

Ratların Akciğer Dokusu Üzerine Nikel Oksit'in Toksik Etkisi ve Resveratrol'ün Koruyucu Rolü

Müzeyyen Aybüke Yayla^{*1} , Çağlar Adıgüzel^{*2} 

¹Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Ana Bilim Dalı, 06500, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 06500, Ankara, Türkiye

Öne Çıkanlar

- Nikel oksit antioksidan aktiviteleri azaltmış, lipid peroksidasyonunu yükseltmiştir.
- Nikel oksit sıçan akciğer dokularında oksidatif strese neden olmuştur.
- Resveratrol sahip olduğu antioksidan özellikleri ile nikel oksit kaynaklı toksisiteyi azaltmıştır.

Makale Bilgileri

Geliş: 06/08/2025
Kabul: 18/11/2025

Anahtar Kelimeler

Nikel Oksit,
Resveratrol,
Akciğer,
Oksidatif Stres,
Histopatoloji

Öz

Nikel oksit (NiO) endüstride sıklıkla kullanılan bir geçiş metalidir. Yaygın kullanımına bağlı olarak halk sağlığı ve çevre sorunları meydana gelmiştir. Resveratrol (RES) antioksidan aktiviteleri güçlü olan bir fenolik bileşiktir. Şu anki çalışma NiO'nun sıçanların akciğer dokusundaki yarattığı oksidatif ve histopatolojik hasara karşı RES'in koruyucu rolünü araştırmıştır. Çalışmada 4 grup (her grupta 6 hayvan) oluşturulmuştur. Kontrol grubu, RES grubu (10 mg/kg v.a.), NiO grubu (10 mg/kg v.a.) ve RES+NiO grubu. 28 günlük oral gavaj uygulaması sonrası NiO uygulanan sıçanların akciğer dokularındaki, nikel birikimi ve MDA miktarı kontrol grubuna göre anlamlı bir yükselme göstermiştir ($p<0,05$). SOD, CAT, GPx ve GST gibi antioksidanlarda ise anlamlı bir azalma meydana gelmiştir ($p<0,05$). Ayrıca NiO uygulanan gruptaki sıçanların akciğer dokularında ciddi histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. RES ve NiO'nun beraber uygulandığı grupta nikel birikiminde ve MDA düzeyinde anlamlı bir azalma, antioksidan aktivitelerde ise anlamlı bir artma meydana gelmiştir. Aynı zamanda histopatolojik incelemede iyileşmeler gözlenmiştir. Bu sonuçlar RES'in önemli bir takviye gıda olduğunu göstermektedir.

Toxic Effect of Nickel Oxide on Lung Tissue of Rats and Protective Role of Resveratrol

Highlights

- Nickel oxide decreased antioxidant activity and increased lipid peroxidation.
- Nickel oxide caused oxidative stress in rat lung tissues.
- Resveratrol, with its antioxidant properties, reduced nickel oxide-induced toxicity.

Article Info

Received: 06/08/2025
Accepted: 18/11/2025

Keywords

Nickel Oxide,
Resveratrol,
Lung,
Oxidative Stress,
Histopathology

Abstract

Nickel oxide (NiO) is a transition metal frequently used in industry. Due to its widespread use, public health and environmental problems have occurred. Resveratrol (RES) is a phenolic compound with strong antioxidant activity. The current study investigated the protective role of RES against the oxidative and histopathological damage caused by NiO in the lung tissue of rats. In the study, 4 groups (6 animals in each group) were formed. Control group, RES group (10 mg/kg v.a.), NiO group (10 mg/kg v.a.) and RES+NiO group. After 28 days of oral gavage administration, nickel accumulation and MDA levels in the lung tissues of NiO-treated rats showed a significant increase compared to the control group ($p<0.05$). There was a significant decrease in antioxidants such as SOD, CAT, GPx and GST ($p<0.05$). In addition, severe histopathologic changes were observed in the lung tissues of the rats in the NiO-treated group. There was a significant decrease in nickel accumulation and MDA levels and a significant increase in antioxidant activities in the group in which RES and NiO were applied together. At the same time, improvements were observed in histopathologic examination. These results indicate that RES is an important food supplement.

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Çağlar Adıgüzel, caglaradiguzel@gazi.edu.tr

1. GİRİŞ

Metaller, yüksek elektrik iletkenliği, işlenebilirlik ve parlaklık gibi özellikleriyle tanımlanan ve yer kabuğunda yaygın olarak bulunan elementlerdir [1]. Yoğunluğu 5 g/cm³'ü aşan ağır metaller ise düşük konsantrasyonlarda bile organizmalarda birikerek toksik etki gösterebilmektedir [2]. Bu metaller, emilim sonrasında tamamen parçalanmayıp başta karaciğer, böbrek ve beyin olmak üzere birçok organda birikebilir ve uzun vadede oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu ile hücresel hasara yol açabilir [3]. Nikel (Ni), doğada oksit, sülfid ve karbonat mineralleri hâlinde bulunurken, modern sanayide paslanmaz çelik üretimi, kaplama işlemleri ve elektronik uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır [4]. Nikel bileşikleri, çevresel ortamda farklı çözünürlük özelliklerine sahip olup, temel olarak oksidik (örneğin, siyah nikel oksit), sülfidik (örneğin, nikel subsülfür) ve suda çözünür bileşikler (örneğin, nikel sülfat) şeklinde sınıflandırılmaktadır. Bu nedenle, nikel ve bileşiklerine yönelik potansiyel maruziyetin oldukça geniş kapsamlı olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, nikelin toksisite potansiyeli, sadece kimyasal formuna bağlı kalmaksızın, maruziyet süresi, miktarı ve maruziyet yolu gibi çeşitli faktörlere de bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir [5]. Nikel metalinin farklı bir türevi olan NiO meydana getirdiği toksisite, partikül boyutu ve su içindeki çözünürlüğü ile doğrudan ilişkilidir ve dokularda NiO, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak, hücresel antioksidan enzim mekanizmaları yetersiz kaldığında oksidatif strese neden olmaktadır [6]. Artan ROS seviyesi, antioksidan enzimlerin kapasitesini aşarak lipid peroksidasyonunu hızlandırmakta ve hücrelerin apoptoza yönelmesine zemin hazırlamaktadır [7].

RES (3,4',5-trihidroksistilben), üzüm kabuğu ve yapraklarında bulunan doğal bir fitoaleksin olup güçlü antioksidan, anti-inflamatuar ve hücre koruyucu etkilere sahiptir [8]. Ayrıca kimyasal yapısının sağladığı avantajla vücudumuzda anti-kanser, kardiyoprotektif, nöroprotektif ve metabolik birçok fayda gösteren çok yönlü bir doğal bileşiktir [9,10]. Yapılan çalışmalarda RES'in glikoz ve lipid metabolizmasındaki düzenleyici rolü gösterilmiştir [11]. RES, insanlarda yüksek oranda emilmekte olup karaciğer ve bağırsaklarda sülfat konjugatlarına metabolize edilerek dışkı ve idrarla atılmaktadır [12,13]. Daha önceki sıçan modeli çalışmalarında NiO ve RES'in birlikte uygulandığı çalışma çok nadirdir. Yapılmış ender çalışmaların birinde nikel partikülleri, sıçanların akciğerlerinde inflamasyona yol açıp, histopatolojik değişiklikler oluştururken, RES desteği bu hasarları önemli ölçüde hafifletmiştir [14].

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda sıçan akciğer dokusunda NiO maruziyeti ile toksisite modeli oluşturulmuş ve RES'in olası antioksidan etkileri araştırılmıştır. Böylece NiO'nun indüklediği oksidatif stres ve histopatolojik değişikliklere karşı RES'in koruyucu rolü deneysel olarak incelenmiştir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kimyasallar

Resveratrol, BLDpharm'dan (CAS No: 501-36-0, %98 saflıkta) ve nikel oksit, Nanogarific Nano Technology'den (CAS No: 1313-99-1, 44 mikron, %95 saflıkta) satın alınmıştır.

2.2. Hayvanlar ve Deneysel Prosedür

Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezinden temin edilen 170-250 g ağırlığında 24 adet Sprague Dawley erkek sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar özel kafeslerde standart laboratuvar şartlarında (18–22°C, 12 saat aydınlık: 12 saat karanlık, %40-45 bağıl nem) barındırılmıştır. Tüm sıçanlar, deney süresince %74,4 karbondioksit, %18,2 protein ve %7,4 lipid içeren standart yem peletlerine (Korkuteli Gıda Endüstrisi, Türkiye) ve sınırsız içme suyuna erişebilmiştir. Hayvan deneyleri ile ilgili tüm süreçler Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul No: G.U.ET-24.135).

Çalışmada 24 hayvan ve her biri altı (n=6) hayvandan oluşmak üzere 4 grup oluşturulmuştur (Çizelge 1). 28 gün süresince günde bir kez oral gavaj ile eş zamanlı olarak gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 1. Deney grupları ve Uygulamalar

Gruplar	Uygulamalar
Kontrol	1 ml/kg v.a. mısır yağı
RES	10 mg/kg v.a./gün mısır yağında
NiO	10 mg/kg v.a./gün distile su içinde
RES+NiO	10 mg/kg v.a./gün +10 mg/kg v.a./gün

Çalışmada kullanılan NiO dozu Karaboduk ve ark. ve Singh ve ark. tarafından yapılan çalışmalara dayanarak seçilmiştir [15,16]. Yine bu çalışmada RES uygulama dozu, İbrahim ve ark. tarafından yapılan çalışma baz alınarak seçilmiştir [17].

28 günlük deneysel uygulamaların sonunda sıçanlar ketamin (45 mg/kg) + ksilazin (5 mg/kg) kombinasyonu ile intramüsküler enjeksiyon yoluyla anestezi altında intrakardiyak kan alma yöntemi ile sakrifiye edilerek, akciğer dokuları izole edilmiştir.

2.3. Akciğer Dokularında Nikel Birikimi

Akciğer dokularından 0,3 g tartılarak 3 ml nitrik asitte çözölmüştür ve H₂O₂ ile karıştırılmıştır. Daha sonra saf su ile 10 ml'ye seyreltilmiştir.

Üretici tarafından önerilen koşullar altında nikel tayini için, döteryum lambalı arka plan düzeltici, nikel oyuk katot lambası (Varian) ve atomizer olarak hava asetilen alevi ile donatılmış bir Varian (Palo Alto, CA, ABD) AA240FS model alevli atomik absorpsiyon spektrometresi kullanılmıştır. Ni için dalga boyu, lamba akımı, yarık genişliği ve asetilen akış hızı sırasıyla 232,0 nm, 4 mA, 0,2 nm ve 2 L/dak'dır. Kalibrasyon standart çözeltileri sırasıyla (1, 2, 4 ve 8 mg/L), 1000 mg/L derişimindeki nikel stok çözeltisinin (Merck Darmstadt, Almanya) seyreltilmesiyle hazırlanmıştır. Kalibrasyon eğrileri ve denklemleri, elementin absorban değerlerinin çalışma standart çözeltilerinin konsantrasyonlarına göre ölçölmesiyle elde edilmiştir [18].

2.4. Malondialdehit (MDA) Seviyelerinin Ölçümü

Akciğer dokuları KCl ile homojenize edilerek, +4 °C'de 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiş daha sonra da elde edilen homojenatlardan Ohkawa ve ark., [19] yöntemine göre homojenatlara distile su eklenerek 37 °C'de, 30 dakika inkübe edilmiştir. Sonrasında TBA-TCA karışımı eklenerek 95 °C'de ısıtma işlemi yapılmıştır ve sonrasında soğumaya bırakılmıştır. Homojenatlar daha sonra 532 nm'de ölçölerek fotometrik olarak belirlenmiştir. Aktivite, miligram protein başına nanomol olarak ifade edilerek MDA uygulama gruplarının seviyeleri belirlenmiştir.

2.5. Antioksidan Aktivitelerin Tayini

Akciğer dokularındaki protein içeriği Lowry ve ark.,'nın [20] yöntemi temel alınarak değerlendirilmiştir. Homojenatlar sodyum karbonat ve folin ile reaksiyona sokularak, 40 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Sonrasında 600 nm'de fotometrik olarak ölçölümüştür. Akciğer dokularından elde edilen homojenatlardan, süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi Marklund ve Marklund [21] yöntemine göre pirogallolün 440 nm'de 180 saniye boyunca otoksidasyonu ve aydınlatılmasının analiziyle belirlenmiş olup aktivite, miligram protein başına birim olarak sunulmuştur.

Katalaz (CAT) aktivitesi için Aebi [22] yöntemi esas alınmış olup, akciğer dokusu Triton X100 kullanılarak seyreltildikten sonra enzim aktivitesi ile hidrojen peroksitin bozunma hızı 240 nm'de ölçülerek spektrofotometrik olarak belirlenmiştir ve aktivite, miligram protein başına milimol olarak ifade edilmiştir.

Glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesinin tayini, Paglia ve Valentine [23] yöntemi ile substrat olarak H₂O₂ kullanılmış olup, reaksiyon, 240 nm'de 3 dakika boyunca NADPH'nin oksidasyon hızı olarak dolaylı olarak incelenmiştir ve aktivite, miligram protein başına nanomol olarak ifade edilmiştir. Glutasyon S-transferaz (GST) aktivitesi ise Habig ve ark., [24] yöntemi temel alınmış olup, substrat olarak CDNB kullanılmıştır. Kofaktör glutasyon eşliğinde spektrofotometrik olarak ölçüm gerçekleştirilmiştir ve aktivite, miligram protein başına mikromol olarak ifade edilmiştir.

2.6. Histolojik Prosedür

Akciğer dokularındaki histolojik prosedürler Apaydin ve ark. [25] baz alınarak yapılmıştır. 28 günlük uygulamadan sonra disekte edilerek izole edilen akciğer dokuları %10'luk nötral formalin içerisine alınarak tespit edilmiştir. Daha sonrasında sırası ile akan su altında 2 saatlik yıkamaya alınan dokular, sonrasında artan alkol serilerinden (%50, 60, 70, 80, 96 ve 100) geçirilmiştir. Ksilen ve parafine doyurma işlemleri gerçekleştirildikten sonra blok hâline getirilen dokulardan mikrotom aracılığıyla 5-6µ kalınlığında kesitler alınmıştır. Sonraki aşamada ise rutin hematoksin & eosin ikili boyaması yapılarak daimi preparat hâline getirilmiştir. Son aşamada ise akciğer dokularına ait preparatlardan ışık mikroskobuna (Olympus BX-51) bağlı entegre kameradan (Olympus EP50) fotoğraflar çekilmiştir.

Akciğer dokusunda histolojik skorlamayı belirlemek için morfolojik değişiklikler, dikkate alınarak aşağıdaki kriterler kullanılmıştır. Akciğer dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu, hemoraji, interalveolar septumda kalınlaşma ve amfizematöz değişiklikler gözlenmiştir. Akciğer hasarının derecesi 0-3 arasında bir skalada sınıflandırılmış ve şu şekilde puanlanmıştır: 0 = yok, 1 = %0-25, 2 = %26-45, 3 = %46-75 ve 4 = %76-100 tutulum [26]. Çalışma grubundaki tüm kesitler incelenmiş ve elde edilen kantitatif veriler istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

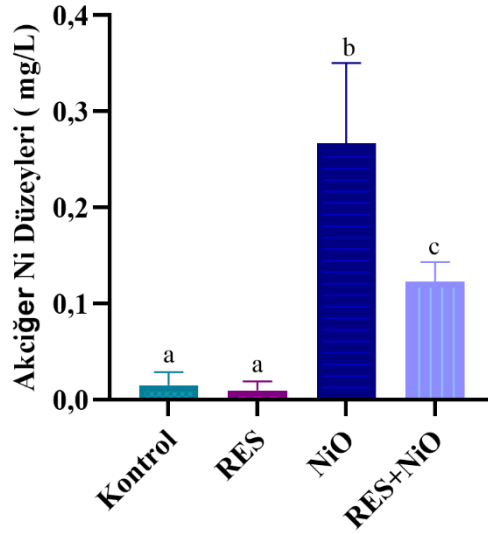
2.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler lisanslı GraphPad Prism sürüm 10.1.0 (GraphPad Yazılımı, La Jolla, Kaliforniya, ABD) yazılımı kullanılarak oluşturulmuştur. Verilerin normal dağılım olup olmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermiş olan verileri değerlendirmek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), gruplar arasındaki farklılıkları belirlemek için ise Tukey post-hoc testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen veriler (histolojik skorlama) için Kruskal-Wallis testi kullanılmış ve gruplar arasındaki anlamlılığı belirlemek için Dunn'ın çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Akciğer Dokusunda Nikel Birikimi

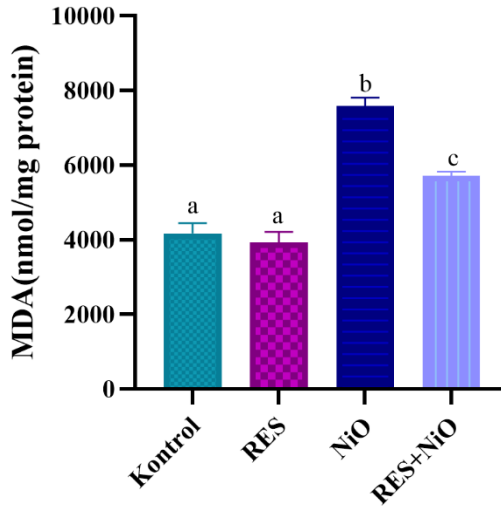
Akciğer dokuları nikel birikimi açısından değerlendirildiğinde kontrol grubu ve RES grubu arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (Şekil 1). NiO uygulamalı grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gözlenmişken, RES ve NiO'nun beraber uygulandığı gruplarda ise NiO grubuna göre kayda değer bir azalma meydana gelmiştir ($p < 0,05$) (Şekil 1)



Şekil 1. Sprague Dawley sıçanların akciğer dokusunda nikel birikimi Üst simge olarak verilen farklı harfler gruplar arasındaki anlamlılığı göstermektedir. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p < 0,05$)

3.2. MDA Seviyesinin Değerlendirilmesi

Akciğer dokusunda, kontrol ve RES grupları arasında MDA düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$) (Şekil 2). NiO uygulanan gruptaki MDA düzeyinde kontrol grubuna göre kayda değer bir yükselme, NiO ve RES'in beraber uygulandığı grupta ise NiO grubuna göre anlamlı bir azalma meydana gelmiştir ($p < 0,05$) (Şekil 2).

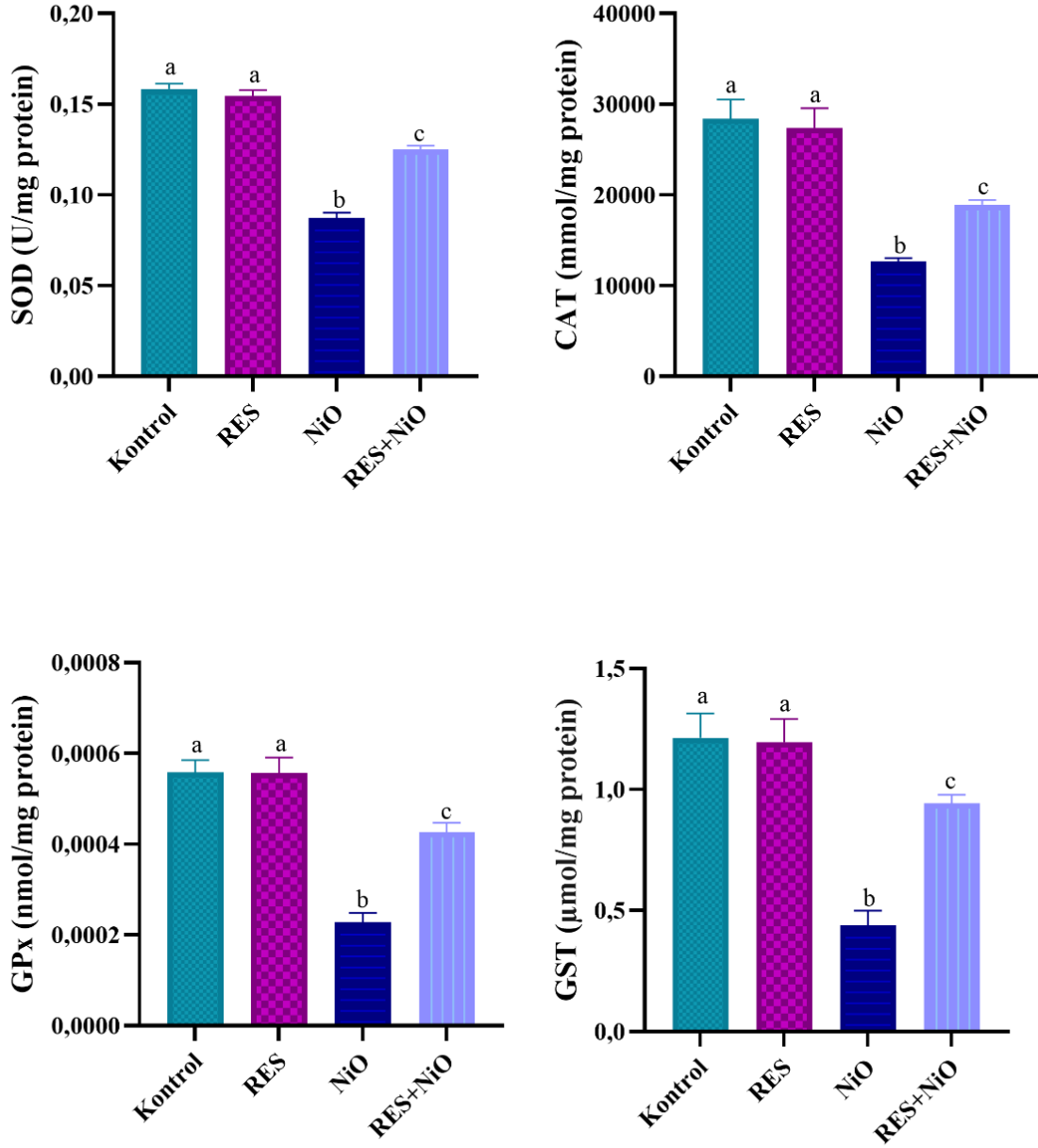


Şekil 2. Sıçanlarda NiO ve RES uygulamasının akciğer dokusunda MDA seviyesi üzerine etkisi. Üst simge olarak verilen farklı harfler gruplar arasındaki anlamlılığı göstermektedir. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p < 0,05$)

3.3. Akciğer Dokularındaki Antioksidan Aktivitelerin Değerlendirilmesi

Enzim aktivitelerinin değişimleri incelendiğinde kontrol grubu ile RES grubu arasında anlamlılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$) (Şekil 3).

NiO uygulanan tüm gruplarda, kontrol grubuna kıyasla enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma belirlenmiştir ($p<0,05$). NiO ile birlikte RES uygulamasının ise, NiO uygulanan gruba kıyasla enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Şekil 3).

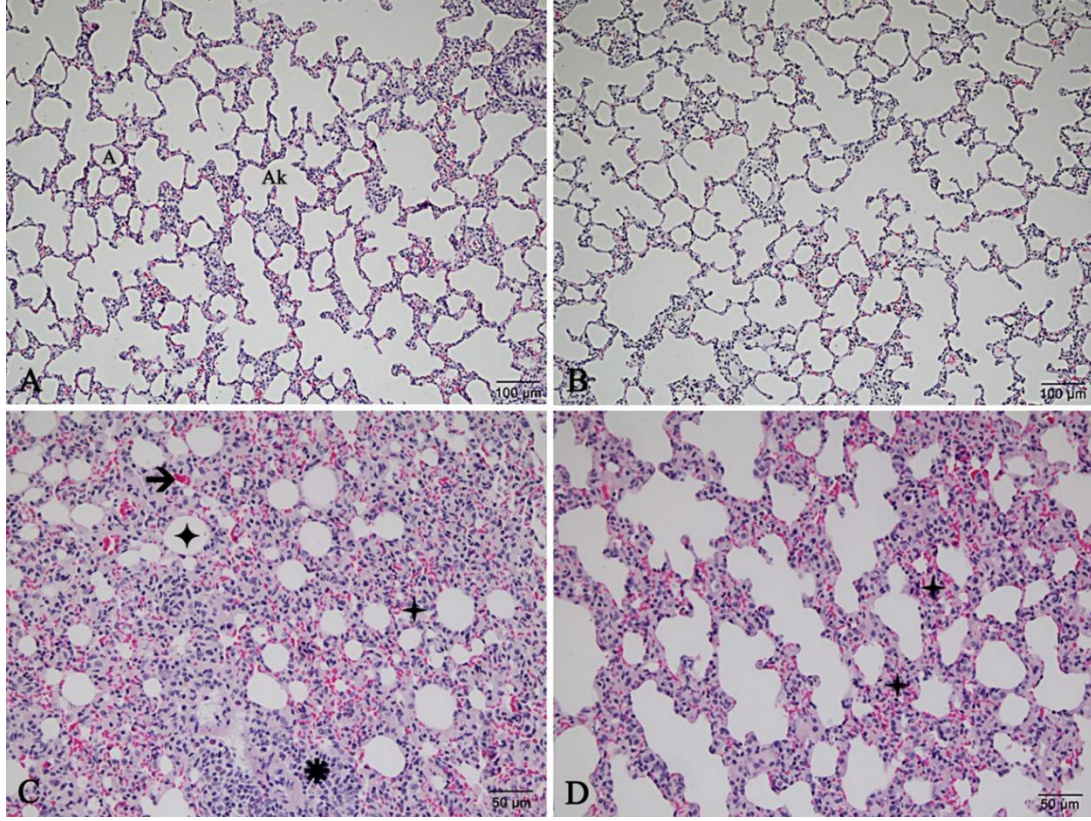


Şekil 3. Sıçanlarda NiO ve RES uygulamasının akciğer dokusunda antioksidan enzim aktiviteleri üzerine etkisi. Üst simge olarak verilen farklı harfler gruplar arasındaki anlamlılığı göstermektedir. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p<0,05$)

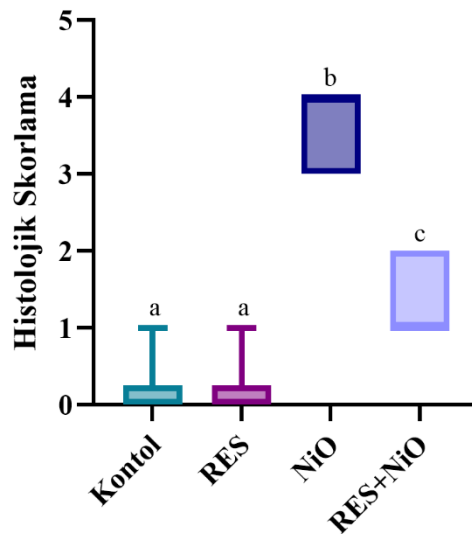
3.4. Histolojik Değerlendirme

Sıçan akciğer dokularının histolojik incelemelerinin ışık mikroskobu görüntüleri sırasıyla Şekil 4'te verilmiştir. Kontrol ve RES gruplarındaki sıçanların akciğer dokularındaki alveoller, alveolar keseler ve bronşiyoller normal yapıda olup, standart bir akciğer histolojik yapısı göstermektedir (Şekil 4A-B).

NiO uygulamalı grubun akciğer dokularında interalveolar septumda kalınlaşma, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji ve amfizematöz değişiklik tespit edilmiştir (Şekil 4C). NiO ve RES'in beraber uygulandığı gruptaki akciğer dokularında ise interalveolar septumda kalınlaşma gözlenmiştir (Şekil 4D). Akciğer dokusuna ait histolojik skorlama grafiği Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 4. Akciğer dokularının hematoksilen-eozin (H&E) boyalı kesitlerinin histolojik değerlendirilmesi. Alveol (A), Alveolar kese (Ak). Kontrol (A) ve RES (B) gruplarının akciğer dokularındaki alveoller ve interalveolar septum normal histolojik yapıya sahip görünmektedir. (C) NiO grubunda interalveolar septumda kalınlaşma (+), amfizematöz değişiklikler (◆), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (*) ve hemoraji (→) gözlenmiştir. (D) RES+NiO grubunda interalveolar septumda kalınlaşma (+) gözlenmiştir. Scale bar = 50 µm ve 100 µm



Şekil 5. Deneyisel gruplar arasındaki akciğer hasarı skorlarının istatistiksel analizi

4. TARTIŞMA

Ağır metaller, zamanla birikme eğiliminde olan, sucul ortamlarda yüksek oranda çözünen, kalıcı ve biyolojik olarak parçalanmayan eser elementlerdir. Sucul ortamda göç edebilen kararlı bileşikler oluşturdıkları için inorganik ve kanserojendirler [27].

Nikel, çevresel koşullar altında ağırlıklı olarak kararlı Ni^{2+} iyonu formunda bulunur. Biyolojik dokularda çeşitli ligandlarla kompleksleştikten sonra ROS birikimini kolaylaştırarak lipid peroksidasyonunu ve hücre hasar süreçlerini tetikleyebilir [28,29]. NiO'nun daha önceden yapılmış çalışmalarda sıçanlardaki LD₅₀ dozunun 11.000 mg/kg'dan fazla olduğu rapor edilmiş olup, bu çalışmadaki kullanılan NiO dozu, belirtilen NiO LD₅₀ dozunun oldukça altındadır [30]. RES'in serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarı engellediği, ayrıca bitkiler tarafından fungal ya da bakteri kaynaklı enfeksiyonlara cevap olarak antioksidan kapasiteyi arttırdığı bilinmektedir [8].

Organ toksisitesi araştırmalarında, doza bağlı olarak, ağır metal birikimlerinin takibi, birçok açıdan önem arz etmektedir ve çalışmalarda da sıklıkla kullanılmaktadır [31,32]. NiO mikropartiküllerinin oral maruziyet çalışmalarındaki biyodağılımı araştırıldığında, karaciğer, böbrek ve kan dokularına önemli ölçüde geçebildiği oradan da diğer dokulara dağıldığı rapor edilmiştir [33]. Ayrıca dokulara dağılan bu nikel partiküllerinin hücre bariyerlerini geçebildiği ve organellerde birikebildiği ifade edilmiştir. Bunun sonucu olarak da nikel partiküllerinin biyomoleküllerle etkileşime girerek konformasyonel değişikliklere neden olduğu gözlenmiştir [4]. Şu anki çalışmada NiO mikropartikülleri akciğer dokusunda birikme yapmış olup, RES takviyesi bu birikimi önemli ölçüde azaltmıştır. Bu durum RES'in şelatlama özelliğine bağlanabilir.

Oksidatif stres, NiO'nun toksisite mekanizmasında önemli bir faktördür ve önceki çalışmalarda da sıklıkla gösterilmiştir [15,16]. Oksidatif stres, antioksidan sistemlerdeki değişikliğin bir sonucu olarak meydana gelmektedir ve reaktif oksijen türlerinin seviyesindeki artış hücre membranlarının stabilitesini bozmaktadır [34]. MDA, ROS ve hücre zarı arasındaki etkileşim sonucu peroksidasyona uğramış yağ asitlerinin son ürünüdür ve lipid peroksidasyonu için iyi bir belirteçtir [25,35]. NiO'nun sıçanların karaciğer, böbrek ve testis gibi dokularında MDA seviyesini yükselttiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir [36,37]. Şu anki çalışmada da subakut NiO uygulaması ROS ve detoksifikasyon arasındaki dengenin bozulmasına ve akciğer dokularında MDA seviyesinin yükselmesine neden olarak oksidatif stresi tetiklediği gösterilmiştir. NiO maruziyetine bağlı olarak akciğer dokularında MDA düzeylerinin yükselmesi, hücrede aşırı üretilen ya da biriken serbest radikallerin biyolojik membranlarda lipid peroksidasyonuna neden olduğunu göstermektedir [15,37]. Mevcut çalışmada, antioksidan olarak ekzojen RES takviyesi, NiO kaynaklı MDA seviyelerini akciğer dokularında önemli ölçüde tersine çevirmiştir. RES'in potansiyel bir ROS temizleyicisi olduğu ve lipid peroksidasyonunu azalttığına dair daha önceki çalışmalar da literatürde mevcuttur [38,39]. Çeşitli ksenobiyotiklerin ROS üretimini artırarak antioksidan aktiviteleri azalttığı ve oksidatif stresi arttırdığı ifade edilmiştir [26]. Bununla beraber, lipid peroksidasyonundaki artış da, ROS seviyesini tetikleyerek, antioksidan savunma sistemlerinin aktivitelerini değiştirmektedir [40]. SOD, CAT, GPx ve GST, ROS birikimlerini önleyerek hücreleri serbest radikal hasarına karşı korumada en kritik endojen hücre antioksidan sistemlerdir [41]. SOD enzimi oksidatif stres sırasında süperoksit iyonlarını, hidrojen peroksit'e dönüştürürken, CAT, hidroksil iyonunu H_2O ve O_2 'ye dönüşmesini sağlar [42]. GPx, hidrojen peroksitin suya indirgenmesini sağlarken, GST ise ksenobiyotikleri, konjugatlarına ayırarak, detoksifikasyonda rol oynar [43]. Yapılan bir çalışmada, yüksek düzeyde nikel iyonlarına maruz kalmanın toksisiteyi artırdığı ve antioksidan kapasiteyi azalttığı gözlemlenmiştir [7]. Bir diğer çalışmada ratlara uygulanan NiO partiküllerinin üreme sisteminde ciddi histopatolojik hasarların yanında, GPx ve CAT antioksidan enzim aktivitelerinde azalma meydana getirerek, üreme toksisitesine yol açtığı belirtilmiştir [16]. Noshay ve ark. [44] tarafından yapılan çalışmada ise NiO'nun ratların testis dokusunda ROS artışına sebep olarak oksidatif stres meydana getirdiği, bunun sonucu olarak da glutatyon ve CAT gibi antioksidan enzim aktivitelerini düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Şu anki çalışmada ise NiO iyonlarının akciğer dokusundaki antioksidan aktiviteleri azalttığı tespit edilmiştir. Bu durum ağır metal toksisitesinin arkasındaki en önemli mekanizmalardan birinin enzim aktivitesini etkileyen oksidatif hasar olduğunu düşündürmektedir [26].

28 günlük RES takviyesi ise anormal derecede azalmış antioksidan enzim aktivitelerinde iyileşmeler sağlamış ancak, kontrol grubu ratların enzim aktivite değerlerine ulaşamamıştır. Bu durum RES'in görece kısa takviye süresine, belki de düşük RES dozajından kaynaklanmasına bağlanabilir. Daha önceden yapılmış bir çalışmada ağır metal uygulanan ratların karaciğerlerinde meydana gelen toksisite kaynaklı azalmış antioksidan kapasiteler, RES uygulaması ile artışa geçmiştir [45]. Bu durum RES'in radikal temizleme gücü ile, antioksidan aktiviteleri arttırmasına bağlanabilir.

Histolojik çalışmalar, doku bütünlüğünü ve morfolojisini takip etmede sıklıkla kullanılan parametrelerden biridir [46]. Ağır metaller canlılarda lipid ve protein metabolizmasını bozarak histolojik değişikliklere yol açmaktadır [47-49]. NiO'nun memeli dokularında ciddi histopatolojik değişikliklere yol açtığı önceki çalışmalarda ifade edilmiştir [6,50]. Mevcut çalışmada NiO uygulaması akciğer dokularında interalveolar septumda kalınlaşma, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji ve amfizematöz değişiklik gibi ciddi histopatolojik değişiklikler yaratmıştır. Akciğer dokularındaki patolojik değişiklikler NiO'nun sebep olduğu oksidatif strese bağlanabilir. Akciğer dokusundaki oksidatif stres parametrelerindeki değişiklikler de bunu göstermektedir. Ekzojen RES takviyesi, akciğer dokularında NiO'nun neden olduğu oksidatif stresi azaltarak histopatolojik değişiklikleri hafifletmiştir. Bu durum RES'in güçlü bir antioksidan olarak serbest radikalleri yakalama ve hücrelerdeki antioksidan enzim aktivitelerini artırarak oksidatif hasarı azaltma yeteneğine bağlanabilir. Bu çalışma NiO mikropartikülünün erkek Sprague Dawley sıçanlarındaki 28 günlük uygulama boyunca akciğer dokusundaki oksidatif stres parametreleri üzerine etkisini araştıran özgün bir çalışmadır. NiO akciğer dokusunda güçlü bir oksidatif stres indükleyicisi olduğu ayrıca çalışmada antioksidan desteği olarak uygulanan RES'in ise NiO kaynaklı oksidatif hasarı önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir. İleriye yönelik olarak NiO metalinin akciğer dokusunda yarattığı toksisitenin daha kapsamlı şekilde ele alınması gerektiği tespit edilmiştir. RES'in ise antioksidan takviye olarak günlük diyeteye eklenebileceği belirlenmiştir.

TEŞEKKÜR

Çalışmamızın hayvan deneyleri kısmını FYL-2024-9656 no'lu poleden destekleyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine teşekkür ederiz. Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında, "Nikel Oksit'in Rat Akciğer Dokusu Üzerine Toksik Etkisi ve Resveratrol'ün Koruyucu Etkisi" isimli yüksek lisans tezinden türetilmiştir.

YAZARLAR'IN KATKI ORANLARI

Müzeyyen Aybüke Yayla: İçerik analizi, makalenin yazımı- Orijinal taslak, Deney sonuçlarının doğruluğunun kontrolü, Araştırma. **Çağlar Adıgüzel:** Makalenin yazımı- Orijinal taslak, Makalenin yazımı-İnceleme ve Düzenleme, Danışman/Kontrolörlük.

ÇIKAR ÇATIŞMASI/ÇAKIŞMASI BİLDİRİMİ

Yazarlar arasında çıkar çatışması/çakışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] Khelifi, R., and Hamza-Chaffai, A. (2010). Head and neck cancer due to heavy metal exposure via tobacco smoking and professional exposure: a review. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 248(2), 71-88.
- [2] Faizan, M., Alam, P., Hussain, A., Karabulut, F., Tonny, S.H., Cheng, S.H., Yusuf, M., Adil, M.F., Sehar, S., Alomrani, S.O., Albalawi, T., and Hayat, S. (2024). Phytochelatins: Key regulator against heavy metal toxicity in plants. *Plant Stress*, 11.
- [3] Koller, M., and Saleh, H.M. (2018). Introductory Chapter: Introducing Heavy Metals. *IntechOpen*.
- [4] Singh, M., Verma, Y., and Rana, S.V. (2022). Potential toxicity of nickel nano and microparticles on the reproductive system of female rats: A comparative time-dependent study. *Toxicology and industrial health*, 38(4), 234-247.
- [5] Buxton, S., Garman, E., Heim, K.E., Lyons-Darden, T., Schlekot, C.E., Taylor, M.D., and Oller, A.R. (2019). Concise Review of Nickel Human Health Toxicology and Ecotoxicology. *Inorganics*, 7(7).

- [6] Marzban, A., Seyedalipour, B., Mianabady, M., Taravati, A., and Hoseini, S.M. (2020). Biochemical, Toxicological, and Histopathological outcome in rat brain following treatment with NiO and NiO nanoparticles. *Biological Trace Element Research*, 196(2), 528-536.
- [7] Tsao, Y.C., Gu, P.W., Liu, S.H., Tzeng, I.S., Chen, J.Y., and Luo, J.J. (2017). Nickel exposure and plasma levels of biomarkers for assessing oxidative stress in nickel electroplating workers. *Biomarkers*, 22(5), 455-460.
- [8] Yu, X., Jia, Y., and Ren, F. (2024). Multidimensional biological activities of resveratrol and its prospects and challenges in the health field. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1408651.
- [9] Meng, T., Xiao, D., Muhammed, A., Deng, J., Chen, L., and He, J. (2021). Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. *Molecules*, 26(1).
- [10] Salehi, B., Mishra, A.P., Nigam, M., Sener, B., Kilic, M., Sharifi-Rad, M., Fokou, P.V.T., Martins, N., and Sharifi-Rad, J. (2018). Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. *Biomedicines*, 6(3).
- [11] Peng, Y., Zheng, X., Zhang, S., Luo, Z., Song, L., Chen, H., and Yao, X. (2025). Advances in the activity of resveratrol and its derivatives in cardiovascular diseases. *Archiv der Pharmazie*, 358(2), e2400865.
- [12] Yang, Y., Sun, Y., Gu, T., Yan, Y., Guo, J., Zhang, X., Pang, H., and Chen, J. (2025). The metabolic characteristics and bioavailability of resveratrol based on metabolic enzymes. *Nutrition Reviews*, 83(4), 749-770.
- [13] Szymkowiak, I., Marcinkowska, J., Kucinska, M., Regulski, M., and Murias, M. (2025). Resveratrol Bioavailability After Oral Administration: A Meta-Analysis of Clinical Trial Data. *Phytotherapy Research*, 39(1), 453-464.
- [14] Pan, Y.L., Wu, R.Z., Fu, Y., Xin, R., and Wu, Y.H. (2024). Protective effect of resveratrol on nickel-refining fumes-induced inflammatory damage. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 82(2), 1121-1134.
- [15] Karaboduk, H., Adiguzel, C., Apaydin, F.G., Kalender, S., and Kalender, Y. (2024). Investigating the impact of different routes of nano and micro nickel oxide administration on rat kidney architecture, apoptosis markers, oxidative stress, and histopathology. *Journal of Molecular Histology*, 55(5), 675-686.
- [16] Singh, M., Verma, Y., and Rana, S. V. S. (2022). Attributes of oxidative stress in the reproductive toxicity of nickel oxide nanoparticles in male rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(4), 5703-5717.
- [17] Ibrahim, M.A., Albahlol, I.A., Wani, F.A., Tammam, A.A.E., Kelleni, M. T., Sayeed, M.U., and Mohamed, A.A. (2021). Resveratrol protects against cisplatin-induced ovarian and uterine toxicity in female rats by attenuating oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Chemico-Biological Interactions*, 338, 109402.
- [18] Yalçinkaya, Ö., and Erdoğan, H. (2012). Preconcentration and determination of manganese and nickel from various water samples by nano zirconium oxide/boron oxide. *Spectroscopy Letters*, 45(8), 602-608.
- [19] Ohkawa, H., Ohishi, N., and Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351-358.
- [20] Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A. L., and Randall, R.J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *The Journal of Biological Chemistry* 193(1), 265-275.
- [21] 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.
- [22] Aebi H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in enzymology*, 105, 121-126.
- [23] 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.
- [24] Habig, W.H., Pabst, M.J., and Jakoby, W. B. (1974). Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *The Journal of biological chemistry*, 249(22), 7130-7139.
- [25] Apaydin, F.G., Kalender, S., Bas, H., Demir, F., and Kalender, Y. (2015). Lead nitrate induced testicular toxicity in diabetic and non-diabetic rats: protective role of sodium selenite. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 58, 68-74.
- [26] Adiguzel, C., Karaboduk, H., Apaydin, F.G., and Kalender, Y. (2025). Effects of Quercetin on Palladium Chloride-Induced Endoplasmic Reticulum Stress, Inflammation, Oxidative Stress, and Apoptosis in Hepatorenal Tissues. *Microscopy and Microanalysis*, 31(4).
- [27] Oladimeji, T.E., Oyedemi, M., Emetere, M.E., Agboola, O., Adeoye, J.B., and Odunlami, O.A. (2024). Review on the impact of heavy metals from industrial waste water effluent and removal technologies. *Heliyon*, 10(23), e40370.
- [28] Denkhaus, E., and Salnikow, K. (2002). Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 42(1), 35-56.
- [29] Guo, H., Chen, L., Cui, H., Peng, X., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Wang, X., and Wu, B. (2015). Research Advances on Pathways of Nickel-Induced Apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(1).
- [30] Henderson, R.G., Durando, J., Oller, A.R., Merkel, D.J., Marone, P.A., and Bates, H.K. (2012). Acute oral toxicity of nickel compounds. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 62(3), 425-432.
- [31] Dumala, N., Mangalampalli, B., Kalyan Kamal, S.S., and Grover, P. (2019). Repeated oral dose toxicity study of nickel oxide nanoparticles in Wistar rats: a histological and biochemical perspective. *Journal of Applied Toxicology*, 39(7), 1012-1029.

- [32] Ali, A.A.M., Mansour, A. B., and Attia, S. A. (2021). The potential protective role of apigenin against oxidative damage induced by nickel oxide nanoparticles in liver and kidney of male Wistar rat, *Rattus norvegicus*. *Environmental Science and Pollution Research*, 28, 27577-27592.
- [33] Dumala, N., Mangalampalli, B., Kalyan Kamal, S. S., and Grover, P. (2018). Biochemical alterations induced by nickel oxide nanoparticles in female Wistar albino rats after acute oral exposure. *Biomarkers*, 23(1), 33-43.
- [34] Uzun, F., and Kalender, Y. (2011). Protective effect of vitamins c and e on malathion-induced nephrotoxicity in male rats. *Gazi University Journal of Science*, 24(2), 193-201.
- [35] Kalender, S., Apaydin, F.G., and Kalender, Y. (2019). Testicular toxicity of orally administrated bisphenol A in rats and protective role of taurine and curcumin. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 32(3).
- [36] Adiguzel, C., Karaboduk, H., Apaydin, F.G., Kalender, S., and Kalender, Y. (2023). Comparison of nickel oxide nano and microparticles toxicity in rat liver: molecular, biochemical, and histopathological study. *Toxicology Research*, 12(5), 741-750.
- [37] Adiguzel, C., and Karaboduk, H. (2024). Biochemical, immunohistochemical, histopathological, and apoptotic evaluation of nickel oxide nanoparticle- and microparticle-induced testicular toxicity in male rats. *ACS Omega*, 9(52), 50910-50921.
- [38] Elewa, H.S., Salama, D.A., Hikal, M.S., El hamid, M.F.A., Eid, M.H., Khalil, F.M., Albadrani, M.S., Abdelaal, K. and El-Tokhy, A. I. (2025). Protective effects of resveratrol and naringenin against nonylphenol-induced oxidative stress in rats. *AMB Express*, 15(1), 7.
- [39] Hafez Hafez, M., El-Kazaz, S.E.S., El-Neweshy, M.S., Shukry, M., Ghamry, H.I., and Tohamy, H.G. (2025). Resveratrol mitigates heat stress-induced testicular injury in rats: enhancing male fertility via antioxidant, antiapoptotic, pro-proliferative, and anti-inflammatory mechanisms. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1-15.
- [40] Karaboduk, H., Adiguzel, C., Apaydin, F.G., Uzunhisarcikli, M., Kalender, S., and Kalender, Y. (2024). The ameliorative effect of Naringenin on fenamiphos induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in a rat model: Oxidative stress, inflammatory markers, biochemical, histopathological, immunohistochemical and electron microscopy study. *Food and Chemical Toxicology*, 192, 114911.
- [41] Adiguzel, C., Karaboduk, H., and Uzunhisarcikli, M. (2024). Protective role of melatonin against abamectin-induced biochemical, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in the testicular tissues of rats. *Microscopy and Microanalysis*, 30(5), 962-977.
- [42] Karaboduk, H., Uzunhisarcikli, M., and Kalender, Y. (2015). Protective effects of sodium selenite and vitamin E on mercuric chloride-induced cardiotoxicity in male rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 58(2), 229-238.
- [43] Karaboduk, H., and Kalender, Y. (2021). The effects of lead nitrate and mercury chloride on rat liver tissue. *Fresenius Environmental Bulletin and Advances in Food Sciences*, 30(3), 2368-2379.
- [44] Noshay, P.A., Khalaf, A.A.A., Ibrahim, M.A., Mekki, A.M., Abdelrahman, R.E., Farghali, A., Tammam, A.A.E., and Zaki, A.R. (2022). Alterations in reproductive parameters and steroid biosynthesis induced by nickel oxide nanoparticles in male rats: The ameliorative effect of hesperidin. *Toxicology*, 473, 153208.
- [45] Al-Baqami, N.M., and Hamza, R.Z. (2021). Protective effect of resveratrol against hepatotoxicity of cadmium in male rats: antioxidant and histopathological approaches. *Coatings*, 11(5), 594.
- [46] Karaboduk, H., Adiguzel, C., Uzunhisarcikli, M., Apaydin, F.G., and Kalender, Y. (2025). Melatonin mitigates abamectin-induced subacute hematotoxicity and hepato-renal toxicity in rats by regulating oxidative stress, Inflammatory responses, and apoptosis. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 39(10), e70512.
- [47] Ayhan, H., Adiguzel, C., Bayram, K.K., Akin, A.T., Apaydin, F.G., and Kalender, Y. (2025). Effect of propolis supplementation on cadmium toxicity associated with renal and hepatic dysfunction in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 87, 127587.
- [48] Adıgüzel, Ç., and Kalender, Y. (2015). Lead nitrate induced toxic effects on small intestine tissues in diabetic and non-diabetic rats: Role of sodium selenite. *Gazi University Journal of Science*, 28(4), 541-544.
- [49] Apaydin, F.G., Baş, H., Kalender, S., Adıgüzel, C., and Kalender, Y. (2019). Histopathological effect of bendiocarb on small intestine tissues of rats: Role of vitamins C and E. *Gazi University Journal of Science*, 32(2), 402-407.
- [50] Singh, M., Verma, Y., and Rana, S. V.S. (2022). Nephrotoxicity of nickel nano and microparticles in rat-a comparative, time dependent study with special reference to antioxidant defence system. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*, 52(9), 1335-1344.