



**NİKEL OKSİT VE NİKEL OKSİT NANOPARTİKÜLLERİNİN RAT İNCE
BAĞIRSAK DOKUSUNA ETKİLERİ**

Halime Rümeysa SERİN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ARALIK 2023

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.

İmza

Halime Rümeysa SERİN

22/12/2023

NIKEL OKSİT VE NİKEL OKSİT NANOPARTİKÜLLERİNİN RAT İNCE BAĞIRSAK DOKUSUNA ETKİLERİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Halime Rümeysa SERİN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Aralık 2023

ÖZET

Nanopartiküller (NP), oldukça aktif ve 100 nanometrenin altındaki boyutlara sahip, hacimsel yapıdaki malzemelerden daha farklı ve üstün özellikleri olan malzemelerdir. Nikel oksit mikropartikülleri (NiO-MP) endüstride çok kullanılan bir bileşik olup, nikel oksit nanopartiküllerinin (NiO-NP) canlılarda toksisite oluşturduğu ve güçlü bir oksidatif stres indükleyicisi olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmada NiO-MP ve NiO-NP'lerinin rat ince bağırsak dokusu üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada, 42 adet erkek Wistar rat 7 gruba ayrılmıştır. 1. Kontrol grubu, 2. NiO-MP (150 mg/kg/gün) oral 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 uygulanan grup, 6. NiO-NP (20 mg/kg/gün) intraperitoneal uygulanan grup, 7. NiO-NP (1 mg/kg /gün) intravenöz uygulanan grup. 21 gün sonra ratların ince bağırsak dokusunda malondialdehit (MDA) seviyesi ve antioksidan enzim aktiviteleri [süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), ve glutatyon-S-transferaz (GST)] ölçülmüş ve ince bağırsak dokusunda meydana gelen histopatolojik değişiklikler incelenmiştir. NiO-MP ve NiO-NP, ratların bağırsak dokusunda MDA miktarında artışa neden olurken, antioksidan enzim aktivitelerinde (SOD, CAT, GPx ve GST) azalmaya neden olmuştur. Histolojik incelemelerde, NiO-MP ve NiO-NP, genel olarak ratların ince bağırsaklarındaki villuslarda kısılma, küntleşme ve düzensizliklere neden olmuştur.

Bilim Kodu : 20137

Anahtar Kelimeler : Nikel oksit, nanopartikül, ince bağırsak, antioksidan, oksidatif stres

Sayfa Adedi : 41

Danışman : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

EFFECTS OF NICKEL OXIDE AND NICKEL OXIDE NANOPARTICLES ON RAT
SMALL INTESTINE TISSUE

(M. Sc. Thesis)

Halime Rümeysa SER N

GAZ  UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

December 2023

ABSTRACT

Nanoparticles (NPs) are highly active materials with sizes below 100 nanometers and have different and superior properties than bulk materials. Nickel oxide microparticles (NiO-MP) are a widely used compound in industry, and it has been stated that nickel oxide nanoparticles (NiO-NP) cause toxicity in living things and are a strong oxidative stress inducer. This study aimed to investigate the effects of NiO-MP and NiO-NPs on rat small intestine 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) administered group 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. After 21 days, malondialdehyde (MDA) level and antioxidant enzyme activities [superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), and glutathione-S-transferase (GST)] were measured in the small intestine tissue of rats and histopathological changes were examined. While NiO-MP and NiO-NP caused an increase in the MDA level in the rats intestinal tissues, they caused a decrease in antioxidant enzyme activities (SOD, CAT, GPx and GST). In histological examinations, NiO-MP and NiO-NP generally caused shortening, blunting and irregularities in the villi in the rats small intestinal tissues.

Science Code : 20137

Key Words : Nickel oxide nanoparticle, small intestine, antioxidant, oxidative stress

Page Number : 41

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, Sayın Dr. Öğr. Üye. Çağlar ADIGÜZEL'e ve Sayın Dr. Öğr. Üye. Hatice KARABODUK'a ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni her zaman destekleyen ve yanımda olan aileme sonsuz minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL METOD	15
2.1. Deney Hayvanlar	15
2.2. Kimyasallar	15
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı	15
2.3.1. Grup: Kontrol grubu	15
2.3.2. Grup: Nikel oksit oral uygulama grubu.....	15
2.3.3. Grup: Nikel oksit intraperitoneal uygulama grubu.....	16
2.3.4. Grup: Nikel oksit intravenöz uygulama grubu.....	16
2.3.5. Grup: Nikel oksit nanopartikülü oral uygulama grubu.....	16
2.3.6. Grup: Nikel oksit nanopartikülü intraperitoneal uygulama grubu.....	16

Sayfa

2.3.7. Grup: Nikel oksit nanopartikülü intravenöz uygulama grubu.....	16
2.4. Dokuların Elde Edilmesi.....	16
2.5. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi	17
2.5.1. Glutasyon S transferaz (GST) enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	17
2.5.2. Glutasyon peroksidaz (GPx) enzim aktivitesinin belirlenmesi	17
2.5.3. Katalaz (CAT) enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	17
2.5.4. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	17
2.6. Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Ölçülmesi.....	18
2.7. Histolojik İncelemeler.....	18
2.8. İstatistiksel Analizler	18
3. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	19
3.1. Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Değerlendirilmesi	19
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	19
3.3. Histolojik Değerlendirme	22
4. TARTIŞMALAR VE ÖNERİLER.....	27
KAYNAKLAR	33
ÖZGEÇMİŞ.....	41

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1 Nikel ve Nikel Bileşiklerinin sınıflandırılması.....	9
Çizelge 1.2. Reaktif Oksijen Türleri (ROT).....	11

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Nanoparçacıkların diğer daha büyük boyutlu malzemelerle boyut karşılaştırması.....	2
Şekil 3.1. NiOMP ve NiONP muameleli ratların ince bağırsak dokularındaki MDA seviyeleri üzerindeki etkileri.....	19
Şekil 3.2. NiOMP ve NiONP muameleli ratların ince bağırsak dokularındaki GST enzim aktiviteleri üzerindeki etkileri.....	20
Şekil 3.3. NiOMP ve NiONP muameleli ratların ince bağırsak dokularındaki GPx enzim aktiviteleri üzerindeki etkileri.....	20
Şekil 3.4. NiOMP ve NiONP muameleli ratların ince bağırsak dokularındaki CAT enzim aktiviteleri üzerindeki etkileri.....	21
Şekil 3.5. NiOMP ve NiONP muameleli ratların ince bağırsak dokularındaki SOD enzim aktiviteleri üzerindeki etkileri.....	21

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubu ratlara ait ince bağırsakların histolojik yapısı.....	22
Resim 3.2. Oral yol ile uygulama yapılan NiO-MP grubu ratlara ait ince bağırsakların histolojik yapısı.....	22
Resim 3.3. İntraperitoneal (İP) uygulama yapılan NiO-MP grubu ratlara ait ince bağırsakların histolojik yapısı.....	23
Resim 3.4. İntravenöz (İV) uygulama yapılan NiO-MP grubu ratlara ait ince bağırsakların histolojik yapısı.....	23
Resim 3.5. Oral uygulama yapılan NiO-NP grubu ratlara ait ince bağırsakların histolojik yapısı.....	24
Resim 3.6. İntraperitoneal (İP) uygulama yapılan NiO-NP grubu ratlara ait ince bağırsakların histolojik yapısı.....	24
Resim 3.7. İntravenöz (İV) uygulama yapılan NiO-NP grubu ratlara ait ince bağırsakların histolojik yapısı.....	25

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler

g

Gram

kg

Kilogram

mg

Miligram

mmol

Milimol

nm

Nanometre

nmol

Nanomol

U

Unit

μ

Mikron

μg

Mikrogram

μmol

Mikromol

Kısaltmalar

Açıklamalar

GPx

Glutasyon peroksidaz

GST

Glutasyon-S-transferaz

H₂O₂

Hidrojen peroksit

MDA

Malondialdehit

CAT

Katalaz

MO

Metal oksit

Ni

Nikel

NiO

Nikel oksit

NP

Nanopartikül

NM

Nanomalzeme

O₂

Oksijen

ROT

Reaktif oksijen türleri

Kısaltmalar**RNT****SOD****İ.M.****İ.P****İ.V****V.A.****WHO****Açıklamalar**

Reaktif nitrojen türleri

Süperoksit dismutaz

İntramüsküler

İntraperitoneal

İntravenöz

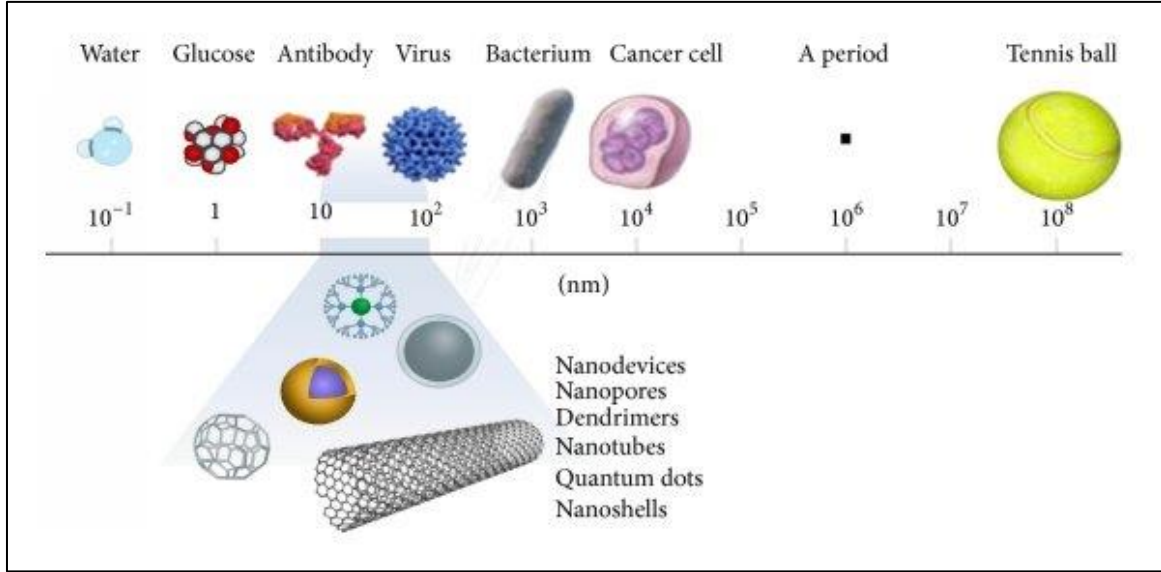
Vücut Ağırlığı

Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Nanoteknoloji; moleküler ve atomsal yapılar seviyesinde fonksiyonel sistemlerin, cihazların ve materyallerin geliştirilmesidir. Nanoteknolojinin ilerlemesiyle beraber nanopartikül, nanotüp ve nano kristal gibi nano ölçekli malzemelerin üretimi sağlanmaktadır (Tunca, 2015). Nanoteknoloji ürünleri 2000’li yıllardan itibaren piyasada yer almaya başlamıştır ve 21. yüzyılın gelişen teknolojilerinden sayılan nanoteknoloji ve nanobilim günümüz araştırmalarında ön saflarda görülmektedir. Bu teknoloji maddelere farklı ve görülmemiş yeni nitelikler kazandırılması sebebiyle en önemli teknolojilerden biri olmuştur (www.resmigazete.gov.tr; Çalık, Koç, Şenel, Zor ve Aslan 2021). Nanoteknoloji çeşitli alanlarda uygulamalara sahip, süratle büyümekte olan bir alandır (Bahadar, Maqbool, Niaz ve Abdollahi, 2016). Fakat bu büyümenin yanında endüstrilere katılmasıyla ilgili sınırlamalar, potansiyel güvenlik tehlikeleri ve dezavantajları hala öğrenilmektedir (Pourmand ve Abdollahi, 2012). Nano boyutlu malzemeler biyoteknoloji, uzay mühendisliği, elektronik, malzeme bilimi, tarım, tıp, eczacılık vb. alanlarda elektriksel ve fizikokimyasal özellikleri sebebiyle ilgi görmektedir (Bahadar ve diğerleri, 2016; Baranowska-Wójcik, Sz wajgier, Oleszczuk, ve Winiarska-Mieczan, 2020). Nanopartiküller (NP), kimyasal anlamda oldukça aktif ve 100 nanometrenin altındaki boyutlara sahip, hacimsel yapıdaki malzemelerden daha farklı ve üstün özellikleri olan malzemelerdir (Esmeray ve Özata, 2019). Nanoparçacıkların diğer daha büyük boyutlu malzemelerle boyut karşılaştırılması Şekil 1.1 de gösterilmiştir. Nanomalzemeler (NM) silikon, kadmiyum, karbon, selenyum ve altın gibi farklı malzemelerden oluşabilir. Kuantum noktaları, nanotüpler, fullerener, nanoteller nanomalzemelerin farklı biçimleridir (Kuntal, Agarwal ve Chauhan, 2021). Maddelerin boyutları küçüldükçe yüzey enerjisi ve alanı arttığı için, nanometre ölçeklerinde iletkenlik, donma noktası, kaynama noktası, kimyasal tepkime verme eğilimi, renk gibi fizikokimyasal nitelikler farklılaşmaktadır. NM’ler kendine has yüzey plazmon rezonansı, şekil ve boyutlarına göre değişik nitelikler göstermektedirler. Bu sebeple tıp, biyomedikal, uzay teknolojileri, biyoteknoloji, malzeme teknolojisi, gıda, tekstil, kozmetik, tarım, çevre gibi pek çok alanda kullanılmaktadırlar (Mutaf, Bilgin, Öncel ve Elibol, 2023). Nanoteknolojide ki gelişmeler, nanopartiküllerin ortamlarda ki miktarının süratle artmasına neden olmaktadır (Tunca, 2015). Mevcut geniş uygulama alanlarının artmasıyla bu parçacıkların toplum üzerinde önemli bir etki yaratma potansiyeli ve

insanlarda NP maruziyeti kaçınılmaz olmaktadır (Baranowska-Wójcik ve diğerleri, 2020; V. V. Mody, Siwale, Singh ve H. R. Mody, 2010).



Şekil 1.1. Nanoparçacıkların diğer daha büyük boyutlu malzemelerle boyut karşılaştırılması (Amin, Alazba ve Manzoor, 2014)

Biyolojik sistemlerin teşhisi, kontrolü, izlenmesi ve tedavisi için artan nanoteknoloji kullanımı, nanokompozitlerin insan sağlığı üzerine potansiyel toksik etkileri ile alakalı endişeler getirmektedir (Chen, Yokel, Hennig ve Toborek, 2008). Bunlardan biri hücre zarından çok kolay geçebilmesidir. NP'ler NP olmayanlara karşı farklı biyolojik yapılara kolaylıkla geçip potansiyel toksisite oluşturabilir. Çok küçük boyutları sebebiyle NP'ler biyolojik sistemin her yerinde toplanabilir, kan ve lenfatik dolaşım yollarıyla dalak, kalp, kemik iliği, lenf düğümleri gibi hassas dokulara girebilir. Bu girişler NP'nin kimyasal yapısına bağlıdır (Pourmand ve Abdollahi, 2012).

Nano malzemeler vücuda dermal, oral, subkutan, intraperitoneal, intravenöz ve inhalasyon gibi pek çok şekilde girebilir. Hücrelere girerek vücuttan atılmadan ya da diğer organlara ayrılmadan önce bilinmeyen bir süre kalarak DNA hasarı, doku hasarı ve alerji gibi toksik etkilere, fibrozis, organ yetmezliği, reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumu ve inflamasyona yol açabilir (Kuntal ve diğerleri, 2021). Chen ve arkadaşlarının nano-alüminyum oksit ile yaptığı çalışmada nano-alüminyum oksitin beyin endotel hücrelerinde sıkı bağlantı proteinlerinin aktivasyonunu azaltabileceği, hücresel boyutta oksidatif stresi indükleyebileceği, beyindeki damarlara etki edebileceği, mitokondriyal membran potansiyelini değiştirebileceğini göstermiştir (Chen ve diğerleri, 2008). Yapılan

çalışmalarda, oral ve inhaler olarak alınan NP'lerin daha çok karaciğerde, sindirim sisteminde, akciğerlerde, dalakta, kalp kasında ve böbreklerde yayıldığı gösterilmiştir (Baranowska-Wójcik ve diğeri, 2020). Yapılan çalışmada 3 ay boyunca yemle beraber oral nano-alüminyuma maruz bırakılan tavukların akciğer, karaciğer, bağırsak gibi organlarında dejenerasyon, hemoraji, ateletazi, konjesyon, epitelin bazal membrandan ayrılması gibi histopatolojik durumlar gözlenmiştir (Kuntal ve diğeri, 2021).

Çocukluk dönemlerinden beri farklı nano ölçekte malzemeye maruz kalan insan yaşamı için yeni ortaya çıkan nanoteknoloji başka bir tehdit halini almıştır. İnsan vücuduna kolayca girebilen NP'ler farklı biyolojik engelleri aşıp en hassas organlarımıza ulaşabilmektedir. Bilim insanları, 10 nanometreden küçük boyutlu NP'lerin gaza benzer şekilde davrandığını, insan dokularına kolaylıkla giriş yapabileceğini, hücrelerin olağan biyokimyasal ortamlarını bozabileceğini bildirmişlerdir (Bahadar ve diğeri, 2016).

Pestisitler, yapay tarımsal gübreler, deterjanlar, inorganik tuzlar, endüstriyel atıklar, ağır metaller ve radyoaktivite ekolojik dengeye kötü yönde etki eden faktörlerdir. Sayılan bu maddelerin doğaya büyük zararları vardır (Kaleli, 2020). İnsanlar yüzyıllar boyunca etkilerini bilmeden ağır metalleri silah, takı gibi çeşitli şekillerde kullanmışlardır. Sanayileşme süreciyle beraber ağır metal içerikli kömürlerin yakılması sanayi bölgelerindeki ağır metal kirliliğini aşırı boyutlara taşımıştır. Hızlı nüfus artışı, tarımsal gelişme, toprağı havaya ve su sisteminde biriken insan kaynaklı aerosoller ekosistemi ve insan sağlığını tehdit etmektedir. Ağır metaller bu emisyonlar arasında özellikle zararlıdır ve ciddi çevre ve sağlık sorunlarına sebep olmaktadır (Kahvecioğlu, Kartal, Güven ve Timur, 2003; Zou ve diğeri, 2020).

Sanayileşme ve kentleşme, yeterli emisyon kontrolü ve kirlilik azaltımı olmaksızın insan hayatını tehlikeye attığından, daha yüksek yaşam standartlarına yol açan teknolojik gelişmeler çevre güvenliğine yeni zorluklar getirmektedir (Jan ve diğeri, 2015). Bilim ve teknolojinin hızla büyümesi, çevre kirliliğine yol açan çevresel bozukluğun artmasına neden olmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde, doğal kaynaklar, çevre güvenliğini tamamen göz ardı ederek maksimum sınırlarına kadar sıkıştırılmaktadır (Das ve Büchner, 2007).

Ağır metaller, yoğunluğu 5 g/cm³'ten büyük metallere denmektedir. Bu gruba krom (Cr), kurşun (Pb), kadmiyum (Cd), kobalt (Co), demir (Fe), bakır (Cu), cıva (Hg), nikel (Ni) ve çinko (Zn) olmak üzere 60'ı geçen metal dahil edilebilir. Bu metaller doğaları gereğı yeryüzünde genellikle karbonat, oksit, sülfür ve silikat halinde, silikatlar içinde ya da stabil

bileşik olarak bulunurlar (Kahvecioğlu ve diğerleri, 2003). Ağır metallerin çevrede birikmesi doğal ve insan kaynaklı olabilir. Erozyon, mineral ayrışması, orman yangınları ve volkanik faaliyetler sebebiyle doğal olarak birikirler (Dixit ve diğerleri 2015). Doğal kaynaklara ek olarak, kömürle çalışan elektrik santrallerinden atık yakma tesislerine kadar insan faaliyetleriyle çevreye giren metallerin miktarı büyük ölçüde artmaktadır. Yaygınlıkları nedeniyle, insanların bu tür metallere maruz kalma riski artmaya devam ediyor (Jan ve diğerleri, 2015).

Çağımızda hava, su ve toprak gibi ekosistemlerde yaygın olarak biriken ağır metaller, yeryüzündeki canlıların yaşamını tehdit eden önemli bir çevre sorunu haline gelmiştir. Su ve toprak kirliliği hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerin karşı karşıya olduğu önemli sorunlardır. Günümüzde metaller insanlık için sürekli bir tehdit oluşturan yaygın çevre kirleticileridir. Araç egzozu, endüstriyel faaliyetler, maden yatakları ve işletmeleri, tarımda kullanılan gübreler, böcek ilaçları ve belediye atıkları çevreye giren başlıca ağır metal kaynaklarıdır. Önemli miktarda metale (mesleki maruziyet gibi) ani maruz kalmaktan kaynaklanan toksisite tipik olarak birden fazla organ sistemini etkilese de toksik metallerin sağlık sonuçlarının ciddiyeti, elementin türüne ve biçimine, maruz kalmanın yoluna ve süresine ve daha büyük ölçüde bir kişinin bireysel duyarlılığına bağlıdır. Genel olarak, çeşitli kaynaklardan metal toksisitesi, beslenme ve ekolojik olarak önemi artan bir problemdir (Asri ve Sönmez, 2006, Jan ve diğerleri, 2015).

Ağır metaller çoğunlukla toprakta ve yeraltı sularında kalır, ancak bazı bölgelerde seviyeleri yükselip sudan ve topraktan besin alan, insan ve hayvan dokularında birikerek toksik etki bırakabilirler. Canlılar genellikle bazı ağır metallere belirli sınırlar içinde ihtiyaç duyarlar ancak aşırı birikim ciddi yan etkilere yol açabilir. Kirlenmiş su ile sulanan veya kirlenmiş toprakta yetişen gıdalar metal içeriği biriktirir. Bu gıdalar da hayvanlar ve insanlar için ağır metal kaynağıdır. Kirlenmiş yemle beslenen çiftlik hayvanlarının sütleri ve yenilebilir dokuları ağır metal kaynağı haline gelir. Bu faktörlerin yanında diş hekimliği, boyacılık ve kaynakçılık gibi birçok meslek çalışanları doğrudan ağır metallere maruz kalmaktadır. Bu metaller toksiktir ve düşük dozlarda bile olumsuz etkileri olabilir. Bahsedilen konular, halk sağlığına yönelik tehdidi anlatmaktadır. Yapılan bir çalışmada Faisalabad şehrinde kanalizasyona yakın iki bölgeden inek ve keçilerin sütünde ağır metal kalıntıları bulunmuştur. Keçi ve sığırların sütlerindeki Cd, Cr, Ni, Pb, As ve Hg düzeylerinin literatürde bildirilen değerlerden daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (Aslam, Javed ve Khan, 2011).

Toksosite metalden metale ve organizmadan organizmaya değişebilir. Pozitif veya negatif (toksik) etkiler sadece element türleri ve konsantrasyonları ile değil, aynı zamanda farklı türlerin genetik olarak belirlenmiş fizyolojik davranışları ile de ilgilidir (Asri ve Sönmez, 2006). Ağır metaller çevrede doğal olarak küçük konsantrasyonlarda bulunur ve metal yayınımlarına bakıldığında nedeni insan olan etkilerin doğal etkilerden daha fazla çevreye yayınımları söz konusudur (Kahvecioğlu ve diğerleri 2003; europepmc.org). Doğal  evrimler sonucu senelik olarak 3600 ton cıva, 7600 ton Cd, 332000 ton kurşun atmosfere atılırken insan etkileri sonucu deşarj edilen miktarlar göz önüne alındığında kalay (6 kat), selen (19 kat), cıva, kadmiyum (8 kat), kurşun, nikel ve krom (3 kat) daha fazladır. Çevreye yayınımda etkili olan sanayi faaliyetlerinden en önemlileri demir  elik sanayi, termik santraller,  imento üretimi, cam üretimi,   p ve atık çamur yakma tesisleridir (Kahvecioğlu ve diğerleri, 2003).

Ağır metaller solunum, deri ve ağız yoluyla organizmaya alınabilir. Metabolizmadan atılımları oldukça yavaş olduğu için az miktarlarda alınsalar bile dokularda birikme yaptıklarından tehlikeli doza ulaşabilirler. Ağır metallerin vücuda etkileri, metalin miktarına, çözünürlük değerine, metal iyonunun yapısına, organizmaya alınış şekline, çevrede sıklığına ve kimyasal yapısına bağlıdır. Oluşan toksik etkinin temeli, metabolik süreçlerde hücre içinde oluşturdukları bozulmalardır. Bu bozulmalar; apoptozisin indüklenmesi, mitokondri hasarı, oksidatif stresin artmasıyla oksidatif protein yıkımı, DNA hasarı, nörolojik bozukluklar (migren, Alzheimer, depresyon, Parkinson), Otoimmün hastalıklar (crohn hastalığı, ülseratif kolit vb.) sayılabilir (Özbolat ve Abdullah, 2016).

Ağır metaller biyolojik süreçlerdeki yerlerine göre yaşamsal ve yaşamsal olmayan olarak ayrılırlar. Yaşamsal olarak ayrılan metaller, organizmalarda belli miktarlarda bulunmalıdır ve biyolojik reaksiyonlarda zorunlu oldukları için düzenli aralıklarla besin maddeleri ile alınmalıdır ancak yüksek dozları insan sağlığını olumsuz etkiler (Özbolat ve Abdullah, 2016; Asri ve Sönmez, 2006). Örneğin insanlarda ve hayvanlarda eritrositlerin ve pek çok kimyasal tepkime sürecinin önemli bir parçası olan bakır gibi. Öte yandan ağır metallerin yaşamsal olmayanları çok az miktarlarda bile sağlık sorunlarına neden olmaktadır (Kahvecioğlu ve diğerleri, 2003).

Ağır metaller çoğu zaman ko-faktör olarak enzimatik reaksiyonlarda rol alırlar. Belli miktarlardan (1-10 ppm: part per million/ milyonda bir) sonra toksik etkilidir (Cu, Ni, Fe, ZN, Se). Toksik etkili ağır metallerin vücutta birikmesiyle, metalin miktarı ve türüne bağlı olarak olumsuz etkiler ortaya çıkabilir. Kusma, sarılık, böbrek yetmezliği, kanama, zihinsel bozukluklar, kırılğan kemik yapısı ve deri lezyonları gibi pek çok sağlık sorunları ortaya

çıkabilmektedir (Asri ve Sönmez, 2006). Ağır metal maruziyeti protein ve lipid oksidasyonuna, oksidatif DNA hasarına sebep olabilir (Nemmiche, 2017).

Bunların yanı sıra yaşamsal olmayan olarak sınıflandırılan ağır metaller (Pb, Cd, Hg), çok düşük miktarlarda dahi psikolojik durumu etkileyip sağlık sorunlarına sebebiyet vermektedir. Hg ve Cd (0,001-0,1 ppm) gibi miktarı çok az olsa bile toksik olabilir (Özbolet ve Abdullah, 2016). Yapılan çalışmada isviçre farelerinin testis dokusuna IP yol ile ağır metaller verilmiştir. Ağır metallere akut maruziyet sonrası Nikel ve kadmiyum gibi toksisitesi daha yüksek olan gruplarda fonksiyonel değişiklikler, testis mikro yapısında değişiklikler ve hücre ölümü bildirilmiştir (europepmc.org).

Nanomalzemeler içerisinde yer alan metal nanopartikülleri, sağlık bilimlerinden endüstriyel alanlara geniş bir alanda modern çözümler bulmaları ile gün geçtikçe daha çok ilgi görmektedir. Gıda sanayisinde; paketlenme teknolojisinde ve raf ömrünü arttırmak amacıyla nanomalzemelerden yararlanılmaktadır (Mutaf ve diğerleri, 2023). Metalik nanopartiküller dikkat çeken biyolojik, optik ve elektriksel özelliklere sahiptir (Klippstein, Fernandez-Montesinos, Castillo, Zaderenko ve Pozo, 2010). Benzersiz yapıları sebebiyle metal nanopartikülleri malzeme ve elektronik endüstrisinde kullanılır. Farmasötiklerin transportu, antimikrobiyal bileşiklerin sentezi, hastalık sağaltımı ve tanısı gibi alanlarda farklı ve yeni tekniklerin ortaya çıkarılmasını sağlamaktadır (Yavuz ve Yılmaz, 2021). Farklı metal oksit ve metal nanopartikülleri (altın, gümüş, çinko, titanyum dioksit, çinko oksit vb.) ambalajlama da kullanılmaktadır (Mohammad, Ahmad, Ibrahim ve Zaidi, 2022). Çinko oksit ve titanyum oksit NP'leri kozmetik sektöründe UV koruyuculukları için kullanılmaktadır (Mutaf ve diğerleri, 2023).

Nikel, havacılık, ulaşım endüstrilerinde, mimari, ev, sağlık ve askeri uygulamalar için geniş ürün yelpazesine sahip her yerde bulunan bir metaldir. Yaklaşık 2.000 yıl öncesinde metalik eserlerde bulunmuştur, fakat ilk tanımlamayı 1751'de İsveçli kimyager Baron Axel Fredrik yapmıştır (Kornik ve Zug, 2008). Nikelin; atom ağırlığı 58,71, atom numarası 28'dir (Israili, 1992). Nikel yer kabuğunda en çok bulunan 24. elementtir. Oksijen, silisyum, magnezyum ve demirden sonra ağırlıkça en fazla bulunan 5. sıradaki elementtir. Nikel doğal olarak oluşan ve çeşitli mineral formları bulunan bir elementtir. Geçiş metallerinin bir üyesi olmasıyla, alkali, hava ve su korozyonuna karşı dirençlidir. Fakat seyreltilmiş oksitleyici asitler içinde kolaylıkla çözünür. Nikelin saf hali, gümüşümsü-beyaz sert bir metaldir (www.atsdr.cdc.gov). Bulunuşundan sonra çok uzun yıllar nikel alaşımları üretilmiştir.

Alman gümüşü olarak tanınan çinko-bakır- nikel alaşımları 1830’larda Almanya ve İngiltere de çokça üretilmiştir (Kartal, Güven, Kahvecioğlu ve Timur, 2004).

Nikel doğada en çok nikel iyonu (Ni^{+2}) formunda bulunur. Ayrıca hidrate olmuş $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+2}$ formda toprakların yapısında bulunur. Biyolojik, endüstriyel ve kimyasal araçlar yardımıyla Nikel toprak kaynaklarından ayrıştırılır (İsraili, 1992). Pek çok ticari ve endüstriyel alanda kullanılan nikel ve bileşikleri, yüksek sıcaklık ve korozyona dayanıklı paslanmaz çelik ve nikel alaşımlarının üretilmesinde kullanılmaktadır. Ticari önemleri yüksek olan Nikel tuzları Nikel sülfat, nitrat, hidroksit, klorür, karbonat, oksit ve asetattır (Cempel ve Nikel, 2006).

Nikel günümüzde mutlak gerekli kabul edilen metaller içerisinde yer almaktadır. Nikel çelik, alaşım imalatı, kömür (10-50 mg Ni/kg), galvanizleme, petrol (49-345 mg Ni/kg) ve elektronik sanayinde kullanılmaktadır (Asri ve Sönmez, 2006).

Nikel; bakır, demir, çinko ve krom ile alaşım yapabilir. Bunlar mücevher, madeni para yapımında ve paslanmaz çelik yapımında kullanılır. Oksijen, kükürt, klor ve diğer birçok elementle nikelin bileşikleri vardır. Pek çok nikel bileşiği suda çözünür. Nikelin bileşikleri, kimyasal tepkimelerin hızını arttırmak üzere katalizör olarak, seramikleri renklendirmede, kaplamada kullanılır. Çevremizde oksijen veya kükürt ile bileşik olarak, oksitler veya sülfürler halinde bulunur. Ayrıca okyanus tabanlarında mineral yığınları olarak bulunur. (www.atsdr.cdc.gov). Bunların yanı sıra atmosferde ve farklı su kaynaklarında eser miktarda nikel bulunur. Sanayi ve şehir atıkları da su ve topraktaki nikel miktarını artıran sebeplerdir. Yeryüzündeki bazı sularda bu tür atıklar sebebiyle nikel miktarı toksik düzeylere ulaşmıştır. Ganj nehrinin üst kısımlarında yapılan bir araştırma da sudaki nikel seviyesi 35-211 ppm, çökelti tabakasında ise 70,900-511,000 ppm olarak bulunmuştur (İsraili, 1992).

Sanayi kaynakları arasında petrol, kömür ve diğer fosil yakıtlarının kullanılması Nikelin doğaya verilmesinin önemli sebeplerindendir. Bunların yanı sıra arıtma prosesleri, madencilik aktiviteleri, kaplama işlemleri, çelik imalatı ve şehir atıklarının yakılması da sebepler arasındadır (Doğru, Altundağ ve Dündar, 2021). Nikel, nikel madenciliği sırasında, nikel alaşımları veya nikel bileşikleri yapan veya kullanan endüstriler, hava akımlarıyla taşınan çimento ve maden yatakları cürufufları, petrol yakan elektrik santralleri, çöp yakma fırınları ve kömür yakan elektrik santralleri tarafından atmosfere salınır. Bacalardan çıkan dumanlar sebebiyle atmosfere yayılan Nikel partikülleri atmosfer kirliliğine yol açmaktadır (Doğru ve diğerleri, 2021; www.atsdr.cdc.gov). Yakma sonucu oluşan nikel sülfat emisyonu havada bulunan nikel sülfat emisyonunun %20-80 ini meydana getirir. Bazı Avrupa

lkelerinde Őehirden uzak kesimlerde 0-0,6 ng/m³, Őehirlerin yakınlarda 9-50 ng/m³, Őehirlerde 60-300 ng/m³ nikel yoğunluğu bulunmuştur (Boğa, 2007). Endüstriyel faaliyetler sonucunda havaya, toprağa ve suya karıŐan ağır metaller, besin zinciri yoluyla insan ve hayvan vücuduna girerek veya havadan aerosol olarak solunarak bünyemizde etkin olurlar (Asri ve Sönmez, 2006).

Gl ve nehir sularındaki nikel seviyesi genellikle milyarda 10 ppb veya daha azdır (endüstriyel alanlar hariğ). İĞme sularında 2 ila 4,3 ppb nikel bulunmasına rağmen, nikelin rafine edildiği ve Ėıkarıldıęı nikel yataklarının olduğu bölgelerin yakınında iğme suyunda 72 ppb'ye varan değerler bulunmuştur (Das ve Büchner, 2007).

Nikelin havadan uzaklaŐtırılması genellikle günler sürer. Nikel Ėok kĞk parĖacıklara bağlanırsa, havadan ayrılması bir ayı geğebilir. Genel popülasyon, oral, inhalasyon ve dermal yollarla nikel maruz kalabilir. Nikel maruziyetinin ana kaynağı gıdadır. Su iğerek veya nikel iÇeren tütün iğerek ayrıca havayı soluyarak da nikel maruz kalabiliriz. Yüksek nikel iÇeren yiyecekler arasında Ėokolata, soya fasulyesi, fındık ve yulaf ezmesi bulunur. Her gün yemeklerle yaklaşık olarak 170 mikrogram nikel yeriz. Tütün dumanı hariğ, günde 0,1 ile 1 mikrogram nikel soluruz. Madeni paralara ve nikel iÇerikli diğer metallere dokunduğumuzda nikel maruz kalırız (www.atsdr.cdc.gov).

Nikel ortamda Ėok düşük seviyelerde bulunur ve havada kĞk parĖacıklara bağlanır. Amerika BirleŐik Devletleri'nde 1977 ile 1982 yılları arasında havadaki ortalama nikel konsantrasyonları 7-12 ng / m³ arasında bulunmuştur. Daha sonra, ABD Ėevre Koruma Ajansı (EPA), 1996 elde edilen hava kalitesi bilgilerine dayanarak ABD havadaki ortalama nikel konsantrasyonunun 2,2 ng/m³'e düŐüęü tahmin edilmektedir. Sigara iğmek, solunan nikel miktarını sigara başına 4 µg'a kadar artırabilir (Das ve Büchner, 2007).

WHO ya göre hayvanlar ve bitkiler iÇin eser element olan nikelin eksikliğinde oluŐanlar hakkında kesin bir sonuÇ bulunmamaktadır. Emilimi sağlanan Nikel en Ėok idrar ile atılmaktadır. Bununla beraber ter ve salya yoluyla da atılmaktadır. Emilimi olmayan nikel ise gastrointestinal sistem (GİS) yoluyla gaitadan atılır. Nikel 17-53 saat biyolojik yarılanma ömrüne sahiptir (Boğa, 2007).

Modern toplumlarda nikelin pek Ėok kullanımı vardır. Sanayi alanında pek Ėok nikel bileşiği kullanılır. Örneğin Nikel oksit kaplama sanayisinde kullanılır, nikel-kadmiyum iÇeren doldurulabilir pil üretimi iÇin nikel hidroksit gereklidir. Nikel asetat, boya sabitleŐtirici olarak tekstil sanayisinde, hidrojenasyon katalizörü olarak bitkisel yağ üretiminde

kullanılmaktadır. Nikel karbonata renkli cam yapımında ve kaplamacılıkta gereksinim duyulur. Fakat bütün bu faaliyetler esnasında nikelin bir miktarı doğaya kontamine olabilir (Doğru ve diğerleri, 2021). İlk olarak 1923'te tanımlanan Nikel alerjisi 1930'larda araştırılmaya başlanmıştır. 1970'lerin sonlarında bu alerjen yaygınlaşıp artmıştır (Kartal ve diğerleri 2004). Bu sebeple Avrupa da saat kayışı, bilezik, kolye, küpe gibi deriye yakın temaslı objelerle ilgili yasal düzenlemeler olmuştur. Örneğin, 1989 Haziran'dan itibaren, çözünen nikel oranının 0,5 mikrogram/cm² değerinden çok olan mücevherlerin satılması yasaklanmıştır. İsveç'te küpelerde kullanılabilecek maksimum nikel miktarını %0,05 olarak sınırlamıştır (Kartal ve diğerleri, 2004).

Mesleki ortamlarda Nikel kaynaklı toksisite için ilk yol solumaya maruz kalmaktır. Bağışıklık sisteminde ve solunum yollarında toksik etkilere sebep olabilir. Nikele maruziyet genel popülasyonda gıda ve su yoluyla oral olarak olmaktadır. Ayrıca nikel kontakt dermatit oluşturma riski yüksek olan bir ajan olduğu için, günlük olarak kullandığımız nikel kaplamalı maddeler ve paslanmaz çelik kullanan kişileri etkilemektedir (Cempel ve Nikel, 2006). Nikelin, nikel ile çalışan işçilerde astım, gırtlak ve burun kanserlerine sebep olduğu kanıtlanmıştır. Nikelin bileşiklerinin kromatin kondensasyonuna, DNA hiper-metilasyonuna ve histon de-asetilasyonuna yol açtığı belirtilmektedir (Boğa, 2007). Yapılan araştırmalarda kanser tanılı hastalarda serum nikel seviyesinde artış görülmüştür (Kaleli, 2020).

Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (IARC) nikel bileşiklerinin insanlar için kanserojen olduğu ve metalik nikelin muhtemelen insanlar için kanserojen olduğu sonucuna varmıştır. (IARC, 1990). Nikel bileşikleri, Avrupa Birliği Sınıflandırma, Etiketleme ve Paketleme (CLP) yönetmeliğinde, insanlar için kanserojen potansiyele sahip olduğu bilinen Carc 1A olarak sınıflandırılır. Nikel ve Nikel Bileşiklerinin sınıflandırılması Çizelge 1 de verilmiştir (www.nickelinstitute.org).

Çizelge 1.1. Nikel ve Nikel Bileşiklerinin sınıflandırılması (www.nickelinstitute.org).

Karsinojen Sınıflandırılması	CLP	IARC
Çözünür nikel bileşikleri	Carc. 1A	Group 1
Çözünmeyen nikel bileşikleri	Carc. 1A	Group 1
Metalik nikel	Carc. 2	Group 2B
Nikel tetrakarbonil	Carc. 2	Group 28

NiO formülüne sahip kimyasal bir bileşik olan Nikel oksit in sınıflandırılması bazik metal oksit şeklindedir. Birçok metal oksit arasında NiO, kolay bulunma, uygun maliyet, iyi kimyasal özelliklere sahip olması sebebiyle çok tercih edilen bir bileşiktir (Durmuş, 2019).

Ağır metaller, canlı organizmalarda solunum, adsorpsiyon ve sindirim dahil olmak üzere çeşitli şekillerde birikmekte ve bir ekosisteme girdikten sonra, serbest radikaller ürettikleri ve antioksidan tükenmesi ile insanlarda oksidatif stresi indükleyip çok çeşitli fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal işlev bozukluklarına neden olurlar (Jan ve diğerleri 2015; Saïdi, Azaza, Windmolders, van Pelt ve El-Feki, 2013). Pek çok metalin karsinojenik potansiyeli vardır. Metallerin karsinogenezinin hücre içi ROT'lardan oluştuğu ve karsinojenik metal bileşiklerinin ortamda hidrojen peroksit varsa oksidatif DNA hasarına neden olduğu bulunmuştur (Boğa, 2007).

NiO NP nin sağlıklı akciğer hücre hattı (Beas-2B) üzerindeki etkilerini çalışan bir araştırma da NiO NP'lerin DNA zincirinde kırılmalara ve hücre içi ROT üretimine sebep olduğu gözlenmiştir. Ayrıca çıkan sonuçlar NiONP'lerin NiO dan daha sitotoksik olduğunu göstermiştir (Di Bucchianico ve diğerleri, 2018).

Serbest radikaller dış orbitalinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan, yüksek enerjili atom veya moleküller olarak tanımlanmaktadır (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Bast, Haenen ve Doelman, 1991). Kararsız yapıları ve kısa ömürleri olan bu tanecikler, elektronlarını eşlemek için çevrelerindeki moleküller ile etkileşime girme eğilimindedirler (Büyüksulu ve Yiğitbaşı, 2015; İlhan, 2023).

Toksik metal maruziyeti, biyolojik sistemlerde dolaylı ya da doğrudan serbest radikal oluşmasını indükler. Serbest radikallerin [Reaktif nitrojen türleri (RNT) ve Reaktif oksijen türleri (ROT)] hücrede birikmesi oksidatif stres olarak tanımlanır ve karsinogenez ile ilişkili bir hücrel redoks dengesizliğine sebep olur (Koedrith, Kim, Weon ve Seo, 2013).

Metallerin patofizyolojisi öncelikle (a) artan Reaktif Oksijen Türleri (ROT) ve Reaktif Nitrojen Türleri (RNT) üretimi; (b) hücre içi antioksidan depolarının ve serbest radikal temizleyicilerin tükenmesi; ve (c) reaktif oksijen türlerinin metabolizmasına ve detoksifikasyonuna önemli ölçüde katkıda bulunan enzimlerin aktivitesinin inhibisyonu veya azaltılması. Serbest radikaller gibi oldukça reaktif kimyasal varlıklar üretme potansiyeline sahip olan ağır metallerin, sülfidril protein gruplarının oksidasyonuna, proteinin tükenmesine, DNA hasarına, lipid peroksidasyonuna ve diğer bazı etkilere neden olduğu bilinmektedir (Jan ve diğerleri, 2015).

Aerobik organizmalarda yaşamın devam etmesi için olmazsa olmaz elementlerin başında oksijen yer almaktadır. Mitokondride, oksijen elektron taşıma sistemi ile suya dönüştürülür. Bu metabolik süreç ile reaktif nitrojen türleri (RNT) ve reaktif oksijen türlerini (ROT) oluşmaktadır. (Karabulut ve Gülay, 2016; Büyükuslu ve Yiğitbaşı, 2015). Bu süreçte Oksijenin bir kısmı (%2-3) suya dönüşmez ve oksijen temelli radikal oluşur. Bir elektron alarak indirgenen oksijen süperoksit radikalini($O_2^{\cdot-}$), iki elektron alarak hidrojen peroksiti(H_2O_2), üç elektron alarak hidroksil radikalini ($OH^{\cdot}$), dört elektron ile suyu oluşturur (H_2O) (Büyükuslu ve Yiğitbaşı, 2015). Hidroksil radikali yüksek seviyede reaktif tür olarak bilinir (Nemmiche, 2017; Büyükuslu ve Yiğitbaşı, 2015).

ROT kaynakları hem hücre içi hem de hücre dışıdır (ksenobiyotikler, radyasyon, ilaçlar ve kirleticiler). ROT 'un %90'ın üzerindeki kısmı mitokondriyal elektron taşıma zincirleri, endoplazmik retikulum, fotosentetik sistem, plazma ve nükleer zarlar tarafından üretilir (Nemmiche, 2017). ROT öncelikli olarak mitokondride, hücrenin diğer elemanlarındaki metabolik faaliyetler sonucunda ya da yaşlılık, kimyasal etkilere maruz kalma, iskemi, radyoaktivite, oksijen basıncı, reperfüzyon, inflamasyon gibi nedenlerle oluşmaktadır (Ateş ve Bayır, 2023). Reaktif Oksijen Türleri Çizelge 1.2. de tablo halinde verilmiştir (Karabulut ve Gülay, 2016).

Çizelge 1.2. Reaktif Oksijen Türleri (Karabulut ve Gülay, 2016).

Radikaller		Nonradikaller	
Süperoksit	$O_2^{\cdot-}$	Hidrojen peroksit	H_2O_2
Hidroksil	OH	Hipokloröz asit	$HOCl$
Peroksil	$ROO^{\cdot}$	Hipobromöz asit	$HOBr$
Alkoksil	$RO^{\cdot}$	Singlet oksijen	O_2
Hidroperoksil	$HO_2^{\cdot}$	Ozon	O_3
Lipid peroksil	$LOO^{\cdot}$		

Hastalıklarla olan ilişkileri sebebiyle serbest radikaller merak konusu olmakta ve araştırmalara konu olmaktadır (İlhan, 2023). Üretilen serbest radikaller proteinlerin, nükleik asitlerin ve lipidlerin yapılarında değişiklik oluşturabilir. Bunlar pek çok eksojen ve endojen kaynak tarafından da üretilebilir. Üretilen serbest radikaller yararlı ya da zararlı olabilmektedir. Serbest radikallerin yararlı etkilerinden düşük yoğunluklarda söz edilebilmektedir. Yoğunlukları düşük olduğunda serbest radikaller kanserli hücrelerin

öldürülmesi, ksenobiyotiklerin sitokrom p450 aracılığıyla detoksifikasyonu ve enfeksiyonlara karşı vücudu savunmanın yanı sıra hücre içi depolardan kalsiyum (Ca) salınımı, büyüme faktörü sinyallerinin ve tirozin amino asidini fosfatlama aktivasyonlarında rol alırlar (Karabulut ve Gülay, 2016).

Vücutta serbest radikal düzeylerini ve hasarlarını sınırlamak için birçok savunma mekanizması oluşmuştur. Bunlara antioksidan savunma sistemleri ya da antioksidanlar denir (Çetin, 2008). Canlı organizmanın metabolik faaliyetlerle oksidasyonun oluşması olağan bir durumdur. Organizmada antioksidanlar ve oksidanlar dengeli durumdadır. Antioksidanların azalmasıyla veya oksidanların fazla olmasıyla bu denge hali bozulup oksidanların lehine kayar (Karabulut ve Gülay, 2016). Hücrel metabolizma esnasında oluşan ROT artışı ve detoksifikasyonunu sağlayan antioksidanların yetersizliği sebebiyle oksidatif dengenin bozulmasına oksidatif stres denmektedir (Özcan, Erdal, Çakırca ve Yönden, 2015). Oksidatif stres, diyabet, gastrointestinal hastalıklar, boşaltım ve solunum bozuklukları, spermde fonksiyon bozukluğu, kanser, infertilite, yaşlanma, nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar bozukluklar ve ateroskleroz vb. pek çok hastalığın oluşumuna neden olmaktadır. (Ateş ve Bayır, 2023; Karabulut ve Gülay, 2016).

Vücudumuz enzimatik olmayan ve enzimatik antioksidan savunma mekanizmasına sahiptir. Antioksidan sistemi dokularımıza zarar veren serbest radikallere karşı savunma mekanizması oluştururlar. Glutasyon peroksidaz (GPx), Katalaz (CAT), Süperoksit dismutaz (SOD) ve Glutasyon S transferaz (GST) hücrede enzimatik antioksidan sisteminden sorumludur ve serbest radikallere karşı hücrede temel savunma oluştururlar (Aslankoç ve diğerleri, 2019; Büyükuslu ve Yiğitbaşı, 2015; Atabay ve Kalender, 2023). Bu enzimler dokulardaki oksidatif stresi nötralize etmektedir. Hücrel membranla serbest oksijen radikallerinin etkileşimi sonucu, membran lipid peroksidasyonunun son ürünü Malondialdehit (MDA) ortaya çıkar (Çetin, 2008).

Lipit peroksidasyonu, ROT tarafından memelilerin hücre membranında bulunan doymamış yağ asitlerinin alkoller, peroksitler, aldehytler, hidroksi yağ asitleri, MDA, etan, pentan gibi farklı ürünlere dönüştürülmesidir. Hücre hasarının en önemli sebeplerinden biri zincir reaksiyonlar olarak süren bu yağ asitlerinin peroksidasyonudur. Membrandan geçiş sırasında membrandaki doymamış yağ asitlerine oksijenin çift bağlarla bağlanması lipit peroksidasyonuna sebep olabilir (Büyükuslu ve Yiğitbaşı, 2015). Lipit peroksidasyonundaki artmayı ve serbest radikal varlığını belirlemek için MDA ölçümü yapılmaktadır (Çetin, 2008).

Metabolizmanın yan ürünleri Peroksitler, hidroksiller ve süperoksit radikalleri hücrelerdeki protein, lipit ve nükleik asit gibi moleküllere zarar verip dokularda işlev kaybına sebep olur bu da pek çok hastalığın patogenezi oluşturur. Normalde ROT'lar düşük seviyelerde üretilir ve vücudumuzdaki antioksidan sistem aracılığıyla temizlenip antioksidan-oksidan dengesi kurulur. Süperoksit radikali SOD aracılığı ile Hidrojen Peroksit e dönüştürülür, Gpx ve CAT aracılığıyla oksijen ve su ya dönüştürülür. Önemli bir antioksidan olan GSH ise serbest radikalleri bağlayıp okside forma dönüştür ve hücrelerimizi oksidatif hasardan korur. Bunların yanı sıra birçok ajan aracılığıyla oksidatif stres yükselir ve oksidan-antioksidan denge bozularak pek çok dokuda toksisite meydana gelir (Cihan, Aydın ve Kandemir, 2022). Antioksidanlar oksidatif stresin düşürülmesinde önemlidir. Antioksidanlar; diyabete, kansere, kardiyovasküler rahatsızlıklara sebep olan reaktif serbest radikalleri etkisizleştiren kimyasallardır. Antioksidanlar eksojen veya endojen yollardan karşılanabilir. Doğal antioksidanlar dış yollarla alınan fenolik bileşiklerdir ve fenolik polimerler, flavonoid ve fenolik asit bu gruptadır. Kardiyovasküler rahatsızlıklara karşı polifenollerin koruyuculuğunu kanıtlayan nitelikte çalışmalar artmaktadır. Flavonoidler oksidatif stresi azaltmada kullanılmaktadır (Ateş ve Bayır, 2023).

Sertoli hücrelerinde yapılan bir çalışmada NiO NP'lere 24 saatlik ve 3 haftalık maruz kalan ratlarda, maruziyetin üçüncü haftasında hücre içi ROT'ta belirgin bir artış ve tüm maruz kalma sürelerinde DNA hasarı bildirilmiştir (Arato ve diğerleri, 2023).

Yapılan bir araştırmadan elde edilen sonuçlar, oral MgO Np'lere akut maruz kalmanın önemli DNA hasarı ve biyokimyasal değişiklikler ürettiğini ortaya koydu. Antioksidan analizlerde, NP ve MP için oksidatif stres gözlemlenmiştir (Mangalampalli, Dumala ve Grover, 2017).

İnce bağırsak, yediklerimizin sindirildiği ve emildiği ana bölümdür. Sindirim kanalının en uzun elemanı olan ince bağırsağın uzunluğu 6 m'nin üzerindedir. İnce bağırsak 3 bölüme ayrılır. Birinci kısım en geniş ve kısa olan duodenum dur. Üstten $\frac{2}{3}$ lik kısmı ise jejunum dur. Jejunumun devamı ileumdur ve ince bağırsağın $\frac{3}{5}$ lik alt kısmını oluşturur. (Ross ve Pawlina, 2014). Mide bağlantısından itibaren kolon ya da kalın bağırsak ile birleşimine kadar uzar. İnce bağırsağın başlıca görevi, mideden gelen içeriği sindirmek ve besinlerin kapiller veya lenfler içine emilimini sağlamaktır. İnce bağırsağın mukozası, sıvıların ve besinlerin emilimlerini sağlamak amacıyla hücrenin yüzeyini arttıran yapısal değişiklikler gösterir. Bu değişiklikler: villuslar, mikrovilluslar ve plika sirkülares (plika sinka) (Eroschenko ve Demir, 2013).

Yapılan bu tezin amacı ratların ince bağırsak dokusunda NiOMP ve NiONP'lerin etkilerini oksidatif stres parametreleri ve histopatolojik olarak araştırmaktır. Bu doğrultuda çalışmamızda ratların ince bağırsak dokusunda oluşan patoloji ışık mikroskopuyla incelenmiştir. Çalışmamızda ince bağırsak dokusundaki antioksidan enzim aktiviteleri (CAT, GST, GPx, SOD) ve lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA seviyesi değerlendirilmiştir.

2. MATERYAL METOD

2.1. Deney Hayvanları

Bu araştırma için Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan izin alınmıştır (G.Ü.ET-21.033). Çalışmada ortalama ağırlıkları 250-300 gram olan toplam 42 adet erişkin albino erkek Wistar rat kullanılmıştır. Hayvanlar 12 saat aydınlık-karanlık foto periyodunda oda sıcaklığında bakılmıştır. Araştırmamızda hayvan deneyleri Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde yapılmış olup, mikroskopik incelemeler ve deneysel çalışmalar Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü laboratuvarlarında devam etmiş ve tamamlanmıştır.

2.2. Kimyasallar

Nikel oksit mikro partikülleri (NiO-MP) (boyut: 325 mesh, siyah, saflık: 95 %) ve Nikel oksit nanopartikülleri (NiO-NP) (boyut: 10-40 nm, yüksek saflıkta: 99.55+%) Nanografi'den temin edilmiştir. Ratlara verilmeden önce suda çözünür partiküller olması sebebiyle steril distile suda çözünmüştür (Dumala ve diğerleri, 2017).

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Çalışmamızda 42 adet erkek albino Wistar rat 7 gruba ayrılmıştır. Her grupta 6 rat vardır. Maddeler, aç olmayan ratlara sabah 09.00-11.00 saatleri arasında uygulanmıştır. Çalışmamız subakut bir çalışma olarak planlanmıştır. Bu nedenle NiO-MP ve NiO-NP'leri deney hayvanlarına 21 gün boyunca, günde bir kez uygulanmıştır. Uygulamanın ilk günü deneyin 0. günü kabul edilmiştir. Deney grupları ve uygulanan kimyasal miktarları aşağıda açıklanmıştır.

2.3.1. Grup: Kontrol grubu

Gruptaki ratlara herhangi bir işlem uygulanmamış, ratlar normal besin ve 1 ml/kg vücut ağırlığı (v.a.) serbest su verilmiştir.

2.3.2. Grup: NiO-MP oral uygulama grubu

Her bir rata günlük 150 mg/kg v.a. NiO-MP, distile su (1 ml/kg v.a.) içinde çözünerek oral gavaj yoluyla uygulanmıştır (Dumala, Mangalampalli, Kalyan Kamal ve Grover, 2019).

2.3.3. Grup: NiO-MP intraperitoneal uygulama grubu

Her bir rata günlük 20 mg/kg v.a. NiO-MP, distile su (1 ml/kg v.a.) içinde çözünerek intraperitoneal yolla 21 gün boyunca uygulanmıştır (Marzban, Seyedalipour, Mianabady, Taravati ve Hoseini, 2020).

2.3.4. Grup: NiO intravenöz uygulama grubu

Her bir rata günlük 1 mg/kg v.a. NiO-MP, distile su (1 ml/kg v.a.) içinde çözünerek intravenöz yolla uygulanmıştır (Magaye ve diğerleri, 2014). İntravenöz uygulama deney hayvanlarının kuyruk veninden yapılmıştır.

2.3.5. Grup: NiO-NP oral uygulama grubu

Her bir rata günlük 150 mg/kg v.a. NiO-NP distile su (1 ml/kg v.a.) içinde çözünerek oral gavaj yoluyla uygulanmıştır (Dumala ve diğerleri, 2019).

2.3.6. Grup: NiO-NP intraperitoneal uygulama grubu

Her bir rata günlük 20 mg/kg v.a. NiO-NP distile su (1 ml/kg v.a.) içinde çözünerek intraperitoneal yolla uygulanmıştır (Marzban ve diğerleri, 2020).

2.3.7. Grup: NiO-NP intravenöz uygulama grubu

Her bir rata günlük 1 mg/kg v.a. NiO-NP, distile su (1 mg/kg v.a.) içinde çözünerek intravenöz yolla uygulanmıştır (Magaye ve diğerleri, 2014). İntravenöz uygulama deney hayvanlarının kuyruk venine yapılmıştır.

2.4. Dokuların Elde Edilmesi

Uygulama sonunda tüm gruptaki ratlar, ksilazin (5 mg/kg) + ketamin (45mg/kg) karıştırılarak intramüsküler (i.m) yolla bayıltılıp disekte edilmiş ve ince bağırsak dokuları alınmıştır. Histopatolojik araştırmalar için alınan dokular tamponda yıkayıp, nötral formalin içinde saklanmıştır. Oksidatif stresle ilgili parametreler için alınan doku örnekleri sıvı azot içerisinde dondurulduktan sonra -80 derece derin dondurucuda saklanmıştır. Antioksidan enzim aktivitelerini (GST, GPx, CAT, SOD) ve MDA seviyelerini incelemek üzere alınan ince bağırsak dokuları homojenizasyon tamponunda (pH:7.4) homojenizatör (Heidolph Silent Crusher M) ile homojenize edilmiştir. Antioksidan enzimlerin aktiviteleri ile MDA seviyeleri, spektrofotometre (Shimadzu UV-1700) yardımıyla ölçülmüştür. Lowry,

Rosebrough, Farr ve Randall (1951)'nın belirlediği yöntemle, 4 C sıcaklıkta protein içeriği tespit edilmiştir.

2.5. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi

2.5.1. Glutasyon S transferaz (GST) enzim aktivitesinin belirlenmesi

Habig, Pabst ve Jakoby (1974) tarafından geliştirilen metot ile GST enzim aktivitesi belirlenmiştir. GST'nin bütün izozimleri için substrat olarak 1-chloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) kullanılmaktadır. GST enzimi tarafından CDNB, indirgenmiş glutasyon (GSH) ile konjuge edilerek GSH'ın oksidasyonuna bağlı olarak 340 nm'de enzim aktivitesi tayini yapılmıştır. Hesaplamalardan sonra enzim aktivitesi mol/mg protein olarak ifade edilmiştir.

2.5.2. Glutasyon peroksidaz (GPx) enzim aktivitesinin belirlenmesi

Paglia ve Valentine (1987) tarafından belirtilen metot ile GPx aktivitesi belirlenmiştir. Okside glutasyon (GSSG) ve nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat'ı (NADPH) substrat olarak kullanan glutasyon redüktazın 340 nm'de NADPH'ı okside etmesi ile meydana gelen absorbansın ölçümü temel alınmaktadır. Enziminin spesifik aktivitesi nmol/mg protein olarak ifade edilmiştir.

2.5.3. Katalaz (CAT) enzim aktivitesinin belirlenmesi

Aebi (1984) tarafından belirlenen metoda uygun CAT enzim aktivitesi ölçülmüştür. Peroksizomlardaki katalaz %1'lik Triton X-100 ilave edilerek açığa çıkartılmıştır. Enzimatik reaksiyonun başlatılması için hidrojen peroksit kullanılmış ve 1 dakika boyunca 240 nm'de H₂O₂'in parçalanmasını gösteren azalan absorbans ölçülmüştür. Enzim aktivitesi mmol/mg protein olarak ifade edilmiştir.

2.5.4. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin belirlenmesi

S. Marklund ve G. Marklund (1974) geliştirdiği metot ile Total SOD aktivitesinin belirlenmiştir. Spektrofotometrede pyrogallol'un 440 nm'de 3 dakikada alkali ortamda otooksidasyonu ile yükselen absorbans ölçülmüş ve pyrogallol'un otooksidasyonun %50 inhibiyonuna neden olan protein miktarı bir ünite toplam SOD aktivitesi olarak hesaplanmıştır. Homojenattaki 1 mg protein başına toplam SOD aktivitesi U/mg protein olarak ifade edilmiştir.

2.6. Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Ölçülmesi

MDA düzeyleri, Ohkawa, Ohishi ve Yagi (1979) tarafından belirlenen metot kullanılarak ölçülmüştür. Metoda göre tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit miktarı ölçülerek belirlenmiştir. Spektrofotometrede 532 nm’de absorbans ölçümü yapılmıştır. MDA miktarı nmol/mg protein olarak ifadelendirilmiştir.

2.7. Histolojik İncelemeler

Alınan ince bağırsak 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 (Microm) yardımıyla 5-7 µ boyutunda kesitler alınmış hematoksilen-eozin ile boyanıp kapatılmıştır. Boyanmış preparatlar Olympus CX43 mikroskop ile incelenip fotoğrafları çekilmiştir.

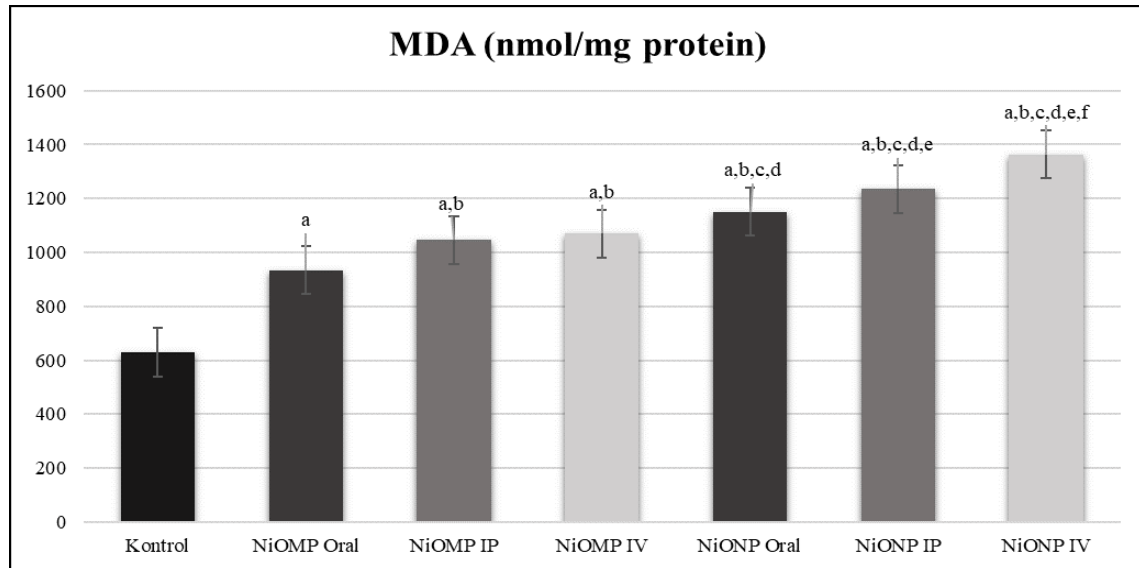
2.8. İstatistiksel Analizler

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 (MDA) Düzeylerinin Değerlendirilmesi

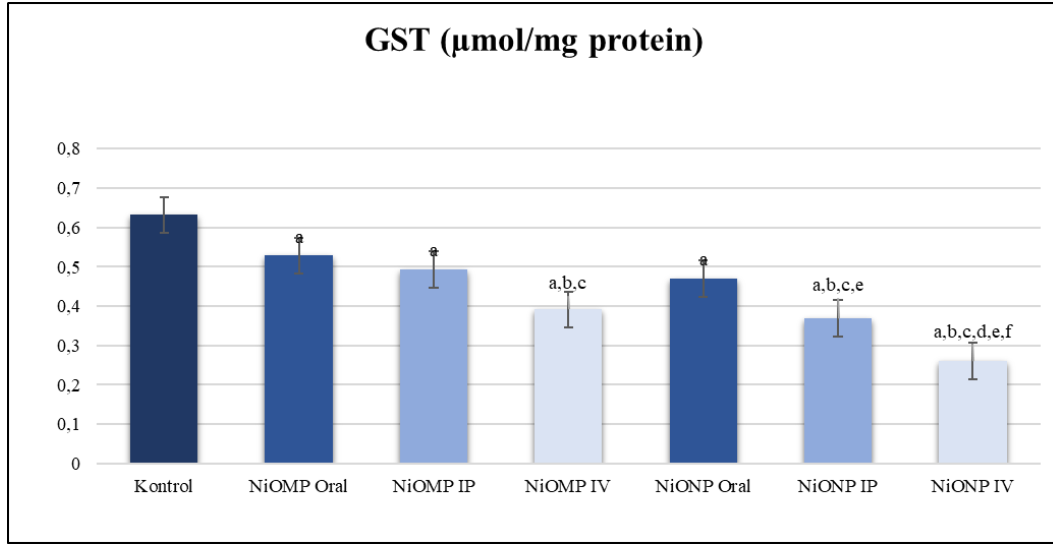
Deneyler sonunda ratların ince bağırsak dokularındaki MDA seviyeleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile NiO-MP ve NiO-NP uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, MDA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Nanopartikül uygulanan 3 grup kendi aralarında anlamlı bir artış göstermiştir. NiO-NP uygulanan gruplardaki artış, NiO-MP uygulanan gruplara nazaran daha fazladır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 3. 1). En çok artış NiONP-IV grubunda gözlenmiştir ($p<0.05$), (Şekil 3.1).



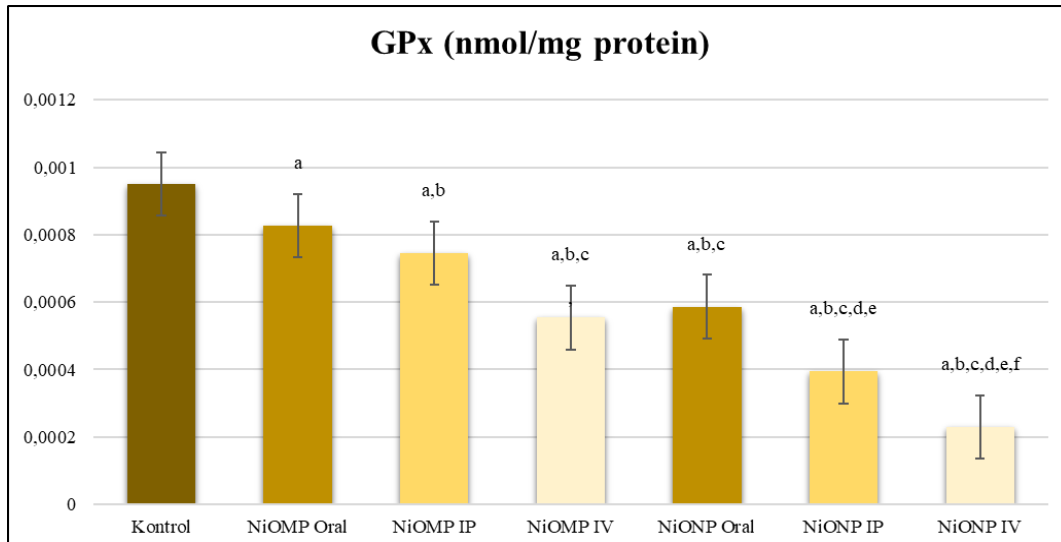
Şekil 3.1. Nikel oksit mikro partikülü (NiO-MP) ve Nikel oksit nanopartikülü (NiO-NP) muameleli ratların ince bağırsak dokularındaki MDA seviyeleri. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar, ^bNiO oral grubu ile diğer gruplar, ^cNiO IP grubu ile diğer gruplar, ^dNiO IV grubu ile diğer gruplar, ^eNiONP oral grubu ile diğer gruplar, ^fNiONP IP grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p<0.05$)

3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

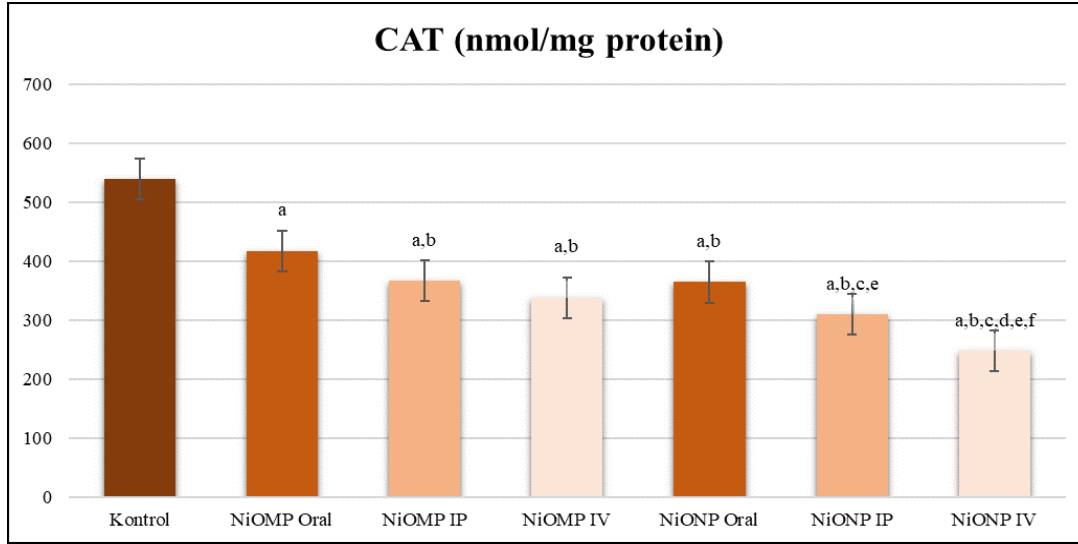
Kontrol grubu ile NiO-MP ve NiO-NP uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, ratların ince bağırsağındaki antioksidan enzim (GST, GPx, CAT, SOD) aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (Şekil 3.2-3.5). NiO-NP uygulanan gruplarla, NiO-MP uygulanan gruplar karşılaştırıldığında antioksidan enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelmiştir. En çok azalma NiO-NP'inin intravenöz uygulandığı grupta gözlenmiştir (Şekil 3.2-3.5).



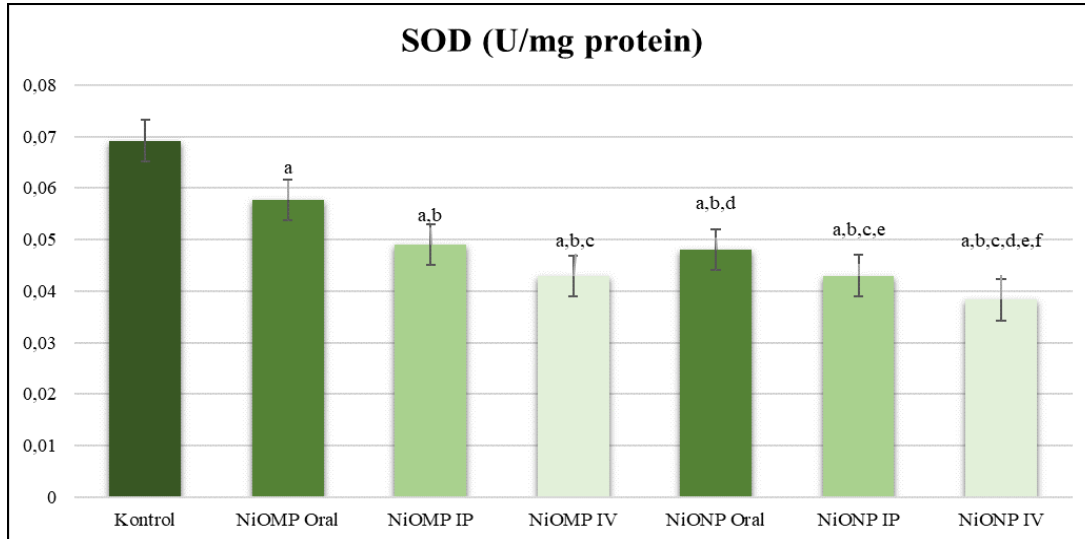
Şekil 3.2. Nikel oksit mikropartikülü (NiO-MP) ve Nikel oksit nanopartikülü (NiO-NP) muameleli ratların ince bağırsak dokularındaki GST enzim aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar, ^bNiO oral grubu ile diğer gruplar, ^cNiO IP grubu ile diğer gruplar, ^dNiO IV grubu ile diğer gruplar, ^eNiONP oral grubu ile diğer gruplar, ^fNiONP IP grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p < 0.05$)



Şekil 3.3. Nikel oksit mikropartikülü (NiO-MP) ve Nikel oksit nanopartikülü (NiO-NP) muameleli ratların ince bağırsak dokularındaki GPx enzim aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar, ^bNiO oral grubu ile diğer gruplar, ^cNiO IP grubu ile diğer gruplar, ^dNiO IV grubu ile diğer gruplar, ^eNiONP oral grubu ile diğer gruplar, ^fNiONP IP grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p < 0.05$)



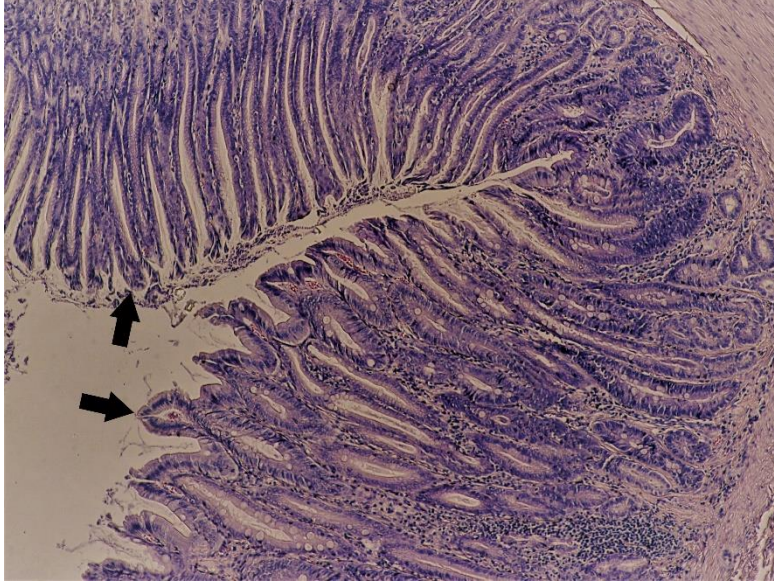
Şekil 3. 4. Nikel oksit mikropartikülü (NiO-MP) ve Nikel oksit nanopartikülü (NiO-NP) muameleli ratların ince bağırsak dokularındaki CAT enzim aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar, ^bNiO oral grubu ile diğer gruplar, ^cNiO IP grubu ile diğer gruplar, ^dNiO IV grubu ile diğer gruplar, ^eNiONP oral grubu ile diğer gruplar, ^fNiONP IP grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p < 0.05$)



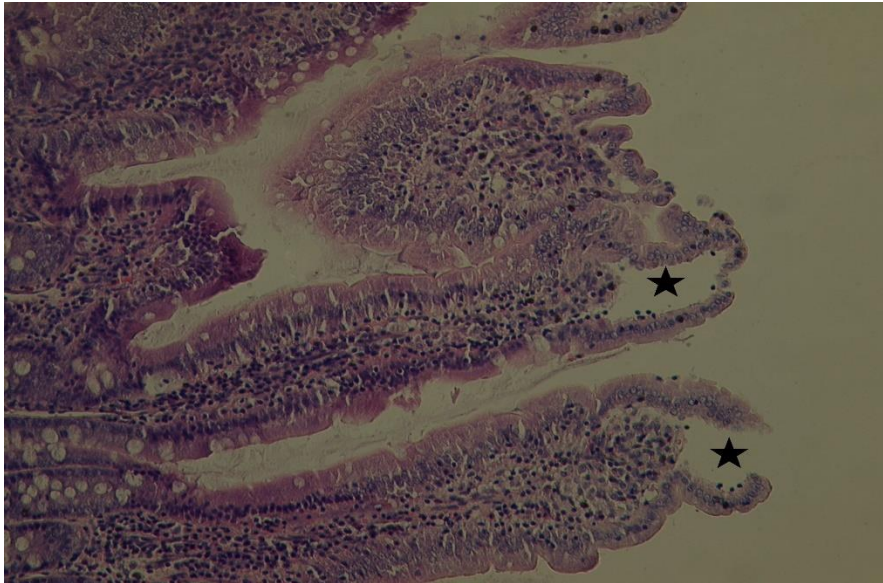
Şekil 3. 5. Nikel oksit mikropartikülü (NiO-MP) ve Nikel oksit nanopartikülü (NiO-NP) muameleli ratların ince bağırsak dokularındaki SOD enzim aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar, ^bNiO oral grubu ile diğer gruplar, ^cNiO IP grubu ile diğer gruplar, ^dNiO IV grubu ile diğer gruplar, ^eNiONP oral grubu ile diğer gruplar, ^fNiONP IP grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p < 0.05$)

3.3. Histolojik Değerlendirme

Deneyin 4. haftasının sonunda kontrol grubu ratların ince bağırsak dokuları normal histolojik yapıda olup ince bağırsağı astarlayan villuslar ile bu yapıların üzerindeki epitel hücrelerinin normal yapıda olduğu gözlenmiştir (Resim 3.1). Oral yol ile uygulanan NiO-MP muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsak dokusunda villuslarda düzensizlikler ve bazı villuslarda kopmalar olduğu gözlenmiştir (Resim 3.2).

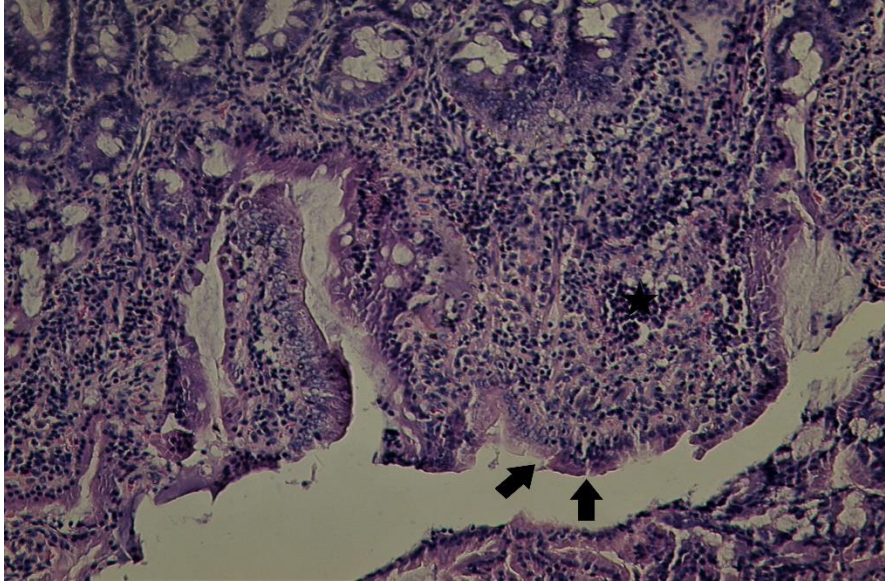


Resim 3.1. Kontrol grubu ratlara ait ince bağırsakların histolojik yapısı, villuslar (➡), H&E, 100x

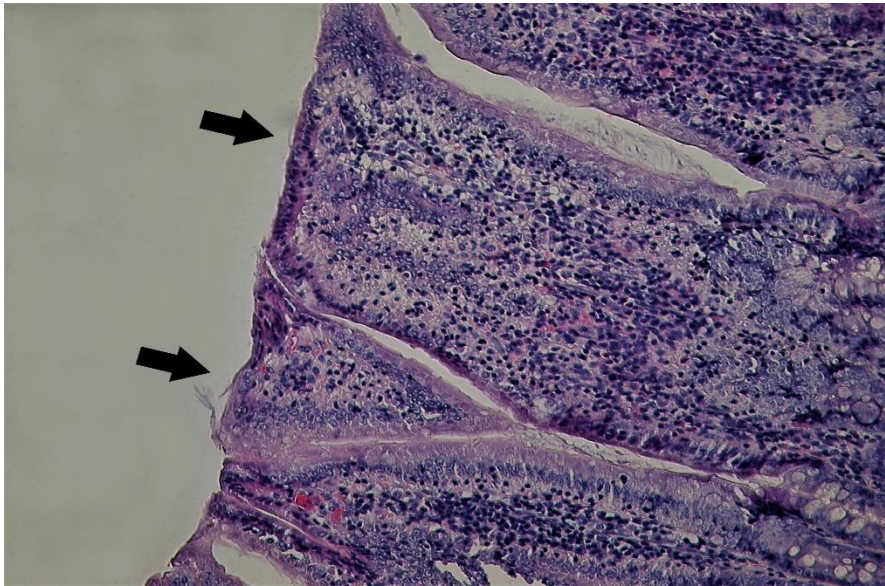


Resim 3.2. Oral yol ile uygulama yapılan NiO-MP grubu ratlara ait ince bağırsakların ince bağırsaklarda düzensizlikler (★), H&E, 200x

İntraperitoneal yol ile uygulanan NiO-MP muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsak dokusunda villuslarda genişleme ve infiltrasyon gözlenmiştir (Resim 3.3). İntravenöz yol ile uygulanan NiO-MP muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsak dokusunda villuslarda kısalma ve küntleşme meydana gelmiştir (Resim 3.4).

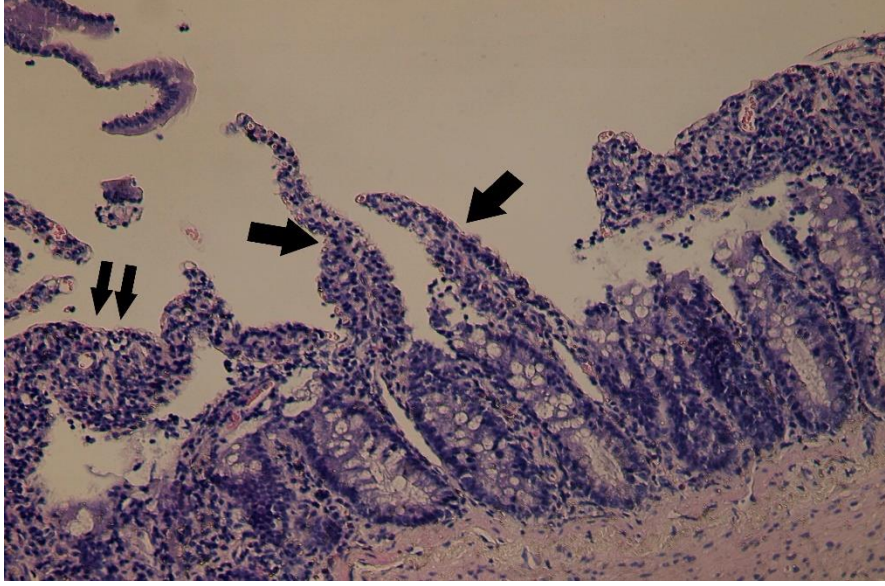


Resim 3.3. İntraperitoneal (İP) uygulama yapılan NiO-MP grubu ratlara ait ince bağırsaklarda genişleme (↗) ve infiltrasyon (★), H&E, 200x



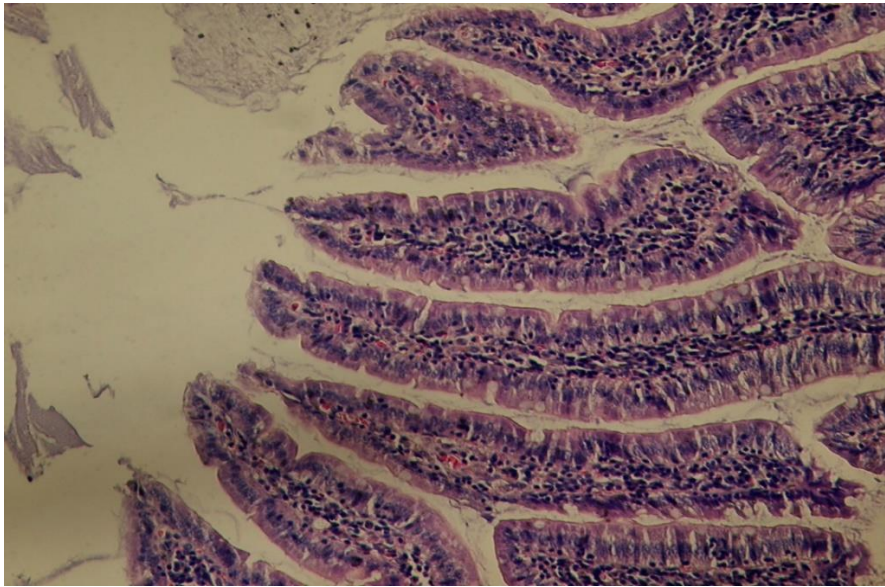
Resim 3.4. İntravenöz (İV) uygulama yapılan NiO-MP grubu ratlara ait ince bağırsaklarda küntleşme ve kısalma (↘), H&E, 200x

Oral yol ile uygulanan NiO-NP muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsak dokusunda villuslarda düzensizlikler ve atrofik yapıların oluştuğu gözlenmiştir (Resim 3.5).

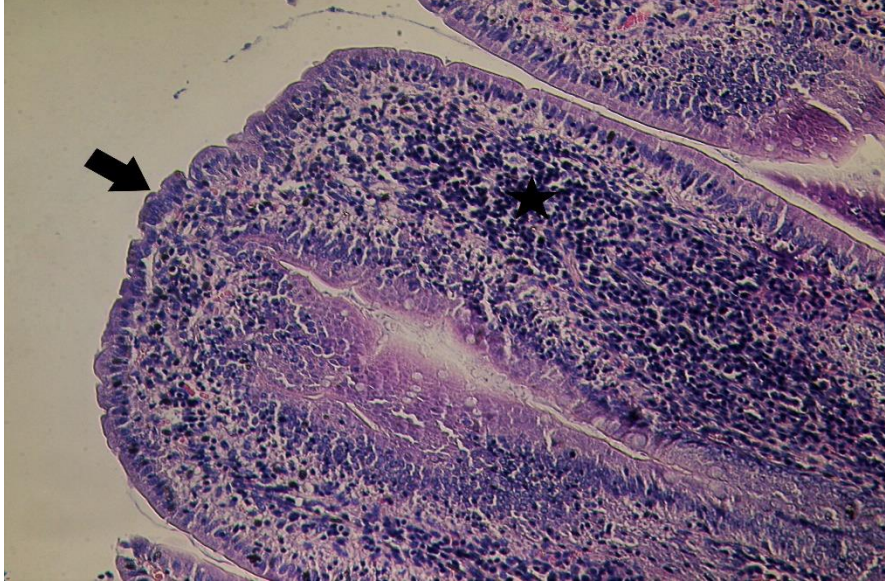


Resim 3.5. Oral uygulama yapılan NiO-NP grubu ratlara ait ince bağırsaklarda düzensizleşme (⇒) ve atrofik yapılar (➡), H&E, 200x

İntraperitoneal yol ile uygulanan NiO-NP muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsak dokusunda belirgin bir patolojik bulguya rastlanmamıştır (Resim 3.6). İntravenöz yol ile uygulanan NiO-NP muamelesinden 4 hafta sonra ratların ince bağırsak dokusunda villuslarda genişleme-kalınlaşma ve infiltrasyon gözlenmiştir (Resim 3.7).



Resim 3.6. İntraperitoneal (İP) uygulama yapılan NiO-NP grubu ratlara ait ince bağırsakların histolojik yapısı, H&E, 200x



Resim 3.7. İntravenöz (İV) uygulama yapılan NiO-NP grubu ratlara ait ince ince bağırsaklarda genişleme (➡) ve infiltrasyon (★), H&E, 200x

4. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Metalik NP'ler, ilaç optik, tıp ve kimya endüstrileri dahil olmak üzere çeşitli endüstrilerde özel ilgi görmektedir (Marzban ve diğerleri, 2020). Son yıllarda tıp alanında kullanılan nanoteknoloji sayesinde hastalıkların teşhis ve tedavisinde birçok gelişme ve ilerleme görülmüştür. Metal ve metal bileşiklerin NP'lerinin kullanımı bu ilerlemenin önemli bir sebebidir (Magaye ve diğerleri, 2014). Biyolojik sistemlerin teşhisi, kontrolü, izlenmesi ve tedavisi için artan nanoteknoloji kullanımı, nanokompozitlerin insan sağlığı üzerine potansiyel toksik etkileri ile alakalı endişeler getirmektedir. Bu endişeleri reddebilecek ya da doğrulayabilecek önemli düzeyde veri eksikliği mevcuttur (Chen ve diğerleri, 2008).

Nikel bileşiklerinin toksik etkisi temelde nikel iyonlarından kaynaklanır (Horie ve diğerleri, 2009). Nikel ve bileşiklerinin organizmalar üzerine toksik etkilerini araştıran çalışmalar şunları göstermiştir; nikel iyonları hücreye alındıktan sonra, serbest radikaller üretilerek ve vücuttaki antioksidan savunma mekanizması hasar görerek biyolojik makromoleküllerin (nükleik asit, lipid, protein vb.) oksidatif hasarına yol açıp sonuçta hücresel hasara ya da apoptozise sebep olur (Huang, He ve Wu, 2022).

Pek çok kimyasal ajan hücrelerimizde serbest radikal oluşumuna sebep olmaktadır. Bu serbest radikallerin yok olmasını sağlayan ya da zararsız hale getirilmesini sağlayan sisteme antioksidan enzim sistemi denmektedir. Hücrelerde oluşan ROT'lar, hücre zarındaki yağ asitlerine etki ederek metilen gruplarından bir hidrojenin ayrılmasına sebep olur ve lipid peroksidasyonu başlar (Atabay ve Kalender, 2023).

Daha önceki çalışmalar ağır metallerin organlarda oksidatif strese sebep olduğunu göstermiştir (Baş ve Kalender, 2016). Ağır metallerin toksisitesinin, ROT kaynaklı oksidatif stresle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Lipid peroksidasyonu (LPO), oksidatif stresin bir belirtecidir (S. Kalender, Apaydın, Baş ve Y. Kalender, 2015). Artan MDA değeri, lipid peroksidasyonunun önemli bir göstergesidir (Y. Kalender, Yel ve S. Kalender, 2005).

Malondialdehit, lipid peroksidasyonun son ürünüdür ve hücrelerde meydana gelen oksidatif stresin önemli bir belirtecidir. Wu ve arkadaşlarının nikel klorürün (NiCl_2) tavukların ince bağırsak mukozasına etkilerini araştırdıkları çalışmasında oral olarak alınan NiCl_2 'nin antioksidan enzim aktivitelerini azalttığı, MDA miktarının arttığı, serbest radikallerin birikimine sebep olduğu, lipid peroksidasyonunu arttırdığı bulunmuş ve dolayısıyla tavukların bağırsak dokusunda oksidatif hasara sebep olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Wu ve diğerleri 2013). Başka bir çalışmada NiO-NP 'lere maruz bırakılan nöronal hücrelerinde

MDA seviyelerinin arttığı gözlenmiştir (Abudayyak, Guzel ve Özhan, 2017). Nikelin rat ve fare testislerindeki MDA ve GSH seviyelerine etkisi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda farelerde MDA seviyelerinde yükselme gözlenmiştir (Murawska-Ciałowicz ve diğerleri, 2012). 21 gün boyunca ratlara oral, IP ve IV yolla NiO ve NiO-NP verilen ratların karaciğer dokusunda kontrole göre MDA seviyelerinde artış gözlenmiştir (Adıgüzel, Karaboduk, Apaydın, S. Kalender ve Y. Kalender, 2023). Bu tez çalışmasında ratlara NiO nano ve mikropartikülleri verilmiş ve ratların bağırsak dokusunda MDA seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir artışa neden olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada NiO nano ve mikropartikülleri deney hayvanlarına oral, intraperitoneal ve intravenöz yol ile uygulanmış ve tüm grupların ince bağırsak dokularında, MDA seviyelerinde bir artış gözlenmiştir. Bu sonuç nikelin nanopartikül ve mikropartikül şeklinin canlı metabolizması için zararlı olduğunun bir göstergesidir.

Biyolojik süreçlerde, oluşum gösteren serbest radikalleri temizleyen antioksidanların biyosistemlerde önemli rolleri vardır (Saikia, Paul, Konwar ve Samdarshi, 2010). Hücrelerde antioksidan enzimler, hücre içi oluşan serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif strese karşı hücrel korumada görev alırlar (Apaydın, Kalender, Demir ve Bas, 2014). Süperoksit, SOD aracılığıyla hızla hidrojen peroksit'e dönüştürülür (Salvi ve diğerleri, 2007). CAT, hidrojen peroksit (H_2O_2)'in moleküler oksijene ve suya indirgenmesini katalize ederek ROT seviyelerini düzenler. H_2O_2 'in hücre göçü, farklılaşması, proliferasyonu, hücre ölümü, anjiyogenez ve tümör oluşumu gibi süreçleri düzenleyen çok sayıda hücre içi sinyal yolunu etkilediği bilinmektedir. Bu sebeple, H_2O_2 'nin katalaz tarafından indirgenmesi, bu pro-tümörojenik sinyal yollarını etkileyerek tümör büyümesini yavaşlatabilir (Sheen ve diğerleri, 2023). GPX enzim ailesi, hücrelerde oksidatif dengenin sağlanması ve redoks özellikleri sebebiyle iyi bir şekilde kurulmuştur (Weaver ve Skouta 2022). Glutasyon peroksidazlar, indirgenmiş glutasyonu (GSH) kullanarak sırasıyla H_2O_2 veya organik hidroperoksidlerin suya veya karşılık gelen alkollere indirgenmesini katalize ederler (Alhasan ve diğerleri, 2023). GST, glutasyonu kullanarak toksik maddelerden elektrofilik bir anyona konjugasyonunu katalize ederek memeli hücrelerine biyolojik olarak daha az zararlı hale getirmektedir (Pinto, Cury, Renno, Dagli ve Ribeiro 2023).

İntraperitoneal yolla nikel (II) asetat verilen ratların böbrek dokularında, lipid peroksidasyon miktarında artış, CAT ve GSH enzim aktivitelerinde azalma gözlenmiştir (Misra, Rodriguez ve Kasprzak, 1990). Piliçlere oral nikel klorür ($NiCl_2$) verilmiş ve bağırsak mukozası

incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda enzim aktivitelerinde kontrol grubuna göre SOD, CAT, GSH ve GPx enzim aktivitelerinde azalma görülmüştür (Wu ve diğerleri, 2013).

NiO NP oral uygulanan ratlarda, renal ve hepatik dokularda SOD enzim aktivitesinde ve GSH enzim aktivitesinde bir azalma gözlenmiştir. Histolojik olarak hücre infiltrasyonu ve karaciğerde lipit damlacık birikiminin yanı sıra böbrek epitelinde nekroz ve vakuolizasyon gözlenmiştir (Ali, Mansour ve Attia, 2021). Oral yol ile Ni, Al ve Ni- Al karışımı erkek albino ratlara verilmiş ve ratların hipokampus ve frontal korteksleri incelenmiştir. Ni, Al ve Ni-Al karışımı verilen gruplar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hipokampus ve frontal kortekste MDA'da önemli artışlar gözlenmiş ancak CAT, SOD, GSH ve GPx enzim aktivitelerinde önemli bir azalma görülmüştür (Anyachor ve diğerleri, 2023).

14 gün boyunca intraperitoneal yol ile NiO NP enjekte edilen farelerin karaciğer, böbrek ve kalp dokuları incelenmiştir. Karaciğer dokusunda SOD enzim aktivitesinde bir artış, böbrekte CAT enzim aktivitesinde bir azalma gözlenmiştir (Hussain, Naeem Ashiq, Gulsher, Akbar ve Iqbal, 2020).

Dumala ve arkadaşlarının yaptığı akut çalışmada, ratlara oral yolla 14 gün boyunca NiO ve NiO-NP verilmiştir. Ratların karaciğer ve böbrek hücrelerinde DNA hasarı oluşturduğu bildirilmiştir. Histolojik analizde, NiO-NP maruziyeti karaciğerde hasara ve böbreklerde hafif değişikliklere sebep olmuştur. Oral yoldan verilen NiO-NP'lerin gastrointestinal sistem tarafından emildiğini, bağırsak bariyerini kolayca geçebildiğini ve NP'lerin esas olarak karaciğer, kan, böbrek, kalp ve dalakta biriktiği öne sürülmüştür. (Dumala ve diğerleri, 2017).

21 gün boyunca ratlara oral, IP ve IV yolla NiO ve NiO-NP verilen ratların karaciğer dokusunda antioksidan enzim aktiviteleri (CAT, SOD, GPx, GST) incelenmiş ve kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gözlenmiştir. NiO-NP IV uygulanan gruptaki azalmanın diğer gruplara göre daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Karaciğerin histolojik incelenmesinde NiO ve NiO-NP gruplarında mononükleer hücre infiltrasyonu, nekroz, kanama ve Kupffer hücre proliferasyonu gibi değişiklikler gözlenmiştir (Adıgüzel ve diğerleri, 2023).

Nikel oksit nano ve mikropartikülleri ile yapılan daha önceki çalışmalar, nikelin bu formlarının deney hayvanlarında toksik etki oluşturduğunu göstermektedir. Deney hayvanlarına uygulanan nikel oksit nano ve mikropartikülleri, oral, intraperitoneal ve intravenöz yol ile verildiğinde, yapılan çalışmalar nikel oksitin toksik etkiye sebep olduğunu

göstermektedir. Özellikle antioksidan enzim aktivitesinde bir azalmanın olduğu, bu sonucun da nikelin antioksidan enzim sistemini baskıladığı şeklinde yorumlanabilir. Bu tez çalışmasında da NiO nano ve mikropartikülleri ratların ince bağırsak dokusundaki antioksidan enzim aktivitelerinde bir azalmaya neden olmuştur. Deney hayvanlarına uygulanan 3 farklı yolda da sonuçlar birbirine paralel çıkmıştır. Bu sonuçlar nikel oksit nano ve mikropartiküllerinin hücrelerde hasar meydana getirdiğini göstermektedir.

Yapılan çalışmada ratlara 4 hafta boyunca oral yolla düşük doz cıva klorit ve kurşun uygulanmış ve ince bağırsağın epitel mukozasında nekroz, villus epitelinde dökülme ve villuslarda dejenerasyon gözlenmiştir (Sitemoğlu, 2015). Yapılan bir çalışmada ratlara 28 gün boyunca oral gavaj yoluyla kurşun nitrat verilmiş ve ratların ince bağırsak dokusunda infiltrasyon, nekroz ve villuslarda genişleme gözlemlenmiştir (Adıgüzel, 2014). Kawanishi ve arkadaşları sıçanların akciğerlerinde ve kültür hücrelerinde nikel ve bileşiklerinin (Ni_3S_2 , NiO (siyah), NiO (yeşil) ve NiSO_4 yaptığı hasarı araştırmış ve histolojik olarak nikel bileşiklerinin hepsi sıçan akciğerlerinde inflamasyona sebep olmuştur (Kawanishi ve diğerleri, 2001). Marzban ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 8 gün boyunca ratlara intraperitoneal yol ile NiO ve NiONP uygulaması yapılmış ve beyin dokuları incelenmiştir. NiO-NP grubundaki toplam antioksidan kapasite, kontrol ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalmıştır. NiO-NP'lerde ve NiO gruplarında MDA düzeyi, kontrole kıyasla önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Ayrıca ratların beyin dokusu histolojisinde hiperemi, gliosis, nekroz gibi patolojik bulgular gözlemlenmiştir (Marzban ve diğerleri, 2020).

Yapılan çalışmada NiO-NP'lere oral olarak maruz bırakılan rat karaciğerlerinde histopatolojik değişikliklere rastlanmıştır. NiO-NP gruplarında yoğun sitoplazmik vakuolizasyon, hasar görmüş hepatositler ve artmış Kupffer hücreleri gözlemlenmiştir. NiO-NP maruziyeti sonrasında CAT ve GSH enzim aktivitelerinde önemli bir düşüş gözlenirken, LPO'nun arttığı tespit edilmiştir (Saqib ve diğerleri, 2017).

Oral yol ile nikel verilen farelerdeki beyin histolojisinde sinir hücrelerinin atrofiye uğradığı ve morfolojik olarak değiştiği gözlenmiştir (Qiao ve diğerleri, 2022). Yapılan çalışmada 14 gün boyunca İV yolla Nikel nanopartikülleri verilen ratların akciğerlerinde inflamasyon, dalak ve karaciğer hasarına, kardiyak toksisiteye neden olduğu gözlemlenmiştir (Magaye ve diğerleri, 2014). NiO-NP'ler sıçan akciğerlerinde bağışıklık hücrelerinin artmasına sebep olmuştur (Jeong ve diğerleri, 2022). NiO-NP'lerin karaciğer hücrelerinde sitotoksisiteye neden olduğu ve apoptozu indüklediği gözlenmiştir (Ahamed, Ali, Alhadlaq ve Akhtar,

2013). NiO-NP'lere maruz kalan ratların testis dokusunda GSH ve CAT seviyelerinde azalma, MDA içeriğinde artış gözlemlenmiştir. Histopatolojik olarak NiO-NP grubu ratlarda düzensiz dejenere seminifer tübül, çok sayıda hücre apoptozu, kan damarlarında genişleme ve tıkanıklıklar gözlenmiştir (Noshay ve diğerleri, 2022).

Bu tez çalışmasında, ince bağırsak dokusu histolojik olarak incelendiğinde nikel oksit oral uygulanan gruplarda villuslarda düzensizlikler, bazı villuslarda kopmalar ve atrofik yapılar gözlenmiştir. İntraperitoneal uygulama gruplarından NiO MP grubunda villuslarda genişleme ve infiltrasyon görülmüş ancak NiO NP grubumuzda belirgin bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. İntravenöz NiO MP grubumuzda villuslarda kısılma ve küntleşme, NiO-NP grubumuzda villuslarda genişleme-kalınlaşma ve infiltrasyon gözlenmiştir.

Bu tez çalışmasında NiO NP ve NiO MP'leri 3 farklı yol ile deney hayvanlarına uygulanmış ve 21 gün sonra ince bağırsak dokusunda oluşturabileceği subakut etki incelenmiştir. NiO nano ve mikro partiküllerinin, oksidatif stres yoluyla ratlarda ince bağırsak dokusunda hasara neden olduğunu söyleyemek mümkündür. Işık mikroskobu bulgularımız ile oksidatif stres bulgularımız birbirini desteklemektedir. Bulgularımız, nikel oksitin uygulama şekillerine göre hem MP hem de NP gruplarında toksisiteye neden olduğu, ayrıca NiONP-IV grubunda diğer gruplara göre daha fazla etki ettiği gözlenmiştir.

Bu nedenle nikel ve nikel oksit kontaminasyonunu önlemek ve engellemek için kurum ve kuruluşların önlemler alması ve protokoller düzenlenmesi önerilebilir. Nikel ve bileşiklerini içeren materyallerin kullanımından uzak durulmalı, denetleme ve düzenlemeler tekrar gözden geçirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Abudayyak, M., Guzel, E. ve Özhan, G. (2017). Nickel oxide nanoparticles are highly toxic to SH-SY5Y neuronal cells. *Neurochemistry International*, 108, 7-14.
- Adıgüzel, C., Karaboduk, H., Apaydın, 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.
- Adıgüzel, Ç. (2014). *Diyabetli ve Diyabetsiz Ratlarda Kurşun Nitrat'ın İnce Bağırsak Üzerine Histopatolojik Etkisi ve Sodyum Selenit'in Koruyucu Rolü*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, 105, 121-126.
- Ahamed, M., Ali, D., Alhadlaq, H. A. and Akhtar, M. J. (2013). Nickel oxide nanoparticles exert cytotoxicity via oxidative stress and induce apoptotic response in human liver cells (HepG2). *Chemosphere*, 93(10), 2514-2522.
- Alhasan, R., Martins, G. M., de Castro, P. P., Saleem, R. S. Z., Zaiter, A., Fries-Raeth, I., Kleinclaus, A., Perrin-Sarrado, C., Chaimbault, P., da Silva Júnior, E. N., Gaucher, C. ve Jacob, C. (2023). Selenoneine-inspired selenohydantoins with glutathione peroxidase-like activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 94, 117479.
- Ali, A. A. M., Mansour, A. B. and Attia, S. A. (2021). The potential protective role of apigenin against oxidative damage induced by nickel oxide nanoparticles in liver and kidney of male Wistar rat, *Rattus norvegicus*. *Environmental Science and Pollution Research*, 28, 27577-27592.
- Amin, M. T., Alazba, A. A. and Manzoor, U. (2014). A review of removal of pollutants from water/wastewater using different types of nanomaterials. *Advances in Materials Science and Engineering*, 2014(1), 1-24.
- Anyachor, C. P., Orish, C. N., Ezejiogor, A. N., Cirovic, A., Cirovic, A., Ezealisiji, K. M. and Orisakwe, O. E. (2023). Nickel and aluminium mixture elicit memory impairment by activation of oxidative stress, COX-2, and diminution of AChE, BDNF and NGF levels in cerebral cortex and hippocampus of male albino rats. *Current Research in Toxicology*, 5, 100129.
- Apaydın, F., Kalender, S., Demir, F. and Baş, H. (2014). Effects of sodium selenite supplementation on lead nitrate-induced oxidative stress in lung tissue of diabetic and non-diabetic rats. *Gazi University Journal of Science*, 27(2), 847-853.
- Arato, I., Giovagnoli, S., Di Michele, A., Bellucci, C., Lilli, C., Aglietti, M. C., Bartolini, D., Gambelunghe, A., Muzi, G., Calvitti, M., Eugeni, E., Gaggia, F., Baroni, T., Mancuso, F. and Luca, G. (2023). Nickel oxide nanoparticles exposure as a risk factor for male infertility: "In vitro" effects on porcine pre-pubertal Sertoli cells. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1063916.
- Aslam, B., Javed, I. and Khan, F. H. (2011). Uptake of heavy metal residues from sewerage sludge in the milk of goat and cattle during summer season. *Pakistan Veterinary Journal*, 31(1), 75-77.

- Aslankoç, R., Demirci, D., İnan, Ü., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M., Savran, E. Ş. 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.
- Asri, F. Ö. ve Sönmez, S. (2006). Ağır Metal Toksisitesinin Bitki Metabolizması Üzerine Etkileri. *Derim*, 23(2), 36-45.
- Atabay, E. ve Kalender, Y. (2023). Protective effect of taurine and curcumin on lung toxicity of bisphenol a in rats. *Bozok Journal of Science*, 1(1), 16-22.
- Ateş, F. M. ve Bayır, Y. (2023). Oksiresveratrolün L929 fibroblast hücrelerindeki oksidatif stres hasarı üzerine olumlu etkileri. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 47(2), 22.
- Bahadar, H., Maqbool, F., Niaz, K. ve Abdollahi, M. (2016). Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models. *Iranian Biomedical Journal*, 20(1), 1-11.
- Baranowska-Wójcik, E., Szwajgier, D., Oleszczuk, P. and Winiarska-Mieczan, A. (2020). Effects of titanium dioxide nanoparticles exposure on human health. *Biological Trace Element Research*, 193, 118-129.
- Bast, A., Haenen, G. R. ve Doelman, C. J. (1991). Oxidants and antioxidants: state of the art. *The American journal of medicine*, 91(3), 2-13.
- Baş, H. ve Kalender, Y. (2016). Nephrotoxic effects of lead nitrate exposure in diabetic and nondiabetic rats: Involvement of oxidative stress and the protective role of sodium selenite. *Environmental Toxicology*, 31(10), 1229-1240.
- Boğa, A. (2007). Ağır metallerin özellikleri ve etki yolları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 16(3), 218-224.
- Büyükuslu, N. ve Yiğitbaşı, T. (2015). Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 5(3), 197-203.
- Cempel, M. ve Nikel, G. (2006). Nickel: A review of its sources and environmental toxicology. *Polish Journal Of Environmental Studies*, 15(3), 375-382.
- Chen, L., Yokel, R. A., Hennig, B. ve Toborek, M. (2008). Manufactured aluminum oxide nanoparticles decrease expression of tight junction proteins in brain vasculature. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 3, 286-295.
- Cihan, G., Aydın, G. ve Kandemir, Ö. (2022). Ratlarda Deltametrin'in Neden Olduğu Dalak Toksisitesine Karşı Rutin'in Potansiyel Koruyucu Etkilerinin Oksidatif Stres, Apoptoz ve İnflamasyon Belirteçleri Üzerinden Araştırılması. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 17(1), 6-10.
- Çalık, Ş., Koç, A., Şenel, T., Zor, E. ve Aslan, O. (2021). Nanobilim ve nanoteknolojinin Tübitak popüler bilim dergilerine yansımaları. *Uluslararası Türk Eğitim Bilimleri Dergisi*, 2021(17), 90-113.
- Çetin, A. (2008). *Sıçanlarda Dichlorvos'un İnce Bağırsak Üzerine Etkisi ve Vitamin C Ve Vitamin E'nin Koruyucu Rolünün Histolojik Olarak Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

- Das, K. K. ve Büchner, V. (2007). Effect of nickel exposure on peripheral tissues: role of oxidative stress in toxicity and possible protection by ascorbic acid. *Reviews on Environmental Health*, 22(2), 157-173.
- Di Bucchianico, S., Gliga, A. R., Åkerlund, E., Skoglund, S., Wallinder, I. O., Fadeel, B. ve Karlsson, H. L. (2018). Calcium-dependent cyto-and genotoxicity of nickel metal and nickel oxide nanoparticles in human lung cells. *Particle and Fibre Toxicology*, 15(1), 1-14.
- Dixit, R., Wasiullah, X., Malaviya, D., Pandiyan, K., Singh, U. B., Sahu, A., Shukla, R., Singh, B. P., Rai, J. P., Sharma, P. K., Lade, H. ve Paul, D. (2015). Bioremediation of heavy metals from soil and aquatic environment: an overview of principles and criteria of fundamental processes. *Sustainability*, 7(2), 2189-2212.
- Doğru, A., Altundağ, H. ve Dünder, M. Ş. (2021). Gelişmiş Bitkilerde Nikel Elementinin Fizyolojik Fonksiyonları ve Nikel Toksisitesi. *Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 33(1), 1-19.
- Dumala, N., Mangalampalli, B., Chinde, S., Kumari, S. I., Mahoob, M., Rahman, M. F. ve 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. ve Grover, P. (2019). Repeated oral dose toxicity study of nickel oxide nanoparticles in Wistar rats: a histological and biochemical perspective. *Journal of Applied Toxicology*, 39(7), 1012-1029.
- Durmuş, M. (2019). *Nikel-Oksit Yapıların Büyütülmesi ve Kapasitif Davranışlarının İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
- Eroschenko, V. P., ve Demir, R. (2013). *Di Fiore'nini histoloji atlası: fonksiyonel ilişkileriyle*. İstanbul: Palme Yayıncılık, 341.
- Esmeray, E. ve Özata, O. (2019). Nanopartiküllerin çevre mühendisliğinde kullanımı ve temel laboratuvar malzemeleri ile gümüş nanopartikül (AgNPs) sentezi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (16), 521-527.
- Habig, W. H., Pabst, M. J. and Jakoby, W. B. (1974). Glutathione-S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *The Journal of Biological Chemistry*, 249, 7130-7139.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. C. (1999). *Free Radicals in Biology and Medicine*. (Third edition). New York: Oxford University Press, 246-351.
- Horie, M., Nishio, K., Fujita, K., Kato, H., Nakamura, A., Kinugasa, S., Endoh, S., Miyauchi, A., Yamamoto, K., Murayama, H., Niki, E., Iwahashi, H., Yoshida, Y. ve Nakanishi, J. (2009). Ultrafine NiO particles induce cytotoxicity in vitro by cellular uptake and subsequent Ni (II) release. *Chemical Research in Toxicology*, 22(8), 1415-1426.
- Huang, L., He, F. ve Wu, B. (2022). Mechanism of effects of nickel or nickel compounds on intestinal mucosal barrier. *Chemosphere*, 305, 135429.
- Hussain, M. F., Naeem Ashiq, M., Gulsher, M., Akbar, A. ve 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.

- IARC. (1990). Chromium, nickel and welding. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Int Agency Res Cancer Lyon*, 49, 49-256.
- Israili, A. W. (1992). Occurrence of heavy metals in Ganga river and sediments. *Indian J Environ Health*, 34, 63-66.
- İlhan, M. T. (Z. Pancar). (2023). *Spor ve Egzersiz Metabolizmasına Güncel Bakış. Karbonhidrat Metabolizması ve Egzersiz*. (Birinci baskı). İstanbul: Efe Akademi Yayınları, 29.
- İnternet: Abadin, H., Fay, M. and Wilbur, S. B. (2005). Toxicological profile for Nickel. URL: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf> Son Erişim Tarihi: 10.12.2023.
- İnternet: Human Health Fact Sheet 2: Nickel & Nickel Compounds Carcinogenicity URL: <https://nickelinstitute.org/media/3834/human-health-fact-sheet-2-2018-dec-r.pdf> Son Erişim tarihi: 10.07.23.
- İnternet: Lozi, A. A., Dias, F. C. R., Silva, J., Araujo, D. C., Gonçalves, I. C., Melo, F. C. S. A., Oliveira, E. L., Freitas, M. B. D. ve Da Matta, S. L. P. (2022). Comparative Toxicology of Heavy Metals Arsenate, Arsenite, Cadmium, Chrome Vi, Lead, and Nickel in the Testes of Adult Swiss Mice After Acute Exposure. URL: <https://europepmc.org/article/ppr/ppr532490> Son Erişim Tarihi: 02.12.2023.
- İnternet: Resmi Gazete. Türkiye Nanoteknoloji Stratejisi ve Eylem Planı 2017-2018. URL: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/09/20170919-23.pdf> Son Erişim Tarihi: 13.11.2023.
- Jan, A. T., Azam, M., Siddiqui, K., Ali, A., Choi, I. ve 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.
- Jeong, M. J., Jeon, S., Yu, H. S., Cho, W. S., Lee, S., Kang, D., Kim, Y., Kim, Y. J. ve Kim, S. Y. (2022). Exposure to nickel oxide nanoparticles induces acute and chronic inflammatory responses in rat lungs and perturbs the lung microbiome. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(1), 522.
- Kahvecioğlu, Ö., Kartal, G., Güven, A., ve Timur, S. (2003). Metallerin çevresel etkileri-I. *Metalurji dergisi*, 136, 47-53.
- Kaleli, A., (2020). *Magnezyum Oksit (Mgo) ve Nikel Oksit (Nio) Nanopartiküllerinin İnsan Kan Dokusu Üzerine İn Vitro Toksik Etkilerinin Belirlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Yozgat Bozok Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yozgat.
- Kalender, S., Apaydın, F. G., Baş, H. ve Kalender, Y. (2015). Protective effects of sodium selenite on lead nitrate-induced hepatotoxicity in diabetic and non-diabetic rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(2), 568-574.
- Kalender, Y., Yel, M. ve Kalender, S. (2005). Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats: the effects of vitamin E and catechin. *Toxicology*, 209(1), 39-45.
- Karabulut, H. ve Gülay, M. Ş. (2016). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1), 50-59.
- Kartal, G., Güven, A., Kahvecioğlu, Ö. ve Timur, S. (2004). Metallerin çevresel etkileri-II. *Metalurji Dergisi*, 137, 46-51.

- Kawanishi, S., Inoue, S., Oikawa, S., Yamashita, N., Toyokuni, S., Kawanishi, M. ve Nishino, K. (2001). Oxidative DNA damage in cultured cells and rat lungs by carcinogenic nickel compounds. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(1), 108-116.
- Klippstein, R., Fernandez-Montesinos, R., Castillo, P. M., Zaderenko, A. P. ve Pozo, D. (2010). Silver nanoparticles interactions with the immune system: implications for health and disease. *Silver Nanoparticles*, 85, 309-324.
- Koedrith, P., Kim, H., Weon, J. I. ve Seo, Y. R. (2013). Toxicogenomic approaches for understanding molecular mechanisms of heavy metal mutagenicity and carcinogenicity. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 216(5), 587-598.
- Kornik, R. ve Zug, K. A. (2008). Nickel. *DERM*, 19(1), 3-8.
- Kuntal, N. S., Agarwal, S., ve Chauhan, R. S. (2021). An experimental study on gross and histopathological changes due to nano alumina (aluminium oxide/boehmite) feeding in white leghorn chickens. *Indian Journal of Veterinary Pathology*, 45(3), 212-216.
- 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.
- Magaye, R. R., Yue, X., Zou, B., Shi, H., Yu, H., Liu, K., Lin, X., Xu, J., Yang, C., Wu, A. ve Zhao, J. (2014). Acute toxicity of nickel nanoparticles in rats after intravenous injection. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 1393-1402.
- Mangalampalli, B., Dumala, N. ve Grover, P. (2017). Acute oral toxicity study of magnesium oxide nanoparticles and microparticles in female albino Wistar rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 90, 170-184.
- Marklund, S. and Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European Journal of Biochemistry*, 47(3), 469-474.
- Marzban, A., Seyedalipour, B., Mianabady, M., Taravati, A. ve 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.
- Misra, M., Rodriguez, R. E. ve Kasprzak, K. S. (1990). Nickel induced lipid peroxidation in the rat: correlation with nickel effect on antioxidant defense systems. *Toxicology*, 64(1), 1-17.
- Mody, V. V., Siwale, R., Singh, A. ve Mody, H. R. (2010). Introduction to metallic nanoparticles. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 2(4), 282.
- Mohammad, Z. H., Ahmad, F., Ibrahim, S. A. ve Zaidi, S. (2022). Application of nanotechnology in different aspects of the food industry. *Discover Food*, 2(1), 12.
- Murawska-Ciałowicz, E., Bal, W., Januszewska, L., Zawadzki, M., Rychel, J. ve Zuwała-Jagiełło, J. (2012). Oxidative stress level in the testes of mice and rats during nickel intoxication. *The Scientific World Journal*, 2012.
- Mutaf, T., Bilgin, G. Ç., Öncel, S. ve Elibol, M. (2023). Metal nanopartiküllerin mikroalgler aracılığı ile yeşil sentezi. *Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 40(1), 81-89.

- Nemmiche, S. (2017). Oxidative signaling response to cadmium exposure. *Toxicological Sciences*, 156(1), 4-10.
- Noshy, P. A., Khalaf, A. A. A., Ibrahim, M. A., Mekkawy, A. M., Abdelrahman, R. E., Farghali, A., Tammam, A. A. E. ve Zaki, A. R. (2022). Alterations in reproductive parameters and steroid biosynthesis induced by nickel oxide nanoparticles in male rats: The ameliorative effect of hesperidin. *Toxicology*, 473, 153208.
- Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95, 351-358.
- Özbolat, G., ve Abdullah, T. (2016). Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 25(4), 502-521.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G. ve Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336.
- 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.
- Pinto, T. G., Cury, P. R., Renno, A. C. M., Dagli, M. L. Z. ve Ribeiro, D. A. (2023). Is placental glutathione S-Transferase (GST-P) a suitable biomarker for oral carcinogenesis: A scoping review. *Pathology-Research and Practice*, 249, 154762.
- Pourmand, A. ve Abdollahi, M. (2012). Current opinion on nanotoxicology. *Daru Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20, 1-3.
- Qiao, S., Sun, Y., Jiang, Y., Chen, X., Cai, J., Liu, Q. ve Zhang, Z. (2022). Melatonin ameliorates nickel induced autophagy in mouse brain: diminution of oxidative stress. *Toxicology*, 473, 153207.
- Ross, M. H. ve Pawlina, W. (2014). *Histoloji konu anlatımı ve atlas*. (Çev. Ed: B. Baykal). Ankara: Palme Yayıncılık. (Eserin orijinali 2001'de yayımlandı), 784-785.
- Saïdi, S. A., Azaza, M. S., Windmolders, P., van Pelt, J. ve El-Feki, A. (2013). Cytotoxicity evaluation and antioxidant enzyme expression related to heavy metals found in tuna by-products meal: an in vitro study in human and rat liver cell lines. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65(7-8), 1025-1033.
- Saikia, J. P., Paul, S., Konwar, B. K. ve Samdarshi, S. K. (2010). Nickel oxide nanoparticles: a novel antioxidant. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 78(1), 146-148.
- Salvi, M., Battaglia, V., Brunati, A. M., La Rocca, N., Tibaldi, E., Pietrangeli, P., Marcocci, L., Mondovi, B., Rossi, C.A. ve Toninello, A. (2007). Catalase takes part in rat liver mitochondria oxidative stress defense. *Journal of Biological Chemistry*, 282(33), 24407-24415.
- Saquist, Q., Attia, S. M., Ansari, S. M., Al-Salim, A., Faisal, M., Alatar, A. A., Musarrat, J., Zhang, X. ve Al-Khedhairi, A. A. (2017). p53, MAPKAPK-2 and caspases regulate nickel oxide nanoparticles induce cell death and cytogenetic anomalies in rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, 105, 228-237.

- Sheen, A., Agarwal, Y., Cheah, K. M., Cowles, S. C., Stinson, J. A., Palmeri, J. R., Sikes, H. D. ve Wittrup, K. D. (2023). Tumor-localized catalases can fail to alter tumor growth or transcriptional profiles in subcutaneous syngeneic mouse tumor models. *Redox Biology*, 64, 102766.
- Sitemoğlu İ. S. (2015). *Düşük Doz Cıva Klorid ve Kurşun Nitrat'ın Rat İnce Bağırsak Dokusu Üzerine Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Tunca, E. Ü. (2015). Nanoteknolojinin Temeli Nanopartiküller ve Nanopartiküllerin Fitoremediasyon U. *Ordu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 5(2), 23-34.
- Weaver, K. ve Skouta, R. (2022). The selenoprotein glutathione peroxidase 4: from molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities. *Biomedicines*, 10(4), 891.
- Wu, B., Cui, H., Peng, X., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J. ve Huang, J. (2013). Dietary nickel chloride induces oxidative intestinal damage in broilers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(6), 2109-2119.
- Yavuz, İ. ve Yılmaz, E. Ş. (2021). Biyolojik Sistemli Nanopartiküller. *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi*, 2(1), 93-108.
- Zou, X., Hou, S., Wu, S., Zhang, W., Liu, K., Yu, J., Liu, Y. ve Pang, H. (2020). An assessment of natural and anthropogenic trace elements in the atmospheric deposition during 1776–2004 AD using the Miaoergou ice core, eastern Tien Shan, China. *Atmospheric Environment*, 221, 117112.



Gazili olmak ayrıcalıktır