

Atf İçin: Karaboduk, H., Adiguzel, Ç., Apaydin, F. G., Kalender, S., Uzunhisarcıklı, M. ve Kelender, Y. (2024). Fenamifos'un Sıçan Kan ve Dalak Dokusunda Sebep Olduğu Oksidatif Stres Üzerine Naringenin'in Koruyucu Rolü. *İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 14(2), 625-635.

To Cite: Karaboduk, H., Adiguzel, Ç., Apaydin, F. G., Kalender, S., Uzunhisarcıklı, M. & Kelender, 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.

Fenamifos'un Sıçan Kan ve Dalak Dokusunda Sebep Olduğu Oksidatif Stres Üzerine Naringenin'in Koruyucu Rolü

Hatice KARABODUK^{1*}, Çağlar ADIGUZEL¹, Fatma GÖKÇE APAYDIN¹, Suna KALENDER²,
Meltem UZUNHİSARCIKLİ³, Yusuf KALENDER¹

Öne Çıkanlar:

- Fenamifos kan ve dalak dokusunda oksidatif stres meydana getirmiştir
- Fenamifos antioksidan enzim aktivitelerinde azalmaya yol açmıştır
- Naringenin kan ve dalak dokularında oksidatif stresi azaltan etkileri tespit edilmiştir

Anahtar Kelimeler:

- Kan
- Dalak
- Fenamifos
- Naringenin
- Oksidatif stres

ÖZET:

Organofosfatlı bir insektisit olan fenamifos, tarım alanlarında sıklıkla kullanılmakta, çevre ve halk sağlığı açısından çeşitli sorunlar meydana getirmektedir. Naringenin, antikanser, antiinflamatuvar, antioksidan ve antiproliferatif aktivitelere sahip bir flavonondur. Bu çalışmanın amacı sıçanların kan ve dalak dokusunda fenamifos kaynaklı oksidatif stres üzerine naringenin koruyucu rolünü araştırmaktır. Bu çalışmada sıçanlar her grupta 6 adet olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır. 1. grup: kontrol grubu, 2. grup: fenamifos (0.76 mg/kg v.a.) muameleli grup, 3. grup: naringenin (50 mg/kg v.a.) muameleli grup 4. grup: fenamifos (0.76 mg/kg v.a.) ve naringenin (50 mg/kg v.a.) muameleli grup. Maddeler deney hayvanlarına 28 gün boyunca gavaj yolu ile verilmiştir. Fenamifos muameleli grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA, IL-17 ve 8-OHdG düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenirken ($p < 0.05$), SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktivitelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p < 0.05$). Naringenin muameleli grup, fenamifos muameleli grup ile karşılaştırıldığında, parametrelerde anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir. Bu çalışmada fenamifosun sıçanların kan ve dalak dokusunda oluşturduğu toksisiteye karşı, antioksidan özellikleri güçlü naringenin uygulamasının oksidatif hasarı önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir.

Protective Role of Naringenin on Oxidative Stress Caused by Fenamiphos in Rat Blood and Spleen Tissue

Highlights:

- Fenamiphos caused oxidative stress in the blood and spleen tissues
- Fenamiphos caused a decrease in antioxidant enzyme activities in the blood and spleen tissues
- Naringenin's effects on reducing oxidative stress in blood and spleen tissues have been determined

Keywords:

- Blood
- Spleen
- Fenamiphos
- Naringenin
- Oxidative stress

ABSTRACT:

Fenamiphos, an organophosphate insecticide, is frequently used in agricultural areas and causes various problems in terms of environment and public health. Naringenin is a flavonone with anticancer, anti-inflammatory, antioxidant and antiproliferative activities. The aim of this study is to investigate the protective role of naringenin on fenamiphos-induced oxidative stress in the blood and spleen tissue of rats. In this study, rats were divided into 4 groups, with 6 in each group. 1st group: control group, 2nd group: fenamiphos (0.76 mg/kg b.w.) treated group, 3rd group: naringenin (50 mg/kg b.w.) treated group 4th group: fenamiphos (0.76 mg/kg b.w.) v.a.) plus naringenin (50 mg/kg b.a.) treated group. The substances were given to experimental animals via gavage for 28 days. When the fenamiphos treated group was compared with the control group, a statistically significant increase was observed in MDA, IL-17 and 8-OHdG levels compared to the control group ($p < 0.05$), while a statistically significant decrease was observed in SOD, CAT, GPx and GST enzyme activities ($p < 0.05$). When the naringenin-treated group was compared with the fenamiphos-treated group, a significant improvement in the parameters was observed. In this study, it was observed that the administration of naringenin, which has strong antioxidant properties, significantly reduced oxidative damage against the toxicity caused by fenamiphos in the blood and spleen tissue of rats.

¹Hatice KARABODUK (Orcid ID: 0000-0001-6752-7219), Çağlar ADIGUZEL (Orcid ID: 0000-0003-3716-0051), Fatma Gökçe APAYDIN (Orcid ID: 0000-0002-2771-7488), Yusuf KALENDER (Orcid ID: 0000-0001-5457-0517), Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

²Suna KALENDER (Orcid ID: 0000-0002-9654-1287), Gazi Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Fen Bilgisi Eğitimi, Ankara, Türkiye

³Meltem UZUNHİSARCIKLİ (Orcid ID: 0000-0003-1265-8347), Gazi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Ankara, Türkiye.

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Hatice KARABODUK, e-mail: haticearikan@gazi.edu.tr

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu makalede yer alan hayvan deneyi için "Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu"nun Tarih: 14.01.2022 Toplantı No 2022-1, G.Ü.ET-22.011 kod numaralı kararı ile Etik Kurul Onayı alınmıştır

GİRİŞ

Organofosforlu insektisitler, pestisitlerin geniş bir sınıfını oluşturmakla beraber ev, tarım ve kentsel çevredeki zararlıların kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır (Baş ve Kalender, 2011). Organofosfatlı insektisitlerin etki mekanizmalarının çoğu nörolojik sistem üzerine olup, hedef enzimleri asetilkolinesterazın (AChE) inhibisyonuna dayanmaktadır (Demir ve ark., 2011). Asetilkolinesterazın inaktivasyonu, merkezi ve periferik sinir sistemindeki sinaptik noktalarda asetilkolinin birikmesine yol açar ve bu durum da kolinerjik reseptörlerde aşırı uyarılma meydana getirir (Thiermann ve ark., 1997). En çok kullanılan ticari organofosfatlı insektisitlerden biri de fenamifosdur (FNP). FNP (O-etil-O-(3-metil-4-metiltiyofenil)- izopropilamido fosfat) renksiz bir kristaldir ve katı bir organofosforlu insektisittir. FNP ve metabolitleri yüksek suda çözünürlükleri sebebi ile yeraltı sularına kolaylıkla karışabilmektedirler (Caceres ve ark., 2010). Asetikolinesteraz inhibitörü olan fenamifos, domates, zencefil, turp, ananas, muz, pamuk gibi birçok ürünün zararlısı olan yeraltı nematodlarını kontrol etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu tarz insektisitlerin biyoaktivitesi, çözünürlüğü ve toksisitesi hakkında detaylı araştırmalar sınırlı kalmıştır (Wang ve ark., 2004). Uzun süreli FNP maruziyetlerinde suda yaşayan organizmalarda birikim meydana geldiği gözlenmiştir. FNP maruziyeti birçok yolla olabilirken genellikle dermal, solunum ve kontamine olmuş gıda ve suların içilmesi ile gerçekleşmektedir (Qader ve ark., 2019).

Normal koşullar altında reaktif oksijen türleri (ROS) ile antioksidan enzim aktiviteleri arasında bir denge vardır. Bu denge normalin dışına çıktığında veya ROS lehine değiştiğinde vücutta oksidatif stres oluşur. Metabolik döngülerde aşırı ROS üretimi hücrelerin membran lipitleri de dahil olmak üzere biyomoleküllerde ciddi hasara neden olduğu gösterilmiştir (Adiguzel ve ark., 2023). Oksidatif stres kaynaklı hasarın meydana getirdiği etkileri azaltmak için hücrelerin çeşitli savunma yolları vardır. Hücreler enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar (flavonoidler gibi) aracılığıyla hasarı onarabilir ve oksidanların zararını hafifletebilir (Baş ve Kalender, 2011).

Flavonoidler, hücrelerdeki ROS'u azaltan bitki kaynaklı fenolik bileşikler olup, çiçeklerdeki sarı, turuncu ve kırmızı tonları gibi bitki kısımlarının farklı renklerinden sorumlu olan bitki kaynaklı fitokimyasallardır. Yenilebilir bitkilerde flavonoller, flavonlar, flavanoller, flavanonoller, flavanonlar ve izoflavonlar gibi 4.000'den fazla flavonoid rapor edilmiştir (Rashmi ve ark., 2018; Zaidun ve ark., 2018).

Naringenin esas olarak meyve ve sebzelerde bulunan flavanonlara ait bir bileşiktir. İnsan sağlığı üzerinde önemli biyolojik etkiye sahip olan naringenin farmakolojik olarak antikanser, antiinflamatuvar, antioksidan ve antiproliferatif aktivitelere sahip olduğu belirtilmiştir (Ameer ve ark., 1996; Kiran ve ark., 2017). Naringenin hakkında yapılan geniş çaplı araştırmalarda anti-oksidatif özelliğinin, oksidatif stres ile ilişkili hastalıklarda yararlı etki gösterdiği ifade edilmiştir (Wilcox ve ark., 1999; Zaidun ve ark., 2018).

Bu çalışmada, FNP insektisitinin sıçanların kan ve dalak dokusunda neden olduğu oksidatif hasara karşı, güçlü antioksidan özellikleri olan naringenin koruyucu rolü araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOT

Kimyasallar

Fenamifos, HPC STANDARDS'dan, Naringenin, ABCR firmasından temin edilmiştir. Her iki solüsyon distile suda çözülerek hazırlanmıştır (Romeh ve ark., 2017; Wang ve ark., 2021).

Hayvanlar

Bu deney için Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezinden ortalama ağırlığı 200-250 gr olan 24 adet albino Wistar sıçan temin edildi. Özel kafesler

içerisine alınan sıçanlar uygun sıcaklıkta (18-22°C) 12 saatlik aydınlık-karanlık döngüden oluşan standart laboratuvar koşullarında tutuldu ve standart laboratuvar diyeti ve su ile beslendiler. Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan (Protokol no: G.Ü.ET-22.011) onay alınmıştır.

Hayvanlara Uygulama Planı

Hayvanlar, her deney grubunda 6 sıçandan oluşan dört gruba ayrıldı (Tablo 1) ve maddeler 28 gün boyunca günde bir kez gavaj yoluyla uygulama yapıldı.

Tablo 1. Deney hayvanı grupları ve uygulama planı

Gruplar	Uygulamalar
Kontrol Grubu	1 ml/kg vücut ağırlığı (v.a.) distile su
Naringenin (NAR) Grubu	50 mg/kg v.a. (Wang ve ark., 2021)
Fenamifos (FNP) Grubu	0.76 mg/kg v.a. (1/25 LD ₅₀) (LD ₅₀ :19 mg/kg vücut ağırlığı; Singh ve ark., 2006)
Naringenin+Fenamifos Grubu	Naringenin (50 mg/kg v.a.) ve Fenamifos (0.76 mg/kg v.a.)

Deneylerin sonunda tüm hayvanlar ketamin+ksilazin kombinasyonu (intramuskular yoldan 45mg/kg v.a ketamin; 5mg/kg v.a ksilazin) anestezisi altında sakrifiye edildikten sonra disekte edildi. Analizler için sıçanların kalplerinden alınan kan örneklerinden serum elde edildi ve çalışma için dalak dokuları alındı.

Kanda Oksidatif Stres Biyobelirteçlerinin Tespiti

Sıçanların kan örneklerinde süperoksit dismutaz (SOD), (Kat No: Otto3047), glutatyon peroksidaz (GPx), (Kat No: Otto2085) ve katalaz (CAT) enzim aktiviteleri, (E-BC-K031-S) ticari kiti kullanılarak kolorimetrik yöntemlerle tespit edildi. Glutatyon s-transferaz (GST) enzim aktivitesi ise BT-LAB (Kat No: E0513Ra) ticari kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile belirlendi. Malondialdehit (MDA) (Kat No: Otto1001) seviyeleri, Otto Scientific ticari kitleri kullanılarak kolorimetrik yöntemle tayin edildi.

Dalak Dokusunda Oksidatif Stres Biyobelirteçlerinin Tespiti

Dalak dokuları sodyum fosfat tamponunda yıkanarak homojenize edildi. Homejonize edilen dokular için santrifüj işlemi +4°C'de 15 dakika olarak devam edildi. Dalak dokusunun antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri spektrofotometrik olarak tespit edildi. Toplam protein konsantrasyonu Lowry ve arkadaşları (1951) tarafından belirlenen metoda göre yapıldı.

Lipid peroksidasyon belirteci olan MDA düzeyi, Ohkawa ve arkadaşları (1979) tarafından geliştirilen tiyobarbitürik asit oluşumunu esas alan prosedür ile dalak dokusunda 532 nm'de analiz edildi ve nmol/mg protein olarak belirtildi. SOD aktivitesi Marklund ve Marklund (1974) prosedürü ile 440 nm'de ölçüldü ve U/mg protein olarak ifade edildi. CAT aktivitesi, 240 nm'de Aebi (1984) metodu kullanılarak belirlendi ve nmol/mg protein olarak tespit edildi. Glutatyon peroksidaz, Paglia ve Valentine (1987) yöntemiyle 340 nm'de test edildi ve aktivitesi nmol/mg protein olarak ifade edildi. Glutatyon-S-transferaz enzim aktivitesi Habig ve ark.'nın (1974) yöntemiyle 340 nm'de test edildi ve değeri µmol/mg protein olarak belirtildi.

Oksidatif DNA Hasarının Analizi

Serum örneklerinde ve dalak dokusundaki 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeyi Elabscience (Kat No: E-EL-0028) ticari kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle belirlendi.

Kanda İnterlökin -17 (IL-17) Seviyesinin Analizi

Elde edilen serum örneklerinden İnterlökin 17 seviyesi sıçan İnterlökin-17 BT LAB (Kat No: E0115Ra) ticari kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle belirlendi.

İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel analizlerde SPSS programı versiyon 22 ve GraphPad prism versiyon 8 kullanıldı. Veriler ANOVA ve Tukey testleri kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen veriler \pm SD olarak ifade edildi. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

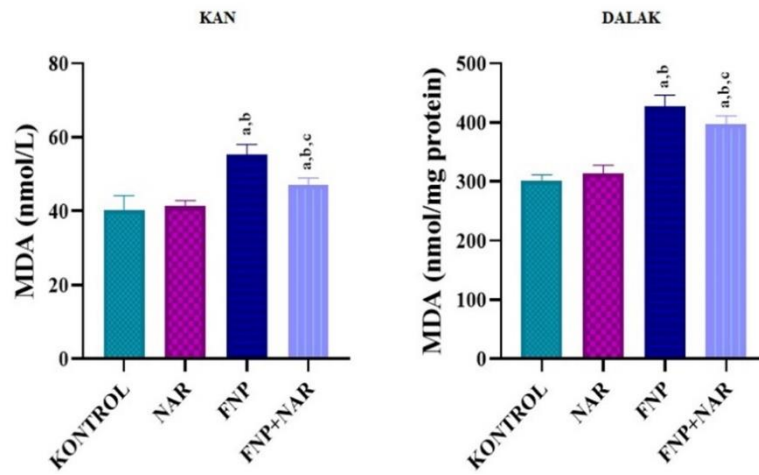
BULGULAR VE TARTIŞMA

Oksidatif Stres Biyobelirteçlerinin Değerlendirilmesi

Deneyler boyunca sıçanlarda mortalite gözlenmedi. Kan ve dalak dokusunda, kontrol ve naringenin uygulanan gruplar arasında MDA düzeyleri ile SOD, GST, CAT ve GPx enzim aktivitelerinde anlamlı bir fark gözlenmedi (Şekil 1).

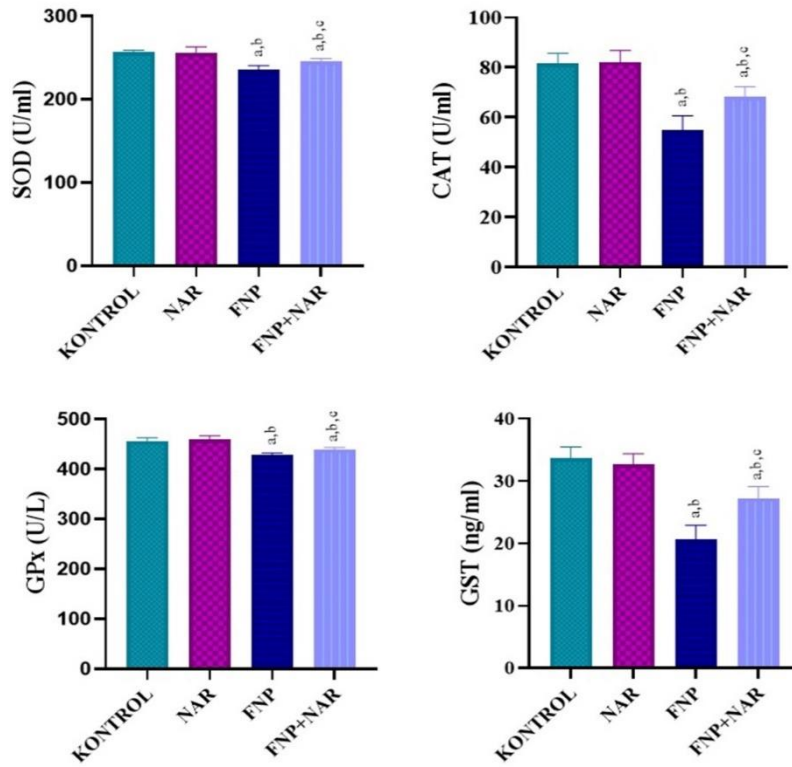
Kan ve dalak dokusunda, fenamifos uygulanan gruplarla, kontrol ve naringenin uygulanan gruplar karşılaştırıldığında MDA düzeylerinde anlamlı bir artış meydana geldi. Fenamifos+naringenin uygulanan gruba, fenamifos uygulanan grup karşılaştırıldığında MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p < 0.05$) (Şekil 1).

Kan ve dalak dokusunda antioksidan enzim aktivitelerini belirlemek amacıyla yapılan incelemede fenamifos uygulanan gruplardaki enzimatik aktivitelerde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu belirlendi. Fenamifos+Naringenin uygulanan grupta, fenamifos uygulanan gruba göre enzimatik aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme meydana geldi ($p < 0.05$) (Şekil 2 ve 3).

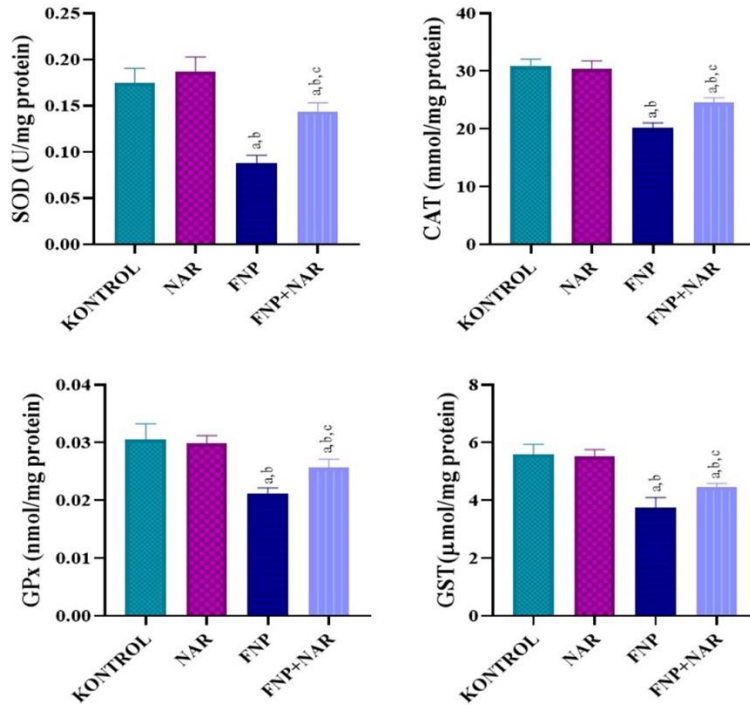


Şekil 1. Wistar ratların kan ve dalak dokusunda fenamifos maruziyetine karşı naringenin'in MDA düzeyleri üzerine koruyucu etkisi. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bNaringenin (NAR) grubu ile diğer grup arasında anlamlı fark. ^cFenamifos (FNP) grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. Ortalama \pm standart sapma ($p < 0.05$)

Fenamifos'un Sıçan Kan ve Dalak Dokusunda Sebep Olduğu Oksidatif Stres Üzerine Naringenin'in Koruyucu Rolü



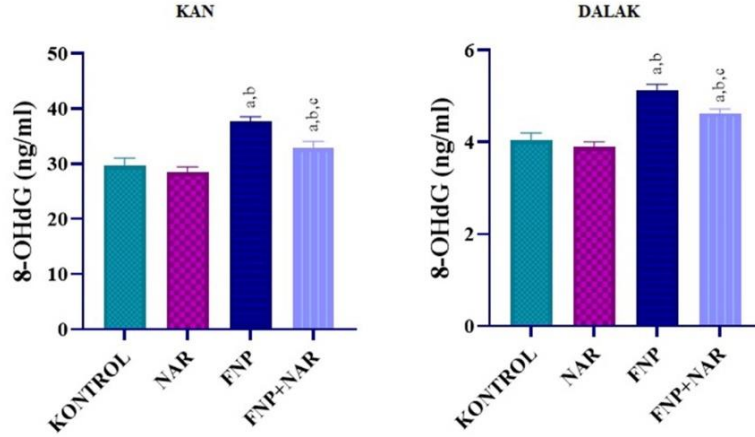
Şekil 2. Wistar ratların kan dokusunda fenamifos maruziyetine karşı naringenin antioksidan enzim aktiviteleri üzerine koruyucu etkisi. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bNaringenin (NAR) grubu ile diğer grup arasında anlamlı fark. ^cFenamifos (FNP) grubu ile diğer gruplar arasında önemli fark. Ortalama \pm standart sapma ($p < 0.05$)



Şekil 3. Wistar ratların dalak dokusunda fenamifos maruziyetine karşı naringenin antioksidan enzim aktiviteleri üzerine koruyucu etkisi. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bNaringenin (NAR) grubu ile diğer grup arasında anlamlı fark. ^cFenamifos (FNP) grubu ile diğer gruplar arasında önemli fark. Ortalama \pm standart sapma ($p < 0.05$)

Oksidatif DNA Hasarının Değerlendirilmesi

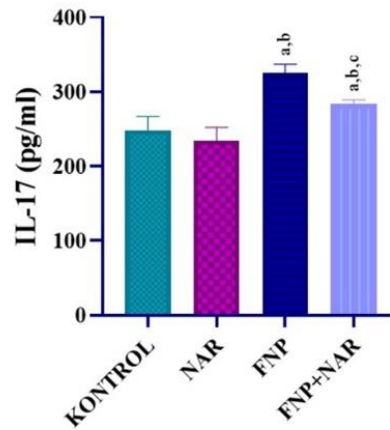
Araştırmadan elde edilen verilere göre, kan ve dalak dokusunda 8-OHdG düzeyinde kontrol ve naringenin grupları arasında anlamlılık oluşturacak istatistiksel bir fark meydana gelmedi. Fenamifos uygulanan grup, kontrol ve naringenin uygulanan gruplarla karşılaştırıldığında anlamlılık oluşturacak istatistiksel bir artış gözlemlendi. Fenamifos+Naringenin uygulanan grup, fenamifos uygulanan grupla karşılaştırıldığında anlamlılık oluşturacak istatistiksel bir azalma belirlendi ($p<0.05$) (Şekil 4).



Şekil 4. Wistar ratların kan ve dalak dokusunda fenamifos maruziyetine karşı naringenin'in 8-OHdG düzeyleri üzerine koruyucu etkisi. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bNaringenin (NAR) grubu ile diğer grup arasında anlamlı fark. ^cFenamifos (FNP) grubu ile diğer gruplar arasında önemli fark. Ortalama \pm standart sapma ($p<0.05$)

İnterlökin -17 (IL-17) Seviyesinin Değerlendirilmesi

Kan dokusunda İnterlökin -17 (IL-17) seviyesinde yapılan inceleme sonucunda, kontrol ve naringenin gruplarında anlamlılık oluşturacak istatistiksel bir farklılık meydana gelmedi. Fenamifos uygulanan grup, kontrol ve naringenin uygulanan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Fenamifos+Naringenin uygulanan grup, fenamifos uygulanan grupla karşılaştırıldığında anlamlılık oluşturacak istatistiksel bir azalma belirlendi ($p < 0.05$) (Şekil 5).



Şekil 5. Wistar ratların kan dokusunda fenamifos maruziyetine karşı naringenin'in IL-17 düzeyleri üzerine koruyucu etkisi. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bNaringenin (NAR) grubu ile diğer grup arasında anlamlı fark. ^cFenamifos (FNP) grubu ile diğer gruplar arasında önemli fark. Ortalama \pm standart sapma ($p<0.05$)

Tarımsal amaçlarla en yaygın kullanılan insektisitler arasında piretroidler ve organofosfatlı bileşikler bulunmaktadır. Bu gruplardaki pestisitlerin yoğun kullanımının memelilerde ve hedef olmayan diğer canlılarda nörotoksisite gösterdiği belirtilmiştir (Sogorb ve Vilanova, 2002). Pestisitlerin insanlarda ve hayvanlarda kanserojen ve endokrin bozucu etki gösterdiği belirtilmektedir (Bahadar ve

ark., 2015; Adiguzel ve Kalender, 2020). Pestisitlerin çoğu, lipofilik olmaları nedeniyle lipit bakımından zengin biyomembranlar aracılığıyla canlı organizmalar ile etkileşime girer. Serbest radikallerin oluşumu pestisitlerin toksisitesinde önemli bir faktördür (Banerjee ve ark., 2001).

Fenamifos, toprak nematodlarının kontrolü için yaygın olarak kullanılan bir nematisit-insektisittir. Fenamifos ve oksidasyon ürünlerinin sucul organizmalarının yanı sıra su kirliliğini, toprak kirliliğini ve ekotoksikolojik etkileri indüklediği bilinmektedir (Romeh ve ark., 2017). Yapılan çalışmalarda fenamifos için sıçanlarda LD₅₀ dozunun 19 mg/kg olduğu bildirilmiştir (Singh ve ark., 2006).

Kan önemli bir doku olup herhangi bir pestisit maruziyeti durumunda hematolojik parametrelerde meydana gelecek değişiklikler diğer doku ve organlarda kendini gösteren metabolik bozuklukları gözlemlemek açısından önem arz etmektedir (Bojarski ve Witeska, 2020; Karaboduk ve Kalender, 2021). Yine aynı şekilde dalakta vücuttaki önemli görevleri yerinde getiren lenfatik bir organ olup, toplam lenfositin büyük çoğunluğu bu organda bulunmaktadır. Bağışıklık tepkisinin başlamasında ve eritrositlerin yıkımında rol oynar (Altamura ve ark., 2001).

Pestisitlerin reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına neden olarak birçok dokuda oksidatif stres meydana getirdiği ifade edilmiştir. Pestisit toksisitesinin altında yatan mekanizmalardan biri de lipid peroksidasyonudur (LPO) (Demir ve ark., 2011). MDA, peroksitlenmiş çoklu doymamış yağ asitlerinin son ürünlerinden biridir. MDA seviyesinde gözlenen bir artış LPO varlığının kanıtı olarak ifade edilmektedir (Durak ve ark., 2010). Bu çalışmada uygulanan fenamifos insektisiti kan ve dalak dokusunda MDA düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış meydana getirmiştir. Organofosfatlı insektisitlerin kan ve dalak üzerine yapılmış araştırmalarda MDA seviyeleri üzerinde neden oldukları etki ve sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumluluk göstermektedir (Ojha ve ark., 2011; Baş ve ark., 2022). Bu çalışmada da fenamifos kan ve dalak dokusunda lipit peroksidasyonuna neden olmuştur.

Antioksidan enzimler, SOD, CAT, GPx, ve GST, hücresel düzeyde hasarı ilerleten reaktif oksijen türlerinin temizlenmesinde aktif görev alırlar (Kalender ve ark., 2015; Baş ve Kalender, 2016). CAT ve SOD serbest radikal üretiminde rol oynayan H₂O₂'nin temizlenmesinde görev alırken, GPx ve GST çeşitli ksenobiyotiklerin detoksifiyesinde rol oynarlar (Eraslan ve ark., 2007; Baş ve ark., 2015; Djuric ve ark., 2015). Bu çalışmada fenamifos antioksidan enzim aktivitelerde azalmaya yol açmıştır. Antioksidan enzim aktivitelerindeki azalmanın sebebi, süperoksit, hidroksil ve peroksit radikallerinin aşırı artışına bağlanabilir (Ojha ve ark., 2011; Quintana ve ark., 2018).

İnflamasyon konak savunma mekanizmalarına yönelik saldırıları nötralize etmek, ayrıca dokuların yapı ve işlevlerini yeniden normal hale getirmeyi amaçlayan bir dizi reaksiyonlardır. İnflamasyon çeşitlerinden biri de, algılanan bir patojene yanıt olarak polimorfonükleer lökositlerin üretilmesidir (Dosumu ve ark., 2021). İnterlökin (IL)-17, altı homodimerik molekülden oluşan, aktive edilmiş ve T lenfositleri tarafından üretilen bir sitokindir. IL-17'nin sistemik veya lokal olarak yukarı yönlü regülasyonu, proinflatuvar cevapların başlatılmasına ve aracılık etmesine işaretir (Miljkovic ve ark., 2005). Yapılan araştırmalar oksidatif stres artışının, hücre döngüsünü bozarak, protein ve DNA gibi yapılara zarar verdiğini göstermektedir (Rajendran ve ark. 2014). DNA zincirinde oksidatif strese en duyarlı bazın guanin nükleotiti olduğu ve buna bağlı olarak da, ROS artışı ile 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) oluşumu arasında doğrusal bir ilişki olduğu ifade edilmiştir (Geyik ve ark., 2016). 8-OHdG, oksidatif strese bağlı DNA hasarını göstermek için en çok kullanılan biyobelirteçlerden biridir (Küçükler ve ark., 2020; Yıldız ve ark., 2022). Bu çalışmada fenamifos kan dokusunda IL-17 ve 8-OHdG düzeyinde artışa yol açmıştır. Aynı şekilde dalak dokusunda 8-OHdG düzeyinde de artış meydana getirmiştir. Bunun sebebi fenamifosun kan ve dalak dokusunda yarattığı aşırı serbest radikale bağlanabilir.

Çeşitli biyoaktivitelere sahip doğal ürünler farklı farmasötik potansiyele sahiptir. Flavonoidler insanların günlük beslenmesinde en çok bulunan antioksidanlardır. Antioksidatif, antibakteriyel, antitümör, antiinflamatuvar, antimutagenik, miyokardiyal koruyucu, vazodilatör ve hepatoprotektif aktiviteleri nedeniyle son yıllarda büyük ilgi görmüştür (Wang ve ark., 2012; Apaydın ve ark., 2018). Naringenin de bu flavanoidlerden biri olup, domates, turuncgiller ve kakao gibi bitkisel ürünlerde bolca bulunan, terapötik etkinlikler açısından zengin bir bileşiktir (Rai ve ark., 2023).

SONUÇ

Bu çalışmada fenamifos sıçanların kan ve dalak dokusunda oksidatif strese neden olurken, güçlü bir serbest radikal temizleyicisi olan naringenin oksidatif hasarı azaltan bir etkisinin olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre naringenin antioksidatif bir etki gösterdiğini söylemek mümkündür.

TEŞEKKÜR

Çalışmamızın deney hayvanları kısmını maddi olarak destekleyen G.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri birimine teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Yazar Katkısı

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Adiguzel, C. & Kalender, Y. (2020). Bendiocarb-induced nephrotoxicity in rats and the protective role of vitamins C and E. *Environmental Science and Pollution Research*, 27, 6449-6458. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-07260-x>
- Adiguzel, C., Karaboduk, H., Apaydin, F. G., Kalender, S. & Kalender, Y. (2023). Comparison of nickel oxide nano and microparticles toxicity in rat liver: molecular, biochemical, and histopathological study. *Toxicology Research*, tfad062. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfad062>
- Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, 105, 121-126. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05016-3)
- Altamura, M., Caradonna, L., Amati, L., Pellegrino, N. M., Urgesi, G. & Miniello S. (2001). Splenectomy and sepsis: the role of the spleen in the immunemediated bacterial clearance. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 23, 153-161. <https://doi.org/10.1081/IPH-100103856>
- Ameer, B., Weintraub, R. A., Johnson, J. V., Yost, R. A. & Rouseff, R. L. (1996). Flavanone absorption after naringin, hesperidin, and citrus administration. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 60(1), 34-40. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(96\)90164-2](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(96)90164-2)
- Apaydın, F., Uzunhisarcıklı, M., Aslantürk, A. & Kalender, S. (2018). Bisphenol a-induced histopathological alterations on small intestine tissues of rats: The protective role of taurine and curcumin. *Iğdır University Journal of the Institute of Science and Technology*, 8(2), 43-47. <https://doi.org/10.21597/jist.427870>
- Banerjee, B. D., Seth, V. & Ahmed, R. S. (2001). Pesticide-induced oxidative stress: perspective and trends. *Reviews on environmental health*, 16(1), 1-40. <https://doi.org/10.1515/REVEH.2001.16.1.1>
- Baş, H. & Kalender, Y. (2011). Chlorpyrifos induced cardiotoxicity in rats and the protective role of quercetin and catechin. *Gazi University Journal of Science*, 24(3), 387-395.

- Baş, H., Kalender, Y., Pandir, D. & Kalender, S. (2015). Effects of lead nitrate and sodium selenite on DNA damage and oxidative stress in diabetic and non-diabetic rat erythrocytes and leucocytes. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 39(3), 1019-1026. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.03.012>
- Baş, H. & Kalender, Y. (2016). Nephrotoxic effects of lead nitrate exposure in diabetic and nondiabetic rats: Involvement of oxidative stress and the protective role of sodium selenite. *Environmental Toxicology*, 31(10), 1229-1240. <https://doi.org/10.1002/tox.22130>
- Baş, H., Apaydın, F. G., Kalender, S., Aydoğdu, G., Adıgüzel, Ç., Taştan, H. & Kalender, Y. (2022). Dimethoate-induced oxidative stress and DNA damage in rat blood cells: preventive effects of ferulic acid. *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology*, 79(2), 243-254. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2022.09734>
- Bojarski, B. & Witeska, M. (2020). Blood biomarkers of herbicide, insecticide, and fungicide toxicity to fish-a review. *Environmental Science and Pollution Research*, 27, 19236-19250. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08248-8>
- Caceres, T., Megharaj, M., Venkateswarlu, K., Sethunathan, N. & Naidu, R. (2010). Fenamiphos and related organophosphorus pesticides: environmental fate and toxicology (pp. 117-162). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-5623-1_3
- Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. & Randall, R.J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193(1), 265-75. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)52451-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)52451-6)
- Demir, F., Uzun, F. G., Durak, D. & Kalender, Y. (2011). Subacute chlorpyrifos-induced oxidative stress in rat erythrocytes and the protective effects of catechin and quercetin. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 99(1), 77-81. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2010.11.002>
- Durak, D., Kalender, S., Uzun, F. G. & Kalender, Y. (2010). Mercury chloride-induced oxidative stress in human erythrocytes and the effect of vitamins C and E in vitro. *African Journal of Biotechnology*, 9(4), 488-495.
- Djuric, A., Begic, A., Gobeljic, B., Stanojevic, I., Ninkovic, M., Vojvodic, D., Pantelic, A., Zebic, G., Prokic, V., Dejanovic, B., Stojanovic, I., Pavlica, M., Djukic, D., Saso, L., Djurdjevic, D., Pavlovii, M., Topic, A., Vujanovic, D., Stevnovic, I. & Djukic, M. (2015). Oxidative stress, bioelements and androgen status in testes of rats subacutely exposed to cadmium. *Food Chemical Toxicology*, 86, 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.09.004>
- Dosumu, O. A., Rotimi, S. O., Adeleye, O. O., Akamo, A. J., Osinuga, K. T., Taiwo, O. A., Omotosho, O.O. & Sani, L. O. (2021). Vitamin K protects against 7, 12-dimethylbenz (A) anthracene induced hepatotoxicity in Wistar rats. *Environmental Toxicology*, 36(3), 362-373. <https://doi.org/10.1002/tox.23042>
- Eraslan, G., Saygi, S., Essiz, D., Aksoy, A., Gul, H. & Macit, E. (2007). Evaluation of aspect of some oxidative stress parameters using vitamin E, proanthocyanidin and n-acetylcysteine against exposure to cyfluthrin in mice. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 88, 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2006.08.010>
- Habig, W. H., Pabst, M. J. & Jakoby, W. B. (1974). Glutathione S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *Journal of Biological Chemistry*, 249(22), 7130-7139. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)42083-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)42083-8)

- Geyik, S., Altunısık, E., Neyal, A.M. & Taysi, S. (2016). Oxidative stress and DNA damage in patients with migraine. *The Journal Headache and Pain*, 17(10), 1-6. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0606-0>
- Kalender, S., Apaydin, F. G., Baş, H. & Kalender, Y. (2015). Protective effects of sodium selenite on lead nitrate-induced hepatotoxicity in diabetic and non-diabetic rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40, 568-574. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.08.011>
- Karaboduk, H. & Kalender, Y. (2021). The effects of lead nitrate and mercury chloride on rat liver tissue. *Fresenius Environmental Bulletin*, 30(3), 2368-2379.
- Kiran, S. D. V. S., Rohini, P. & Bhagyasree, P. (2017). Flavonoid: A review on Naringenin. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 6(5), 2778-2783.
- Kucukler, S., Darendelioğlu, E., Caglayan, C., Ayna, A., Yıldırım, S. & Kandemir, F.M. (2020). Zingerone attenuates vancomycin-induced hepatotoxicity in rats through regulation of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Life Sciences*, 259, 118382. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118382>
- Marklund, S. & Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European Journal of Biochemistry*, 47(3), 469-474. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1974.tb03714.x>
- Miljkovic, D., Cvetkovic, I., Momcilovic, M., Maksimovic-Ivanic, D., Stosic-Grujicic, S. & Trajkovic, V. (2005). Interleukin-17 stimulates inducible nitric oxide synthase-dependent toxicity in mouse beta cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62, 2658-2668. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5259-0>
- Ohkawa, H., Ohishi, N. & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(2), 351-358. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
- Ojha, A., Yaduvanshi, S. K. & Srivastava, N. (2011). Effect of combined exposure of commonly used organophosphate pesticides on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat tissues. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 99(2), 148-156. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2010.11.011>
- Paglia, D.E. & Valentine, W.N. (1987). Studies on the quantitative and qualitative characterization of glutathione peroxidase. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 70, 158-165.
- Rai, R., Jat, D. & Mishra, S. K. (2023). Naringenin ameliorates aluminum toxicity-induced testicular dysfunctions in mice by suppressing oxidative stress and histopathological alterations. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 1-7. <https://doi.org/10.1080/19396368.2023.2203794>
- Rashmi, R., Magesh, S. B., Ramkumar, K. M., Suryanarayanan, S. & SubbaRao, M. V. (2018). Antioxidant potential of naringenin helps to protect liver tissue from streptozotocin-induced damage. *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*, 7(1), 76.
- Romeh, A. A. & Hendawi, M. Y. (2017). Biochemical interactions between Glycine max L. silicon dioxide (SiO₂) and plant growth-promoting bacteria (PGPR) for improving phytoremediation of soil contaminated with fenamiphos and its degradation products. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 142, 32-43. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2017.01.001>
- Qader, B., Baron, M. G., Hussain, I., Johnson, R. P. & Gonzalez-Rodriguez, J. (2019). Electrochemical determination of the organophosphate compound Fenamiphos and its main metabolite, Fenamiphos sulfoxide. *Monatshefte Für Chemie-Chemical Monthly*, 150, 411-417. <https://doi.org/10.1007/s00706-018-2334-4>

- Quintana, M. M., Osimani, V. R., Magnarelli, G., Rovedatti, M. G. & Guiñazú, N. (2018). The insecticides chlorpyrifos and acetamiprid induce redox imbalance in umbilical cord blood erythrocytes in vitro. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 148, 87-92. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2018.04.001>
- Singh, B. K., Walker, A. & Wright, D. J. (2006). Bioremedial potential of fenamiphos and chlorpyrifos degrading isolates: influence of different environmental conditions. *Soil Biology and Biochemistry*, 38(9), 2682-2693. <https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2006.04.019>
- Thiermann, H., Mast, U., Klimmek, R., Eyer, P., Hibler, A., Pfab, R., Felgenhauer, N. & Zilker, T. (1997). Cholinesterase status, pharmacokinetics and laboratory findings during obidoxime therapy in organophosphate poisoned patients. *Human & Experimental Toxicology*, 16(8), 473-480. <https://doi.org/10.1177/096032719701600809>
- Wang, J., Yang, Z., Lin, L., Zhao, Z., Liu, Z. & Liu, X. (2012). Protective effect of naringenin against lead-induced oxidative stress in rats. *Biological Trace Element Research*, 146, 354-359. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9268-6>
- Wang, Y. S., Tai, K. T. & Yen, J. H. (2004). Separation, bioactivity, and dissipation of enantiomers of the organophosphorus insecticide fenamiphos. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 57(3), 346-353. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2003.08.012>
- Wang, J., Zhu, H., Lin, S., Wang, K., Wang, H. & Liu, Z. (2021). Protective effect of naringenin against cadmium-induced testicular toxicity in male SD rats. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 214, 111310. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111310>
- Wilcox, L. J., Borradaile, N. M. & Huff, M. W. (1999). Antiatherogenic properties of naringenin, a citrus flavonoid. *Cardiovascular Drug Reviews*, 17(2), 160-178. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.1999.tb00011.x>
- Yıldız, M.O., Çelik, H., Caglayan, C., Genç, A., Doğan, T. & Satici, E. (2022). Neuroprotective effects of carvacrol against cadmium-induced neurotoxicity in rats: role of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Metabolic Brain Disease*, 37, 1259-1269. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-00945-2>
- Zaidun, N. H., Thent, Z. C. & Abd Latiff, A. (2018). Combating oxidative stress disorders with citrus flavonoid: Naringenin. *Life Sciences*, 208, 111-122. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.07.017>