımı ve yasal düzenlemeler. *Türkiye Tarımsal Araştırmalar Dergisi*, 11(3), 315-330.

Yilmaz, B., Terekeci, H., Sandal, S. ve Kelestimur, F. (2020). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21, 127-147.

Yin, H., Xu, L. ve Porter, N. A. (2011). Free radical lipid peroxidation: Mechanisms and analysis. *Chemical Reviews*, 111(10), 5944–5972.

Zeytinoğlu, S. (2001). *Metamidofos analizi için yeni bir yöntem geliştirilmesi*. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 3-47.

Zhang, T., Dong, Z., Liu, F., Pan, E., He, N., Ma, F. ve Dong, J. (2022). Avermectin induces carp neurotoxicity by mediating blood-brain barrier dysfunction, oxidative stress, inflammation, and apoptosis through PI3K/Akt and NF-κB pathways. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 243, 113961.

Zhao, Z., Nelson, A. R., Betsholtz, C. ve Zlokovic, B. V. (2015). Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell*, 163(5), 1064–1078.

Zheng, W., Aschner, M. ve Ghersi-Egea, J. F. (2003). Brain barrier systems: A new frontier in metal neurotoxicological research. *Toxicology and Applied Pharmacology,* 192(1), 1–11.

Ziada, R. M. (2022). Abamectin exposure during lactation triggering oxidative stress and expression pattern of Bcl-2 perturbation in rat pups brain. *Journal of Applied and Natural Science,* 14(1), 120–126.

Zuo, L. ve Wang, Y. (2015). On the irrelevancy of hydroxyl radical to DNA damage from oxidative stress and implications for epigenetics. *Chemical Society Reviews,* 44(16), 6495–6511.



Gazili olmak ayrıcalıktır