



**NİKEL OKSİT VE NİKEL OKSİT NANOPARTİKÜLLERİNİN RAT BEYİN
DOKUSUNA ETKİLERİ**

İbrahim Wazir ANWAR

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ŞUBAT 2024

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İbrahim Wazir ANWAR

15/02/2024

NİKEL OKSİT VE NİKEL OKSİT NANOPARTİKÜLLERİNİN RAT BEYİN DOKUSUNA ETKİLERİ

(Yüksek Lisans Tezi)

İbrahim Wazir ANWAR

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Şubat 2024

ÖZET

Nanoteknolojik uygulamaların gelişmesiyle birlikte oldukça çeşitli nanopartiküllerin üretilmeye başlandığı ve bu alanda bilimsel araştırmaların yaygınlaştığı görülmüştür. Tasarlanan nanoparçacıkların spesifik özellikleri nedeniyle otomotiv, biyomedikal ve ilaç endüstrilerinde nanoparçacıkların sıkça kullanılması, birçok nano uygulamaya dayalı ürünün çevreye yayılmasına yol açmış ve sonuç olarak çevre ve halk sağlığını doğrudan veya dolaylı olarak tehdit eden ürünler haline gelmiştir. Nikel oksit mikropartikülleri (NiO-MP) ve nikel oksit nanopartikülleri (NiO-NP) endüstride yaygın olarak kullanılmakta ve oksidatif stresi indüklediği, hücre zarları ve proteinlerle etkileşime girdiği, doku ve organlarda biriktiği belirtilmiştir. Bu çalışmada NiO-MP ve NiO-NP'lerin rat beyin dokusu üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada 42 adet erkek Wistar rat 7 gruba ayrılmıştır. 1. Kontrol grubu, 2. NiO-MP (150 mg/kg/gün) oral yoldan uygulanan grup, 3. NiO-MP (20 mg/kg/gün) intraperitoneal uygulanan grup, 4. NiO-MP (1 mg/kg/gün) intravenöz uygulanan grup, 5. NiO-NP (150 mg/kg/gün) oral yoldan uygulanan grup, 6. NiO-NP (20 mg/kg/gün) intraperitoneal uygulanan grup, 7. NiO-NP (1 mg/kg/gün) intravenöz uygulanan grup. Bu çalışma için G.Ü. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (G.Ü. ET-21.033) izin alınmıştır. 21 gün sonra ratların beyin dokusunda lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) ve antioksidan enzim aktiviteleri [süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon-S- transferaz (GST)] spektrofotometre ile ölçülmüştür. Çalışma sonucunda kontrol grubu ile NiO-MP ve NiO-NP uygulanan gruplar MDA açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. NiO-MP ve NiO-NP uygulanan gruplar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, antioksidan enzim aktivitelerinde (SOD, CAT, GPx, GST) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Sonuç olarak NiO-MP ve NiO-NP'ler, ratların beyin dokusunda MDA miktarında artışa neden olurken antioksidan enzim aktivitelerinde azalmaya neden olmuştur. Ratların beyin dokusunda yapılan histopatolojik incelemelerde intravenöz yol ile uygulanan grupların sinir hücrelerinde patolojik bulgular gözlenmiştir.

Bilim Kodu : 20137
Anahtar Kelimeler : Nanopartikül, Nikel oksit, Antioksidan, Oksidatif Stres.
Sayfa Adedi : 45
Danışman : Prof. Dr.Yusuf KALENDER

EFFECTS OF NICKEL OXIDE AND NICKEL OXIDE NANOPARTICLES ON RAT
BRAIN TISSUE
(M. Sc. Thesis)

İbrahim Wazir ANWAR

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

February 2024

ABSTRACT

With the development of nanotechnological applications, it has been observed that a wide variety of nanoparticles have begun to be produced and scientific research in this field has become widespread. Due to the specific properties of designed nanoparticles, the frequent use of nanoparticles in the automotive, biomedical and pharmaceutical industries has led to the spread of many nano-application-based products into the environment and, as a result, they have become products that directly or indirectly threaten the environment and public health. Nickel oxide microparticles (NiO-MP) and nickel oxide nanoparticles (NiO-NP) are widely used in industry and have been reported to induce oxidative stress, interact with cell membranes and proteins, and accumulate in tissues and organs. This study aimed to investigate the effects of NiO-MP and NiO-NPs on rat brain tissue. In the study, 42 male Wistar rats were divided into 7 groups. 1. Control group, 2. NiO-MP (150 mg/kg/day) orally administered group, 3. NiO-MP (20 mg/kg/day) intraperitoneally administered group, 4. NiO-MP (1 mg/kg) /day) intravenously administered group, 5. NiO-NP (150 mg/kg/day) orally administered group, 6. NiO-NP (20 mg/kg/day) intraperitoneally administered group, 7. NiO-NP (1 mg /kg/day) intravenously administered group. For this study, G.Ü. permission was obtained from the Animal Experiments Local Ethics Committee (G.Ü. ET-21.033). After 21 days, malondialdehyde (MDA), the end product of lipid peroxidation, and antioxidant enzyme activities [superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) and glutathione-S-transferase (GST)] were measured by spectrophotometer in the brain tissue of rats. As a result of the study, a statistically significant increase was observed in terms of MDA when the control group and the NiO-MP and NiO-NP applied groups were compared. When the NiO-MP and NiO-NP applied groups were compared with the control group, a statistically significant decrease was observed in antioxidant enzyme activities (SOD, CAT, GPx, GST). As a result, NiO-MP and NiO-NP applied groups caused an increase in the MDA levels and a decrease in antioxidant enzyme activities in the rat brain tissues. In the histopathological examinations performed on the brain tissue of rats, pathological findings were observed in the nerve cells of the intravenously administered groups.

Science Code : 20137
Key Words : Nanoparticle, Nickel oxide, Antioxidant, Oxidative Stress.
Page Number : 45
Supervisor : Prof. Dr.Yusuf KALENDER

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca kıymetli yardım ve bilgileriyle beni yönlendiren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Laboratuvar çalışmalarım sırasında yardımlarını eksik etmeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN ve Dr. Öğr. Üyesi Çağlar ADIGÜZEL'e teşekkür ederim. Bu tez çalışmasının deney hayvanları çalışmalarını destekleyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimine çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	ix
RESİMLERİN LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL ve METOT	11
2.1. Deney Hayvanları	11
2.2. Kimyasal Maddeler	11
2.3. Hayvan Uygulama Planı	11
2.3.1. Grup: Kontrol grubu	11
2.3.2. Grup: Nikel oksit mikro partiküllerinin oral yol ile uygulandığı grup	12
2.3.3. Grup: Nikel oksit mikro partiküllerinin intraperitoneal yol ile uygulandığı grup	12
2.3.4. Grup: Nikel oksit mikro partiküllerinin intravenöz yol ile uygulandığı grup	12
2.3.5. Grup: Nikel oksit nano partiküllerinin oral yol ile uygulandığı grup	12
2.3.6. Grup: Nikel oksit nano partiküllerinin intraperitoneal yol ile uygulandığı grup	12
2.3.7. Grup: İntravenöz yoldan düşük dozda nikel oksit mikro partikülleri verilecek grup	12
2.4. Biyokimyasal İncelemeler.....	13
2.4.1. Malondialdehit miktarının belirlenmesi	13
2.5. Antioksidan Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi	13

	Sayfa
2.5.1. Süperoksit dismutaz enzimi (SOD) aktivitesinin belirlenmesi	13
2.5.2. Katalaz enzim (CAT) aktivitesinin belirlenmesi.....	14
2.5.3. Glutatyon peroksidaz enzimi (GPx) aktivitesinin belirlenmesi	14
2.5.4. Glutatyon-S-transferaz enzim aktivitesinin (GST) belirlenmesi.....	14
2.6. Histolojik İncelemeler.....	14
2.7. İstatistiksel Analizler.....	14
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	15
3.1. Malondialdehit Miktarının (MDA) Değerlendirilmesi	15
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	16
3.2.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi (SOD)	16
3.2.2. Katalaz enzim aktivitesi (CAT).....	17
3.2.3. Glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi (GPx)	18
3.2.4. Glutatyon-S-transferaz enzimi aktivitesi (GST)	19
3.3. Histolojik Değerlendirme.....	20
4. TARTIŞMA VE ÖNERİLER	29
KAYNAKLAR	35
ÖZGEÇMİŞ	45

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Protozoan ve fungal patojenlerin mitokondrisinde SOD reaksiyonu	9
Şekil 3.1. Nikel oksit mikropartikülü (NiO-MP) ve nikel oksit nanopartikülü (NiO-NP) muameleli ratların beyin dokularındaki MDA miktarları. ^a Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^b NiOMP-Oral ile NiOMP-IP ve NiOMP-IP grubunun karşılaştırılması ve ^c NiONP-Oral ile NiONP-IP ve NiONP-IP grubunun karşılaştırılması. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p<0.05$).	15
Şekil 3.2. Nikel oksit mikropartikülü (NiO-MP) ve nikel oksit nanopartikülü (NiO-NP) muameleli ratların beyin dokularındaki SOD enzim aktiviteleri. ^a Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^b NiOMP-Oral ile NiOMP-IP ve NiOMP-IP grubunun karşılaştırılması ve ^c NiONP-Oral ile NiONP-IP ve NiONP-IP grubunun karşılaştırılması. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p<0.05$)......	16
Şekil 3.3. Nikel oksit mikropartikülü (NiO-MP) ve nikel oksit nanopartikülü (NiO-NP) muameleli ratların beyin dokularındaki CAT enzim aktiviteleri. ^a Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^b NiOMP-Oral ile NiOMP-IP ve NiOMP-IP grubunun karşılaştırılması ve ^c NiONP-Oral ile NiONP-IP ve NiONP-IP grubunun karşılaştırılması. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p<0.05$)......	17
Şekil 3.4. Nikel oksit mikropartikülü (NiO-MP) ve nikel oksit nanopartikülü (NiO-NP) muameleli ratların beyin dokularındaki GPx enzim aktiviteleri. ^a Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^b NiOMP-Oral ile NiOMP-IP ve NiOMP-IP grubunun karşılaştırılması ve ^c NiONP-Oral ile NiONP-IP ve NiONP-IP grubunun karşılaştırılması. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p<0.05$)......	18
Şekil 3.5. Nikel oksit mikropartikülü (NiO-MP) ve Nikel oksit nanopartikülü (NiO-NP) muameleli ratların beyin dokularındaki GST enzim aktiviteleri. ^a Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^b NiOMP-Oral ile NiOMP-IP ve NiOMP-IP grubunun karşılaştırılması ve ^c NiONP-Oral ile NiONP-IP ve NiONP-IP grubunun karşılaştırılması. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p<0.05$)......	19

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim 3.1.	Kontrol grubu ratlara ait beyin (cerebrum) dokusunun histolojik yapısı. $\Rightarrow$: Nöron, ∇ : Glia hücresi, 20X, H&E.....	20
Resim 3.2.	Kontrol grubu ratlara ait beyincik (cerebellum) dokusunun histolojik yapısı, A: Ak madde, G: Gri madde, M: Moleküler tabaka, $\Rightarrow$: Purkinje hücreleri	21
Resim 3.3.	Oral yol ile uygulama yapılan NiO-MP grubu ratlara ait beyin dokusunun histolojik yapısı. 20X, H&E.	21
Resim 3.4.	Oral yol ile uygulama yapılan NiO-MP grubu ratlara ait beyincik dokusunun histolojik yapısı. 20X, H&E.....	22
Resim 3.5.	İntraperitoneal yol ile uygulama yapılan NiO-MP grubu ratlara ait beyin dokusunun histolojik yapısı, 20X, H&E.....	22
Resim 3.6.	İntraperitoneal yol ile uygulama yapılan NiO-MP grubu ratlara ait beyincik dokusunun histolojik yapısı, 20X, H&E.....	23
Resim 3.7.	İntravenöz yol ile uygulama yapılan NiO-MP grubu ratlara ait beyin dokusundaki bazı sinir hücrelerinde atrofi ($\Rightarrow$), 20X, H&E.....	23
Resim 3.8.	İntravenöz yol ile uygulama yapılan NiO-MP grubu ratlara ait beyincik dokusunun histolojik yapısı, 20X, H&E.....	24
Resim 3.9.	Oral yol ile uygulama yapılan NiO-NP grubu ratlara ait beyin dokusunun histolojik yapısı, 20X, H&E.	24
Resim 3.10.	Oral yol ile uygulama yapılan NiO-NP grubu ratlara ait beyincik dokusunun histolojik yapısı, 20X, H&E.....	25
Resim 3.11.	İntraperitoneal yol ile uygulama yapılan NiO-NP grubu ratlara ait beyin dokusunun histolojik yapısı, 20X, H&E.....	25
Resim 3.12.	İntraperitoneal yol ile uygulama yapılan NiO-NP grubu ratlara ait beyincik dokusunun histolojik yapısı, 20X, H&E.	26
Resim 3.13.	İntravenöz yol ile uygulama yapılan NiO-NP grubu ratlara ait beyin dokusundaki bazı sinir hücrelerinde atrofi ($\Rightarrow$), 20X, H&E.....	26
Resim 3.14.	İntravenöz yol ile uygulama yapılan NiO-NP grubu ratlara ait beyincik dokusunun histolojik yapısı, 20X, H&E.....	27

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
-----------------	--------------------

°c	Santigrat
gr	Gram
kg	Kilogram
l	Litre
mg	Miligram
ml	Mililitre
mol	Mol
nm	Nanometre
u	Unit
μmol	Mikromol

Kısaltmalar	Açıklamalar
--------------------	--------------------

Ag	Gümüş
Ar	Arsenik
CAT	Katalaz
Cd	Kadmiyum
Co	Kobalt
Cu	Bakır
DNA	Deoksiribonükleik Asit
Fe	Demir
GPX	Glutatyon Peroksidaz
GR	Reduced Glutatyon

Kısaltmalar	Açıklamalar
GSH	Glutasyon
GST	Glutasyon S-transferaz
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
IP	İntraperitoneal
IV	İntraperitoneal
MDA	Malondialdehit
MDA	Malondialdehit
Mn	Manganez
Ni	Nikel
NiO	Nikel Oksit
NiO-MP	Nikel Oksit Mikropartikülleri
NiO-NP	Nikel Oksit Nanopartiküllerinin
O₂	Oksijen
O₂^{•-}	Süperoksit Anyonu
OH[•]	Hidroksil Radikali
Sn	Korm
SOD	Süperoksit Dismutaz
UV	Ultraviyole Işıklar
v.a.	Vücut Ağırlığında
Zn	Çinko

1. GİRİŞ

Teknoloji insanların hayatta kalmasını sağlarken, aynı zamanda çevreye zarar vererek insanların ve diğer canlıların yaşamlarını tehdit etmektedir. Ekonomik kalkınma ve gelişen endüstri ürünleri çevre sağlığı üzerinde ciddi sorunlar yaratmaya başlamıştır (Yan, Li ve Li 2022). Ayrıca, küresel nüfus artmaya devam etmektedir ve besleyici, toksik olmayan gıdaların bulunabilirliği çağımızın en acil sorunlarından biri haline gelmiştir. Zararlı ve kontamine patojenler gıdaları istila ederken, insanlar ve diğer canlıların da bu ürünleri tüketmesi güvenli değildir (Njoagwua Ni ve diğerleri, 2023).

Günümüzde en büyük beslenme sorunlarından biri, insanlar ve hayvanlar tarafından yenilen gıdalardaki kalıntılardır. Bu materyaller genellikle ağır metaller, özellikle nikel oksit içerir (Korish ve Attia, 2020). Nikel oksit, yüksek yoğunluklu atom ağırlığına sahip bir metal olarak da tanımlanmaktadır (Pourret, Bollinger ve Hursthouse 2021). Yoğunluğu ise suyun beş katıdır (Sardar ve diğerleri, 2013). Tıp camiası tarafından ağır metaller, canlılar üzerinde tehlikeli etkilere sahip olarak nitelendirilir (Appenroth, 2010). Canlı dokulara ağır metal sızıntısının getirdiği stresin sonucu, hücre ve dokular çeşitli şekilde olumsuz yönde etkilenmektedir (Appenroth, 2010). Metaller ekosistemi, besin zincirini ve genel olarak insanları, hayvanları ve bitkileri etkilemektedir (Sardar ve diğerleri, 2013; Bhat, Hassan ve Majid, 2019; Yadav, Kumar ve Sankhla, 2020).

Çağdaş yaşam tarzları ve teknolojik gelişmeler nedeniyle, içme suyundaki ağır metal seviyeleri dünya çapında kabul edilebilir sınırların üzerine çıkmıştır. İçme suyu kaynakları günümüzde ağır metallerle giderek daha fazla kirlenmektedir: Nikel, kurşun, cıva ve kadmiyumun, insan metabolizması, halk sağlığı ve oksidatif hasar olasılığı üzerindeki potansiyel etkileri hakkında soruları gündeme getirmektedir (Fu ve Xi, 2020).

Doğal yoldan veya insan faaliyetlerden ötürü çevreye farklı miktarlarda ve türlerde ağır metaller salınmaktadır (Pecina ve diğerleri, 2021; Ullah ve diğerleri, 2020). Siroz gibi kronik hastalıklar, içme suyunun bakır, kadmiyum, nikel, krom ve kurşun gibi ağır metallerle kontamine olmasından kaynaklanmaktadır (El-Bady, 2016).

Ağır metaller yapay yollarla veya doğal olarak, örneğin deniz tuzu, hava değişiklikleri, volkanik patlamalar ve minerallerin yer değiştirmesi gibi doğal yollarla üretilebilir. Kaynaklar arasında biyokimyasal atıklar, endüstriyel atık, madencilik, elektrokaplama, tarımsal işlemler ve elektronik

atıklar yer alır. Mineraller doğada oksitler, hidroksitler, sülfidler, sülfatlar, fosfatlar, silikatlar ve organik bileşikler gibi çeşitli formlarda bulunabilir (Sonone ve diğerleri, 2020).

Mahurpawar (2015) toksikolojik araştırmalarda tehlikeli bileşiklere (ağır metaller ve metaloidler) maruz kalmanın insan sağlığı üzerinde gelişimin yavaşlaması, çok sayıda kötü huylu tümörün ortaya çıkması, böbreklere ve endokrin bezlerine zarar vermesi gibi çeşitli zararlı etkileri olduğunu keşfetmiştir.

Nikel de dahil olmak üzere ağır metaller su ortamına girerek besin zinciri yoluyla dolaylı yoldan insanlara ulaşır. Balıklar ve deniz yaşamı incelendiğinde, canlı organizmaları ve insan yaşamını da tehdit eden ağır metaller bulunmuştur (Zaynab ve diğerleri, 2022).

Kansere neden olan ağır metal iyonlarının bazı örnekleri krom, nikel, kobalt ve arseniği içerir. Bunlar, serbest radikalleri üreten canlı hücrelerdeki oksidasyon ve redüksiyon süreçlerine dahil olur. Serbest radikallerin neden olduğu hasar nedeniyle proteinler ve DNA oksitlenir. İnsanlarda kötü huylu hastalıkların başlangıcı doğrudan DNA hasarından etkilenir. Hasar, mitojenik bir sinyal görevi görür ve redoksa duyarlı transkripsiyon faktörlerinin aktive edilmesine yardımcı olur. Başka bir deyişle, ağır metaller DNA onarımını tehlikeye atan kansere yol açar (Jan ve diğerleri, 2015; Kim ve diğerleri, 2015).

İnsan sağlığı, metabolik süreçler ve vücuttaki biyolojik süreçlerin düzenliliği, vücuda yiyecek, içecek veya kirli hava yoluyla giren ağır metallerden olumsuz etkilenir. Bunun nedeni, vücudun organlarında, özellikle de böbrekler, karaciğer, kalp ve beyinde birikmesidir (Singh, Gautam, Mishra ve Gupta, 2011; Balali-Mood ve diğerleri, 2021; Mitra ve diğerleri, 2022). Ayrıca Fung, Wang ve Menon (2018) ağır metallerin vücutta birikmesinin sinir ve böbrek hasarına neden olduğunu belirtmişlerdir.

Metaller (manganez, çinko, demir, bakır ve nikel gibi), bir grup elementin hücresel ve moleküler fonksiyonları etkilemesine neden olur (Ijomone, Ifenatuoha, Aluko, Ijomone ve Aschner 2020). Biyolojik dokularda aşırı ağır metal birikimi, antioksidanların, hayati hormonların ve enzimlerin dengesizliğine yol açarak vücudun kimyasal reaksiyonlarını etkiler. Bu olaylar vücudun nörotransmitter yapısını değiştirerek merkezi sinir sisteminin işlevinin bozulmasına neden olur (Clarkson, 1987; Gilani ve diğerleri, 2015; Ukoro ve Olorunfemi, 2021; Islam ve diğerleri, 2022).

Toksik ağır metaller, kan-beyin bariyerini geçerek nörodejeneratif hastalıkların gelişmesine yol açma potansiyeline sahiptir. Ağır metaller reaktif oksijen türlerini, kalsiyum iyonlarının akışını, bağışıklık yanıtı aktivasyonunu ve katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon gibi antioksidanların baskılanmasını stimüle eder. Ayrıca sinir hücrelerinde işlev bozukluğuna ve bilişsel dengesizliklere, bellek bozukluğuna, Alzheimer ve Parkinson hastalığına da neden olur (Agnihotri ve Kesari, 2019).

Ağır metaller, düşük dozlarda olsa dahi endotel ve epitel hücrelerle birlikte solunum sistemi de dahil olmak üzere birçok hücreyi olumsuz yönde etkileyebilir (Bharti ve Sharma, 2022).

Bu, metallerin atık ürünlerinin neden olduğu ciddi çevre kirliliğinin ve canlı dokularda birikmesinin bir işaretidir. (Tripodi, Muschetto, Cueto, Hancke ve Suárez, 2020).

Sürekli olarak düşük seviyelerde çeşitli ağır metallere maruz bırakılan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, serum proteinleri analiz edilmiştir. Albümin, ferritin, transferrin ve toplam proteinin kan seviyelerinde anormallik olduğu tespit edilmiştir. Bunlar genel olarak ağır metallere maruziyet konusunda önemli göstergelerdir (Lukačínová, Rácz, Lovásová, ve Ništiar, 2011).

Laboratuvarda bir rat grubunun eser düzeyde ağır metallerle (nikel dahil) kontamine çamurla beslenmesi, ratlardaki bir grup enzimde anlamlı bir bozukluğa neden olmuştur (Bag ve diğerleri, 1999).

Yerkabuğunda en yaygın bulunan ikinci element olan nikel, nitelikleri bakımından ağır metaller arasında benzersiz bir yere sahiptir. Bitkilerde azot metabolizmasında rol oynayan üreaz üretimi, bitki gelişimi için çok önemli bir mikro besin olan nikele ihtiyaç duyar. Çok sayıda endüstriyel ve ticari uygulamada nikel ve bileşikleri kullanılmaktadır ve bu durum çevresel kontaminasyona neden olmaktadır (Bhalerao ve diğerleri, 2015).

Nikelin, hücre reaktif oksijen türleri (ROS) seviyelerini kontrol eden süperoksit dismutaz (SOD) için gerekli bir kofaktör olmasından dolayı doğal nikel seviyeleri, antioksidan enzimlerin aktivitesini teşvik eder (Lobo ve diğerleri 2010). Bununla birlikte, normalin üzerindeki nikel seviyelerinde oksidasyon ve redüksiyon arasındaki denge bozulur, bu da hücre ölümüne ve sağlıklı hücrelerin azalmasına neden olur (Fu ve Xi, 2020). DNA kırılması, protein bölünmesi ve lipid oksidasyonu gibi zararlı vücut proseslerinden dolayı

nikel, tiyol proteinlerine bağlandığında glutatyon seviyelerini düşürür (Macomber ve Hausinger, 2011; Alfano ve Cavazza, 2020).

Nikel, nikel merkaptan üretmek için merkaptan ile bağlandığında ve ardından serbest radikaller üretmek ve nikel zehirlenmesine neden olmak için moleküler oksijen ile etkileşime girdiğinde, insan vücudunda toksisite meydana gelir (Chen ve diğerleri, 2022).

Fareler nikeli soluduklarında vücuttaki kırmızı kan hücrelerinin sayısını arttıran hipoksi ve kan zehirlenmesi meydana gelir (Denkhaus ve Salnikow, 2002). Das ve diğerleri tarafından 2008 yılında yapılan bir çalışmada, nikel oksitlerin insanlarda, ratlarda ve köpeklerde kan bileşenleri ve hücreleri üzerindeki etkileri ele alınmıştır. Nikel, solunduğunda veya deri yoluyla emildiğinde vücudun savunma sisteminin bir parçası olan antioksidan enzimler için zararlı olacak kan değişikliklerine neden olur (Das ve diğerleri, 2008). Diğer araştırmacılara göre, metal nikel partikülleri de olası insan kanserojenleridir (Kasprzak, Sunderman ve Salnikow, 2003; Åkerlund, 2018).

Nanoteknolojide nörotoksisite terimi, nanomateriyallerin nörolojik sisteme verdiği zararı belirtmek için kullanılır. Solunan nanomateriyaller burun yoluyla solunum yoluna girer, solunum sistemi boyunca ilerler, nörolojik sisteme geçer ve beyne ulaşarak zararlı etkilere neden olur. Bu metallerin, vücudun dokularına sızmaları, ilave zararlara neden olabilecek yeni bileşikler üretir (Boyes ve van Thriel, 2020). Nanopartiküller beyinde hücresel, genetik ve nörotoksisite ile ilişkilidir ve beyin dokusuna zarar verir. Ayrıca enflamasyonu, oksidatif stres ve nörodejenerasyonun hızlanmasını da teşvik eder (Migliore, Uboldi, Bucchianico ve Coppedè, 2015). Nikele maruziyet nörolojik sisteme zarar verir ve nörotoksisiteye neden olur (Marzban ve diğerleri, 2020).

Yapılan başka bir araştırmaya göre, nikel oksit nanopartiküllerine maruz kalmak bitkilerde kimyasal ve fiziksel değişikliklere neden olmaktadır (Manna ve Bandyopadhyay, 2017). NiO'nun ROS'un artmasına katkıda bulunarak ratların akciğerlerinde DNA hasarına neden olduğunu gösterilmiştir (Kawanishi, Oikawa, Inoue ve Nishino, 2002; Flora, Mittal ve Mehta, 2008).

Ayrıca, Ada ve diğerleri'nin (2010) yaptığı bir araştırmada, hücreler belirli konsantrasyonlarda nikel oksit nanopartiküllerine maruz bırakıldığında, NiO'nun

sitotoksositeyi artırdığını ve apoptoz ve nekroza katkıda bulunduğunu göstermiştir (Ada ve diğerleri, 2010).

Nikel-demir oksit nanokompozitinin ($\text{NiFe}_2\text{O}_4\text{NP}$) *Drosophila melanogaster* larvaları üzerindeki genotoksik etkileri araştırılmıştır. $\text{NiFe}_2\text{O}_4\text{NP}$ 'nin mitotik rekombinasyon, delesyon, nokta mutasyonları ve ayrılmama gibi genetik değişikliklere neden olduğu sonucuna varılmış olup somatik mutasyonların da meydana geldiği gösterilmiştir (Nas ve Çolak, 2020). Başka bir çalışmada da, bir yer kınkanatlısı olan *Blaps polycresta* (Coleoptera: Tenebrionidae) kullanılmıştır. NiO-NP'lerin etkisini incelemek için yetişkin erkek böcekler farklı dozlarda nikel oksit uygulanmıştır. Bu metale maruziyet, böceklerin testis dokusunda değişiklikler, hücre içi organellerde hasar ve hayvansal anomalilere neden olmuştur (Kheirallah, Ali, Osman ve Shouman, 2021).

Dumala ve diğerleri (2017), NiO-NP'nin ratlara gavaj yoluyla sürekli dozlarda verildiğinde beyin, kalp, karaciğer, dalak ve böbreklerde olumsuz değişikliklere neden olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca, ratlarda kromozomal değişiklikler ve DNA hasarı olmak üzere genotoksik etkiler gözlenmiştir.

Ratlar, tekrarlanan dozlarda NiO-NP'ne maruz kaldıktan sonra histolojik ve biyokimyasal değişiklikler araştırılmıştır. NiO-NP'ler eritrosit konsantrasyonlarını düşürmüş, sinir ve iletim hasarına yol açmış, biyokimyasal enzimlerin miktarını değiştirmiş ve hücre zarı geçirgenliğini farklılaştırmıştır. Bunun yanı sıra metal birikimi, karaciğer, böbrek ve dalakta patolojik değişikliklere neden olmuştur (Dumala, Mangalampalli, Kalyan Kamal ve Grover, 2019).

İnsan dokularında normalde fazla nikel bulunması anemi, nazal septum hasarı, irreversibl akciğer hasarı ve akciğer fonksiyon bozukluğuna neden olur. Böbrekler üzerindeki kimyasal-fizyolojik etkisi ve ürettiği nekroz sonucunda azot, glikoz, kalsiyum iyonları ve çinko iyonları idrar yoluyla atılır. Ayrıca, oksidatif fosforilasyonu da değiştirmesi ve ATPaz aktivitesini azaltmasıyla nörolojik durumlara, konvülsiyonlara ve komaya yol açabilir (Cameron ve diğerleri, 2011). Solunum sistemi maruziyetinden dört saat sonra, nikel oksit nanopartikülleri kanda ve akciğerlerde birikerek farelerin akciğer dokusunda makrofaj ve eozinofil girişi de dahil olmak üzere morfolojik değişikliklere neden olmuştur (Zaitseva ve diğerleri, 2016).

Nanopartiküller, boyutları 100 nanometreden daha küçük olan partiküllerdir. Küçük boyutları ve daha geniş yüzey alanları da dahil olmak üzere bu özel partiküller, bir organizmanın hücrelerine sızarken hastalıkların ve değişikliklerin gelişmesinde rol oynarlar. Kanseri ve cilt duyarlılığının yanı sıra akciğerlere de zarar verirler. Dolayısıyla kalple ilgili sorunlar, oksidatif stres, hücresel toksisite, genotoksisite ve diğer bazı sistemik değişikliklerde de artış meydana gelir (Moore ve diğerleri, 2021).

Nanopartiküller hem canlı sağlığı hem de çevre sağlığı açısından tehlike oluşturmaktadır. Çinko oksitler, titanyum oksitler ve diğerleri dahil olmak üzere çeşitli elementler için biyobelirteçler ve biyolojik modeller değerlendirilmiş ve nanopartiküllerin tehlikeli etkileriyle ilişkilendirilmiştir. Araştırmacılar bunların hücre ölümüne, oksidatif stres oluşumuna, DNA hasarına, apoptoza ve çeşitli enflamatuar reaksiyonlara yol açtığını keşfetmişlerdir (Kumah ve diğerleri, 2023).

Geniş yüzey alanına sahip nikel nanopartikülleri, reaktif oksijen türleri üreterek toksisiteye neden olur. Bununla beraber, kanser oluşumunu destekleyen apoptoz bozulması, kaspaz-3, kaspaz-8 ve kaspaz-9 da dahil olmak üzere vücuttaki protein ve hormonal düzensizliklerin artışına yol açmaktadır. Ayrıca, hayvanlardaki üreme hücrelerinin dejenerasyonuna da sebep olurlar (Iqbal, Jabeen, Chaudhry, Shah ve Batiha, 2021).

Çevresel nikel kontaminasyonunun neden olduğu zararlı sağlık etkilerinden bazıları alerjiler, kalple ilgili sorunlar ve mitokondriyal işlevdeki bozulmalardır. Nikel maruziyeti, genetik bozuklukları ve kalıtsal hastalıkları destekleyen epigenetik olaylara yol açar. Nikel, DNA hipermetilasyonunu ve histon demetilasyonunu tetikleyerek doğrudan meme kanserine neden olur (Genchi, Carocci, Lauria, Sinicropi ve Catalano, 2020).

Nikel maruziyetinin şekli, dozu ve süresi, nikelin canlı hücrelerdeki toksisitesini etkiler. Nikel zehirlenmesi in vivo oksidatif stres olaklarını da etkiler (Das ve diğerleri, 2018). Nikel toksisitesi ayrıca nikel bileşiğinin çözünürlüğüne de bağlıdır. Nikel solunduğunda sinir sistemi tamamen etkilenerek tüm beyinde birikir. Hayvanlarda patolojik etkilerle birlikte davranışsal ve nöroanatomik değişiklikler, ratlarda ise bilişsel ve motor değişiklikler gözlenmiştir (Šulinskienė ve diğerleri, 2019).

Kong ve diğerkleri (2014) tarafından yapılan çalışmada, NiO-NP'lerin toksik olduğu ve ratlarda sperm hareketliliğini ve cinsiyet hormonu seviyelerini etkilediği gösterilmiştir. Erkek ve dişi ratların cinsiyet hormonu seviyelerinin NiO-NP tarafından bozulduğu da belirlenmiştir.

NiO-NP'ler çevresel açıdan ve deniz yaşamı için tehlikelidir. *Centropages ponticus* yetişkin dişi deniz kopepodları NiO-NP'lerin letal ve subletal toksisitesi açısından test edilmiştir. Bu organizmalar kısa süreliğine nikel oksitlere maruz bırakıldığında, yumurta üretimi ve yumurtadan çıkma oranının düşmesi gözlenmiş olup üreme faaliyetinin önemli ölçüde değiştiği keşfedilmiştir. Bunun yanı sıra, daha fazla antioksidan enzim aktivitesi gözlenmiştir (Djebbi, Bonnet, Pringault, Tlili ve Yahia, 2021).

Sousa, Soares ve Soares'e (2018) göre metal oksit nanopartikülleri (NP'ler) ekosistemlere zarar vermektedir. Nikel oksit nanopartiküllerinin ((NiO-NP'ler) tatlı su algleri *Pseudokirchneriella subcapitata*'ya olumsuz ve toksik zararı olduğu ve alglerin büyümesini durdurarak fotosentetik verimliliği azalttığı, metabolik aktiviteyi düşürdüğü ve reaktif oksijen türlerinin birikmesine neden olduğu sonucuna varmışlardır. Alg hücreleri anormal morfolojiye ve hücre döngüsünde duraklamaya sahiptir. Başka bir çalışmada (NiO-NP'lerin) oksidatif strese neden olduğu, fotosentezin azaldığı ve tatlı su alglerinin üremesinin durduğu keşfedilmiştir. NiO-NP'lerin ayrıca alg hücrelerinde absorbe edildiği ve biyolojik membranlardan geçtiği gösterilmiştir (Oukarroum, Zaidi, Samadani ve Dewez, 2017).

NiO-NP'ler, sindirim sisteminde olumsuz sonuçlar vermiştir. NiO-NP'nin, DNA hasarına ve diğer oksidatif hasarlara neden olarak hücre canlılığını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, NiO-NP bağırsak hücrelerinin ölümüne de yol açmaktadır (Abudayyak, Güzel ve zhan, 2020).

Ali ve Mohamed (2019) tarafından erkek albino ratlar üzerinde yapılan araştırmada, NiO-NP'ler DNA hasarına, apoptoza ve ROS seviyelerinde önemli bir artışa yol açmış, bu da MDA seviyelerini artırırken beyin, karaciğer ve böbrek dokularında GSH ve SOD seviyelerini azaltmıştır. Araştırmada, nikel nanopartikülleri (Ni-NPs) uygulanan Wistar ratlarda kan şekeri seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir. Birkaç genin genetik ekspresyonundaki dengesizliğin yanı sıra trigliserit, LDL ve toplam protein seviyelerinde

denge-sizlikler ve karaciğerin glutatyon oranında ve idrarda selenyum atılımında azalma görülmüştür (Gmoshinski ve diğerleri, 2022).

Minigalieva ve diğerleri 'ın (2015) ratlar üzerinde yaptığı deneyde ratlar nikel (II) küresel nanopartiküllerine maruz bırakılmıştır. Metal, iç organ hasarı ve subkronik zehirlenme başlangıcının yanı sıra çeşitli fonksiyonel bozukluklara neden olmuştur. Käkälä ve diğerleri (1999) ratların vücutlarında artan nikel klorür seviyelerinin üreme kapasitelerinde düşüşe neden olduğunu ifade etmiştir.

Sutunkova ve diğerleri (2019) tarafından 2019 yılında yapılan çalışmada, fareler, inhalasyon yoluyla 10 ay boyunca nikel oksit nanopartiküllerine maruz bırakılmıştır. Farelerin akciğerlerinde belirgin bir nanopartikül birikimi, pnömopati ve hücre değişiklikleri gözlenmiştir. Bu da böbrekler ve karaciğer gibi vücut sistemlerini kontamine eder ve olumsuz yönde etkilemektedir. Nikel oksit nanopartiküllerinin aerosol halinde sürekli solunması tipik olarak ağır metalin trakeada birikmesine neden olmuştur (Katsnelson ve diğerleri, 2021).

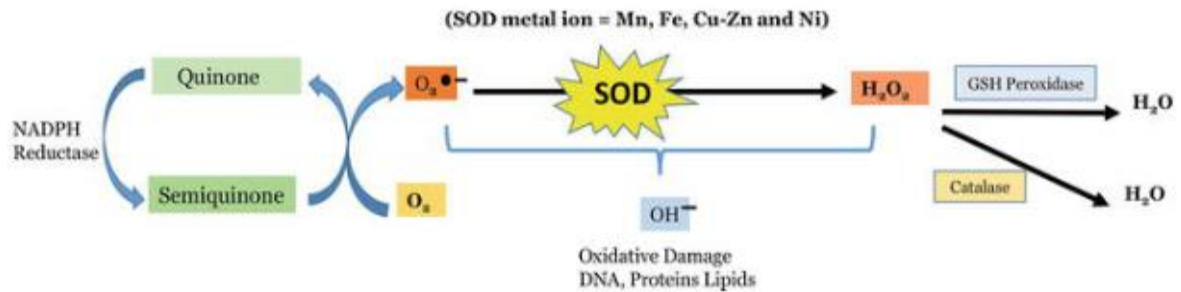
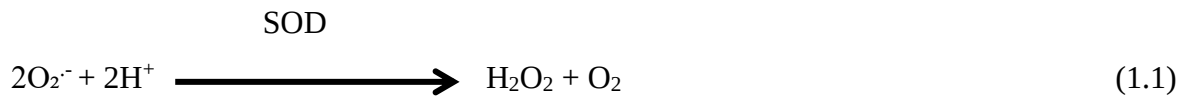
Ijomone ve diğerleri (2018) farelerin nikel ile muamele edilmesinin gıda alımını ve vücut ağırlığını azalttığını bulmuşlardır. Labirentlere girdikten sonra, bilişsel ve motor yeteneklerde gözle görülür bir eksiklik olduğu ve nöronların morfolojisinin de etkilendiği gözlenmiştir. Beyindeki sağlıklı nöronların yüzdesi belirgin şekilde azalmıştır. Biyokimyasal analizler yoluyla katalaz ve süperoksit dismutaz enzim aktivitesinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir.

Anyachor ve diğerleri (2022) tarafından yapılan bir çalışmada nikelin ATP, mtDNA, SOD ve CAT'yi azaltırken ROS'u artırdığı keşfedilmiştir. Nikel maruziyeti aynı zamanda belleği, öğrenmeyi ve hareketliliği bozabilir, baş ağrısı ve uykusuzluğa, sinir hücrelerinde hasara, anksiyeteye ve ratlarda sağlık sorunlarına neden olabilir (Anyachor ve diğerleri, 2022).

Serbest radikaller vücutta lipit peroksidasyonunun oluşmasına neden olmaktadır (Gaweł, Wardas, Niedworok, ve Wardas, 2004). Lipit peroksidasyonunda, oksidatif serbest radikaller lipidlerdeki karbon-karbon çift bağlarına, özellikle de çoklu doymamış yağ asitlerine zarar vermektedir (Ayala, Muñoz ve Argüelles, 2014).

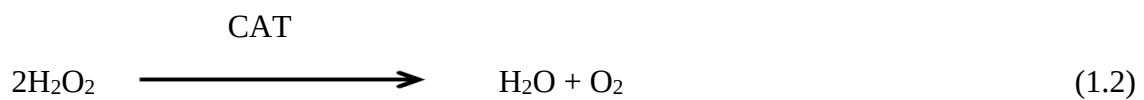
Biyolojik sistemlerde enzimatik ve non-enzimatik antioksidan savunma mekanizmaları bulunmaktadır. SOD, CAT, GPx ve GR gibi endojen antioksidan enzimler serbest radikal hasarına karşı savunma görevi görür (Uzun ve Kalender 2013). Aktif oksijen türleri ortadan kaldırılır (Mansour ve Musa, 2009). Non-enzimatik antioksidanlar örnekleri alfa-tokoferol (E vitamini), askorbik asit (C vitamini), A vitamini, glutatyon, gallik asit ve diğerlerini içerir. Canlılarda bulunan antioksidanların miktarı ve faaliyetlerinin uyumluluğu, organizmaların sağlıklı yaşam yeteneğine katkıda bulunmaktadır (Özkan ve Kalender, 2022).

Hücresinin en güçlü savunma ve detoksifikasyon enzimlerinden biri olan süperoksit dismutaz bir antioksidandır. İki süperoksit anyonunun ($O_2^{\bullet-}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) değişimini hızlandırarak, zararlı süperoksit anyon tehdidini azaltır (Mishra, ve Sharma, 2019), (Eş. 1.1).



Şekil 1.1. Protozoan ve fungal patojenlerin mitokondrisinde SOD reaksiyonu (Maurya ve Namdeo, 2021).

Katalaz (CAT), hücreleri stresten korumaktan sorumlu enzim olup zararlı H_2O_2 'yi doğrudan H_2O ve O_2 'ye dönüştüren antioksidan enzimlerden biridir. (Matés ve Sánchez-Jiménez, 1999). (Eş. 1.2).

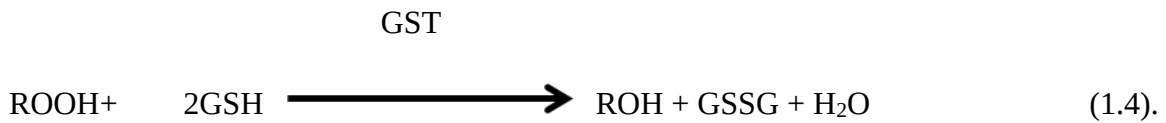


Hidrojen peroksitin parçalanması için antioksidan SOD enzimi, demir veya manganezin kofaktör olarak kullanılmasıyla CAT tarafından başlatılan detoksifikasyon prosesini gerçekleştirir (Ighodaro ve Akinloye, 2018). Bu enzim, eritrositler, karaciğer, kaslar, iskelet sistemi, kalp ve beyin gibi hayvan hücrelerinin tümünde mevcuttur (Ighodaro ve Akinloye, 2018; Gusti, Qusti, Alshammari, Toraih ve Fawzy, 2021).

Glutasyon peroksidaz (GPx), lipid peroksidasyonunun önlenmesi ve hücreleri oksidatif strese korunmasında en önemli enzimlerden biridir (Ighodaro ve Akinloye, 2018). GPx, antioksidan enzim olarak kullanıldığında oksidatif hasarı önler ve redoks dengesini korur (Pei, Pan, Wei ve Hua, 2023). Hücre sitoplazmasında bulunan GPx, selenozimler için bir antioksidan görevi görür. Aynı zamanda çözünebilir hidrojen peroksit ve alkil peroksitleri de azaltır. Hidrojen peroksit, oksitlenmiş glutasyon varlığında GPx tarafından suya dönüştürülür (Lubos, Loscalzo ve Handy 2011; Marín-García, 2014). (Eş. 1.3).



Hücrelerdeki antioksidan enzimlerden biri de glutasyon S-transferazdır (GST). Hidrofobik ve elektrofilik kimyasallar glutasyon ile birleştirilir, dolayısıyla daha az zararlı ve atılabilir formlara dönüştürülürler (Allocati, Masulli, Di Ilio ve Federici, 2018). Ayrıca, vücudu stimüle ederek hücre içi detoksifikasyonu da kolaylaştırır. Zehirli kimyasalları da daha az reaktif konjugatlara dönüştürür (Zhuge, Xu, Xiu ve Yang, 2020). (Eş. 1.4).



Bu tezin amacı ratların beyin dokusunda NiO-MP ve NiO-NP'nin oluşturduğu zararlı etkiyi araştırmaktır. Çalışmamızda ratların beyin dokusunda oluşan patoloji ışık mikroskopuyla incelenmiştir. Bununla birlikte beyin dokusundaki antioksidan enzim aktiviteleri (CAT, GST, GPx, SOD) ve lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA seviyesi değerlendirilmiştir.

2. MATERİYAL ve METOT

2.1. Deney Hayvanları

Bu tez çalışmasında deney hayvanlarının kullanımı için G.Ü. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan kabul onayı alınmıştır (Etik Kurul No: G.Ü. ET-21.033). G.Ü. Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM) Laboratuvarı'nda 250-300 g ağırlığında 42 adet erkek Wistar rat temin edilmiştir. Her biri altı rattan oluşan yedi gruba standart laboratuvar yemi ve su verildikten sonra ratlar yedi özel kafese ayrılmıştır. Ortalama sıcaklığı 18-22 °C olan bir odada, ratlara 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık fotoperiyot sağlanmıştır.

2.2. Kimyasal Maddeler

Deneylerde, ratlara nikel oksit mikropartikülleri (NiO-MP) ve nikel oksit nanopartikülleri (NiO-NP) verilmiştir.

2.3. Hayvan Uygulama Planı

Bu çalışmada kullanılan 42 rat, her kafeste 6 rat olacak şekilde özel kafeslerde 7 gruba ayrılmıştır. Ratlar kontrol grubu (n=6) ve uygulama grubu (n=36) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Deney hayvanlarına uygulama hergün yapılmıştır ve deneyler 3 hafta (21 gün) sürmüştür. Uygulamaların ilk günü deneyin 0. günü olarak kabul edilmiştir. Aç bırakılmayan ratlara kimyasallar sabah saatlerinde (9:00-11:00 saatleri arasında) verilmiştir. Deneylerin sonunda antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx ve GST) ve MDA seviyeleri belirlenmiştir. Ratların beyin dokuları ışık mikroskobu ile incelenmiştir. Deney grupları ve uygulama şekilleri aşağıda gruplar şeklinde açıklanmıştır.

2.3.1. Grup: Kontrol grubu

Kontrol grubundaki ratlara herhangi bir işlem uygulanmamıştır. Ratlar normal besin ve serbest su ile beslenmiştir (ad libitum).

2.3.2. Grup: Nikel oksit mikro partiküllerinin oral yol ile uygulandığı grup

Her bir rata günlük olarak 150 mg/kg/gün vücut ağırlığı (v.a.) nikel oksit mikro partikülleri distile suda (1 ml/kg v.a.) çözülerek gavaj yolla verilmiştir.

2.3.3. Grup: Nikel oksit mikro partiküllerinin intraperitoneal yol ile uygulandığı grup

Her bir rata nikel oksit mikropartikülleri (20 mg/kg/gün v.a.) distile suda (1 ml/kg v.a.) çözülerek intraperitoneal (periton içi) yol ile verilmiştir.

2.3.4. Grup: Nikel oksit mikro partiküllerinin intravenöz yol ile uygulandığı grup

Her bir rata günlük olarak nikel oksit mikropartikülleri (1 mg/kg/gün v.a.) distile suda (1 ml/kg v.a.) çözülerek intravenöz (damar içi) yol ile verilmiştir. İntravenöz uygulama deney hayvanlarının kuyruk veninden yapılmıştır.

2.3.5. Grup: Nikel oksit nano partiküllerinin oral yol ile uygulandığı grup

Her bir rata günlük olarak nikel oksit nano partikülleri (150 mg/kg/gün v.a.) distile suda (1 ml/kg v.a.) çözülerek gavaj yolla verilmiştir.

2.3.6. Grup: Nikel oksit nano partiküllerinin intraperitoneal yol ile uygulandığı grup

Her bir rata günlük olarak nikel oksit nano partiküllerinin (20 mg/kg/gün v.a.) distile suda (1 ml/kg v.a.) çözülerek intraperitoneal olarak verilmiştir.

2.3.7. Grup: İntravenöz yoldan düşük dozda nikel oksit mikro partikülleri verilecek grup

Her bir rata günlük olarak nikel oksit nano partikülleri (1 mg/kg v.a.) distile suda (1 ml/kg v.a.) çözülerek intravenöz yolla verilmiştir. İntravenöz uygulama deney hayvanlarının kuyruk veninden yapılmıştır.

2.4. Biyokimyasal İncelemeler

Beyin dokusu, ratların diseksiyonundan sonra sodyum fosfat tamponu (pH 7.2) ile yıkanmıştır. Daha sonra analiz edilene kadar -80°C’de saklanmıştır. Dokuyu homojenizasyon tamponunda (Ph 7.4) homojenize etmek için homojenizatör (Heidolph Silent Crusher M) kullanılmıştır. Elde edilen homojenatlar hazırlanmış ve SOD, CAT, GPx, GST enzim aktivitelerini ve MDA miktarını incelemek için santrifüjlenmiştir. Daha sonra spektrofotometre (Shimadzu UV 1700, Kyoto, Japonya) kullanılarak, beyin dokularındaki antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA miktarları ölçülmüştür. Protein konsantrasyonunu belirlemek için Lowry ve diğerleri (1951) tarafından belirlenen yöntem kullanılmıştır.

2.4.1. Malondialdehit miktarının belirlenmesi

Rat beyin dokusundaki malondialdehit miktarı (nmol/mg protein), 532 nm’de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girdiğinde lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit miktarını belirlemek için Ohkawa ve diğerleri (1979) tarafından tarif edilen bir yöntem kullanılarak ölçülmüştür.

2.5. Antioksidan Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi

Her gruptaki ratların beyin dokusundaki antioksidan enzim aktivitesini değerlendirmek için bazı enzimatik testler yapılmıştır.

2.5.1. Süperoksit dismutaz enzimi (SOD) aktivitesinin belirlenmesi

Beyin dokusundaki toplam SOD miktarını saptamak amacıyla Marklund ve Marklund’un (1974) yöntemi kullanılmıştır. Spektrofotometrede 440 nm’de 3 dakika içinde, pirogallolün oto-oksidasyonu ile absorbans artmış ve protein miktarı bir birim toplam SOD miktarı olarak ve pirogallolün oto-oksidasyonunun inhibisyonuna neden olan %50 oranında hesaplanmıştır. Homojenattaki her 1 mg protein için U/mg protein cinsinden toplam SOD aktivitesi verilmiştir.

2.5.2. Katalaz enzim (CAT) aktivitesinin belirlenmesi

CAT enzimi, Aebi (1984) tarafından oluşturulan yöntem kullanılarak ölçülmüştür. Peroksizomlara %1 Triton X-100 eklenerek katalaz salınımı hedeflenmiştir. Enzimatik süreç hidrojen peroksit eklenerek başlatılmıştır. Kuartz küvetlerde, H_2O_2 'nin parçalanmasını göstermek için üç dakika boyunca 240 nm'de absorbans ölçümleri yapılmıştır. Enzim aktivitesini ölçmek için mmol/mg protein değerlendirmesi kullanılmıştır.

2.5.3. Glutasyon peroksidaz enzimi (GPx) aktivitesinin belirlenmesi

GPx enziminin konsantrasyonunun belirlenmesi için Paglia ve Valentine (1987) yöntemi kullanılmıştır. Glutasyon redüktaz enzimi tarafından salınan absorbans, oksitlenmiş hidrojen fosfat (GS-SG) ve nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat (NADPH) substrat olarak kullanılmıştır. GPx enzim aktivitesi spektrofotometrede 340 nm'de okunmuştur. GPx enziminin spesifik aktivitesi nmol/mg protein olarak belirtilmiştir.

2.5.4. Glutasyon-S-transferaz enzim aktivitesinin (GST) belirlenmesi

Habig ve diğerleri'nin (1974) tekniğine göre, glutasyon-S-transferaz enzim aktivitesi belirlenmiştir. Enzim aktivitesi GSH oksidasyon miktarına bağlı olarak 340 nm'de ölçülmüştür. Spesifik enzim aktivitesi μ mol/mg protein olarak hesaplanmıştır.

2.6. Histolojik İncelemeler

Ratlardan alınan beyin dokuları %10'luk nötral formalin içinde tespit edilmiştir. Dokular yükselen alkol serilerinden geçirilerek dehidre edilmiş ve parafine gömülerek blok haline getirilmiştir. Blok haline getirilen dokulardan mikrotom yardımıyla 5-7 μ boyutunda kesitler alınmış hematoxilen-eozin ile boyanıp kapatılmıştır. Boyanmış preparatlar Olympus CX43 mikroskop ile incelenip fotoğrafları çekilmiştir.

2.7. İstatistiksel Analizler

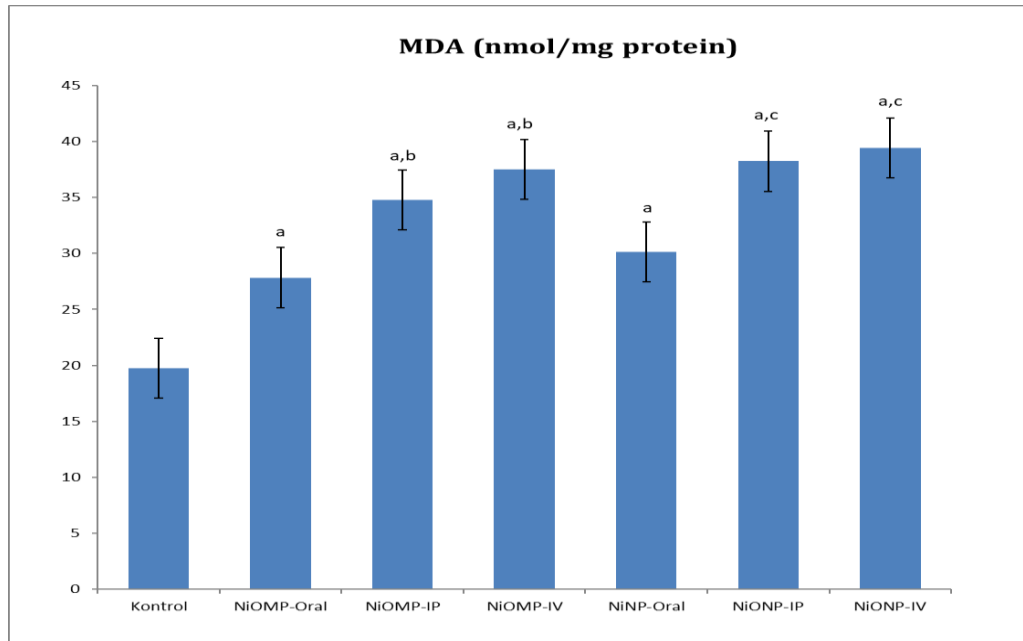
Çalışmamızın istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 22 programıyla yapılmış ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi ile değerlendirme yapılmıştır. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Malondialdehit Miktarının (MDA) Değerlendirilmesi

Deneyler sonunda ratların beyin dokularındaki MDA seviyeleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile NiO-MP ve NiO-NP uygulanan tüm gruplar karşılaştırıldığında, MDA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Şekil 3. 1). NiOMP oral uygulanan grup, NiOMP-IP ve NiOMP-IV uygulanan gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (Şekil 3. 1). NiOMP-IP uygulanan grup, NiOMP-IV uygulanan grup ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

NiONP oral uygulanan grup, NiOMP-IP ve NiOMP-IV uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (Şekil 3. 1). NiONP-IP uygulanan grup, NiONP-IV uygulanan grup ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Şekil 3. 1).



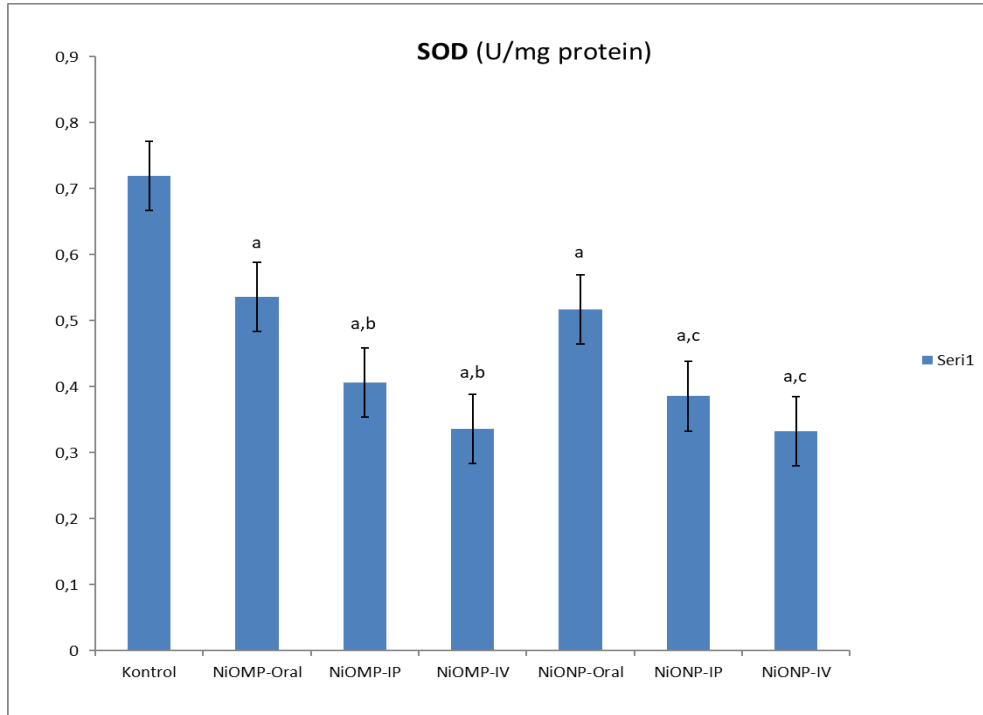
Şekil 3.1. Nikel oksit mikropartikülü (NiO-MP) ve nikel oksit nanopartikülü (NiO-NP) muameleli ratların beyin dokularındaki MDA miktarları. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bNiOMP-Oral ile NiOMP-IP ve NiOMP-IP grubunun karşılaştırılması ve ^cNiONP-Oral ile NiONP-IP ve NiONP-IP grubunun karşılaştırılması. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p < 0.05$).

3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

3.2.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi (SOD)

Deneylerin sonunda, tüm grupların beyin dokusundaki SOD enzim aktiviteleri ölçülmüştür. Kontrol grubu ile nikeloksit mikropartikül (NiOMP) ve nikel oksit nanopartikül (NiONP) uygulanan tüm gruplar SOD enzim aktiviteleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($P<0.05$), (Şekil 3.2).

NiOMP-oral uygulanan grup ile NiOMP-IP ve NiOMP-IV uygulanan grup SOD enzim aktivitesi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (Şekil 3.2). NiONP-oral uygulanan grup ile NiONP-IP ve NiONP-IV uygulanan gruplar SOD enzim aktivitesi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($P<0.05$), (Şekil 3.2).

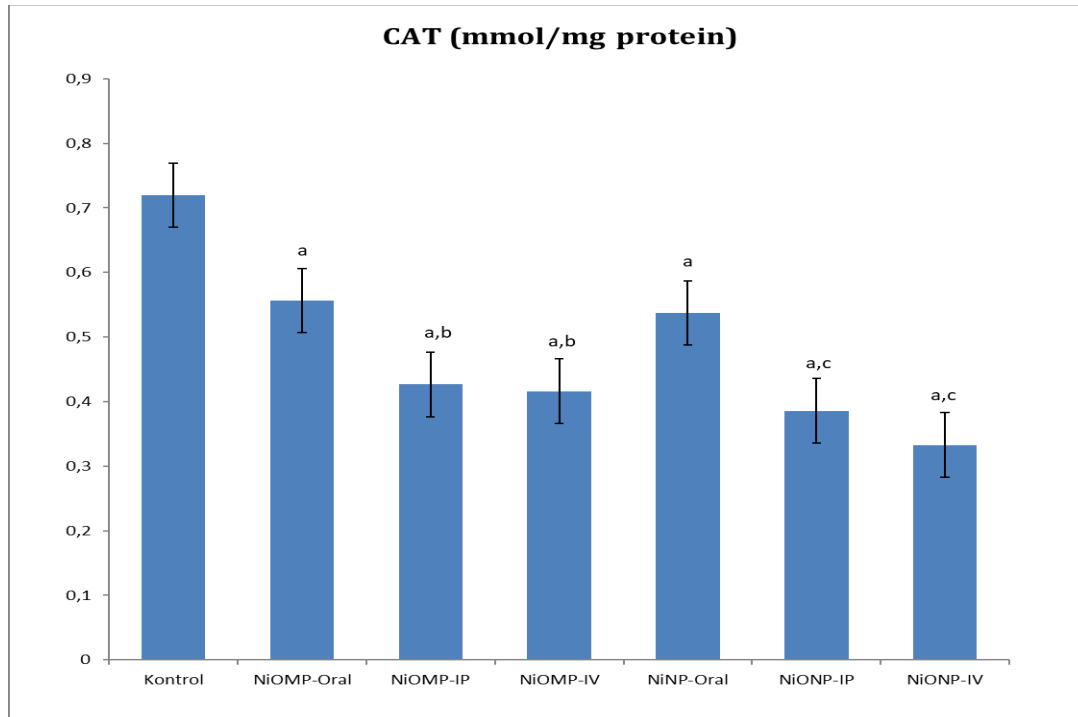


Şekil 3.2. Nikel oksit mikropartikülü (NiO-MP) ve nikel oksit nanopartikülü (NiO-NP) muameleli ratların beyin dokularındaki SOD enzim aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bNiOMP-Oral ile NiOMP-IP ve NiOMP-IP grubunun karşılaştırılması ve ^cNiONP-Oral ile NiONP-IP ve NiONP-IP grubunun karşılaştırılması. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p<0.05$).

3.2.2. Katalaz enzim aktivitesi (CAT)

Deneylemlerin sonunda, tüm grupların beyin dokusundaki CAT enzim aktivitelemi ölçülmüştür. Kontrol grubu ile nikeloksit mikropartikül (NiOMP) ve nikel oksit nanopartikül (NiONP) uygulanan tüm gruplar CAT enzim aktivitelemi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($P<0.05$), (Şekil 3.3).

NiOMP-oral uygulanan grup ile NiOMP-IP ve NiOMP-IV uygulanan grup CAT enzim aktivitelemi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (Şekil 3.3). NiONP-oral uygulanan grup ile NiONP-IP ve NiONP-IV uygulanan gruplar CAT enzim aktivitelemi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($P<0.05$), (Şekil 3.3).

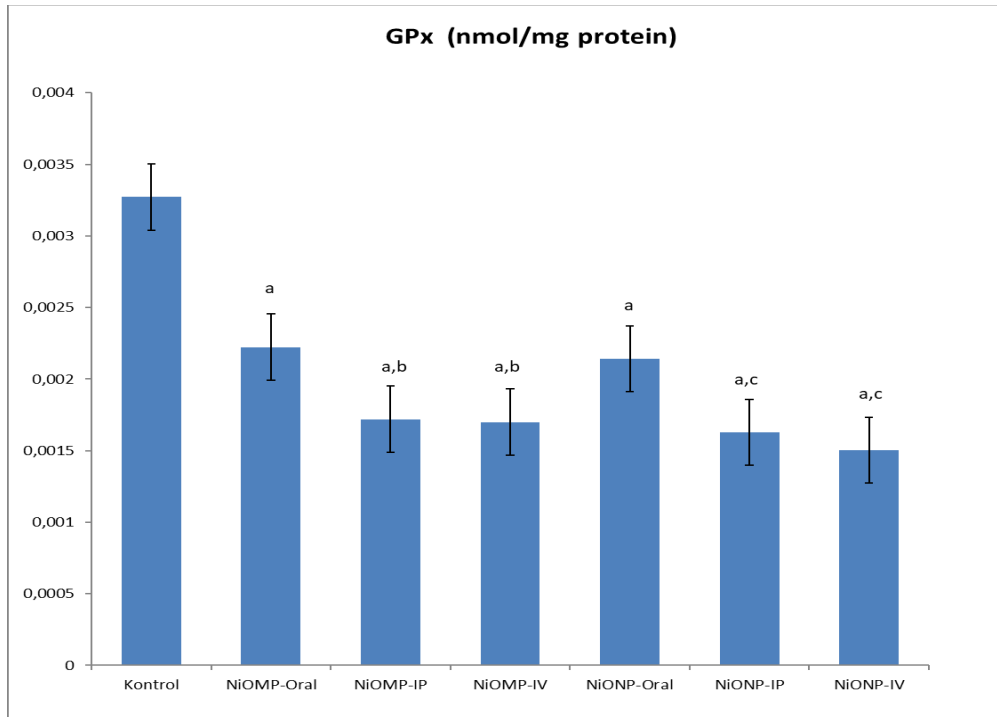


Şekil 3.3. Nikel oksit mikropartikülü (NiO-MP) ve nikel oksit nanopartikülü (NiO-NP) muameleli ratların beyin dokularındaki CAT enzim aktivitelemi. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bNiOMP-Oral ile NiOMP-IP ve NiOMP-IP grubunun karşılaştırılması ve ^cNiONP-Oral ile NiONP-IP ve NiONP-IP grubunun karşılaştırılması. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p<0.05$).

3.2.3. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi (GPx)

Deneylemlerin sonunda, tüm grupların beyin dokusundaki GPx enzim aktivitelemleri ölçülmüştür. Kontrol grubu ile nikeloksit mikropartikül (NiOMP) ve nikel oksit nanopartikül (NiONP) uygulanan tüm gruplar GPx enzim aktivitelemleri bakımından karşılaştırlıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($P<0.05$), (Şekil 3.4).

NiOMP-oral uygulanan grup ile NiOMP-IP ve NiOMP-IV uygulanan grup GPx enzim aktivitelemleri bakımından karşılaştırlıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (Şekil 3.4). NiONP-oral uygulanan grup ile NiONP-IP ve NiONP-IV uygulanan gruplar GPx enzim aktivitelemleri bakımından karşılaştırlıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($P<0.05$), (Şekil 3.4).

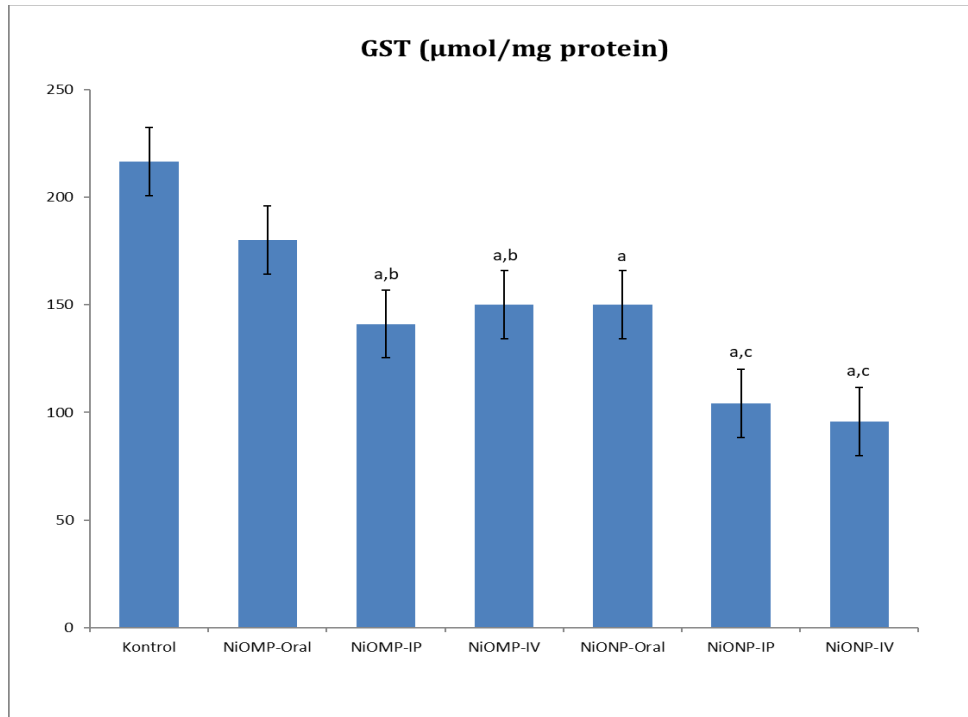


Şekil 3.4. Nikel oksit mikropartikülü (NiO-MP) ve nikel oksit nanopartikülü (NiO-NP) muameleli ratların beyin dokularındaki GPx enzim aktivitelemleri. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bNiOMP-Oral ile NiOMP-IP ve NiOMP-IP grubunun karşılaştırlılması ve ^cNiONP-Oral ile NiONP-IP ve NiONP-IP grubunun karşılaştırlılması. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p<0.05$).

3.2.4. Glutatyon-S-transferaz enzimi aktivitesi (GST)

Deneylemlerin sonunda, tüm grupların beyin dokusundaki GST enzim aktivitelemleri ölçülmüştür. Kontrol grubu ile nikeloksit mikropartikül (NiOMP) ve nikel oksit nanopartikül (NiONP) uygulanan tüm gruplar GST enzim aktivitesi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($P<0.05$), (Şekil 3.5).

NiOMP-oral uygulanan grup ile NiOMP-IP ve NiOMP-IV uygulanan grup GST enzim aktivitesi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (Şekil 3.5). NiONP-oral uygulanan grup ile NiONP-IP ve NiONP-IV uygulanan gruplar GST enzim aktivitesi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($P<0.05$), (Şekil 3.5).

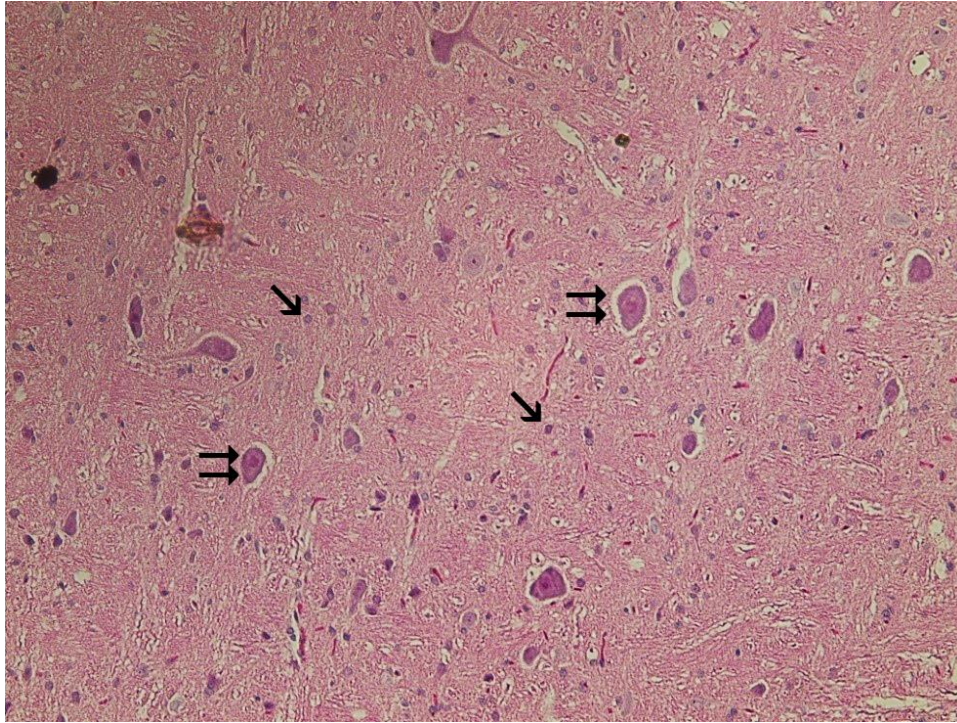


Şekil 3.5. Nikel oksit mikropartikülü (NiO-MP) ve Nikel oksit nanopartikülü (NiO-NP) muameleli ratların beyin dokularındaki GST enzim aktivitelemleri. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bNiOMP-Oral ile NiOMP-IP ve NiOMP-IP grubunun karşılaştırılması ve ^cNiONP-Oral ile NiONP-IP ve NiONP-IP grubunun karşılaştırılması. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p<0.05$).

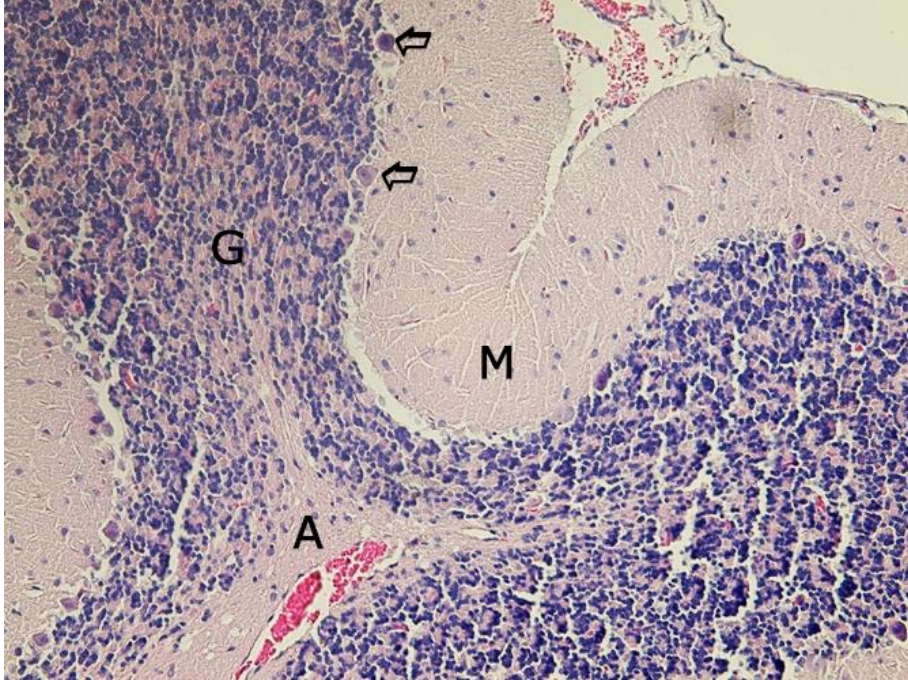
3.3. Histolojik Değerlendirme

Işık mikroskobu ile beyin dokuları incelendiğinde kontrol grubu ratların beyin dokularında herhangi patolojik bir bulguya rastlanmamıştır. Beyin dokusunda nöronlar ve glia hücreleri normal görünümündedir (Resim 3.1). Beyincik dokusunda da, gri madde, ak madde, moleküler tabaka, granüler tabaka ve Purkinje hücreleri normal yapısındadır (Resim 3.2).

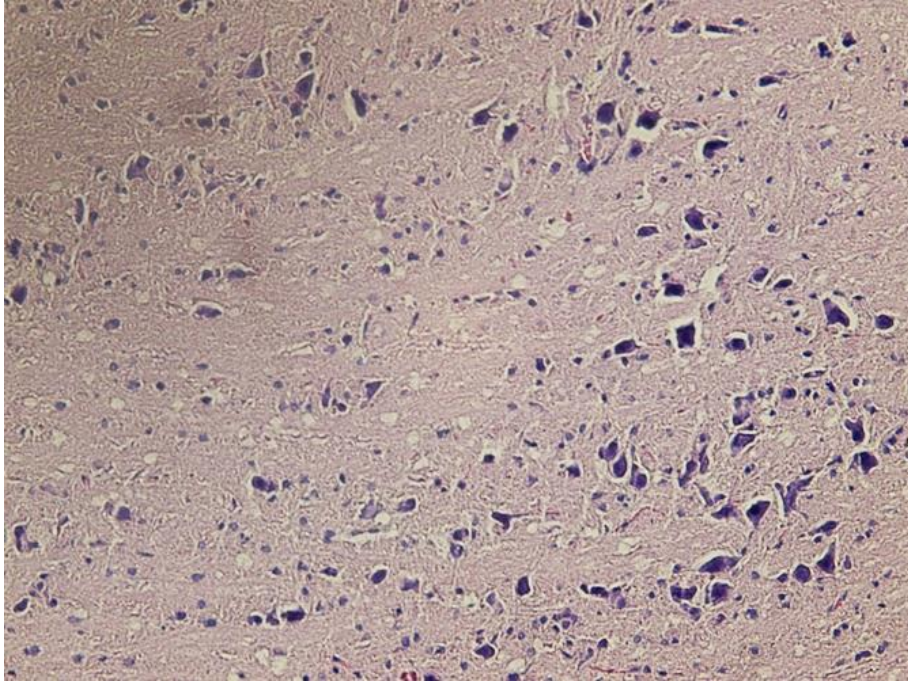
Nikel oksit mikropartikülleri ve nikel oksit nano partikülleri uygulanan oral ve intraperitoneal grupların beyin ve beyincik dokusunda belirgin bir patolojik bulguya rastlanmazken, intravenöz uygulanan grupların beyin dokusundaki bazı nöronlarda nekrotik ve atrofik yapılar dikkati çekmiştir (Resim 3.3-3.14).



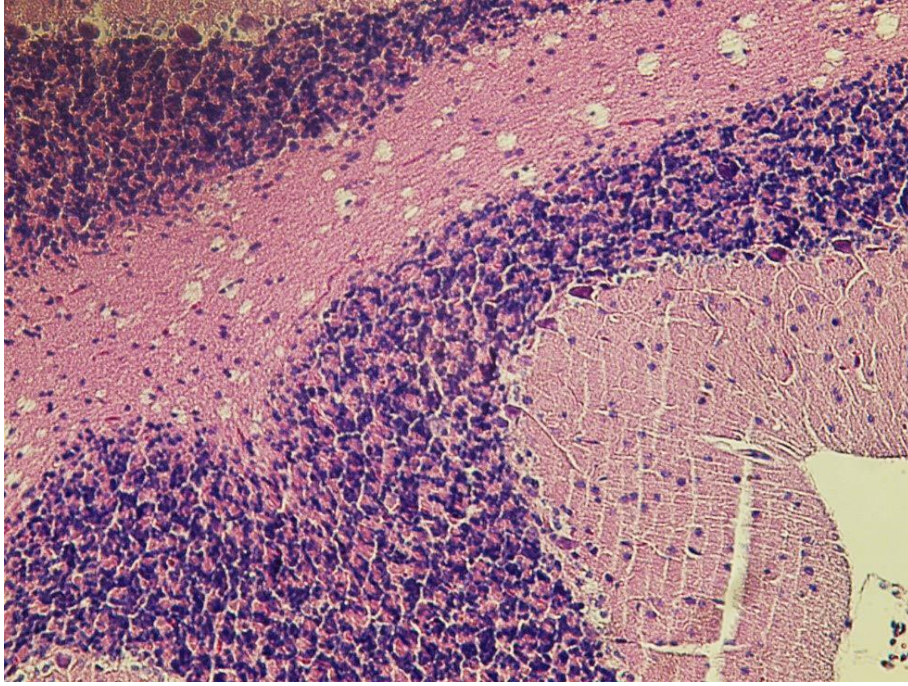
Resim 3.1. Kontrol grubu ratlara ait beyin (cerebrum) dokusunun histolojik yapısı. ⇨: Nöron, √: Glia hücresi, 20X, H&E.



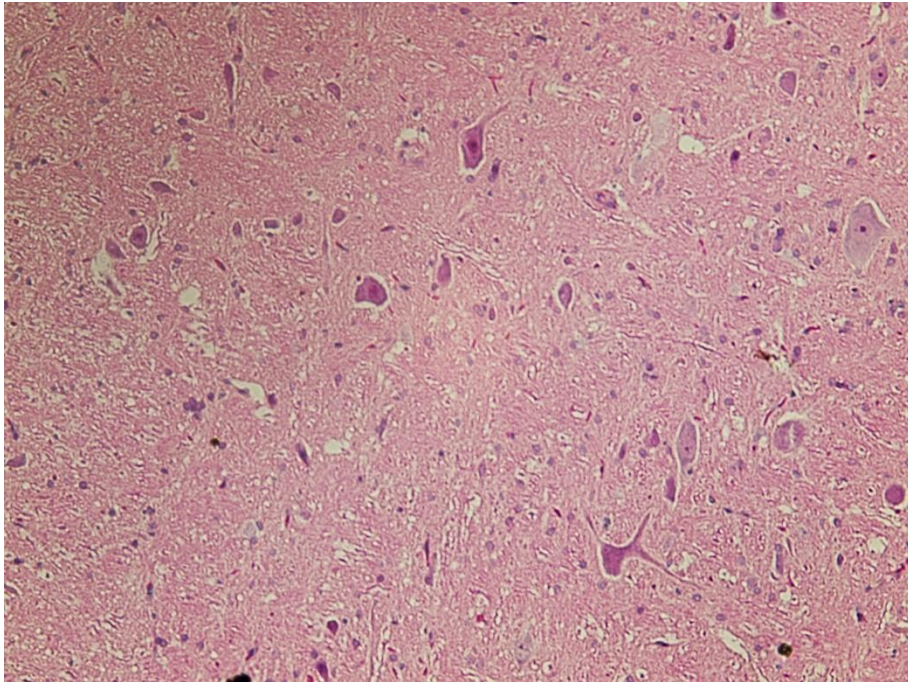
Resim 3.2. Kontrol grubu ratlara ait beyincik (cerebellum) dokusunun histolojik yapısı, A: Ak madde, G: Gri madde, M: Moleküler tabaka, ⇨: Purkinje hücreleri



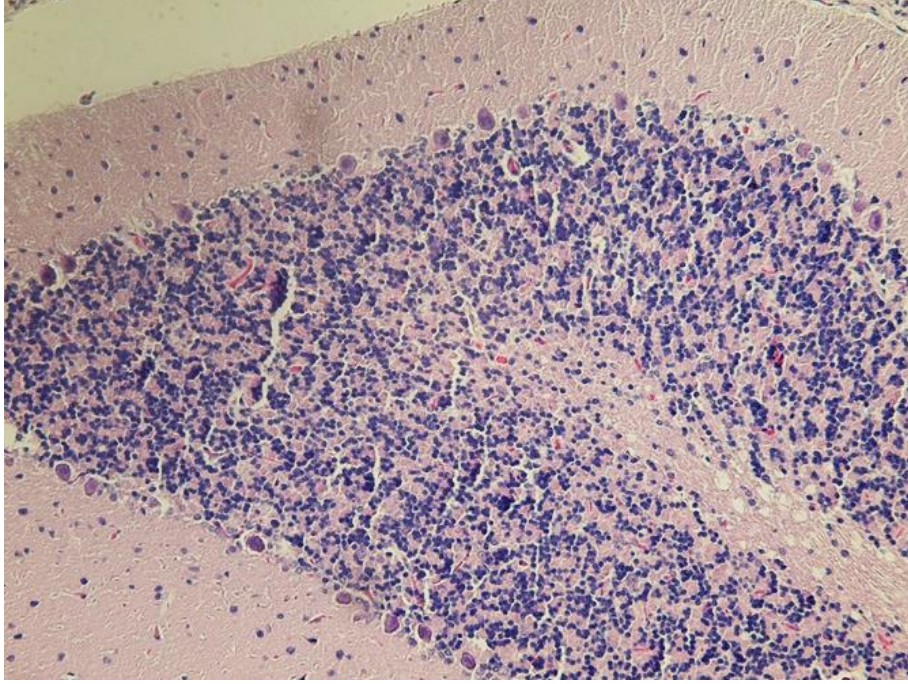
Resim 3.3. Oral yol ile uygulama yapılan NiO-MP grubu ratlara ait beyin dokusunun histolojik yapısı. 20X, H&E.



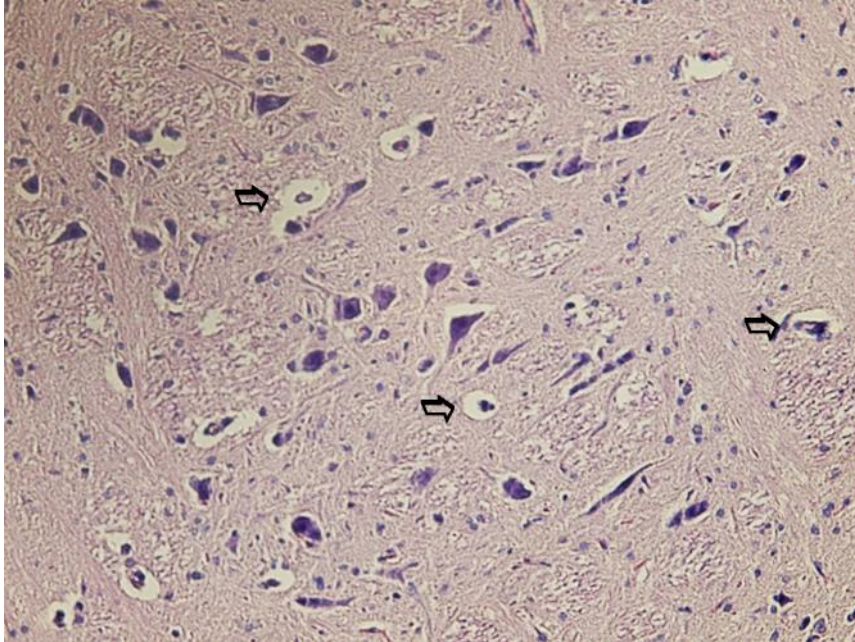
Resim 3.4. Oral yol ile uygulama yapılan NiO-MP grubu ratlara ait beyincik dokusunun histolojik yapısı. 20X, H&E.



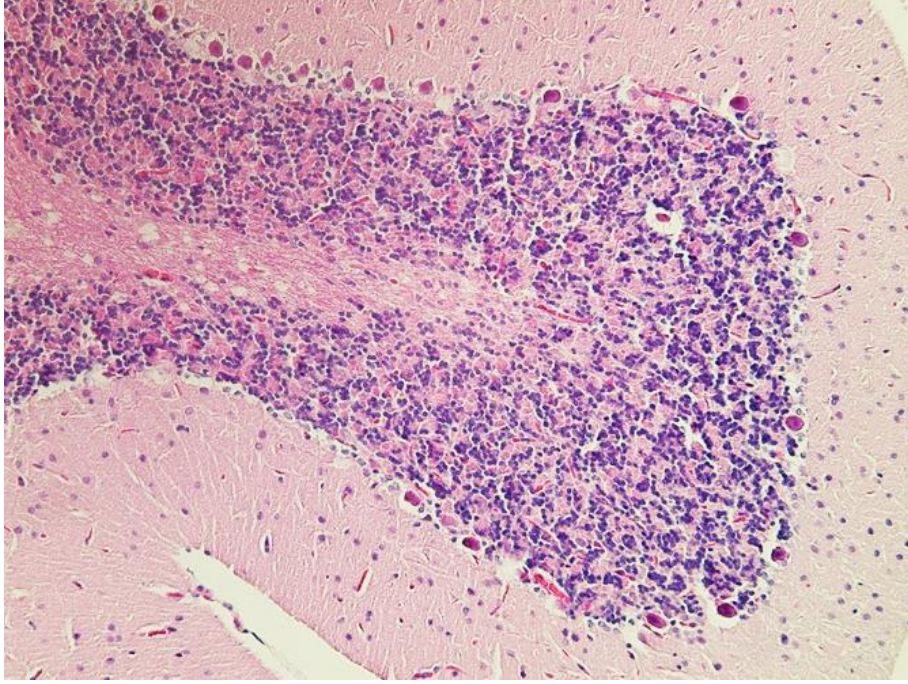
Resim 3.5. İntraperitoneal yol ile uygulama yapılan NiO-MP grubu ratlara ait beyin dokusunun histolojik yapısı, 20X, H&E.



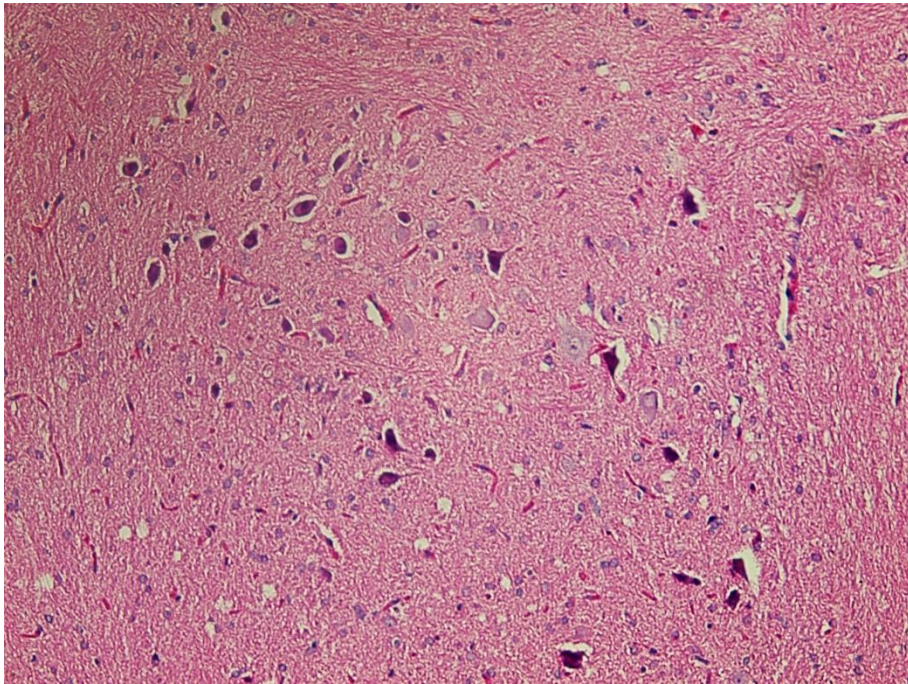
Resim 3.6. İntraperitoneal yol ile uygulama yapılan NiO-MP grubu ratlara ait beyincik dokusunun histolojik yapısı, 20X, H&E.



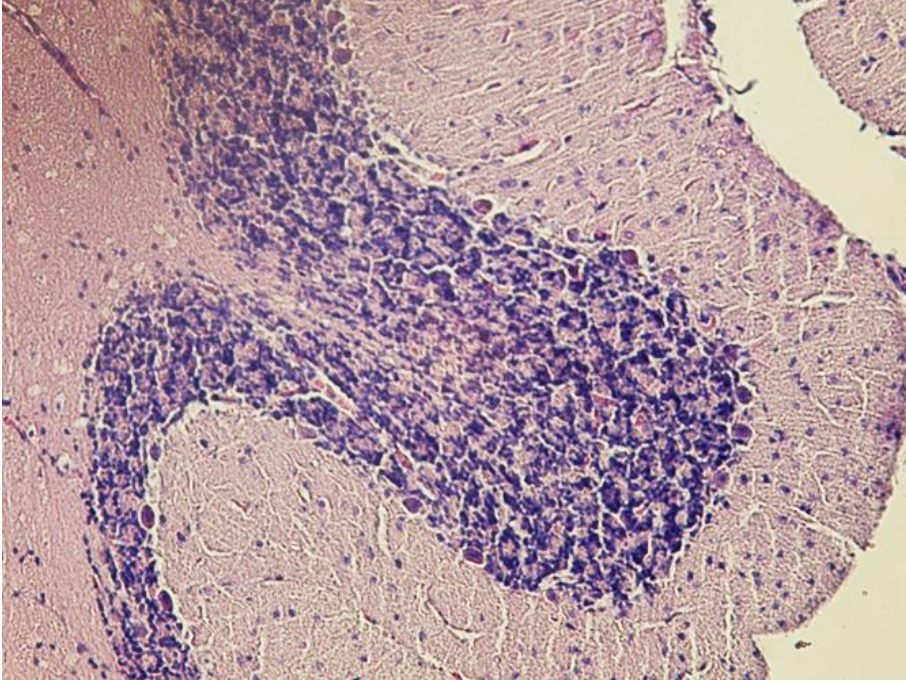
Resim 3.7. İntravenöz yol ile uygulama yapılan NiO-MP grubu ratlara ait beyin dokusundaki bazı sinir hücrelerinde atrofi (↗), 20X, H&E.



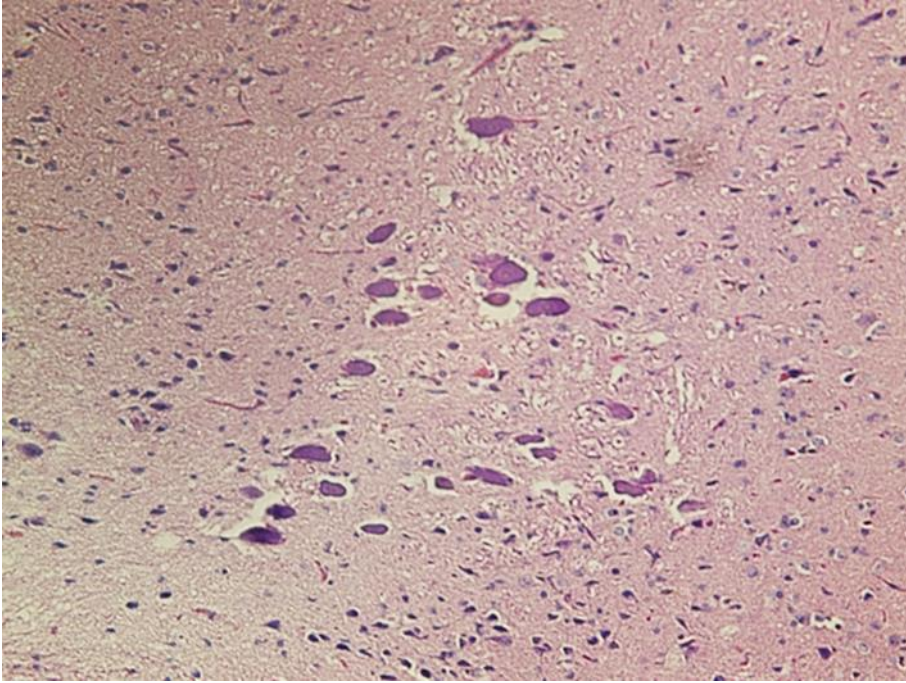
Resim 3.8. İntravenöz yol ile uygulama yapılan NiO-MP grubu ratlara ait beyincik dokusunun histolojik yapısı, 20X, H&E.



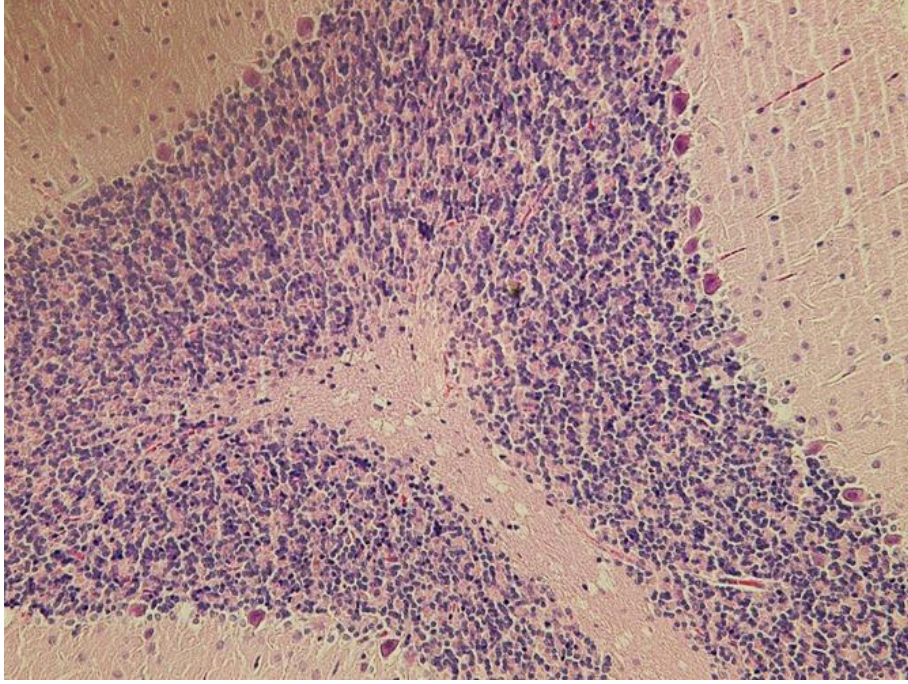
Resim 3.9. Oral yol ile uygulama yapılan NiO-NP grubu ratlara ait beyin dokusunun histolojik yapısı, 20X, H&E.



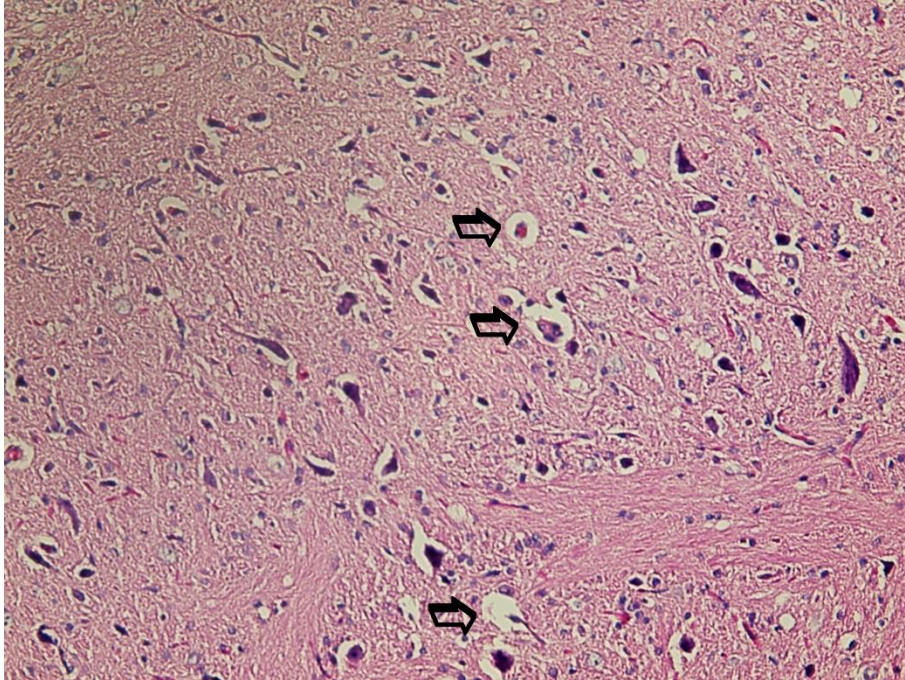
Resim 3.10. Oral yol ile uygulama yapılan NiO-NP grubu ratlara ait beyincik dokusunun histolojik yapısı, 20X, H&E.



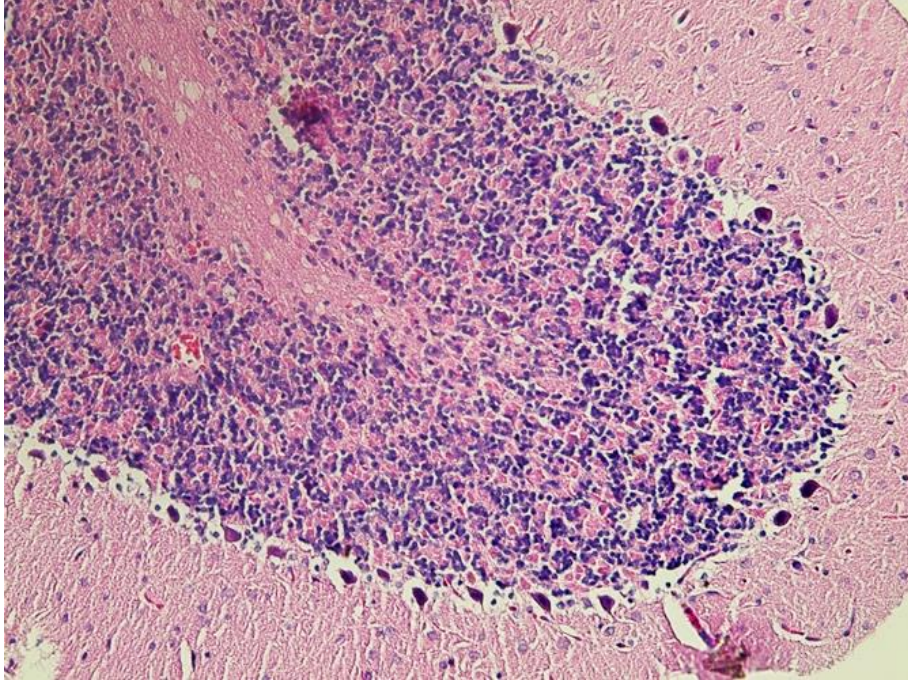
Resim 3.11. İntraperitoneal yol ile uygulama yapılan NiO-NP grubu ratlara ait beyin dokusunun histolojik yapısı, 20X, H&E.



Resim 3.12. İntraperitoneal yol ile uygulama yapılan NiO-NP grubu ratlara ait beyincik dokusunun histolojik yapısı, 20X, H&E.



Resim 3.13. İntravenöz yol ile uygulama yapılan NiO-NP grubu ratlara ait beyin dokusundaki bazı sinir hücrelerinde atrofi (↗), 20X, H&E.



Resim 3.14. İntravenöz yol ile uygulama yapılan NiO-NP grubu ratlara ait beyincik dokusunun histolojik yapısı, 20X, H&E.

4. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Çevreyi temiz tutmak ve kirletici maddelerden arındırmak, endüstriyel gelişmenin ışığında gerçek bir zorunluluk haline gelmiştir. Çevresel bozulma, artan kirlilik ve endüstriyel ekonomik kalkınmanın dengelenmesine daha fazla dikkat edilmesi gerekmektedir (Wan, Yang, Wen, Gang, ve diğerleri, 2020). Ağır metallerle kirlenmiş gıdalar büyük sorunlara neden olabilir (Scutaraşu ve Trincă, 2023). Ağır metal içeren yiyeceklerin tüketilmesi, ağır metallerin vücudun çeşitli yerlerinde birikmesine neden olur. Bu, metabolizmayı, genel sağlığı ve serbest radikaller üreten redoks süreçlerini etkiler. Serbest radikaller oksidatif olarak zarar veren proteinlere, DNA'ya ve kansere neden olur. (Jan ve diğerleri, 2015). Mevcut 23 ağır metal vardır ve bunlar arasında antimon, arsenik, bizmut, kadmiyum, seryum, krom, kobalt, bakır, galyum, altın, demir, kurşun, manganez, cıva, nikel, platin, gümüş, tellür, talyum, kalay, uranyum, vanadyum ve çinko bulunur (Mosby, Glanze, and Anderson, 1996).

Gelişmiş ülkelerde ağır metallerin kullanımı yaşam standartlarının iyileştirilmesine katkıda bulunmaktadır. Ancak bu gelişmeye rağmen ağır metaller doğal ve insani kaynaklar yoluyla çevreye yıkıcı bir şekilde sızar ve doğru şekilde bertaraf edilmezler (Anyanwu, Ezejiofor, Igweze ve diğerleri, 2018).

Bu metaller, kimyasal veya farmasötik laboratuvarlardaki veya evdeki tarımsal veya endüstriyel kaynaklar gibi çeşitli kaynaklardan insanlarla temas ettiğinde gıda, su, hava veya deri yoluyla insan vücuduna bulaşır. Yutma aynı zamanda çocuklarda ağır metal maruziyetinin en yaygın kaynağıdır (Masindi ve Muedi 2018). Metal çıkarma, eritme, dökümhaneler ve metallere dayalı diğer sektörler, çöplükler, sığır ve kümes hayvanı dışkıları, arabalar ve yol inşaatı da dahil olmak üzere birçok kaynaktan sızarak metal kirliliğine neden olmaktadır. Çevresel metal kirliliği aynı zamanda gübre ve tarım ilacı kullanımının bir sonucudur. Ağır metal kirliliğinin volkanik patlamalar, metal korozyonu, toprak ve sudan metal buharlaşması, tortu hareketi, toprak erozyonu ve jeolojik hava koşulları gibi doğal süreçlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Briffa, Sinagra, ve diğerleri, 2020).

Ağır metallerin (nikel dahil) çevreye yayılmasının kirlilik faktörlerinden biri olduğu açıktır (Engwa, Ferdinand, Nwalo, ve diğerleri, 2019). Ağır metal zehirlenmesi tüm dünyada

giderek önemi artan bir sorun haline gelmektedir (Nagajyoti, Lee, ve diğerleri, 2010). Buna ilave olarak, ağır metallerin ortamda küçük miktarlarda dahi bulunmasının toksik etkiler yarattığı ve tüm canlı organizmalar için ciddi sorunlara yol açtığı da tespit edilmiştir (Barbier, Jacquillet, Tauc, Cougnon, ve diğerleri, 2005). Ağır metallerin toksisitesinin nedeni metabolizmalarının olmaması ve vücutta ve yumuşak dokularda birikmesidir (He, Yang, ve diğerleri, 2005).

Ağır metaller tüm vücut dokuları için oldukça toksiktir (Kalender, Apaydın, Demir ve diğerleri, 2014). Ağır metallerin toksisitesi çeşitli faktörlere bağlıdır. Bunlara doz, maruz kalma şekli ve kimyasal reaksiyonlar dahildir. Bu metallere maruz kalan bireylerin yaşı, cinsiyeti, genetiği ve beslenmesi, zehirlenmeye maruz kalma ve halk sağlığı üzerindeki etkiye katkıda bulunan faktörlerdir (Tchounwou, Yedjou, Patlolla, ve diğerleri, 2012). Ağır metallerin toksisitesi ortamdaki su, toprak, hava gibi doğal elementlerle birleştiğinde artar. Buradan besin zinciri yoluyla insanlara ve diğer türlere aktarılır (Mitra ve diğerleri, 2022) . Beyin, akciğerler, böbrekler ve karaciğer gibi vücudun organlarına zarar verir ve enerji seviyelerini azaltır. Bu metallere sürekli maruz kalmak bir grup hastalığa neden olur. Bunlar arasında multipl skleroz, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, kas distrofisi ve kanser yer alır (Jaishankar, Tseten, Anbalagan, Mathew, ve diğerleri, 2014).

Nikel insanların normal beslenmesinde bulunur. Günlük ortalama miktar 300-600 mikrogram nikeldir. Nikel, insanlarda alerjinin en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Kadınlar bu durumdan erkeklere göre daha fazla muzdariptir. El egzamasına neden olmak için tek doz olarak 600-5600 mg'lık bir doz yeterlidir. Nikel, egzama alevlenmeleri, eritema multiforme ve vaskülit gibi cilt hastalıklarına neden olur (Sharma, 2013).

Nanoteknoloji, hastalıklarda tedavi ve teşhis, kanser tedavisi, protein saflaştırma, biyosensörler ve hastalık görüntüleme, tespit ve tedavi gibi etkili ilaçlar sunmak için kullanılabilir (Dash, Raut, Jena ve diğerleri, 2020). Bilim insanları, nanopartiküllerin tıbbi ve biyolojik birçok alanda kullanılmasıyla sağlığa ve çevreye zarar verdiğini tespit etmişlerdir (Huang, Feng, ve diğerleri, 2021). Hücresel seviyedeki küçük boyutları nedeniyle nanopartiküller, hücre zarından hücrelere girebilir ve doğrudan sitoplazmaya gidebilir (Adıguzel ve diğerleri, 2023). Nanopartiküller yutularak veya solunarak kan dolaşımına girebilir. Küçük boyutları nedeniyle doku ve organlara büyük parçacıklara göre

daha kolay girebilirler ve biyokimyasal ve genotoksik toksisiteye neden olabilirler (Ramakrishna ve Rao, 2011). Nanopartiküllerin insan vücuduna girmesi için üç yol vardır. Birincisi soluma yoluyla olur ve solunum sistemine bulaşır. İkincisi ise deri yoluyla olur ve cilde zarar verir. Üçüncüsü hidrofilik ve hidrofobik özelliklere, partikül boyutuna, şekline, yüzey yüküne ve dispersiyona bağlı olan sindirim sürecidir (Mihailovic, Katanic Stankovic, Selakovic, ve diğerleri, 2021). Farelerde biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin sonuçlarına inceleyen bir çalışmada, nano ve mikro-nikel oksitlere düşük dozda maruz kalmanın antioksidan enzim aktivitesini etkilediği bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlar önceki araştırmaları desteklemektedir (Engwa ve diğerleri, 2019; Hussain, Naeem Ashiq, Gulsher, Akbar, ve diğerleri, 2020; Adiguzel, Karaboduk, Apaydin, Kalender, ve diğerleri, 2023).

Nikel oksitlerin beyin, kalp, karaciğer ve böbrekler gibi hayati insan organlarında birikerek vücudun normal biyolojik işlevleri yerine getirme kapasitesine zarar verdiği gösterilmiştir. Ayrıca hormonların, hayati enzimlerin ve antioksidanların dengesini de bozmaktadır (Singh, Verma, ve Rana, 2022). Bu tez çalışmasında bir ağır metal olan nikel oksitin 2 formu deney hayvanlarına uygulanmıştır. Nikel oksit mikropartikülleri ve nikel oksit nanopartikülleri deney hayvanlarına 3 farklı yol ile verilmişlerdir. Bu uygulamalar, oral yol ile, intraperitoneal (periton içi) ve intravenöz (damar içi) şeklindedir. 2 farklı nikel oksit kullanılmasının ve 3 farklı yol ile uygulamadaki amaç beyin dokusunda meydana getireceği hasarı karşılaştırabilmektir. Bu amaçla beyin dokusundaki MDA seviyeleri, antioksidan enzim aktiviteleri ve patolojileri karşılaştırılmıştır.

Malondialdehid (MDA), araşidonik asit ve daha büyük çoklu doymamış yağ asitlerinin hem enzimatik hem de enzimatik olmayan şekilde hidrolize edilmesiyle üretilir. MDA, lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres için de uygun bir biyobelirteçtir. MDA'nın genlerin nasıl ifade edildiğini kontrol etmede rolü vardır. Biyolojik moleküller ile arasında önemli etkileşimler meydana gelir. Bunlar DNA ve proteinleri içerir. Aşırı MDA sentezi birtakım hastalıklara yol açmaktadır. En önemlileri Parkinson hastalığı, diyabet, kanser, kalp hastalığı, karaciğer hastalığı ve Alzheimer hastalığıdır (Aslankoç, ve diğerleri, 2019). Bu tez çalışmasında, nikel oksit mikropartikül ve nikel oksit nanopartikül uygulanan grupların tümünde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında beyin dokusundaki MDA seviyesinde bir artış gözlenmiştir. MDA miktarındaki bu artış, oksidatif stresin önemli bir göstergesidir.

Vücudun antioksidan savunma sistemleri katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon (GSH) vb. içerir. Vücudun antioksidan savunma sistemleri reaktif oksijen türlerinin üretimi ve uzaklaştırılması arasındaki dengesizliğe tepki verdiğinde hücrel stres oluşur (Pizzino, ve diğerleri, 2017). Oksidatif stres, nanopartiküllerle etkileşimin bir sonucu olarak reaktif oksijen türlerinin üretimi arttığında ortaya çıkar. Oksidatif stres proteinlerde, lipitlerde ve nükleik asitlerde önemli hasara neden olarak hücrelere ve organizmanın vücuduna zarar verir (Yu ve diğerleri, 2020). Süperoksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi çeşitli ROS türleri vardır (Tripathy ve Mohanty, 2017). ROS, canlı organizmalarda mitokondri veya makrofajlarda hücrel solunum sırasında doğal olarak sentezlenir, ancak üretimlerindeki artış birçok zarara neden olabilir. Hasar, vücudun antioksidan savunma sistemi artan ROS konsantrasyonunu tanımlama yeteneğini kaybettiğinde ortaya çıkar ve ciddi hastalıklara neden olur (Sharifi-Rad ve diğerleri, 2020). Ağır metallerle maruz kalındığında, ROS üretimi artar, bu da mitokondriyal membran geçirgenliğinde değişikliklere ve hücrede ROS'u temizleyen antioksidan enzimlerin sınırlı aktivitesine neden olur. Hücrel solunum hasarı ve mitokondriyal apoptoz, ROS'un hücrel membranlarla etkileşiminden kaynaklanmaktadır (Mansoor ve diğerleri, 2023).

ROS'un ana etkilerinden biri, ROS oksitleyici bir maddenin membran fosfolipitleri ile teması üzerine lipit peroksidasyonunun oluşmasıdır. Yağların oksidasyonu membranın hasar görmesine ve membran bileşenlerinde ve akışkanlığında değişikliklere yol açar. Bu değişikliğe serbest radikallerin doymamış bir yağ zincirini oksitleyerek hidrojen peroksitlenmiş lipitler ve bir alkil radikali oluşturması neden olur (Juan, Pérez de la Lastra, Plou, ve diğerleri, 2021). Reaktif oksijen ve nitrojen türleri serbest radikaller olarak lipid peroksidasyonunun oluşmasına katkıda bulunur. Bu reaksiyonlar, başta lipid hidroperoksitler ve aldehitler (örneğin malondialdehit) olmak üzere sonlanma ürünleriyle sona erer. Lipid peroksidasyonu biyolojik membranlarda (plazma membranı, mitokondriyal membran ve nükleer membran gibi), böbreklerde (DNA, RNA proteinleri, enzimler) ve mikropartiküllerde (amino asitler veya daha küçük moleküller) kalıcı hasara neden olur (Ahmed, Farris, ve diğerleri, 2023; Karaboduk ve Kalender, 2021).

Nikel oksitler (NiONP-NiOMP), in vitro ve in vivo ROS üretimini artırır. İnsan vücudundaki yüksek ROS üretimi de kansere neden olur (Latvala ve diğerleri, 2016). Çalışmalar ayrıca reaktif oksijen türlerinin (ROS) nikel katalizinin doğrudan DNA'ya

bağlandığını, DNA hasarına neden olduğunu ve DNA hasarı onarım sistemlerini baskıladığını göstermiştir (Latvala ve diğerleri, 2016).

Süperoksit dismutazlar (SOD'lar), süperoksitin oksijen ve hidrojen peroksit dönüşümüne katkıda bulunur (Çolak ve Žorić, 2019). SOD'lar tüm aerobik organizmalar için evrensel enzimlerdir. SOD enzimleri reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin seviyelerinin kontrolünde rol oynar. Bu kontrol potansiyel olarak bu moleküllerin toksisitesini azaltır. SOD proteinleri farklı hücrel ve hücre altı bölgeleri hedefler. SOD enzimleri hasar kontrolüne ve hücrel sinyalleme düzenlenmesine katkıda bulunur (Noë ve Hekimi, 2018).

Aerobik türlerin hücrelerinde bulunan antioksidan enzimlerden bir tanesi katalaz (CAT) olarak bilinmektedir. Bu enzim, reaktif oksijen türleri (ROS) üreten çevresel zorluklara yanıt olarak hücreleri korumak için ROS seviyelerinin düşürülmesine yardımcı olur. Bunu hidrojen peroksiti (H_2O_2) suya (H_2O) ve (O_2) dönüştürerek yapar (Raza, ve diğerleri, 2021). CAT, indirgeme ve oksidasyon işlemlerini yürüten dört hem grubunun yanı sıra, her biri yaklaşık 500 amino asit uzunluğunda, dambıl şeklinde düzenlenmiş dört polipeptit zincirinden oluşur (Aghebat-Maleki, ve diğerleri, 2014).

Glutasyon peroksidaz (GPX), H_2O_2 'nin ortadan kaldırılmasında rol oynayan önemli bir enzimdir. Hücre duvarında, vakuollerde ve sitoplazmada bulunur. 40-50 kDa monomerlerden oluşur ve hem içerir. Bu enzim, stres altında ve hücre metabolizması sırasında üretilen H_2O_2 'nin ortadan kaldırılmasına yardımcı olur. Ayrıca lignin oluşumunda rol oynar ve indol asetik asidin (IAA) parçalanmasına yardımcı olur (Kireççi, 2018). Zehirlerin hücrelerden uzaklaştırılması sürecinde yer alan enzimlerden biri glutasyon transferazdır (GST). Canlı vücut hücrelerindeki her türlü doku ve organın sitozolünde bulunur. Bu enzim, zehirleri uzaklaştırmak için glutasyonun hidrofobik substratlarla konjugasyonunu katalize ederek çalışır (Sheehan, Meade, Foley ve diğerleri, 2001; Rezaei, Shobbar, Shahbazi, Abedini, ve diğerleri, 2013; Çolak ve Zoric, 2019).

Mevcut çalışmamızda nikel oksitlerin nanopartikülleri ve mikropartiküllerinin erkek Wistar sıçanların beyin dokusu üzerindeki toksik etkisi araştırılmıştır. Beyin dokusunda antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx, GST) incelenerek, lipid peroksidasyonunun önemli bir belirleyicisi ve son ürün olan MDA seviyesindeki değişiklikler izlenmiştir. Pratik kısımda

kullanılan tüm konsantrasyonlar, farklı konsantrasyonlarda nikel oksitin sondayla, intraperitoneal ve intravenöz olarak verildiği kontrol grubuyla karşılaştırıldığında beyin dokusundaki enzimlerin işleyişinde bozulmaya neden oldu. Bu tez çalışmasında nikel oksitin mikropartikül ve nanopartikül formları ratların beyin dokusunda antioksidan enzim aktivitesini baskılamıştır. Oral, intraperitoneal ve intravenöz yol ile verilen nikel oksit mikropartikülleri ve nanopartikülleri ratların beyin dokusundaki SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktivitelerinde belirgin bir azalmaya neden olmuştur. Yani nikel gibi ağır metaller, hangi formda olursa olsun, beyin dokusunun yapısal bütünlüğü açısından ciddi bir risk oluşturmaktadır. Merkezi sinir sisteminin toksisitesini artırdığı söylenebilir. Marzban ve diğerleri (2020), nikel oksit ve nikel oksit nanopartiküllerinin ratların beyin dokusunda, nekroz, hiperemi, gliosis ve süngerimsi değişiklikler dahil olmak üzere bir dizi histopatolojik değişikliklere neden olduğunu göstermişlerdir. Bu tez çalışmasındaki histolojik incelemelerde, nikel oksit mikro ve nano partiküllerin intravenöz yol ile uygulanan gruplarda bazı sinir hücrelerinde nekroz ve atrofik değişiklikler gözlenmiştir. Diğer gruplarda belirgin bir patolojiye rastlanmamıştır. Ancak, doku hasarı belirli bir seviyeden sonra ışık mikroskopunda görülebilecek bir durum almaktadır. Bu nedenle belirgin bir doku hasarı oluşmasa bile, eğer elektron mikroskobu gibi yüksek büyütmede hücreleri ve organelleri gösteren bir teknikle inceleme imkanı olsaydı patolojik bulguların görülme olasılığının çok yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Gerek MDA seviyesi gerekse antioksidan enzim aktivitelerinde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en fazla değişiklik intravenöz yol ile verilen nikel oksit mikro ve nano partikül gruplarında gözlenmiştir. Beyin dokusunu koruyan kan-beyin bariyerine toksik metallerin etkisi ile ilgili daha çok çalışma yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Nikel oksit içeren ürünlerin çevreye sızma ve canlıları etkileme potansiyeli olduğundan, nikel içerikli ürünlerin üzerinde yasal uyarıların bulunduğu dikkat çekici etiketlerin olması tüketici açısından önem arz etmektedir. Bununla birlikte insan ve ekosistemdeki diğer canlılara olan toksik etkilerinin bilinmesi, maruziyetlerin azaltılması ve olumsuz sonuçlarının en aza indirilmesi ile ilgili gerekli yasal düzenlemelerin yapılması önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Abudayyak, M., GÜzel, E. and Özhan, G. (2020). Cytotoxic, genotoxic, and apoptotic effects of nickel oxide nanoparticles in intestinal epithelial cells. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17(4), 446–451.
- Ada, K., Turk, M., Oguztuzun, S., Kilic, M., Demirel, M., Tandogan, N. and Latif, O. (2010). Cytotoxicity and apoptotic effects of nickel oxide nanoparticles in cultured HeLa cells. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 48(4), 524-529.
- 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.
- Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, 105,121–126.
- Aghebat-maleki, L., Salehi, B., Behfar, R., Saeidmanesh, H., Ahmadian, F., Sarebanhassanabadi, M., and Negahdary, M. (2014). Designing a hydrogen peroxide biosensor using catalase and modified electrode with magnesium oxide nanoparticles. *International Journal of Electrochemical Science*, 9(1), 257-271.
- Agnihotri, S. K. and Kesari, K. K. (2019). Mechanistic effect of heavy metals in neurological disorder and brain cancer. *Networking of Mutagens in Environmental Toxicology*, 1, 25-47.
- Ahmed, A. R., Farris, F. F. and Ray, S. D. (2023). *Lipid peroxidation, in: Reference Module in Biomedical Sciences*. London: Elsevier.
- Åkerlund, E. (2018). *Cellular effects of nickel and nickel oxide nanoparticles: Focus on mechanisms related to carcinogenicity*. From Institute of Environmental Medicine Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.
- Alfano, M., and Cavazza, C. (2020). Structure, function, and biosynthesis of nickel-dependent enzymes. *Protein Science*, 29(5), 1071-1089.
- Ali, A. A. M., and Mohamed, H. R. H. (2019). Genotoxicity and oxidative stress induced by the orally administered nanosized nickel and cobalt oxides in male albino rats. *The Journal of Basic and Applied Zoology*, 80(1), 1-12.
- Allocati, N., Masulli, M., Di Ilio, C., and Federici, L. (2018). Glutathione transferases: substrates, inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases. *Oncogenesis*, 7(1), 8.
- Anyachor, C.P., Dooka, D.B., Orish, C.N., Bocca, B., Ruggieri, F., Senofonte, M., Frazzoli, C. and Orisakwe, O.E. (2022). Mechanistic considerations and biomarkers level in nickel-induced neurodegenerative diseases: An updated systematic review. *IBRO Neuroscience Reports*, 13, 136-146.
- Anyanwu, B. O., Ezeji-for, A. N., Igweze, Z. N., and Orisakwe, O. E. (2018). Heavy metal mixture exposure and effects in developing nations: an update. *Toxics*, 6(4), 65.

- Appenroth, K. J. (2010). Definition of “heavy metals” and their role in biological systems. *Soil Heavy Metals*, 1, 19-29.
- Aslankoç, R., Demirci, D., Ümmahan, İ. N. A. N., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M. ve Yılmaz, B. (2019). Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü-Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(3), 362-369.
- Ayala, A., Muñoz, M. F., and Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 360438.
- Bag, S., Vora, T., Ghatak, R., Nilufer, I., D'Mello, D., Pereira, L., and Rao, V. (1999). A study of toxic effects of heavy metal contaminants from sludge-supplemented diets on male Wistar rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 42(2), 163-170.
- Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., Khazdair, M. and Sadeghi, M. (2021). Toxic mechanisms of five heavy metals: mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic. *Frontier Pharmacolog*, 12, 643972.
- Barbier, O., Jacquillet, G., Tauc, M., Cougnon, M., and Poujeol, P. (2005). Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney. *Nephron Physiology*, 99(4), 105-110.
- Bhalerao, S.A., Sharma, A.S. and Poojari, A.C. (2015). Toxicity of nickel in plants. *Open Access Biomedical Journal*, 3(2), 345–355.
- Bharti, R., and Sharma, R. (2022). Effect of heavy metals: An overview. *Materials Today: Proceedings*, 51, 880-885.
- Bhat, S. A., Hassan, T., and Majid, S. (2019). Heavy metal toxicity and their harmful effects on living organisms—a review. *International Journal of Medical Science And Diagnosis Research*, 3(1), 106-122
- Boyes, W. K., and van Thriel, C. (2020). Neurotoxicology of nanomaterials. *Chemical Research in Toxicology*, 33(5), 1121-1125.
- Briffa, J., Sinagra, E., and Blundell, R. (2020). Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans. *Heliyon*, 6(9), e04691.
- Cameron, K.S., Buchner, V. and Tchounwou, P.B. (2011). Exploring the molecular mechanisms of nickel-induced genotoxicity and carcinogenicity: a literature review. *Environ Health*, 26(2), 81-92.
- Chen, Z., He, J., Chen, L., Wu, X., and Yu, X. (2022). Association between the nickel exposure and lipid profiles in general population from NHANES. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(44), 66383-66388.
- Clarkson, T. W. (1987). Metal toxicity in the central nervous system. *Environmental Health Perspectives*, 75, 59-64.
- Čolak, E., and Žorić, L. (2019). Antioxidants and age-related macular degeneration. In *Handbook of nutrition, diet, and the eye*. New York: Academic Press, 85-106.

- Das, K. K., Das, S. N., and Dhundasi, S. A. (2008). Nickel, its adverse health effects & oxidative stress. *Indian Journal of Medical Research*, 128(4), 412-425.
- Dash, P., Raut, S., Jena, M., and Nayak, B. (2020). Harnessing the biomedical properties of ferromagnetic α -Fe₂O₃ NPs with a plausible formation mechanism. *Ceramics International*, 46(16), 26190-26204.
- Denkhaus, E., and Salnikow, K. (2002). Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 42(1), 35-56.
- Djebbi, E., Bonnet, D., Pringault, O., Tlili, K., and Yahia, M. N. D. (2021). Effects of nickel oxide nanoparticles on survival, reproduction, and oxidative stress biomarkers in the marine calanoid copepod *Centropages ponticus* under short-term exposure. *Environmental Science and Pollution Research International*, 28(17), 21978–21990.
- Dumala, N., Mangalampalli, B., Chinde, S., Kumari, S. I., Mahoob, M., Rahman, M. F., and Grover, P. (2017). Genotoxicity study of nickel oxide nanoparticles in female Wistar rats after acute oral exposure. *Mutagenesis*, 32(4), 417-427.
- 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.
- 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 JAT*, 39(7), 1012–1029.
- El-Bady, M. S. (2016). Toxic levels of some heavy metals in drinking network surface water of Damietta governorate, Egypt. *Drinking Water Engineering and Science Discussions*, 9(9), 1-8.
- Engwa, G. A., Ferdinand, P. U., Nwalo, F. N., and Unachukwu, M. N. (2019). Mechanism and health effects of heavy metal toxicity in humans. In *Book: Poisoning in the modern world*. Publisher: Intechopen. 1-23.
- Flora, S. J. S., Mittal, M., and Mehta, A. (2008). Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *Indian Journal of Medical Research*, 128 (4), 501-523.
- Fu, Z., and Xi, S. (2020). The effects of heavy metals on human metabolism. *Toxicol. Mech Methods*, 30(3), 167–176.
- Fung, F., Wang, H. S., and Menon, S. (2018). Food safety in the 21st century. *Biomedical Journal*, 41(2), 88–95.
- Gawęł, S., Wardas, M., Niedworok, E., and Wardas, P. (2004). Dialdehyd malonowy (MDA) jako wskaźnik procesów peroksydacji lipidów w organizmie [Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker]. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 57(9-10), 453–455.

- Genchi, G., Carocci, A., Lauria, G., Sinicropi, M. S., and Catalano, A. (2020). Nickel: Human health and environmental toxicology. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(3), 679.
- Gilani, S. R., Batool, M., Ali Zaidi, S. R., Mahmood, Z., Bhatti, A. A., & Durrani, A. I. (2015). Central nervous system (CNS) toxicity caused by metal poisoning: Brain as a target organ. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28 (4), 1417-1423.
- Gmoshinski, I. V., Shipelin, V. A., Riger, N. A., Balakina, A. S., Trusov, N. V., Guseva, G. V., and Khotimchenko, S. A. (2022). Toxic effects of nickel nanoparticles in a subacute oral administration to rats. *Materials Proceedings*, 9 (1), 21.
- Gusti, A. M. T., Qusti, S. Y., Alshammari, E. M., Toraih, E. A., and Fawzy, M. S. (2021). Antioxidants-related superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione-S-transferase (GST), and nitric oxide synthase (NOS) gene variants analysis in an obese population: A preliminary case-control study. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(4), 595.
- Habig, W. H., Pabst, M. J. ve Jakoby, W. B. (1974). Glutathione-S-transferases: The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *Journal of Biological Chemistry*, 249, 7130-7139.
- He, Z. L., Yang, X. E., and Stoffella, P. J. (2005). Trace elements in agroecosystems and impacts on the environment. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 19(2-3), 125-140.
- Huang, H., Feng, W., and Chen, Y. (2021). Two-dimensional biomaterials: material science, biological effect and biomedical engineering applications. *Chemical Society Reviews*, 50 (20), 11381-11485
- Hussain, M. F., Naeem Ashiq, M., Gulsher, M., Akbar, A., and Iqbal, F. (2020). Exposure to variable doses of nickel oxide nanoparticles disturbs serum biochemical parameters and oxidative stress biomarkers from vital organs of albino mice in a sex-specific manner. *Biomarkers*, 25 (8), 719-724.
- Ighodaro, O. M., and Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54 (4), 287-293.
- Ijomone, O. M., Ifenatuoha, C. W., Aluko, O. M., Ijomone, O. K., and Aschner, M. (2020). The aging brain: impact of heavy metal neurotoxicity. *Critical reviews in Toxicology*, 50 (9), 801-814.
- Ijomone, O. M., Okori, S. O., Ijomone, O. K., and Ebokaiwe, A. P. (2018). Sub-acute nickel exposure impairs behavior, alters neuronal microarchitecture, and induces oxidative stress in rats' brain. *Drug and Chemical Toxicology*, 41(4), 377-384.
- Iqbal, S., Jabeen, F., Chaudhry, A. S., Shah, M. A., and Batiha, G. E. S. (2021). Toxicity assessment of metallic nickel nanoparticles in various biological models: An interplay of reactive oxygen species, oxidative stress, and apoptosis. *Toxicology and Industrial Health*, 37 (10), 635-651.

- Islam, F., Shohag, S., Akhter, S., Islam, M. R., Mitra, S., Ashraf, G. M., & Emran, T. B. (2022). Exposure of metal toxicity in Alzheimer's disease: An extensive review. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 903099.
- Jaishankar, M., Tseten, T., Anbalagan, N., Mathew, B. B., and Beeregowda, K. N. (2014). Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdisciplinary Toxicology*, 7(2), 60–72.
- Jan, A. T., Azam, M., Siddiqui, K., Ali, A., Choi, I., and Haq, Q. M. R. (2015). Heavy metals and human health: mechanistic insight into toxicity and counter defense system of antioxidants. *International Journal of Molecular Sciences*, 16 (12), 29592-29630.
- Juan, C. A., Pérez de la Lastra, J. M., Plou, F. J. and Pérez-Lebeña, E. (2021). The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (9), 4642.
- Käkelä, R., Käkelä, A., and Hyvärinen, H. (1999). Effects of nickel chloride on reproduction of the rat and possible antagonistic role of selenium. Comparative biochemistry and physiology. Part C, *Pharmacology, Toxicology & Endocrinology*, 123(1), 27–37.
- Kalender, S., Apaydin, F. G., Demir, F. and Bas, H. (2014). Lead nitrate induced oxidative stress in brain tissues of rats: Protective effect of sodium selenite. *Gazi University Journal of Science*, 27(3), 883-889.
- Karaboduk, H. and Kalender, Y. (2021). The effects of lead nitrate and mercury chloride on rat liver tissue. *Fresenius Environmental Bulletin*, 30(3), 2368-2379.
- Karabulut, H. and Gülay, M. Ş. (2016). Antioksidanlar. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 1(1), 65-76.
- Kasprzak, K. S., Sunderman, F. W., Jr, and Salnikow, K. (2003). Nickel carcinogenesis. *Mutation Research*, 533(1-2), 67–97.
- Katsnelson, B. A., Chernyshov, I. N., Solovyeva, S. N., Minigalieva, I. A., Gurvich, V. B., Valamina, I. E., and Sutunkova, M. P. (2021). Looking for the LOAEL or NOAEL concentration of nickel-oxide nanoparticles in a long-term inhalation exposure of rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 416.
- Kawanishi, S., Oikawa, S., Inoue, S., and Nishino, K. (2002). Distinct mechanisms of oxidative DNA damage induced by carcinogenic nickel subsulfide and nickel oxides. *Environmental Health Perspectives*, 110 (5), 789-791.
- Kheirallah, D. A. M., Ali, A. M., Osman, S. E., and Shouman, A. M. (2021). Nickel oxide nanoparticles induce genotoxicity and cellular alterations in the ground beetle *Blaps polycresta* (Coleoptera: Tenebrionidae). *Toxicology and Industrial Health*, 37 (7), 408–430.
- Kim, H. S., Kim, Y. J., & Seo, Y. R. (2015). An overview of carcinogenic heavy metal: molecular toxicity mechanism and prevention. *Journal of Cancer Prevention*, 20(4), 232.

- Kireççi, O. A. (2018). Bitkilerde enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 7(2), 473-483)
- Kong, L., Tang, M., Zhang, T., Wang, D., Hu, K., Lu, W., Wei, C., Liang, G., and Pu, Y. (2014). Nickel nanoparticles exposure and reproductive toxicity in healthy adult rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(11), 21253–21269.
- Korish M.A. and Attia, Y.A. (2020). Evaluation of heavy metal content in feed, litter, meat, meat products, liver, and table eggs of chickens. *Animals*, 10 (4), 727.
- Kumah, E. A., Fopa, R. D., Harati, S., Boadu, P., Zohoori, F. V., and Pak, T. (2023). Human and environmental impacts of nanoparticles: a scoping review of the current literature. *BMC Public Health*, 23 (1), 1-28.
- Latvala, S., Hedberg, J., Di Bucchianico, S., Möller, L., Odnevall Wallinder, I., Elihn, K., & Karlsson, H. L. (2016). Nickel Release, ROS Generation and Toxicity of Ni and NiO Micro- and Nanoparticles. *PloS one*, 11 (7), e0159684.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., and Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118.
- 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, 265-275.
- Lubos, E., Loscalzo, J., and Handy, D. E. (2011). Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15 (7), 1957–1997.
- Lukačínová, A., Rácz, O., Lovásová, E., and Ništiar, F. (2011). Effect of lifetime low dose exposure to heavy metals on selected serum proteins of Wistar rats during three subsequent generations. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74(6), 1747-1755.
- Macomber, L. and Hausinger, R.P. (2011). Mechanisms of nickel toxicity in microorganisms. *Metallomics*, 3 (11), 1153–1162.
- Mahurpawar, M. (2015). Effects of heavy metals on human health. *International Journal of Research Granthaalayah*, 530 (516), 1-7.
- Manna, I., and Bandyopadhyay, M. (2017). Engineered nickel oxide nanoparticle causes substantial physicochemical perturbation in plants. *Frontiers in Chemistry*, 5, 92.
- Mansoor, S., Ali, A., Kour, N., Bornhorst, J., AlHarbi, K., Rinklebe, J., and Chung, Y. S. (2023). Heavy metal induced oxidative stress mitigation and ROS scavenging in plants. *Plants*, 12 (16), 3003.
- Mansour, S.A., & Mossa, A.H. (2009). Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and the protective effect of Zinc. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 93, 34– 39
- Marín-García, J. (2014). Oxidative stress and cell death in cardiovascular disease. *Post-Genomic Cardiology*, 1, 471-498.

- 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, 469-474.
- 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, 528-536.
- Masindi, V., and Muedi, K. L. (2018). Environmental contamination by heavy metals. *Heavy Metals*, 10, 115-132.
- Matés, J. M., and Sánchez-Jiménez, F. (1999). Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 4 (4), 339-345.
- Maurya, R., and Namdeo, M. (2021). *Superoxide dismutase: a key enzyme for the survival of intracellular pathogens in host*. Medicine Biology, Reactive Oxygen Species.
- Migliore, L., Ubaldi, C., Di Bucchianico, S., and Coppedè, F. (2015). Nanomaterials and neurodegeneration. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 56 (2), 149-170
- Mihailovic, V., Katanic Stankovic, J. S., Selakovic, D. and Rosic, G. (2021). An Overview of the Beneficial Role of Antioxidants in the Treatment of Nanoparticle-Induced Toxicities. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 7244677.
- Minigalieva, I. A., Katsnelson, B. A., Privalova, L. I., Sutunkova, M. P., Gurvich, V. B., Shur, V. Y. and Meshtcheryakova, E. Y. (2015). Attenuation of combined nickel (II) oxide and manganese (II, III) oxide nanoparticles' adverse effects with a complex of bioprotectors. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(9), 22555-22583.
- Mishra, P. and Sharma, P. (2019). Superoxide dismutases (SODs) and their role in regulating abiotic stress induced oxidative stress in plants. *Reactive Oxygen, Nitrogen and Sulfur Species in Plants: Production, Metabolism, Signaling and Defense Mechanisms*, 1, 53-88.
- Mitra, S., Chakraborty, A. J., Tareq, A. M., Emran, T. B., Nainu, F., Khusro, A. and Simal-Gandara, J. (2022). Impact of heavy metals on the environment and human health: Novel therapeutic insights to counter the toxicity. *Journal of King Saud University-Science*, 34 (3), 101865.
- More, S. L., Kovoichich, M., Lyons-Darden, T., Taylor, M., Schulte, A. M., and Madl, A. K. (2021). Review and evaluation of the potential health effects of oxidic nickel nanoparticles. *Nanomaterials*, 11(3), 642.
- Mosby, C. V., Glanze, W. D., and Anderson, K. N. (1996). Mosby Medical Encyclopedia, The Signet: Revised Edition. *St. Louis*, 16, 875-882.
- Nagajyoti, P. C., Lee, K. D., and Sreekanth, T. V. M. (2010). Heavy metals, occurrence and toxicity for plants: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 8, 199-216.
- Nas, B., and Colak, D. A. (2020). Genotoxic analysis of nickel–iron oxide in *Drosophila*. *Toxicology and Industrial Health*, 36(11), 835-843.

- Njoagwuani E.I., Onyeaka, H., Mazi, I.M., Akegbe, H., Oladunyoje, I.O., Ochulor, C.E., Omotosho, A.D., Odeyemi, O.A., Nwaiwu, O. and Tamasiga, P. (2023). Food safety in vulnerable populations: A perspective on the challenges and solutions. *The FASEB Journal*, 37(5), e22872.
- Noë, R. A. and Hekimi, S. (2018). Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *Journal of Cell Biology*, 217(6), 1915-1928.
- Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95, 351-358.
- Oukarroum, A., Zaidi, W., Samadani, M., and Dewez, D. (2017). Toxicity of nickel oxide nanoparticles on a freshwater green algal strain of *Chlorella vulgaris*. *BioMed Research International*, 1, 1-9.
- Özkan, E. and Kalender, Y. (2022, 20-21 Eylül). *Protective role of gallic acid on fenitrothion induced testicular toxicity in rats*. International Conference on Chemical and Biological Sciences, Katsina, Nijerya.
- Paglia, D. E. and Valentine, W. N. (1987). Studies on the quantitative and qualitative characterization of glutathione peroxidase. *Journal of Laboratory Medicine*, 70, 158-165.
- Pecina, V., Brtnický, M., Baltazár, T., Juříčka, D., Kynický, J., and Galiová, M. V. (2021). Human health and ecological risk assessment of trace elements in urban soils of 101 cities in China: A meta-analysis. *Chemosphere*, 267, 129215.
- Pei, J., Pan, X., Wei, G., and Hua, Y. (2023). Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redox. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1147414.
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D. and Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 8416763.
- Pourret, O., Bollinger, J. C., and Hursthouse, A. (2021). Heavy metal: a misused term? *Acta Geochimica*, 40, 466-471.
- Ramakrishna, D. and Rao, P. (2011). Nanoparticles: is toxicity a concern? *EJIFCC The Electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 22(4), 92.
- Raza, A., Su, W., Gao, A., Mehmood, S. S., Hussain, M. A., Nie, W., Lv, Y., Zou, X., and Zhang, X. (2021). Catalase (CAT) Gene Family in Rapeseed (*Brassica napus* L.): Genome-wide analysis, identification, and expression pattern in response to multiple hormones and abiotic stress conditions. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (8), 4281.
- Rezaei, M. K., Shobbar, Z. S., Shahbazi, M., Abedini, R., and Zare, S. (2013). Glutathione S-transferase (GST) family in barley: identification of members, enzyme activity, and gene expression pattern. *Journal of Plant Physiology*, 170 (14), 1277-1284.

- Sardar, K., Ali, S., Hameed, S., Afzal, S., Fatima, S., Shakoor, M. B., and Tauqeer, H. M. (2013). Heavy metals contamination and what are the impacts on living organisms. *Greener Journal of Environmental Management and Public Safety*, 2(4), 172-179.
- Scutarașu, E. C., and Trincă, L. C. (2023). Heavy metals in foods and beverages: global situation, health risks and reduction methods. *Foods*, 12 (18), 3340.
- Shafiq, T., Uzair, M., Iqbal, M. J., Zafar, M., Hussain, S. J., and Shah, S. A. A. (2021). Green synthesis of metallic nano-particles and their potential in bio-medical applications. *Nano Biomedicine and Engineering*, 13(2), 191-206.
- Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E. and Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: Back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in Physiology*, 11, 694
- Sharma A. D. (2013). Low nickel diet in dermatology. *Indian Journal of Dermatology*, 58 (3), 240.
- Sheehan, D., Meade, G., Foley, V. M., and Dowd, C. A. (2001). Structure, function and evolution of glutathione transferases: implications for classification of non-mammalian members of an ancient enzyme superfamily. *The Biochemical Journal*, 360 (1), 1–16.
- 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.
- Singh, R., Gautam, N., Mishra, A., and Gupta, R. (2011). Heavy metals and living systems: An overview. *Indian Journal of Pharmacology*, 43(3), 246–253.
- Sonone, S. S., Jadhav, S., Sankhla, M. S., and Kumar, R. (2020). Water contamination by heavy metals and their toxic effect on aquaculture and human health through food Chain. *Lett. Appl. NanoBioScience*, 10(2), 2148-2166.
- Sousa, C. A., Soares, H. M. V. M., and Soares, E. V. (2018). Toxic effects of nickel oxide (NiO) nanoparticles on the freshwater alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Aquatic Toxicology (Amsterdam, Netherlands)*, 204, 80–90.
- Šulinskienė, J., Bernotienė, R., Baranauskienė, D., Naginienė, R., Stanevičienė, I., Kašauskas, A., and Ivanov, L. (2019). Effect of zinc on the oxidative stress biomarkers in the brain of nickel-treated mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019. 1-9.
- Sutunkova, M. P., Solovyeva, S. N., Minigalieva, I. A., Gurvich, V. B., Valamina, I. E., Makeyev, O. H., and Katsnelson, B. A. (2019). Toxic effects of low-level long-term inhalation exposures of rats to nickel oxide nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7), 1778.
- Tchounwou, P. B., Yedjou, C. G., Patlolla, A. K., and Sutton, D. J. (2012). Heavy metal toxicity and the environment. *Experientia Supplementum*, 101, 133–164.
- Tripathy, S., and Mohanty, P. K. (2017). Reactive oxygen species (ROS) are boon or bane. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(1), 1.

- Tripodi, M. A., Muschetto, E., Cueto, G., Hancke, D., and Suárez, O. (2020). Are soft tissues of urban rats good indicators of exposure to heavy metal pollution? A study conducted in one of the most polluted basins of Buenos Aires, Argentina. *Environmental Monitoring and Assessment*, 192, 1-11.
- Ukoro, B. and Olorunfemi, O.J. Comparative study of the effects of heavy metals contaminated diet and chlorpromazine induced neuroleptic effects on BDNF and cognitive functions in albino wistar rats. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 12(4), 83-89.
- Ullah, I., Ditta, A., Imtiaz, M., Mehmood, S., Rizwan, M., Rizwan, M. S., and Ahmad, I. (2020). Assessment of health and ecological risks of heavy metal contamination: A case study of agricultural soils in Thall, Dir-Kohistan. *Environmental monitoring and Assessment*, 192, 1-19.
- Uzun, F.G. and Kalender, Y. (2013). Chlorpyrifos induced hepatotoxic and hematologic changes in rats: The role of quercetin and catechin. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 549-556.
- Wan, X., Yang, X., Wen, Q., Gang, J., and Gan, L. (2020). Sustainable Development of Industry-Environmental System Based on Resilience Perspective. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(2), 645.
- Yadav, H., Kumar, R., and Sankhla, M. S. (2020). Residues of pesticides and heavy metals in crops resulting in toxic effects on living organism. *Journal of Seybold Report*, 15(7), 1533, 9211.
- Yan, C., Li, H., and Li, Z. (2022). Environmental pollution and economic growth: Evidence of SO₂ emissions and GDP in China. *Frontiers in Public Health*, 10, 930780.
- Yu, Z., Li, Q., Wang, J., Yu, Y., Wang, Y., Zhou, Q. and Li, P. (2020). Reactive oxygen species-related nanoparticle toxicity in the biomedical field. *Nanoscale Research Letters*, 15 (1), 115.
- Zaitseva, N. V., Zemlyanova, M. A., Zvezdin, V. N., Dovbysh, A. A., Ulanova, T. S., Smirnov, S. A., and Stepankov, M. S. (2016). Comparative assessment of the effects of short-term inhalation exposure to Nickel oxide nanoparticles and microdispersed Nickel oxide. *Nanotechnologies in Russia*, 11, 671-677.
- Zaynab, M., Al-Yahyai, R., Ameen, A., Sharif, Y., Ali, L., Fatima, M. and Li, S. (2022). Health and environmental effects of heavy metals. *Journal of King Saud University-Science*, 34 (1), 101653.
- Zhuge, X. L., Xu, H., Xiu, Z. J., and Yang, H. L. (2020). Biochemical functions of glutathione S-transferase family of *Salix babylonica*. *Frontiers in Plant Science*, 11, 364.



Gazili olmak ayrıcalıktır