

Ratlarda Deltametrin'in Neden Olduğu Dalak Toksisitesine Karşı Rutin'in Potansiyel Koruyucu Etkilerinin Oksidatif Stres, Apoptoz ve İnflamasyon Belirteçleri Üzerinden Araştırılması

Investigating Potential Protective Effects of Rutin against Deltametrin-Induced Spleen Toxicity in Rats through Oxidative Stress, Apoptosis and Inflammation Markers

Cihan GÜR 
Aydın GENÇ 
Özge KANDEMİR 

Atatürk Üniversitesi, Veteriner
Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı,
Erzurum, Türkiye



Geliş Tarihi/Received: 19.08.2021
Kabul Tarihi/Accepted: 14.02.2022

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Cihan GÜR
E-posta: cihan.gur@atauni.edu.tr

Atıf: Gür C, Genç A, Kandemir Ö. Ratlarda Deltametrin'in Neden Olduğu Dalak Toksisitesine Karşı Rutin'in Potansiyel Koruyucu Etkilerinin Oksidatif Stres, Apoptoz ve İnflamasyon Belirteçleri Üzerinden Araştırılması. *Vet Sci Pract.* 2022; 17(1), 6-10.

Cite this article: Gür C, Genç A, Kandemir Ö. Investigating potential protective effects of rutin against delatamethrin-induced spleen toxicity in rats through oxidative stress, apoptosis and inflammation markers. *Vet Sci Pract.* 2022; 17(1), 6-10.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

ÖZ

Çalışmada deltametrinin (DLM) meydana getirdiği dalak toksisitesine karşı rutin'in (RUT) koruyucu etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla çalışmada Sprague dawley ratlara 28 gün boyunca DLM ve/veya RUT uygulandı. DLM'nin dalak dokusunda malondialdehit (MDA) seviyelerini arttırdığı, glutatyon (GSH) seviyelerini ve süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimlerinin mRNA transkript seviyelerini ise azalttığı belirlendi. RUT tedavisinin ise MDA seviyelerinde azalma meydana getirdiği, SOD, KAT ve GPx ekspresyonlarını aktive ettiği ve GSH seviyelerini arttırdığı görüldü. Ayrıca RUT'un DLM tarafından aktive edilen mitojenle aktive edilen protein kinaz 14 (MAPK14), nükleer faktör kappa B (NF-κB) ve interlökin 1 beta (IL-1β) ekspresyonlarını baskılayarak dalak dokusunda anti-enflamatuar etki gösterdiği belirlendi. DLM tarafından baskılanan anti-apoptotik protein B hücreli lenfoma-2 (Bcl-2) ekspresyonunun RUT tarafından aktive edildiği görüldü. Ayrıca apoptotik protein olan Bcl-2 ile ilişkili X proteininin (Bax) DLM tarafından aktive edildiği, RUT tarafından ise baskılandığı elde edilen diğer bulgulardandır. Sonuç olarak DLM'nin oksidatif strese, enflamasyona ve apoptoza neden olarak dalak dokusunda toksik etki gösterdiği bununla birlikte RUT'un antioksidan, anti-enflamatuar ve anti-apoptotik etki göstererek dalak dokusunu DLM'nin toksik etkisinden koruduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, deltametrin, inflamasyon, oksidatif stres, rutin

ABSTRACT

In this study, the protective effects of rutin (RUT) against spleen toxicity caused by deltamethrin (DLM) were investigated. For this purpose, DLM and/or RUT were applied to Sprague dawley rats for 28 days. According to results, DLM increased malondialdehyde (MDA) levels in spleen tissue, decreased glutathione (GSH) levels and mRNA transcript levels of superoxide dismutase (SOD), catalase (KAT) and glutathione peroxidase (GPx) enzymes. RUT treatment caused a decrease in MDA levels, activated SOD, KAT and GPx expressions and increased GSH levels. Also, RUT showed anti-inflammatory effect in spleen tissue by suppressing the expressions of mitogen-activated protein kinase-14 (MAPK14), nuclear factor kappa-B (NF-κB) and interleukin-1-beta (IL-1β) activated by DLM. It was observed that the expression of anti-apoptotic protein B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) suppressed by DLM was activated by RUT. It is also among the other findings that the apoptotic protein Bcl-2-related X protein (Bax) is activated by DLM and suppressed by RUT. As a result, it was determined that DLM had a toxic effect on spleen tissue by causing oxidative stress, inflammation and apoptosis, however, RUT demonstrated antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects and protected spleen tissue from the toxic effect of DLM.

Keywords: Apoptosis, deltamethrin, inflammation, oxidative stress, rutin

GİRİŞ

Giderek artan çevre kirliliği insan sağlığına ciddi zararlar vermektedir.¹ Çevre kirliliğine neden olan ve insanlar dahil birçok canlıyı olumsuz etkileyen faktörlerden biri de pestisitlerdir.² Pestisitler arasında deltametrin (DLM), tarımsal ürünleri, sebzeleri ve meyveleri karınca, akar, böcek ve bit gibi zararlılara karşı korumak için yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu sentetik bir dibro-

mo-piretroid insektisitir.³ DLM başlangıçta memeli türleri için pestisitler arasında en az toksik bileşik olarak kabul edildi ancak yapılan çalışmalar DLM'nin memeli ve memeli olmayan organizmalarda çeşitli toksik etkilere neden olduğunu göstermiştir.⁴ DLM'nin muhtemelen reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) oluşumunu tetikleyerek oksidatif strese neden olduğu ve toksisitesini bu şekilde gösterdiği bildirilmiştir.⁴ Bu nedenle DLM toksisitesine karşı

doğal olarak meydana gelen antioksidanların kullanımı yoğun ilgi görmektedir.⁵⁻⁷

Flavonoidler çeşitli meyve, sebze ve bitkisel ürünlerden doğal olarak elde edilen fenolik bileşiklerdir ve birçok çalışmada antioksidan, anti-enflamatuar ve antiapoptotik özelliklere sahip oldukları bildirilmiştir.⁸⁻¹³ Bu nedenle son zamanlarda araştırmacıların ilgi odağı haline gelmişlerdir. Rutin (RUT) (3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon-3-rhamnoglukozit) flavonol kersetin ve disakarit rutinozdan oluşan bir flavondur.¹³⁻¹⁵ RUT'un önceki çalışmalarda antioksidan, antibakteriyel, anti-kanserojen, anti-enflamatuar, vazodilatör, immünomodülatör ve hepatoprotektif özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir.^{14,16-20}

Sunulan çalışmada DLM'nin neden olduğu dalak toksisitesine karşı RUT'un potansiyel koruyucu etkileri oksidatif stres, enflamasyon ve apoptozda rol oynayan bazı biyolojik belirteçler üzerinden araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Kimyasallar

Rutin, deltametrin ve diğer tüm kimyasallar analitik saflıkta olup Sigma Chemical Co. (St. Louis, USA)'dan temin edildi.

Hayvanlar ve Etik Kurul Onayı

Deneyde Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen yaşları 10-12 hafta ve ağırlıkları 220-250 gr olan 35 adet erkek Sprague Dawley ratlar kullanıldı. Çalışmanın etik kurul onayı Atatürk Üniversitesi'nin Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alındı (Tarih: 29 Mayıs 2020, Protokol Numarası: 2020-05-78). Hayvanların beslenmelerinde çeşme suyu ve standart laboratuvar yemleri kullanıldı. Yeme ve içme *ad libitum* olarak sağlandı. Hayvanlar $24 \pm 1^\circ\text{C}$ sıcaklığa, $45 \pm 5\%$ nem oranına ve 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüye sahip ortamda barındırıldılar.

Deney Protokolü

Deneyde her birinde 7 hayvan bulunan 5 farklı grup oluşturuldu. Kontrol grubuna 28 gün boyunca 0,5 mL oral yolla serum fizyolojik verildi. RUT grubuna 30 gün boyunca 50 mg/kg RUT oral yolla verildi.²¹ DLM grubuna 30 gün boyunca 1,28 mg/kg DLM oral yolla verildi.²² DLM + RUT 25 grubuna 30 gün boyunca 1,28 mg/kg DLM oral yolla verildi. DLM uygulamasından 30 dakika sonra 25 mg/kg RUT yine oral yolla verildi. DLM + RUT 50 grubuna 30 gün boyunca 1,28 mg/kg DLM oral yolla verildi. DLM uygulamasından 30 dakika sonra 50 mg/kg RUT yine oral yolla verildi.

Son DLM uygulaması yapıldıktan 24 saat sonra (31. gün) ratlar hafif sevofloran anestezisi altında dekapite edilerek dalak dokuları alındı. Sonrasında dokular biyokimyasal analizler yapılana kadar -80°C saklandı.

Dalak Dokusunda Lipid Peroksidasyon Derecesi ve İndirgenmiş Glutasyon Seviyelerinin Analizi

Dalak dokuları $1,15\%$ lik KCl içerisinde homojenize edildikten sonra malondialdehit (MDA) seviyelerinin ölçümü için 3500 R.P.M'de 15 dakika, glutasyon (GSH) seviyelerinin tayini için ise 10000 R.P.M'de 20 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernantantta MDA seviyeleri Placer ve ark.'nın²³ geliştirdiği metot ile ölçüldü. GSH seviyeleri ise Sedlak ve Lindsay 'in²⁴ metoduna göre analiz edildi.

Dalak Dokusunda Total RNA İzolasyonu, cDNA Sentezi ve Real-Time PCR Analizleri

Dalak dokularında total RNA izolasyonu QIAzol Lysis Reagent (Qiagen, Cat: 79306, Germany) ile üreticinin protokolüne göre yapıldı.

Elde edilen total RNA'ların konsantrasyonları NanoDrop (Bio-Tek Instruments Epoch, USA) cihazında belirlendi ve alınan sonuçlara göre total RNA eşitlemesi yapıldı. Sonrasında total RNA'lardan iScript™ cDNA Synthesis Kit'i (Bio-Rad, United States) ile yine üretici firmanın vermiş olduğu talimatlar doğrultusunda cDNA sentezi gerçekleştirildi. Elde edilen cDNA'lar nükleer faktör kappa B (NF- κ B) (F: AGTCCC GCCCTTCTAAAAC, R: CAATGGCCTCTGTGTAGCCC), interlökin-1-beta (IL-1 β) (F: ATGGCAACTGTCCCTGAACT, R: AGTGACACTGCCTTCCTGAA), mitojenle aktive olan protein kinaz 14 (MAPK14) (F: GTGGCAGTGAAGAAGCTGTC, R: GTCACCAGGTACACATCGTT), Bcl-2 ile ilişkili X proteini (Bax) (F: TTTCATCCAGGATCGAGCAG, R: AATCATCCTCTGCAGCTCCA), B hücreli lenfoma 2 (Bcl-2) (F: GACTTTGCAGAGATGTCCAG, R: GACTTTGCAGAGATGTCCAG), süperoksit dismutaz (SOD) (F: AATGTGGCTGCTGGAAAGGA, R: GCTTCCAGCATTCCAGTCT), katalaz (KAT) (F: CTGAGA-GAGTGGTACATGCA, R: AATCGGACGGCAATAGGAGT), glutasyon peroksidaz (GPx) (F: CAAGGTGCTGCTCATTGAGA, R: ATGTCGCA-ACTGATTGCACG) mRNA transkript seviyelerinin belirlenmesinde kullanıldı. RT-PCR aşamasında ilgili genlerin primerleri, QuantiTect SYBR Green PCR Master Mix (Qiagen, Cat: 204143, Germany), RNaz free water ve cDNA'lar ile karışım hazırlandı. Sonrasında Rotor-Gene Q (Qiagen, Germany) ile üç tekrarlı olarak analiz işlemi yapıldı. İnternal kontrol olarak β -aktin (F: CAGCCTTCTTCTGGGTATG, R: AGCTCAGTAACAGTCCGCT) kullanıldı ve elde edilen CT değerlerinden Livak ve Schmittgen'in²⁵ $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ metodu ile kat değişimi hesaplamaları gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

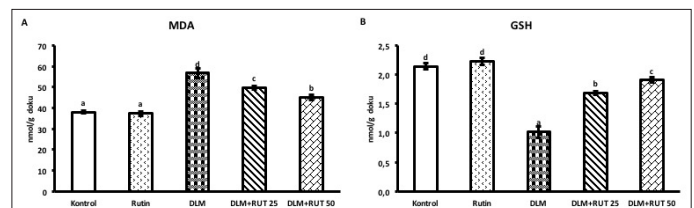
Dalak dokularında gerçekleştirilen analizlerin istatistiksel değerlendirmesi IBM SPSS programında versiyon 20.0 (IBM Statistical Package for the Social Sciences Corp., Armonk, NY, ABD) yapıldı. Deney grupları arasında istatistiksel farklar tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) ile yapıldı. Gruplar arası farklılıklar ise Tukey çoklu karşılaştırma testi ile belirlendi. RT-PCR analizlerinde her örnek 3 tekrarlı çalışıldı ve sonuçlar ortalama \pm SD olarak sunuldu. $P < ,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

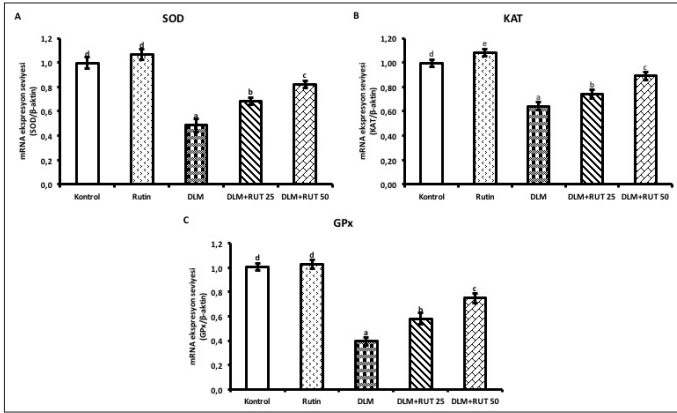
DLM ve RUT Uygulamalarının Dalak Dokusunda Oksidatif Stres Üzerine Etkisi

DLM ve RUT uygulamalarının dalak dokusunda MDA ve GSH seviyeleri üzerine etkisi Şekil 1'de sunulmuştur. Elde edilen verilere göre DLM'nin dalak dokusunda kontrol grubuna göre GSH seviyelerini azalttığı MDA seviyelerini ise arttırdığı belirlendi ($P < ,05$). Bununla birlikte RUT antioksidan etki göstererek lipid peroksidasyonunu doz bağımlı olarak azaltarak MDA seviyelerini kontrol grubuna yaklaştırdığı belirlendi ($P < ,05$). Ayrıca GSH seviyelerinin RUT uygulaması ile birlikte MDA seviyelerine ters korelasyon göstererek DLM grubuna göre arttığı görüldü ($P < ,05$).

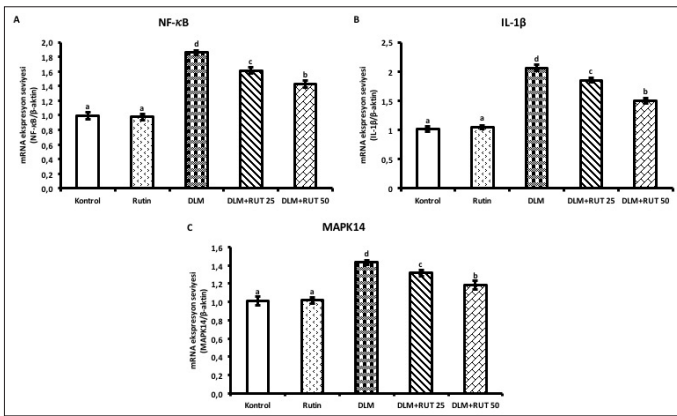
Oksidatif stres durumu ayrıca RT-PCR metodu kullanılarak SOD, KAT ve GPx enzimlerinin mRNA transkript seviyelerinin ölçülmesi



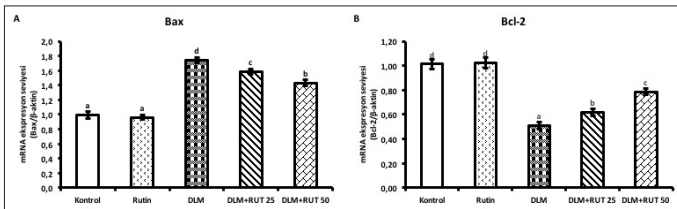
Şekil 1. Dalak dokusu MDA ve GSH seviyeleri
MDA, Malondialdehit; GSH, Glutasyon



Şekil 2. Dalak dokusu SOD, KAT ve GPx mRNA transkript seviyeleri SOD, Süperoksit dismutaz; KAT, Katalaz; GPx; glutatyon peroksidad



Şekil 3. Dalak dokusu NF-κB, IL-1β ve MAPK14 mRNA transkript seviyeleri NF-κB, nüklear faktör kappa B; IL-1β, interlökin 1-beta; MAPK14, Mitojenle aktive olan protein kinaz 14



Şekil 4. Dalak dokusu Bax ve Bcl-2 mRNA transkript seviyeleri Bax, Bcl-2 ile ilişkili X proteini; Bcl-2, B hücreli lenfoma 2

ile araştırıldı ve sonuçlar Şekil 2'de verildi. DLM'nin SOD, KAT ve GPx ekspresyon seviyelerini baskılayarak oksidatif strese neden olduğu görülürken, RUT uygulamasının bu antioksidan enzimlerin ekspresyonlarını doz bağımlı olarak yukarı yönlü düzenlediği belirlendi.

DLM ve RUT Uygulamalarının Dalak Dokusunda Enflamasyon Üzerine Etkileri

NF-κB, IL-1β ve MAPK14 inflamasyonda rol oynayan önemli belirteçlerdir. Dalak dokusunda bu yollara ait mRNA transkript seviyeleri değerlendirildiğinde DLM'nin NF-κB, IL-1β ve MAPK14 ekspresyon seviyelerini kontrol grubuna göre önemli derecede arttırdığı belirlendi ($P < ,05$). DLM ile birlikte RUT uygulanan ratların dalak dokularında bu belirteçlerin mRNA transkript seviyeleri incelendiğinde, DLM grubuna göre dikkate değer bir azalma mey-

dana geldiği gözlemlendi ($P < ,05$). Ayrıca 50 mg/kg verilen dozun 25 mg/kg'a göre inflamasyon üzerine daha etkili olduğu görüldü ($P < ,05$). Yalnızca RUT uygulamasının ise kontrol grubuna göre anlamlı bir fark oluşturmadığı da elde ettiğimiz veriler arasındadır. NF-κB, IL-1β ve MAPK14 yollarına ait mRNA transkript seviyeleri Şekil 3'te özetlenmiştir.

DLM ve RUT Uygulamalarının Dalak Dokusunda Apoptoz Üzerine Etkileri

Bax ve Bcl-2 apoptozda önemli rol oynayan proteinlerdir. Bu proteinlerin aktivasyon düzeylerine ait mRNA transkript seviyeleri değerlendirildiğinde, DLM uygulamasının dalak dokusunda Bax ekspresyonunu tetikleyerek Bcl-2 ekspresyonunu ise baskılayarak apoptozu neden olduğu tespit edildi ($P < ,05$). Bununla birlikte RUT verilen ratların dalak dokusunda Bax ekspresyonunun doz bağımlı olarak baskılandığı belirlendi ($P < ,05$). Ayrıca RUT uygulamasının Bcl-2 mRNA transkript seviyelerini yine doz bağımlı olarak arttırdığı görüldü ($P < ,05$). Bax ve Bcl-2'nin dalak dokusundaki mRNA transkript seviyeleri Şekil 4'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Sunulan çalışmada ratların dalak dokularında DLM ile toksisite oluşturulduktan sonra RUT'un potansiyel koruyucu etkileri oksidatif stres, enflamasyon ve apoptoz üzerinden araştırıldı.

Oksidatif metabolizmanın yan ürünleri olan süperoksitler, peroksitler ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türleri (ROT), hücrelerde yer alan nükleik asitler, proteinler ve lipidler gibi makro moleküllerle hasar vererek dokuların işlevlerinin kaybolmasına neden olur ve böylece birçok hastalığın patogenezini oluşturur.^{10,26} Normal şartlar altında her zaman düşük seviyelerde üretilen bu ROT'lar vücutta yer alan antioksidan savunma sistemi tarafından temizlenerek oksidan-antioksidan denge kurulmaktadır.²⁷ Örneğin süperoksit radikali SOD tarafından hidrojen peroksit, hidrojen peroksit ise KAT ve GPx tarafından su ve moleküler oksijene dönüştürülmektedir.²⁸ Ayrıca önemli bir antioksidan tripeptid olan GSH serbest radikalleri bağlayarak okside forma (GSSG) dönüşerek hücreleri oksidatif hasara karşı korumaktadır.²⁶ Bununla birlikte DLM'nin de aralarında bulunduğu çeşitli ajanlar tarafından oksidatif stres yüksek derecede meydana geldiğinde oksidan-antioksidan denge bozulmakta ve dalak dahil birçok dokuda toksisite meydana gelmektedir.²⁹⁻³⁴ Sunulan çalışmada da DLM'nin dalak dokusunda muhtemelen serbest radikal oluşumunu artırarak GSH depolarının tükenmesine neden olduğu görüldü. Ayrıca DLM'nin antioksidan enzimlerin aktivitelelerinde azalmaya neden olduğu da belirlendi. Öte yandan önemli bir antioksidan madde olan RUT'un antioksidan enzimlerin ekspresyonlarını aktive ettiği ve GSH depolarının yenilediği tespit edildi. Böylece dalak dokusunda lipid peroksidasyonunun hafifleyerek MDA seviyelerinin azaldığı görüldü. Önceki çalışmalarda da RUT uygulamasının çeşitli toksik ajanlar tarafından meydana gelen oksidatif stresi azalttığı bildirilmiştir.^{13,16}

Oksidatif stres ve enflamatuar yanıt arasında yer alan bağlantıya dair kanıtlar giderek artmaktadır.¹¹ NF-κB, hücre göçü, hücre dönüşümü kontrolü, apoptoz ve enflamasyon da dahil olmak üzere bir dizi fizyolojik süreci düzenleyen bir transkripsiyon faktörleri ailesidir.^{17,35,36} NF-κB kaskadının çeşitli enflamatuar durumların patofizyolojisinin temelinde yer aldığı ve oksidatif stresin, sitokinlerin ve MAPK14'ün bu kaskadı anormal şekilde aktive ettiği bilinmektedir.^{13,37} IL-1β'nin de aralarında bulunduğu pro-enflamatuar sitokinlerin ekspresyonlarını tetikleyerek enflamatuar süreci başlattığından dolayı NF-κB'nin aktivasyonunun uygun bir şekilde inhibe edilmesi büyük önem arz etmektedir.¹⁷ Önceki çalışmalarda çeşitli

toksik ajanların MAPK14 ve NF- κ B aktivasyonuna neden olarak IL-1 β seviyelerinde artışa neden olduğu ve böylece enflamatuar süreci aktive ederek doku hasarına yol açtığı bildirilmiştir.^{38,39} Sunulan çalışmada da ratlara DLM uygulaması ile dalak dokusunda MAPK14 ve NF- κ B'nin mRNA transkript seviyelerinde önemli artışların meydana geldiği ve muhtemelen buna bağlı olarak IL-1 β 'nin ekspresyonunu tetikleyerek enflamasyon meydana geldiği belirlendi. RUT uygulamasının ise oksidatif stresi hafifleterek NF- κ B ekspresyonunu baskıladığı ve böylece IL-1 β 'nin mRNA transkript seviyelerini azalttığı görüldü. Önceki çalışmalarda RUT ile benzer özelliklere sahip doğal antioksidanların aynı şekilde oksidatif stresi azalttığı ve enflamasyonu hafiflettiği böylece hedef dokuları toksik ajanların hasarından koruduğu bildirilmiştir.⁴⁰

Programlanmış hücre ölümü olgusu olan apoptoz, çeşitli kimyasallar veya çevresel uyaranlar tarafından tetiklenen hücre sel bir süreçtir ve hücre sel homeostazın kontrolünde önemli bir role sahiptir.^{11,39} Ayrıca apoptotik süreçte mitokondride üretilen ROS'lar önemli bir görev almaktadır.⁴¹ Mitokondriyal membran geçirgenliği, özellikle anti-apoptotik Bcl-2 ve pro-apoptotik Bax proteinleri dahil olmak üzere Bcl-2 proto-onkogen ailesi tarafından kontrol edilir.^{10,12,42} Bax'ın aktivasyonu ile mitokondriye girmesi, membran geçirgenliğinin bozulmasına neden olur. Bu, apoptotik sürecin başlamasına büyük ölçüde katkıda bulunan kaspazların sitokrom c salınımına ve aktivasyonuna yol açar.^{10,42} Bcl-2 proteini, Bax'ı inaktive ederek membran potansiyelini artırır ve apoptotik süreci baskılar.^{42,43} Ayrıca MAPK14 yolunun apoptotik yolda kaspaz-3 aktivasyonu sağladığı ve apoptoz sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir.^{39,44} Daha önce yapılan bir çalışmada DLM'ye maruz kalmanın hücre sağkalımını önemli ölçüde etkilediğini ve splenositlerde apoptozu indüklediği gösterilmiştir.⁴⁵ Sunulan çalışmada da DLM uygulamasının dalak dokusunda MAPK14'ün ve Bax'ın mRNA transkript seviyelerini artırdığı bununla birlikte Bcl-2 ekspresyonunu baskıladığı böylece dalak dokusunda apoptozu neden olarak toksisiteye önemli katkı sağladığı belirlendi. Öte yandan RUT tedavisinin Bax ve MAPK14 ekspresyonlarını baskılayarak Bcl-2 ekspresyonunu ise aktive ederek apoptozu baskıladığı ve böylece dalak dokusunu DLM'nin yıkıcı etkisinden koruduğu görüldü. Önceki çalışmalarda toksik ajanların tetiklediği apoptotik yolu fitokimyasalların baskıladığı ve böylece hedef dokuları bu toksik ajanların oluşturacağı hasardan koruduğu bildirilmiştir.^{9,13,30}

Sonuç olarak, RUT tedavisinin oksidatif stresi, enflamasyonu ve apoptozu hafifleterek dalak dokusunu DLM'nin yıkıcı etkisinden koruduğu sonucuna varıldı.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Atatürk Üniversitesi'nden (Tarih: 29 Mayıs 2020, Protokol No: 2020-05-78) alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – C.G.; Tasarım – C.G., A.G.; Denetleme – Ö.K., C.G.; Kaynaklar – C.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – C.G.; Analiz ve/veya Yorum – C.G.; Literatür Taraması – A.G., Ö.K.; Yazıyı Yazan – C.G.; Eleştirel İnceleme – Ö.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Atatürk University (Date: May 29, 2020, Protocol Number: 2020-05-78).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – C.G.; Design – C.G., A.G.; Supervision – Ö.K., C.G.; Resources – C.G.; Data Collection and/or Processing – C.G.; Analysis and/or Interpretation – C.G.; Literature Search – A.G., Ö.K.; Writing Manuscript – C.G.; Critical Review – Ö.K.

Declaration of Interests: The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

- Ahmadipour A, Sharififar F, Pournamdari M, et al. Hepatoprotective effect of Zataria Multiflora Boiss against malathion-induced oxidative stress in male rats. *Orient Pharm Exp Med*. 2016;16:287-293. [\[Crossref\]](#)
- Bhardwaj JK, Saraf P. Malathion-induced granulosa cell apoptosis in caprine antral follicles: an ultrastructural and flow cytometric analysis. *Microsc Microanal*. 2014;20(6):1861-1868. [\[Crossref\]](#)
- Abdel-Daim MM, Abuzead SM, Halawa SM. Protective role of Spirulina platensis against acute deltamethrin-induced toxicity in rats. *PLoS One*. 2013;8:e72991. [\[Crossref\]](#)
- Lu Q, Sun Y, Ares I, et al. Deltamethrin toxicity: A review of oxidative stress and metabolism. *Environ Res*. 2019;170:260-281. [\[Crossref\]](#)
- Maalej A, Mahmoudi A, Bouallagui Z, Fki I, Marrekchi R, Sayadi S. Olive and phenolic compounds attenuate deltamethrin-induced liver and kidney toxicity through regulating oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Food Chem Toxicol*. 2017;106:455-465. [\[Crossref\]](#)
- Jindal R, Sinha R, Brar P. Evaluating the protective efficacy of Silybum marianum against deltamethrin induced hepatotoxicity in piscine model. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2019;66:62-68. [\[Crossref\]](#)
- Bagherpour H, Malekshah AK, Amiri FT, Azadbakht M. Protective effect of green tea extract on the deltamethrin-induced toxicity in mice testis: An experimental study. *Int J Reprod Biomed*. 2018;17(5):337-348. [\[Crossref\]](#)
- Aksu EH, Kandemir FM, Küçükler S. Ameliorative effect of hesperidin on streptozotocin-diabetes mellitus-induced testicular DNA damage and sperm quality degradation in Sprague-Dawley rats. *J Food Biochem*. 2021;45(10):e13938. [\[Crossref\]](#)
- Caglayan C, Kandemir FM, Darendelioglu E, Küçükler S, Ayna A. Hesperidin protects liver and kidney against sodium fluoride-induced toxicity through anti-apoptotic and anti-autophagic mechanisms. *Life Sci*. 2021;281:119730. [\[Crossref\]](#)
- Gur C, Kandemir FM, Darendelioglu E, et al. Morin protects against acrylamide-induced neurotoxicity in rats: an investigation into different signal pathways. *Environ Sci Pollut Res*. 2021;28:49808-49819. [\[Crossref\]](#)
- Kucukler S, Benzer F, Yildirim S, et al. Protective effects of chrysin against oxidative stress and inflammation induced by lead acetate in rat kidneys: a biochemical and histopathological approach. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199:1501-1514. [\[Crossref\]](#)
- Yardim A, Kandemir FM, Ozdemir S, et al. Quercetin provides protection against the peripheral nerve damage caused by vincristine in rats by suppressing caspase 3, NF- κ B, ATF-6 pathways and activating Nrf2, Akt pathways. *Neurotoxicology*. 2020;81:137-146. [\[Crossref\]](#)
- Kandemir FM, Caglayan C, Aksu EH, et al. Protective effect of rutin on mercuric chloride-induced reproductive damage in male rats. *Andrologia*. 2020;52(3):e13524. [\[Crossref\]](#)
- Kandemir FM, Hanedan B, Aktaş MS, Küçükler S, Çağlayan C. Ratlarda Sisplatinin Kaynaklanan Nefrotoksisite Üzerine Rutinin İyileştirici Etkileri. *Firat Univ Vet J Health Sci*. 2020;34:147-151.
- Genc M, Kandemir F, Coban O. Effects of In-Ovo Rutin Injection to Fertile Japanese Quail (Coturnix Coturnix Japonica) Egg on Hatchability, Embryonic Death, Hatchling Weight, and Hatchling Liver Oxidative and Nitrosative Stress. *Braz J Poultry Sci*. 2019;21(1): DOI:10.1590/1806-9061-2018-0786. [\[Crossref\]](#)

16. Caglayan C, Kandemir FM, Darendelioğlu E, Yıldırım S, Kucukler S, Dortbudak MB. Rutin ameliorates mercuric chloride-induced hepatotoxicity in rats via interfering with oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Biol Trace Elem Res.* 2019;56:60-68. [\[Crossref\]](#)
17. Caglayan C, Kandemir FM, Yıldırım S, Kucukler S, Eser G. Rutin protects mercuric chloride-induced nephrotoxicity via targeting of aquaporin 1 level, oxidative stress, apoptosis and inflammation in rats. *Biol Trace Elem Res.* 2019;54:69-78. [\[Crossref\]](#)
18. Aktaş MS, Kandemir FM, Özkaraca M, Hanedan B, Kırbaş A. Protective effects of rutin on acute lung injury induced by oleic acid in rats. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2017;23(3):443-451.
19. Aksu E, Kandemir F, Özkaraca M, Ömür A, Küçükler S, Çomaklı S. Rutin ameliorates cisplatin-induced reproductive damage via suppression of oxidative stress and apoptosis in adult male rats. *Andrologia.* 2017;49:e12593. [\[Crossref\]](#)
20. Kandemir FM, Ozkaraca M, Yıldırım BA, et al. Rutin attenuates gentamicin-induced renal damage by reducing oxidative stress, inflammation, apoptosis, and autophagy in rats. *Renal Failure.* 2015;37(3):518-525. [\[Crossref\]](#)
21. Manzoni AG, Passos DF, da Silva JL, et al. Rutin and curcumin reduce inflammation, triglyceride levels and ADA activity in serum and immune cells in a model of hyperlipidemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2019;76:13-21. [\[Crossref\]](#)
22. Yousef MI, Awad TI, Mohamed EH. Deltamethrin-induced oxidative damage and biochemical alterations in rat and its attenuation by Vitamin E. *Toxicology.* 2006;227(3):240-247. [\[Crossref\]](#)
23. Placer ZA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem.* 1966;16(2):359-364. [\[Crossref\]](#)
24. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem.* 1968;25(1):192-205. [\[Crossref\]](#)
25. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method. *Methods.* 2001;25(4):402-408. [\[Crossref\]](#)
26. El-Shenawy NS. Effects of insecticides fenitrothion, endosulfan and abamectin on antioxidant parameters of isolated rat hepatocytes. *Toxicol in Vitro.* 2010;24(4):1148-1157. [\[Crossref\]](#)
27. Gur C, Kandemir FM, Aydın G. Bortezomib ile kalp hasarı oluşturulan ratlarda berberinin oksidatif ve nitrozatif stres üzerine etkisi. *Türk Doğa ve Fen Dergisi.* 2020;9(2):118-126. [\[Crossref\]](#)
28. Elbetieha A, Da'as SI. Assessment of antifertility activities of abamectin pesticide in male rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2003;55(3):307-313. [\[Crossref\]](#)
29. İleritürk M, Doğan T, Kandemir O. Investigation of the effect of berberine with arginase activity and oxidant/antioxidant parameters on bortezomib-induced spleen injury in rats. *Kocatepe Vet J.* 2021;14(1):6-15. [\[Crossref\]](#)
30. İleritürk M, Benzer F, Aksu EH, et al. Chrysin protects against testicular toxicity caused by lead acetate in rats with its antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic properties. *J Food Biochem.* 2021;45(2):e13593. [\[Crossref\]](#)
31. Küçükler S, Çomaklı S, Özdemir S, Çağlayan C, Kandemir FM. Hesperidin protects against the chlorpyrifos-induced chronic hepato-renal toxicity in rats associated with oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and up-regulation of PARP-1/VEGF. *Environ Toxicol.* 2021;36(8):1600-1617. [\[Crossref\]](#)
32. Kumar A, Sasmal D, Sharma N. Mechanism of deltamethrin induced thymic and splenic toxicity in mice and its protection by piperine and curcumin: in vivo study. *Drug Chem Toxicol.* 2018;41(1):33-41. [\[Crossref\]](#)
33. Coşkun P, Benzer F, Kandemir F, Yıldırım S, Küçükler S. Ratlarda kurşun asetat kaynaklı karaciğer hasarı üzerine Chrysin'in etkilerinin araştırılması. *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi.* 2021;8(2):250-261. [\[Crossref\]](#)
34. Sakat MS, Kılıç K, Akdemir FNE, Yıldırım S, Eser G, Kızıltunç A. The effectiveness of eugenol against cisplatin-induced ototoxicity. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019;85(6):766-773. [\[Crossref\]](#)
35. Özdemir S, Küçükler S, Çomaklı S, Kandemir FM. The protective effect of Morin against ifosfamide-induced acute liver injury in rats associated with the inhibition of DNA damage and apoptosis. *Drug Chem Toxicol.* 2020;1-10. [\[Crossref\]](#)
36. Küçükler S, Özdemir S, Çomaklı S, Kandemir F. Ratlarda izoniazid kaynaklı akciğer hasarına karşı krisinin etkileri. *Kocatepe Vet J.* 2020;13(2):161-171.
37. Temel Y, Küçükler S, Yıldırım S, Çağlayan C, Kandemir FM. Protective effect of chrysin on cyclophosphamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity via the inhibition of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020;393(3):325-337. [\[Crossref\]](#)
38. Benzer F, Kandemir FM, Özkaraca M, Küçükler S, Çağlayan C. Curcumin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by abrogation of inflammation, apoptosis, oxidative DNA damage, and protein oxidation in rats. *J Biochem Mol Toxicol.* 2018;32(2):e22030. [\[Crossref\]](#)
39. Çelik H, Küçükler S, Özdemir S, et al. Lycopene protects against central and peripheral neuropathy by inhibiting oxaliplatin-induced ATF-6 pathway, apoptosis, inflammation and oxidative stress in brains and sciatic tissues of rats. *Neurotoxicology.* 2020;80:29-40. [\[Crossref\]](#)
40. Kandemir FM, Yıldırım S, Çağlayan C, Küçükler S, Eser G. Protective effects of zingerone on cisplatin-induced nephrotoxicity in female rats. *Environ Sci Pollut Res.* 2019;26(22):22562-22574. [\[Crossref\]](#)
41. Kandemir FM, Yıldırım S, Kucukler S, Caglayan C, Darendelioğlu E, Dortbudak MB. Protective effects of morin against acrylamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity: A multi-biomarker approach. *Food Chem Toxicol.* 2020;138:111190. [\[Crossref\]](#)
42. Thangarajan S, Vedagiri A, Somasundaram S, Sakthimanogaran R, Murugesan M. Neuroprotective effect of morin on lead acetate-induced apoptosis by preventing cytochrome c translocation via regulation of Bax/Bcl-2 ratio. *Neurotoxicol Teratol.* 2018;66:35-45. [\[Crossref\]](#)
43. Aksu EH, Kandemir FM, Küçükler S, Mahamadu A. Improvement in colistin-induced reproductive damage, apoptosis, and autophagy in testes via reducing oxidative stress by chrysin. *J Biochem Mol Toxicol.* 2018;32(11):e22201. [\[Crossref\]](#)
44. Chen YJ, Chen HP, Cheng YJ, et al. The synthetic flavonoid WYC02-9 inhibits colorectal cancer cell growth through ROS-mediated activation of MAPK14 pathway. *Life Sci.* 2013;92(22):1081-1092. [\[Crossref\]](#)
45. Kumar A, Sasmal D, Bhaskar A, Mukhopadhyay K, Thakur A, Sharma N. Deltamethrin-induced oxidative stress and mitochondrial caspase-dependent signaling pathways in murine splenocytes. *Environ Toxicol.* 2016;31(7):808-819. [\[Crossref\]](#)