



**RATLARDA ABAMEKTİN'İN NEDEN OLDUĞU KARDİYOTOKSİSİTE
ÜZERİNE MELATONİN'İN KORUYUCU ROLÜ**

Ali AKTAŞ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TEMMUZ 2024

ETİK BEYAN

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

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,
- bildirim, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

.

Ali AKTAŞ

25/07/2024

RATLARDA ABAMEKTİN'İN NEDEN OLDUĞU KARDİYOTOKSİSİTE ÜZERİNE MELATONİN'İN KORUYUCU ROLÜ

(Yüksek Lisans Tezi)

Ali AKTAŞ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2024

ÖZET

Abamektin, güçlü böcek öldürücü ve antelmintik aktivitesi nedeniyle dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır. Tarımsal uygulamalarda pamuk, narenciye, mısır, patates ve fasulye gibi mahsullerin verimliliğini arttırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi, abamektini insan vücudu üzerinde toksik etkileri olduğundan "zehirli grupta" sınıflandırmıştır. Bu çalışmada deney hayvanları 4 gruba ayrıldı. 1. grup: Kontrol grubu, 2. grup: Melatonin uygulanan grup, 3. grup: Abamektin uygulanan grup, 4. grup: Abamektin + melatonin uygulanan grup. Maddeler deney hayvanlarına 28 gün boyunca sondayla verildi. Deneyler sonunda sıçanların kalp dokusunda malondialdehit (MDA) düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri [süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon S transferaz (GST)] belirlendi. spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Kontrol grubu sıçanları abamektin ve abamektin + melatonin uygulanan gruplarla karşılaştırıldığında MDA düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Abamektin ile tedavi edilen grup abamektin + melatonin ile tedavi edilen grupla karşılaştırıldığında MDA düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi. Kontrol grubu ile abamektin uygulanan grup karşılaştırıldığında antioksidan enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken, abamektin ve abamektin + melatonin uygulanan grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi.

Bilim Kodu : 20317
Anahtar Kelimeler : Histopatoloji, melatonin, kardiyotoksisite, oksidatif stres, abamektin.
Sayfa Adedi : 41
Danışman : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

THE PROTECTIVE ROLE OF MELATONIN ON CARDIOTOXICITY CAUSED BY ABAMECTIN IN RATS

(M. Sc. Thesis)

Ali AKTAŞ

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

July 2024

ABSTRACT

Abamectin, a pesticide from the avermectin family, is widely used worldwide due to its potent insecticidal and anthelmintic activity. It is widely used in agricultural applications to increase the productivity of crops such as cotton, citrus, corn, potatoes and beans. The European Food Safety Authority has classified abamectin in the "poison group" because it has toxic effects on the human body. In this study, the experimental animals were divided into 4 groups. 1st group is the Control group, 2nd group is the Melatonin treated group, 3rd group is the Abamectin treated group, 4th group is the Abamectin and melatonin treated group. The substances were given to the experimental animals via gavage for 28 days. At the end of the experiments, malondialdehyde (MDA) levels and antioxidant enzyme activities [superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) and glutathione S transferase (GST)] were determined in the heart tissue of the rats. were measured by spectrophotometric method. A statistically significant increase in MDA level was observed when the control group rats were compared with the abamectin and abamectin plus melatonin treated groups. A statistical significant decrease in MDA level was observed when the abamectin treated group was compared with the abamectin plus melatonin treated group. When the control group and the abamectintreated group were compared, a statistically significant decrease was observed in antioxidant enzyme activities, while a statistically significant increase was observed when the abamectin and abamectin plus melatonin treated group were compared.

Science Code : 20317
Key Words : Abamectin, melatonin, cardiotoxicity, oxidativestress,
histopathology
Page Number : 41
Supervisor : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimleriyle beni aydınlatan, tez danışmanım Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarımda, değerli görüş ve önerileriyle çalışmalarına katkıda bulunan Dr. Çağlar ADIGÜZEL'e teşekkür ederim.

Sabır ve anlayışıyla her zaman destek olan, tez çalışmalarım boyunca yanımda bulunan sevgili eşim Sümeyra AKTAŞ'a sevgi dolu teşekkürlerimi iletiyorum.

Son olarak, bana her zaman güvenen, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, hayatımın her aşamasında yanımda olan kıymetli annem Emine AKTAŞ'a, Babam Bekir AKTAŞ'a ve çocuklarım Ömer, Elif ve Erdem'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım. Onların varlığı, bu çalışmanın tamamlanmasında en büyük motivasyon kaynağım olmuştur.

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 METOD	17
2.1. Hayvanlar	17
2.2. Kimyasallar	17
2.3. Deney Uygulama Planı	17
2.3.1. Kontrol grubu	17
2.3.2. Melatonin verilen grup	17
2.3.3. Abamektin verilen grup.....	17
2.3.4. Abamektin ve melatonin verilen grup	18
2.4. Biyokimyasal İncelemeler.....	18
2.4.1. Malondialdehit (MDA) seviyesinin ölçümü	18
2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin ölçümü	18
2.5. Işık Mikroskobu için Dokuların Hazırlanması.....	19
2.6. İstatistiksel Analizler.....	19
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	21
3.1. Malondialdehit (MDA) Miktarının Değerlendirilmesi	21
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	22

	Sayfa
3.2.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesinin değerlendirilmesi.....	22
3.2.2. Katalaz (CAT) enzim aktivitesinin değerlendirilmesi	23
3.2.3. Glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesinin değerlendirilmesi	24
3.2.4. Glutasyon S-transferaz (GST) aktivitesinin değerlendirilme	25
3.2.5. Işık Mikroskobu Değerlendirmesi.....	26
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	31
KAYNAKLAR	35
ÖZGEÇMİŞ	41

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Abamektinin molekül formülü	6
Şekil 3.1. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki MDA düzeyleri.	21
Şekil 3.2. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki SOD enzim aktiviteleri.....	22
Şekil 3.3. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki CAT enzim aktiviteleri.....	23
Şekil 3.4. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki GPx enzim.aktiviteleri.	24
Şekil 3.5. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki GST enzim . aktiviteleri.....	25

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların kalp dokusunun histolojik yapısı, H&E, X400.....	26
Resim 3.2. Melatonin grubu ratların kalp dokusunun histolojik yapısı, H&E, X400....	27
Resim 3.3. Abamektin grubu ratların kalp dokusundaki bazı fibrillerde dejenerasyon (→) ve ödem (★), H&E, X400	27
Resim 3.4. Abamektin grubu ratların kalp dokusundaki fibrillerde disorganizasyon (⇒), H&E, X400	28
Resim 3.5. Abamektin grubu ratların kalp dokusundaki miyositlerde dejenerasyon (→) ve hücre infiltrasyonu (★), H&E, X400.....	28
Resim 3.6. Abamektin+melatonin grubu ratların kalp dokusunun histolojik yapısı, H&E,	29
Resim 3.7. Abamektin+melatonin grubu ratların kalp dokusunda hücre infiltrasyonu (daire içinde), H&E, X400	29

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklamalar
db	Desibel
G	Gram
hz	Hertz
l	Litre
kg	Kilogram
LD50	Letal doz 50
M	Molar
m²	Metrekare
mg	Miligram
Ppm	Milyonda bir birim

Kısaltmalar	Açıklamalar
CAT	Katalaz
GPX	Glutasyon peroksidaz
GR	Reduced Glutasyon
GSH	Glutasyon
GST	Glutasyon-S-transferaz
H2O2	Hidrojen Peroksit
LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MDA	Malondialdehit

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) pestisitleri istenmeyen canlıları öldürüp kaçırabilecek maddeler olarak tanımlamaktadır (WHO, 2009). Tarım birçok sektörde hammadde kaynağı olarak kullanılmaktadır. WHO'nun verilerine göre 2050 yılında dünya nüfusu dokuz milyarı aşacak ve gıda ihtiyacı artmasına rağmen tarım alanları artış göstermeyecektir. Bu nedenle kimyasal kullanımı doğan ihtiyacı karşılamak için daha da artış gösterecektir. Tarımsal üretim alanlarında kullanılan en önemli kimyasallardan biride pestisitlerdir (Sayıncı, Demir ve Açık, 2019).

Dünya da pestisit kullanımı son 20 yılda katlanarak artış göstermektedir. 1960 yılından itibaren önce pazar payı %12'lere kadar yükselmiş ve olumsuz etilerinden dolayı kısıtlanarak %2'lere kadar düşmüştür. Ancak artan dünya nüfusu tekrar bu oranı 2014 yılı itibariyle %4 düzeyine kadar yükselmiştir (Pretty ve Bharucha, 2015).

Sadece ülkemizde tarım ilacı kullanımı 2017 yılında 54 bin ton iken 2018 yılı itibariyle 60 bin tona ulaşarak bir yılda %11 oranında artış göstermiştir. Ülkemizde, kullanılan tarım ilaçlarının % 23'nü insektisitler oluşturmaktadır (TOB, 2019).

Pestisitlerin toksik etkileri doz ve miktar gibi iki değişkene bağlıdır. Bu iki değişken ise toksik etkiyi akut ve kronik olmak üzere iki farklı etkisini ortaya çıkarmaktadır. Akut toksisite kısa süre içinde yüksek doza maruz kalmak ile gerçekleşirken yüksek toksisitesi olan kimyasalların az miktarı bile ölümcül olabilmektedir. Akut toksisite oral, inhalasyon veya dermal olarak ortaya çıkabilmektedir, kronik toksisite ise uzun süre boyunca düşük miktartlı toksisite ile gerçekleşmektedir (Akashe, Pawade ve Nikam, 2018).

Pestisitlerin sınıflandırılmasında birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan birisi LD₅₀ (Lethal doz) belirteçidir. LD₅₀, oral ya da dermal yolla maruz kalındığında hedef canlıların %50 sini öldürmek için gerekli pestisit miktarıdır. LD₅₀ değeri ne kadar küçükse zehirlilik oranı o kadar fazladır, kullanımına daha fazla dikkat gerektirir (Yıldırım, 2012).

Yaklaşık 900 aktif bileşen içeren 2000 civarında pestisit ürünü tescil edilmiştir. Akarisit, herbisitler, rodentisit, nematositler, insektisit, fungusit, fumigantlar, afisit ve bitki büyüme düzenleyicileri olarak bilinmektedir. Pestisitler kullanım alanları oldukça geniş olduğundan

birçok yaşam alanında bulunabilmektedir. Pestisitlerin önemli etkileri bilinmektedir. Pestisitler vektör kaynaklı hastalıklarda oldukça önemli etkilere sahiptir. Pestisitlerin kullanım alanı düşünüldüğünde önemli olumsuz etkilere neden olacağı bilinmektedir. Pestisit kalıntıları özellikle besin olarak tüketilen hayvanlar ve atıkları önemli halk sağlığı sorunlarına yol açabilmektedir (Aslan, 2022). Pestisitlerin kullanımı yaygınlaştığı için bulaşma hayvan, bitki ve insanlara bulaş riski artmıştır (Kurutaş ve Kılınç, 2003).

Kimyasal olarak çok farklı sınıflandırması yapılan pestisitler birçok canlı türünün sinir sistemini etkileyerek özellikle nörotransmitter madde iletimini engelleyerek etkinlik göstermektedir (Bertolote, Fleischmann, Eddleston ve Gunnell, 2006).

Pestisitlerin genel amacı istemediğimiz ürünlerin azaltılması ve zararı olmayan ürünlerin bu etkilerden zarar görmemesidir. Bu amaç doğrultusunda birçok ürün olmasına karşın tam da istediğimiz gibi etkilere sahip bir pestisit bulunmamaktadır. Bu amaçla nesiller boyunca geliştirilen çeşitli az zararlı pestisitlerde bulunmaktadır (Vural, 1996).

Tarımsal ekosistemler, doğal ekosistemlerin tersine, insan üretimini maksimize etmek için yapay olarak dönüştürülmüştür. Ekosistem içinde enerji katkısı sağlayan pestisit ve gübreler kullanılmaktadır. Bu tarımsal ekosistemler, ürün zararına yol açan hastalıklar, zararlılar ve yabancı otlarla mücadelede kullanılan ilaçlarla, hedeflenen organizmalar üzerinde minimal etki gösterirken, hedef dışı canlılara ve toprağa geçerek doğal ekosistemleri de etkilemektedir. Bıraktıkları kalıntılar nedeniyle kimyasal kirliliğe yol açabilirler (Weber ve Goerke, 2003).

Besin zincirinin son halkası, predatörlerdir. Bu son halkada, kalıntı konsantrasyonu yüksek olduğundan, predatörler özellikle etkilenir. Pestisitler, besin maddelerini korumak ve ekonomik fayda sağlamak amacıyla kullanılırken, zararları göz ardı edilmemelidir. Ayrıca, sadece tarım alanında değil, yapıştırmalarda, çadır yapımında kullanılan kumaşlarda ve ahşap koruyucularda da endüstriyel olarak yaygın bir şekilde kullanılırlar (Benedetti ve diğerleri, 2013).

Pestisitlerin kullanımı ve ticareti, devlet otoritesinin iznine tabidir. Her ne kadar bu düzenlemeler ülkeden ülkeye farklılık gösterse de, ticareti yapılan ürünler üzerinde belirli kısıtlamalar bulunmaktadır. Birleşmiş Milletler'in Gıda ve Tarım Örgütü, 1985 yılında bir

konferans düzenleyerek Pestisitlerin Dağıtımı ve Kullanımı üzerine Uluslararası Davranış Kuralları'nı onaylamıştır. Bu kuralların onaylanmasıyla, ülkeler arası düzenlemelerdeki tutarsızlıkların giderilmesi ve pestisit düzenlemeleri için gönüllü standartlar oluşturulması amaçlanmıştır. Söz konusu örgüt, pestisit kullanımından kaynaklanan tehlikeler konusunda farkındalığı artırdığını ve bilinçsiz kullanımın azaldığını öne sürmektedir (Gupta, Gaurav ve Kumar, 2013).

Pestisitler, etkiledikleri zararlı organizmalara göre sınıflandırılır. Bu kimyasal bileşikler, mikroplar ve diğer canlılar tarafından biyolojik olarak parçalanabilir. Aynı zamanda, bazı pestisitler uzun süreli kalıcılığa sahip olabilir ve aylarca hatta yıllarca etkili kalmış olabilir. Bu nedenle, haşere ilaçları olarak da düşünülebilirler. Pestisitlerin temel amacı, böcekleri kontrol etmek olduğundan, bu kimyasalların genellikle böcek ilacı olarak adlandırıldığını söyleyebiliriz (Cook, Khan ve Pickett, 2007).

Organoklorlu insektisitler, organofosfatlı pestisitlerle karşılaştırıldığında daha zararlı bir gruptur. Geçmiş yıllarda oldukça yaygın olarak kullanılan insektisitler (örneğin DDT, chlordane ve toxaphene), kalıcılıklarından dolayı çevreye ve insana zarar verdiği için yasaklanmıştır. Bu nedenle, organoklorlu insektisitlerin kullanımı artık kısıtlanmıştır (Se-A Kim ve diğerleri, 2015).

Karbamatlı pestisitler, etkileri düzeltilebilecek düzeydedir. Bu kimyasallar, asetilkolini düzenleyen bir enzim aktivitesini bozar ve sinir sistemini etkiler. Karbamatlar, böceklerin sinir iletimini engelleyerek etki gösterir ve genellikle böcek ilacı olarak kullanılır. Ancak, bu pestisitlerin kullanımında dikkatli olunmalı ve doğru dozlarda uygulanmalıdır (Metcalf, 2005).

Türkiye, yakın zamana kadar bir tarım ülkesi olarak bilinse de kırsal kesimde yaşayan nüfusun oranı giderek azalmaktadır. 1990 yılında kırsal nüfus oranı toplam nüfusa göre %48,7 iken, 2010 yılında bu oran %29,0'a düşmüştür. Ancak, ülkemizde pestisit tüketimi oranında büyük bir artış yaşanmıştır. Bu artış, gelişmiş ülkelerdeki tüketim oranlarına göre daha düşük olsa da dikkate değerdir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2010.)

Dünya genelinde intihar vakalarında pestisitlerin kullanımı, genel ortalama olarak yaklaşık %30 civarında olduğu ifade edilmektedir. Farklı coğrafi bölgeler incelendiğinde, Avrupa'da

bu oranın %3,7, Kuzey ve Güney Amerika'da ise %4,9 olduğu görülmektedir. Batı Pasifik bölgesinde ise pestisit kullanımı intihar yöntemi olarak %56 gibi oldukça yüksek bir orana ulaşmaktadır (Gunnell, Eddleston, Phillips ve Konradsen, 2007).

Dünya çapında tarım arazilerinin azalmasıyla birlikte, mevcut tarım alanlarından en yüksek düzeyde ürün almak ve bu ürünleri depolarken zararlı canlılardan korumak amacıyla pestisitler geniş çapta kullanılmaktadır. Kullanılan bu kimyasallar, ekosistem üzerinde ve tüm canlılar üzerinde, insanlar da dahil olmak üzere, bir dizi olumsuz etkiye sahiptir. Pestisitlerin çevrede birikmesi, toprak, su kaynakları ve hava kirliliğine yol açmakta; canlı organizmalarda zehirlenme, sinir sistemi zararları ve hücresel düzeyde hasarlara sebep olmaktadır. Pestisit kullanımının uzun vadeli sorunları arasında, aşırı ve kontrolsüz kullanım sonucunda zararsız türlerin yok olması ve zararlı organizmaların bu kimyasallara karşı direnç kazanması yer almaktadır (Çakir ve Yamanel, 2005).

Pestisitler, çeşitli özelliklerine göre farklı kategorilere ayrılabilirler. Bunlar arasında dış görünüşleri, içerdikleri etkin maddeler, zehirlilik seviyeleri, uygulama yöntemleri ve zamanlamaları bulunur. Ancak, bu kimyasallar genellikle hangi zararlı organizmalar üzerinde etkili olduklarına göre gruplandırılır ve bu, en yaygın kullanılan sınıflandırma yöntemidir. Bu tür bir sınıflandırma, pestisitlerin hedefledikleri spesifik canlı türlerine göre düzenlenir (Güler ve Çobanoğlu, 1997).

Zararlı organizmalarla mücadelede kullanılan kimyasallar, hedefledikleri canlı türlerine göre isimlendirilir. Örneğin, böcekleri hedef alan kimyasallara insektisit, akarlara yönelik olanlara akarisit, yumuşakçaları etkileyenlere mollusit, mantarları hedefleyenlere fungusit ve istenmeyen bitkileri yok etmek amacıyla kullanılanlara herbisit denir. Böcekler, çeşitlilik ve popülasyon yoğunluğu açısından gezegenimizde en geniş yayılım gösteren hayvan grubunu oluşturur (Baillie, Hilton-Taylor ve Stuart, 2004).

Pestisitler, bitki hastalıklarını kontrol altında tutmak, tarım ürünlerinin kalitesini yükseltmek ve ürün verimini artırmak için kritik öneme sahiptir. Bunun yanı sıra, sıtma ve sarıhumma gibi vektör aracılı hastalıklarla mücadelede de etkin bir rol oynamaktadırlar. Tarım dışı alanlarda ise, depolanan gıdaların korunmasından orman zararlılarına ve su yollarını tıkayan bitkilere kadar geniş bir kullanım alanına sahiptirler (Koprucu ve Rahmi, 2004).

İdeal bir pestisit, zararlı organizmaları etkili bir şekilde kontrol altına alırken, çevreye ve diğer canlılara zarar vermemelidir. Ancak, mevcut pestisitlerin tamamı bu ideal özellikleri taşımamaktadır. Çevresel etkileri daha iyi anlaşıldıkça, bazı pestisitlerin kullanımı yasaklanmış veya sınırlı hale gelmiştir. İşte bu bağlamda ideal bir pestisit özellikleri ve günümüzdeki durumu hakkında yeniden ifade edilmiş kriterleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

- İstenmeyen etkileri minimize edilerek, zararlıları etkin bir şekilde kontrol edilebilme özelliğinde olmalıdır.
- Seçicilik göstermeli, yani yalnızca hedef organizmaları etkileyip, diğer canlılara zarar vermemelidir.
- Ekolojik dengeleri bozmadan doğaya geri dönüşebilmeli ve uygun bir süre içinde parçalanabilmelidir.
- Uygulandığı yerde yeterli süre kalıcı olmalı ve etkinliğini korumalıdır.
- Çevresel birikim yapmamalı, yani uzun süreler boyunca çevrede kalıntı bırakmamalıdır.
- Biyolojik olarak aktif olmalı, amaçlanan etkiyi sağlamalıdır.
- Etkili olmalı, yani belirlenen hedeflere ulaşabilmelidir.
- Kullanıcılar için güvenli olmalı, uygulama sırasında ve sonrasında risk taşımamalıdır.

Bu özellikler, pestisitlerin ideal kullanımını tanımlar, ancak pratikte bu özelliklerin tümünü bir arada bulunduran bir pestisit bulmak zordur. Bu nedenle, pestisitlerin geliştirilmesi ve kullanımı sürekli olarak yeniden değerlendirilmekte ve çevresel etkileri azaltacak yöntemler araştırılmaktadır (Arslan, 2006).

Pestisitlerin çevredeki hareketi, üç temel mekanizma aracılığıyla olur.

Volatilizasyon - Kimyasalların atmosfere buhar olarak geçişi.

Mikrobiyal degradasyon - Mikroorganizmalar tarafından biyolojik olarak parçalanma.

Fotodegradasyon - Güneş ışığının etkisiyle kimyasal yapının bozulması.

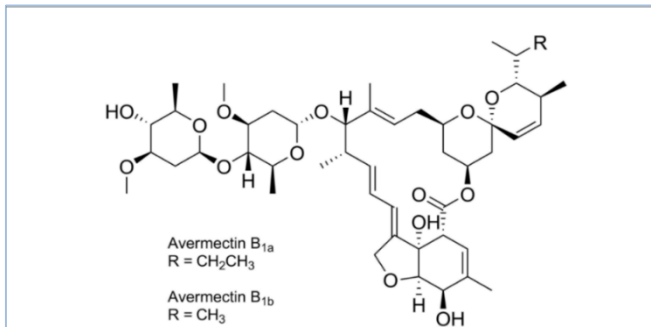
Bu süreçler, pestisitlerin su ve toprak gibi farklı ortamlar arasında nasıl dağıldığını ve dönüştüğünü belirler (Zeytinoglu, 2001).

Pestisit kalıntılarının insan sağlığı üzerindeki kronik etkileri, kabul edilebilir günlük alım (ADI) ve maksimum kalıntı limitleri (MRL) gibi değerlerle değerlendirilir. Uluslararası kuruluşlar olan Codex Alimentarius ve EPA, bu değerleri içeren listeler yayınlamaktadır. Tarımsal  r nlerin dış pazarlarda kabul edilebilirliği, bu tolerans değerlerine bağlıdır. Eğer bir ürünün pestisit kalıntısı bu değerleri aşarsa, alıcı ülkeler tarafından reddedilebilir.

Son araştırmalar, pestisitlerin kalıntılarından kaynaklanan kronik toksisitenin yanı sıra, bazı pestisitlerin mutajenik, teratojenik ve kanserojen etkileri olduğunu da göstermektedir (Pretty ve Bharucha, 2015).

Bu tez çalışmasında kullanılan abamektin, %80 Avermectin B1a (5-O-demethyl Avermectin A1a) ve %20 Avermectin B1b (5-O-dimethyl-25-de-[(1-methylpropyl)-25-(1-methylethyl)] Avermectin A1a) içeren, büyük halkalı lakton disakkaritler grubuna ait bir bileşiktir (Resim 1). Bu madde, toprakta bulunan actinomycete *Streptomyces avermitilis* tarafından gerçekleştirilen doğal bir fermentasyon sürecinin ürünüdür (Luo, Sun ve Wu, 2013).

Abamektin, zararlı böcek ve akarların nörolojik sistemlerini hedef alarak onları fel  eder ve sonunda ölümlerine yol açar. Bu etki mekanizması sayesinde hem tarım alanlarında hem de veterinerlikte geniş bir kullanım alanına sahiptir. Tarımda, özellikle meyve bahçeleri, sebze tarlaları ve s s bitkileri gibi çeşitli bitkisel üretimlerde etkili bir koruma sağlar. Veterinerlikte ise, evcil hayvanların parazitlerden arındırılmasında önemli bir rol oynar. Abamektin'in bu çift yönlü kullanımı, onu hem çiftçiler hem de evcil hayvan sahipleri için değerli bir ürün haline getirmiştir. Abamektinin ortamdaki kalıcılığı çok yüksektir (Raftery ve Volz, 2015).



şekil 1.1. Abamektinin molekül formülü (C₄₈H₇₂O₁₄ (B1a); C₄₇H₇₀O₁₄ (B1b))

Abamektin, lipofilik özellikleri sayesinde toprağa güçlü bir şekilde bağlanır ve bu özelliği, onun tarımsal alanlardan yeraltı ve yerüstü sularına geçişini etkileyebilir. Memeliler için düşük toksisite seviyesine sahip olmasına rağmen, sucul canlılar üzerinde, özellikle omurgasızlar üzerinde, çok daha toksik etkilere neden olabilir. Abamektin'in fotoliz yoluyla hızla parçalanması, çevresel etkilerini sınırlar, ancak sucul ekosistemlerdeki canlılar için risk oluşturabilir. Bu nedenle abamektin kullanımı sırasında çevresel etkilerin dikkatlice değerlendirilmesi ve su kaynaklarının korunması önemlidir (Novelli ve diğerleri 2012).

1948 yılında kurulan Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflandırma standartlarına göre, abamektin, oldukça zehirli kimyasallar kategorisinde yer almakta ve nörolojik ile gelişimsel toksisite özelliklerine sahiptir (Ma ve diğerleri 2015).

Pestisitlerin, memeli dokularında gösterdiği etkilerden biri de hücrelerde serbest radikal oluşumuna neden olmasıdır. Biyolojik sistemler içerisinde, bir ya da birden fazla eşleşmemiş elektrona sahip ve yüksek kimyasal tepkime yeteneğine sahip atomlar, moleküller ya da iyonlar serbest radikal olarak adlandırılır. Bu serbest radikaller, bir molekülün kovalent bağlarının homolitik ayrışması, bir molekülün heterolitik bölünmesi, ya da bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi veya çıkarılması ile meydana gelebilir (Halliwell ve Gutteridge, 2001; Wu ve Cederbaum, 2003).

Canlı bir organizmanın düzgün işleyişi için oksidan ve antioksidanların dengede olması gereklidir. Bu denge, oksidanlar lehine bozulduğunda veya antioksidan sistemler yetersiz kaldığında, oksidatif stres meydana gelir (Heyman, Rosen ve Rosenberger, 2011). Oksitleyici maddeler, organik molekülleri geniş çapta etkiler, ancak özellikle hücre zarı lipitleri, lipitler, proteinler ve nükleik asitlerin oksidasyonunu tetikler. Serbest radikallerin tetiklediği reaksiyonlarda, antioksidanlar olarak bilinen moleküller, substratın oksidasyonunu engelleyerek biyomoleküllere gelebilecek hasarı önler. Antioksidanlar, oksijeni hapsedebilme yetenekleri sayesinde serbest radikal hasarına karşı koruma sağlar ve bu moleküller hücre içinde üretilir veya dışarıdan besinlerle alınabilir. Antioksidan savunma sistemleri, enzimatik ve enzimatik olmayan olmak üzere ikiye ayrılır. Enzimatik antioksidan savunma sistemlerinde, albumin, bilirubin, transferin, seruloplazmin ve ürik asit gibi moleküller hücre dışı antioksidan savunmayı sağlar. Diğer yandan, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S transferaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz ve sitokrom oksidaz gibi enzimler hücre içi antioksidan savunmayı gerçekleştirir. Enzimatik

olmayan antioksidan savunma sistemleri ise askorbik asit (C vitamini), alfa-tokoferol (E vitamini), beta-karoten (provitamin A), karotenoidler ve flovenoidler gibi bileşenlerden oluşur. Bu bileşenler, hücreleri oksidatif hasardan korumada önemli bir rol oynar (Vatko, 2006).

Hücrede oluşan serbest radikaller oksidatif strese neden olurlar. Hücre zarında yer alan doymamış lipidleri hedef alırlar. Bu lipidler, oksidatif stres koşullarına karşı hassastır. Hücre zarında oluşan lipid peroksidasyonu, iyonların membran boyunca hareketini bozar ve hücre metabolizmasının düzgün işleyişini engeller. Bu durum, hücre fonksiyonlarında aksamalara neden olur (Nishiyama, Ikeda ve Haramaki, 1998). Malondialdehit (MDA), biyolojik membranların peroksidasyonu sonucunda oluşan en önemli reaktif bileşendir. Başka bir deyişle, biyolojik zarların peroksidasyonu esnasında, en belirgin reaktif ürün MDA'dır (Drapper ve Hadley, 1990; M Estabauer ve diğerleri 1992). MDA, çoğunlukla, çift bağları iki veya daha fazla olan yağ asitlerinin otooksidasyonu ve eikozanoid sentezinden kaynaklanan siklik endoperoksitlerin serbest bırakılması sonucunda oluşur. MDA'nın bir lipid peroksidasyonu belirteci olarak ölçümü, Tiobarbitürik asit ile reaksiyona giren maddeler (TBARS; Thiobarbituric Acid Reactive Substances) kullanılarak gerçekleştirilir (Clarkson, 1995; Thomas, 1995).

Oksidatif stres, proteinler de dahil olmak üzere çeşitli biyomoleküllere hasar verir. Proteinlerin oksidasyonu, polipeptid zincirindeki aminoasitlerin α -karbon atomlarından bir hidrojen atomunun kopmasıyla başlar. Bu olay, proteinlerin reaktif oksijen türevleri veya oksidatif stres ürünleri tarafından kovalent olarak modifiye edilmesine yol açar. Serbest radikal saldırılarına karşı proteinler, doymamış yağ asitlerine kıyasla daha az hassastır (Chesemann ve Slater, 1993). Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi sonucu proteinlerin oksitlenmesi, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar, amilodosis, kas distrofisi, solunum sıkıntısı sendromu, iskemi-reperfüzyon zararı, kalp ve damar hastalıkları, kanser, protein glikozilasyonu veya glikooksidasyon sonucu oluşan ürünlerin artışı ile ateroskleroz, iltihaplı eklem hastalığı ve diğer çeşitli hastalıklarla bağlantılıdır (Chesemann ve Slater, 1993).

Hücrelerde oksidatif stresin kontrolsüz seviyelere çıktığı durumlarda, DNA yapısında kırılmalar meydana gelebilir. Bu durum, zarar görmüş hücrelerin diğer hücre tiplerine dönüşmesine neden olabilir. Prooksidanlar ya da bunların yarattığı serbest radikaller, hücre

bölünmesini harekete geçirerek mutagenезin başlamasına ve tümör oluşumuna yol açabilir. Hücre döngüsü esnasında, zararlı hücrelerin bölünmesi transkripsiyon faktörleri tarafından engellenemez. Eğer bu hücreler çoğalmaya devam eder ve apoptoz süreci başlatılamazsa, zarar görmüş hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına yol açan kanser hastalığı ortaya çıkabilir (Scott ve Athena, 2000).

Apoptoz, hücrelerin yaşam sürecinin bir bölümü olarak belirli koşullarda gerçekleşmesi gereken bir hücre ölüm biçimidir. Oksidatif stres, kanser ve kalp hastalıkları gibi önde gelen hastalıkların ortaya çıkışına katkıda bulunur. Doymamış yağ asitlerinin hücre zarları ve lipoproteinlerde oksidasyonu sonucunda, okside lipidler meydana gelir. Bu okside lipidler, makrofajlar tarafından emilir ve zaman içinde birikir, bu da köpük hücreleri olarak bilinen yapıların oluşumuna sebep olur (Maiolino ve diğerleri, 2013).

Günümüz yaşam koşullarının bir sonucu olarak, canlılarda oksidatif stresi tetikleyen endojen ve eksojen faktörlerin sayısı giderek artmaktadır. Oksidatif stres, belirgin belirtiler olmadan moleküler, hücresel ve organizma düzeyinde değişikliklere yol açar. Bu durum, canlı üzerinde sinsice bir etki yaratır ve zaman içinde birikerek çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olur. Canlıların oksidatif hasarı, gelişmiş antioksidan savunma sistemleri ve dışarıdan alınan antioksidanlar aracılığıyla yönetilebilir. Ancak, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengeyi korumanın önemi unutulmamalıdır. Kontrolsüz ve aşırı antioksidan tüketimi, organizmada antioksidatif stresin tetiklenmesine sebep olabilir. Bu nedenle, antioksidanların dikkatli ve ölçülü bir şekilde tüketilmesi gerekmektedir (Xiaoxin ve diğerleri 2000).

Canlılar, serbest radikallere karşı koruma sağlayan karmaşık bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Bu sistem, enzimatik ve enzimatik olmayan bileşenlerden oluşur. Serbest radikaller, hücrelerin enerji üretim sürecinde özellikle mitokondriyal düzeyde sürekli olarak oluşur. Bu radikallerin hücre içinde birikmesi, oksidatif stresi ve hücre hasarını tetikler. Bu durum, nörodejeneratif, kardiyovasküler, diyabet ve böbrek hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynar. Hücreler, reaktif oksijen türleri (ROS) ve bu ROS ile etkileşime giren antioksidanlar arasında bir denge kurarlar. Eğer bu denge bozulursa, yani hücre içinde ROS birikirse veya endojen savunma mekanizmaları yetersiz kalırsa, bu durum oksidatif stres olarak tanımlanır (Sies ve Cadenas, 1985; Halliwell, 2013).

Serbest radikaller, moleküler düzeyde bir dizi etkiye sahip olup, ROS seviyelerindeki artış hücre için toksik olabilir ve hücre içindeki proteinlere, lipidlere ve nükleik asitlere zarar vererek hücre içi sinyal yollarını bozar. Bu nedenle, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerin hücrel hasarı önleme kapasitesi sürekli olarak araştırılmaktadır (Pisoschi ve Pop, 2015).

Hücrelerimizde devamlı oluşan serbest radikaller, vücudun metabolik süreçleri boyunca üretilen antioksidan savunma sistemleri tarafından pasifize edilir. Antioksidanların ana görevi, hücrelerdeki serbest radikalleri pasifize ederek hücre zararını önlemek veya geciktirmektir. Antioksidanlar, vücutta doğal olarak oluşabilen maddelerdir ve aynı zamanda tükettiğimiz gıdalar yoluyla da vücudumuza girebilirler (Lobo, 2010).

Antioksidan koruma sistemleri, enzimatik ve enzimatik olmayan bileşenlerden oluşan karmaşık yapıdadır. Bu sebeple, hücre içerisinde birinci, ikinci ve üçüncü seviye antioksidan koruma mekanizmaları hakkında konuşabiliriz. Birinci koruma seviyesi, serbest radikallerin oluşumunu durduran süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz antioksidan koruma sistemlerinden oluşmaktadır (Niki, 1993).

Süperoksit Dismutaz, oksijen türevi serbest radikaller ve özellikle süperoksit anyon radikallerine karşı koruma sağlayan hayati bir antioksidan mekanizmadır. SOD, bir süperoksit radikalini moleküler oksijene dönüştürürken, diğerini daha stabil ve reaktif olmayan bir bileşik olan hidrojen peroksit (H_2O_2) formuna çevirir. Bu işlem, hücrelerin oksidatif stresten kaynaklanan hasarlara karşı direncini artırır ve hücrel yapıların korunmasına katkıda bulunur (Rodrigo, 2012).

SOD enzimi eksikliği genel bir durum olarak görülür. SOD düzeylerindeki azalma, serbest radikal oluşumunu artırır. Yaşlandıkça, SOD düzeyleri azalır. Günlük SOD takviyesi, bağışıklık sistemini güçlendirerek hastalıklara karşı koruma sağlar ve yaşlanma sürecini yavaşlatır. SOD'nin kaynakları arasında lahana, buğday çimi, arpa çimi, Brüksel lahanası ve brokoli yer alır. Katalaz (CAT) enzimi, öncelikle peroksizomlarda bulunur. Memeli hücrelerinin mitokondrilerinde yer almaz. Ancak, sıçan kalbinde bulunan mitokondri bu durumun tek istisnasıdır (Ighodaro ve Akinloye, 2015).

Glutatyon peroksidaz'ın H_2O_2 'ye karşı K_m değeri (Michaelis-Menten Sabiti), CAT'ten daha azdır. Yani, glutatyon peroksidaz, daha düşük konsantrasyonlarda H_2O_2 'yi ayrıştırır. Katalaz, her bir polipeptit alt birim yapısında bir adet ferriprotoporfirin içeren bir hemoproteindir. H_2O_2 molekülleri sürekli olarak takip edilir ve yoğunlukları artar. CAT, bir saniyede milyonlarca H_2O_2 molekülünü ayrıştırabilir (Ighodaro ve Akinloye, 2015). CAT işlemi iki evrede tamamlanır. Bir molekül hidrojen peroksit, Hem'i bir oksiferril türüne dönüştürür. Bir oksidasyon eşdeğeri, demir ve bir porfirin halkasından alındığında bir porfirin katyon radikali meydana gelir. İkinci bir hidrojen peroksit molekülü, bir oksijen ve su molekülü oluşturarak dinlenme durumundaki enzimi yeniden yapılandırmak için bir indirgeyici ajan işlevi görür (Chelikani, Fita ve Loewen, 2006).

Hidrojen peroksit, az miktarda bulunduğunda, hücre çoğalması, sinyal aktarımı, hücre ölümü, karbonhidrat metabolizması, mitokondriyal işlev ve trombosit aktivasyonu gibi bazı fizyolojik işlemlerin düzenlenmesinde ve normal tiyol redoks dengesinin sürdürülmesinde etkin bir rol alır (Dröge, 2002). Fakat yüksek dozlarda, hücreye büyük zarar verdiği ifade edilmiştir (Ighodaro ve Akinloye, 2015). Bu sebeple, CAT'ın hücre içindeki H_2O_2 yoğunluğunu etkin bir biçimde kısıtlaması, fizyolojik işlemlerde birinci sıradaki antioksidan koruma enzimi olarak görev alması kritiktir. CAT enziminin yokluğu veya mutasyonu, çeşitli hastalık halleri ve anormalliklerle bağdaştırılmıştır. Gerçekleştirilen araştırmalarda, CAT gen aktivitesinin değişikliği ve genetik çeşitlilik ile kişilerde oksidatif DNA zararı ve kansere karşı hassasiyet riskinin yükseldiği belirlenmiştir. CAT, en sık incelenen enzim türlerinden biri olup, çeşitli organizmalarda antioksidan araştırmalarının esasını teşkil etmektedir (Chelikani ve diğerleri, 2006).

Bir antioksidan olan GPx, genellikle mitokondri ve bazen sitozolda bulunur ve hidrojen peroksidi suya dönüştürme görevini üstlenir. Genellikle, GPx'nin işlevi selenyumla ilişkilidir. Bu durum, GPx'yi selenyuma bağlı ve selenyuma bağlı olmayan olarak ikiye ayırmamızı gerektirir. GPx'nin temel görevi, hücreyi oksidatif strese korumaktır (Cnubben ve diğerleri, 2001). Bilimsel çalışmalar, azalmış GPx düzeylerinin antioksidan mekanizmanın işlevsiz hale gelmesine yol açtığını ortaya koymuştur. Bir deneyde, elektrik alanının etkisi altında olan testis hücrelerinde GPx düzeylerinin azaldığı, sperm DNA'sında zarar meydana geldiği ve hem sperm sayısında hem de hareket kabiliyetinde düşüş yaşandığı tespit edilmiştir (Kimya Sanayii Özel İhtisas Komisyonu, 2006). Blankenberg ve diğerleri (2003) gerçekleştirdiği bir araştırmada, koroner arter rahatsızlığı bulunan kişilerde GPx1

aktivitesindeki düşüşün, kardiyovasküler hastalık riskiyle bağımsız bir ilişki içinde olduğu belirlenmiştir (Blankenberg ve diğerleri, 2003).

Serbest radikallerin kanser, inflamatuvar, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojik süreçlerinde önemli bir rol oynadığı bilinir. Antioksidanlar, serbest radikal oluşumunu engellemek veya azaltmak suretiyle doku hasarını önleyici bir işlev görür. SOD, GPx ve CAT enzimlerinin aktiviteleri, hücre içindeki ana savunma mekanizmalarını oluşturur ve oksidatif hasara yol açan hastalıklarla savaşmada kritik bir görev üstlenir (Aslankoç ve diğerleri, 2019).

Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stres, insan vücudundaki bir dizi kardiyovasküler, nörolojik ve diğer bozuklukların temelinde yatan bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Antioksidanlar, serbest radikallerin neden olduğu hasara karşı önemli bir savunma mekanizmasıdır ve sağlık ve refahı korumak için kritik öneme sahiptir. Solunan oksijenin yaklaşık %5'i, oksijenin eşdeğer indirgenmesiyle süperoksit, hidroksil ve hidrojen peroksit gibi çeşitli zararlı reaktif oksijen türlerine dönüştürüldüğü tahmin edilmektedir. Günümüz modern dünyasında oksidatif strese bağlı hastalık riski, sağlıksız yaşam tarzı, kimyasallara maruz kalma, kirlilik, sigara içimi, uyuşturucu kullanımı, hastalıklar ve stres gibi faktörlerle birleşmektedir. Bitki, hayvan ve mineral kaynaklarından alınan antioksidanların ekzojen tüketimi, insan sağlığını korumada ve serbest radikallerin neden olduğu hastalıkların görülme sıklığını azaltmada etkilidir. Antioksidanlar ayrıca serbest radikal oluşumunu azaltmakla ilişkilidir ve hastalarda antioksidan durumunu iyileştirerek normal fonksiyonun geliştirilmesine ve bu tür hastalıkların tedavisine yardımcı olabilir. Son yıllarda oksidatif stresle ilişkili hastalıkların tedavisinde antioksidanların terapötik kullanımına olan ilgi artmıştı (Rathore, Suthar, Pareek ve Gupta, 2011).

SOD, çeşitli formlarda bulunan ve önemli bir içsel antioksidan enzimdir. Bu formlar, proteinlerdir ve bakır ve çinko veya mangan, demir veya nikel içerirler. SOD, süperoksit radikallerini yok ederek reaktif oksijen türlerine karşı birincil koruma hattını oluşturur. SOD, O_2 'nin H_2O_2 ve O_2 'ye dönüştürülmesini katalize eder. İnsanlar üç farklı SOD formuna sahiptir: SOD1 sitoplazmada yer alır, SOD2 mitokondri içinde bulunur ve SOD3 hücre dışında işlev görür. CAT ise genellikle bulunan ve en etkin enzimlerden biridir. Katalaz, dört polipeptit zincirinden oluşan bir tetramerdir ve dört porfirin hem grubunu içerir, bu gruplar hidrojen peroksit ile reaksiyona girmesini sağlar. Her bir katalaz molekülü, her saniye

milyonlarca hidrojen peroksit molekülünü su ve oksijene parçalar. Hücre sitoplazmasında yer alan GPx, hücreyi H_2O_2 'nin sebep olduğu oksidatif zarara karşı korur ve hidroksil radikali oluşumunu engeller. GPx, dört protein alt biriminden oluşur ve her biri aktif bölgesinde selenyum elementinin bir atomunu içerir. GPx, H_2O_2 'i GSH'nin oksidasyonu ile birleştirerek H_2O 'ya indirger. Glutasyon redüktaz (GR) ise bir flavoprotein enzimdir ve GSH'nin dönüşümü için gereklidir. Oksitlenmiş glutasyon, GR enziminin varlığıyla tekrar GSH'ye indirgenen glutasyon disülfürdür (GSSG). GSH/GSSG oranı, organizmanın oksidatif stres düzeyinin önemli bir göstergesidir; çok yüksek GSSG konsantrasyonu birçok enzime zarar verebilir (Valko ve diğerleri, 2007).

Kardiyovasküler hastalıklar, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara, diyabet, kötü beslenme, stres ve fiziksel hareketsizlik gibi çoklu risk faktörleriyle ilişkilidir. ROS kaynaklı oksidatif stres, hipertansiyon, ateroskleroz, kardiyomiyopatiler, iskemik kalp hastalığı kalp hipertrofisi ve konjestif kalp yetmezliği gibi farklı kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde kilit bir rol oynar. Oksidatif stres, tiyol gruplarının peroksidasyonuna ve oksidasyonuna yol açan fosfolipidlerin ve proteinlerin değiştirilmesinden sorumludur. Ayrıca, membran geçirgenliğini, membran lipit çift katmanının bozulmasını ve çeşitli hücresel proteinlerin fonksiyonel modifikasyonunu etkileyerek hücresel düzeyde değişikliklere neden olur. ROS'un hücre altı organeller üzerindeki etkileri, artan miyosit fonksiyonundaki anormalliklere yol açabilir (Sen ve diğerleri, 2010).

Endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalıkların temel nedenlerinden biridir. Ancak LDL'nin oksidasyonu, nitrik oksit kaybı ve oksidatif stresin neden olduğu vasküler inflamasyon, antioksidan tedavilerin endotel disfonksiyonunu iyileştirme potansiyeline işaret eder. Bu bağlamda, antioksidan içeren besinler, özellikle koyu yeşil yapraklı sebzeler, turunçgiller, tam tahıl, ceviz, biber, bal, siyah çay ve bazı meyveler, kardiyovasküler hastalıkları önlemede önemli rol oynayabilir. Flavanonlar, flavanoller, flavonlar, izoflavonlar, fenolik asitler ve antosiyaninler, doğal antioksidan bileşenler olarak mevcuttur. Baklagil gıdalarının tüketimi, kardiyovasküler hastalık ve koroner kalp hastalığı riskini azaltma konusunda umut verici bir bağlantıya işaret eder. Bu bileşenler, oksidatif stresi azaltarak kardiyovasküler sağlıkla ilişkilidir ve mortalite riskini düşürebilir (Tandon ve diğerleri, 2005; Maxwell ve diğerleri, 1997).

Hücrelerin içinde veya dışında meydana gelen oksidatif zararları önlemek veya en aza indirmek için bazı süreçler vardır. Bu süreçler, oksidanları etkisizleştiren ve bu işlemlerde aktif olarak görev alan bileşenlere antioksidanlar denir. Enzimler, oksidanları yakalayarak daha az güçlü bir maddeye çevirir. Vitaminler ve flavanoidler benzeri maddeler, oksidanlara bir hidrojen atomu vererek nötralize eder (Baş ve Kalender, 2011).

Bu tez çalışmasında kullanılan melatonin, bilimsel adıyla N-asetil-5-metoksitriptamin, tüm canlılarda bulunan bir hormondur. Özellikle omurgalılar ve memelilerde, bu hormonun ana üretim yeri epifiz bezidir. Melatonin, doğrudan kan dolaşımına girer ve epifiz bezinin bir nöro hormonu olarak işlev görür. Bunun yanı sıra, melatoninin üretimi sadece epifiz bezi ile sınırlı değildir; retina ve gastrointestinal sistem gibi çeşitli hücre ve dokularda da üretilir (Juhneva Radenkova ve diğerleri, 2020; Yılmaz ve Gökmen, 2020).

Melatonin, antioksidan etkileri, metabolizmayı düzenleme, bağışıklık sistemini destekleme, melanogenezin kontrolü, biyoenerjetik düzenleme, nöroenez, iltihap karşıtı özellikler, sirkadiyen ritmi düzenleme, uyku düzenleyici etkileri ve kanser önleyici özellikleri ile bilinen önemli işlevlere sahiptir (Yılmaz ve Gökmen, 2020; Kleszczyński ve diğerleri, 2020). Melatonin, kalp hastalıklarının önlenmesinde önemli bir rol oynayan bir bileşendir. Bu güçlü kardiyoprotektan, hatta düşük dozlarda bile, kalp yaşlanması ve çeşitli diğer rahatsızlıklar üzerinde olumlu etkiler sağlar (Favero ve diğerleri, 2017; Salehi ve diğerleri, 2019).

Melatonin, hem lipofilik hem de hidrofilik niteliklere sahiptir. Bu özellikleri sayesinde, hem su hem de lipid fazında çözünebilir ve tüm hücre içi bileşenlere kolayca geçebilir. Bu sayede, hücre zarını, organelleri ve çekirdeği etkili bir şekilde serbest radikal hasarına karşı korur ve potansiyel bir antioksidan etkisi gösterir. Ayrıca, serbest radikal temizleyici etkisi için belirli bir bağlama bölgesi veya reseptöre ihtiyaç duymaz. Melatoninin bu rolünün sağlık üzerindeki etkisi hakkında birçok araştırma yayınlanmıştır (Karunanithi ve diğerleri, 2014; Öztürk ve diğerleri, 2020).

Viral hastalıklar genellikle, oksidatif stres düzeylerinin belirgin bir şekilde yükseldiği ve çoklu organ fonksiyonları üzerinde zararlı etkileri olan immün inflamatuvar hasarla bağlantılıdır. Melatonin, çeşitli biyolojik işlemlerde merkezi bir rol oynar ve viral hastalıkların tedavisinde alternatif bir perspektif sağlar. Melatonin, anti-enflamatuvar ve

antioksidan özellikleri sayesinde, viral replikasyonu veya transkripsiyonu ortadan kaldıramaz veya engelleyemezken, melatonin, antiviral tedavide hastaların klinik belirtilerini azaltmak için potansiyel bir tedavi olarak kabul edilir (Karunanithi ve diğerleri, 2014; Esteban-Zubero ve diğerleri, 2017).

Tarımda melatonin kullanımına dair bir incelemede, melatoninin meyvedeki pestisitlerin ayrışmasını hızlandırdığı ve antioksidanların birikimini düzenlemede faydalı olduğu belirtilmiştir. Çeşitli araştırmalar, triptofan ve melatoninin inflamasyon yanıtlarını azaltabileceğini ve bağışıklık sistemini destekleyebileceğini göstermektedir (Deng ve diğerleri, 2021).

Melatonin sadece beyinde değil, gastrointestinal sistem, retina, kemik iliği, platelet, deri, lenfosit gibi diğer periferik kaynaklardan da üretilir ve bu nedenle çok çeşitli sistemler üzerinde etkili olabilir (Tordjman ve diğerleri, 2017).

Melatonin, aynı zamanda antioksidan özellikleriyle de dikkat çeker. Bu molekül, serbest radikallerle mücadele ederek hücreleri korur. Fakat, melatoninin bu etkisini gösterdiği düzeyler, normal kan seviyelerinin çok üzerindedir, bu nedenle bu etkilerin farmakolojik açıdan incelenmesi gerekmektedir. Ayrıca, melatonin, vücuttaki antioksidan enzimler olan glutatyon peroksidaz, superoksit dismutaz ve katalazın aktivitesini artırarak çalışır. Bu bağlamda, melatoninin güçlü bir antioksidan olduğunu unutmamak önemlidir (Viswanathan ve diğerleri, 1990; Singh ve Jadhav, 2014).

Bu tez çalışmasının amacı, bir insektisit olan abamektinin ratların kalp dokusunda oluşturduğu toksisiteye karşı, melatoninin koruyucu etkisini araştırmaktır. Bu amaçla kalp dokusunda oluşan patoloji ışık mikroskopuyla incelenmiştir. Bununla birlikte kalp dokusundaki antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx, GST) ve lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA seviyesi değerlendirilmiştir.



2. MATERİYAL METOD

2.1. Hayvanlar

Çalışmamızda, 200-250 g ağırlığında 24 adet erkek Wistar rat kullanılmıştır ve etik onay alınmıştır (G.Ü. ET-22.027). Hayvanlar standart laboratuvar diyeti ve su ile beslenmiştir.

2.2. Kimyasallar

Tez çalışmasında ratlara oral yol ile abamektin ve melatonin uygulanmıştır.

2.3. Deney Uygulama Planı

Her grupta 6 rat olacak şekilde 24 adet rat kullanılmıştır. Deneyimiz 4 hafta (28 gün) devam etmiş ve kimyasallar ratlara her gün bir defa gavaj yoluyla verilmiştir. Ayrıntılı uygulama planı aşağıda başlıklar halinde verilmiştir.

2.3.1. Kontrol grubu

Kontrol grubundaki ratlara günlük olarak 1 ml/kg v.a. (vücut ağırlığı) mısır yağı gavaj yoluyla uygulanmıştır.

2.3.2. Melatonin verilen grup

Melatonin grubundaki ratlara günlük 10 mg/kg v.a. melatonin distile su içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.3. Abamektin verilen grup

Abamektin deney grubundaki ratlara günlük 0,5 mg/kg v.a mısır yağı içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir. Abamektinin (1/20 LD₅₀) dozu ratlara uygulanmıştır (Lankas ve Gordon, 1989).

2.3.4. Abamektin ve melatonin verilen grup

Bu gruptaki ratlara 0,5 mg/kg v.a abamektin mısır yağı içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Ardından ratlara günlük 10 mg/kg v.a. melatonin distile su içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

Deneyler sonunda hayvanlar, ketamin (45 mg/kg) + ksilazin (5 mg/kg) kombinasyonu ile intramuskular (i.m) olarak bayıltılarak disekte edilmiş ve kalp dokuları alınmıştır.

2.4. Biyokimyasal İncelemeler

2.4.1. Malondialdehit (MDA) seviyesinin ölçümü

Lipid peroksidasyonunun tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girerek son ürün olarak oluşturduğu malondialdehit miktarı ölçülmüştür (Ohkawa, Ohishi ve Yagi, 1979). MDA ölçümü spektrofotometrede 532 nm’de absorbansı okunmuştur. Sonuçlar nmol/mg protein olarak verilmiştir.

2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin ölçümü

Her gruptaki sıçanlardan alınan kalp dokuları kullanılarak antioksidan enzim aktiviteleri belirlenmiştir.

Süperoksit dismutaz enzim aktivitesinin ölçülmesi

Süperoksit dismutaz enzim aktivitesinin belirlenmesi için Marklund ve Marklund’un (1974) geliştirdiği yöntem kullanılmıştır. Spektrofotometrede 440 nm’de 3 dakika boyunca absorbans ölçümü yapılmıştır. Sonuçlar U/mg protein olarak verilmiştir.

Katalaz enzim aktivitesinin ölçülmesi

CAT enziminin analizi, Aebi (1984) tarafından belirlenen yöntemle yapılmıştır. Spektrofotometrede 240 nm’de absorbans ölçümü yapılmış ve sonuçlar mmol/mg protein olarak verilmiştir.

Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesinin ölçülmesi

Paglia ve Valentine (1987) tarafından belirtilen yöntem kullanılmıştır. Spektrofotometrede 340 nm’de absorbanlar okunmuştur. Sonuçlar nmol/mg protein olarak belirlenmiştir.

Glutasyon-S-transferaz enzim aktivitesinin ölçülmesi

Enzim aktiviteleri spektrofotometrede 340 nm’de ölçülmüş ve sonuçlar nmol/mg protein olarak verilmiştir.

2.5. Işık Mikroskobu için Dokuların Hazırlanması

Kalp dokuları 24 saat formaldehidde tespit edilmiştir. Preparasyon işlemlerinden sonra hazırlanan bloklardan 5-6 μ kalınlığında kesitler alınmıştır. Daha sonra kesitler hemotoksilen- eozin boyası ile boyanmış ve mikroskopta incelenerek fotoğrafları çekilmiştir. Her gruptan en az 20 adet ışık mikroskobu preparatı incelenmiştir.

2.6. İstatistiksel Analizler

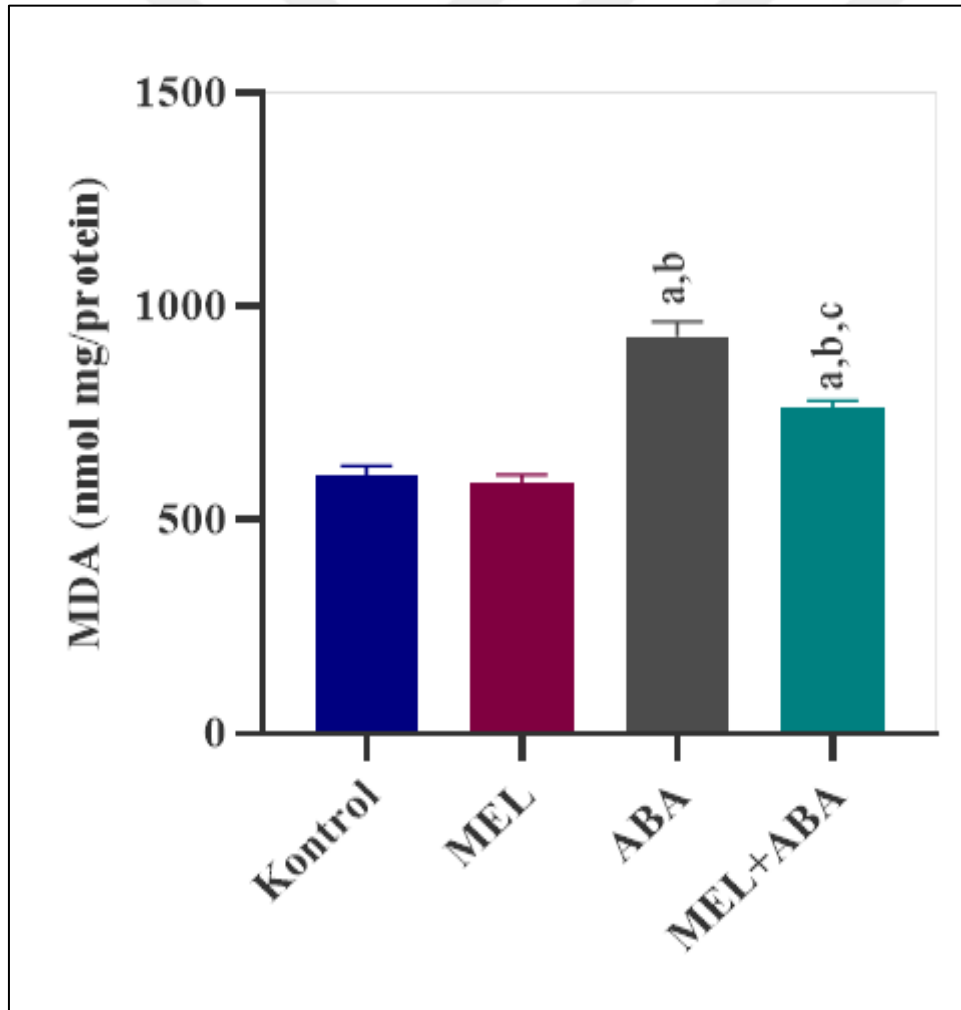
İstatistiksel analizler, windows SPSS 23 bilgisayar programında One-way varyans analizi ve Tukey testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiş ve sonuçlara göre yorumlar yapılmıştır.



3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Malondialdehit (MDA) Miktarının Değerlendirilmesi

Deneyler sonunda ratların kalp dokularındaki MDA seviyeleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile melatonin grubu karşılaştırıldığında MDA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kontrol grubu ile abamektin uygulanan grup ve abamektin+melatonin uygulanan grup karşılaştırıldığında, MDA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Şekil 3.1). Abamektin+melatonin uygulanan grup ile abamektin uygulanan grup karşılaştırıldığında MDA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Şekil 3.1).

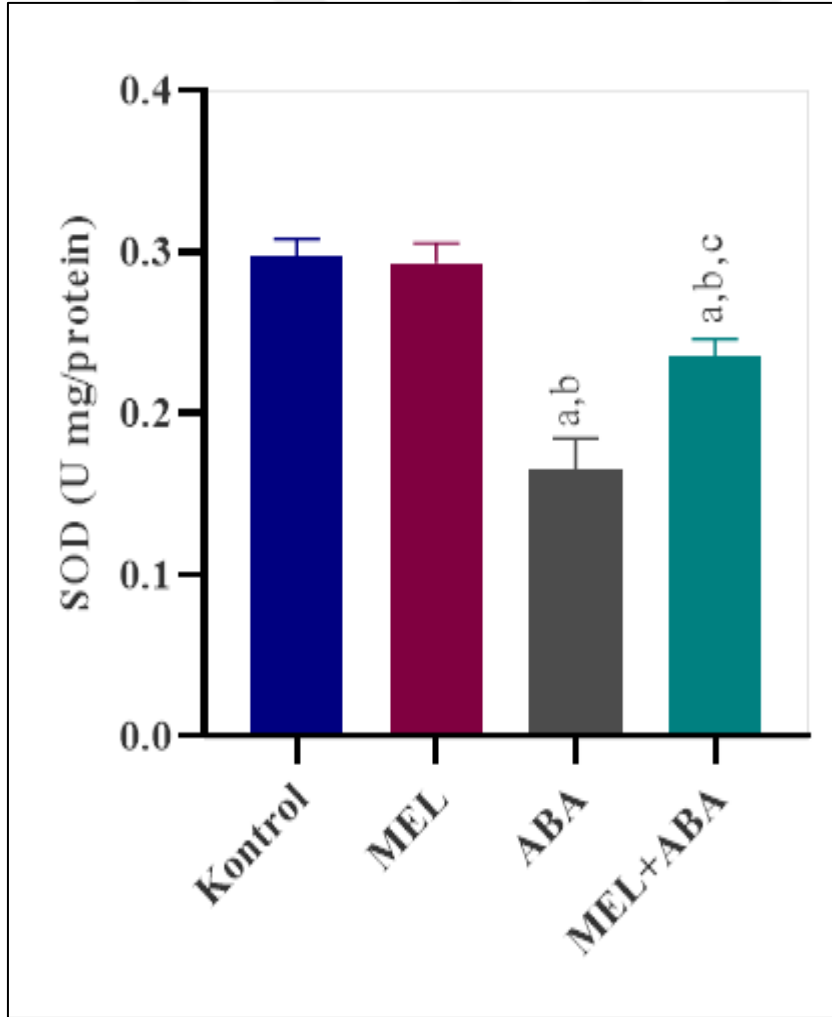


Şekil 3.1. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki MDA düzeyleri. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bKontrol grubu ile abamektin grubunun karşılaştırılması ve ^cAbamektin ile abamektin+melatonin grubunun karşılaştırılması. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p < 0.05$)

3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

3.2.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesinin değerlendirilmesi

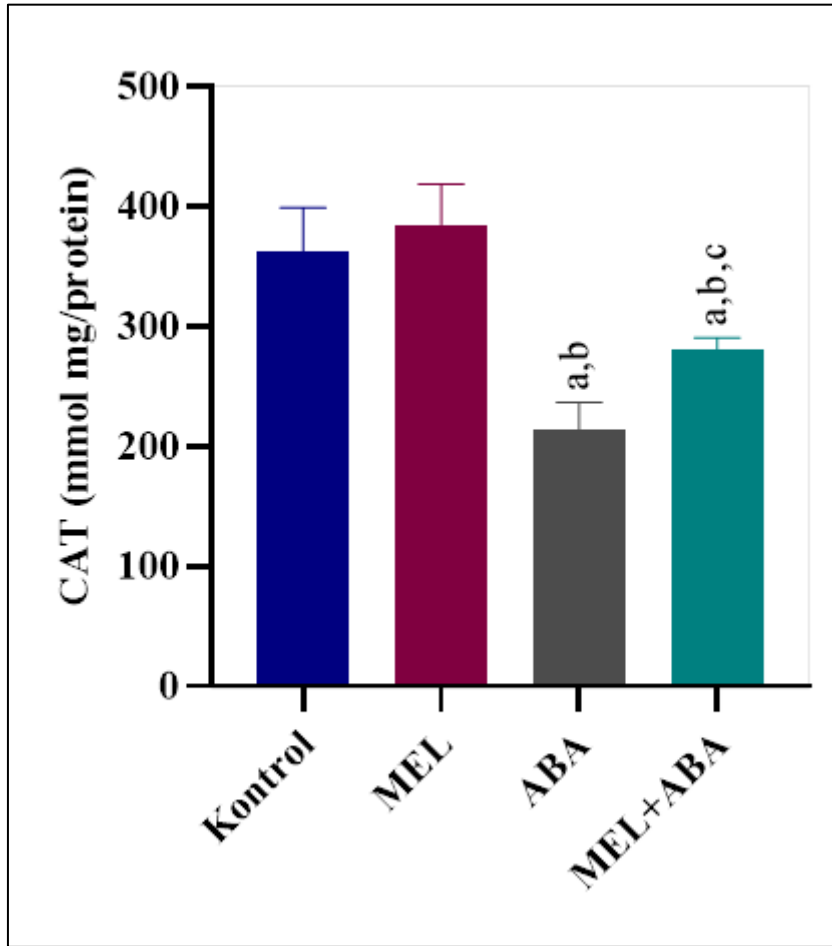
Deneyler sonunda ratların kalp dokularındaki SOD enzim aktivitesi karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile melatonin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kontrol grubu ile abamektin uygulanan grup ve abamektin+melatonin uygulanan grup karşılaştırıldığında, SOD enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Şekil 3. 2). Abamektin+melatonin uygulanan grup ile abamektin uygulanan grup karşılaştırıldığında SOD enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki SOD enzim aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bKontrol grubu ile abamektin grubunun karşılaştırılması ve ^cAbamektin ile ...abamektin+melatonin grubunun karşılaştırılması. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p < 0.05$)

3.2.2. Katalaz (CAT) enzim aktivitesinin değ erlendirilmesi

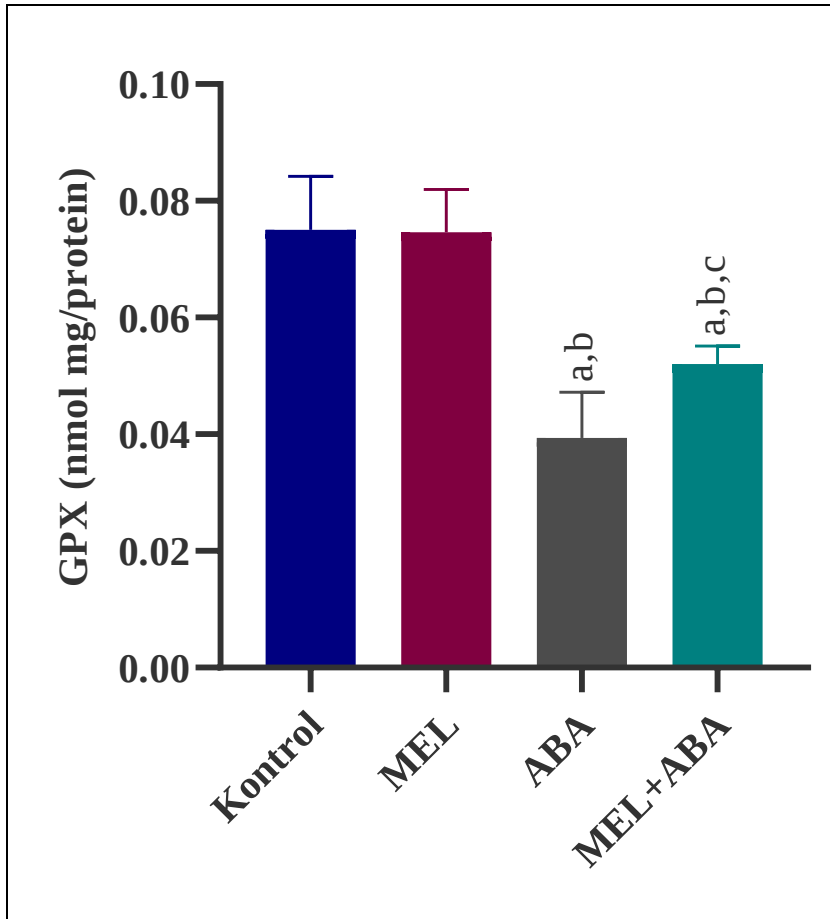
Deneyler sonunda ratların kalp dokularındaki CAT enzim aktivitesi karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile melatonin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kontrol grubu ile abamektin uygulanan grup ve abamektin+melatonin uygulanan grup karşılaştırıldığında, CAT enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Şekil 3. 3). Abamektin+melatonin uygulanan grup ile abamektin uygulanan grup karşılaştırıldığında CAT enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki CAT enzim aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bKontrol.grubu ile abamektin grubunun karşılaştırılması ve ^cAbamektin ile abamektin+melatonin grubunun karşılaştırılması. Ortalama ± standart sapma. (p<0.05)

3.2.3. Glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesinin değerlendirilmesi

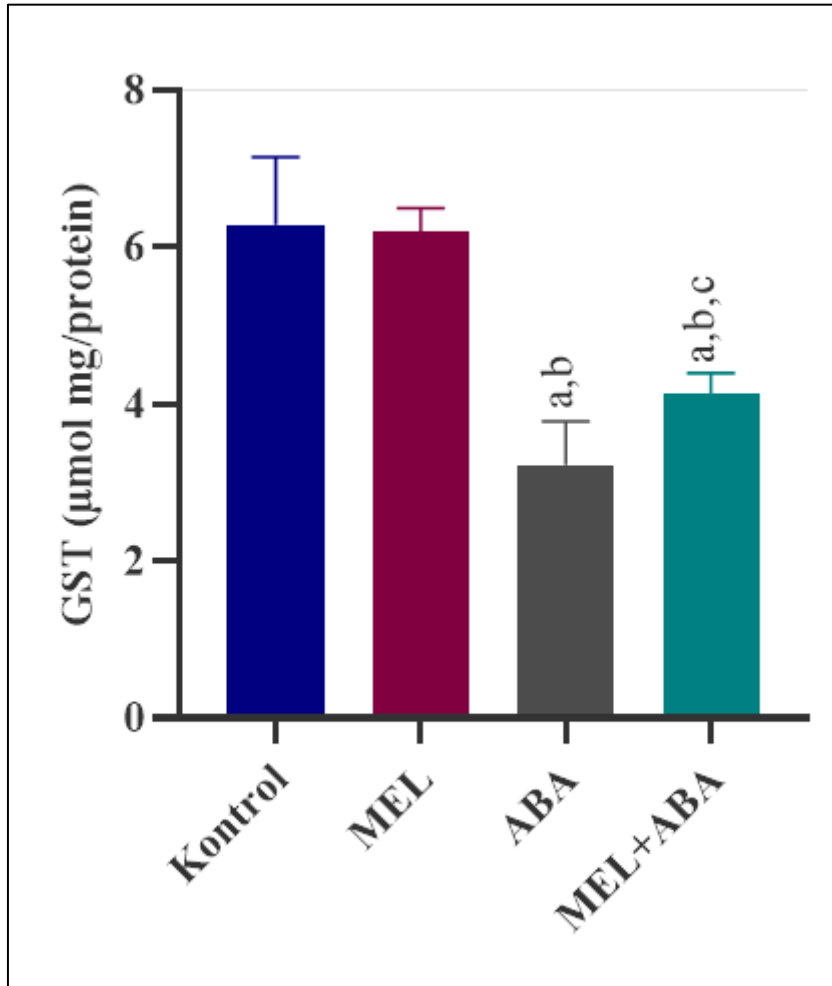
Deneyler sonunda ratların kalp dokularındaki GPx enzim aktivitesi karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile melatonin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kontrol grubu ile abamektin uygulanan grup ve abamektin+melatonin uygulanan grup karşılaştırıldığında, GPx enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (şekil 3. 4). Abamektin+melatonin uygulanan grup ile abamektin uygulanan grup karşılaştırıldığında GPx enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (şekil 3.4).



şekil 3.4. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki GPx enzim.aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bKontrol ...grubu ile abamektin grubunun karşılaştırılması ve ^cAbamektin ile.abamektin+melatonin grubunun karşılaştırılması. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p < 0.05$)

3.2.4. Glutasyon S-transferaz (GST) aktivitesinin değeriendirilme

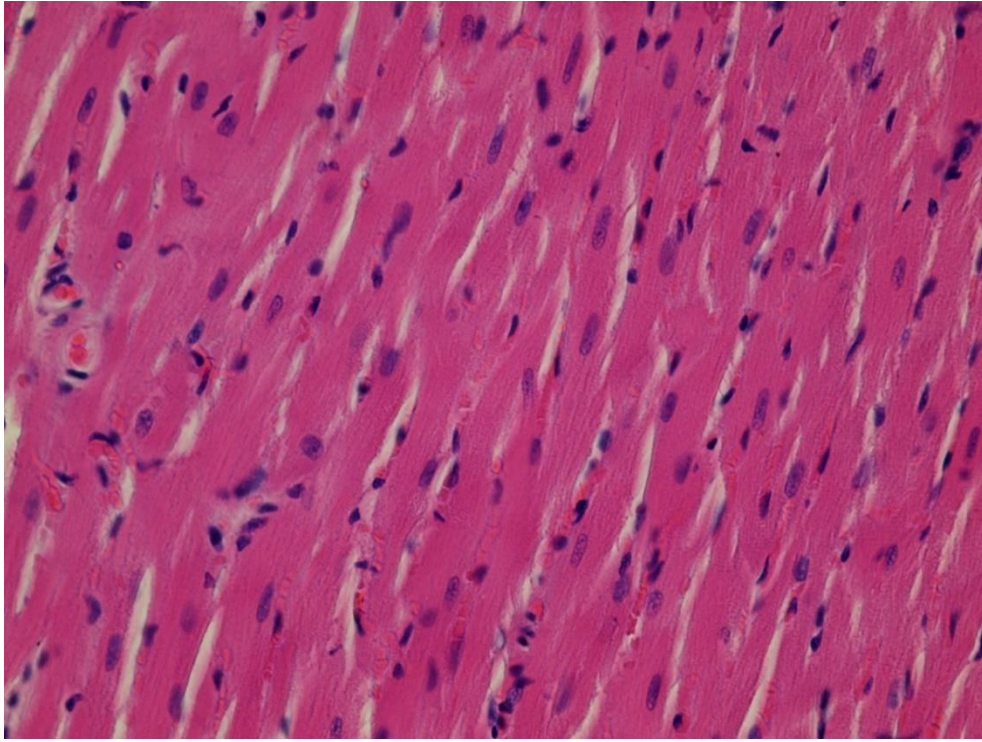
Deneyle sonunda ratların kalp dokularındaki GST enzim aktivitesi karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile melatonin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kontrol grubu ile abamektin uygulanan grup ve abamektin+melatonin uygulanan grup karşılaştırıldığında, GST enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Şekil 3. 5). Abamektin+melatonin uygulanan grup ile abamektin uygulanan grup karşılaştırıldığında GST enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Şekil 3.5).



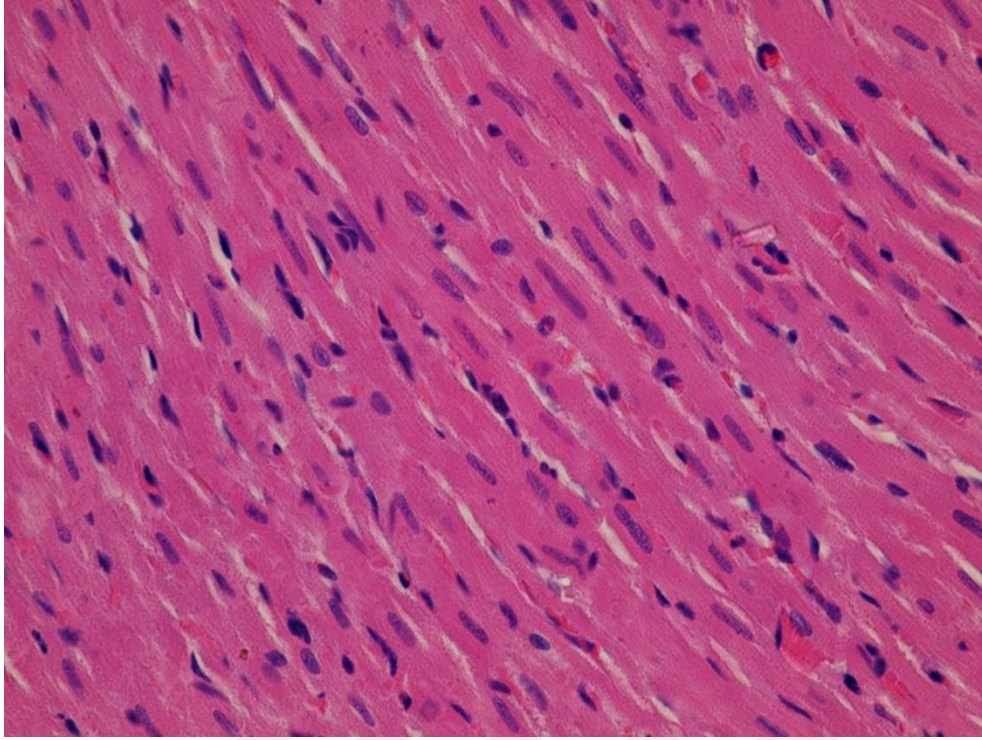
Şekil 3.5. Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kalp dokusundaki GST enzim . aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bKontrol grubu ile abamektin grubunun karşılaştırılması ve ^cAbamektin ile abamektin+melatonin grubunun karşılaştırılması. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p < 0.05$)

3.2.5. Işık Mikroskobu Değerlendirmesi

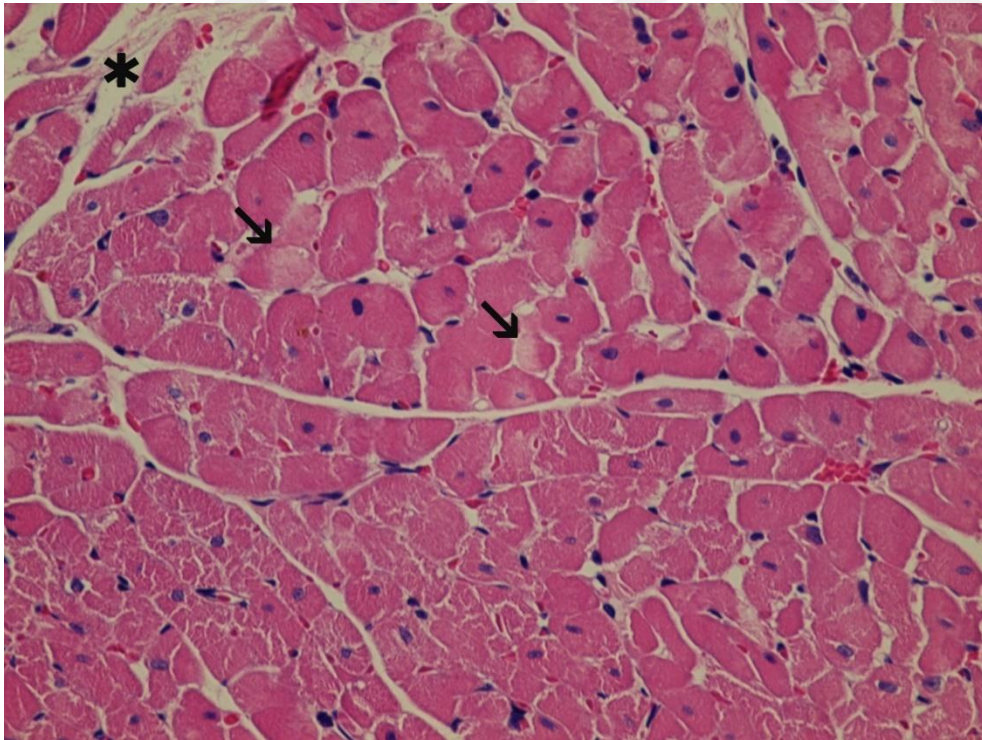
Deneyin sonunda kontrol grubu ve melatonin uygulanan ratların kalp dokularına ait histolojik preparatlar ışık mikroskopunda incelendiğinde kalp hücreleri olan miyositler ve bağ doku normal yapıda görülmektedir (Resim 3.1-3.2). Abamektin uygulanan ratların kalp dokusunda ödem, bazı fibrillerde dejenerasyon (Resim 3.3) ve disorganizasyon (Resim 3.4) ve dokuda hücre infiltrasyonu (Resim 3.5) gözlenmiştir. Abamektin ve melatoninin birlikte uygulandığı grupta genel olarak patolojik bulgulara rastlanmazken (Resim 3.6), az da olsa kalp dokusunda hücre infiltrasyonu gözlenmiştir (Resim 3.7).



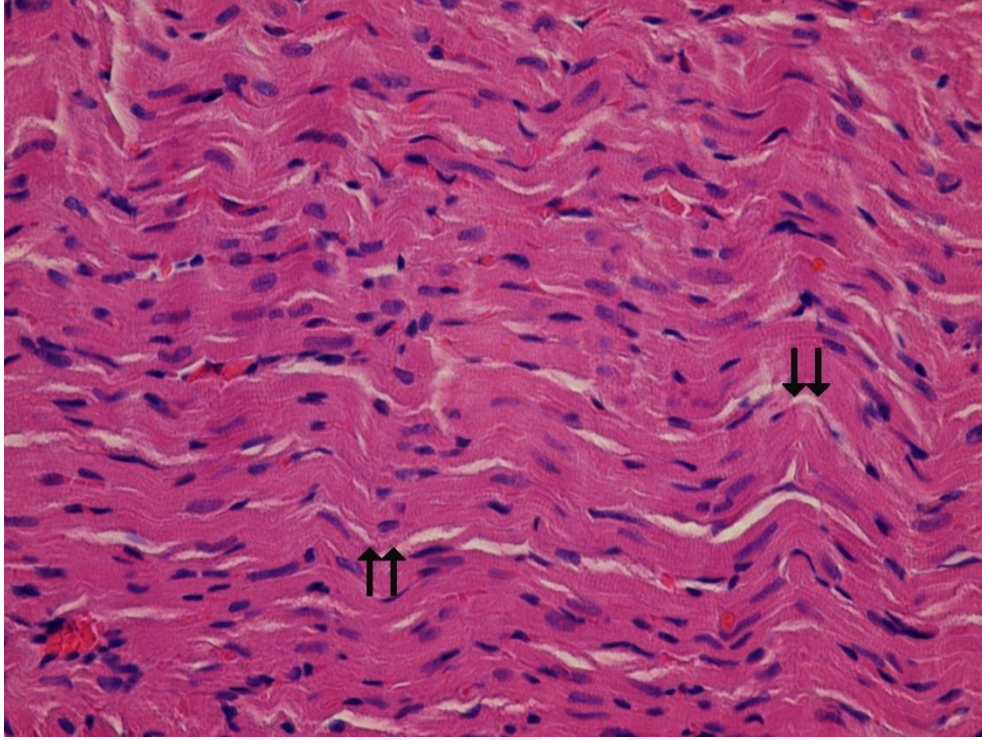
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların kalp dokusunun histolojik yapısı, H&E, X400



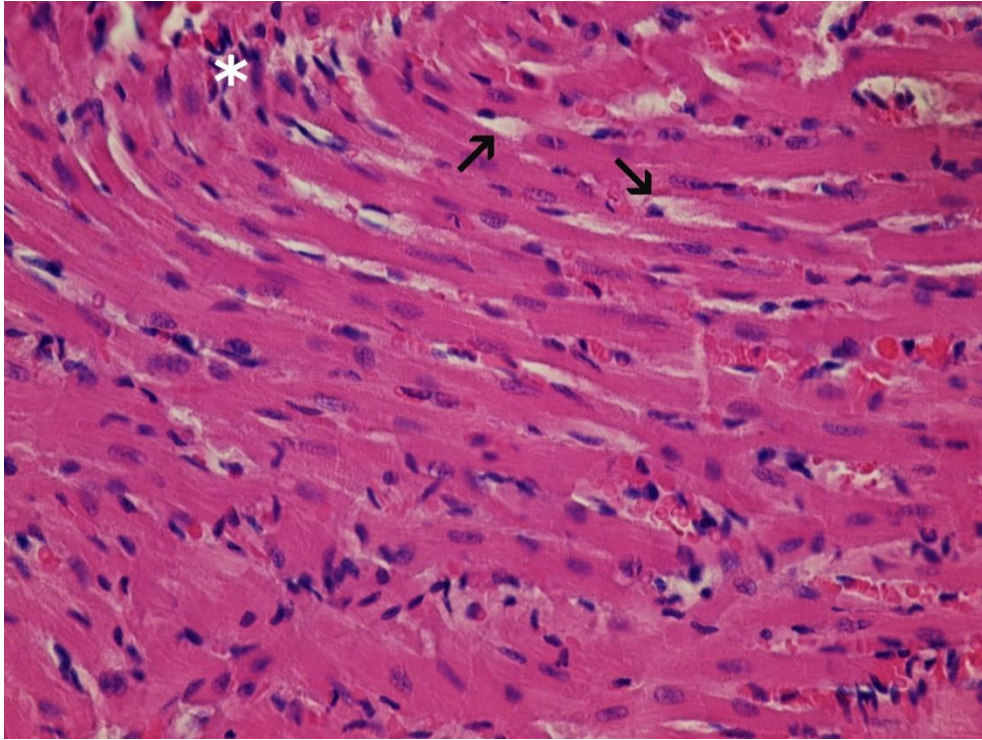
Resim 3.2. Melatonin grubu ratların kalp dokusunun histolojik yapısı, H&E, X400



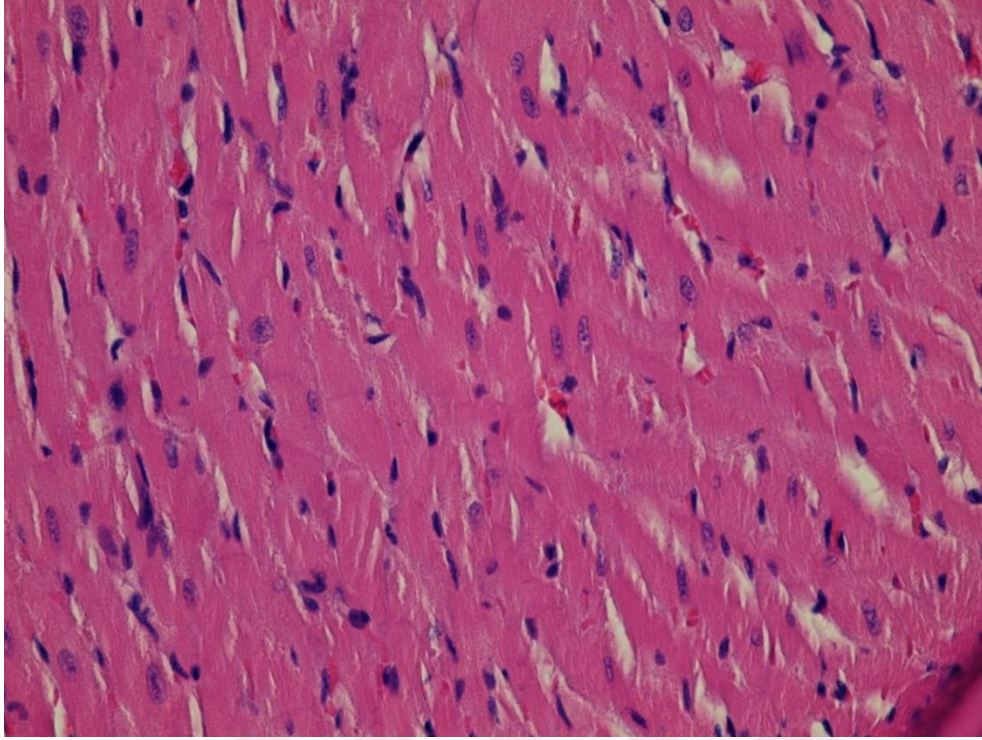
Resim 3.3. Abamektin grubu ratların kalp dokusundaki bazı fibrillerde dejenerasyon (→) ve ödem (*), H&E, X400



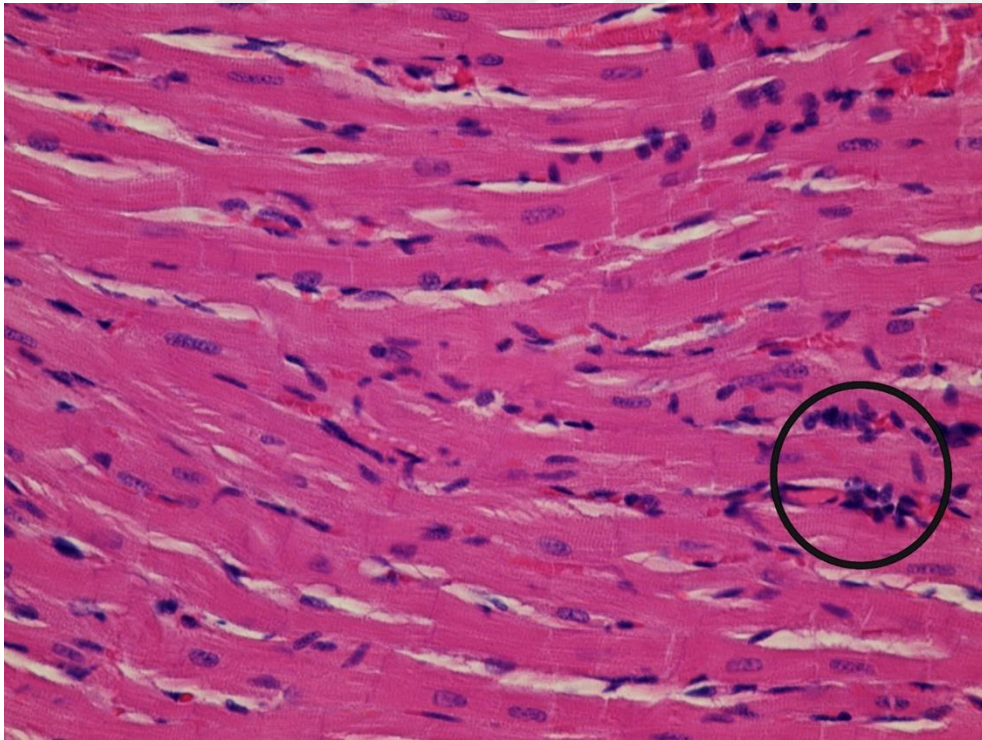
Resim 3.4. Abamektin grubu ratların kalp dokusundaki fibrillerde disorganizasyon (⇔), H&E, X400



Resim 3.5. Abamektin grubu ratların kalp dokusundaki miyositlerde dejenerasyon (→) ve hücre infiltrasyonu (*), H&E, X400



Resim 3.6. Abamektin+melatonin grubu ratların kalp dokusunun histolojik yapısı, H&E,



Resim 3.7. Abamektin+melatonin grubu ratların kalp dokusunda hücre infiltrasyonu (daire içinde), H&E, X400



4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tarımda pestisit kullanımı gıda üretiminin artmasına katkıda bulunmuştur. Bununla birlikte pestisitlerin kontrolsüz kullanımı, hedef dışı organizmalar üzerindeki olumsuz etkileri ve neden olduğu çevresel kirlilik, önemli bir endişe kaynağıdır. Pestisitlerin direkt uygulanması, transferi esnasında gerçekleşen nakliye kazaları ve ambalajlarının düzgün bertaraf edilmemesi toprak ve su kirliliğine sebep olur. Avermektin, bitkilerde böcek ilacı, insan veya hayvanlarda antihelmintik olarak kullanılan bir bileşik ailesidir. Bu ailenin üyesi olan abamektin dünya çapında hayvancılık ve tarımda yaygın olarak kullanılır ancak memeliler için oldukça toksik olabilir (Zhao ve diğerleri, 2023).

Oksidatif stres, serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengesizliklerden kaynaklanan patolojik bir olaydır. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimine, malondialdehit birikimine neden olur. Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan savunma faktörlerinin azalmasına yol açar. Abamektin kaynaklı toksisitenin memelilerde ve suda yaşayan canlılarda oksidatif hasarın önemli bir mekanizması olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (Silvestre, 2020).

Kalp, oksidatif strese bağlı hasarların tespiti için hedef bir organdır. Çok yüksek enerji ihtiyacı nedeniyle doku başına en yüksek reaktif oksijen türü olan hidrojen peroksit (H_2O_2) üretimine sahiptir. Ayrıca kalpte, antioksidan seviyeleri ve antioksidan enzimlerin toplam aktivitesi diğer organlara kıyasla daha düşüktür (Costa ve diğerleri, 2013).

Bu tez çalışmasında abamektinin rat kalp dokusunda oluşturduğu toksisiteye karşı, melatoninin koruyucu etkisini araştırılmıştır. Kalp dokusunun histopatolojisi ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir. Antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GST, GPx) ve lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA seviyesi araştırılmıştır. Çalışmamız, abamektin uygulanan kalp dokusunda SOD, CAT, GST ve GPx, enzimlerinin miktarının kontrol grubuyla karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük MDA seviyesinin ise kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde ($p < 0.05$) yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ahmed ve diğerleri'nin 2016 yılında yayımlanan raporunda ratlarda kalp dokusunda abamektinin CAT, GST GPx, ve SOD aktivitesinde azalmaya, lipid peroksidasyonunun önemli miktarda artışa neden olması bizim bulgularımız ile uyumludur. Abamektin maruziyetinin farklı organizmalarda benzer etkileri fare fibroblast hücrelerinde

çevresel düzeyde bile (0,4 µg/ml) hücrelerde oksidatif stresten kaynaklanan DNA hasarının önemli bir nedeni olduğu vurgulanmıştır (Liang ve diğerleri, 2019). Abamektinin Çin yengeci *Eriocheir sinensis*'in hepatopankreas hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini in vitro analizleri artan reaktif oksijen türleri ve MDA seviyeleriyle doza bağlı bir şekilde hücre canlılığını inhibe ettiğini göstermiştir (Hong ve diğerleri, 2020). Ayrıca abamektin kaynaklı oksidatif stresin, sıçanlarda beyin ve böbrekte antioksidan savunma sisteminde belirgin bozulmalarla ilişkili önemli oksidatif hasara neden olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (Nasr, El-Demerdash ve El-Nagar, 2016).

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), epifiz bezinde triptofan amino asidinden sentezlenen bir indolamin maddesidir ve böcekler de dahil olmak üzere tüm canlı organizmalarda bulunur. Melatonin, serbest radikallerin temizlenmesinde glutatyon ve mannitolden daha etkilidir. Serbest radikal temizleyicisi olmasının yanı sıra oldukça etkili bir antioksidan ajan olduğu gözlemlenmiştir. Birçok çalışmada, melatoninin redoks aktif enzimlerinin (GPx, CAT, Mn-SOD ve Cu/Zn-SOD) önemli bir düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir (Subala ve diğerleri, 2017).

Tez çalışmasında abamektinin neden olduğu sitotoksitede melatoninin etkisi araştırılmıştır. Bulgular abamektin ve melatonin uygulanan grupta SOD, CAT, GST ve GPx, enzimlerinin miktarı sadece abamektin uygulanan grupla karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükselmiştir. MDA seviyesinin ise abamektin grubuna kıyasla anlamlı şekilde ($p<0.05$) azalmış kontrol ve melatonin grubu seviyesine yaklaşmıştır. Melatoninin abamektinin olumsuz etkilerini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Bu sonuçlar Spodoptera litura'da (Lepidoptera: Noctuidae) abamektin toksisitesinin, pre-melatoninin antioksidan özellikleri ile hasarı azalttığını bildiren çalışma ile tutarlıdır (Subala ve diğerleri, 2017).

Abamektinin LD50 dozu daha önceki çalışmalarda 10 mg/kg olarak ifade edilmiştir (Lankas and Gordon, 1989). Bu çalışmada abamektinin 1/20 LD50 dozu olan 0.5 mg/kg ratlara oral yoldan uygulanmıştır. Çalışmada abamektin uygulanan ratların kalp dokusunun histolojik incelemesinde kısmi ödem ve eozinofilik yapıda artış gözlenmiştir. Abamektin ve melatoninin birlikte uygulandığı grupta kısmen iyileşme meydana gelmiştir. Başka bir çalışmada kalp dokusunda düşük dozda (LD50'nin 1/20) abamektin kan damarlarında tıkanıklığa ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna neden olduğu, yüksek dozda

(LD50'nin 1/10) ise inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilişkili kalp miyositlerinin nekrozuna neden olduğunu bildirmişlerdir (Ahmed ve diğerleri, 2016).

Bu tez çalışması, abamektin'in neden olduğu kardiyotoksisite üzerine melatonin'in koruyucu rolünü incelemiştir. Çalışma, abamektin'in kalp dokusunda oksidatif stresi artırdığını ve bu durumun kardiyotoksisiteye yol açtığını göstermiştir. Ancak, melatonin uygulamasının bu etkileri önemli ölçüde azalttığı görülmüştür.

Çalışmamız, abamektin'in kalp dokusunda oksidatif stresi artırarak kardiyotoksisiteye neden olduğunu göstermiştir. Bu, antioksidan enzim aktivitelerindeki azalmayla ve malondialdehit (MDA) seviyelerindeki artışla belirlenmiştir.

Melatonin uygulamasının, abamektin'in neden olduğu oksidatif stresi ve kardiyotoksisiteyi önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Melatonin, antioksidan enzim aktivitelerini artırmış ve MDA seviyelerini azaltmıştır.

Melatonin'in koruyucu etkisi, antioksidan özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Melatonin, reaktif oksijen türlerini etkisiz hale getirerek ve antioksidan enzimleri uyararak oksidatif stresi azaltır.

Bu bulgular, abamektin maruziyetinin kalp dokusunda oksidatif stresi artırabileceğini ve kardiyotoksisiteye neden olabileceğini göstermektedir. Ancak, melatonin'in bu etkileri önleyebileceği görülmüştür. Bu nedenle, abamektin maruziyeti olan bireylerde melatonin uygulaması, kardiyotoksisitenin önlenmesinde etkili bir strateji olabilir.

Ancak, bu sonuçların insanlarda da geçerli olup olmadığını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, melatonin'in koruyucu etkisinin altında yatan tam mekanizmaların daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Bu, abamektin maruziyetinin neden olduğu kardiyotoksisitenin daha etkili bir şekilde yönetilmesine yardımcı olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma, abamektin'in neden olduğu kardiyotoksisite üzerine melatonin'in koruyucu rolünü göstermektedir. Bu bulgular, abamektin maruziyeti olan bireylerin yönetiminde melatonin'in potansiyel kullanımını desteklemektedir. Ancak, bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.



KAYNAKLAR

- Ahmed, OM, Fahim, H.I., Boules, M.W. and Ahmed, HY (2016). Cardiac and testicular toxicity effects of the latex and ethanolic leaf extract of *Calotropis procera* on male albino rats in comparison to abamectin. *SpringerPlus*, 5, 1-21.
- Akashe, M.M., Pawade, U.V., Nikam, A.V. (2018). Classification of pesticides: A review. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 9(4), 144-150.
- Aktaş, C. (2017). *Luna Experience Sc-400 fungusitinin sıçan karaciğer ve kan dokularında genotoksik etkisinin ve oksidatif hasar potansiyelinin araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Mersin, 85-93.
- Arslan A. (2006). *Organoklorlu pestisit endosülfanın topraktan biyolojik olarak giderimi*, Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun, 52-63.
- Aslankoç, R., Demirci, D., İnan, Ü., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M., ve Yılmaz, B. (2019). Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü-Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 26(3), 362-369.
- Baillie, J., Hilton-Taylor, C., Stuart, S.N. (2004). 2004 IUCN Red list of threatened species: a global species assessment. *IUCN, Gland, Switzerland and Cambridge, United Kingdom*, 81-82.
- Baş, L., Demet, Ö. (1992). Çevresel toksikoloji yönünden bazı ağır metaller. *Çevre Dergisi*, 5, 42-46.
- Benedetti, D., Nunes, E., Sarmento, M., Porto, C., Dos Santos, C.E.I., Dias, J.F., da Silva, J. (2013). Genetic damage in soybean workers exposed to pesticides: Evaluation with the comet and buccal micronucleus cytome assays. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 752(1-2), 28-33.
- Bertolote, J. M., Fleischmann, A., Eddleston, M. and Gunnell, D. (2006). Deaths from pesticide poisoning: a global response. *The British Journal of Psychiatry*, 189(3), 201-203.
- Blankenberg, S., Rupprecht, H. J., Bickel, C., Torzewski, M., Hafner, G., Tired, L. and Lackner, K. J. (2003). Glutathione peroxidase activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 349(17), 1605-1613.
- Chelikani, P., Fita, I., Loewen, P.C. (2004). Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 61, 192-208.
- Chesemann, K.H., Slater, T.F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, 49(5), 481-493.
- Clarkson, P.M. (1995). Antioxidants and physical performance. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 35(1-2), 131-141.

- Cnubben, N.H.P., Rietjens, I.M.C.M., Wortelboer, H., Van Zanden, J. and Van Bladeren, P.J., (2001) The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 10, 141-152.
- Cook, S. M., Khan, Z. R., Pickett, J. A. (2007). The use of push-pull strategies in integrated pest management. *The Annual Review of Entomology*, 52, 375-400.
- Costa, V.M., Carvalho, F., Duarte J.A., Bastos, M. and Remião, F. (2013) The heart as a target for xenobiotic toxicity: the cardiac susceptibility to oxidative stress. *Chemical Research in Toxicology*, 26(9), 1285–1311.
- Çakir, Ş., Yamanel, Ş., (2005). Böceklerde insektisidlere direnç. *Gazi Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi*, 1, 21-29.
- Drapper, H.H., Hadley, M. (1990) Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods in Enzymology*, 186, 421-430.
- Dröge, W., (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*, 82, 47–95.
- Estabauer, H., Cheeseman, K.H., Dianzanit, M.U., Polit, G., Slatert, T.F., (1982) Separation and characterization of the aldehydic products of lipid peroxidation stimulated by ADP-Fe²⁺ in rat liver microsomes. *Journals of Biochem Science*, 208, 129-140.
- Esteban Zubero, E., López-Pingarrón, L., Alatorre-Jiménez, M.A., Ochoa-Moneo, P., Buisac-Ramón, C., Rivas-Jiménez, M., Castán-Ruiz, S., Antónanzas-Lombarte, Á., Tan, D.X., García, J.J. and Reiter, R.J. (2017). Melatonin's role as a co-adjuvant treatment in colonic diseases: A review, *Life Sciences*, 170, 72-81.
- Favero, G., Franceschetti, L., Buffoli, B., Moghadasian, M.H., Reiter, R.J., Rodella, L.F., Rezzani, R. (2017). Melatonin: Protection against age-related cardiac pathology. *Ageing Research Reviews*, 35, 336-349.
- Gunnell, D., Eddleston, M., Phillips, M.R. and Konradsen, F., (2007). The global distribution of fatal pesticide self poisoning: systematic review. *BMC Public Health*, 7, 357.
- Gupta, N., Gaurav, S.S., Kumar, A. (2013). Molecular basis of aluminium toxicity in plants: a review. *American Journal of Plant Sciences*, 4, 12.
- Gupta, V.K., Sharma, S.K. (2006). Plants as natural antioxidants. *Natural Product Radiance*, 5, 326–334.
- Güler, Ç., Çobanoğlu, Z., (1997). Pestisitler, *Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi No: 52*, Ankara.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., Free radicals in biology and medicine. (2001). *Oxford Science Publications*, 5, 22-24.
- Heyman, S.N., Rosen, S., Rosenberger, C.A. (2011) role for oxidative stress. *Contributions to Nephrology*, 174, 138-148.

- Hong, Y., Huang, Y., Dong, Y., Xu, D., Huang, Q. and Huang, Z. (2020). Cytotoxicity induced by abamectin in hepatopancreas cells of Chinese mitten crab, *Eriocheir sinensis*: An in vitro assay. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 262, 115198.
- Ighodaro, O.M., Akinloye, O.A., (2018) First line defence antioxidants-su peroxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire anti oxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54, 287–293.
- İnternet: Aslan, C. (2022). *Pestisitler ve çevre kirleticilerinden kaynaklanan olumsuzluk faktörleri*. Web: <http://hdl.handle.net/20.500.11787/6538>, Son Erişim Tarihi: 10.08.2024
- İnternet: TOB, (2019). Tarım ve Orman Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü Verileri. Web: <https://cevreselgostergeler.csb.gov.tr/tarim-ilaci-pestisit-kullanimi-i-85834>, Son Erişim Tarihi: 08.02.2024.
- İnternet: WHO (World Health Organization) (2009). The who recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification. Web: https://www.who.int/ipcs/publications/pesticides_2009.pdf. Son Erişim tarihi: 03.02.2024.
- Juhnevica-Radenkova, K., Moreno, D. A., Ikase, L., Drudze, I. and Radenkovs, V. (2020). Naturally occurring melatonin: Sources and possible ways of its biosynthesis. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(6), 4008-4030.
- Karunanithi, D., Radhakrishna, A., Sivaraman, K. P. and Biju, V. M. N. (2014). Quantitative determination of melatonin in milk by LC-MS/MS. *Journal of Food Science and Technology*, 51(4), 805-812.
- Kimya Sanayii Özel İhtisas Komisyonu, (2006). Tarım ilaçları çalışma grubu raporu. *DPT*, Ankara, 12-27.
- Kleszczyński, K., Slominski, A.T., Steinbrink, K. and Reiter, R.J. (2020). Clinical trials for use of melatonin to fight against COVID-19 are urgently needed. *Nutrients*, 12(9), 2561.
- Koprucu, K., Rahmi, A., (2004). The toxic effects of pyrethroid deltamethrin on the common carp (*Cyprinus carpio* L.) embryos and larvae. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 80, 47-53.
- Kurutaş, E.B., Kılınç, M., (2003). Pestisitlerin biyolojik sistemler üzerine etkisi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 3, 215-220.
- Lankas, G.R., Gordon, L.R., (1989). *Toxicology Inc Ivermectin and Abamectin* (10. edition). Campbell, Springer Verlag, New York, 142-146.
- Liang, Y., Dong, B., Pang, N. and Hu, J. (2020). Abamectin induces cytotoxicity via the ROS, JNK, and ATM/ATR pathways. *Environmental science and pollution research international*, 27(12), 13726–13734.

- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., Chandra, N., (2010) Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118–126.
- Luo, L., Sun, Y.J., Wu, Y.J., (2013), Abamectin resistance in *Drosophila* is related to increased expression of P-glycoprotein via the dEGFR and dAkt pathways, *Insect Biochemistry and Insect Molecular Biology*, 43, 627–634.
- Ma, J., Zhou, C., Li, Y., Li, X., (2014). Biochemical responses to the toxicity of the biocide Abamectin on the fresh water snail *Physa acuta*, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 101, 31–35.
- Maiolino, G., Rossitto, G., Caielli, P., Bisogni, V., Rossi, G.P. and Calo, L.A., (2013) The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: The myths and the facts. *Mediators of Inflammation*, 1, 13.
- Maxwell, S.R.J., Lip, G.Y.H., Br, J., (1997). *Clinic Pharmacology*, 44, 307–317.
- Nasr, H.M., El-Demerdash, F., M. El-Nagar, W.A., (2015). Neuro and renal toxicity induced by chlorpyrifos and Abamectin in rats, *Environmental Science Pollution Research*, 23(2), 1852–1859.
- Niki, E. Poli, G., Albano, E., Dianzani, M.U. (1993). Antioxidant defenses in eukaryotic cells. *Free radicals: From Basic Science to Medicine*, 4(8), 118–126.
- Nishiyama, Y., Ikeda, H., Haramaki, N., (1998). Oxidative stress is related to exercise intolerance in patients with heart failure. *The American Heart Journal*, 135, 115.
- Novelli, A., Vieira, B. H. Cordeiro, D., Cappelini, L. T. D., Vieira, E.M. and Espindola, E.L.G., (2012). Lethal effects of Abamectin on the aquatic organisms *Daphnia similis*, *Chironomus xanthus* and *Danio rerio*, *Chemosphere*, 86, 36–40.
- Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K., (1979). Assay for Lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(2), 351–358.
- Öztürk, G., Akbulut, K.G., Güney, Ş. (2020). Melatonin, aging, and covid-19: could melatonin be beneficial for covid-19 treatment in the elderly. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(6), 1504–1512.
- Paglia, D.E., Valentine, W.N., (1967) Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 70(1), 158–169.
- Pisoschi, A.M., Pop, A., (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 55–74
- Pretty, J., Bharucha, Z.P. (2015). Integrated pest management for sustainable intensification of agriculture in Asia and Africa. *Insects*, 6(1), 152–182.
- Raftery, T.D., Volz, D.C., (2015). Abamectin induces rapid and reversible hypoactivity within early zebrafish embryos, *Neurotoxicology and Teratology*, 49, 10–18.

- Rathore, G. S., Suthar, M., Pareek, A. and Gupta, R. N. J., (2011). *The National Pharmaceutical*, 2, 2–14.
- Rodrigo R. (2012). Prevention of postoperative atrial fibrillation: novel and safe strategy based on the modulation of the antioxidant system. *Frontiers Physiology*, 3, 93.
- Salehi, B., Sharopov, F., Fokou, P.V.T., Kobylinska, A., Jonge, L.D., Tadio, K. and Iriti, M. (2019). Melatonin in medicinal and food plants: Occurrence, bioavailability, and health potential for humans. *Cells*, 8(7), 681
- Sayıncı, B., Demir, B., Açık, N. (2019). Pülverizatör memelerinde damla sıklığı ve pülverizasyon karakteristiklerinin tahminlenmesi, *Journal of Agricultural Sciences*. 29 (3), 458-465.
- Scott, W.L., Athena, A.L. (2000). Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis*, 21(3), 485-495.
- Se-A Kim, Y. M. L., Ho-Won Lee, David R. Jacobs, Jr. and Duk-Hee Lee. (2015) Can inconsistent association between hypertension and cognition in elders be explained by levels of organochlorine pesticides. *PloS one*, 10(12), e0144205.
- Sies, H., Cadenas, E. (1985). Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 311(1152), 617-631.
- Silvestre, F., (2020). Signaling pathways of oxidative stress in aquatic organisms exposed to xenobiotics. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological and Integrative Physiology*, 333(6), 436-448,
- Singh, M., Jadhav, H.R., (2014). Melatonin: functions and ligands, *Drug Discovery Today*, 19(9), 1410-1418.
- Subala, S. P., Zubero, E. E., Alatorre-Jimenez, M. A. and Shivakumar, M. S. (2017). Pre-treatment with melatonin decreases abamectin induced toxicity in a nocturnal insect *Spodoptera litura* (Lepidoptera: Noctuidae). *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 56, 76–85.
- Tandon, V. R., Verma, S., Singh, J. and Mahajan, A. (2005). Antioxidants and cardiovascular health. *Journal of Medical Education & Research*, 7(2), 115-118.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2010). *TC Sağlık Bakanlığı sağlık istatistikleri yılı*. TC Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Merkezi Müdürlüğü.
- Thomas, M. J. (1995). The role of free radicals and antioxidants: how do we know that they are working. *Critical Reviews in Food Science Nutrition*, 35(1-2), 21-39.
- Tordjman, S., Chokron, S., Delorme, R., Charrier, A., Bellissant, E., Jaafari, N. and Fougrou, C. (2017). Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Current Neuropharmacology*, 15(3), 434-443.

- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M. and Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 39(1), 44-84.
- Valko, M., Rhodes, C. J. B., Moncol, J., Izakovic, M. M. and Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1), 1-40.
- Viswanathan, M., Laitinen, J. T., Saavedra, J. M. (1990). Expression of melatonin receptors in arteries involved in thermoregulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(16), 6200-6203.
- Vural, N. T. (1996). Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 4, 695.
- Weber, K., Goerke, H. (2003). Persistent organic pollutants (POPs) in Antarctic fish: levels, patterns, changes. *Chemosphere*, 53(6), 667-678.
- Wu, D., Cederbaum, A. I. (2003). Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol Research & Health*, 27(4), 277.
- Xiaoxin C., Samer S.M., Yu, W.D., Guang-yu Y., Floredeliza B. and Chung S.Y. (2000). Effects of vitamin E and selenium supplementation on esophageal adenocarcinogenesis in a surgical model with rats. *Carcinogenesis*, 21(8), 1531-1536.
- Yıldırım, E. (2012). *Tarımsal zararlılarla mücadele yöntemleri ve ilaçlar* (1. Baskı). Erzurum: Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, 330-335.
- Yılmaz, C., Gökmen, V. (2020). Neuroactive compounds in foods: Occurrence, mechanism and potential health effects. *Food Research International*, 128, 108744.
- Zeytinoglu, S., (2001). *Metamidofos analizi için yeni bir yöntem geliştirilmesi*, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 85-102.
- Zhao, P., Wang, Y., Yang, Q., Yu, G., Ma, F. and Dong, J. (2023). Abamectin causes cardiac dysfunction in carp via inhibiting redox equilibrium and resulting in immune inflammatory response and programmed cell death. *Environmental Science And Pollution Research International*, 30(11), 29494–29509.



Gazili olmak ayrıcalıktır