

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2026;19(2): 244-254

doi: 10.26559/mersinsbd.1809936

Kurşun asetat maruziyetine bağlı gelişen mide hasarında naringinin visfatin ve TNF- α immunreaktivitesi üzerinden potansiyel koruyucu etkilerinin belirlenmesi

 Mehmet Akif Ovalı¹,  Gülsen Bayrak²,  Sebile Azırak³,  Yusuf Özay⁴

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Çanakkale, Türkiye

² Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Uşak, Türkiye

³ Adıyaman Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Adıyaman, Türkiye

⁴ Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Adıyaman, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışma, güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahip doğal bir flavonoid olan naringinin, kurşun asetatın neden olduğu gastrik mukozal hasara karşı koruyucu etkilerini araştırmayı amaçlamıştır. Kurşun toksisitesi, mide mukozasında oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtı artırarak morfolojik bütünlüğü bozmaktadır. Bu nedenle, naringinin bu patolojik süreç üzerindeki potansiyel düzenleyici rolü değerlendirilmiştir. **Yöntem:** Toplam 28 erkek Wistar albino sıçan dört gruba ayrılmıştır: kontrol, naringin (40 mg/kg), kurşun asetat (500 ppm) ve kurşun asetat+naringin. Uygulamalar 30 gün boyunca orogastrik gavaj ve içme suyu yoluyla gerçekleştirilmiştir. Deney sonunda elde edilen mide dokuları Hematoksilen-Eozin (H&E) boyası ile histopatolojik olarak, visfatin ve TNF- α antikoru kullanılarak immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Kurşun asetat uygulaması, belirgin ödem, epitel dejenerasyonu, muskularis mukozaya kadar uzanan erozyon, vasküler konjesyon ve yoğun inflamatuvar infiltrasyona neden olmuştur ($p<0.001$). Buna karşın, naringin tedavisi bu hasar parametrelerinde anlamlı azalma sağlamış, mide mukozasının histolojik bütünlüğünü korumuştur. Ayrıca, kurşun asetat grubunda artan visfatin ve TNF- α immünoreaktivitesi, naringin uygulamasıyla belirgin biçimde azalmıştır ($p<0.05$). **Sonuç:** Naringin, kurşun asetatın neden olduğu gastrik mukozal hasarı yapısal bütünlüğü koruyarak ve inflamatuvar yanıtı baskılayarak önlemiştir. Bulgular, naringinin inflamatuvar yanıtla ilişkili belirteçler üzerindeki düzenleyici etkileri ve histolojik bulgular ışığında, gastrik doku bütünlüğünün korunmasına katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Naringin, ağır metal kaynaklı gastrointestinal toksisitelerde koruyucu veya tamamlayıcı bir farmakolojik ajan olarak değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Naringin, kurşun asetat, gastrik mukozal hasar, visfatin, TNF- α

Yazının geliş tarihi: 24.10.2025

Yazının kabul tarihi: 02.01.2026

Sorumlu yazar: Mehmet Akif Ovalı, Adres: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Çanakkale, Türkiye. Telefon: 02862180018/25038, E-posta: maovali@comu.edu.tr.



Bu derginin içeriği Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License kapsamında lisanslanmıştır.

Determination of the potential protective effects of naringin on lead acetate-induced gastric injury through visfatin and TNF- α immunoreactivity

Abstract

Aim: This study aimed to investigate the protective potential of naringin, a natural flavonoid with potent antioxidant and anti-inflammatory properties, against lead acetate-induced gastric mucosal injury in rats. Lead toxicity disrupts gastric morphology through oxidative stress and excessive inflammatory activation. Therefore, the present research evaluated whether naringin could preserve gastric integrity by modulating inflammation and cellular stress responses.

Method: Twenty-eight adult male Wistar albino rats were randomly divided into four groups: control, naringin (40 mg/kg), lead acetate (500 ppm), and lead acetate+naringin. Treatments were administered for 30 consecutive days by oral gavage and in drinking water. At the end of the experiment, gastric tissues were collected for histopathological examination using Hematoxylin-Eosin staining and for immunohistochemical assessment of visfatin and TNF- α expression.

Results: Lead acetate exposure caused severe gastric mucosal alterations, including edema, epithelial cell degeneration, erosion extending to the muscularis mucosa, vascular congestion, and intense inflammatory cell infiltration ($p<0.001$). In contrast, naringin treatment significantly alleviated these pathological changes, maintaining tissue morphology close to that of the control group. Moreover, visfatin and TNF- α immunoreactivity levels were markedly increased in the lead acetate group but significantly decreased in the lead acetate+naringin group ($p<0.05$), indicating a strong anti-inflammatory response. **Conclusion:** Naringin demonstrated significant gastroprotective effects against lead-induced mucosal injury by preserving histological integrity and suppressing pro-inflammatory cytokine expression. The findings suggest that naringin may help preserve gastric tissue integrity by regulating inflammatory markers and may be considered a protective or adjunctive agent in heavy metal-induced gastrointestinal toxicities.

Keywords: Naringin, Lead acetate, Gastric mucosal injury, Visfatin, TNF- α

Giriş

Kurşun, yaklaşık 6000 yıldır insan faaliyetleriyle ilişkilendirilen bir metaldir ve bu elemente maruz kalma ile yaygın kullanımı, en önemli çevresel ve halk sağlığı sorunları arasında kabul edilmektedir.¹ Bu nedenle, son yıllarda metallerin ve metal bileşiklerinin insan ve hayvan sağlığı üzerindeki etkilerine yönelik ilgi giderek artmıştır.² Uzun süreli kurşun maruziyeti; mide, kalp, böbrek ve karaciğer gibi çeşitli doku ve organlarda toksisiteye neden olabilmektedir.¹ Genel olarak, kanda bulunan kurşunun yaklaşık %85-90'ı eritrositlere bağlı halde bulunur.² Kurşunun bir kısmı böbreklerde glomerüler filtrasyon ve tübüler reabsorpsiyon yoluyla vücuttan atılmaktadır.^{3,4} Ancak uzun süreli maruziyet, konstipasyon, kusma, kramp, bulantı ve abdominal kolik gibi gastrointestinal komplikasyonlara yol açabilmektedir.⁵

Subkronik kurşun maruziyetinin sıçanlarda mide motilitesini yavaşlattığı gösterilmiştir.⁶ Bununla birlikte, kurşunun mide tarafından üretilen salgısal ürünler üzerindeki etkileri ve bu etkilerin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.⁷ Visfatin, 491 amino asitten oluşan 52 kDa'lık bir polipeptittir ve geni kromozom 7'nin uzun kolunda yer almaktadır.⁸ Bu molekül, ilk olarak 1994 yılında lenfositler tarafından salgılanan yeni sitokin-benzeri molekülleri araştıran çalışmalar sırasında tanımlanmıştır.⁹ Visfatin'in, interlökin-7 ve kök hücre faktörünün B hücre öncüllerinin olgunlaşması üzerindeki etkilerini artırdığı belirlenmiş ve bu nedenle "pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)" olarak adlandırılmıştır.^{8,9} Visfatin'in çeşitli sitokinler ve antiinflamatuvar ilaçlar üzerinde etkili olduğu, ayrıca insan monositlerinde yapılan çalışmalarda doza

bağımlı biçimde IL-1 β , TNF- α ve IL-6 sentezini indükleyerek proinflamatuvar özellikler gösterdiği rapor edilmiştir.¹⁰ Bununla birlikte, yüksek konsantrasyonlarda visfatin'in antiinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu da uyardığı bildirilmektedir.¹¹ Bu nedenle visfatin ve TNF- α , mide mukozasında inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde güvenilir ve uygun markerlar olarak seçilmiştir. Antioksidan ve antiinflamatuvar ajanlar, organ fonksiyonlarını korumak amacıyla çeşitli moleküler sinyal yollarını etkileyebilmektedir.^{12,13} Narenciye meyveleri, polifenolik bileşikler açısından en iyi bilinen kaynaklardan biridir ve naringin, bu bitkilerin meyvelerinden elde edilen başlıca flavonoidlerden biridir.¹⁴ Naringin (C₂₇H₃₂O₁₄; molekül ağırlığı: 580.4 g/mol), naringenin türevi bir flavanon glikozittir.¹⁵ Üzüm ve narenciye meyvelerinde bulunur ve narenciye sularına özgü acı tat oluşumundan sorumludur.¹⁶ Bağırsaklarda, mikrobiyota tarafından naringin hidrolize edilerek aglikon formu olan naringenine dönüştürülür; bu bileşik daha sonra portal dolaşım yoluyla emilir.¹⁷ Deneysel çalışmalar, oral alımdan sonra portal ven yoluyla emilen naringinin plazma biyoyararlanımını etkileyebilecek kapsamlı bir metabolizmaya uğradığını göstermiştir.¹⁸ Çeşitli çalışmalar, naringinin antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik, metal şelatlayıcı ve antikarsinojenik özelliklere sahip olduğunu ortaya koymuştur.^{18,19} Bu çalışmada hipotezimiz, naringinin kurşun kaynaklı gastrik inflamasyonu visfatin ve TNF- α modülasyonu yoluyla azaltabileceğidir. Çalışmamızda antiinflamatuvar bir ajan olan naringinin gastrik mukozada gelişen inflamasyona karşı potansiyel koruyucu etkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, 20.02.2025 tarihli ve 2025/001 sayılı karar ile Adıyaman Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından etik uygunluk açısından onaylanmıştır. Deneysel işlemler, Adıyaman Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim,

Uygulama ve Araştırma Merkezi (ADYÜDEHAM) ile Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Tüm deneyler Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu'na uygun olarak yapıldı.

Deney Hayvanlarının Temini ve Beslenmesi

Çalışmada, 8–10 haftalık, erişkin, erkek, toplam 28 adet Wistar albino sıçan ADYÜDEHAM biriminden temin edilmiştir. Hayvanlar, ADYÜDEHAM Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda, 22–25°C sıcaklık aralığında sabit tutulan, 12 saat aydınlık (07:00–19:00) ve 12 saat karanlık (19:00–07:00) döngüsüne sahip kontrollü çevre koşullarında barındırılmıştır. Sıçanlar, günlük olarak temizlenen özel olarak tasarlanmış kafeslerde tutulmuştur. Tüm hayvanlara aynı standart sıçan yemi verilmiş ve *ad libitum* şekilde yem ve su erişimi sağlanmıştır. Yemler paslanmaz çelik kaplarda sunulmuş, su ise cam şişeler aracılığıyla musluk suyu kullanılarak temin edilmiştir.

Deney Grupları

Otuz gün süren deneysel çalışmada, toplam 28 sıçan dört eşit gruba ayrılmış olup, her grupta 7 hayvan bulunmuştur. Gruplar aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur:

Grup I (Kontrol grubu, n=7): Deney süresi boyunca sıçanlara herhangi bir işlem uygulanmamıştır.

Grup II (Naringin grubu, n=7): Sıçanlara, deney süresi boyunca (30 gün) her gün orogastrik gavaj yoluyla, distile suda çözündürülmüş (Herbo Nutra, CAS Numarası: 10236-47-2, Hindistan) 40 mg/kg dozunda naringin uygulanmıştır.²⁹

Grup III (Kurşun asetat grubu, n=7): Sıçanların cam su şişelerine normal musluk suyu konulmuş ve buna, 30 gün süreyle 500 ppm konsantrasyonda kurşun asetat (Merck/Millipore, EMSURE®/ACS reagent, CAS: 6080-56-4, Almanya) eklenmiştir. Ayrıca, kurşun asetatın cam şişelerde çökmesini önlemek amacıyla 0,5 ml asetik asit ilave edilmiştir. Deney süresince su şişeleri gün aşırı kontrol edilmiştir. Grup IV (Kurşun asetat + Naringin grubu, n=7): Sıçanlara, deney süresi boyunca (30 gün) her

gün orogastrik gavaj yoluyla distile suda çözündürülmüş (Herbo Nutra, CAS Numarası: 10236-47-2, Hindistan) 40 mg/kg dozunda naringin verilmiştir. Ayrıca, Kurşun Asetat Grubu'nda olduğu gibi, sıçanların cam su şişelerine normal musluk suyu konularak 500 ppm kurşun asetat (Merck/Millipore, EMSURE®/ACS reagent, CAS: 6080-56-4, Almanya) ve 0,5 ml asetik asit eklenmiştir. Deney süresince su şişeleri gün aşırı kontrol edilmiştir.

Doku Örneklerinin Alınması

DeneySEL sürenin sonunda, tüm gruplardaki sıçanlar ketamin (50 mg / kg Ketalar; Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve ksilazin hidroklorür (20 mg /kg Rompun; Bayer Türk İlaç Ltd. Şti.) anestezisi altında işleme alınmış ve ardından sakrifiye edilmiştir. Elde edilen mide dokusu örnekleri, fizyolojik serum ile yıkandıktan sonra uygun koşullarda histolojik ve immünohistokimyasal analizlerde kullanılmak üzere %10'luk nötral formaldehit çözeltisine alınarak fikse edilmiştir.

Histolojik Analizler

Histopatolojik incelemeler, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Sakrifiye edilen hayvanlardan elde edilen mide dokuları, %10 nötral formaldehit içerisinde bir hafta süreyle fiksasyona tabi tutulmuş, ardından ışık mikroskopik inceleme için rutin doku takibine alınmıştır. Rutin histolojik doku takip aşamaları (alkol, ksilol ve parafin serileri) sonrası dokular parafine gömülerek bloklanmıştır. Parafin bloklardan 4-6 µm kalınlığında kesitler, Thermo Shandon Finesse ME mikrotom (Thermo Fisher Scientific, Cheshire, Birleşik Krallık) ile alınmıştır. Elde edilen kesitler Hematoksilen & Eozin (H&E) boyama yöntemiyle boyanarak ışık mikroskobu (Nikon, ECLIPSE E200, Japan) altında yarı kantitatif olarak değerlendirilmiş ve mikrofotografı çekilmiştir.

Histopatolojik değerlendirme için, tüm gruplara ait H&E kesitlerinde ödem, epitel dejenerasyon, muskularis mukoza tabakasına kadar uzanan erozyon, konjesyon

ve infiltrasyon değerlendirilmiş; her parametre 0 = hasar yok, 1 = %10 hasar, 2 = %10-25 hasar, 3 = %25-50 hasar, 4 = %50-75 hasar ve 5 = >%75 hasar olarak skorlanmıştır.

İmmünohistokimyasal Analizler

Parafin bloklardan 4-6 µm kalınlığında kesitler alınarak poly-L-lizin kaplı lamlara yerleştirilmiş ve deparafinize edilmiştir. Daha sonra kesitler, kademeli alkol serilerinden geçirilmiş ve antijen geri kazanımı amacıyla sitrat tampon çözeltisi (pH: 6) içerisinde mikrodalga fırında (750 W) 12 dakika kaynatılmıştır. Isıtma işlemi sonrasında dokular oda sıcaklığında soğutulmuş ve PBS (Fosfat Tamponlu Salin) ile yıkanmıştır. Endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek için hidrojen peroksit çözeltisi 6 dakika süreyle uygulanmıştır. Dokular PBS ile 3×5 dakika yıkandıktan sonra, blokaj solüsyonu 5 dakika boyunca uygulanmıştır. Daha sonra, 1/200 oranında seyreltilmiş primer antikorlar uygulanmış ve oda sıcaklığında nemli bir ortamda 60 dakika süreyle inkübe edilmiştir. Kullanılan primer antikorlar: visfatin antikor (EAP0059; Elabscience, Huwan, Çin) ve TNF-α antikor (ab220210; Abcam, Londra, Birleşik Krallık)'tır. Primer antikor inkübasyonu sonrasında dokular tekrar PBS ile 3×5 dakika yıkanmış ve ardından primer antikor ile uyumlu sekonder antikor ile oda sıcaklığında nemli ortamda 30 dakika inkübe edilmiştir. Sekonder antikor uygulamasının ardından dokular PBS ile 3×5 dakika yıkanmış, ardından Streptavidin Peroksidaz (TS-125-HR, Lab Vision Corporation, ABD) ile oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edilmiştir. Sonrasında PBS içine alınan kesitler, 3-amino-9-etilkarbazol (AEC) substratı + AEC kromojen çözeltisi ile işleme tabi tutulmuş ve boyanma sinyalleri ışık mikroskobu altında gözlemlenmiştir. Tüm gruplar aynı anda PBS ile yıkanmıştır. Dokular, Mayer hematoksileni ile zıt boyama yapıldıktan sonra PBS ve distile su ile yıkanmış, ardından uygun bir montaj solüsyonu (Large Volume Vision Mount, TA-125-UG, Lab Vision Corporation, ABD) kullanılarak lamel ile kapatılmıştır. Hazırlanan lamlar ışık mikroskobu (Nikon, ECLIPSE E200, Japan) altında incelenmiş, mikrofotografı çekilmiştir.

İmmünreaktivite, boyanmanın yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4: %26–50, 0.6: %51–75, 0.9: %76–100) ve boyanma şiddeti (0: yok, +0.5: çok zayıf, +1: zayıf, +2: orta, +3: güçlü) esas alınarak değerlendirilmiştir. Bu iki parametrenin çarpımı ile histoskor hesaplanmıştır (Histoskor=yaygınlık×şiddet).²⁰

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 26 programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal veriler medyan (min–maks) değerleri ile özetlenmiştir. İki den fazla grup arasındaki genel karşılaştırmalarda Kruskal–Wallis testi, iki grup arasındaki karşılaştırmalarda ise Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca Bonferroni düzeltmesi uygulanmış ve tüm testler için anlamlılık düzeyi $p<0.01$ olarak kabul edilmiştir. Bağımlı değişkenlerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t-testi kullanılmış, anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular

Histolojik Bulgular

Hematoksilen & Eozin Bulguları

Hematoksilen & Eozin ile boyanmış kesitlerin ışık mikroskobu altında incelenmesi sonucunda, tüm gruplara ait mide dokuları ödem, epitel dejenerasyonu, muskularis mukoza tabakasına kadar uzanan erozyon, konjesyon ve infiltrasyon açısından yarı kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeye göre, kontrol (Resim 1A) ve naringin (Resim 1D) gruplarına ait mide dokularının normal histolojik yapıya sahip oldukları ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kurşun asetat grubunda (Resim 1B) belirgin ödem ve konjesyon artışı ($p<0.001$), epitel dejenerasyonu ($p<0.001$) gözlenmiştir. Ayrıca, bu grupta muskularis mukoza tabakasına kadar uzanan infiltrasyon ve erozyonun kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede arttığı saptanmıştır ($p<0.001$). Kurşun asetat grubuyla karşılaştırıldığında, kurşun asetat+naringin grubunda (Resim 1C) ödem ve konjesyonun azaldığı

($p<0.001$), epitel dejenerasyonunda azalma olduğu ($p<0.001$) ve ayrıca infiltrasyon ile mukozal erozyonun anlamlı düzeyde azalarak kontrol grubuna benzer bir görünüm sergilediği belirlenmiştir ($p<0.001$) (Tablo 1).

İmmünohistokimyasal Bulgular

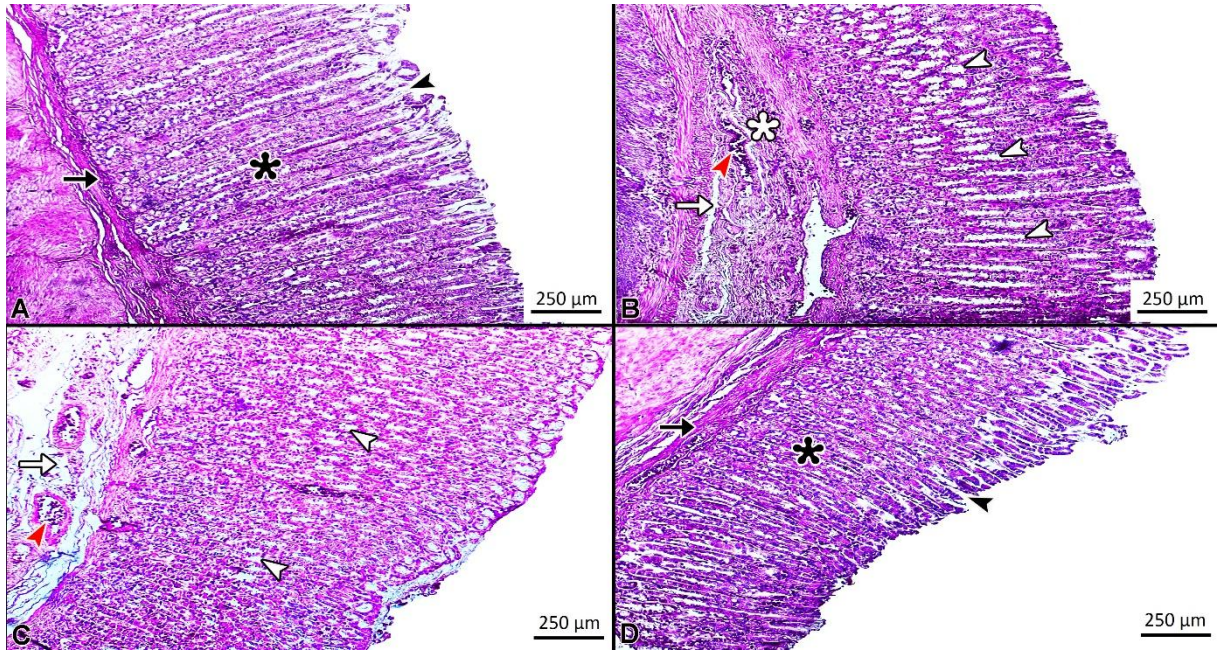
Mide Dokusunda Visfatin ve TNF- α İmmünreaktivite Düzeyleri

Visfatin (Resim 2) ve TNF- α (Resim 3) için yapılan immünohistokimyasal boyamalar ışık mikroskobu altında incelendiğinde, bu belirteçlere ait immünreaktivitenin mide dokusunda mevcut olduğu gözlemlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalara göre, Kontrol ve Naringin gruplarında Visfatin ve TNF- α immünreaktivite düzeyleri birbirine benzer bulunmuştur ($p=0.377$, $p=0.717$, $p=0.752$, sırasıyla). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, Kurşun Asetat grubunda Visfatin ve TNF- α immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak, Kurşun Asetat+Naringin grubunda, Kurşun Asetat grubuna kıyasla Visfatin ve TNF- α immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Tablo 2).

Tartışma

Bu çalışmada, kurşun asetat kaynaklı gastrik mukozal hasara karşı naringinin potansiyel koruyucu etkileri histopatolojik ve immünohistokimyasal parametreler kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, naringinin kurşun asetat maruziyetinin indüklediği morfolojik bozulmaları ve inflamatuvar yanıtı anlamlı düzeyde baskıladığını göstermektedir.

Kurşun asetat uygulamasının gastrik mukozada ödem, epitel hücre dejenerasyonu, mukozal erozyon, konjesyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonuna yol açtığı belirlenmiştir. Bu bulgular, kurşunun gastrointestinal sistem üzerinde oksidatif stres, nitrik oksit dengesizliği ve inflamatuvar mediyatörler aracılığıyla toksik etki oluşturduğunu bildiren önceki çalışmalarla uyumludur.^{5-7,22} Gastrik mukozal bariyer bütünlüğünün bozulması,



Resim 1: Kontrol (A), Kurşun Asetat (B), Kurşun Asetat + Naringin (C) ve Naringin (D) gruplarına ait H&E boyamaları. Kontrol ve Naringin gruplarında normal morfolojiye sahip gastrik çukurlar (siyah ok başı), normal gastrik mukoza (siyah yıldız) ve muskularis mukoza tabakası (siyah ok) gözlenmektedir. Kurşun Asetat grubunda epitel dejenerasyonu (beyaz ok başı), submukozada infiltrasyon (beyaz yıldız), ödem (beyaz ok) ve damarlarda konjesyon (kırmızı ok başı) izlenmektedir. Kurşun Asetat + Naringin grubunda ise Kurşun Asetat grubuna kıyasla epitel dejenerasyonu (beyaz ok başı), ödem (beyaz ok) ve vasküler konjesyonun (kırmızı ok başı) azaldığı gözlenmektedir. Büyütme: 100X, Scale bar: 250 µm.

kurşun toksisitesinin önemli patofizyolojik bileşenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

Naringin ile tedavi edilen grupta histopatolojik hasar bulgularının belirgin şekilde azalması, bu flavonoidin gastrik mukozada hücresel bütünlüğü koruyucu bir etki gösterdiğini düşündürmektedir. Epitel organizasyonunun korunması ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun azalması, naringinin yalnızca morfolojik değil, aynı zamanda fonksiyonel düzeyde de koruyucu rol üstlendiğine işaret etmektedir. Bu etki profili, flavonoidlerin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleriyle uyumludur.¹²⁻¹⁴

İmmünohistokimyasal değerlendirmelerde, kurşun asetat grubunda visfatin ve TNF- α immünreaktivitesinde anlamlı artış saptanmıştır. Visfatin (NAMPT), inflamasyon, hücre metabolizması ve oksidatif stres yanıtlarıyla ilişkili çok işlevli bir adipokin olup⁹⁻¹¹, TNF- α gastrik mukozada epitel hasarı, damar geçirgenliği artışı ve apoptoz süreçlerinde merkezi rol

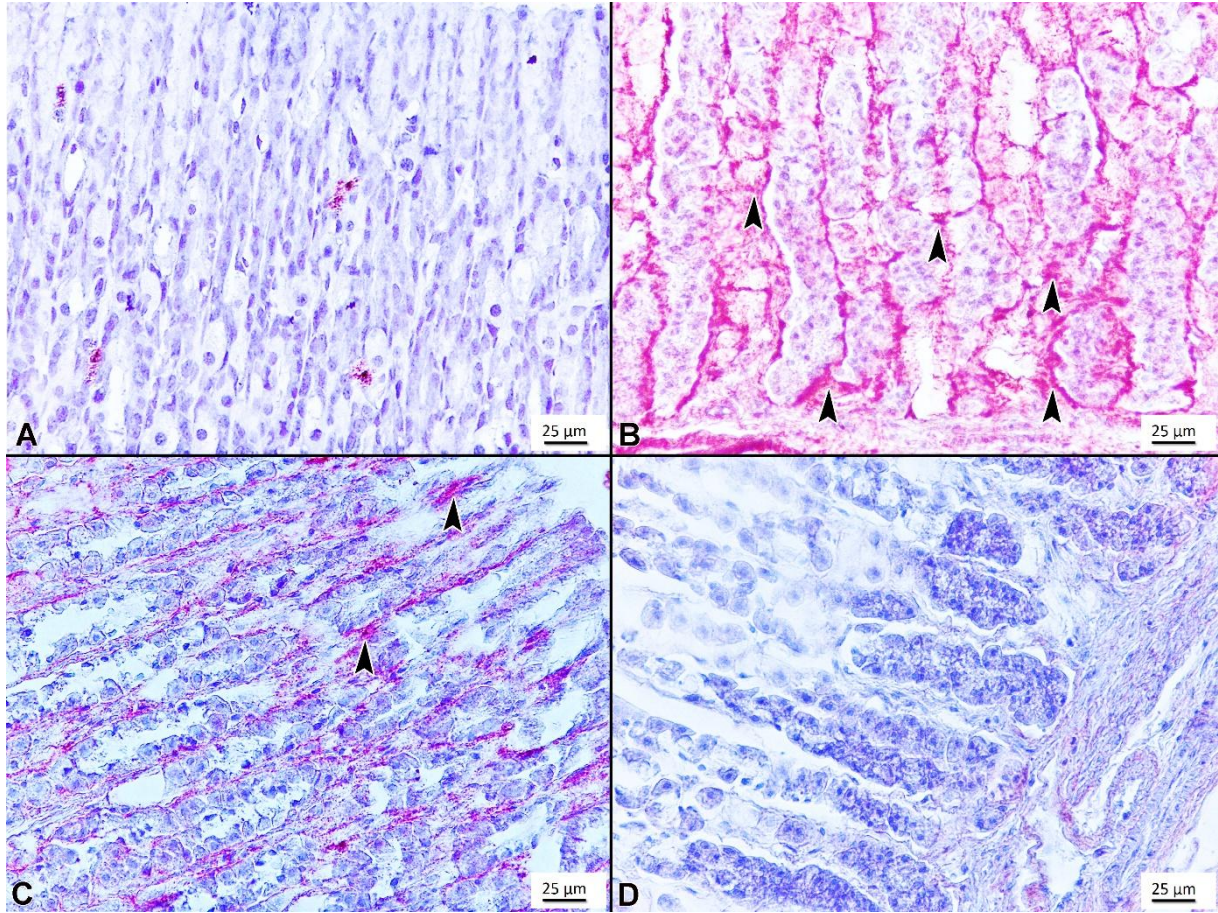
oynamaktadır.²³ Bu iki belirtecin eş zamanlı artışı, kurşun asetat maruziyetinin gastrik dokuda aktif ve sürdürülebilir bir inflamatuvar yanıtı tetiklediğini göstermektedir.

Naringin tedavisiyle birlikte visfatin ve TNF- α ekspresyonunun anlamlı düzeyde baskılanması, naringinin antiinflamatuvar etkisinin moleküler düzeyde de geçerli olduğunu ortaya koymaktadır. Visfatin düzeylerindeki azalmanın, inflamatuvar yanıtın yanı sıra metabolik stres süreçlerinin de modüle edilmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu durum, flavonoidlerin NF- κ B ve ilişkili sinyal yolları üzerindeki düzenleyici etkileriyle uyumludur.¹²⁻¹³

Naringinin mide dokusu üzerindeki koruyucu etkileri, farklı deneysel gastrik hasar modellerinde de bildirilmiştir. Etanol ile indüklenen gastrik lezyonlarda naringinin belirgin antiülser etki gösterdiği ve diklofenak sodyum ile oluşturulan gastrik ülser modelinde naringinin histolojik iyileşmeyi ve inflamatuvar belirteçleri anlamlı düzeyde iyileştirdiğini rapor

etmiştir.²⁴⁻²⁵ Bu çalışmalar, mevcut bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, naringinin gastrik mukozada farklı

etiyojilere bağlı hasarlarda ortak koruyucu mekanizmalar geliştirebildiğini düşündürmektedir.



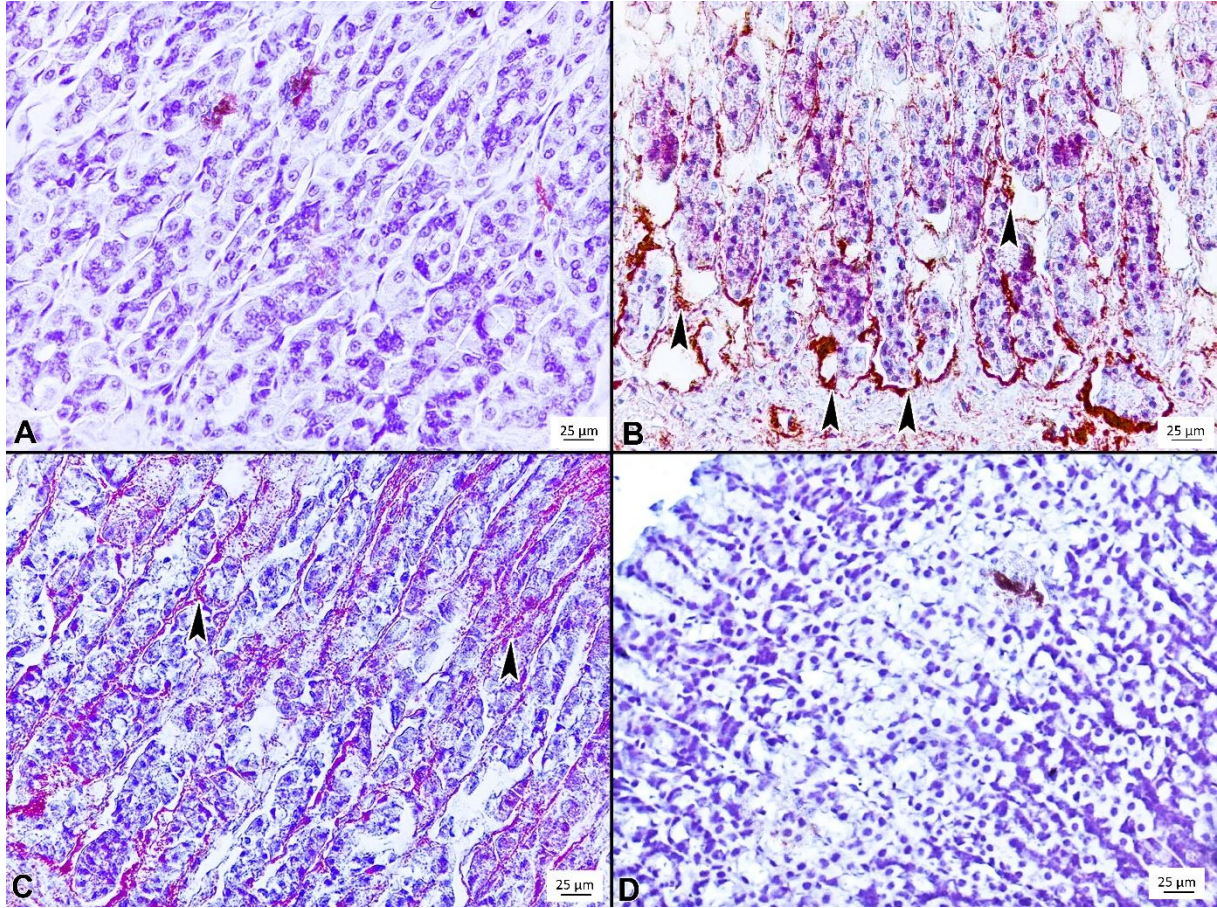
Resim 2: Kontrol (A), Kurşun Asetat (B), Kurşun Asetat + Naringin (C) ve Naringin (D) gruplarına ait Visfatin immün işaretlemeler. Kurşun Asetat ve Kurşun Asetat + Naringin gruplarında pozitif boyanma (siyah ok başı) gözlenmektedir. Büyütme: 400X, Scale bar: 25 µm.

Benzer şekilde, inflamatuvar süreçlerin baskılanmasına yönelik etkiler kolit modelinde gösterilmiş ve naringin uygulamasının TNF- α başta olmak üzere proinflamatuvar sitokinleri azalttığı bildirilmiştir.²⁶ Bu bulgular, çalışmamızda gastrik mukozada gözlenen TNF- α baskılanmasını destekler niteliktedir.

Naringinin mide dokusuna özgü etkileri moleküler düzeyde ele alındığında, diyabetik rat modelinde naringinin mide dokusunda histolojik bütünlüğü koruduğu ve inflamasyon ile oksidatif stres belirteçlerini azalttığı gösterilmiştir.²⁷ Bu veriler, mevcut

çalışmada kurşun asetat kaynaklı gastrik hasarın naringin uygulamasıyla gerilemesini desteklemektedir.

Kurşun toksisitesi bağlamında, naringinin kurşun maruziyetine bağlı oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozu baskıladığını bildirilmiştir.²⁸ Özellikle TNF- α düzeylerindeki azalma, mevcut çalışmada naringin tedavisi sonrası gözlenen immünohistokimyasal değişikliklerle uyumludur ve naringinin kurşun toksisitesine karşı sistemik düzeyde inflamatuvar yanıtı modüle edebileceğini düşündürmektedir.



Resim 3: Kontrol (A), Kurşun Asetat (B), Kurşun Asetat + Naringin (C) ve Naringin (D) gruplarına ait TNF- α immün işaretlemeler. Kurşun Asetat ve Kurşun Asetat + Naringin gruplarında pozitif boyanma (siyah ok başı) gözlenmektedir. Büyütme: 400X, Scale bar: 25 μ m.

Tablo1. Tüm gruplardaki sıçanlara ait mide dokularının yarı kantitatif skorlaması

Gruplar	Ödem Medyan (min-maks)	Konjesyon Medyan (min-maks)	İnfiltrasyon Medyan (min-maks)	Mukozal Erozyon Medyan (min-maks)	Epitelyal dejenerasyon Medyan (min-maks)
<i>Kontrol Grubu</i>	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)
<i>Kurşun Asetat Grubu</i>	3.00 (2.00-5.00) ^a	3.00 (3.00-4.00) ^a	3.00 (2.00-3.00) ^a	4.00 (1.00-5.00) ^a	3.00 (1.00-5.00) ^a
<i>Kurşun Asetat+Naringin Grubu</i>	1.00 (1.00-1.00) ^b	1.00 (1.00-2.00) ^b	1.00 (1.00-2.00) ^b	1.00 (1.00-3.00) ^b	1.00 (1.00-2.00) ^b
<i>Naringin Grubu</i>	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)

^a Kontrol grubuna göre karşılaştırma (p < 0.05).

^b Kurşun asetat grubuna göre karşılaştırma (p < 0.05).

Tablo 2. Mide dokusunda visfatin ve TNF- α 'nın histolojik skorlamaları

Gruplar	Visfatin Medyan (min-maks)	TNF- α Medyan (min-maks)
<i>Kontrol Grubu</i>	0.30 (0.20-0.50)	0.30 (0.10-0.40)
<i>Kurşun Asetat Grubu</i>	1.80 (0.90-2.70) ^a	1.80 (1.20-2.70) ^a
<i>Kurşun Asetat + Naringin Grubu</i>	0.60 (0.20-0.80) ^b	0.50 (0.30-0.70) ^b
<i>Naringin Grubu</i>	0.20 (0.10-0.50)	0.30 (0.20-0.50)

^a Kontrol grubuna göre karşılaştırma (p < 0.05).^b Kurşun asetat grubuna göre karşılaştırma (p < 0.05).

Naringinin farmakokinetik özellikleri dikkate alındığında, oral alım sonrası gastrointestinal sistemde naringenine hidrolize edilmesi ve bu aktif metabolitin daha yüksek biyoyararlanıma sahip olması, mide mukozasında lokal koruyucu etki göstermesini açıklayabilir.^{15,17,21} Bununla birlikte, dokuya özgü metabolit dağılımı ve lokal konsantrasyonlara ilişkin veriler sınırlıdır.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında, biyokimyasal oksidatif stres parametrelerinin ve gen ekspresyon analizlerinin değerlendirilmemiş olması yer almaktadır. Bununla birlikte, histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguların birlikte değerlendirilmesi, naringinin kurşun asetat kaynaklı gastrik mukozal hasarda yapısal bütünlüğün korunması ve inflamatuvar yanıtın baskılanması yoluyla anlamlı bir koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, çalışmanın bulguları, naringinin kurşun asetatın neden olduğu gastrik mukozal hasara karşı belirgin koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Naringin, oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtın yol açtığı hücrel dejenerasyon, ödem ve mukozal erozyonu azaltarak mide dokusunun morfolojik bütünlüğünü korumuştur. Ayrıca, naringin uygulaması visfatin ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu anlamlı düzeyde baskılayarak inflamatuvar sürecin moleküler belirteçlerinde iyileşme sağlamıştır. Bu etkiler, naringinin

antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleriyle uyumlu olup, flavonoidlerin biyolojik koruma mekanizmalarına katkısını desteklemektedir. Kontrol grubuyla benzer histolojik ve immünohistokimyasal sonuçlar elde edilmesi, naringinin fizyolojik koşullarda güvenli bir biyomolekül olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, naringin hem yapısal bütünlüğün korunması hem de inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi yoluyla kurşun kaynaklı gastrik hasara karşı güçlü bir gastroprotektif ajan olarak öne çıkmaktadır. Ancak bu etkilerin klinik olarak doğrulanabilmesi için, naringinin farmakokinetik özelliklerini ve uzun dönem güvenliliğini değerlendiren ileri deneysel ve klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Bunun yanı sıra çalışmamızda biyokimyasal verilerin eksikliği makalemizin kısıtlılık yönünü oluşturmaktadır.

Yazar Katkısı: Tasarım: MAO, GB; Veri toplama: MAO, GB, SA, YÖ; Veri analizi ve yorumlama: MAO, GB, SA, YÖ; Çalışmanın Eleştirel İncelemesi: MAO, GB; Makale yazımı: MAO, GB, SA, YÖ

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması söz konusu değildir.

Mali Destek: Kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir özel mali destek almamıştır.

Kaynaklar

1. Reis MF, Sampaio C, Brantes A, Aniceto P, Melim M, Cardoso L, et al. Human exposure to heavy metals in the vicinity of Portuguese solid waste incinerators: Part 3: biomonitoring of Pb in blood of children under the age of 6 years. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210(3-4):455-459.
2. Toplan S, Ozcelik D, Gulyasar T, Akyolcu MC. Changes in hemorheological parameters due to lead exposure in female rats. *J Trace Elem Med Biol*. 2004;18(2):179-182.
3. Tyroler HA. Epidemiology of hypertension as a public health problem: an overview as background for evaluation of blood lead-blood pressure relationship. *Environ Health Perspect*. 1988;78:3-7.
4. Schwartz J. Lead, blood pressure, and cardiovascular disease in men and women. *Environ Health Perspect*. 1991;91:71-75.
5. Walsh CT, Ryden EB. The effect of chronic ingestion of lead on gastrointestinal transit in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1984;75(3):485-495.
6. Ryden EB, Walsh CT. The effect of lead on cholinergic contractile function in the rat forestomach. *Toxicology*. 1987;45(1):65-78.
7. Vahedian Z, Nabavizadeh F, Keshavarz M, Vahedian J, Mirershadi F. Lead exposure changes gastric acid secretion in rat: role of nitric oxide (NO). *Acta Med Iran*. 2011;49(1):3-8.
8. Majka SM, Barak Y, Klemm DJ. Concise review: adipocyte origins: weighing the possibilities. *Stem Cells*. 2011;29(7):1034-1040.
9. Sommer G, Garten A, Petzold S, Beck-Sickinger AG, Blüher M, Stumvoll M, et al. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clin Sci (Lond)*. 2008;115(1):13-23.
10. Busso N, Karababa M, Nobile M, Rolaz A, Van Gool F, Galli M, et al. Pharmacological inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin enzymatic activity identifies a new inflammatory pathway linked to NAD. *PLoS One*. 2008;3(5):e2267.
11. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*. 2007;178(3):1748-1758.
12. Chen L, Teng H, Jia Z, Battino M, Miron A, Yu Z, Cao H, Xiao J. Intracellular signaling pathways of inflammation modulated by dietary flavonoids: The most recent evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58:2908-2924.
13. Chen L, Teng H, Xie Z, Cao H, Cheang WS, Skalicka-Woniak K, Georgiev MI, Xiao J. Modifications of dietary flavonoids towards improved bioactivity: An update on structure-activity relationship. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58:513-527.
14. Tripoli E, La Guardia M, Giammanco S, Di Majo D, Giammanco M. Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties: A review. *Food Chem*. 2007;104:466-479.
15. Zhang J, Gao W, Liu Z, Zhang Z, Liu C. Systematic analysis of main constituents in rat biological samples after oral administration of the methanol extract of *Fructus Aurantii* by HPLC-ESI-MS/MS. *Iran J Pharm Res*. 2014;13:493-503.
16. Chtourou Y, Gargouri B, Kebieche M, Fetoui H. Naringin abrogates cisplatin-induced cognitive deficits and cholinergic dysfunction through the down-regulation of AChE expression and iNOS signaling pathways in hippocampus of aged rats. *J Mol Neurosci*. 2015;56:349-362.
17. Choudhury R, Chowrimootoo G, Srai K, Debnam E, Rice-Evans CA. Interactions of the flavonoid naringenin in the gastrointestinal tract and the influence of glycosylation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;265:410-415.
18. Camargo CA, Gomes-Marcondes MCC, Wutzki NC, Aoyama H. Naringin inhibits tumor growth and reduces interleukin-6 and tumor necrosis factor α levels in rats with Walker 256 carcinosarcoma. *Anticancer Res*. 2012;32:129-133.

19. Chtourou Y, Aouey B, Aroui S, Kebieche M, Fetoui H. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of naringin on cisplatin-induced renal injury in the rat. *Chem Biol Interact.* 2016;243:1-9.
20. Koc S, Erdogan MA, Erdogan E, Yalcin A, Turk A, Erdogan MM. Protective effect of benfotiamine on methotrexate induced gastric damage in rats. *Biotech Histochem.* 2021;96(8):586-593.
21. Jangra R, Chowrimootoo G, Srai K, Debnam E, Rice-Evans CA. Interactions of the flavonoid naringenin in the gastrointestinal tract and the influence of glycosylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;265(2):410-415.
22. Wang J, Zhang Y, Zhang X, et al. Protective effects of *Hizikia fusiforme* and *Chlorella* sp. extracts against lead acetate-induced hepatotoxicity in rats. *Fisheries Aquat Sci.* 2019;22(1):2.
23. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev.* 2008;88(4):1547-1565.
24. Martin MJ, Marhuenda E, Pérez-Guerrero C, Franco JM. Antiulcer effect of naringin on gastric lesions induced by ethanol in rats. *Pharmacology.* 1994;49(3):144-150.
25. Ragab Mousa H, Fahmy Shaheen N. Gastroprotective and healing effect of naringin and quercetin in experimentally induced gastric ulcer by diclofenac sodium in adult male albino rat: a histological and immunohistochemical study. *Egypt J Hosp Med.* 2023;90(1):213-225.
26. Hambardikar VR, Mandlik DS. Protective effect of naringin ameliorates TNBS-induced colitis in rats via improving antioxidant status and pro-inflammatory cytokines. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2022;44(3):373-386.
27. Abas ASM, Sherif MH, Ibrahim S. Effects of naringin and zinc treatment on biochemical, molecular, and histological alterations in stomach and pancreatic tissues of STZ-induced diabetic rats. *Adv Biol.* 2025;9(4):2400688.
28. Mansour LAH, Elshopakey GE, Abdelhamid FM, Albukhari TA, Almhadi SJ, Refaat B, et al. Hepatoprotective and neuroprotective effects of naringenin against lead-induced oxidative stress, inflammation, and apoptosis in rats. *Biomedicines.* 2023;11(4):1080.
29. Alboghobeish S, Mahdavinia M, Zeidooni L, Samimi A, Oroojan AA, Alizadeh S, et al. Efficiency of naringin against testicular toxicity and oxidative stress induced by bisphenol A in rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2019;22(3):315-323.