ISSN 2757-5543 **GÜFFD 7. Cilt (1): 97-108 (2026)** DOI: 10.63716/guffd.1838839

Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi
https://dergipark.org.tr/tr/pub/guffd

Sıçanlarda Paladyum'un Akciğer Toksisitesi Üzerine Kuersetin'in Koruyucu Rolü

Tuğçe Aydoğdu [1], Fatma Gökçe Apaydın [*2]

[1] *Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, 06500, Ankara, Türkiye*
[2] *Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 06500, Ankara, Türkiye*

Öne Çıkanlar

- Paladyum akciğer dokusunda oksidatif strese ve patolojik değişikliklere neden olmuştur.
- Kuersetin paladyum toksisitesine karşı iyileştirici etkiler göstermiştir.

Makale Bilgileri

Geliş: 09/12/2025
Kabul: 18/05/2026

Anahtar Kelimeler

Ağır metal, Antioksidan, histopatoloji, Oksidatif stres, Akciğer

Öz

Paladyum, platin grubu bir metaldir ve güçlü katalitik aktiviteye sahiptir. Kuersetin, güçlü antioksidan kapasitesine sahip bir flavonoiddir. Bu çalışmada, paladyum klorürün sıçanların akciğer dokusunda indüklediği toksisiteye karşı kuersetinin koruyucu özelliği araştırılmıştır. 24 deney hayvanı, her grupta eşit dağılımda olacak şekilde rastgele 4 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar; Kontrol grubu, Kuersetin grubu (30 mg/kg v.a.), Paladyum grubu (8 mg/kg v.a.) ve Kuersetin+Paladyum grubudur. Uygulamalar oral gavaj yoluyla, 28 gün boyunca gerçekleştirilmiştir. Paladyum uygulanan sıçanların akciğer dokularındaki MDA miktarında kontrol grubundaki sıçanların MDA miktarına göre anlamlı bir artış meydana gelmiştir. Aynı zamanda Paladyum grubundaki sıçanların SOD, CAT, GPx ve GST antioksidan enzim aktivitelerinde, kontrol grubundaki sıçanların antioksidan enzim aktivitelerine göre anlamlı bir azalma ile birlikte akciğer dokularında kontrol grubuna kıyasla histopatolojik değişiklikler ve immunhistokimyasal değişimler gözlenmiştir. Kuersetin+Paladyum uygulamalı grup ile Paladyum uygulamalı grup karşılaştırıldığında akciğer dokularındaki MDA miktarı azalırken, antioksidan enzim aktivitelerinde anlamlı bir artış olmuştur. Ayrıca histopatolojik ve immunhistokimyasal değişimlerde iyileşmeler gözlenmiştir. Bu sonuçlar paladyum klorürün toksik etkisine karşı kuersetinin onarıcı etkisini göstermiştir.

Protective Role of Quercetin on Lung Toxicity of Palladium in Rats

Highlights

- Palladium caused oxidative stress and pathological changes in lung tissue.
- Quercetin demonstrated ameliorative effects against palladium toxicity.

Article Info

Received: 09/12/2025
Accepted: 18/05/2026

Keywords

Heavy metal, Antioxidant, Histopathology, Oxidative stress, Lung

Abstract

Palladium is a platinum group metal with strong catalytic activity. Quercetin is a flavonoid with strong antioxidant capacity. In this study, the protective properties of quercetin against palladium chloride-induced toxicity in the lung tissue of rats were investigated. 24 experimental animals were randomly divided into 4 groups with equal numbers in each group. These groups were: the Control group, the Quercetin group (30 mg/kg bw), the Palladium group (8 mg/kg bw), the Quercetin+Palladium group. Administrations were carried out via oral gavage for 28 days. A significant increase in the amount of MDA in the lung tissues of palladium-administered rats compared to the MDA amount in the control group. At the same time, a significant decrease in the antioxidant enzyme activities of SOD, CAT, GPx, GST in the palladium group compared to the control group, as well as histopathological/ immunohistochemical changes in the lung tissues of rats compared to the control group, were observed. Comparing the Quercetin+Palladium group to the Palladium group, there was a decrease in MDA levels in lung tissues, while antioxidant enzyme activities increased significantly. Improvements were also observed in histopathological and immunohistochemical changes. These results demonstrated the restorative effect of quercetin against the toxic effects of palladium chloride.

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Fatma Gökçe Apaydın, fguzun@gazi.edu.tr

GÜFFD GAZİ ÜNİVERSİTESİ FEN FAKÜLTESİ DERGİSİ

Araştırma Makalesi

1. GİRİŞ

Günümüzde artan nüfus yoğunluğu ve buna bağlı olarak meydana gelen çevre kirliliğiyle özellikle toprak, su ve havada meydana gelen kirlilik değişimleriyle ekolojik sistemde ciddi olumsuz durumlar meydana gelmektedir. Çevre kirliliğinin son yıllarda artmasına neden olan faktörler içerisinde başlıca ağır metaller gelmektedir. Teknolojik faaliyetlerin artması, sanayileşme ürünleri, gübre ve ilaç sektörü, pek çok atık, egzoz dumanı ve madencilik gibi pek çok faaliyet sonucunda ağır metaller çevre kirliliğinde önemli rol oynamaktadır [1]. Paladyum metali dünyada çok yaygın şekilde kullanılmakta olup özellikle maruziyetin bariz olduğu yerler diş hekimliği aparatları ile mücevheratcılıktaki kullanımıdır [2]. Paladyuma meslekî maruziyet çoğunlukla madencilik, geri dönüşüm endüstrileri ve paladyum ile kirlenmiş gıda ve sular vasıtasıyla meydana gelir ve genel bir halk sağlığı sorunu yaratır. Bu metale maruziyet durumunda akut toksisite veya ürtiker, dermatit ve solunum septomları ile beraber aşırı duyarlılığın geliştiği ifade edilmiştir [3]. Ayrıca, paladyumun, bir dizi sitokinin üretimi ve salınımı üzerinde önemli bir etki yapabildiği belirtilmiştir [4].

Flavonoidler, bitkiler tarafından sentezlenen, değişken fenolik yapılara sahip, geniş bir doğal bileşik grubudur. Bitkilerdeki canlı renklerden (özellikle sarı, kırmızı ve mor) ve karakteristik tat/kokulardan sorumludurlar [5]. Çeşitli meyve ve sebzelerden elde edilen flavonoidler, başta anti-inflamatuar ve vazodilatör olmak üzere birçok farmakolojik özelliği olan fenolik bileşiklerdir. Çay, fındık ve elma gibi birçok bitkiden elde edildiği için insanlar tarafından yaygın olarak tüketilen kuersetin de flavonoidlerden biri olup son zamanlarda araştırmacılar tarafından yoğun bir şekilde araştırıldığı immünomodülatör ve antiapoptotik özellikleri başta olmak üzere çeşitli terapötik etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [6]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, polifenolik bileşiklerin, çoğunlukla antioksidan özellikleriyle ilişkili olan çeşitli farmakolojik etkiler gösterebildiğini ortaya koymuştur [7]. Kuersetin antioksidan özelliği sayesinde, özellikle geçiş metal iyonlarını etkili bir şekilde şelasyona uğratarak serbest radikalleri temizlediği bildirilmiştir [8]. Ayrıca kuersetin'in insan sağlığı üzerinde kardiyovasküler koruma, antikanser aktivite, antiülser etki, antialerjik aktivite, katarakt önleme, antiviral aktivite ve antiinflamatuar etkiler dâhil olmak üzere birçok faydalı etkiye sahip olduğu bildirilmektedir [9].

Ksenobiyotiklerin, farklı dokularda oksidatif strese neden olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırdığı bilinmektedir [10]. ROS, hücrelerdeki normal hücresel süreçlerdeki biyokimyasal reaksiyonlar sırasında oluşan son derece toksik bileşiklerdir. ROS bileşikleri, lipitler, proteinler ve nükleik asitler gibi makromolekülleri oksitleyebilir. Özellikle hücre zarlarındaki doymamış yağ asitleri oksidasyona duyarlıdır ve oksidasyonları lipit peroksidasyon zincir reaksiyonlarını başlatır. Lipit peroksidasyonu sonucunda lipit peroksitler ve bazı diğer ara ürünler oluşur. Hücre zarlarının yapısal özelliklerini ve fizyolojik işlevlerini etkileyen bu ürünlerin en yaygın olanı malondialdehittir (MDA). Antioksidan enzimler, ROS artışını baskılayarak oksidatif ajanlara karşı hücresel savunma sisteminin ilk hattından sorumludur [11]. Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki denge bozulursa ve oksidanlar lehine kayarsa bu durum oksidatif stres olarak adlandırılır. Oksidatif stres ise pek çok hastalığın patogenezinde rol alır. Bu hastalıklara örnek olarak nöro-dejeneratif değişiklikler, kanser, hipertansiyon, iskemi gibi hastalıklar söylenebilir [11]. Oksidatif stres kaynaklı hasarı azaltmak için hücrelerin çeşitli kendi savunma mekanizmaları olmakla beraber, doğal ürünlerle yapılan terapötik tedaviler pek çok çalışmada çeşitli dokular üzerinde gösterilmiştir [12, 13]. Kuersetinin deney hayvanlarında çeşitli çevresel kirleticilere karşı akciğer doku hasarında iyileştirici etkileri olduğu gösterilmiştir [10].

Literatürde paladyum ve kuersetinin uygulandığı çalışmalar oldukça kısıtlı olmakla birlikte deney hayvanlarında paladyum, kuersetin ve akciğer dokusunun araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu amaçla, çalışmamızda paladyumun erkek sıçanların akciğer dokularındaki toksik etkileri üzerine antioksidan özelliğe sahip olan kuersetinin potansiyel koruyucu rolü histopatolojik, immunhistokimyasal etkiler ve oksidatif stres parametreleri yönleriyle araştırılmıştır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kimyasallar

Çalışmada kuersetin (BLDpharm; CAS no: 117-39-5) ve paladyum (II) klorür (Merck; CAS no: 7647-10-1) satın alındı ve kullanıldı.

2.2. Hayvanlar

Bu çalışmada 24 adet 200-250 gr ağırlıklarında albino Wistar sıçan kullanılmıştır. Deney hayvanları Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezinden (GÜDAM) temin edilerek uygulamalar da GÜDAM'da gerçekleştirilmiştir. Sıçanlar şeffaf kafeslerde muhafaza edilerek, laboratuvar hayvanlarına uygun sıcaklık (18-22°C) ve 12 saatlik aydınlık-karanlık döngüden oluşan standart koşullarında tutulmuştur. Deneysel periyot boyunca standart laboratuvar diyeti ve sınırsız su ile beslenmişlerdir. Bu deneysel çalışmanın gerçekleşmesi için Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan (Protokol no: G.Ü.ET-23.064) etik kurul onayı alınmıştır.

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Hayvanlar, her grupta rastgele 6 sıçandan oluşacak şekilde dört eşit gruba ayrıldı ve uygulamalar Subakut çalışmaya uygun şekilde 4 hafta süresince her gün bir kez oral gavaj yoluyla yapılmıştır. Deney grupları şu şekilde ayrılmıştır: 1. Kontrol Grubu, 1 ml/kg vücut ağırlığı (v.a.) distile su; 2. Kuersetin Grubu, 30 mg/kg v.a./gün; 3. Paladyum Grubu, 8 mg/kg v.a./gün; 4. Kuersetin+Paladyum Grubu, 30 mg/kg v.a/gün + 8 mg/kg v.a./gün şeklindedir.

Deney hayvanlarına gavaj uygulamaları bittikten sonra tüm hayvanlara ketamin (45 mg/kg v.a) ve ksilazin (5 mg/kg v.a) intramuskular anestezisi uygulanarak sakrifiye edilmiştir ve akciğer dokuları alınmıştır.

2.4. Akciğer Dokusunda Oksidatif Stres Biyobelirteçlerinin Tespiti

Sakrifikasyonun ardından akciğer dokularının bir kısmı sıvı azotta dondurulduktan sonra -80 derece derin dondurucuya alınmıştır. Ardından sodyum fosfat tamponunda yıkanarak homojenize edildi. Homojonizasyonun ardından santrifüj edilerek antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri uygun metotlarla analiz için hazırlanarak spektrofotometre ile okutulmuştur. Akciğer dokusundaki toplam protein konsantrasyonu belirlenirken Lowry ve arkadaşlarının [14] yapmış olduğu yöntem uygulanmıştır. Lipid peroksidasyon hasarının önemli göstergelerinden biri olan Malondialhehit (MDA) seviyesi, Ohkawa ve arkadaşları [15] tarafından belirlenen tiyobarbitürik asit oluşumunu gösteren yöntem doğrultusunda ilgili dokuda spektrofometre ile 532 nm dalga boyunda çalışılmıştır, birimi nmol/mg protein olarak sonuçlarda belirtilmiştir. Antioksidan enzim seviyelerinin tespiti spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi Marklund ve Marklund [16] metodu kullanılarak 440 nm dalga boyunda çalışılmış ve birimi U/mg protein şeklinde verilmiştir. Katalaz (CAT) enzim aktivitesi tayini 240 nm dalga boyunda Aebi [17] prensibine göre ölçülmüş birimi ise mmol/mg protein olarak verilmiştir. Glutatyon peroksidaz (GPx) emzimi Paglia ve Valentine [18] tarafından belirlenen yönteme uygun olarak 340 nm'de test edildi ve aktivitesi nmol/mg protein olarak verilmiştir. Glutatyon-S-transferaz (GST) enziminin akciğer dokusunda aktivite tespiti ise Habig ve ark.'nın [19] belirlediği yönteme uygun olarak 340 nm'de çalışılarak birimi μmol/mg protein şeklinde verilmiştir.

2.5. Histopatolojik İncelemeler

Histopatolojik incelemeleri için sıçanların disekte edilmesiyle alınan akciğer dokuları %10'luk nötral formalin içerisinde tespit edilmiştir. Daha sonra dokular yükselen alkol serilerinden geçirilip dehidre edilerek parafin blok haline getirilmiştir. Parafin bloklardan 5-7 µ kalınlığında mikrotom aracılığıyla kesitler alınıp hemotoksilen-eozin boyası ile boyanarak entellan ile daimi preparat haline getirilmiştir. Kesit alınıp boyanan preparatlar Olympus BX-51 ışık mikroskobu ile incelenerek Olympus EP50 kamera ile fotoğraflanmıştır.

2.6. İmmunhistokimyasal İncelemeler

İmmünohistokimyasal analiz gerçekleştirmek amacıyla Kaspaz-3 ve TNF-α proteinlerinin doku içindeki ifade düzeylerini saptamak için parafin bloklardan 5-7 µ kalınlığında kesitler hazırlanmış ve immünohistokimyasal boyama yöntemi uygulanmıştır. Hazırlanan kesitler, azalan derecelerdeki alkol serilerinden geçirilmiş, ardından antijenlerin açığa çıkarılması için %10'luk sitrat tamponu kullanılarak mikrodalga fırında işlem görmüştür. Endojen peroksidaz aktivitesini engellemek amacıyla %3'lük hidrojen peroksit çözeltisiyle muamele edilmiştir.

Spesifik olmayan bağlanmaların önlenmesi için UV Serum Blok damlatılmış, ardından uygun oranda seyreltilmiş primer antikorlar kesitlerin üzerine damlatılmış ve +4 °C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Takiben, kesitler PBS (fosfat tamponlu salin) ile yıkanmış, ardından sekonder antikor ve HRP-streptavidin uygulanmış, bu işlem sonrasında tekrar PBS ile yıkama yapılmıştır. Görselleştirme aşamasında, 1:50 oranında seyreltilmiş DAB (diaminobenzidin) kullanılmış, ardından karşı boyama için kesitler Gill hematoksilen ile boyanmıştır. Artan alkol serilerinden geçirilerek kurutulan kesitler lamel ile kapatılmış ve kalıcı preparatlar hazırlanmıştır. Bu preparatlar mikroskop altında incelenmiş ve görüntüleri kaydedilmiştir.

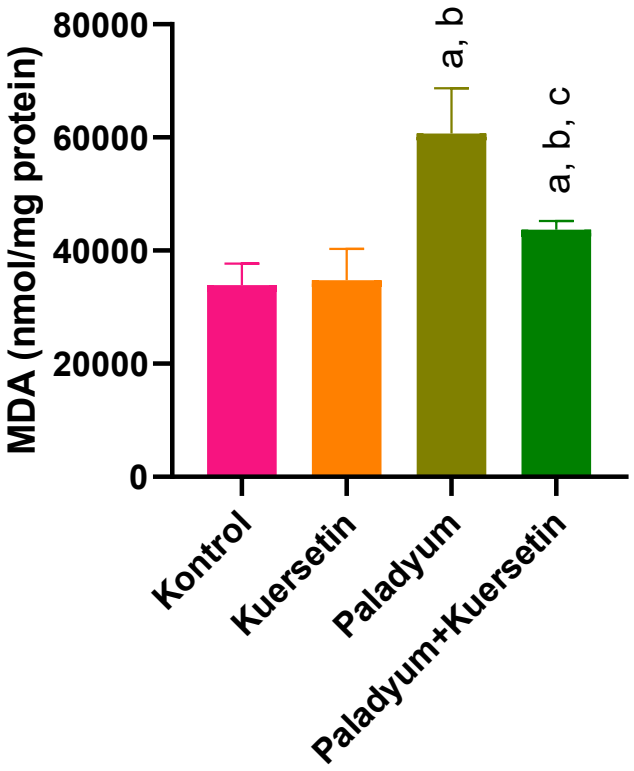
2.7. İstatistiksel Analizler

Normal dağılım gösteren verileri değerlendirmek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Ardından gruplar arasındaki farkları belirlemek için Tukey'in post hoc testi uygulandı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS (Sürüm 22) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin grafikleri GraphPad Prism (Sürüm 10.0) yazılımı kullanılarak oluşturulmuştur.

3. BULGULAR

3.1. Malondialdehit (MDA) Seviyelerinin Değerlendirilmesi

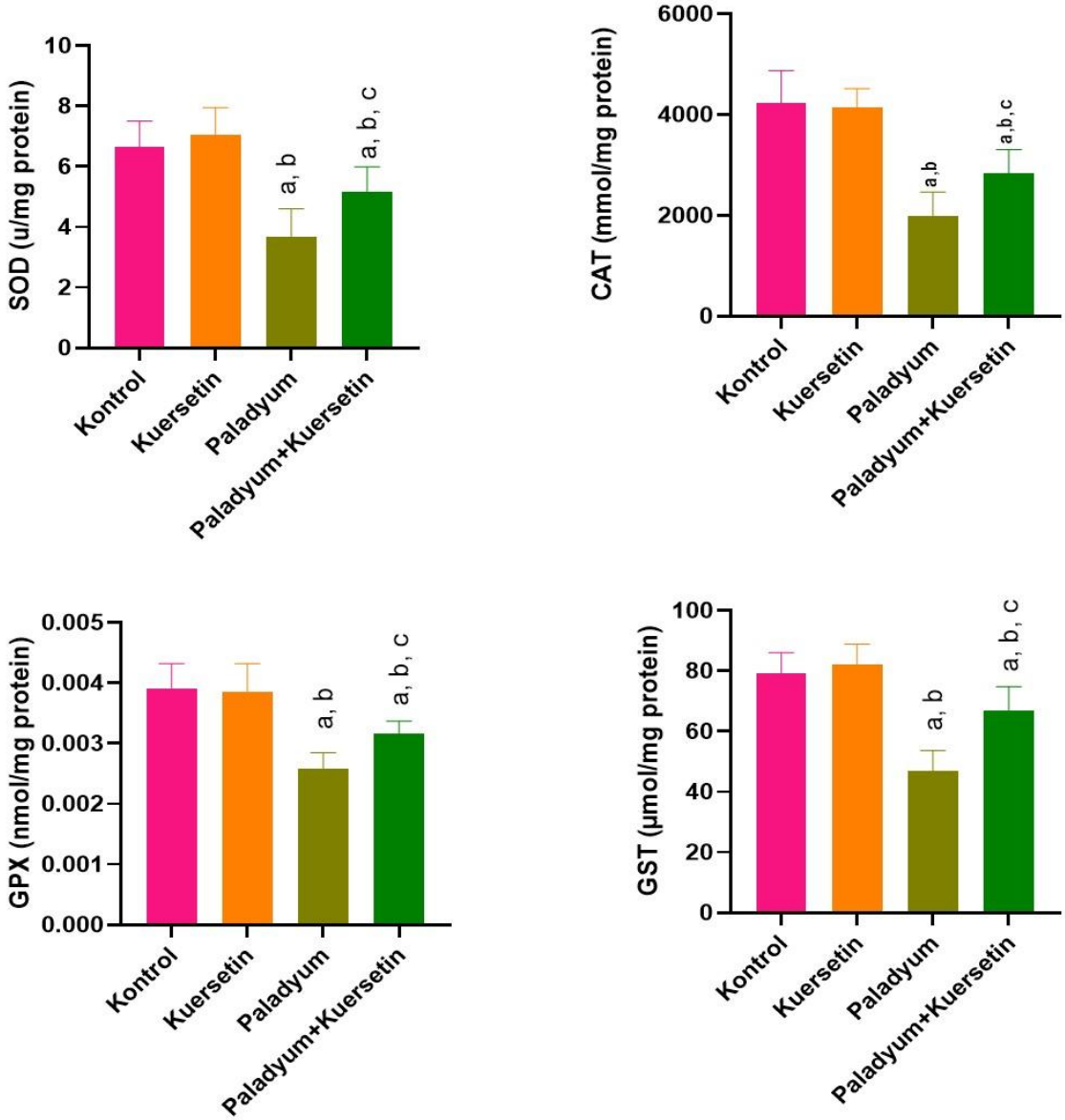
Akciğer dokularındaki MDA seviyelerindeki değişiklikler Şekil 1'de gösterilmiştir. MDA seviyelerinde, kontrol ve kuersetin uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Paladyum uygulanan gruplarda kontrol grubuna kıyasla MDA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlendi. Paladyum ile birlikte kuersetin uygulamasının yapıldığı grupta, paladyum uygulanan gruba kıyasla her iki dokuda da MDA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi (Şekil 1) ($p<0,05$).



Şekil 1. *Kontrol, kuersetin, paladyum ve paladyum+kuersetin uygulanan grupların akciğer dokularındaki MDA düzeyleri. Sütunlar üzerinde bulunan harfler, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunduğunu ifade etmektedir.* [a] *kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark,* [b] *kuersetin ile diğer gruplar arasında anlamlı fark,* [c] *paladyum ile diğer grup arasında anlamlı fark.*

3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

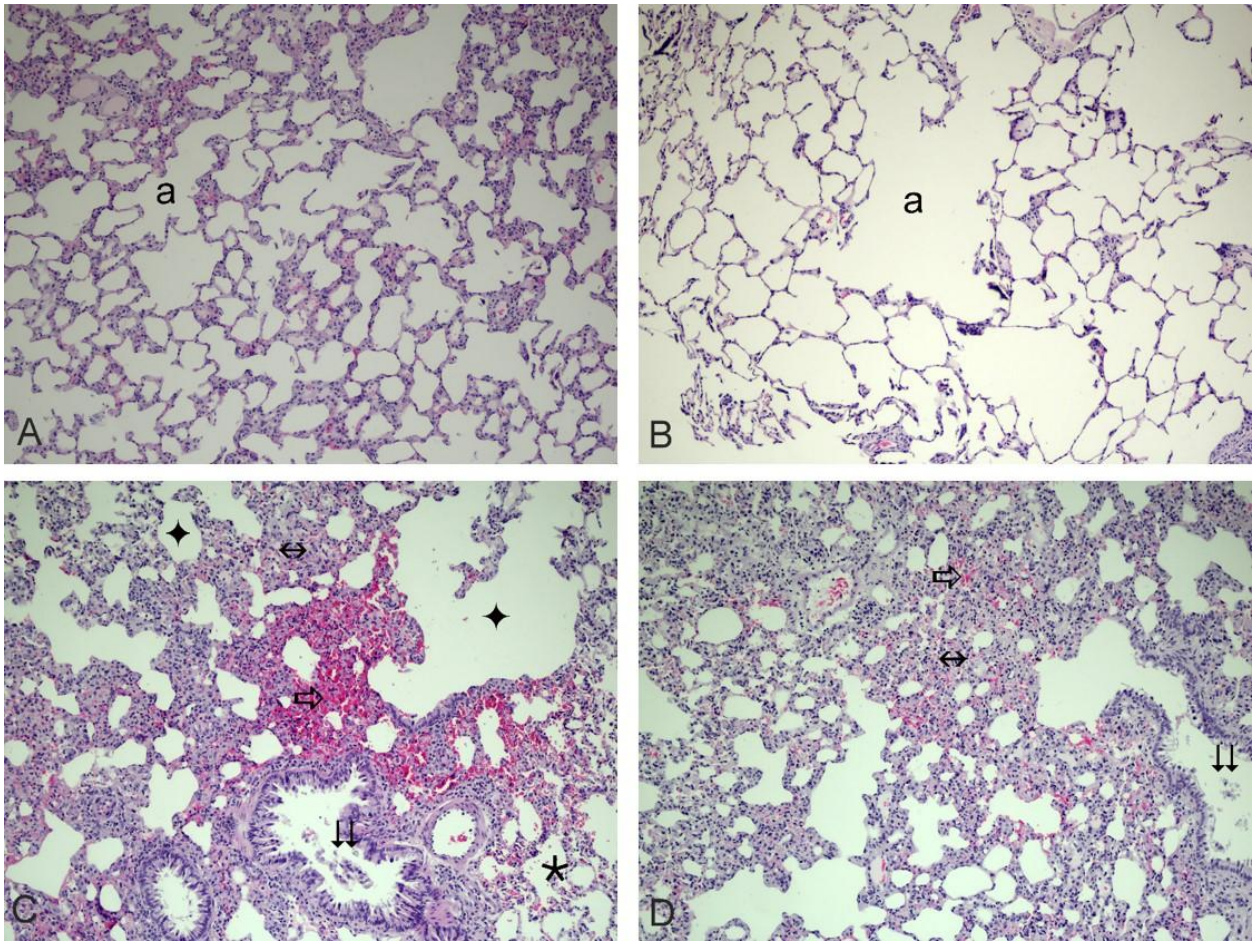
Akciğer dokularındaki SOD, CAT, GPx ve GST antioksidan enzim aktiviteleri değerlendirildiğinde kontrol ve kuersetin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Paladyum uygulanan tüm gruplarda kontrol grubuna kıyasla enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma belirlendi. Paladyum ile birlikte kuersetin uygulamasının ise her iki dokuda da enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu görüldü (Şekil 2) (p<0,05).



***Şekil 2**. Kontrol, kuersetin, paladyum ve paladyum+kuersetin uygulanan grupların akciğer dokularındaki SOD, CAT, GPx, GST düzeyleri. Sütunlar üzerinde bulunan harfler, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunduğunu ifade etmektedir. [a] kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark, [b] kuersetin ile diğer gruplar arasında anlamlı fark, [c] paladyum ile diğer grup arasında anlamlı fark.*

3.3. Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi

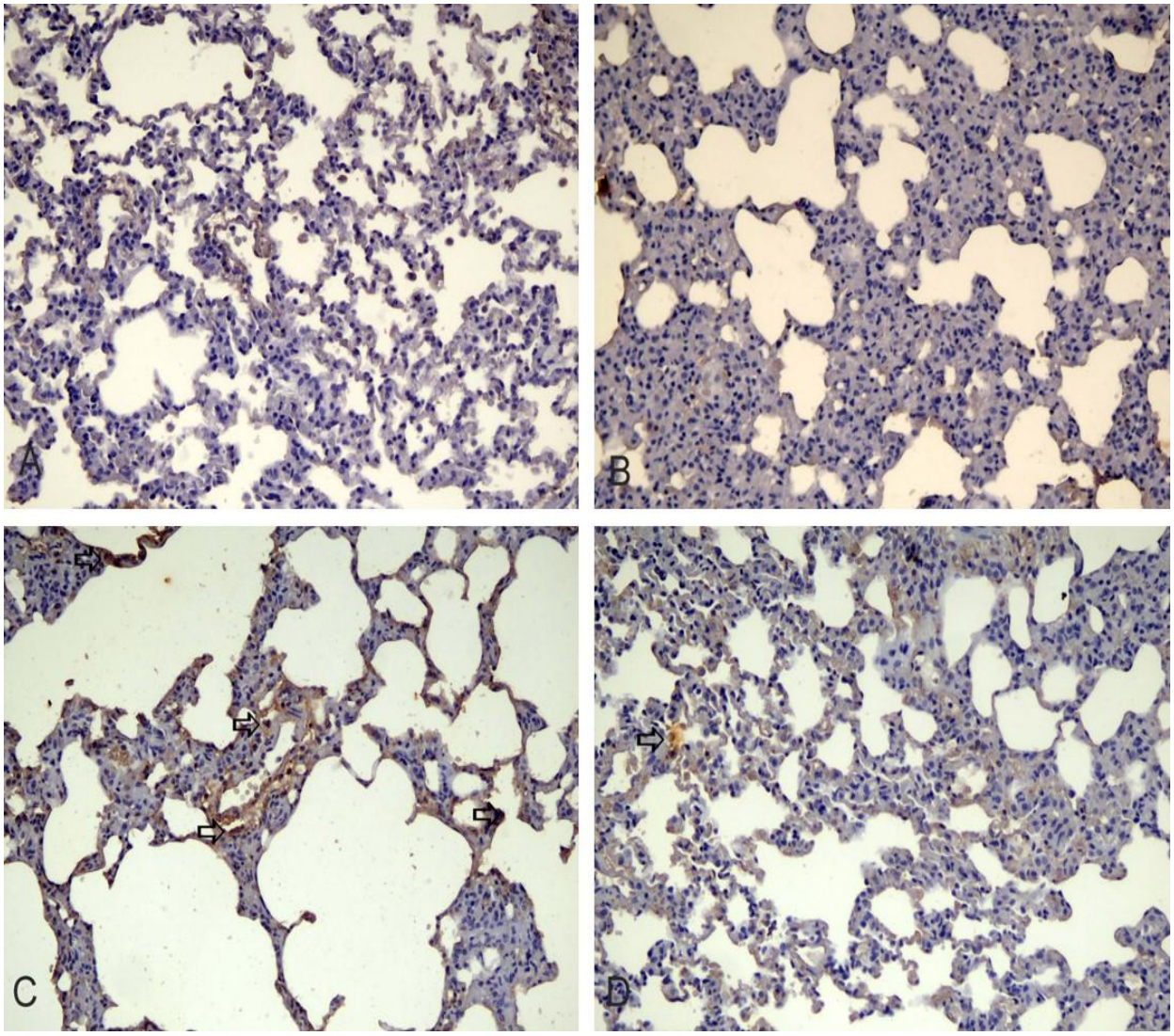
Işık mikroskobu kullanılarak yapılan histolojik incelemelerde kontrol grubu ve kuersetin uygulanan gruplardaki sıçanların akciğer dokuları normal histolojik yapıda gözlenmiştir (Şekil 3A-B). Paladyum uygulanan ratların akciğer dokusunda amfizematöz değişiklikler, bronşiyol epitelinde dökülme, alveolar septada kalınlaşma, hemoraji ve alveolar dejenerasyon gibi patolojik değişimler olduğu tespit edilmiştir. Kuersetin ve paladyumun birlikte uygulandığı ratların akciğer dokularında, sadece paladyum uygulanan gruba göre daha az alveolar septada kalınlaşma, hemoraji ve bronşiyol epitelinde dökülme gözlenmiştir (Şekil 3C-D).



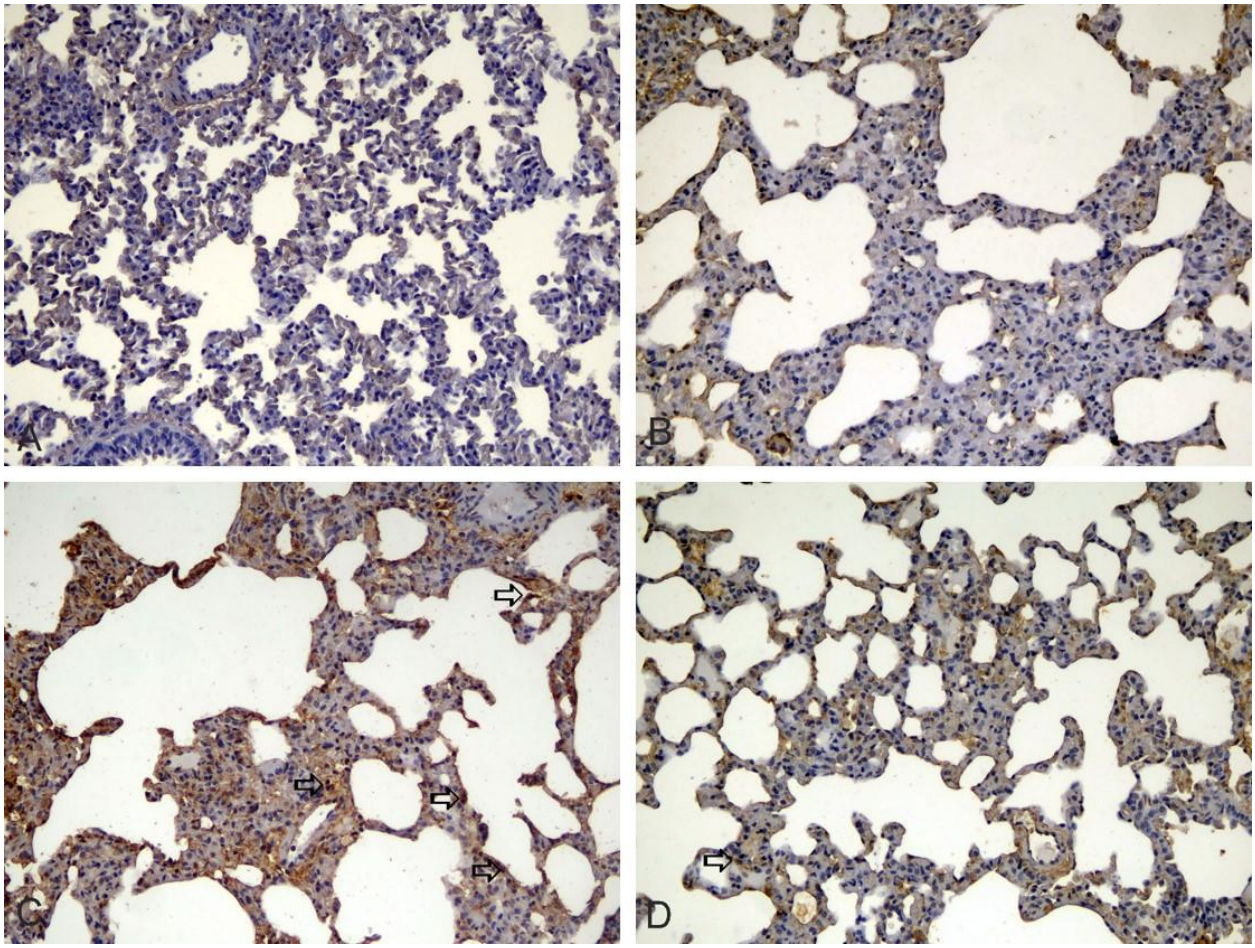
Şekil 3. *A: Kontrol grubu sıçanların akciğer dokusunun histolojik yapısı, Normal alveol yapısı (A). B: Kuersetin grubu sıçanların akciğer dokusunun histolojik yapısı, Normal alveol (a). C: Paladyum grubu sıçanların akciğer dokusunda amfizematöz değişiklikler (✦), bronşiyol epitelinde dökülme (⇊), alveolar septada kalınlaşma (↔), hemoraji (⇨) ve alveolar dejenerasyon (✶). D: Paladyum+Kuersetin grubu sıçanların akciğer dokusunda alveolar septada kalınlaşma (↔), hemoraji (⇨) ve bronşiyol epitelinde dökülme (⇊), H&E. X200.*

3.4. İmmunhistokimyasal Değerlendirmeler

Sıçanlardan alınan akciğer dokusu Kaspaz-3 ve TNF-α açısından değerlendirilmiştir. Kaspaz-3 ve TNF- α değerlendirmelerinde, kontrol ve kuersetin grupları immünhistokimyasal boyama sonuçlarına göre normal seviyelerde bulunurken paladyum grubunda immunpozitif hücrelerde belirgin bir artış gözlenmiştir. Kuersetin ve paladyumun birlikte uygulandığı gruplarda ise daha az immunpozitif hücreler olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4 ve 5).



Şekil 4. *Akciğer dokusundaki kaspaz-3 immünopozitif hücrelerin mikrografı. (A) Kontrol grubu, (B) Kuersetin, (C) Paladyum grubu (⇨) immünopozitif hücreler, (D) Kuersetin+paladyum grubu (⇨) immünopozitif hücreler.*



Şekil 5. *Akciğer dokusundaki TNF-α immünopozitif hücrelerin mikrografı. (A) Kontrol grubu, (B) Kuersetin, (C) Paladyum grubu (⇨) immünopozitif hücreler, (D) Kuersetin+paladyum grubu (⇨) immünopozitif hücreler.*

4. TARTIŞMA

Paladyuma maruz kalma yolları arasında solunum, yutma veya cilt teması sayılabilir. İn vivo ve in vitro çalışmalarda sitotoksik ve proinflamatuar pek çok etkileri olduğu bildirilmiştir [20]. Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda paladyum iyonlarının organizmaya veya hücreye girdiğinde kompleks yapılar oluşturarak toksikolojik etkilere neden olabildiği bildirilmiş olmakla birlikte henüz tam bir etki mekanizması tanımlanmamıştır [21] Bununla birlikte, paladyum klorür gibi suda çözünen diğer paladyum tuzları da organizmalarda ciddi alerjik etkilere neden olurlar. Biyolojik çalışmalarda paladyumun hücreye girdikten sonra çekirdek ve mitokondrideki enzimlere bağlanarak işlevlerini bozduğu gösterilmiştir [22, 23].

Besin yoluyla alınan bitkisel kaynaklı antioksidan bileşikler arasında en fazla polifenolik bileşiklerin yer aldığı görülmektedir. Başlıca besleyici gıdalar arasında yer alan elma, çilek, üzüm ve kiraz100 gram taze ağırlık başına 200-300 mg'a kadar polifenol içerir. İki temel polifenol türü ise flavonoidler ve fenolik asitlerdir. Flavonoidler, bitkilerde bulunan düşük molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Flavonoidler, renkli sebze ve meyveler gibi bitkilerin renkli kısımlarını oluşturan bileşiklerdir [24]. Bir flavonoid olan kuersetin; çay, elma, dut, soğan, patates ve brokoli dâhil olmak üzere meyve ve sebzelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan bir biyoflavonoiddir. [25].

Güçlü antioksidan kapasitesi ve karsinostatik, antiinflamatuar, antiviral ve antihipertansif etkiler gibi çeşitli farmakolojik özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca kuersetinin düşük yoğunluklu lipoproteinleri (LDL) oksidasyondan koruduğu ve anjiyogenezisi engellediği bildirilmiştir [26]. Bu özellikler kuersetin'i, paladyum kaynaklı akciğer hasarına karşı oksidatif stres ve inflamasyonu hafifletmede umut vadeden bir koruyucu haline getirmektedir.

Antioksidanlar, hücreleri zararlı reaktif türlerden temizleyen bileşiklerdir. Hücrede reaktif oksijen türleri ile antioksidan türler arasında bir dengesizlik varsa oksidatif stres adı verilen bir durum ortaya çıkar. Oksidatif stres ayrıca nörodejeneratif hastalıklar, yaşlanma, kanser ve iskemi gibi birçok hastalıkla da ilişkilidir. Flavonoidler, vitaminler ve diğer antioksidan bileşikler bu hastalıkların riskini azaltır [27]. Flavonoidler ve özellikle kuersetin, güçlü antioksidanlardır ve çeşitli biyomoleküllerle etkileşimleri nedeniyle farklı enzimlerin aktivitelerini düzenledikleri bilinmektedir. Kuersetin'in sitoprotektif etkisi, lipit çift tabakasıyla etkileşime girme ve bu tabakaya nüfuz etme yeteneğinden de kaynaklanıyor [28].

Hücrelerin oksidatif stresin etkilerini hafifletmek için çeşitli yolları vardır. Hasarı (nükleotid hasarı ve lipit peroksidasyon yan ürünleri) onarabilir veya enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar aracılığıyla prooksidatif durumu doğrudan azaltılabilir. Enzimatik olmayan (E ve C vitaminleri, ürat, melatonin, flavonoidler vb.) ve enzimatik (süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT)) antioksidanların serbest radikalleri ve ROS'u temizlediği gösterilmiştir [10]. SOD ve CAT süperoksit anyon radikallerini elimine etmeye ve hidrojen peroksit konsantrasyonunu düşürmeye karşı en etkili antioksidan enzim savunma mekanizmasına sahiptir [29]. CAT, hücre organeli olan peroksizomların içine yerleşen ve etkili bir şekilde hidrojen peroksidi suya ve moleküler oksijene dönüştüren bir enzimdir [30]. GPx, çok bilinen doğal bir antioksidandır. GPx, organik peroksitleri indirgenmiş GSH ile elimine eder. Toksik hidroperoksitlerin alkol ve suya indirgenmesini sağlar. Ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda önemli rol oynayan bir enzimdir [31]. Bu çalışmada da hücre içi antioksidan enzim aktivitelerinin toksik bir metal olan paladyum etkisiyle azalmış olduğu, yine lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA seviyesinin de artmış olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen veriler göz önüne alındığında paladyumun oksidatif stres yoluyla sıçanlarda akciğer doku hasarına neden olduğunu söyleyebiliriz. Uyguladığımız antioksidan kuersetin gruplarının verileri göz önüne alındığında ise oluşan toksisiteye karşı kuersetinin antioksidan rolüyle koruyucu etkiler gösterdiğini söyleyebiliriz.

Yapılan çalışmalarda çeşitli kimyasalların yol açtığı hasarların sonrasında dokularda apoptotik ve inflamatuar yolakların tetiklenmesi sonucunda kaspaz-3 ve TNF alfa gibi belirteçlerde immünreaktivitede artışa yol açtığı görülmektedir [32]. TNF ve kaspazların hücre ölümünde rol oynadığı bilinmektedir. Apoptozun ana aracıları, proenzimler olarak sentezlenen ve dış ve/veya iç uyaranlarla aktive olan kaspazlardır [31]. Bu çalışmada, Paladyum uygulanan gruplarda akciğer dokusunda kaspaz-3 ve TNF-α ekspresyonu anlamlı derecede artış olduğu gözlenmiştir. Paladyum uygulaması, akciğerde oksidatif stres seviyelerini artırarak immünopozitif hücre sayısında artışa yol açmış olabilir. Kuersetin muamelesi ise immünopozitif hücre sayısını azaltarak PAL kaynaklı toksisiteyi hafifletmiştir. Çevresel kirleticilerin canlılarda verdiği hasarı belirlemede histopatoloji kriteri oldukça önemlidir [33]. Yapılan çalışmalar, metallerin birçok dokuda histopatolojik değişikliklere yol açtığını göstermiştir [34]. Bu çalışmada, Paladyumun akciğer dokusunda amfizematöz değişiklikler, bronşiyol epitelinde dökülme, alveolar septada kalınlaşma gibi pek çok hasara neden olduğunu gözlemledik. Yapılan araştırmalarda, genel olarak daha fazla flavonoid tüketen kişilerin, daha az tüketenlere kıyasla daha sağlıklı akciğer fonksiyonlarına (akciğerlerin yüksek kapasite hava alması ve yüksek solunum gücü) sahip olduğu gözlemlenmiştir [35, 36]. Bu çalışma sonuçları değerlendirildiğinde, paladyumun akciğer hasarına karşı, bir antioksidan olan kuersetinin iyileştirici etkilerinin olduğu tespit edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında, “Sıçanlarda Paladyum’un Akciğer Toksisitesi ve Kuersetin’in Koruyucu Rolü” isimli yüksek lisans tezinden türetilmiştir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI/ÇAKIŞMASI BİLDİRİMİ

Yazarlar arasında çıkar çatışması/çakışması bulunmamaktadır.

YAZARLARIN KATKI ORANLARI

Tuğçe Aydoğdu: İçerik analizi, makalenin yazımı- Orijinal taslak, Deney sonuçlarının doğruluğunun kontrolü, Araştırma. **Fatma Gökçe Apaydın**: Makalenin yazımı- Orijinal taslak, Makalenin yazımı-İnceleme ve Düzenleme, Danışman/Kontrolörlük.

KAYNAKLAR

[1] Türk, H. C. ve Osma, E. (2020). Ankara'nın farklı bölgelerinden toplanan *Pinus nigra*' (Arnold) da ağır metal birikiminin araştırılması. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Ensititüsü Dergisi*, 13(2), 557-567.
[2] Kielhorn, J., Melber, C., Keller, D. and Mangelsdorf, I. (2002). Palladium- A review of exposure and effects to human health. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 205, 417-432.
[3] Cristaudo, A., Sera, F., Severino, V., De Rocco, M., Di Lella, E. and Picaro, M. (2005). Occupational hypersensitivity to metal salts, including platinum, in the secondary industry. *Allergy*, 60, 159–64.
[4] Boscolo, P., Di Giampaolo, L., Reale, M., Castellani, M.L., Volpe, A.R., Carmignani, M, Ponti, J., Paganelli, R., Sabbioni, E., Conti, P., Di Gioacchino, M. (2004). Different effects of platinum, palladium, and rhodium salts on lymphocyte proliferation and cytokine release. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 34, 299–306.
[5] Dias, M.C., Pinto, D.C., and Silva, A.M. (2021). Plant flavonoids: Chemical characteristics and biological activity. *Molecules*, 26 (17), 5377.
[6] Semis, H,S., Gur, C., İleritürk, M., Kandemir, F.M. and Kaynar, O. (2022). Evaluation of therapeutic effects of quercetin against Achilles tendinopathy in rats via oxidative stress, ınflammation, apoptosis, autophagy, and metalloproteinases. *The American Journal of Sports Medicine*, 50(2), 486-498.
[7] El-Arab, R.F.E., Waly, H.S.A., Al-Salahy, M.B., Saleh, M.A. and Saleh, S.M.M. (2025). Role of gallic acid against hepatic functional and histological deteriorations in tartrazine-intoxicated rats. *Food and Chemical Toxicology*, 197, 115303. https://doi.org/10.1016/j.fct.2025.115303.
[8] Ding, L., Wang, K., Zhu, H., Liu, Z. and Wang, J. (2024). Protective effect of quercetin on cadmium-induced kidney apoptosis in rats based on PERK signaling pathway. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 82, 127355. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2023.127355.
[9] Anjaneyulu, M. and Chopra, K. (2003). Quercetin, a bioflavonoid, attenuates thermal hyperalgesia in a Mouse model of diabetic neuropathic pain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 27, 1001–1005.
[10] Uzun, F.G., Demir, F., Kalender, S., Bas, H. and Kalender, Y. (2010). Protective effect of catechin and quercetin on chlorpyrifos-induced lung toxicity in male rats. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 1714–1720. doi:10.1016/j.fct.2010.03.051.
[11] Birben, E., Şahiner, Ü.M., Sackesen, C., Erzurum, S., and Kalaycı, Ö. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 5, 9–19.
[12] Boya, C. And Apaydin, F.G. (2023). Cardiotoxic effect of fenamiphos and protective role of naringenin in rats. *Bozok Journal of Science*. 1, 73-80.
[13] Uzunbayir, H. and Apaydin, F.G. (2021). Protective role of ferulic acid on testis-histoarchitecture and oxidative damages induced by dimethoate in rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 64, e21210300. https://doi:10.1590/1678-4324-2021210300.
[14] Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A. L. and Randall, R.J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193(1), 265-275.
[15] 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. https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3.
[16] Marklund, S. and Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European Journal of Biochemistry*, 47(3), 469-474. https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1974.tb03714.x.
[17] Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, 105, 121-126. https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05016-3.
[18] Paglia, D.E. and Valentine, W.N. (1987). Studies on the quantative and qualitative characterization of glutathione peroxidase. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 70, 158-165.
[19] Habig, W.H., Pabst, M.J. and Jakoby, W.B. (1974). Glutathione S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *Journal of Biological Chemistry*, 249(22), 7130-7139. https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)42083-8.

[20] Leso, V. and Iavicoli, I. (2018). Palladium nanoparticles: Toxicological effects and potential implications for occupational risk assessment. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2), 503. https://doi.org/10.3390/ijms19020503.
[21] Ravindra, K., Bencs, L. and Van Grieken, R. (2004). Platinum group elements in the environment and their health risk. *Science of The Total Environment*, 318 (1–3), 1–43. https://doi.org/10.1016/S0048-9697(03)00372-3.
[22] Muris, J., Goossens, A., Gonçalo, M., Bircher, A.J., Giménez-Arnau, A., Foti, C., Rustemeyer, T., Feilzer, A.J. and Kleverlaan, C.J. (2015). Sensitization to palladium and nickel in Europe and the relationship with oral disease and dental alloys. *Contact Dermatitis*, 72(5), 286–296. https:// doi.org/10.1111/cod.12327.
[23] Aarzoo, N. and Samim, M. (2022). Palladium nanoparticles as emerging pollutants from motor vehicles: An in-depth review on distribution, uptake and toxicological effects in occupational and living environment. *Science of the Total Environment*, 823, 153787. https://doi.org/10. 1016/j.scitotenv.2022.153787.
[24] Apaydın, F.G. (2023). Flavonoids, Medicinal and Economic Importance of Plants. *İksad Yayınları*. 125-142.
[25] Alanbaki, A.A., Al-Mayali, H.M.H. and Al-Mayali, H.K. (2017). The Protective Effect of Quercetin and Hesperidin on Etoposide Induced Toxicity in Male Rats Testicular. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 9(8), 1394-1405.
[26] Carrillo-Martinez, E.J., Flores-Hernández, F.Y., Salazar-Montes, A.M., Nario-Chaidez, H.F. and Hernández-Ortega, L.D. (2024). Quercetin, a Flavonoid with Great Pharmacological Capacity. *Molecules*, 29, 1000.
[27] Pal, D. and Verma, P. (2013). Flavonoids: A Powerful and Abundant Source of Antioxidants. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5, 95-98.
[28] Devi Priya, S. and Shyamala Devi, C.S. (1999). Protective effect of quercetin in cisplatininduced cell injury in the rat kidney. *Indian Journal of Pharmacology*, 31, 422–426.
[29] Patlevic, P., Vasková, J., Svorc, P., Vasko, L. and Svorc, P. (2016). Reactive oxygen species and antioxidant defense in human gastrointestinal diseases. *Integrative Medicine Research*, 5, 250-258.
[30] Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M. and Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160, 1–40.
[31] Apaydın, F.G., Kalender, S. and Bas, H. (2025). Evaluation of hepatotoxicity and nephrotoxicity of fenitrothion on ultrastructural, ımmunohistochemical, histopathological, and biochemical changes: Protective role of gallic acid. *Microscopy and Microanalysis*, 31, ozaf068. https://doi.org/10.1093/mam/ozaf068.
[32] El-Wafaey, D.A., Talaat, A., El-Malkey, N.F., Abdelhamid, A.M., Ibrahim, F., Zaazaa, A.M. and Faruk, E. (2025). Quercetin attenuates busulfan-induced testicular and epididymal toxicity via modulation of oxidative stress, inflammatory cytokines, and apoptotic markers in rats. *European Journal of Pharmacology*, 1006, 178177. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.178177.
[33] Aslanturk, A. and Kalender, Y. (2025). Protective role of curcumin on hepatic damage methomyl-induced in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 63, 160-166. https://doi.org/10.56042/ijeb.v63i02.8733.
[34] Bas, H., Apaydin, F.G., Kalender, S. and Kalender, Y. (2021). Lead nitrate and cadmium chloride induced hepatotoxicity and nephrotoxicity: Protective effects of sesamol on biochemical indices and pathological changes. *Journal of Food Biochemistry*, 45, e13769. https://doi.org/10.1111/jfbc. 13769.
[35] Garcia-Larsen, V., Thawer, N., Charles, D., Cassidy, A., Van Zele, T., Thilsing, T., Ahlström, M., Haahtela, T., Keil, T., Matricardi, P.M., Brożek, G., Kowalski, M.L., Makowska, J., Niżankowska-Mogilnicka, E., Rymarczyk, B., Loureiro, C., Bom, A.T., Bachert, C., Forsberg, B., Janson, C., Torén, K., Potts, J.F. and Burney, P. G. (2018). Dietary intake of flavonoids and ventilatory function in European adults: A GA2LEN study. *Nutrients*, 10(1), 95.
[36] Bondonno, N.P., Parmenter, B.H., Thompson, A.S., Jennings, A., Murray, K., Rasmussen, D. B., Tresserra-Rimbau, A., Kühn, T. and Cassidy, A. (2024). Flavonoid intakes, chronic obstructive pulmonary disease, adult asthma, and lung function: A cohort study in the UK Biobank. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 120(5), 1195-1206.