



**RATLARDA NİKEL OKSİT VE NİKEL OKSİT NANOPARTİKÜLLERİNİN
AKCİĞER DOKUSU ÜZERİNE ETKİSİ**

Elif Büşra FİDAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 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.

Elif Büşra FİDAN
02/06/2023

RATLARDA NİKEL OKSİT VE NİKEL OKSİT NANOPARTİKÜLLERİNİN AKCİĞER DOKUSU ÜZERİNE ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Elif Büşra FİDAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2023

ÖZET

Nikel oksit (NiO), endüstride yaygın olarak kullanılan, sert ve korozyona karşı dayanıklı özellikte bir metal oksittir. Bu çalışmada, NiO oral (150 mg/kg), NiO intraperitoneal (20 mg/kg), NiO intravenöz (1mg/kg), nikel oksit nanopartikül (NiO-NP) oral (150 mg/kg), NiO-NP intraperitoneal (20 mg/kg) ve NiO-NP intravenöz (1 mg/kg) olmak üzere Wistar erkek ratlara uygulandı. 4 haftalık uygulanmadan sonra ratların akciğer dokusu histopatolojik olarak incelendi. Rat akciğer dokusunda malondialdehit (MDA) düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon-S-transferaz (GST) ve ilaveten apoptotik belirteç *p53* gen ekspresyonu araştırıldı. Histopatolojik olarak, NiO ve NiO-NP gruplarında uygulama yollarına göre (oral, intraperitoneal ve intravenöz) değişikliklere neden oldu. MDA düzeyi kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında kontrole göre tüm gruplarda anlamlı bir artış saptandı ($p<0,05$). Bu artış, NiO-NP grubunda NiO uygulamalı gruba göre daha fazlaydı. Ayrıca intravenöz uygulamalı gruplardaki MDA düzeyi, oral ve intraperitoneal uygulamalı gruplara göre daha fazla bulundu. Antioksidan enzim aktivitelerinde (SOD, CAT, GPx, GST) ise kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında bütün gruplarda anlamlı bir azalma gözlemlendi. NiO-NP grubundaki azalma, NiO uygulamalı gruba göre daha fazla bulundu. Ayrıca intravenöz uygulamalı gruplardaki azalma, oral ve intraperitoneal uygulamalı gruplara göre daha fazlaydı. Apoptotik belirteç *p53* gen ekspresyonu düzeyinde ise NiO ve NiO-NP gruplarında en yüksek artışın yine intravenöz gruplarında olduğu tespit edildi. Sonuç olarak, akciğer hücrelerinde NiO-NP intravenöz grubu oksidatif stresi ve *p53* gen aktivasyonunu diğer gruplara göre en yüksek oranda arttırmakta ve histopatolojik değişikliklere yol açmaktadır. Bu yüzden, NiO-NP intravenöz uygulaması rat akciğer hücrelerinde yüksek karsinojenite ve apoptotik yolların indüksiyonuna neden olabilir.

Bilim Kodu : 20320
Anahtar Kelimeler : Nikel oksit nanopartikülü, akciğer, histopatoloji, oksidatif stres, apoptoz, *p53*
Sayfa Adedi : 90
Danışman : Prof. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN
İkinci Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Elif Burcu BALI

EFFECT OF NICKEL OXIDE AND NICKEL OXIDE NANOPARTICULES ON LUNG TISSUE IN RATS

(M. Sc. Thesis)

Elif Büşra FİDAN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

June 2023

ABSTRACT

Nickel oxide (NiO) is a hard and corrosion resistant metal oxide widely used in industry. In this study, NiO oral (150 mg/kg), NiO intraperitoneal (20 mg/kg), NiO intravenous (1 mg/kg), nickel oxide nanoparticles (NiO-NP) oral (150 mg/kg), NiO-NP intraperitoneal (20 mg/kg) and NiO-NP intravenous (1 mg/kg) were administered to male Wistar rats. After 4 weeks of administration, the lung tissues of the rats were examined histopathologically. Malondialdehyde (MDA) levels and antioxidant enzyme activities including superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) and glutathione-S-transferase (GST) and apoptotic marker *p53* gene expression were investigated. Histopathologically, changes were observed in the NiO and NiO-NP groups according to the route of administration (oral, intraperitoneal and intravenous). When the MDA level was compared between the control group and the other groups, a significant increase was found in all groups compared to the control ($p < 0,05$). This increase was higher in the NiO-NP group than in the NiO-treated group. Additionally, MDA levels in the intravenously administered groups were higher than those in the oral and intraperitoneally administered groups. A significant decrease in antioxidant enzyme activities (SOD, CAT, GPx, GST) was observed in all groups compared to the control. The decrease in the NiO-NP group was also found to be higher than the NiO-administered group. Moreover, the decrease in the intravenously administered groups was higher than the oral and intraperitoneal administered groups. At the level of apoptotic marker *p53* gene expression, the highest increase in NiO and NiO-NP groups was found in the intravenous groups. In conclusion, NiO-NP intravenous group increases oxidative stress and *p53* gene activation in lung cells at the highest rate compared to other groups and leads to histopathologic changes. Therefore, NiO-NP intravenous administration may cause high carcinogenicity and induction of apoptotic pathways in rat lung cells.

Science Code : 20320

Key Words : Nickel oxide nanoparticle, lung, histopathology, oxidative stress, apoptosis, *p53*

Page Number : 90

Supervisor : Prof. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN

Co-Supervisor : Assist. Prof. Dr. Elif Burcu BALI

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca tecrübe ve bilgilerini esirgemedi yardımcı ve katkılarıyla beni yönlendiren danışman hocalarım Sayın Prof. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN'a ve Sayın Dr. Öğr. Üye. Elif Burcu BALI'ye teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında yardımlarını eksik etmeyen, her zaman destekleyen hocalarım Sayın Dr. Öğr. Üye. Hatice KARABODUK ve Sayın Dr. Öğr. Üye. Çağlar ADIGÜZEL'e içtenlikle teşekkür ederim

Beni bugünlerime getiren, destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	ix
RESİMLERİN LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM	30
2.1. Hayvanlar	30
2.2. Kimyasallar	31
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı	31
2.3.1. Grup: Kontrol grubu	33
2.3.2. Grup: Nikel oksit oral uygulama grubu.....	33
2.3.3. Grup: Nikel oksit intraperitoneal uygulama grubu.....	33
2.3.4. Grup: Nikel oksit intravenöz uygulama grubu.....	33
2.3.5. Grup: Nikel oksit nanopartikülü oral uygulama grubu.....	34
2.3.6. Grup: Nikel oksit nanopartikülü intraperitoneal uygulama grubu.....	35
2.3.7. Grup: Nikel oksit nanopartikülü intravenöz uygulama grubu.....	35
2.4. Malondialdehit Miktarının Belirlenmesi	36

Sayfa

2.5. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi	36
2.5.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesinin belirlenmesi	36
2.5.2. Katalaz enzim aktivitesinin belirlenmesi	33
2.5.3. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesinin belirlenmesi	33
2.5.4. Glutasyon-S-transferaz enzim aktivitesinin belirlenmesi	33
2.6. Gen Ekspresyon Analizleri	38
2.7. Histopatolojik İncelemeleri	40
2.8. Verilerin Değerlendirilmesi	40
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	40
3.1. Nikel Oksit nanopartiküllerinin karakterizasyonu.....	40
3.2. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi.....	41
3.3. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	42
3.3.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi	42
3.3.2. Katalaz enzim aktivitesi	43
3.3.3. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi	44
3.3.4. Glutasyon-S-transferaz enzim aktivitesi	44
3.4. P53 Gen ekspresyonu.....	45
3.5. Histopatolojik Değerlendirme	46
4. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
KAYNAKLAR	66
ÖZGEÇMİŞ	90

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Tüm deney grupları ve uygulanan madde miktarları.....	32
Çizelge 2.1. mRNA qPCR reaksiyonu kurabilmek için gerekli malzemeler ve miktarları.....	39
Çizelge 3.1. Akciğer dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi.....	51

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Nanometre boyutlarını biyolojik yapılarla karşılaştıran bir ölçek.....	7
Şekil 1.2. Oksidatif Denge.....	20
Şekil 1.3. Ros mekanizması.....	22
Şekil 1.4. Hava kan bariyeri.....	26
Şekil 2.1. NiO-NP uygulama grupları.....	35
Şekil 3.1. Ratlarda akciğer dokusunda kontrol ve uygulama gruplarının MDA seviyeleri.....	41
Şekil 3.2. Ratlarda akciğer dokusunda kontrol ve uygulama gruplarının SOD enzim aktiviteleri.....	42
Şekil 3.3. Ratlarda akciğer dokusunda kontrol ve uygulama gruplarının CAT enzim aktiviteleri.....	44
Şekil 3.4. Ratlarda akciğer dokusunda kontrol ve uygulama gruplarının GPx enzim aktiviteleri.....	45
Şekil 3.5. Ratlarda akciğer dokusunda kontrol ve uygulama gruplarının GST enzim aktiviteleri.....	45
Şekil 3.6. P53'ün mRNA ekspresyon seviyesinin gerçek zamanlı PCR ölçümü.....	46
Şekil 4.1. NiO ve NiO-NP'lerin uygulama sonuçlarına genel bakış.....	64

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 1.1 Nikel Oksit tozu.....	5
Resim 2.1. Deney grubundaki ratlar ve bulunduğu kafesler.....	30
Resim 2.2 Ratlara oral(gavaj) uygulaması.....	33
Resim 2.3 Ratlara intraperitoneal uygulaması.....	33
Resim 2.4 Ratlara intravenöz uygulaması.....	34
Resim 3.1. NiO NP'lerin SEM görüntüleri.....	41
Resim 3.2. Kontrol grubundaki ratların akciğerinin histolojik yapısı.....	47
Resim 3.3. Nikel oksit oral uygulama grubundaki ratların akciğerinin histolojik yapısı.....	47
Resim 3.4. Nikel oksit intraperitoneal uygulama grubundaki ratların akciğerinin histolojik yapısı.....	48
Resim 3.5. Nikel oksit intravenöz uygulama grubundaki ratların akciğerinin histolojik yapısı.....	48
Resim 3.6. Nikel oksit nanopartikülü oral uygulama grubundaki akciğerinin histolojik yapısı.....	49
Resim 3.7. Nikel oksit nanopartikülü intraperitoneal uygulama grubundaki ratların akciğerinin histolojik yapısı.....	49
Resim 3.8. Nikel oksit nanopartikülü intravenöz uygulama grubundaki ratların akciğerinin histolojik yapısı.....	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklamalar
°C	Santigrat
cm ³	Santimetreküp
g	Gram
kg	Kilogram
LD	Letal doz
mg	Miligram
mm	Milimetre
mmol	Milimol
nm	Nanometre
nmol	Nanomol
U	Unit
μ	Mikron
μg	Mikrogram
μL	Mikrolitre
μmol	Mikromol

Kısaltmalar	Açıklamalar
CAT	Katalaz
CB	Karbon karası
Ct	Döngü eşiği

Kısaltmalar**Açıklamalar****ACBT**

Actin Beta

CuO

Kobalt oksit

Fe₂O₃

Demir oksit

GPx

Glutasyon peroksidaz

GST

Glutasyon-S-transferaz

H₂O₂

Hidrojen peroksit

MDA

Malondialdehit

MO

Metal oksit

Ni

Nikel

NiO

Nikel oksit

NO

Nitrik oksit

NP

Nanopartikül

O₂

Oksijen

PCR

Polimeraz zincir reaksiyonu

qRT-PCR

Gerçek zamanlı PCR

RNase

Nükleaz içermeyen

ROS

Reaktif oksijen türleri

SEM

Taramalı elektron mikroskobu

SF

Serum fizyolojik

SiO₂

Silikon dioksit

SOD

Süperoksit dismutaz

T-AOC

Toplam antioksidan kapasitesi

Kısaltmalar**İ.M.****İ.P****İ.V****V.A.****WHO****ZnO****Açıklamalar**

İntramuskular

İntraperitonal

İntravenöz

Vücut Ağırlığı

Dünya sağlık örgütü

Çinko oksit

1. GİRİŞ

Günümüzde sanayileşme ile birlikte insanların yaşam standartları her geçen gün gelişmektedir. Ancak sanayileşmenin getirdiği tehlikelerin göz ardı edilmesi ve yararlarının zararlarından fazla olması nedeniyle dünyamızda çok büyük ölçekte kirlilik sorunları ortaya çıkmıştır. Bunlar; yüzey suları, yeraltı suları ve toprağın ağır metal kirlenmesidir (Altın, 2004).

Ağır metaller, biyolojik yapıya dahil edilme derecelerine göre esansiyel ağır metaller ve esansiyel olmayan ağır metaller olarak sınıflandırılır. Önemli ağır metaller, biyolojik reaksiyonlarda yer aldıkları için düzenli olarak gıda ile alınması gereken temel maddelerdir. Temel olmayanlar ise biyolojik yapıyı bozarak çok küçük miktarlarda da olsa hastalığa neden olurlar, biyolojik reaksiyonu engellemektedir (Dökmeci, 2005).

Ağır metaller, yüksek yoğunluklarda toksik veya düşük konsantrasyonlarda toksik olan metallerdir. Yerkabuğunun doğal bileşenleri olan ağır metaller parçalanmadan yok olurlar. Nikel, kurşun, kadmiyum, krom, demir, bakır, arsenik, cıva birçok metal bu gruba aittir: Bu elementler vücuda yiyecek, içme suyu ve hava yoluyla küçük miktarlarda girdikleri ve vücutta birikme eğiliminde oldukları için tehlikelidirler (www.lenntech.com).

Ağır metallerin organizmalar üzerindeki etkileri de organizmanın türüne göre farklılık göstermektedir. Örneğin, nikel hayvanlar için bir eser elementtir, ancak bitkiler için toksik olabilir. Bu etki ağır metal konsantrasyonu ile artabilmektedir (Kahvecioğlu ve diğerleri, 2009).

İnsanlar günlük olarak ksenobiyotiklere, ilaçlara ve çeşitli toksik ürünlere maruz kalmaktadır (Lakshmi ve diğerleri, 2006) Ağır metaller, hem insanlarda (Nemmiche, 2017) hem de karasal biyotada bir dizi rahatsızlığa neden olabilen antropojenik faaliyetler nedeniyle çevrede esas olarak birikir. Ağır metal kirliliği insan sağlığı için potansiyel zararlı bir risk haline gelmektedir (Kumar ve diğerleri, 2021). Bu ksenobiyotikler tüm organlarda toksik etki ve hasara yol açmaktadır. Ağır metallere maruz kalma lipid ve protein oksidasyonuna ve oksidatif DNA hasarına neden olmaktadır (Nemmiche, 2017).

Nikel, hayvan ve bitki, hava, toprak, içme suyu, okyanuslar, göller, nehir ve canlı organizmalar dahil olmak üzere çevrenin her yerinde bulunan doğal olarak oluşan gümüşü bir metaldir (Singh, Verma ve Rana, 2022).

Nikelin (Ni) metalik bileşikleri, kimyasal ve fiziksel özelliklerinden dolayı birçok endüstriyel uygulamaya sahiptir. Konsantrasyonları, metal kullanımı ve endüstriyel gelişimin bir sonucu olarak artmıştır (Nabinger ve diğerleri, 2018). Nikel bileşiklerinin elektronik, kimyasallar, havacılık ekipmanı, ulaşım ürünleri, tıbbi uygulamalar, yiyecek ve içecek üretimi ve diğer birçok kullanımdaki önemli uygulamaları, nikel metaline, nikel içeren kompozitlere ve nikel bileşiklerine potansiyel maruz kalmanın yaygın olduğunu göstermektedir (Buxton ve diğerleri, 2019; Khan ve diğerleri, 2022).

Nikel ve nikel bileşikleri endüstride yaygın olarak kullanılmaktadır. Nikel ürünlerinin yüksek tüketimi kaçınılmaz olarak mesleki ve çevre kirliliğine yol açmaktadır. Mesleki ortamlarda, nikel ve nikel bileşiklerine maruz kalma, öncelikle nikel arıtma, galvanik kaplama ve kaynaklama sırasında ortaya çıkar. İşyerinde nikel en yaygın hava yoluyla maruz kalma, metalik nikel, nikel sülfür, toz ve dumanlardan kaynaklanan nikel oksitler gibi çözünmeyen nikel türlerinden dolaydır (Zhao ve diğerleri, 2009). Endüstriyel atık, çevredeki Ni kirlleticilerin ana kaynağıdır. İnsanlarda çevresel Ni maruziyetinin ve bileşiklerinin çeşitli zararlı etkileri rapor edilmiştir (Song ve diğerleri, 2017).

Çevresel nikel seviyeleri özellikle doğal kaynaklara, nikel üretim endüstrilerinden kaynaklanan kirliliğe ve fosil yakıtların yakılmasından kaynaklanan havadaki parçacıklara bağlıdır. Nikelin atmosferde oluşturduğu kirlilik en az endişe kaynağıdır. İlginç bir şekilde, sebzeler genellikle diğer gıda maddelerinden daha fazla nikel içerir; baklagiller, ıspanak, marul ve fındıkta yüksek düzeyde nikel bulunmuştur. Kabartma tozu ve kakao tozu gibi bazı ürünlerin de muhtemelen üretim sürecinde nikel sızıntısıyla ilgili olarak aşırı miktarda nikel içerdiği bulunmuştur. Alkolsüz içme suyu ve asitli içecekler, borulardan ve kaplardan nikeli çözebilir. Sızdırma veya korozyon süreçleri, bazen günde 1 mg'a kadar çıkan, oral nikel alımına önemli ölçüde katkıda bulunabilir (Grandjean, 1984).

Düşük nikel seviyelerinin çevresel kaynakları arasında tütün, diş veya ortopedik implantlar, paslanmaz çelik mutfak gereçleri ve ucuz mücevherler yer alır (www.eaglemin2017). Tütün içmek, mesleki olmayan nikel maruz kalmanın başka bir kaynağıdır. Her bir sigaranın 1,1–3,1 µg nikel içerdiği ve solunan nikelin yaklaşık %10–20'sinin gaz fazında bulunduğu gözlemlenmiştir. Bazı araştırmalara göre, tütün dumanındaki nikel, insan sağlığı için son derece tehlikeli olan nikel karbonil formunda bulunabilir. Pipo tütünü, sigara ve diğer tütün ürünleri nikel içeriği bakımından birbirlerinden çok farklı değildir (Cempel, Nickel, 2006).

Suda nikel oluşumu doğal ve antropojenik ajanlardan kaynaklanmaktadır. Kumtaşı ve kil minerallerinde bulunan nikel, su ortamlarında erozyon ve toprak erozyonu yoluyla doğal olarak oluşur. Termik santrallerden, atık yakma tesislerinden ve metal endüstrisinden gelen atıkların suya atılmasıyla antropojenik bir şekilde suya eklenir (www.lenntech.com; Demiralay, 2007).

Besinden nikel alımı, hayvansal gıdalardan veya bitkilerden alıma dayanır. Günlük nikel alımınızın yaklaşık yarısı ekmek, içecekler ve tahıllardan gelir. Gıdalarda nikelin günde 150 gr'dan az tutulması tavsiye edilir. Birleşik Krallık'ta günlük değer; yetişkinler 140-150 gr, çocuklar 14-250 gr, ABD 69-162 gr, Danimarka ortalama 130 (60-260) gr (World Health Organization, 1996).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre çeşitli bitki ve hayvan türleri için önemli bir eser element olan nikel eksikliğinin semptomlarını artırdığına dair net bir bilgi yoktur. Nikelin biyolojik yarı ömrü 17-53 saattir. Nikel vücuttan idrar yoluyla ve ayrıca ter ve tükürük yoluyla atılır. (Doğan, 2002).

Eser metal toksisitesinden kaynaklanan sağlık sorunları, mesleki olarak maruz kalan popülasyonlardaki işle ilgili sağlık sorunları anlayışımızı arka plana itilmiştir. Sanayileşme, kentleşme, ulaşım ve tarımda kimyasalların aşırı kullanımı nedeniyle hava, su ve toprakta meydana gelen kapsamlı çevresel değişiklikler, beslenme yoluyla bireylerin fiziksel sağlığını tehdit etmekte ve bazı iz metallere maruz kalma konusunda ciddi endişeler yaratmaktadır (Sabbioni ve diğerleri, 1983).

Nikel gibi ağır metallere kaynaklanan tehlikeler kesinlikle insan yapımıdır ve mesleki olarak buna maruz kalan belirli gruplar toksisitelerin esas kurbanlarıdır (Browning, 1969). Nikelin toksisitesinde, nikelin kanserojen, solunum yolu ve dermatolojik (alerjik) etkileri önem taşımaktadır (Emre, 2000).

Nikele maruz kalma yolları, akut (01 gün), subkronik (10-100 gün) ve kronik (>100 gün). Maruz kalma sonrası etkiler öncelikle sistem biyolojisi, immünoloji, nöroloji, üreme sistemi, gelişim ve kanserojenliktir. Nikel toksisitesinin en yaygın nedenlerinden biri, alerjik cilt reaksiyonlarına eğilimli kişilerde görülür. Nikelin potansiyel bir immünomodülatör ve immünotoksik olduğu bildirilmiş olup ve ayrıca insanlarda alerjenik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Das ve Buchner, 2007).

Çalışmalar, nikel ve nikel bileşiklerinin teratojenik, kanserojen ve üreme için toksik etkilere sahip olduğunu doğrulamıştır. İnsanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar ve deney hayvanlarında yapılan testler suda çözünen nikel bileşiklerinin burun, akciğer ve karaciğer kanserlerinin gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir (Vural, 2005). Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (IARC), nikel bileşiklerini "Grup 1 insan kanserojenleri" olarak sınıflandırmıştır. Nikel metali "muhtemelen bir Grup 2B insanlar için kanserojen" olarak derecelendirilmiştir (IARC, 1990).

Nikelin organik formu, inorganik formundan daha toksiktir ve cildi tahriş edici olmasının yanı sıra, kardiyovasküler sistem için oldukça toksik ve kanserojen bir metaldir. Nikel ve tuzlarının zararlı etkilerine rağmen zehirlenme nadirdir. Nikel yakıtlarının yanması, madencilik ve arıtma süreçleri ve evsel katı atıkların yakılmasından atmosfere salınır. Çamur karışımı ayrıca toprakta ve tütünde de bulunur (sigara başına 0-0,51 g). Nikel içeren takılar kullanmak cildinizle etkileşime girebilir. Mesleki maruziyet, nikel madenciliği ve eritme endüstrisinde meydana gelir. Kimya endüstrisinde nikel, elektrolitik kaplamalarda kullanılır (Kahvecioğlu ve diğerleri, 2009).

Nikel ve nikel bileşiklerinin kimyasal ve fiziksel özellikleri, biyoyararlanımlarını ve toksisitelerini büyük ölçüde etkiler. Akciğerler ve cilt, mesleki radyasyon maruziyeti için önemli hedef organlardır. Soluma maruziyeti, nikelden işyeri toksisitesinin birincil yoludur.

Mesleki nikel ve bileşiklerine maruz kalmanın başlıca olumsuz sağlık etkileri cilt alerjileri, pulmoner fibroz ve akciğer kanseridir. Nikelin karsinogenez mekanizması tam olarak bilinmemektedir (Zhao ve diğerleri, 2009).

Nikel alaşımlarının üretiminde hammadde olarak kullanılan nikel, sitokiyometrik değilse siyah, sitokiyometrik ise yeşil bileşik olan nikel oksit olarak kullanılır. Nikel oksit; metal sanayinde, seramik üretiminde, fritli porselen sırlarında ve çelik alaşımlarında kullanılır. Normal şartlar altında nikel metali hava ile reaksiyona girmez. Yüksek sıcaklıklarda nikel ve oksijen reaksiyona girerek nikel oksit oluşturur (Lascelles ve diğerleri, 2005).



Resim 1.1. Nikel Oksit tozu (Wikipedia)

Nikel oksit (NiO), nikelin iyi karakterize edilmiş tek oksit bileşiği olmasıyla dikkate değerdir. İnsanlara yönelik kanserojen risklerin değerlendirilmesine ilişkin Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC Monographs), nikel (Ni) bileşiklerini 1. Sınıf kanserojen madde olarak gruplandırmıştır (Cancer, I.A. ve WHO 1990). Ayrıca NiO , diğer Ni bileşiklerine kıyasla nispeten düşük toksisiteye sahip bir bileşik olarak kategorize edilir (Dunnick ve diğerleri, 1995).

Nanoteknolojideki son gelişmeler, mühendislik ürünü nanopartiküller (NP'ler) çeşitli tüketici ürünlerine, endüstriyel uygulamalara ve biyomedikal uygulamalara getirilmiştir. Metalik, bimetalik veya alaşım, metal oksit ve manyetik nanopartiküller olmak üzere dört gruba ayrılmıştır (Namara ve Tofail, 2017). İstisnai fizikokimyasal özellikleri, yani boyutları, şekilleri, yüzey yükleri ve kimyasal yapıları nedeniyle, insan vücudunda ve hücrelerde emilim, dağılım, metabolizma ve atılım biçimleri ilgili nanopartiküllerden önemli ölçüde farklıdır (Brohi ve diğerleri 2017; Zahin ve diğerleri 2020).

Nanopartiküller (NP'ler), boyutları 100 nm'den küçük olan parçacıklardır (Nakamura ve Watano, 2018). Güvenli kullanımlarıyla ilgili kamuoyunda endişe uyandıran spesifik ve benzersiz özellikleri nedeniyle birçok endüstriyel ve biyomedikal uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Cao ve diğerleri, 2016).

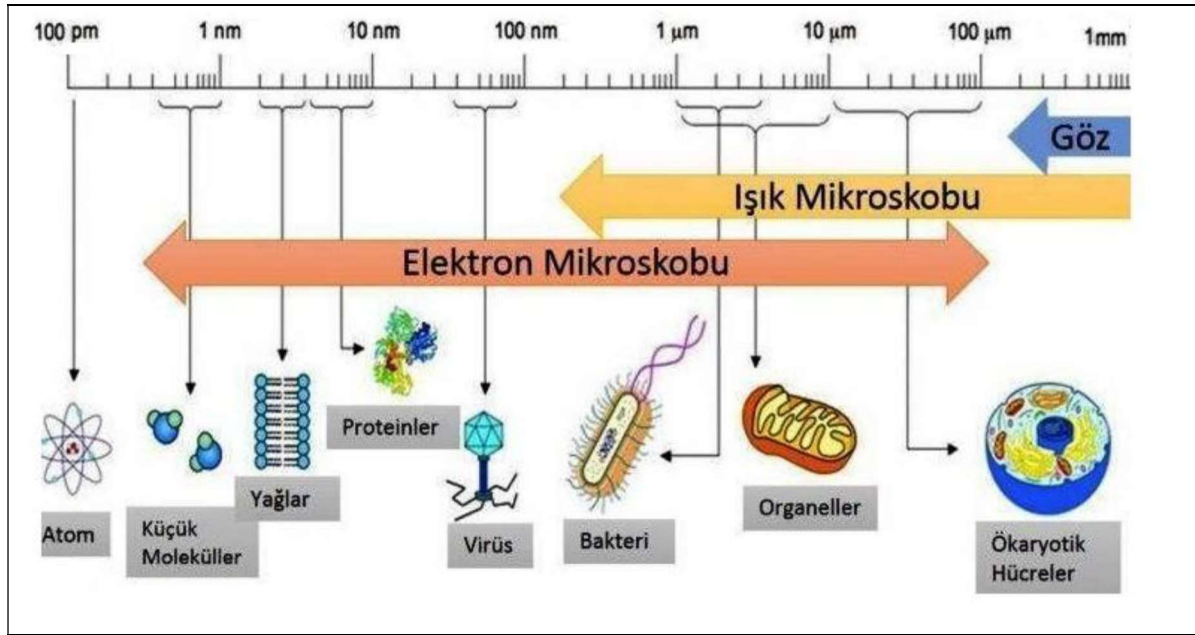
Nanoteknoloji günümüzün en hızlı gelişen bilimlerinden biridir. Nanopartiküller, çeşitli morfolojik özelliklere sahip yaklaşık 1-100 nm'lik çubuk, kübik prizma ve iğne benzeri koloidal yapılardır. Yapısal özellikleri, ekonomik olması ve az fire vermesi ile birleşince kişisel ihtiyaçlardan dayanıklı sarf malzemelerine kadar pek çok ürünün ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir (Lam ve diğerleri, 2004).

Eşsiz özellikleri ve atomik düzeni istendiği gibi değiştirebilme yetenekleri nedeniyle, nanopartiküller hem bilimsel hem de endüstriyel uygulamalar için idealdir ve günümüzün üretim teknolojisi nanopartiküller olmadan düşünülmemektedir (Kökdemir, 2013). Nano ölçekli parçacıkların fiziksel ve kimyasal özellikleri, büyük parçacıklardan farklıdır. Bunun nedeni, nano boyutlu parçacıkların, makro boyutlu parçacıklarla aynı atomlardan oluşması, ancak farklı şekillerde oluşmasıdır (Erkoç, 2011).

Nanoteknoloji, bilimsel araştırmaların en gelişmekte olan alanlarından biridir. Buna göre, biyotıp, elektronik, enerji ve kozmetik alanındaki son gelişmeler, nanoteknolojinin gelişimi ile eşzamanlıdır (Benavides ve diğerleri, 2016).

Nanopartiküller (NP'ler) kozmetik, elektronik, gıda, ilaç dağıtımı ve ilaç dahil olmak üzere hayatımızın hemen hemen tüm alanlarında yer almaktadır.

NP'lerin aşırı kullanımı, toplam çevrenin yanı sıra insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir (Hristozov ve Malsch, 2009). Bu tür olumsuz etkiler, NP'lerin şekil, boyut ve yüzey alanı ile ilgili benzersiz özelliklerine bağlanabilir. Sentez kolaylığı nedeniyle metal nanopartiküller, özellikle tıp alanında olmak üzere tüketici ve endüstriyel ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır (Xie ve diğerleri, 2011).



Şekil 1.1. Nanometre boyutlarını biyolojik yapılarla karşılaştıran bir ölçek (Özdoğan, 2019)

Nanopartiküller (NP'ler), belirli elektriksel, mekanik ve optik özellikleri ve organ ve hücrelerin görüntülenmesi ve ilaç dağıtımı, biyolojik tıp, endüstriyel uygulamalar, kozmetik ve seramik gibi farklı alanlarda yaygın kullanımı nedeniyle bilim adamlarının ilgisini giderek daha fazla çekmektedir. Nanoteknolojinin ilerlemesiyle birlikte, NP'lerin insan sağlığı ve çevre üzerindeki biyolojik etkilerine olan ilgi de artmaktadır (Capasso ve diğerleri, 2014; Cao ve diğerleri, 2016; Kouhbanani ve diğerleri, 2021).

Özellikleri nedeniyle nanopartiküller biyoteknoloji ve tıp, gen tedavisi, ilaç salımı, biyosensör üretimi, kozmetik, çevre ve enerji, ulaşım ve gıda güvenliği alanlarında kanser teşhis ve tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Nanopartiküller, tıp alanında hastalık teşhisini kolaylaştıran, biyopsi ve cerrahi gibi teşhis prosedürlerinde uygulamalarını kolaylaştıran bir yapıya sahiptir. Hastalıkların erken teşhisi ve tedavisinde kontrast madde olarak kullanılır (Kavaz, 2011).

Nanoteknoloji tabanlı tüketici ürünlerinin yaygın olarak uygulanması, nanopartiküller (NP'ler) çevre ve biyota üzerindeki etkisine ilişkin endişeleri artırmıştır; bu nedenle, NP'lerin çevreye salınması muhtemelen kaçınılmazdır (Landa, 2012).

NP'ler biyolojik sistemlerle;

- (i) Çözünme üzerine çözültide metal iyonları olarak kimyasal etkiler;
- (ii) Sert küreler ve tanımlanmış arayüzler nedeniyle mekanik etkiler;
- (iii) Yüzeyler üzerinde katalitik etkiler;
- (iv) Kovalent olmayan veya kovalent mekanizmalarla makromoleküllerle bağlanma; ve
- (v) Hücre içi oksidatif strese sebep olurlar (Dietz ve Herth, 2011).

Nanopartiküller (NP'ler), çok sayıda uygulamaları ve olumsuz etkileri nedeniyle dünya çapında istisnai bir ilgi topladı. Tüm dünyada nano bazlı ürünlerin üretimi ve kullanımı, bunların çevreye salınmasına, gıda ve suyu kirletmesine ve sonuçta insan vücuduna girmesine yol açacaktır (Prabhakar ve diğerleri, 2011). Uluslararası olarak, düzenli depolama alanlarının (%63-%91) ve toprakların (%8-%28) NP emisyonlarının en büyük payını aldığı, ardından su ortamı (%7) ve havanın (%1,5) geldiği tahmin edilmektedir (Bundschuh ve diğerleri, 2018). Nano ölçekli malzemeler (<100 nm boyutları), biyolojik bariyerleri aşarak vücuttaki biyolojik sistemlerdeki hassas organlara ulaşmalarını sağlayan ayırt edici özelliklerinden dolayı insan sağlığı üzerinde büyük bir etkiye sahiptir (Kong ve diğerleri, 2014).

Nanopartiküllerin boyutu, biyolojik sistemle etkileşimlerde önemli bir rol oynar. Nanopartiküllerin boyutu 1 ila 100 nm arasında değişirken, protein kürecikleri 2 ila 10 nm arasında değişir ve DNA sarmalının çapı 2 nm ve kalınlığı 10 nm'dir. Bu farklılıklar, nanopartiküllerin hücre organellerine ve hücre yüzeylerine kolaylıkla girmesine olanak sağlar. Örneğin, 6 nm büyüklüğündeki altın NP'ler nükleer zarı kolayca geçebilirken, 6 nm'den büyük olan NP'ler yalnızca hücre zarını geçebilir. Bu nedenle, daha küçük boyutlu NP'ler, nükleer zarı geçemeyen daha büyük nanoparçacıklara kıyasla daha toksik etkilere sahiptir (Huo ve diğerleri, 2014).

Solunum sistemi, partikül maddeye maruz kalmanın en yaygın yoludur. Nanomalzemelerin artan üretimi ve kullanımı, solunum bozuklukları için risk oluşturmaktadır (Elbastawisy ve Almasry, 2014). Bu, çap olarak <1 ila <100 nm boyut aralığı olan nanopartikül (NP) malzemelerinin etkilerine ilişkin epidemiyolojik ve toksikolojik araştırma verilerine ihtiyaç duyulmasına yol açmıştır (Morimoto ve diğerleri, 2010) nikel (Ni) gibi, Ni bileşiklerinin toplu veya ince hallerinde solunum sistemi üzerinde toksik ve genotoksik etkilere sahip olduğuna dair kanıtlar vardır (Lu ve diğerleri, 2005).

Solunan küçük (1-100 nm) nanoparçacıklar alt solunum yollarına ulaşabilir ve alveolar hava-kan bariyerini (0.1-0.2 μm) geçebilir. Nanopartiküller böylece geniş yüzey alanı ve akciğerdeki kapsamlı anjiyogenez nedeniyle hızlı absorpsiyon sayesinde hava-kan bariyerini kolayca geçebilir (Sung ve diğerleri, 2007). Nanopartiküller (NP'ler), belirli boyuta bağlı özelliklere sahip tasarlanmış nanopartiküller endüstrilerde kullanılsa da kütle formlarıyla birlikte mevcut olabilen ultra ince parçacıklar olarak da adlandırılır (Topmiller ve Dunn, 2013).

Araştırmada, nanoteknoloji endüstrilerinde istihdam edilen yaklaşık işçi sayısını belirlemek için 2 yıl boyunca iki aşamalı bir ulusal anket gerçekleştirdi. Yaklaşık 288 işçinin potansiyel olarak farklı türde nanoparçacıklara maruz kaldığını bildirdiler (Honnert ve Vincet, 2007). Ulusal Mesleki Güvenlik ve Sağlık Enstitüsü'ne göre işçi sağlığı ile ilgili potansiyel mesleki tehlike, bu soruyu yanıtlayacak kesin bir veriye sahip değildir. Bununla birlikte, nanoteknoloji endüstrileriyle ilgili çalışanlar, olası tehlikelerini ve etki mekanizmalarını değerlendirmek için daha fazla araştırma gerektiren standart konsantrasyonlardan daha fazla çeşitli şekillerde, kimyasal özelliklerde ve boyutlarda farklı tasarlanmış nanopartiküllere maruz kalmaktadır (Yokel ve Macphail, 2011).

Toksikoloji ile ilgili araştırma, deney hayvanlarının dozlanması sırasında farklı konsantrasyonlarda nanoparçacıklara maruz kalabilecek araştırmacıları içerir (Sauer, 2009). Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan deneyler, teknisyenlerin ve araştırmacıların nanoparçacıkla ilgili mesleki maruziyetini artırabilir. ABD Çevre Koruma Dairesi ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi, hayvanlar üzerinde yapılan testler sırasında işçilerin nanopartiküllere maruz kalma potansiyelini azaltmak için düzenleyici önlemlere odaklandı (FDA, 2018; EPA, 2018).

Nanoparçacıkların yaygın kullanımı, faydayı optimize etmek ve riski azaltmak için toksikolojik profillerinin anlaşılmasını gerekli kılmaktadır (Carli ve diğerleri, 2018). Son zamanlarda, benzersiz özellikleri nedeniyle metal oksit nanopartiküllerine (MO-NP'ler) büyük bir ilgi vardır. Demir oksit (Fe_2O_3), nikel oksit (NiO), çinko oksit (ZnO), bakır oksit (CuO) ve kobalt oksitler (CoO ve Co_3O_4) dahil olmak üzere geçiş metallerinin MO-NP'leri yaygın olarak kullanılmaktadır (Ateş ve diğerleri, 2016). Ni içeren nanopartiküllerin artan ticarileşmesi, araştırmacıları ileri teknikler kullanarak toksikolojik özelliklerini değerlendirmeye teşvik etti (Latvala ve diğerleri, 2016).

Günümüzde kullanılan birçok metalik nanopartikül arasında nikel nanopartikülleri (Ni-NP'ler), korozyon direnci (Singh ve diğerleri, 2022) ve yüksek manyetizma gibi benzersiz özellikleri nedeniyle çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (Kong ve diğerleri, 2017) düşük erime noktasıdır. Böylece plastikler, elektronik cihazlar (İlyas ve diğerleri, 2022), iletken macun, biyolojik tıp gibi birçok uygulamada kullanılmaktadır; katalizörler, güneş enerjisi cihazları (Ajdari ve Ghahnavieh, 2014) ve manyetik malzemeler için alaşımlar (Takahashi ve diğerleri, 2012; Ali ve diğerleri, 2021). Nanomalzemeler aynı anda yararlı ve toksik olabilir (Meena ve diğerleri, 2015).

İçecek kapları, fermuarlar, borular, takılar, düğmeler ve mutfak gereçleri gibi bazı ev kaynakları, nanonikelin hayvan ve insanlara maruz kalmasının ortak kaynağıdır. Nikel nanopartiküller ayrıca sebzelerde, köklerde, yulaf ezmesinde, hindistan cevizinde, soya fasulyeli çikolatalarda, tahıllarda, kuruyemişlerde ve bademlerde bulunur (Singh, Batra M ve diğerleri, 2022).

Nikel oksit NP'ler (NiO -NP'ler), katı oksit yakıt hücreleri, nanoteller, katalizörler, elektrokromik kaplamalar, seramikler, sensörler, boyalar ve depolama pilleri gibi çeşitli tüketim mallarında en çok kullanılan NP'lerden biridir (Mu ve diğerleri, 2011), (Siddiqui ve diğerleri, 2012). NiO NP'ler, katalizörler, ışık yayan diyotlar, lityum-iyon piller, güneş pilleri, elektrokimyasal sensörler ve biyosensörler gibi farklı uygulamalarda kullanılır (Rao ve diğerleri, 2008). NiO -NP'lerin artan uygulaması, çevresel yükün artmasına ve insan ve hayvan sağlığı için tehlikeli bir tehlikeye yol açmıştır (Cao ve diğerleri, 2016).

Nikel nanopartiküller, yararlı manyetik özellikler ve yüksek termal iletkenlik gösterdikleri için (Sharma ve diğerleri, 2017), en yaygın kullanılan nanomalzeme türleridir (Griffitt ve diğerleri, 2008). Özellikle, nikel oksit nanoparçacıkları (NiO NP'ler), katalizörler, şarj edilebilir piller, güneş pilleri ve biyosensörler dahil birçok uygulamaya sahiptir (Ahamed ve diğerleri, 2013, Rao ve Sunandana, 2008, Salimi ve diğerleri, 2007). Nikel oksit gibi çeşitli metal oksitlerin üretilmiş NP'leri elektronik uygulamalar, pil, ekran, boya formülasyonu ve biyomedikal bileşenler için kullanılır (Capasso ve diğerleri, 2014). NiO-NP'ler, piller ve yakıt hücreleri gibi optik ve elektronik cihazlarda ve ayrıca üre ve glikoz sensörlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Mishra ve diğerleri 2018; Parsaee 2018).

Nikel oksit nanopartiküller (NiONP'ler) son yıllarda solunum sistemi üzerindeki olumsuz etkilerine ilişkin endişeler nedeniyle toksisite ve risklerinin değerlendirilmesiyle dikkat çekmektedir (Cao ve diğerleri, 2016; Yu ve diğerleri, 2018). NiO NP'lerin hücrel toksik etkilerinin, tüketici ürünlerindeki uygulamalarıyla ilgili güvenlik endişelerini artırdığını belirtilmiştir (Abudayyak, Guzel ve Özhan, 2016).

NiONP'lerin büyük ölçüde mineral kullanımında, kaynak dumanında ve solunabilir parçacıklar olarak egzoz emisyonunda bulunması nedeniyle, akciğerler NiONP'lere maruz kaldığında hedef organlar haline gelir (Chang ve diğerleri, 2017). Ni ve bileşikleri başlıca kanserojenler olarak sınıflandırılmış ve NiO NP'lerin artan kullanımı NP'leri, insan ve çevre üzerinde negatif etkiye sahiptir. Tüm dünyada nano bazlı ürünlerin üretimi ve kullanımı, bunların çevreye salınmasına, gıda ve suyu kirletmesine ve sonuçta insan vücuduna girmesine yol açacaktır (Prabhakar ve diğerleri, 2011).

NiO-NP'lerin istisnai kimyasal kararlılığı, optik, katalitik, manyetik ve elektriksel özellikleri çok dikkat çekmiştir. NiO NP'ler güneş pillerinde, lityum iyon pillerde, diyotlarda ve biyosensörlerde kullanılmaktadır (Ateş ve diğerleri, 2016). Ayrıca, NiO NP'ler, dizel yakıt katkı maddesi ve pigment özellikleri nedeniyle ilgi konusu olmuştur (De Sousa Soares, 2018).

Nikel nanopartiküller, geniş yüzey alanı/hacim oranı, düşük erime noktası, düşük yanma noktası ve yüksek yüzey enerjisi gibi benzersiz özelliklerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır Ni NP'lerin manyetik malzemeler, havacılık, seramik, katalizörler ve biyomedikal alan gibi çeşitli alanlarda uygulamaları vardır (Zhang, 2003).

NiO NP'lerin kullanımındaki artış, bunların insan ve çevre sağlığı üzerindeki olası etkilerinin net bir şekilde anlaşılmasını gerekli kılmaktadır. Wistar fareleri üzerinde NiO NP'lerin akut oral doz toksisite çalışması, önemli genotoksisite ve biyokimyasal değişiklikler göstermiştir (Dumala ve diğerleri, 2017; Dumala ve diğerleri, 2018).

NiO, tehlikeli boyaların ayrışması için bir katalizör olarak büyük ilgi gördü (Tarve ve diğerleri, 2016). NiO NP'lerin artan kullanımı, çevre ve insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerinin daha derinden anlaşılmasını gerektirir. NiO NP'lerin nasıl toksisite ürettiği mekanizmalar hala belirsizdir. Son zamanlarda yapılan bir araştırma, yüksek Ni seviyelerine maruz kalmanın antioksidan seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğünü ve bunun da serum anti-oksidatif kapasitesini azalttığını bildirdi (Tsao ve diğerleri, 2016).

Gümüş, altın, çinko oksit, bakır oksit, kurşun oksit ve nikel oksit nanoparçacıkları (NiO NP'ler) gibi çeşitli metalik ve metal oksit nanoparçacıkları geliştirilip kullanıldıkça, in vitro ve in vivo toksisiteleri incelenmiştir (Sutunkova ve diğerleri, 2018) Tasarlanmış nanopartiküllerin kaderi tam olarak değerlendirilmemiştir. Nanoparçacıklar aynı kimyasal formüle sahip olmalarına rağmen boyut, şekil ve kristal yapı gibi fizikokimyasal özelliklere bağlı olarak farklı toksisite ve biyokinetik gösterirler (Shinohara ve diğerleri, 2017).

Geniş uygulamaları ile NiO NP'ler, özellikle atık su olmak üzere çevreye giderek daha fazla salınır. Bu nedenle NiO NP'lerin insan ve hayvanlar üzerindeki etkileri büyük ilgi çekmiştir. NiO NP'lerin toksisitesi potansiyel olarak ölümcüldür ve çeşitli sistemlere ulaşır. NiO NP'lerin neden olduğu hematolojik, genetik, sinirsel, hepatik, renal ve üreme toksisitesi dahil olmak üzere birçok toksik etki vardır (Sutunkova ve diğerleri, 2019).

İnsan ve hayvanlar inhalasyon yoluyla NiO NP'lere maruz kalabilir. Sonuç olarak, NiO NP'lerin akciğer toksisitesi, alveolar hücreler üzerindeki enflamatuvar, sitotoksikite ve apoptotik etkilerini göstererek kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (Morimoto ve diğerleri, 2011 , Pietruska ve diğerleri, 2011).

Diğer çalışmalar, NiO NP'lerin gastrointestinal sisteme ulaşabildiğini ve ardından NiO NP'lerle kontamine olmuş yiyecek ve suyun kazara yutulması yoluyla farklı organlara dağılabileceğini vurgulamıştır (Sharma ve diğerleri, 2012).

İnsan dokularında biriken nikel içeriğinin çoğunu içme suyu ve gıda kaynaklarının oluşturduğunu bildirmiştir. Tekrarlanan oral maruziyetten sonra, NiO NP'lerin erkek Wistar sıçanlarının birçok dokusunu etkileyerek genotoksikiteye ve dengesiz enzim aktivitesine neden olduğunu göstermiştir (Saqib ve diğerleri, 2017).

Nikel oksit NP'ler, insan hepatositlerinde oksidatif stresi ve apoptozu indükledikleri için hepatotoksik maddeler olarak tanımlanmıştır (Ahamed ve diğerleri, 2013). Ayrıca, oral maruziyetten sonra, NiO NP'ler erkek sıçanların testislerinde oksidatif dengesizliği indükleyerek DNA hasarına ve kısırlığa yol açar (Singh ve diğerleri, 2022). İnsanların NiO NP'lere maruz kalma seviyeleri mevcut değildir. Ancak insan vücudunda bulunan Ni içeriğinin çoğu içme suyu ve besin kaynaklarından kaynaklanmaktadır (Boustani, Hojati, Ebrahimzadeh, 2012). Ni'ye maruz kalma dermal temas, soluma ve oral yolla da olabilir. ABD'de gıdalardan günlük ortalama Ni alımı 150-168 µg olarak bildirilmiştir. İçme suyu yoluyla, günde tipik Ni alımı 2 µg ve havadan 0,1-1 µg idi (Ulusal Toksikoloji Programı, 2011).

NiO NP'lerin artan kullanımı, oral yoldan maruz kalma şansını artırabilir ve insanlarda Ni içeriğinin su ve gıda kaynaklarına katkıda bulunabilir. GIT yoluyla absorpsiyon, NiO NP'lerin insan sistemlerine girişinin en olası yoludur ve muhtemelen NP'lerin yüzey yükü, bileşimi, hidrofobikliği ve boyutu tarafından yönetilir (Beloqui ve diğerleri, 2016).

Kaynak dumanı, değişken kimya ve kristalliğe sahip çeşitli boyutlarda (0,11–2 µm kütle ortalama aerodinamik ap) potansiyel bir metalik nikel parçacıkları kaynağıdır. İşyerinde metalik nikel ve bileşiklerine karışık maruz kalma, ayrı ayrı bileşenlerin kanserojenlik değerlendirmesini zorlaştırır (Sivulka, 2005).

Kemirgen inhalasyon çalışmalarında, Ni^3S^2 partikülleri (2,0–2,2 µm) ve NiO partikülleri (2,2–2,5 µm), çözünür $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 'nin aksine akciğer tümörlerini indükler. O akciğer tümörlerini indüklemeyen aerosoller (Dunnick ve diğerleri, 1995). Metalik nikel partikülleri, sıçanlarda intratrakeal aşılamayı takiben (IARC, 1990) akciğer tümörleri üretir, ancak metalik nikel tozunun (1,8 µm kütle ortalama aerodinamik ap) 24 ay boyunca inhalasyonundan sonra oluşmaz (Oller ve diğerleri, 2008).

Nikel nanopartiküller, katalizörler, biyosensörler ve enerji depolama cihazları dahil birçok uygulama için üretilir (Zhang ve diğerleri, 1998). Nikel aynı zamanda bazı karbon nanotüp türlerinin sentezi için bir büyüme katalizörü olarak da kullanılır ve bu katalizör kalıntıları karbon kabukları içinde kapsüllenmiş gibi görünse de bir fraksiyon tipik olarak biyolojik olarak temin edilebilir (Liu ve diğerleri, 2007).

Nikel ve nikel oksit nanoparçacıklarına soluma yoluyla maruz kalma, nanoteknoloji endüstrisi genişledikçe önemli bir mesleki tehlike olarak ortaya çıkabilir. Metalik nikel ve nikel oksit nanoparçacıklarının, sıçanlarda intratrakeal aşılamayı takiben önemli akciğer toksisitesi ve enflamasyonu indüklediği gösterilmiştir (Ogami ve diğerleri, 2009; Zhang ve diğerleri, 1998).

Nikel kanserojenliği, hücre içi mobilizasyon ve nikel (II) iyonlarının hedef hücrelere iletilmesi ile ilişkilendirilmiştir (Goodman ve diğerleri, 2011). özünür nikel tuzları minimum alım gösterirken, zayıf çözünür nikel bileşikleri partikül formunda kalır ve kültürlenmiş hücrelerde fagositoz tarafından daha kolay alınır. Hücre içi nikel (II) iyonları, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve kalsiyuma bağımlı ve stres kaynaklı sinyal kaskadlarının aktivasyonu dahil olmak üzere kanserojenliğe katkıda bulunabilecek çoklu sinyal yollarını aktive etmektedir (Barchowsky ve O'Hara, 2003).

Histon asetilasyonunda, kromatin organizasyonunda, DNA metilasyonunda ve DNA onarım yollarına müdahalede epigenetik değişiklikler nikel kanserojenliğine katkıda bulunabilir (Salnikow ve diğerleri, 2000).

Nikel (II) iyonları, hücre içi askorbatı tüketebilir (Karaczyn ve diğerleri, 2006; Salnikow ve diğerleri, 2004) ve prolil hidroksilazları etkisiz hale getirir hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF-1 α) indüklenmesine ve hipoksi ile indüklenebilir genlerin ekspresyonuna yol açar (Maxwell ve Salnikow, 2004). Nikel, hipoksiyi taklit ederek, enerji metabolizması değişmiş, büyüme regülasyonu değişmiş ve apoptoza dirençli hücrelerin büyümesi için seçici basınç sağlayarak tümör gelişimini teşvik edebilir (Salnikow ve Zhitkovich, 2008).

Ni NP'ler üzerine yapılan in vivo çalışmaların çoğu, ister trakeal damlatma (Ada ve diğerleri 2010) veya tüm vücut inhalasyon sistemleri (Ogami ve diğerleri 2009 ; Oyabu) olsun, pulmoner patolojiye odaklanmıştır. Ni hidroksit ve NiO gibi Ni-NP bileşiklerinin, sırasıyla intra-trakeal damlatma ve tüm vücut inhalasyon maruziyetine ilişkin hem uzun hem de kısa süreli çalışmalarda akciğerlerde enflamatuar etkilere neden olduğu gösterilmiştir (Ahamed, 2011; Baek ve An 2011; Gillespie ve diğerleri, 2010) .

Ni NP'lerin kas içi implantlarının, tarafından sıçanlarda rabdomiyosarkomları indüklediği gösterilmiştir. Ni NP'lerin (50 nm) SD farelere intravenöz olarak enjekte edildiğinde karaciğer ve dalak hasarına, akciğer iltihabına ve kardiyak toksisiteye neden olabileceğini gösterilmiştir (Magaye ve diğerleri, 2014).

Ni-NP'lere istenmeyen maruz kalma, insan sağlığı üzerinde cilt alerjileri (Gu ve diğerleri, 2016), akciğer fibrozu gibi toksik etkiler üretme potansiyeline sahiptir kardiyak toksisite ve DNA hasarı. Bu hastalıkların arkasındaki olası mekanizma, reaktif oksijen türlerinin (ROS) yüksek seviyeleri tarafından başlatılabilir (Lou ve diğerleri, 2013)

Ni-NP'ler ayrıca hücre apoptozunu, organlarda histopatolojik anormallikleri ve vücutta fonksiyonel hasarı indükleyebilir (Takahashi ve diğerleri, 2012) Ni-NP'lerin ROS seviyelerini yükselterek erkeklerde kısırlığa neden olduğunu araştırdı (Ajday ve diğerleri, 2018). Ni ve Ni-NP'lere maruz kalma, lipid peroksidasyonunu, testislerde apoptozu, DNA

hasarını ve erkek kısırlılığına yol açan spermdeki morfolojik değişiklikleri artırabilir (Kong ve diğerleri, 2014; Balasubramani ve diğerleri, 2020).

Sıçanlarda nikel maruziyeti testis dokularında antioksidan aktiviteleri azaltmış ve lipid peroksidasyonunu arttırmıştır. Nikel, üreme için toksik potansiyeli nedeniyle bir endokrin bozucu olarak kabul edilir (Beshir ve diğerleri, 2016). Luteinize edici uyarıcı hormon, folikül uyarıcı hormon ve testosteron ile etkileşimi gösterir (Wirth ve Mijal, 2010). Ni-NP'lerin memelilerde testis dokuları için toksik olduğu açıktır. Memeliler arasında erkekler, üreme üzerinde olumsuz etki gösteren çeşitli toksik maddeler için daha büyük risk altındadır (Wirth ve Mijal, 2010).

NiO-NP'ler, insan akciğer karsinomu hücrelerinde oksidatif stres aracılı hasarı indüklemiştir (Horie ve diğerleri, 2011). İnsan meme kanseri ve hava yolu epitel hücrelerinin canlılığı, doza bağlı bir şekilde NiO-NP'ler tarafından baskılanmıştır (Siddiqui ve diğerleri, 2012). Ayrıca, NiO-NP'lerin 72 saatlik tek bir intratrakeal damlatılmasından sonra, sıçanların akciğer dokusunda ciddi hasar gelişmiştir. Ayrıca erkek Wistar farelerinde intratrakeal damlatma yoluyla vücut ağırlığının kilogramı başına 0,015, 0,06 ve 0,24 mg NiO-NP'lere 6 hafta tekrar tekrar maruz kaldıktan sonra hepatotoksisite indüklenmiştir (Horie ve diğerleri, 2011).

Nikel toksisitesi mesleki tehlikelerle ilişkilendirilmiştir ve Ni-NP maruziyetinin işyeri kontakt dermatiti ve mesleki astıma yol açtığına dair çok az kanıt vardır (Arrandale ve diğerleri, 2012; Zhao ve diğerleri, 2009). Bir vaka çalışması, 26 yaşındaki bir kadın kimyagerin, ölçüldüğünde ve tedavi edildiğinde nikel nanopartikül tozuna maruz kaldıktan sonra boğaz iltihabı, solunum tıkanıklığı, "geniz akıntısı", yüz kızarması ve küpelerinde ve kemer tokasında cilt alerjisi yaşadığını göstermiştir. Güvenlik önlemi olmayan bir test tezgahında. TRUE yama testinin ardından, nikel pozitif reaksiyon gösterdiği bulundu. Semptomların tekrarlaması nedeniyle tesisin diğer alanlarında çalışmadı. Bu olay, şirketi gelecekte nikel nanopartikülleri ile uğraşırken güvenlik prosedürleri yapmaya teşvik etmiştir (Journey ve Goldman, 2014).

Bir çalışma, yetişkin bir sağlıklı erkeğin, metal ark yöntemiyle türbin yatakları için çalılara nikel püskürtme sırasında Ni NP'leri soluduğunu bildirdi. 13 gün maruz kaldıktan sonra öldü ve otopsi ölüm nedeni olarak yetişkin solunum sıkıntısı sendromunu bildirilmiştir. Akciğer makrofajlarında 25 nm'den küçük nikel nanoparçacıkları (Ni-NP'ler) ve maruz kalan deneklerin böbreklerinde ve idrarında akut tübüler nekroz belirtileri gösteren önemli miktarlarda nikel tespit edilmiştir (Philip ve diğerleri, 2010).

Ni NP'lerin birincil kaynağı inhalasyondur. Nikel NP'lerin (Ni-NP'ler) toksik etkilerine ilişkin çok az veri mevcuttur (Ahamed, 2011). Nikel nanopartiküllerin çevresel ve mesleki ortamlardaki toksisitesi, NP'lerin boyutları kadar konsantrasyonuyla da ilişkilidir. Genel olarak, NP'lerin toksisitesi boyut küçüldükçe artar. Ni NP'ler, nikel mikropartiküllerine kıyasla daha toksik olabilir (Zhao ve Wang, 2012).

İnsanların NiO NP'lere maruz kalma seviyeleri mevcut değildir. Ancak insan vücudunda bulunan Ni içeriğinin çoğu içme suyu ve besin kaynaklarından kaynaklanmaktadır (Boustani, Hojati, & Ebrahimzadeh, 2012). Ni'ye maruz kalma dermal temas, soluma ve oral yolla olabilir. ABD'de gıdalardan günlük ortalama Ni alımı 150-168 µg olarak bildirilmiştir. İçme suyu yoluyla, günde tipik Ni alımı 2 µg ve havadan 0,1-1 µg idir (Ulusal Toksikoloji Programı, 2011).

NiO NP'lerin artan kullanımı, oral yoldan maruz kalma şansını artırabilir ve insanlarda Ni içeriğinin su ve gıda kaynaklarına katkıda bulunabilir. GIT yoluyla absorpsiyon, NiO NP'lerin insan sistemlerine girişinin en olası yoludur ve muhtemelen NP'lerin yüzey yükü, bileşimi, hidrofobikliği ve boyutu tarafından yönetilir (Beloqui ve diğerleri, 2016; Fu ve diğerleri, 2013).

Günümüzde şirketler, maruz kalma riskine ve muhtemelen müteakip sağlık etkilerine yol açan nikel (Ni) ve nikel oksit (NiO) nanoparçacıkları (NP'ler) üretiyorlar (Journey, W.S ve diğerleri, 2014). Tarihsel sanayiden Ni içeren toza maruz kalma, bu tür maruziyetin kanser dahil çeşitli sağlık etkilerine neden olabileceği bilinmektedir (IARC, 2012).

Epidemiyolojik çalışmalarda akciğer tümörü riskinde artış gözlenmiştir. Çözünür ve çözünmez Ni partiküllerinde ise, sıçanlarda yapılan çalışmalar, maruz kalan sıçanlarda sadece çözünmeyen bileşiklerin (NiO, kristalin nikel sülfid) akciğer tümörlerini indüklediğini göstermiştir (Oller, 2002).

Bu, çözünür nikelin hızlı bir şekilde temizlenmesi ve sınırlı hücre alımı ile açıklanmıştır ve ayrıca tümörleri indüklemeye potansiyeli en yüksek olan nikel türleri,

- Akciğerde parçacıklar halinde bulunabilecek kadar çözünmez olan,
- Fagositoz yoluyla epitel hücrelerine verimli bir şekilde girebilen ve
- Fagozomlarda daha sonra DNA ve proteinlerle etkileşime girebilen Ni²⁺ iyonunu serbest bırakır (Goodman, 2010).

NiO NP'ler endüstriyel olarak fotoelektrik ve kayıt malzemeleri, katalizörler, sensörler vb. olarak kullanılır. Bu nedenle, endüstriyel toksikoloji ve iş sağlığı risk yönetiminde önemlidirler (Sutunkova, 2019) Pulmoner NiO NP bazlı toksikolojinin derecesi, maruz kalma dozu ve akciğerlerdeki biyolojik kalıcılık gibi ana faktörlere de bağlıdır (Oyabu, 2017). NiO NP'ler akciğerdeki diğer nanoparçacıklardan daha yüksek bir biyo-kalıcılığa sahip olduklarından, 1-3 ay boyunca kronik iltihaplanmaya neden olabilirler ve akciğerlerde 6 aya kadar kalabilirler (Chang, 2018).

Memeli sistemlerinde, NiO NP'lerin toksik etkileri, özellikle hava yolu hücreleri üzerinde araştırılmıştır (Lu ve diğerleri, 2009). Sıçanlarda NiO NP'lerin intratrakeal damlatılmasını takiben enflamasyonun neden olduğu akciğer toksisitesi iyi belirlenmiştir (Morimoto, Ogami, Todoroki, 2010).

Metallerin toksik olmasının bir nedeni, oksidatif strese neden olmalarıdır. Metal yükleme Askorbik asit, glutatyon gibi serbest radikal süpürücü moleküllerden ve bunların biyosentezi ve indirgenmesinde yer alan enzimlerden oluşan antioksidan sistemi aktive eder. Ağır metaller solunum sisteminde emilebilir, bitkilerde bazı fotosentetik süreçlere müdahale edebilir ve reaktif oksijen türevlerinin oluşumuna neden olabilir (Noctor, Foyer, 1998).

Metal oksit NP'lerin toksisitesini değerlendiren araştırmaların çoğu, NP kaynaklı olumsuz etkiler için çekici bir mekanizma olduğuna inanılan oksidatif stresin nedeni olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu göstermiştir (Nel ve diğerleri, 2009). Değerlendirilen toksikolojik son noktaları doğrulamak için NP'lerin fizikokimyasal özellikleri için kapsamlı karakterizasyonunu önerdi. Metal oksit NP'lerin toksisitesini değerlendiren araştırmaların çoğu, NP kaynaklı olumsuz etkiler için çekici bir mekanizma olduğuna inanılan oksidatif stresin nedeni olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu göstermiştir (Nel ve diğerleri, 2009).

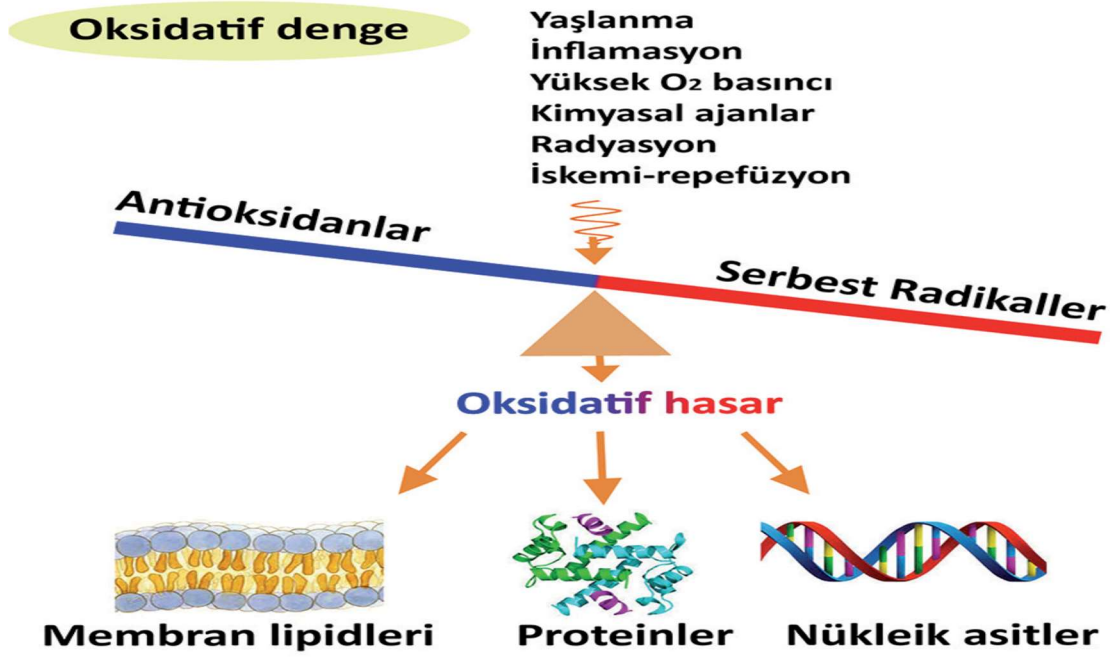
Serbest radikaller veya ROS dış yörüngesinde eşleşmemiş bir elektron bağlantı içerir. Reaktif ve kısa ömürlüdürler. Serbest radikaller, normal metabolizmayı ve hücre içi enerji üretimini sürdürmek için gerekli olan birçok reaksiyonla oluşur. (Kılınç ve Kılınç 2002). ROS, atmosferik oksijen, moleküler oksijen (O_2) veya dioksijen. Normal oksijenin küçük bir kısmı birincil olarak mitokondriden oluşur. Bu nedenle, hücresel bölme içindeki metabolizma, reaktif oksijen türlerine indirgenir. Önemli reaktif oksijen türleri, süperoksit radikallerine ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikallerine (OH) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüştürülür. Bunlardan ilk ikisi serbest radikallerdir. Hidrojen peroksit bir pro-oksidandır (Navarro, Boveris, 2004).

Oksidatif stres, serbest radikallerin ve antioksidanların biyolojik sistemlerde uzaklaştırılmasına neden olan bir dengesizliktir. Reaktif oksijen türleri, başta mitokondri olmak üzere organellerdeki normal metabolizma veya iskemi-reperfüzyon, yaşlanma, radyasyon, hiperoksi, inflamasyon, kimyasal maruziyet sonucu üretilen oldukça reaktif türlerdir (Yan ve Sohal, 1998).

Serbest radikaller endojen ve eksojen olmak üzere iki gruba ayrılır. Dahili; mitokondri, endoplazmik retikulum, sitokrom P-450, peroksizomlar, mikrozomlar, enflamatuvar hücrelerin aktivasyonu. Dış kaynaklar arasında endüstriyel kimyasallar, ilaçlar, besinler, iyonlaştırıcı radyasyon, ultraviyole ışık, ışık, sigara dumanı ve ksenobiyotikler bulunur. (Gümüştaş ve Atukeren, 2008).

ROS, süperoksit radikalini (O_2^-), hidroksil radikalini (OH), hidroperoksil radikalini (HO_2), hidrojen peroksiti (H_2O_2), alkoksi radikalini (RO), peroksi radikalini (ROO), singlet oksijeni (1O) içerir. Ve hepsi bitkiler için sitotoksik olan uyarılmış karbonil (RO^*) ROS hemen hemen tüm makromoleküllere saldırabilir, bu da hücrel bileşenlerde ciddi hasara, DNA lezyonlarına ve mutasyonlara neden olur ve bu genellikle onarılamaz metabolik işlev bozukluğuna ve hücre ölümüne yol açar (Karuppanapandian, 2011).

Doğası gereği kararsız moleküller olan serbest oksijen radikallerinin yıkımı, kendiliğinden veya antioksidanlar tarafından inaktivasyon yoluyla gerçekleşir (Kumar, Abbas ve Aster, 2014). Reaktif oksijen türlerinin üretimini ve bu maddelerin zarar görmesini engeller (Karabulut ve Gülay, 2016).



Şekil 1.2. Oksidatif denge (Özcan ve diğerleri, 2015)

Antioksidan, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu önleyen, bu moleküllerin neden olduğu hasarı önleyen ve detoksifikasyonu sağlayan vücudun savunma sistemini ifade eder. Biyolojik sistemlerde antioksidanlar enzimatik olmayan antioksidanlar ve enzimatik antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılır. Glutatyon S-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD), serbest radikal oluşumunu ve birikimini ve lipid peroksidasyonunu önleyen enzimatik antioksidanlardır. C vitamini (askorbik asit), glutatyon (GSH), E vitamini (α - tokoferol) ve A vitamini enzimatik olmayan antioksidanlardır (Uzun ve Kalender, 2013). “Oksidatif hasara neden olan kimyasallara karşı aktive olan en yaygın antioksidan enzimler SOD, CAT ve GPx’tir” (Apaydın ve diğerleri, 2016).

Antioksidan savunma sistemleri, hücrelerin oksidatif stres durumlarına ve DNA metabolizma yollarına karşı yaşamsal fonksiyonlarını koruyabilmeleri ve sürdürebilmeleri için gereklidir. Bu sistemler, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi ana antioksidan enzimlerden oluşur. Ayrıca, glutatyon transferazlar (GST’ler), bileşikleri detoksifiye etmeye, suda çözünürlüklerini artırmaya ve idrar yoluyla atılımı basitleştirmeye yardımcı olur (Kalender ve diğerleri, 2015; Doukali ve diğerleri, 2017).

Reaktif oksijen türlerinin üretimini engeller ve bu maddelerin zarar görmesini engeller. Enzimlerin ana rolü. Oksijen metabolize eden hücrelerde süperoksit seviyelerini düşük tutmanın lipid peroksidasyonunu engellediği söylenir. SOD, hücreler oksidatif strese maruz kaldığında baskılanır. Ancak stres uzun sürdüğünde ve ROS üretimi arttığında enzimler tükenir ve konsantrasyonları düşer (Kasapçopur Özel ve Birdan, 2014).

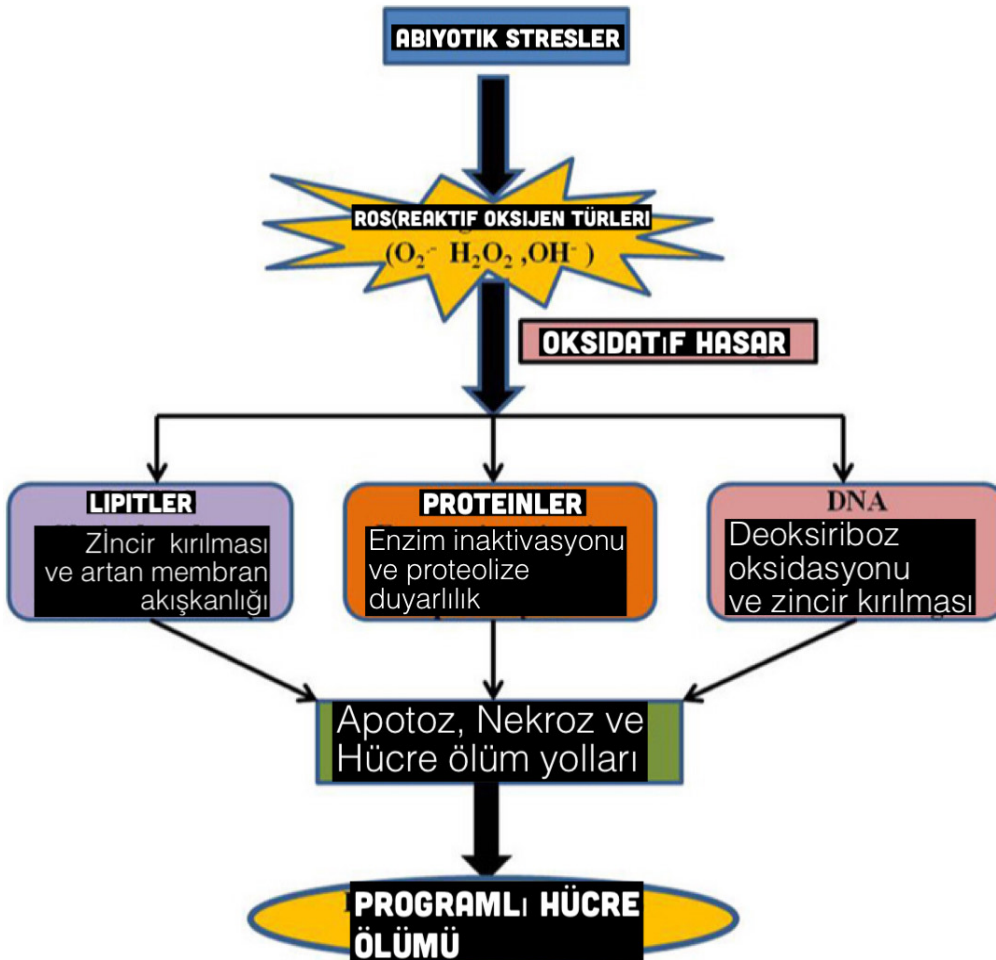
SOD bir süperoksit radikal enzimidir ve süperoksit radikallerinin CAT'de kullanılan H_2O_2 'ye dismutasyonunu katalize eder. Bu nedenle SOD ve CAT, deneysel çalışmalarda oksidatif stres ve toksisiteyi belirlemek için yaygın olarak kullanılan parametrelerdir. (Kasperczyk, 2012).

GPx, hücrelerin sitoplazmasında bulunan bir antioksidan selenoenzimdir. Bu enzimler ve glutatyon (GSH), esas olarak substrat olarak çözünür hidrojen peroksit ve alkil ile işlev görür. Peroksidaz azaltır (Bebe ve Panemangalore, 2003; Demir, Uzun, Durak, Kalender, 2011). GPx, oksidatif glutatyon ve GPx, lipidleri hücre içi ortamda peroksidasyondan korur. Onu koruyan ana enzimdir (Süleyman, Gül ve Erhan, 2018).

GST, elektrofilik ve hidrofobik bileşiklerin glutatyona bağlanmasına izin verir. Glutatyonun daha kolay temizlenen ve daha az toksik metabolitlere dönüşümünü katalize eder. GST katalitik olabilir veya katalitik olmayabilir. Birçok görev var. Hücre içi taşıyıcılar ve bağlayıcı özellikler yoluyla detoksifiye eder (Mehana, Meki, Fazili, 2012; Kasapçopur Özel ve Birdane, 2014; Ashok ve diğerleri, 2014).

Malondialdehit, hücre içi oksidatif stres tarafından tetiklenen stabil bir metabolit ve lipid peroksidasyonudur MDA, lipid peroksidasyonunun en olası biyobelirteçlerden biridir (Şener ve diğerleri, 2007). ROS aşırı üretildiğinde, hücre içi yapılarda DNA, protein ve hücresel antioksidan sistem modifikasyonları ve çoklu doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu (LPO) meydana gelir. LPO'nun son ürünü olması nedeniyle artan malondialdehit (MDA) içeriği LPO'nun önemli bir göstergesidir (Apaydın ve diğerleri, 2016).

Ayrışma, bir ara ürün olarak malondialdehit (MDA) üretir. MDA, kimyasal veya fiziksel oksidatif stresin neden olduğu peroksidatif hücre zarı hasarının bir indeksi. Yüksek MDA seviyeleri, çeşitli hastalıklarla ilişkili oldukları için tolere edilir. MDA, lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılır ve MDA, serbest radikalleri ölçmek için dolaylı bir yöntem olarak kullanılır. Lipit peroksidasyonu da reaktiftir. Enzimleri ve diğer hücreleri engelleyen serbest radikalleri ve toksik aldehytleri serbest bırakır. Bileşen tamamen devre dışı bırakıldı (Erdurmuş ve diğerleri, 2011)



Şekil 1.3. Ros etki mekanizması (Awasthi, 2015)

Hücre zarı yapılarında gözlenen başlıca toksik etkiler, zar proteinlerinin ve lipitlerin oksidasyonudur. Bu oksidasyonda lipit peroksidasyonu bilimsel araştırmalarda önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır. MDA miktarı, toksin kaynaklı hücre hasarının bir indeksi olarak kullanılır (Pandir, 2018).

NP'lerle doğrudan interkalasyon veya fiziksel ve/veya elektrokimyasal etkileşim dışında, ROS, DNA hasarına neden olan anahtar faktör olarak kabul edilir (Mehrabi, Wilson, 2007). ROS'un abiyotik ve biyotik strese dahil olan çok önemli ikinci haberciler olduğuna dair çok sayıda kanıt vardır (Takahashi, 2011). Ve programlı hücre ölümünü (PCD) kontrol etmek için önemli sinyal molekülleri olarak yer alır (Gechev ve Hille, 2005).

DNA gibi hücre bileşenlerine veya proteinlerin sülfhidril, karboksil veya imidazol gruplarına bağlanır ve aktivitelerini değiştirir. Hücresel işlemlere müdahale, metale maruz kalan sıklıkla redoks dengesizliklerine ve oksidatif strese neden olur (Sharma ve Dietz, 2009).

Çok sayıda apoptozu indükleyen ajan, ATP üretimi için elektron taşınmasının ayrılmasını indükleyebilir, bu da $\Delta\Psi_m$ 'de bir azalmaya ve ardından ROS oluşumuna yol açar. ROS aynı zamanda nanotoksikolojide hücre hasara ve sonunda hücre ölümüne neden olabilen ikincil süreçlere yol açan temel kimyasal süreç olarak kabul edilmektedir (Gou, Onnis-Hayden, 2010).

NP'lerle doğrudan interkalasyon veya fiziksel ve/veya elektrokimyasal etkileşim dışında, ROS, DNA hasarına neden olan anahtar faktör olarak kabul edilir (Mehrabi, Wilson, 2007). ROS'un bitkilerde abiyotik ve biyotik strese dahil olan çok önemli ikinci haberciler olduğuna dair çok sayıda kanıt vardır (Takahashi, 2011). Ve ayrıca programlı hücre ölümünü (PCD) kontrol etmek için önemli sinyal molekülleri olarak yer alır (Gechev ve Hille, 2005).

NP'lerin neden olduğu toksisitenin en yaygın nedeni, lipid peroksidasyon ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyelerini arttırırken GSH seviyelerinde düşüşe yol açabilen oksidatif streştir (Wang ve diğerleri, 2009; Akhtar ve diğerleri, 2010). NP'ler, daha geniş yüzey alanları nedeniyle hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi ROS seviyesini arttırır.

ROS üretimi hem sitotoksosite hem de genotoksosite ile sonuçlanır. Lipitlerin, proteinlerin ve DNA'nın peroksidasyonu yoluyla makromoleküllerin oksidatif hasarı, metabolik ve mitojenik yolların düzenlenmesine yol açan gen ekspresyonunun yanı sıra sinyal iletimini de değiştirmektedir (Ermak ve Davies, 2002).

Ni NP'ler önemli ölçüde daha reaktiftir ve diğer nikel bileşiklerine kıyasla daha fazla ROS yayma potansiyeline sahiptir (Latvala ve diğerleri, 2016). Şu anda nanomalzeme toksisitesi hakkında yetersiz bilgi ve in vivo çalışmalar vardır. Ni NP'lerin tam etki mekanizmasını belirlemek için araştırma gereklidir (Tiwari ve diğerleri, 2011).

NiONP'lere maruz kalmanın sıçan akciğerlerinde farklı akut ve kronik inflamatuvar yanıtlara yol açtığını göstermiştir (Jeong ve diğerleri, 2022). Ayrıca, sıçanlarda NiONP'lere maruz kalmanın, sıçanlarda oksidatif stres ve enflamatuvar yanıtla ilişkili olabilecek oksidanlar ve antioksidanlar arasında dengesizliğe neden olduğu da bildirilmiştir (An ve diğerleri, 2017).

Apoptoz yolunun kuralsızlaştırılması, neoplazm gelişiminin indüklenmesi dahil olmak üzere çok sayıda patolojik sürecin temelini oluşturabilir (Zou ve diğerleri 2016). Apoptosisin oluşmasına pek çok faktör neden olabilir, normal fizyolojik tepki dışında, enzimlerin ve proteinlerin yolundaki herhangi birinin bozulması zararlı etkilere neden olabilir. Apoptoz yolunun serbestleştirilmesine, reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu oksidatif stres neden olabilir (Liu ve diğerleri, 2016; Yang ve diğerleri, 2016).

Çalışmalar, oksidatif stresin NP'lerin sitotoksitesini tetiklemede anahtar bir yol olabileceğini göstermiştir (Ahamed ve diğerleri, 2011), Oksidatif stres mitokondri disfonksiyonuna, DNA, protein ve lipid hasarına yol açabileceği için de büyük bir tehdit oluşturmaktadır (Dorighello ve diğerleri, 2016).

Oksidatif stres, NP'lerin ROS seviyesi ve hücre canlılığı arasındaki olumsuz ilişkiler yoluyla sitotoksiteyi uyardığı anahtar bir mekanizma olarak rapor edilmiştir. Oksidatif stres, mitokondride elektron taşıma zinciri yoluyla meydana gelen ROS oluşumu ile kanser ve damar sertliği gibi hastalıklar, sigara içme, yaşlanma ve belirli besinler tarafından

şiddetlendirilebilen antioksidanlar arasındaki dengesizlik olarak bilinir (Horie ve diğerleri, 2012; Ahmad ve diğerleri, 2022).

Akciğer dokusu hayati öneme sahip organlardan birisidir. Solunum fonksiyonu, organizmaların hayatta kalması için kritiktir ve moleküler oksijen, yaşam için gerekli olan enerji için hayati öneme sahiptir (Semenza, 2011). Bu birincil rolle ilgili olarak, akciğerin fizyolojik modeli, gazı akciğerlerin içine ve dışına taşımak için iletken hava yollarından ve alveollerden kılcal damarlara difüzyonla gaz değişiminin gerçekleştiği alveoler zarlardan oluşur. Akciğer içinde oksijen, sistemik kan akışı tarafından nihai olarak dağıtılmak üzere alveolar septayı oluşturan hücreler yoluyla pulmoner kapillerlere serbestçe yayılır (Weibel ve Bachofen, 1979).

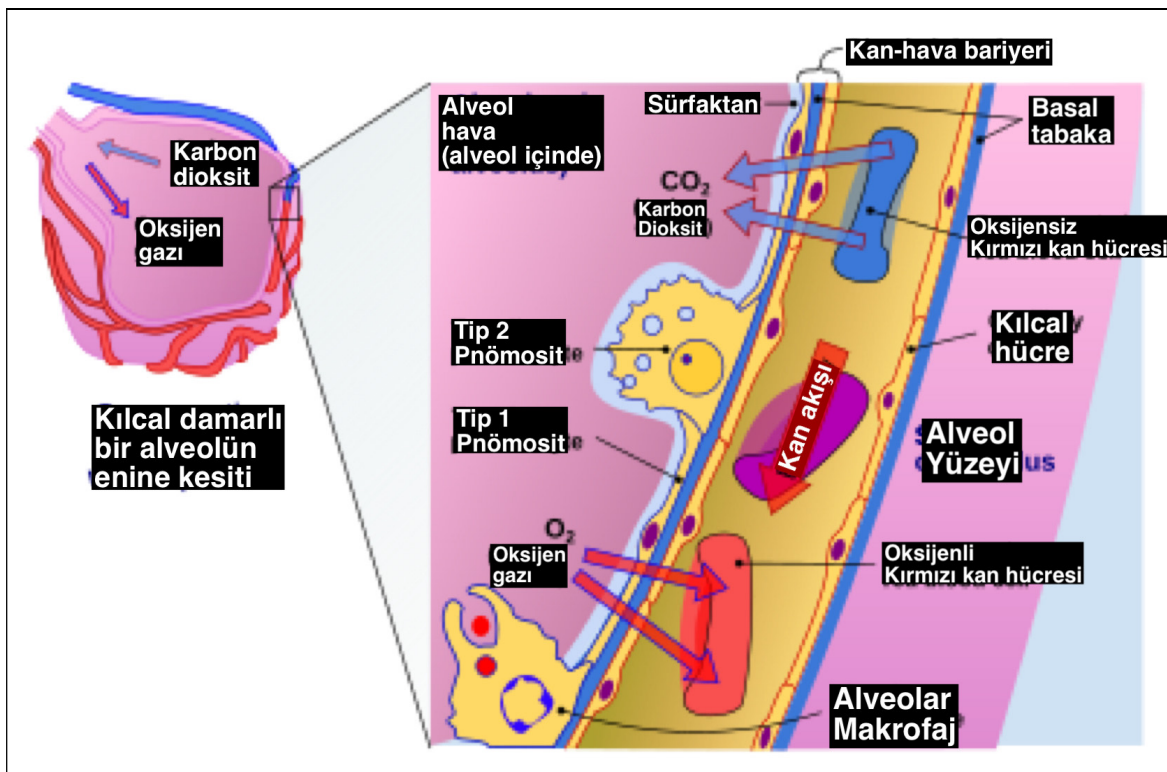
Solunum sisteminin en temel organı olan akciğerler, göğüs kafesinde yer alan ve göğüs boşluğunu çevreleyen bir seroza (plevra) ile çevrilidir. Plevranın corpus cavernosum tarafı düz mezotelyal hücrelerle kaplıdır. Mezotel hücrelerinin altında subserozal doku adı verilen gevşek bağ dokusu bulunur. Akciğer kapsülünü oluşturan bu bağ dokusu organı istila eder ve akciğeri loblara ve lobüllere ayırır. Akciğerin yapısındaki oluşum işlevlerine göre hava taşıyan tüpler ve solunum dokusu olmak üzere iki ana bölümde incelenirler (Junquera ve diğerleri, 2009; Özer, 2018; Ross ve diğerleri, 2006).

Hava taşıyan tüp, trakeanın göğüs boşluğuna ayrıldığı yerden başlar ve solunum dokularına devam eder. Trakeanın ikiye ayrıldığı noktaya çatallanma denir. Çatallanmadan akciğerin dışına kadar olan bronşlar ekstrapulmoner bronşlardır. Bronşun akciğere girdikten sonra dallanan kısmına intrapulmoner bronş denir (Junquera ve diğerleri, 2009; Ross ve diğerleri, 2006).

Solunum dokusu, sistemin işlevlerini yerine getiren en önemli parçasıdır. Bu bölümün özel bir yapısı vardır. Akciğer lobüllerinin içindeki işlevsel birimler alveol adı verilen yapılardan oluşur. Birçok alveol, alveol kesesi adı verilen torba benzeri bir yapı oluşturmak için birleşir (Kierszenbaum, 2006; Ovalle ve diğerleri, 2009; Özer, 2018).

İnteralveolar ve interkapsüler septa elastik, kollajenöz ve retiküler ipliklere ve bol miktarda kılcal damarlara sahiptir. Alveol dalları, kılcal damarlar, alveoller küre şeklinde çevreler (Junquera ve diğerleri, 2009; Ross ve diğerleri, 2006).

Alveoller, oksijen ve karbondioksit değişiminin gerçekleştiği birimlerdir. Alveol boşluğunu çevreleyen epitel basittir (Ross ve diğerleri, 2006). İçeride, akciğer hücreleri, alveolleri çevreleyen ince bir sitoplazmaya sahip epitel hücreleridir. Gaz alışverişi bu kısımlarda gerçekleşir. Kandaki karbondioksit bu çok ince duvardan alveollere taşınır ve alveollerden kana giden oksijen bu çok ince duvardan akar. Tüm bu katmanlara "kan-hava bariyeri" denir. Alveol duvarındaki ikinci hücre grubu, akciğer hücreleri II'dir. Bunlar, yuvarlak ve lümene doğru çıkıntı yapan birkaç hücredir (Junquera ve diğerleri, 2009; Kierszenbaum, 2006).



Şekil 1.4. Hava kan bariyeri (Sheenan, 2003)

Apoptoz, organizma gelişimi sırasında meydana gelen, programlanmış hücre ölümü olarak bilinen, genetik olarak düzenlenen fizyolojik bir süreçtir. Hücre homeostazını korumak, hücre çoğalması ve hücre ölümü arasında bir denge gerektirir. Bu denge bozulduğunda kanser ve birçok otoimmün veya dejeneratif hastalık ortaya çıkabilir. Apoptozun erken evrelerinde, hücreler apoptotik bir sinyal aldığında, proteaz enzim ailesinin kaspazları salınır ve hücredeki diğer sindirim enzimlerini aktive ederek apoptozu tetikler. Apoptoz, üç kaspaz bağımlı sinyal yolu tarafından tetiklenebilir. 1. Ölüm Reseptör Yolu 2. Mitokondriyal Yol 3. Endojen Endoplazmik Retikulum Yoludur (Duenas ve diğerleri, 2020).

Ölüm reseptörü sinyali, tümör nekroz faktörü (TNF) ailesi üyelerinin ve yağ asidi sentaz (FAS) ligand ailesi üyelerinin ilgili reseptörlerine bağlanması üzerine hücre zarından aktive edilir. Ligand-reseptör etkileşimleri yoluyla prokaspazlar, apoptotik ilerlemenin başlamasını tetikleyerek aktif kaspazlara dönüştürülür. Bu apoptotik yol, pro-kaspaz-3'ü aktive ederek kaspaz-8 aktivasyonunu uyarır. Alternatif olarak, TNF-a, kaspaz-2 21 aktivasyonuna yol açan reseptör etkileşimli proteine (RIP) bağlanarak apoptozu indükleyebilir (Duenas ve diğerleri, 2020).

Mitokondriyal yol, hücre içinde meydana gelen ölüm uyaranlarına bağlıdır. Bu uyaranlar arasında DNA hasarı, artan hücre içi reaktif oksijen türleri (ROS), katlanmamış proteinlerin varlığı ve büyüme faktörlerinin eksikliği yer alır. Bu yola, membran geçirgenliği üzerine mitokondri tarafından sitoplazmaya salınan proteinler aracılık eder. Bu proteinlerden biri olan sitokrom c, apoptotik proteaz aktivatörüne (Apaf-1) bağlanır ve dATP ile bir kompleks oluşturur. Bu kompleks kaspaz 3, 6 ve 7'yi aktive eder ve procaspase-9'un kaspaz-9'a dönüşümünü indükler (Duenas ve diğerleri, 2020).

Mitokondriyal iç yolak, Bcl-2 ailesine ait proteinler tarafından düzenlenir. Bcl-2 ailesi proteinleri iki protein grubundan oluşur. Pro-apoptotik proteinler: Bax, Bak, Bad, Bcl-Xs, Bid, Bik, Bim, Anti-apoptotik proteinler: Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, Bfl-1, Mcl-1 Sitokrom c salınımını indükler anti-apoptotik proteinler ise sitokrom c salınımını bloke ederek apoptozu kontrol eder (Duenas ve diğerleri, 2020).

Endoplazmik retikulum yolu, hidrofobik etkileşimler yoluyla protein kümelerinin oluşumu ile aktive edilir. Kalsiyum homeostazı dengesizliği, hipoksi, oksidatif stres veya ER'deki kontrolsüz protein artışlarından agregatlar oluşabilir. Bu durumda ER kaspaz 12'yi uyarır, apoptozu indükler ve hücre ölümünü başlatır (Duenas ve diğerleri, 2020).

Apoptoz ile ilişkili genlerden biri, bir tümör baskılayıcı gen olan p53'tür. Bu gen birçok kanser türüyle ilişkilidir. Apoptoz ve hücre döngüsü kontrolünde rol oynar ve bu gendeki mutasyonlar apoptozu engelleyerek kansere neden olabilir (Scott, 2000). Apoptoz proteinlerinin (IAP'ler) inhibitörleri, kaspazların endojen inhibitörleridir. Kaspaz aktif bölgesine bağlanarak kaspaz aktivitesini inhibe edebilirler.

Bu proteinlerin kanserde düzensiz olarak ifade edildiği bilinmektedir (LaCasse, 2008). Apoptotik mekanizmanın işlev bozukluğu, hücre birikimine neden olarak karsinogeneze yol açar.

p53 proteini 393 amino asitten oluşur ve bu protein DNA tamiri, hücre döngüsünün denetlenmesi, hücrenin genomik olarak düzenlenmesi, genetik materyalin hücre bölünmesi sırasında dağılımı ve sonrasında ifade edilmesi gibi birçok hücrenin oluşumundan yaşlanmasına ve programlı olarak ölümüne gibi olayda önemli rol almaktadır. *p53* ayrıca DNA replikasyonunda işlevsel olduğu bölgeyle etkileşime geçerek replikasyonun oluşumunu engeller. Bu mekanizma ile transkripsiyondan bağımsız bir şekilde replikasyonu düzenlemektedir (Harris, 1996).

p53, görevlerini transkripsiyon faktörü olarak işlem görerek genlerin transkripsiyonlarını denetleme veya proteinler vasıtası ile DNA ile fiziksel olarak etkileşime girerek gerçekleştirmektedir (Harris, 1996). *p53* hücrenin soy devamlılığında görevli önemli bir tümör supresör genidir. Tümör supresör genler hücrenin bölünmesinde negatif yönde olarak görevli olan genlerdir. Hücre döngüsünü denetler ve *p53* DNA'da meydana gelen mutasyonlar sonucu tamir sistemlerinin etkin hale gelmesini sağlayarak, DNA'nın stabil kalmasını sağlar. DNA hasarının tamir olmadığı durumlarda hasar bulunan hücreleri apoptoza yönlendirebilmektedir (Ho ve diğerleri, 2006).

p53 proteini; telomer erozyonu, onkogenik stres, hipoksi, ribozomal stres ve DNA hasarı dahil olmak üzere çoklu hücresel stres sinyallerinin alınmasıyla etkinleşir. Aktivasyon üzerine, *p53*, çoklu gen yapılarını teşvik eder ve DNA onarımı, hücre döngüsünü durdurma, apoptoz, otofaji ve yaşlanma işlevlerini yerine getirmektedir (Khan ve diğerleri, 2021). *p53*, Bcl-2 gibi genlerin RNA'nın düzenlenmesini sağlamaktadır. İnsanlarda *p53* geni, 17. kromozomun kısa kolunda yer alır ve 20 kb'lik bir bölgeyi kapsayan 11 ekzon içeren bir gen tarafından kodlanır (Ho ve diğerleri, 2006).

p53, hücre içerisinde dörtlü bağ yapmış (tetramer) şekilde işlevseldir (Koçak, Yıldırım ve Yıldırım, 2011). İstatistiksel olarak bakıldığında, insanlarda ortaya çıkan kanserlerde *p53* mutasyonları bu kanserlerin %50'sinde görülmektedir.

Bu mutasyonların %95'i, *p53* proteininin DNA'ya bağlandığı DNA bağlanma bölgesinde meydana gelir. Meydana gelen mutasyonların %75'i, tek nükleotid baz değişikliklerinin neden olduğu mutasyonlardır (Bunz 1998, Schulz, 2007).

p53, genomun koruyucusu (gardiyanı) olarak kabul edilir ve kanserin başlaması ve ilerlemesi arasındaki temel olaylara katılarak kanser biyolojisinde kritik bir rol oynar. Çoğunlukla *p53* geninde sadece bir nükleotid mutasyona uğrayarak *p53* proteininde tek bir amino asit değişikliğine yol açar (Mirgayazova ve diğerleri, 2020).

Hücre içerisinde meydana gelen hasara göre kararlı yapıda olan *p53*, tamir mekanizmalarının çalışması için döngüyü durdurabileceği gibi, tamir imkaansızsa, programlı hücre ölümüne hücreyi yönlendirebilmektedir (Schulz, 2007). Bir transkripsiyon faktörü olarak *p53* proteini, çift sarmal kopmaları ve telomer hasarı gibi durumlarda dörtlü yapılar (homotetramerler) şeklinde doğrudan DNA'ya bağlanır (Ho ve diğerleri, 2006).

Bu yapıların oluşmaması durumunda DNA ile ilişki kuramadığından DNA ile doğrudan bağlantılı olan görevlerini yapamaz. (Gasco, Shami, Crook, 2002). *p53*'ün transkripsiyon faktörü olarak ve transkripsiyondan bağımsız mekanizmalarla işlevlerinde bu bölge oldukça önemlidir (Prives ve Manfredi, 1993).

Onkogenlerde oluşan mutasyonlar çoğunlukla *p53* geninin DNA'ya bağlanmasını sağlayan bölgeyi kodlayan dizilerden oluşmaktadır (Prives ve Manfredi, 1993). İstatistiksel olarak; *p53* mutasyonları insan kanserlerinin %50'sinde bulunur. Mutasyonların %95'i, *p53* proteininin DNA'ya bağlandığı DNA bağlanma bölgesinde meydana gelir. Mutasyonların %75'ine tek baz mutasyonları denilmektedir (Ho ve Fitzgerald, 2006).

p53 proteini kristal yapı değerlendirmeleri *Tp53* proteinin yapısal olarak durumu ve DNA ile olan ilişkisini ortaya çıkardığı gibi *Tp53* geninde gerçekleşen mutasyonların görevlerini de ortaya çıkarmıştır. Çalışmalar, *Tp53* proteinindeki bilinen mutasyonların %20'sinin, protein yapısının DNA ile etkileşime girdiği iki arginin amino asidini değiştirerek meydana geldiğini göstermiştir. DNA ve *p53* proteininin kristal yapıları üzerine yapılan araştırmalar, bu argininlerin, *p53* proteini ve DNA arasındaki bağ oluşumunda çok önemli olduğunu göstermiştir (Ho ve Fitzgerald, 2006).

Bu tezin amacı NiO ve NiONP'lerin ratların akciğer dokusu üzerindeki etkilerini histopatolojik, oksidatif stres parametreleri ve moleküler düzeyde araştırmaktır. Bu amaçla bu çalışmada NiO ve NiONP'lerin ratların akciğer dokusunda oluşturduğu patolojik etki ışık mikroskobu ile incelenmiştir. Araştırmada akciğer dokusundaki antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx, GST) ve lipid peroksidasyonun önemli bir belirleyicisi olan MDA seviyesindeki değişiklikler değerlendirilmiştir. Ayrıca NiO ve NiO NP'lerin rat akciğer dokusunda apoptozu indüklemeye yeteneği p53 mRNA seviyeleri araştırıldı.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvanlar

Hayvanın deney protokolleri, Gazi Üniversitesi Yerel Hayvan Etik Kurulu tarafından onaylanan ve laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanım kılavuzuna (Etik numarası: G.Ü.ET-23.036) uygun olarak gerçekleştirildi. Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde ağırlıkları ortalama 250-300 g olan 42 adet albino erkek Wistar cinsi rat temin edildi. Sıçanlar %40 nem, $22^{\circ}\text{C} \pm 2$ sıcaklıkta, 12-12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde plastik kafeslerde bakıldı ve ad libitum standart pelet yem ve musluk suyu ile beslendi.



Resim 2.1. Deney grubundaki ratlar ve bulunduğu kafesler

2.2. Kimyasallar

Nikel Oksit Nanopartikülü (NiO-NP) (yüksek saflıkta: 99.55+%, boyut: 10-40 nm) ve Nikel Oksit (NiO) Mikropartikülü (saflık: 95 %, boyut: 325 mesh, siyah) Nanografi'den temin edilmiştir. Suda çözünür partiküller olması nedeniyle deney hayvanlarına verilmeden önce distile suda çözünmüştür (Dumala ve diğerleri, 2017).

2. Nikel Oksit nanopartiküllerinin karakterizasyonu

Nanopartiküllerin yüzey alanını, boyutunu, dağılım durumunu değerlendirmek için taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak karakterize edilmiştir. Nikel oksit nanopartiküllerinin morfolojisini ve büyüklüğünü incelemek için distile su içindeki nikel oksit nanopartikül çözeltisi 0,01 mg/kg'lık bir konsantrasyonda hazırlanarak bir damla süspansiyon lamelin üzerine damlatılarak, SEM stublarına çift taraflı bant ile tutturulmuştur. Örnekler Polaron SC502 marka kaplama cihazında vakum altında altın ile kaplanmıştır. Nanopartiküller SEM'de görüntülenerek fotoğrafları çekilmiştir (Dumala ve diğerleri, 2017).

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Ratlar kontrol grubu (n=6) ve NiO toz uygulama grubu (n=18) ve NiO NP (n=18) olarak üç gruba ayrılmıştır. Uygulama grupları da kendi içerisinde üç gruba ayrılmıştır. Tüm deney grupları ve gruplardaki hayvanlara verilen madde miktarları çizelge 1.1'de verilmiştir.

Çizelge 1.1. Tüm deney grupları ve uygulanan madde miktarları

<i>Grup No</i>	<i>Gruplar</i>	<i>Hayvan sayısı</i>	<i>Uygulanacak madde miktarı</i>	<i>Uygulama süresi</i>
I	Kontrol Grubu	6	(v.a) distile su	21 gün
II	Nikel oksit oral uygulama grubu	6	150 mg/kg (v.a) (1/50 LD50)	21 gün
III	Nikel oksit intraperitoneal uygulama grubu	6	20 mg/kg (v.a)	21 gün
IV	Nikel oksit intravenöz uygulama grubu	6	1 mg/kg (v.a)	21 gün
V	Nikel oksit nanopartikülü oral uygulama grubu	6	150 mg/kg (v.a)	21 gün
VI	Nikel oksit nanopartikülü intraperitoneal uygulama grubu	6	20 mg/kg (v.a)	21 gün
VII	Nikel oksit nanopartikülü intravenöz uygulama grubu	6	1 mg/kg (v.a)	21 gün

(v.a): vücut ağırlığı

Bu çalışmada her grupta 6 rat olacak şekilde toplam 42 rat kullanıldı. Ratlara sabah 9:00-11:00 saatleri arasında uygulama yapıldı. Uygulanan maddeler, deneyin ilk gününün 0. gününde alınmıştır. Deney 21 gün sürmüş ve nikel oksit tozu ve nikel oksit nanopartikülleri şeklindeki maddeler sıçanlara günde bir kez oral (gavaj), intraperitoneal ve intravenöz (kuyruk veninden) olarak uygulanmıştır.

2.3.1. Grup: Kontrol grubu

Kontrol grubunda bütün ratlara her biri günlük vücut ağırlığı (v.a.) serbest su verilmiştir.

2.3.2. Grup: NiO oral uygulama grubu

Ratlara her biri günlük 150 mg/kg vücut ağırlığı (v.a) nikel oksit dozu serum fizyolojik (Sf) (1 ml/kg v.a.) içinde çözünerek gavaj olarak verilmiştir.



Resim 2.2. Ratlara oral(gavaj) uygulaması

2.3.3. Grup: NiO intraperitoneal uygulama grubu

Ratlara her biri için günlük 20 mg/kg vücut ağırlığı (v.a) nikel oksit dozu serum fizyolojik (Sf) (1 ml/kg v.a.) içinde çözünerek intraperitoneal olarak verilmiştir.



Resim 2.3. Ratlara intraperitoneal uygulaması

2.3.4. Grup: NiO intravenöz uygulama grubu

Ratlara her biri için günlük 1 mg/kg vücut ağırlığı (v.a) nikel oksit dozu serum fizyolojik (Sf) (1 ml/kg v.a.) içinde çözünerek intravenöz olarak verilmiştir. İntravenöz uygulama deney hayvanlarının kuyruk veninden yapılmıştır.



Resim 2.4. Ratlara intravenöz uygulaması

2.3.5. Grup: NiO-NP oral uygulama grubu

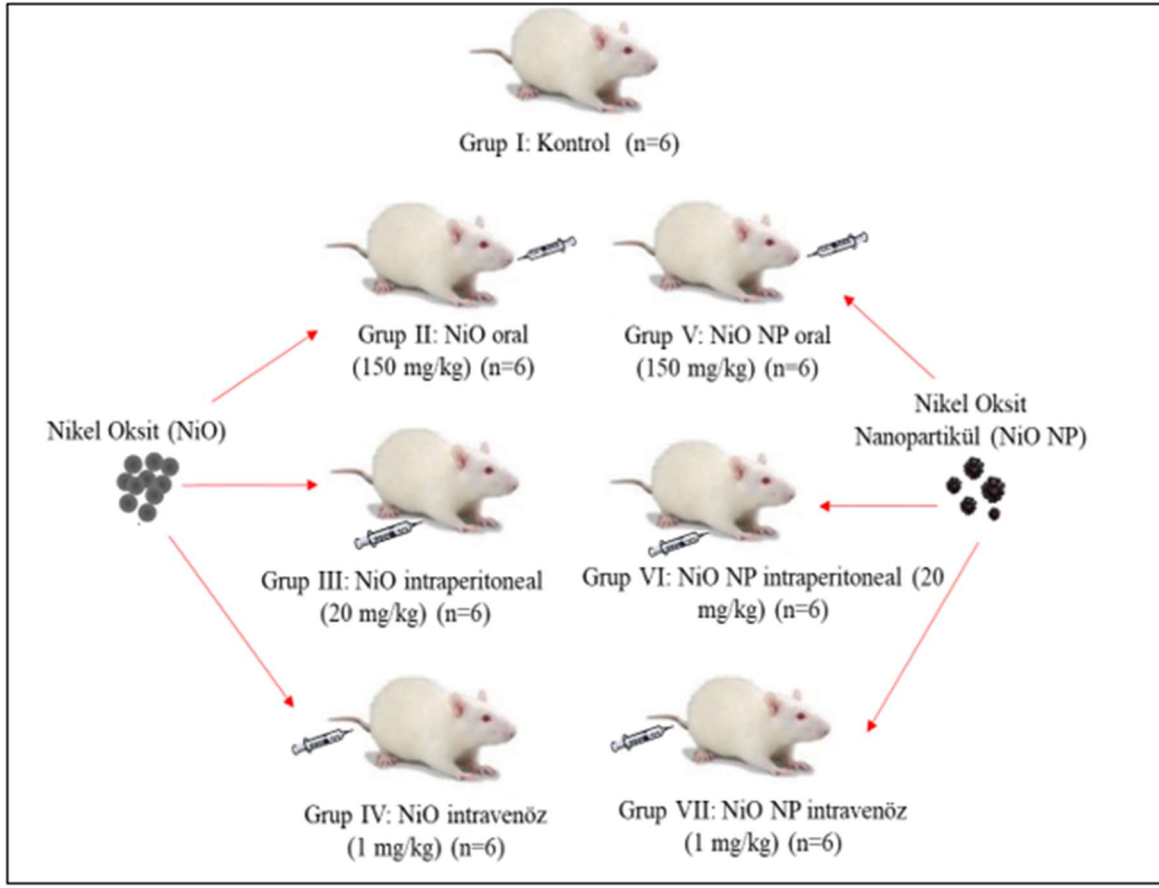
Ratlara her biri için günlük 150 mg/kg vücut ağırlığı (v.a) nikel oksit nanopartikülü dozu serum fizyolojik (Sf) (1 ml/kg v.a.) içinde çözünerek gavaj olarak verilmiştir.

2.3.6. Grup: NiO-NP intraperitoneal uygulama grubu

Ratlara her biri için günlük 20 mg/kg vücut ağırlığı (v.a) nikel oksit nanopartikülü dozu serum fizyolojik (Sf) (1 ml/kg v.a.) içinde çözünerek intraperitoneal olarak verilmiştir.

2.3.7. Grup: NiO-NP intravenöz uygulama grubu

Ratlara her biri için günlük 1 mg/kg vücut ağırlığı (v.a) nikel oksit nanopartikülü dozu serum fizyolojik (Sf) (1 ml/kg v.a.) içinde çözünerek intravenöz olarak verilmiştir. İntravenöz uygulama deney hayvanlarının kuyruk veninden yapılmıştır.



Şekil 2.1. NiO-NP uygulama grupları

21 günün sonunda bütün gruplarda bulunan ratlar, ketamin ve ksilazin (45 mg/kg - 5 mg/kg) maddeleri aracılığıyla intramuskular (i.m.) yoldan anestezi edildikten sonra her bir gruptan 6 rat disekte edilmiştir. Disekte olan ratların akciğer dokuları antioksidan enzim (SOD, CAT, GPx ve GST) aktiviteleri ve MDA düzeyleri, histopatolojik olarak incelemeler ile gen ekspresyonu çalışmaları için dokular temizlenerek alınmıştır.

Disekte ratlardan alınan akciğer dokuları ışık mikroskopunda incelemek için tamponda yıkanarak Formaldehit fiksatifine alınmıştır. MDA düzeyi ve antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi için ayrılan akciğer dokuları da daha sonra çalışılmak üzere -80°C'de muhafaza edilmiştir. Gen ekspresyonu çalışması için disekte sırasında akciğer dokuları trizol içine alınmış ve çalışılana kadar 80°C'de muhafaza edilmiştir.

2.4. Biyokimyasal İncelemeler

2.4.1. Malondialdehit miktarının belirlenmesi

MDA tayini için akciğer dokuları fosfat tamponu içerisinde homojenize edilerek +4°C'de santrifüj için 12000 rpm'de 15 dakika döndürüldü. Elde edilen homojenatlardan MDA miktar tayini için, üreticinin protokolüne göre ratlarda MDA miktarını ölçen Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) BT LAB (Bioassay) Technology Laboratory (Cat.No: E0156Ra) ticari kiti kullanıldı. Bu yöntemin temeli, lipid peroksidasyonunun ürünü MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyonu ile sonucu oluşan renk değişimine dayanmaktadır. Absorbansı, 96 kuyucuklu plaka (mikroplaka) okuyucuda (HEALES Multimode Plate Reader 12V DC 8" Touch Screen MB-580) 532 nm'de okundu ve miktarı nmol/mg protein olarak verildi. Numunelerdeki MDA miktarı standart eğriden hesaplandı.

2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi

Süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesinin belirlenmesi

SOD aktivitesini belirlemek için Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) BT LAB (Bioassay) Technology Laboratory (Cat.No: E1444Ra) ticari kiti kullanıldı. Mevcut kitin üretici protokolü takip edilerek akciğer dokularında SOD aktivitesi analiz edildi. Deney için akciğer dokuları tamponda homojenize edildi ve homojenatlar santrifüj için 12000 rpm'de 4°C'de 15 dakika döndürüldü. Kit protokolü takip edilerek absorbansı, 96 kuyucuklu plaka (mikroplaka) okuyucuda (HEALES Multimode Plate Reader 12V DC 8" Touch Screen MB-580) 450 nm'de okundu ve SOD enzim aktivitesi U/mg protein olarak verildi.

Katalaz (CAT) enzim aktivitesinin belirlenmesi

CAT aktivitesini belirlemek için Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) BT LAB (Bioassay) Technology Laboratory (Cat.No: E0869Ra) ticari kiti kullanıldı. Mevcut kitin üretici protokolü takip edilerek akciğer dokularında CAT aktivitesi analiz edildi. Deney için akciğer dokusu tamponda homojenize edildi ve homojenatlar santrifüj için 12000 rpm'de 4°C'de 15 dakika döndürüldü. Üretici protokolünü takiben homojenatlar,

CAT aktivitesi için absorbansı, 96 kuyucuklu plaka (mikroplaka) okuyucuda (HEALES Multimode Plate Reader 12V DC 8" Touch Screen MB-580) 450 nm'de okundu. Hesaplamalar yapıldıktan sonra enzimin aktivitesi mmol/mg protein olarak verildi.

Glutatyon peroksidaz (GPx) enzim aktivitesinin belirlenmesi

GPx aktivitesini belirlemek için Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) BT LAB (Bioassay) Technology Laboratory (Cat.No: E1172Ra) ticari kiti kullanıldı. Mevcut kitler kullanılarak akciğer dokularında GPx aktivitesi üretici talimatlarına göre analiz edildi. Deney için akciğer dokuları tamponda homojenize edilerek santrifüj için 12000 rpm'de 4°C'de 15 dakika döndürüldü. Üretici protokolünü takiben homojenatlar, GPx aktivite tayini için absorbanları 96 kuyucuklu plaka (mikroplaka) okuyucuda (HEALES Multimode Plate Reader 12V DC 8" Touch Screen MB-580) 450 nm'de okundu. Enzimin aktivitesi nmol/mg protein olarak verildi.

Glutatyon-S-transferaz (GST) enzim aktivitesinin belirlenmesi

GST aktivite tayini için Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) BT LAB (Bioassay) Technology Laboratory (Cat.No: E0513Ra) ticari kiti kullanıldı. Mevcut kitlerin üretici protokolü takip edilerek akciğer dokularında GST aktivitesi analiz edildi. Deney için akciğer dokuları tamponda homojenize edildi. Homojenatlar santrifüj için 12000 rpm'de 4°C'de 15 dakika döndürüldü. GST aktivitesi için absorbanlar, 96 kuyucuklu plaka (mikroplaka) okuyucuda (HEALES Multimode Plate Reader 12V DC 8" Touch Screen MB-580) 450 nm'de okundu. GST enzim aktivitesi hesaplandı aktivite nmol/mg protein olarak verildi.

2.5. Gen Ekspresyon Analizleri

Total RNA, QIAzol Lysis Reagent (Qiagen, Almanya) kullanılarak doku örneklerinden ekstrakte edildi. Total RNA'dan cDNA Sentezi yapılırken RT² First Strand Kit (Qiagen, Almanya) kullanıldı. Seyreltik cDNA örneklerinden *Tp53rk* transkriptlerine ait primerler (Qiagen, Almanya) ve RT² SYBR Green ROX FAST Mastermix (Qiagen, Almanya) kullanılarak üreticinin talimatlarına uygun şekilde qRT-PCR reaksiyonları hazırlandı. House-keeping gen olarak Actin-beta (ACTB) geni kullanıldı.

Manipölasyondan kaynaklanan hataları önlemek için tüm örnekler iki kopya halinde çalışıldı. Elde edilen Ct değerleri kullanılarak delta delta Ct analizi yapıldı ve veriler, Kontrol grubunun ortalamasında elde edilen değerler kullanılarak normalize edildi.

2.5.1. Total RNA İzolasyonu

Akciğer dokusundan total RNA izole edilirken aşağıdaki protokol uygulanmıştır.

1. Rat akciğer dokuları (100 mg), 1 mL QIAzol Lysis Reagent (Qiagen, Almanya) içeren ependorf tüplere alındı.
2. Dokular ultrasonik homojenizatör (Bandelin SONOPULS ultrasonic homogenizer HD 2070, Berlin, Germany) kullanılarak parçalandı.
3. Tüplere 200 µL kloroform eklenip iyice vortekslendi.
4. Tüpler 12,000 x g'de 4°C'de 15 dakika santrifüj edildi.
5. Aköz faz 1,5 mL'lik yeni ependorf tüpe alındı.
6. Aköz faza 500 µL izopropanol eklenip alt-üst edildi ve tüpler -20 °C'de 10 dk inkübe edildi.
7. Tüpler 12,000 x g'de 4°C'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant kısmı atıldı.
8. Pelletin üzerine %75'lik etanol 1 ml alınarak eklenip pellet dipten kalkıncaya kadar vortekslendi.
9. Tüpler 7500 x g'de 4°C'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant kısmı atıldı.
10. 7. ve 8. basamak tekrarlanarak ağzı açık şekilde tüpler oda sıcaklığında kurutuldu.
11. Pellet kısmı 100 µL nükleaz içermeyen su ile resüspanse edilip tüpler buza alındı.
12. Örneklerin saflığı ve konsantrasyonu NanoDrop 2000c (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, United States of America) cihazında ölçüldü.

2.5.2. cDNA Sentezi

RT² First Strand Kit (Qiagen, Almanya) ile toplam RNA'dan cDNA kullanılarak sentezlendi. Her örnek 25 ng-5 µg RNA içeren nükleaz içermeyen su ile seyreltilti. PCR tüplerine 6 µL Buffer GE2 (gDNA elimination buffer) ve 8 µL total RNA eklenip 5 dakika 37 °C'de inkübe edildi. Daha sonra 6 µL BC4 (Reverse transcriptase primer) eklenerek, 15

dakika 42 °C’de, 5 dakika 95°C’de inkübe edildi. En son elde edilen cDNA örnekleri -20 °C’de saklandı.

2.5.3. Kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR)

Real-time PCR ile ilgili çalışmalar Rotor-Gene Q (QIAGEN's Real-time PCR cyclers) cihazında gerçekleştirildi. Elde edilen cDNA örnekleri, 91 µL nükleaz içermeyen su eklenerek seyreltilti. *p53* genlerine ait primer assay’ler (Qiagen, Almanya) kullanılarak her bir örnek için aşağıdaki tabloda belirtilen şekilde reaksiyon hazırlandı (Çizelge2).

Çizelge2.1: mRNA qPCR reaksiyonu kurabilmek için gerekli malzemeler ve miktarları.

2x RT ² SYBR Green ROX FAST Mastermix	12,5 µL
RNase içermeyen su	10,5 µL
Primer	1 µL
cDNA örneği	1 µL
Toplam reaksiyon hacmi	25 µL

Hazırlanan PCR tüpleri 10 dakika 95 °C’de, 95 °C’de 15 saniye, 60 °C’de 1 dakika ve 60-95 °C’de döngü sayısı 40 olarak melting curve programı kurulu Rotor-Gene Q (Qiagen, Almanya) Real-Time PCR cihazı ile çalışma başlatıldı. Actin-beta (*Actb*) geni house-keeping gen olarak kullanıldı. Tüm örnekler çift tekrarlı olacak şekilde çalışıldı. Elde edilen Ct değerleri kullanılarak delta delta Ct analizi yapıldı ve veriler normalize edildi.

2.6. Histopatolojik incelemeler

Akciğerin doku kesiti %10'luk nötral formal fiksatifte fikse edildikten sonra histolojik doku prosedürü uygulandı. Parafine gömülmüş doku örnekleri 6-7 µm kalınlığında kesitler halinde kesildi ve ardından rutin hematoksilin/eozin (H&E) ile boyandı. Dokular ışık mikroskobu (Olympus BX51, Tokyo, Japonya) ile incelendi ve görüntüler bir kamera (Olympus E-330, Olympus Optical, Japonya) ile fotoğraflandı.

Her doku bloğundan 10'dan fazla preparat incelendi ve her iki doku için mikroskopta incelendi. Dokularda oluşan patolojilere göre yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) hasar olarak patoloji derecelendirme tablosu oluşturuldu.

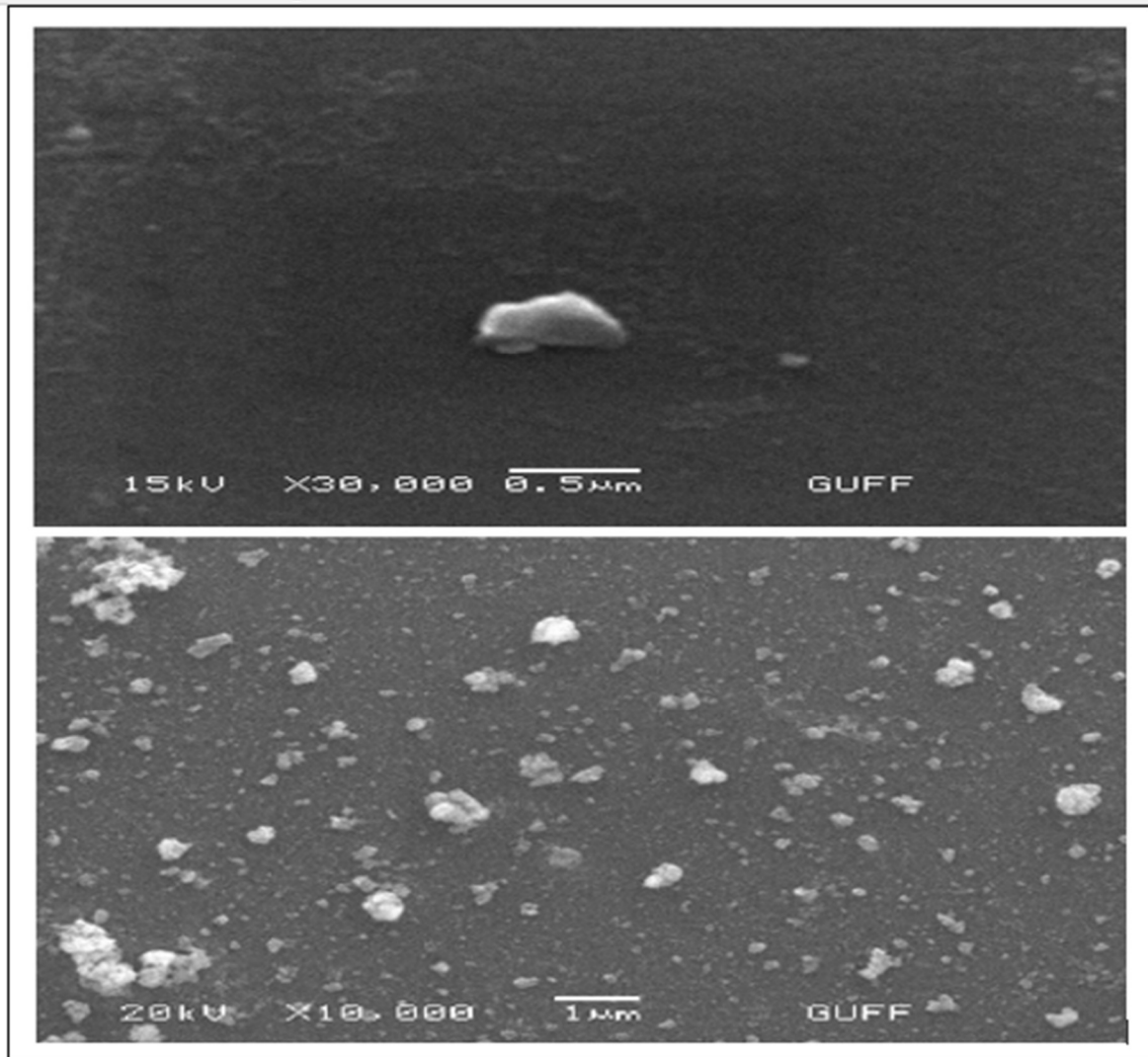
2.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Elde edilen veriler istatistiksel analizleri kullanılarak SPSS IBM Statistics 22 versiyonu ile yapıldı. (ANOVA) Tek yönlü varyans analizi ve Tukey testi ile kullanılarak değerlendirildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Nikel Oksit nanopartiküllerinin karakterizasyonu

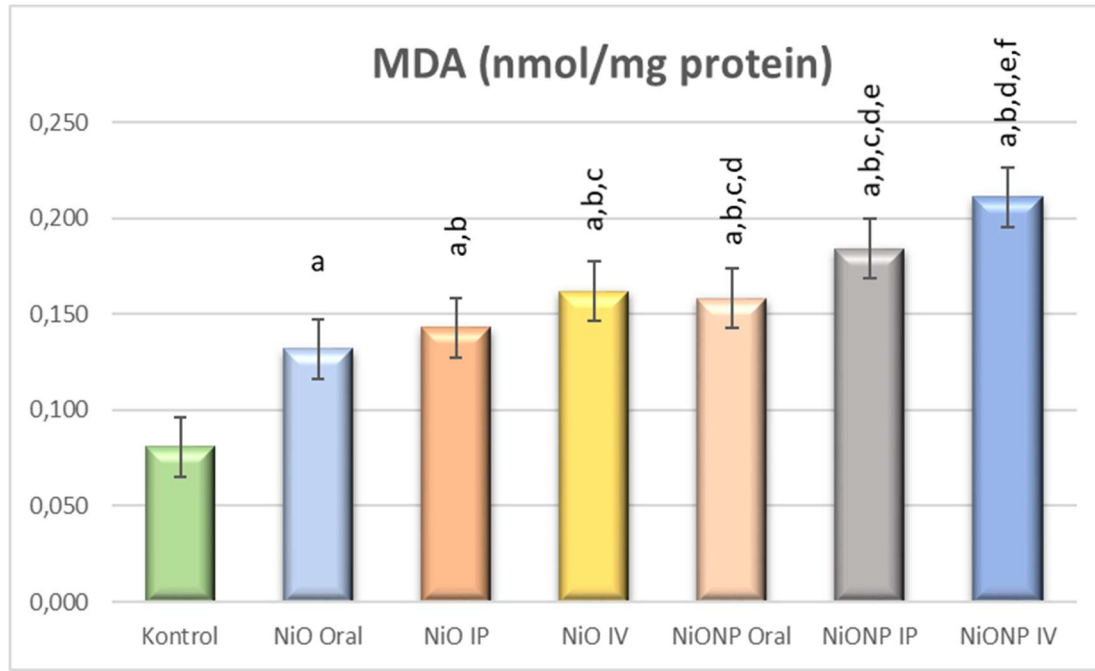
Nanografiden alınan Nikel Oksit (NiO) Nano Tozu, NiO NP'lerin SEM görüntüleri Gazi Üniversitesi Fen Fakültesinde bulunan SEM (taramalı elektron mikroskopunda) çekilmiştir (JEOL JEM 1400 marka). NiO NP'lerin küre şeklinde olduğu gözlenmiştir. Boyut dağılımı çap olarak 10 ila 40 nm arasında değişiyordu, NiO NP'lerin ortalama boyutu 30 nm idi.



Resim 3.1. NiO NP'lerin SEM görüntüleri

3.2. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi

MDA seviyesi kontrol grubu ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında diğer grupların tamamında kontrole göre anlamlı artış olduğu görüldü. NiO-NP grubundaki artış, NiO uygulanan gruptan daha fazlaydı. Ayrıca IV uygulanan gruplardaki artışın oral ve İP uygulanan gruplara göre daha yüksek olduğu belirlendi. (Şekil 1).



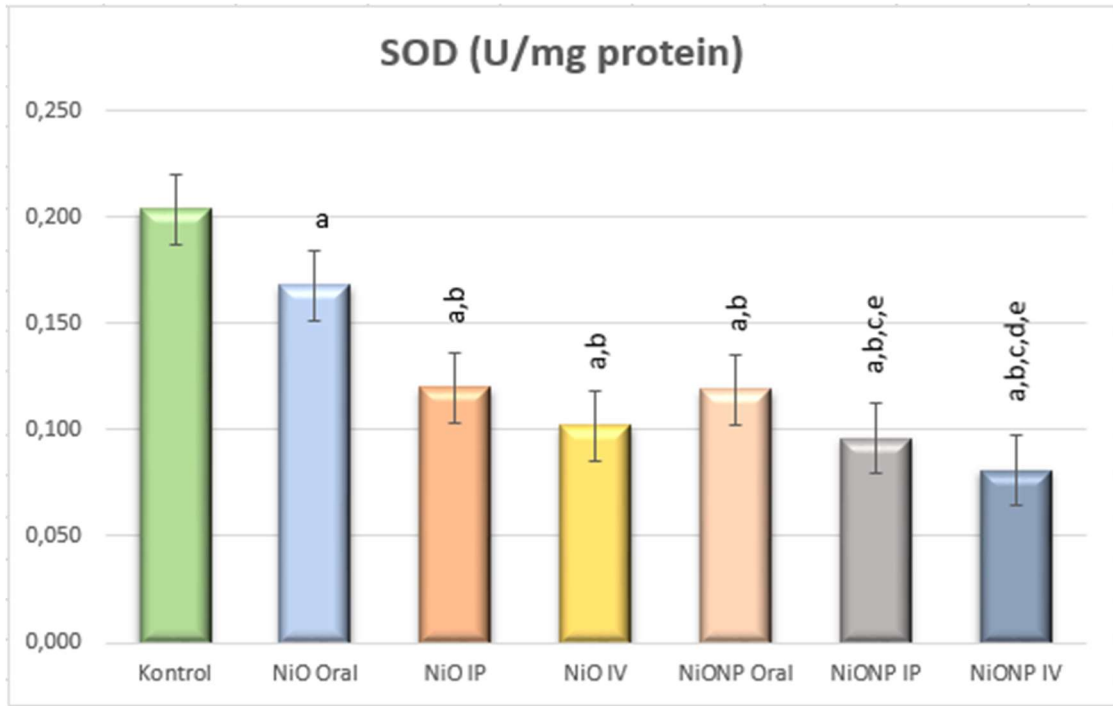
Şekil 3.1. NiO ve NiONP'ye maruz kalmanın ratların akciğer dokularındaki MDA seviyeleri üzerindeki etkileri.

NiO: Nikel oksit, NiONP: Nikel oksit nanopartikül. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bNiO oral grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^cNiO IP grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^dNiO IV grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^eNiONP oral grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^fNiONP IP grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^gNiONP IV grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark.

Ortalama $\pm$ standart sapma ($p < 0.05$)

3.3. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

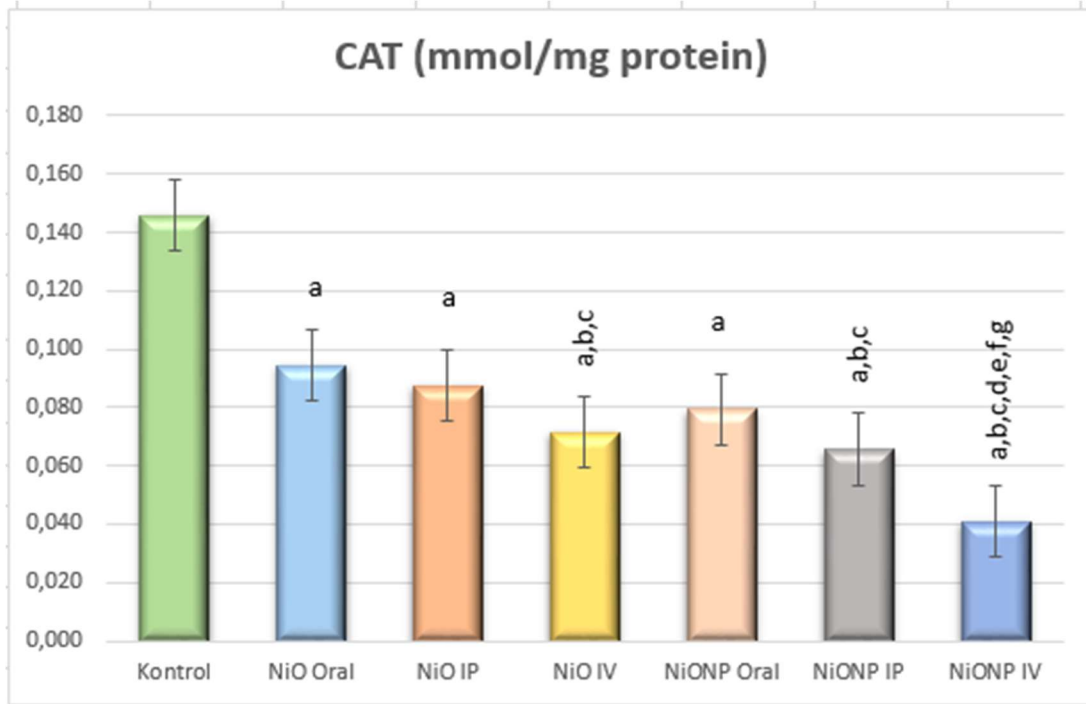
Antioksidan enzim aktivitelerinde (SOD, CAT, GPx, GST) tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı azalma gözlemlendi. NiO-NP grubundaki azalma, NiO uygulanan gruptan daha fazlaydı. Ayrıca IV uygulanan gruplardaki düşüşün oral ve IP uygulanan gruplara göre daha fazla olduğu belirlendi. (Şekil 2-5).



Şekil 3.2. NiO ve NiONP'ye maruz kalmanın ratların akciğer dokularındaki SOD seviyeleri üzerindeki etkileri.

NiO: Nikel oksit, NiONP: Nikel oksit nanopartikül. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bNiO oral grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^cNiO IP grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^dNiO IV grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^eNiONP oral grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^fNiONP IP grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^gNiONP IV grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark.

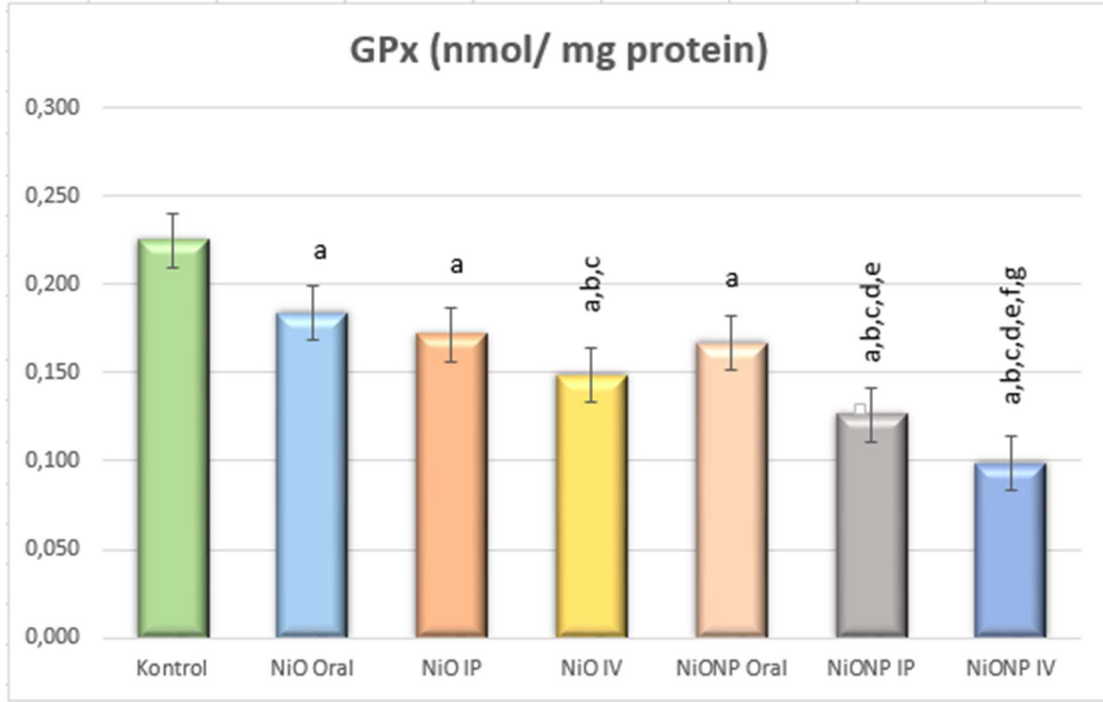
Ortalama $\pm$ standart sapma ($p < 0.05$)



Şekil 3.3. NiO ve NiONP'ye maruz kalmanın ratların akciğer dokularındaki CAT seviyeleri üzerindeki etkileri.

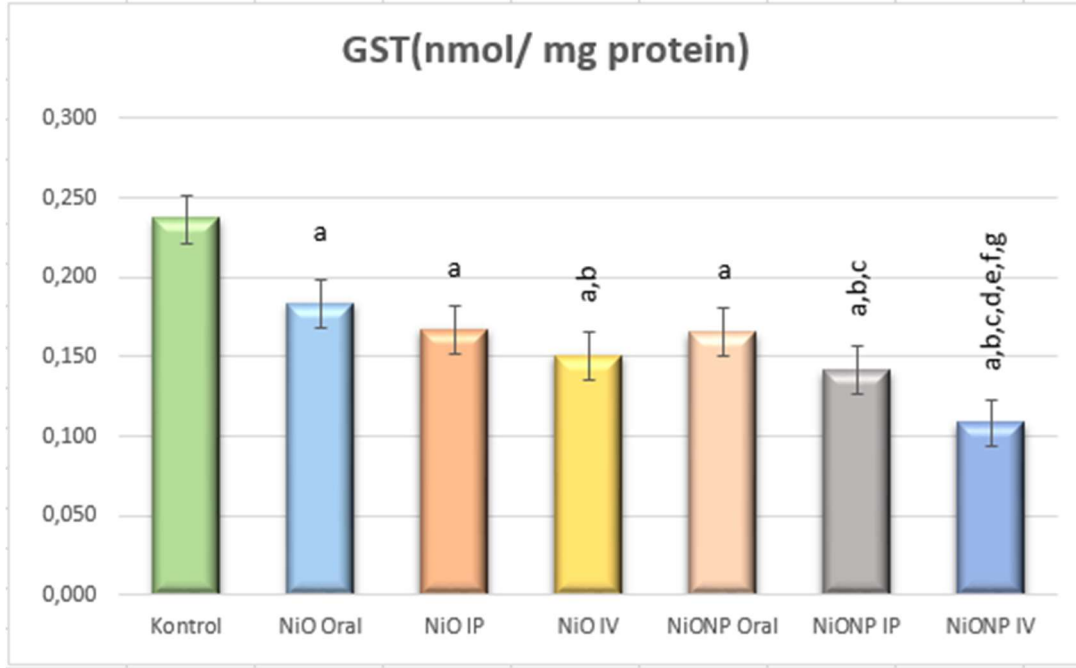
NiO: Nikel oksit, NiONP: Nikel oksit nanopartikül. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bNiO oral grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^cNiO IP grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^dNiO IV grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^eNiONP oral grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^fNiONP IP grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^gNiONP IV grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark.

Ortalama $\pm$ standart sapma ($p < 0.05$)



Şekil 3.4. NiO ve NiONP'ye maruz kalmanın ratların akciğer dokularındaki GPX seviyeleri üzerindeki etkileri.

NiO: Nikel oksit, NiONP: Nikel oksit nanopartikül. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bNiO oral grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^cNiO IP grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^dNiO IV grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^eNiONP oral grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^fNiONP IP grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^gNiONP IV grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. Ortalama $\pm$ standart sapma ($p < 0.05$)



Şekil 3.5. NiO ve NiONP'ye maruz kalmanın ratların akciğer dokularındaki GST seviyeleri üzerindeki etkileri.

NiO: Nikel oksit, NiONP: Nikel oksit nanopartükül. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bNiO oral grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^cNiO IP grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^dNiO IV grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^eNiONP oral grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^fNiONP IP grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^gNiONP IV grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark.

Ortalama $\pm$ standart sapma ($p < 0.05$)

3.4. P53 Gen ekspresyonu

NiO ve NiONP'ye maruz kalma, akciğer dokusunda p53'ün mRNA ekspresyon düzeyi kontrol grubuyla karşılaştırıldı. NiO uygulanan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında p53 mRNA düzeyindeki artışın en yüksek NiO IV grubunda olduğu, NiOP uygulanan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise en yüksek artışın NiOP IV grubunda olduğu görüldü. p53 mRNA düzeyinde en fazla artışa neden olan grubun NiONP IV grubu olduğu belirlendi. ($p < 0,05$) (Şekil 6).



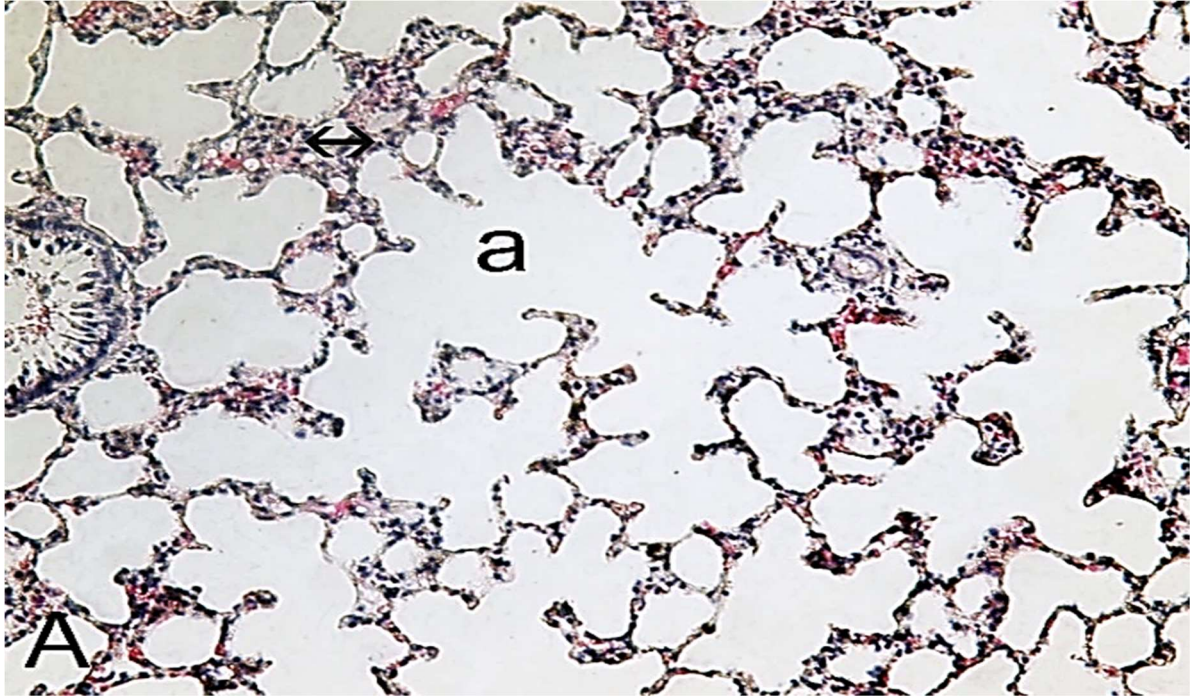
Şekil 3.6. *p53*'ün mRNA ekspresyon seviyesinin gerçek zamanlı PCR ölçümü

NiO ve NiONP'ye maruz kalmanın sıçanların akciğer dokularındaki P53 seviyeleri üzerindeki etkileri. NiO: Nikel oksit, NiONP: Nikel oksit nanopartikül. ^aKontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^bNiO oral grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^cNiO IP grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^dNiO IV grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^eNiONP oral grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^fNiONP IP grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark. ^gNiONP IV grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark.

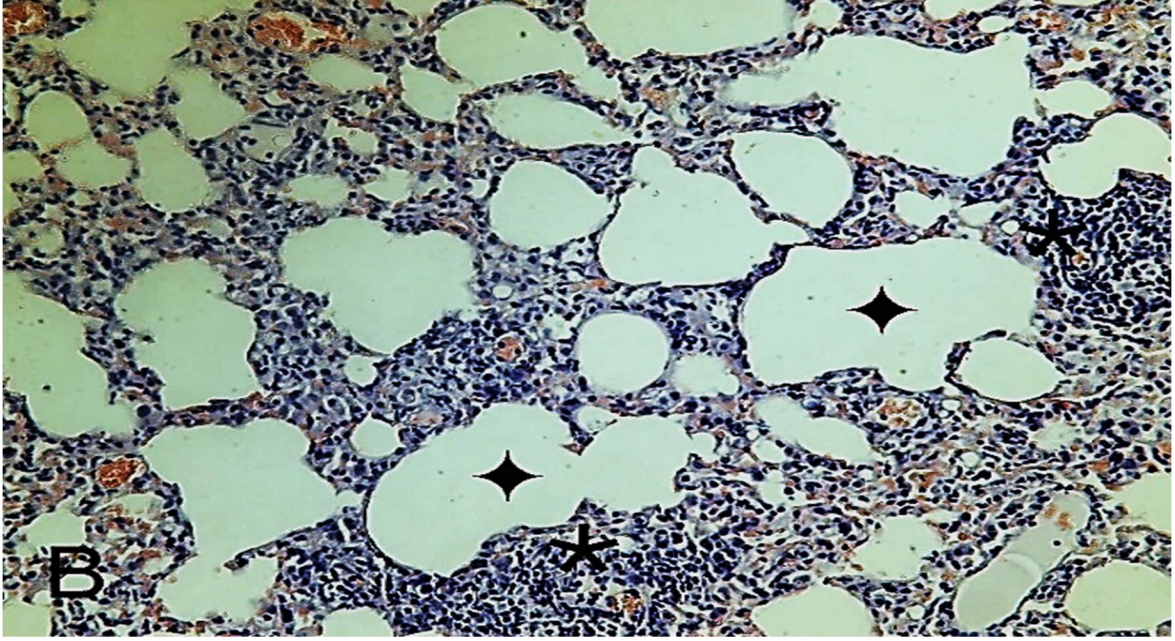
Ortalama ± standart sapma (p<0.05)

3.5. Histopatolojik Değerlendirme

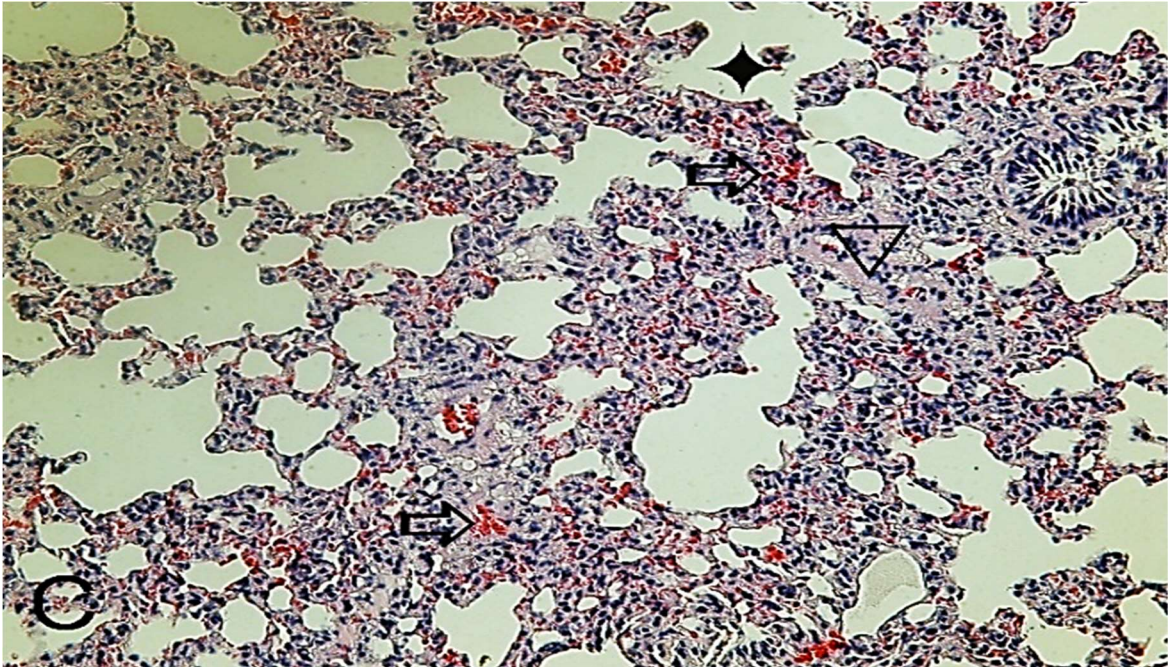
Kontrol grubunda normal akciğer alveol yapıları izlendi (Şekil 3.1.). NiO gavaj grupları ile tedavi edilen sıçanların akciğer dokusunda amfizematöz değişiklikler ve mononükleer hücre infiltrasyonu saptandı (Şekil 3.2.). NiO IP uygulanan gruplardaki sıçanların akciğer dokusunda alveolar septada kalınlaşma ve artmış bağ dokusu, hemoraji gözlemlendi (Şekil 3.3.). NiO IV grupları ile tedavi edilen sıçanların akciğer dokusunda hemoraji, amfizematöz değişiklikler, mononükleer hücre infiltrasyonu tespit edildi (Şekil 3.4.). NiO-NP-oral grupları ile tedavi edilen hemoraji, amfizematöz değişiklikler gözlemlendi (Şekil 3.5.). NiONP IP uygulanan gruplardaki sıçanların akciğer dokusunda alveolar septada kalınlaşma ve artmış bağ dokusu, hemoraji gözlemlendi (Şekil 3.6.). NiONP IV gruplarında alveolar septada kalınlaşmış ve artmış bağ dokusu, amfizematöz değişiklikler saptandı (Şekil 3.7.).



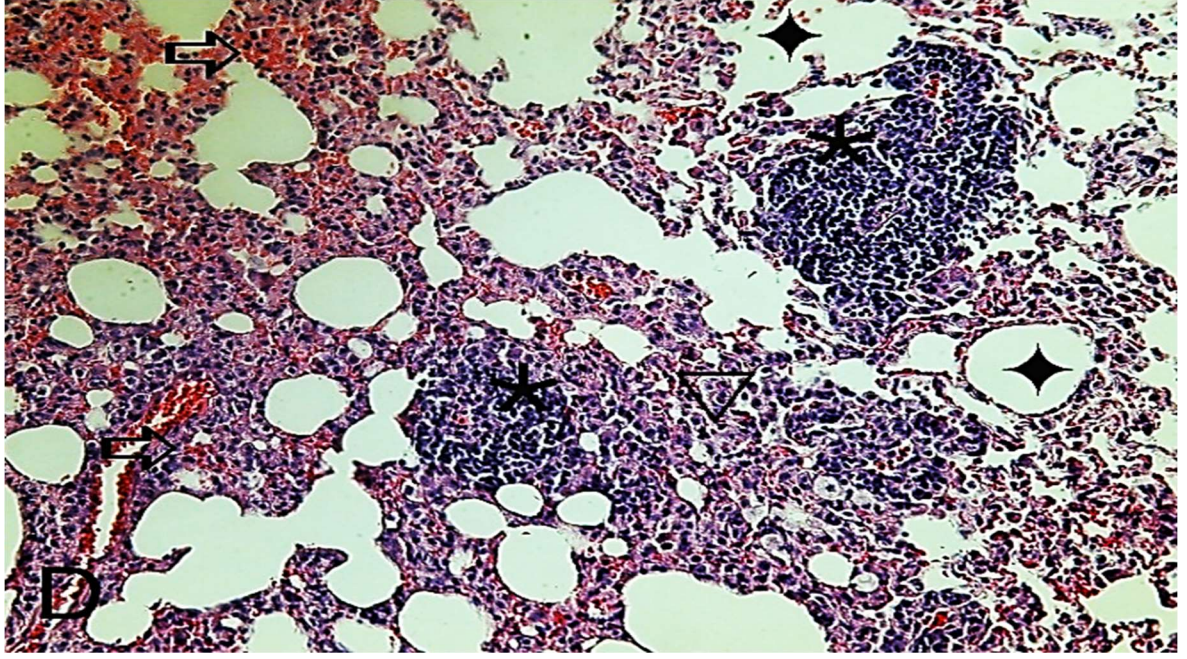
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E. X400. Normal alveol (a), normal interalveolar septa(↔)



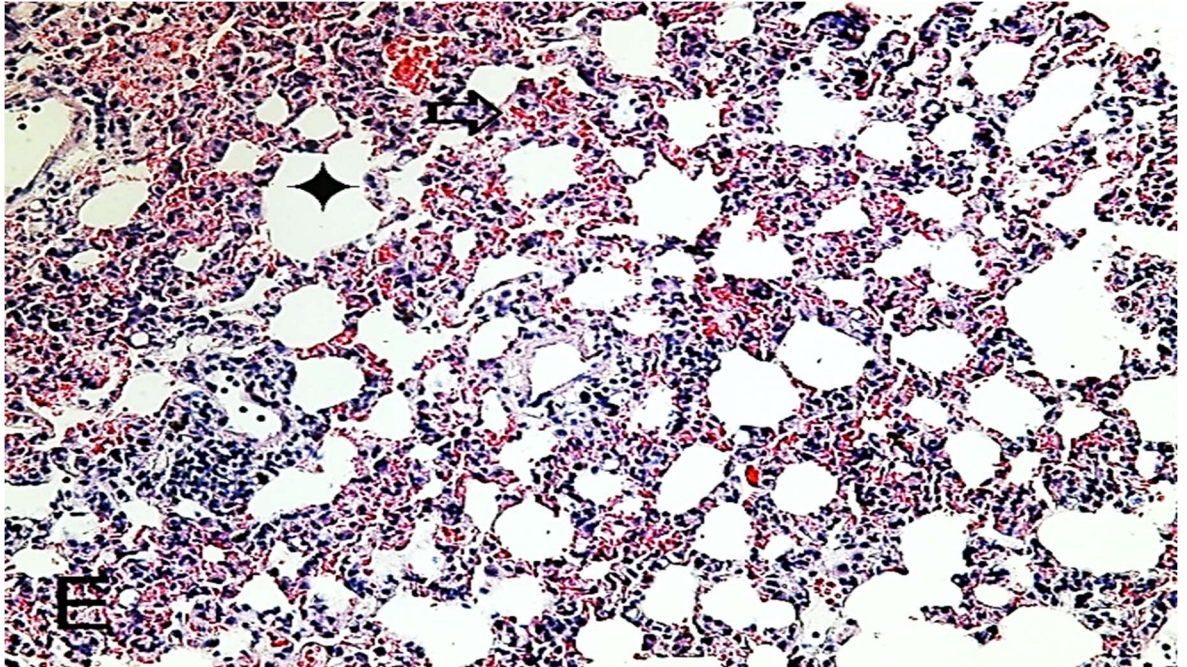
Resim 3.2. Nikel oksit gavaj uygulama grubu ratların akciğerinin histolojik yapısı, H&E, X400. Amfizematöz değişiklikler (◆), mononükleer hücre infiltrasyonu (★)



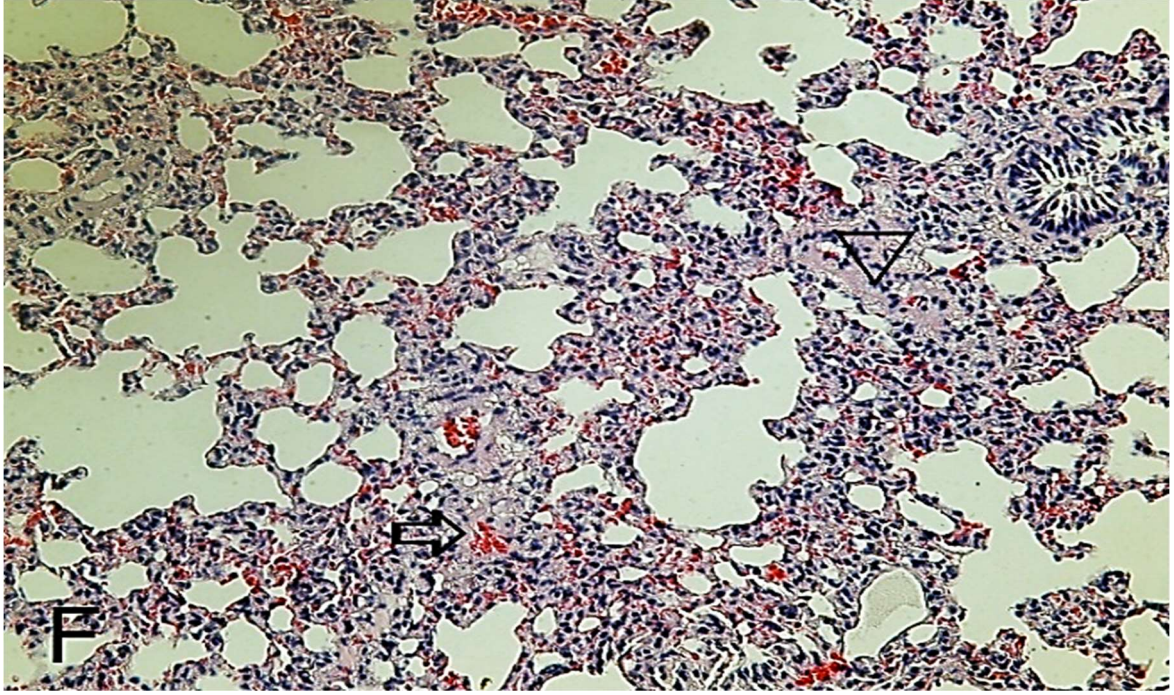
Resim 3.3. Nikel oksit intraperitoneal uygulama grubu ratların akciğerinin histolojik yapısı, H&E. X200. Hemoraji (⇒), alveoler septada kalınlaşmış ve artmış bağ dokusu (▽), amfizematöz değişiklikler (◆)



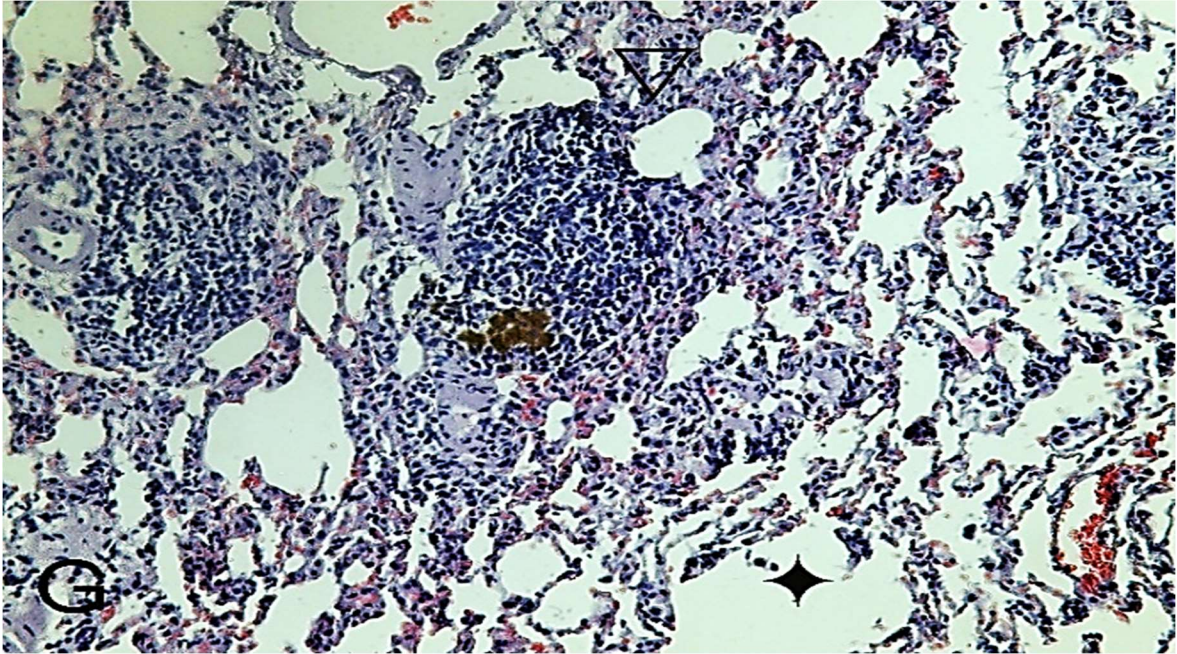
Resim 3.4. Nikel oksit intravenöz uygulama grubundaki ratların akciğerinin histolojik yapısı, H&E, X200. Hemoraji (⇨), amfizematöz değişiklikler (◆), mononükleer hücre infiltrasyonu (★)



Resim 3.5. Nikel oksit nanopartikülü gavaj uygulama grubundaki ratların akciğerinin histolojik yapısı H&E, X200. Hemoraji (⇨), amfizematöz değişiklikler (◆)



Resim 3.6. Nikel oksit nanopartikülü intraperitoneal uygulama grubundaki ratların akciğerinin histolojik yapısı H&E, X200. Alveolar septada kalınlaşmış ve artmış bağ (⇒) dokusu (▽)hemoraji



Resim 3.7. Nikel oksit nanopartikülü intravenöz uygulama grubundaki ratların akciğerinin histolojik yapısı H&E, X400. alveolar septada kalınlaşmış ve artmış bağ dokusu (▽), amfizematöz değişiklikler (✦)

Çizelge 3.1 Akciğer dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

Patoloji Gruplar	Amfizematöz değişiklikler	Mononükleer hücre infiltrasyonu	Alveolar septada kalınlaşma	Artmış bağ doku	Hemoraji
Kontrol	-	-	-	-	-
NİO Oral	++	++	+	+	+
NİO IP	++	++	++	++	++
NİO IV	++	+++	+	+	++
NİONP Oral	+++	+	+	+	+
NİONP IP	+	++	++	++	+++
NİONP IV	++	++	+++	+++	+++

Skorlama dereceleri: (-) yok, (+) az, (++) orta, (+++) şiddetli

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sanayileşme, kentleşme, ulaşım ve tarımda kimyasalların aşırı kullanımı nedeniyle hava, su ve toprakta meydana gelen kapsamlı çevresel değişiklikler, beslenme yoluyla insanın fiziksel sağlığını tehdit etmekte ve kimyasallara maruz kalma konusunda ciddi endişeler yaratmaktadır (Sabbioni ve diğerleri, 1983). Dünya çapında, nanopartikül (NP)'lerin artan kullanımı, insanlığın yaşam alanlarına, karasal ve suda yaşayan organizmalara karşı güvenlikleri konusunda endişelere neden olmuştur. 2005 yılında, Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD), insan sağlığının güvenliği ile ilgili endişeleri dile getirmiş ve NP'lerin güvenlik konularını ele almak için bir komite oluşturmuştur (Srivastav ve diğerleri, 2017).

Gelişmekte olan nanoteknoloji ve nanopartikül alanı, malzeme araştırması için çok önemlidir. Son yıllarda nanopartikül teknolojisinin sürekli gelişmesiyle birlikte nanopartiküllerin biyolojik etkinliği ve güvenliği dikkat çekmeye başlamıştır (Cai ve diğerleri, 2012; Luo ve diğerleri, 2012). Bu tez çalışmasında da nikel oksit (NiO) ve NiONP'nin toksik etkisi, akciğer dokusunda antioksidan enzim aktiviteleri, lipid peroksidasyonu ve histopatolojik değişimler ile biyokimyasal ve gen ekspresyon değişimleri dikkate alınarak araştırılmıştır.

Nikel zehirlenmesi, vücut ağırlığının kaybolmasına ve solunum bozukluklarına, böbrek yetmezliğini işaret eden böbrek fonksiyonu biyobelirteçlerinin serum düzeylerinde artışına neden olur (Hfaiedh ve diğerleri, 2005). Havadaki nikel bileşiklerinin solunması ile bağlantılı trakeal tahriş, immünolojik değişiklikler, artmış alveoler makrofajlar ve azalmış immünsupresyon gibi semptomlar ortaya çıkabilir (Fort ve diğerleri, 1998). Nikel veya bileşiklerine insanların maruziyet sonucunda, inflamasyon gibi çeşitli patolojik etkiler oluşarak ciltte şişlik, kızarıklık, egzama ve kaşıntı gibi alerji reaksiyonları ve insan vücudunda teratojenik etki oluşur. Nikele maruz kalmanın sağlık üzerindeki en önemli olumsuz etkileri, akciğer fibrozu ve akciğer kanseridir (Zhao ve diğerleri, 2017).

Metal oksitlere maruziyet sonrasında, metal oksitlerin insan sağlığı üzerine çeşitli akut etkileri gözlemlenmiştir. Semptomlar arasında göğüs ağrısı, nefes almada güçlükler ve grip vb. yer almaktadır (Antonini ve diğerleri, 2003). Çinko, kadmiyum, bakır, magnezyum ve kalay oksitler metal dumanından dolayı bireylerde ateşe neden olabilir (Antonini ve diğerleri, 2003). Nikel oksit ve krom oksit, akciğer kanserojenleri olarak kabul edilirken (IARC, 1990), bakır oksit, magnezyum oksit ve baryum oksitin solunması solunum yolu tahrişine neden olabilir (Antonini ve diğerleri, 2003). Nanopartiküllerle yapılan çalışmalarda ise, gümüş nanoparçacıklar (Ag NP'ler) gibi bazı nanopartiküllerin çok düşük dozlarda bile toksik olduğu ve çevre için potansiyel bir risk oluşturduğu gösterilmiştir (Gavins ve diğerleri, 2011; Gubbins ve diğerleri, 2011).

Nikele maruz kalma cilt teması, soluma ve ağız yoluyla olabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, yiyeceklerden günlük ortalama Ni alımı 150-168 µg'dir. NiO NP'lerin artan kullanımı, oral maruz kalma potansiyelini artırabilir. Bu durumda gastrointestinal (GIT) sistem aracılı absorpsiyon, NiO NP'lerinin insan sistemine girmesinin en olası yoludur ve NP'lerin yüzey yükü, bileşimi, hidrofobikliği ve boyutu ile NP'ler tespit edilebilir (Beloqui ve diğerleri, 2013). NP'ler biyolojik sistemlere zayıflamış dokular, enjeksiyon, bağırsak yolları, solunum ve koku alma yoluyla girebilir. NP maruziyet yolları kazara veya kasıtlı olabilir ve olumsuz etkilere neden olabilir (Yah ve diğerleri, 2012).

Nikel toksisitesine giden en yaygın yollardan biri, alerjik cilt reaksiyonuna duyarlı bir popölasyondur. Nikelin insanlarda bir alerjen olarak etkisinin yanı sıra potansiyel bir immünomodülatör ve immünotoksik ajan olduğunu gösterilmiştir (Das ve diğerleri, 2007). NiO NP'lerin akciğer toksisitesi , alveolar hücreler üzerindeki enflamatuar, sitotoksikite ve apoptotik etkilerini gösteren kapsamlı çalışmalar mevcuttur (Morimoto ve diğerleri, 2011 , Pietruska ve diğerleri, 2011).

Araştırmalar, NP'lerin gastrointestinal sistem boyunca hareket ederken emildiğini ve dolaşım sistemi yoluyla karaciğer de dahil olmak üzere farklı organlara dağıldığını ortaya koymuştur. Çalışmalar, NP'lerin farelere oral yoldan verilmesi üzerine karaciğerde biriktiklerini ve toksisiteye neden olduklarını göstermiştir (Wang ve diğerleri, 2007). NP'ler, üretimleri sırasında yutularak veya NP'lerle kontamine su veya gıda tüketimi yoluyla kazara insan gastrointestinal sistemine girebilmiştir (Ahamed, Alsalhi, M. ve

Siddiqui, 2010). Oral maruziyetten sonra, NiO NP'lerin erkek Wistar sıçanlarının birçok dokusunu etkileyerek genotoksisiteye ve dengesiz enzim aktivitesine neden olduğunu gösterilmiştir. (Morimoto ve diğerleri, 2011 , Pietruska ve diğerleri, 2011).

NiO NP'leri 14 gün boyunca oral yolla alındığında, erkek Wistar sıçanlarında apoptozu tetikleyen genotoksisite ve enzimatik dengesizliği indüklediği tespit edilmiştir. Bu çalışma ayrıca, NiO NP'lerin oral maruziyetten sonra çoklu organ toksisitesini indüklemeye potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (Saqib ve diğerleri, 2017). Wistar fareleri üzerinde NiO NP'lerin akut oral doz toksisite çalışması, önemli genotoksisite ve biyokimyasal değişiklikler göstermiştir (Dumala ve diğerleri, 2017 ; Dumala, ve diğerleri, 2018). Bu tez çalışmasında, NiO-NiONP'nin LD50 dozunun 1/50'si 28 gün boyunca erkek ratlara oral olarak gavaj yoluyla verilmiştir. Uygulama süresince ratların hiçbirinde ölüm meydana gelmemiştir. Ancak NP uygulanan ratların bazılarında aksırma, kaşınma gibi alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir. Bunun yanı sıra, NiO ve NiONP uygulanan ratların akciğer dokusunda kontrole göre MDA seviyelerinde artış, antioksidan enzim aktivitelerinde azalma, *p53* gen ekspresyonunda artış ve NiO ve NiONPYe maruz kalan akciğer dokularında histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. Bu sonuçlar yapılan diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir (Dumala ve diğerleri, 2017; 2018; Saqib ve diğerleri, 2017).

Toksisite oluşturmak için 20 gün boyunca intraperitoneal olarak nikel sülfat (20 mg/kg vücut ağırlığı) uygulanan naringin, intraperitoneal nikel sülfat uygulamasıyla 20 gün boyunca oral olarak (20, 40 ve 80 mg/kg vücut ağırlığı) ratlara uygulanmıştır. Çalışmada, maruziyet sonrası karaciğer hasarı olarak, total bilirubin gibi serum hepatik enzimlerinin artan aktiviteleri ile lipid peroksidasyon belirteçleri, tiyobarbitürik reaktif asit maddeleri, lipid hidroperoksitleri ve protein karbonilde artış tespit edilmiştir (Pari, 2010). Başka bir çalışmada, ratlar 1 hafta boyunca günlük olarak 0, 5, 10, 20 ve 40 mg/kg dozlarında intraperitoneal enjeksiyon yoluyla Fe₃O₄-NP'lere maruz bırakılmıştır. Karaciğer ve böbrek dokuları fizyolojik gözlem için dilimlenmiştir. Kontrol grubuyla (0 mg/kg) karşılaştırıldığında yüksek doz gruplarında (20 ve 40 mg/kg) yaralanmalar gözlenmiştir (Ma ve diğerleri, 2012).

Diğer bir araştırmada, her iki cinsiyetten beş haftalık albino farelere, 14 gün boyunca 20 mg (düşük doz) veya 50 mg/mL salin/kg vücut ağırlığı (yüksek doz) NiO NP'ler intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. 14 gün boyunca intraperitoneal NiO NP enjeksiyonlarının, albino farelerin hayati organlarından kan serum parametrelerini ve oksidatif stres biyobelirteçlerini büyük ölçüde etkilediği tespit edilmiştir (Hussain ve diğerleri, 2020). Bu tez çalışmasında ise intraperitoneal olarak uygulanan NiO ve NiONP gruplarında da önceki çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. NP gruplarında daha yüksek etkili biyokimyasal ve histopatolojik değişimler gözlemlenmiştir. İntraperitoneal enjeksiyonla uygulanan kimyasallar, subkutan enjeksiyon ve oral uygulamaya göre daha hızlı yayılmaktadır (Silverman, 2012; Pekow, 2012).

Başka bir çalışmada, AgNP'leri intravenöz (iv) olarak uygulandığında AgNP'nin bağışıklık sistemi organlarında biriktiği ve AgNP'nin akut iv dozundan en çok etkilenen organların karaciğer ve böbrekler olduğu bulunmuştur (Wen, 2017). Sıçanlarda ise intravenöz olarak enjekte edilen nikel (Ni) nanopartiküllerinin (50 nm) akut toksisitesi bu çalışmada değerlendirildiğinde, enjeksiyondan 14 gün sonra, Ni nanoparçacıkları karaciğer ve dalak hasarına, akciğer iltihabına ve kardiyak toksisiteye neden olmuştur. Bu sonuçlar, nanotıpta Ni nanoparçacıklarının veya Ni bileşiklerinin kullanımına ilişkin ihtiyati tedbirlerin alınması gerektiğini göstermektedir (Mayage ve diğerleri, 2014). Bu tez çalışmasında diğer çalışmalarla benzer destekleyici sonuçlar bulunmuştur. Oral, ip ve iv uygulamaları kıyaslandığında en çok değişimin hem NiO hemde NiONP grubu iv uygulamasında olduğu görülmüştür. Biyokimyasal parametreler, *p53* gen ekspresyonu ve histopatolojik sonuçlarda birbirini desteklemekte ve en etkili uygulama grubunun iv yolla olduğunu göstermektedir. Bunun sebebi ise iv uygulamanın direkt venden dolaşıma katılması ve bu yüzden diğer uygulamalara göre daha kısa sürede etkili olmasıdır.

Nikel oksit NP'leri, insan karaciğer hücrelerinde oksidatif stres ve apoptozu indüklemesinden dolayı hepatotoksik ajan olarak rapor edilmiştir (Ahamed ve diğerleri, 2013). NiO NP'ler ayrıca oral maruziyetten sonra erkek sıçanların testislerinde oksidatif dengesizliğe neden olarak DNA hasarına ve kısırlığa yol açmaktadır (Singh ve diğerleri, 2022).

Nikele (Ni) en çok maruz kalan organlar karaciğer, böbrekler, beyin, akciğerler ve testistir (Dumala ve diğerleri, 2018). NiO-NP'lerin sitotoksisiteyi indüklemek için önerilen ana

mekanizmaları, hücre dejenerasyonunu ve iltihaplanmayı uyarmanın yanı sıra reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyelerini arttırmaktır (Yu ve diğerleri, 2018). Ni, enzimlerin katalitik merkezindeki metaller (özellikle çinko) etki ederek protein fonksiyonunu değiştirir (Chen ve diğerleri, 2017). İn vitro ve in vivo çalışmalar, Ni'nin lipid peroksidasyonunu, protein oksidasyonunu ve DNA hasarını arttırdığını ortaya çıkarmıştır (Zambelli, Uversky, Ciurli, 2016).

NiO-NP'lerin sitogenetik değişiklikleri, oksidatif stresi ve apoptozu indüklediği saptanmıştır (Abudayyak ve diğerleri, 2017; Magaye ve diğerleri, 2014). Nikel nanoparçacıklarının sıçanların karaciğerinde iltihaba neden olduğu belirlenmiştir. İlave olarak sıçanlarda NiO-NP uygulamasının, sıçanların karaciğer dokularında nikel birikimine, artmış Kupffer hücrelerine ve akaryotik ve iki çekirdekli hepatositlere yol açtığı bildirilmiştir (Katsnelson ve diğerleri, 2015; Zhang ve Sun, 2015).

NiO NP'lerin artan kullanımı, çevre ve insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerinin daha derinden anlaşılmasını gerektirir. NiO NP'lerin toksisite ürettiği mekanizma hala bilinmemektedir. Son zamanlarda yapılan bir araştırma, yüksek Ni seviyelerine maruz kalmanın antioksidan seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğünü ve bunun da serum anti-oksidatif kapasitesini azalttığını bildirmiştir (Zhao ve diğerleri 2017,).

NiO NP'lerin toksisitesi potansiyel olarak ölümcüldür ve birçok sistemleri olumsuz etkiler. NiO NP'lerin neden olduğu hematolojik, genetik, sinirsel, hepatik, renal ve üreme toksisitesi dahil olmak üzere birçok toksik etkisi vardır (Sutunkova ve diğerleri, 2019). Sonuç olarak, NiO NP'lerin pulmoner toksisitesi, alveolar hücreler üzerinde enflamatuvar, sitotoksik ve apoptotik etkiler göstererek kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Morimoto ve diğerleri, 2011; Pietruska ve diğerleri, 2011). Ni içeren nanoparçacıkların artan ticarileşmesi, araştırmacıları ileri teknikler kullanarak toksikolojik özelliklerini değerlendirmeye teşvik etmiştir (Latvala ve diğerleri, 2016).

İN vitro çalışmalar, NP bileşiklerinin ve NP'lerin, apoptoz yollarının düzensizleşmesine yol açan oksidatif stres gibi faktörler yoluyla sitotoksikite ve genotoksikiteye neden olabileceğini de göstermiştir (Ahamed 2011; Ahamed ve diğerleri, 2011 ; Ahamed ve Alhadlaq 2014). 1.4 nm'lik nanopartikül boyutunun makrofajlara, epitelyal hücrelere ve

fibroblastlara karşı 60 kat daha toksik olduğu ve hücre kültürüne 2 saat maruz kaldıktan sonra 15 nm boyutunda nanopartiküllere göre nekroza neden olduğu bulunmuştur (Pan ve diğerleri, 2007).

In vivo çalışmalarda ise, NiONP'lere maruz kalmanın sıçan akciğerlerinde farklı akut ve kronik inflamatuvar yanıtlara yol açtığını gösterilmiştir (Jeong ve diğerleri, 2022). Ayrıca, sıçanlarda NiONP'lere maruz kalmanın, sıçanlarda oksidatif stres ve enflamatuvar yanıtla ilişkili olabilecek oksidanlar ve antioksidanlar arasında dengesizliğe neden olduğu da bildirilmiştir (An ve diğerleri, 2017). NiONP'ye maruz kalmanın, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumu ve oksidatif stres ile ilişkili olduğu da saptanmıştır (Capasso ve diğerleri, 2014; Jung ve diğerleri, 2022). Oksidatif stres mitokondri disfonksiyonuna, DNA, protein ve lipid hasarına yol açabileceği için de büyük bir tehdit oluşturmaktadır (Dorighello ve diğerleri, 2016 ; Ryter ve diğerleri, 2007).

Lipit peroksidasyonu, biyolojik zarların yapısını ve işlevini bozabilen kimyasal bir mekanizmadır (Vijayaprakash ve diğerleri, 2013). Serbest radikal aracılı bir mekanizma olan lipid peroksidasyonu, hücre zarlarını oluşturan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif parçalanmasına neden olur (Farina ve diğerleri, 2003). Lipit peroksidasyonu, membran yapısının ve bütünlüğünün bozulmasına ve enzimlerin devre dışı kalmasına yol açarak hücre ölümüne yol açar. Lipid membranların artan peroksidasyonuna bağlı olarak yükselen malonildialdehit (MDA) konsantrasyonları, oksidatif stresin yaygın olarak kullanılan göstergelerinden biridir (Patkova ve diğerleri, 2012). Bu tez çalışmasında yapılan biyokimyasal incelemelere göre NiO, NiONP ve kontrol grubu karşılaştırıldığında NiO ve NiONP uygulanan gruplarda ratların MDA seviyelerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bu durum hem NiO hemde NiONP'nin akciğer dokusunda serbest radikal oluşumuna sebep olduğu şeklinde yorumlanabilir

Hücreler, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar yoluyla oksidatif stresi azaltmak için çeşitli mekanizmalara sahiptir. Antioksidanların reaktif oksijen türlerini temizlediği bilinmektedir (Gendy, Aly, Mahmoud, Kenawy, El-Sebae, 2010; Eraslan ve diğerleri, 2007). GPx, GST, SOD ve CAT gibi antioksidan enzimlerin, hücreleri oksidatif stresten korumada önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Messarah ve diğerleri, 2012; Sarkar, Mukherjee, Chattopadhyay, Bhattacharya, 2014).

SOD, süperoksit anyonlarının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalize ederek, hücrelerin serbest radikal hasarından korunmasında önemli bir rol oynar. (Kumagai ve diğerleri, 1997). Bu enzimin fizyolojik işlevi, hücre içi süperoksit radikal düzeylerini azaltmak ve lipid peroksidasyonunu önlemektir (Kasapçopur ve Birdane, 2014). Oksidatif stres altında, hücreler SOD'yi baskılayarak işlev görür. Bununla birlikte, uzun süreli stres ve artan ROS üretimi ile enzimler tükenir ve seviyeleri düşer (Berrahal ve diğerleri, 2007). Ancak GPx, CAT ve SOD enzimlerinin uygun moleküler yapısı ve aktivitesi için çeşitli temel eser elementler gereklidir (Liu ve diğerleri, 2010).

CAT, hidrojen peroksidin H_2O ve O_2 'ye ayrışmasını katalize eden enzimatik bir katalizördür ve hidrojen peroksit hücrelerde biriktiğinde güçlü bir LPO inhibitörüdür (Vijayaprakash ve diğerleri, 2013). SOD ve CAT, reaktif oksijen türlerine karşı ilk savunma hattını oluşturur ve azalmış aktiviteleri doku oksidatif stresine katkıda bulunur (Xia ve diğerleri, 2010). SOD ve CAT, karaciğer dokusunda ksenobiyotik biyoaktivasyonu sırasında üretilen ROS'un temizlenmesinde anahtar enzimlerdir (Saïdi ve diğerleri, 2013). CAT faaliyetleri genellikle SOD faaliyetleri ile ilişkilendirilir (Apaydın ve diğerleri, 2016). Antioksidan enzimler, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu oksidatif stresten hücreleri korumada önemli bir rol oynamaktadır (Apaydın, Kalender, Demir ve Bas, 2014). Özellikle SOD ve CAT, serbest radikalleri temizleyen iki önemli hücresel antioksidan enzimdir (Messerah ve diğerleri, 2013).

SOD, serbest radikal süperoksiti daha az zararlı hidrojen peroksit'e dönüştürerek yok ederken (Stinghen ve diğerleri, 2014), CAT hidrojen peroksidin moleküler oksijene ve suya indirgenmesini katalize eder (Safhi ve diğerleri, 2016). GPx ise glutatyonu kullanarak hidrojen peroksidin suya indirgenmesini katalize eder (Bhattacharjee ve diğerleri, 2014). GST, çeşitli elektrofilik substratların glutatyonun tiol grubuna konjugasyonunu katalize ederek toksinlerin detoksifikasyonunda ve atılmasında önemli bir rol oynar (Abdel-Daim ve diğerleri, 2015). Hücre içinde oluşan hidroperoksitlerin uzaklaştırılmasından ve lipidlerin peroksidasyondan korunmasından sorumlu bir diğer önemli antioksidan enzimdir (Süleyman ve diğerleri, 2018). GPx, hidroperoksit detoksifikasyonu için en önemli peroksidazdır (Kalender ve diğerleri, 2014). Çeşitli hidroperoksitlerin indirgenmesini katalize etmek için GSH kullanarak memeli hücrelerini oksidatif hasardan korur (Berrahal

ve diğerleri, 2007). GPx, substrat olarak glutatyon kullanarak H_2O_2 'yi H_2O 'ya indirger (Çaylak, 2011).

GST'ler, birçok ksenobiyotik bileşiğin GSH'ye bağlanarak detoksifikasyonunda yer alan ve normal fizyolojik süreçlerin sürdürülmesi için gerekli olan sitozolik enzimlerdir (Ashok ve diğerleri, 2014; Mehana, Meki, Fazili, 2012). GST, toksik maddeleri glutatyonun sisteininin -SH grubuna bağlayarak nötralize eder, böylece glutatyonu çeşitli elektrofollere aktarır ve suda çözünürlüğünü artırır. Ayrıca LPO'ya karşı selenyumdan bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi sergileyerek bir savunma mekanizması sağlar (Süleyman ve diğerleri, 2018). Bu tez çalışmasında yapılan incelemelerde kontrol grubu ile NiO ve NiONP uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, hem NiO hemde NiONP uygulanan grupta SOD, CAT, GPx ve GST enzimlerinin önemli miktarda azaldığı gözlemlenmiştir. Bu enzimlerin, NiO ve NiONP maruziyetinden sonraki aktivitelerinin azaltılması ile ilgili olarak bildirilen değişiklikler, artan serbest radikal oluşumundan kaynaklanmış olabilir.

AgNP'ye maruz kalan hayvanlarda, reaktif oksijen türleri (ROS), lipid peroksidasyon (MDA) ve glutatyon seviyesiperoksidaz (GPx) aktivitesinin, salınan alan kontrol grubuna göre beyinde anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Her iki dokuda da ROS ve MDA seviyeleri artmıştır. AgNP'ye maruz kalan hayvanların karaciğerinde süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi beyindeki GPx aktiviteleri de yükselmiştir (Joanna, 2016). Başka bir araştırmada, altın NP'lerin intraperitoneal olarak verilmesi, karaciğer, akciğer ve kalpte 3. veya 7. günde GSH seviyelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Altın NP'lerin akciğer ve kalpteki MDA seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmazken, MDA seviyelerinde önemli artışlar bulunmuştur (Khan ve diğerleri 2012). Bizim çalışmamız da bu çalışma sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir.

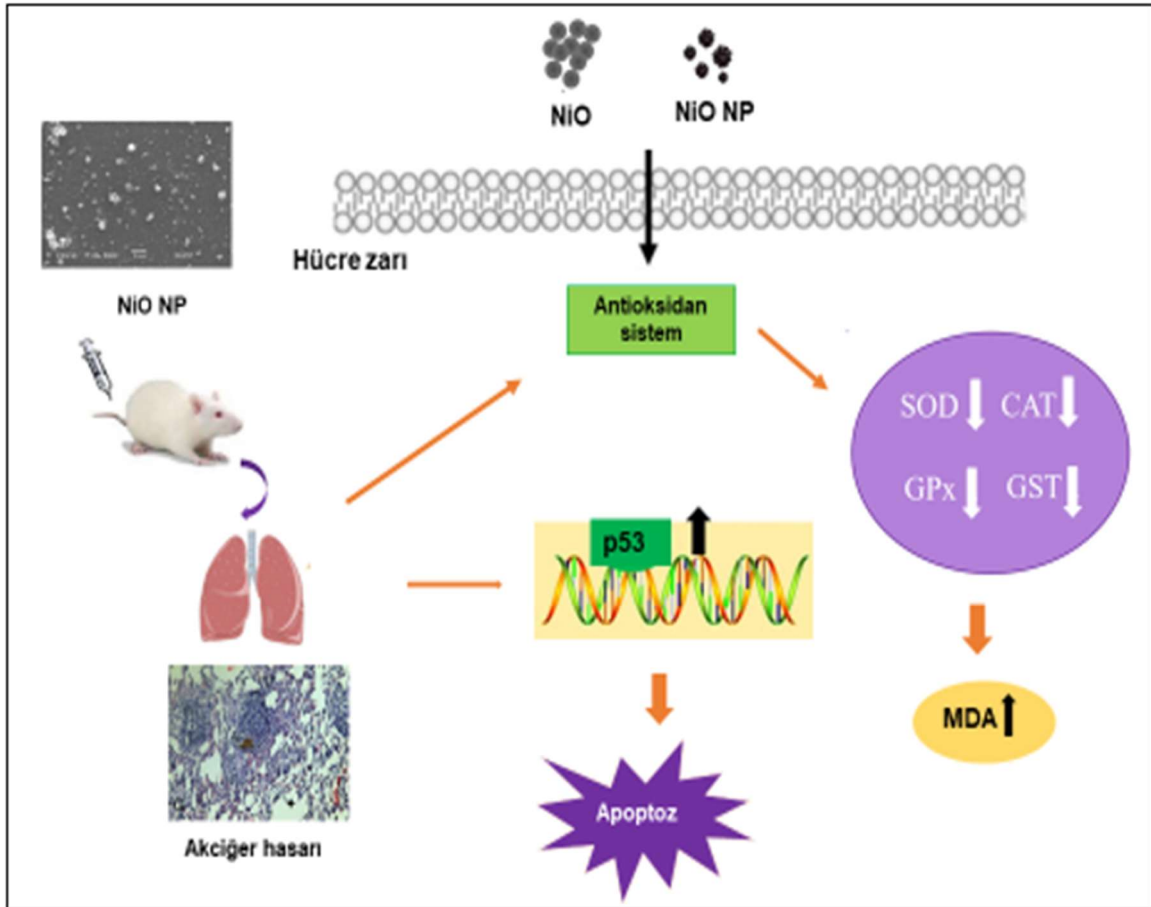
Kurşun sülfür (PbS) NP'lerinin sıçanlarda SOD ve toplam antioksidan kapasitenin T-AOC'nin canlılığını azalttığı gösterilmiştir. Serum ve akciğer dokusu ve artmış MDA, lipid peroksidasyonu PbS NP'lerin akciğer dokusunda oksidatif hasarı indüklediğini göstermiştir (Shvedova ve diğerleri, 2009). Karbon karası (CB), silikon dioksit (SiO_2) ve çinko dioksit (ZnO) nanoparçacıkları oksidatif stres ile sitotoksositeye neden olabilmektedir (Yang ve diğerleri, 2009).

Akciğer, NP'lerin toksik etkilerine en açık ve hassas organdır. Nanopartiküllere karşı akciğer savunması, nanopartikül gibi küçük granülleri tanımlamak ve fagositozunu gerçekleştirmek için zayıftır. Bronşların endotel hücreleri tarafından alındıktan sonra, nanopartiküller bronş epitelinde, akciğer interstisyumunda ve alveol duvarlarında birikir ve burada daha hızlı bir şekilde hücrelere alınabilir ve dolaşım sistemi, karaciğer ve diğer organlara ulaşılabilir (Oberdörster ve diğerleri, 2002, 2005; Forbe ve diğerleri, 2011). Bu tez çalışması dahilinde yapılan ışık mikroskobu incelemelerinde, kontrol grubuna kıyasla NiO uygulanan ratların akciğer dokularında ratların akciğerlerinde amfizematöz değişiklikler, mononükleer hücre infiltrasyonu, hemoraji, artmış bağ doku, alveolar septada kalınlaşma, bronşiyol ve alveol epitelinde dejenerasyon gibi patolojik bulgular görülmüştür. Bu patolojik bulgular lipid peroksidasyon ürünü olan MDA miktarının artışı ve antioksidan enzim (SOD, CAT, GPx ve GST) aktivitelerinin azalmasıyla paralellik göstermektedir. Bu durum NiO ve NiONP'lerin akciğer dokusunda serbest radikal oluşumuna sebep olarak oksidatif hasarı indüklediği ve akciğer dokularında histopatolojik değişimlere neden olduğu yönünde yorumlanabilir.

Oksidatif stres, apoptoz yolunun ve neoplazm gelişiminin indüklenmesi dahil olmak üzere çok sayıda patolojik sürecin temelini oluşturabilir (Zou ve diğerleri, 2016). Apoptosisin oluşmasına pek çok faktör neden olabilir. Normal fizyolojik tepki dışında, enzimlerin ve proteinlerin herhangi birinin bozulması dokularda zararlı etkilere yol açabilir (Liu ve diğerleri, 2016 ; Yang ve diğerleri, 2016).

NiONP'ler DNA hasarını, enzimatik dengesizliği, apoptozu ve oksidatif stresi indükleyebilir. NiONP'lere maruz kalan farelerde, *p53* gen aktivasyonunun artarak apoptotik yolların indüklendiği tespit edilmiştir. NiO-NP'lere oral maruziyetin NP'lerin çoklu organ toksisitesine neden olma potansiyeli ortaya çıkarılmıştır (Saqib ve diğerleri, 2017). Ayrıca NiO NP'ler, ROS yoluyla sitotoksositeye neden olduğu ve muhtemelen bax/bcl-2 yolu aracılığıyla NiO NP'lerin HepG 2 hücrelerinde apoptozu indüklediği tespit edilmiştir (Ahamed, Alhadlaq, Akhtar, 2013). İn vitro çalışmalar, NP bileşiklerinin ve NP'lerin, apoptoz yollarının düzensizleşmesine yol açan oksidatif stres gibi faktörler yoluyla sito ve genotoksositeye neden olabileceğini de göstermiştir (Ahamed 2011; Ahamed ve diğerleri, 2011; Ahamed ve Alhadlaq 2014).

Sonuç olarak Nikel oksit ve nanopartikülleri lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA düzeylerinde ve serbest oksijen radikallerinde artışa ve antioksidan enzim aktivitelerinde azalmaya neden olarak oksidatif strese neden olmuştur. Reaktif oksijen türlerinin oluşumu akciğer dokusuna zarar vermiş olabilir. Bu çalışmadan elde edilen veriler dikkate alındığında; NiO ve NiONP oksidatif stres yoluyla ratlarda akciğer hasarına neden olduğunu söyleyebiliriz. Bulgularımız, nikel oksidin uygulama şekillerine göre hem toz hem de nanopartikül gruplarında toksisiteye neden olduğu, ayrıca intravenöz gruplarında diğer gavaj ve intraperitonel gruplara göre daha fazla etki ettiği sonucu bulunmuştur. Verilerimiz, NiO-NP'nin akciğer hücrelerinde oksidatif stres ve *p53* sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla hasar ve apoptozu indüklediğini de göstermiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1.NiO ve NiO-NP'lerin uygulama sonuçlarına genel bakış

KAYNAKLAR

- Abdel-Daim, M. M., Farouk, S. M., Madkour, F. F., & Azab, S. S. (2015). Antiinflammatory and immunomodulatory effects of *Spirulina platensis* in comparison to *Dunaliella salina* in acetic acid-induced rat experimental colitis. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 37(2), 126-139.
- Abudayyak, M., Guzel, E., & Özhan, G. (2017). Nickel Oxide Nanoparticles Induce Oxidative DNA Damage and Apoptosis in Kidney Cell Line (NRK-52E). *Biological Trace Element Research*, 178(1), 98-104.
- Ada, K., Turk, M., Oguztuzun, S., Kilic, M., Demirel, M., Tandogan, N., Ersayar, E., & Latif, O. (2010). Cytotoxicity and apoptotic effects of nickel oxide nanoparticles in cultured HeLa cells. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 48(4), 524-529.
- Adar, S. D., Huffnagle, G. B., & Curtis, J. L. (2016). The respiratory microbiome: an underappreciated player in the human response to inhaled pollutants?. *Annals of epidemiology*, 26(5), 355-359.
- Ahamed, M., Ali, D., Alhadlaq, H. A., & 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.
- Ahamed, M., Alsalhi, M. S., & Siddiqui, M. K. (2010). Silver nanoparticle applications and human health. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 411(23-24), 1841-1848.
- Ahamed, M., Karns, M., Goodson, M., Rowe, J., Hussain, S. M., Schlager, J. J., & Hong, Y. (2008). DNA damage response to different surface chemistry of silver nanoparticles in mammalian cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 233(3), 404-410.
- Ahmad, J., Wahab, R., Siddiqui, M. A., Saquib, Q., Ahmad, N., & Al-Khedhairi, A. A. (2022). Strontium-Doped Nickel Oxide Nanoparticles: Synthesis, Characterization, and Cytotoxicity Study in Human Lung Cancer A549 Cells. *Biological Trace Element Research*, 200(4), 1598-1607.
- Ajdari, M., & Ziaee Ghahnavieh, M. (2014). Histopathology effects of nickel nanoparticles on lungs, liver, and spleen tissues in male mice. *International Nano Letters*, 4, 1-4.
- Ajdary, M., Moosavi, M. A., Rahmati, M., Falahati, M., Mahboubi, M., Mandegary, A., Varma, R. S. (2018). Health concerns of various nanoparticles: A review of their in vitro and in vivo toxicity. *Nanomaterials*, 8(9), 634.
- Altın, A., (2004). "Yeraltı suyu ve toprak kirliliği arıtımında kullanılan yöntemler", *Ulusal Çevre Kongresi*, Sivas, 173-182. 11.

- Altura, B. T., Brust, M., Bloom, S., Barbour, R. L., Stempak, J. G., & Altura, B. M. (1990). Magnesium dietary intake modulates blood lipid levels and atherogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(5), 1840–1844.
- Altura, B. T., Memon, Z. I., Zhang, A., Cheng, T. P., Silverman, R., Cracco, R. Q., & Altura, B. M. (1997). Low levels of serum ionized magnesium are found in patients early after stroke which result in rapid elevation in cytosolic free calcium and spasm in cerebral vascular muscle cells. *Neuroscience Letters*, 230(1), 37–40.
- Amon, P., & Sanderson, I. (2017). What is the microbiome?. *Archives of Disease in Childhood. Education and Practice Edition*, 102(5), 257–260.
- An, F. F., & Zhang, X. H. (2017). Strategies for preparing albumin-based nanoparticles for multifunctional bioimaging and drug delivery. *Theranostics*, 7(15), 3667.
- Apaydın, F. G., Baş, H., Kalender, S., & Kalender, Y. (2016). Subacute effects of low dose lead nitrate and mercury chloride exposure on kidney of rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 41, 219–224.
- Apaydın, F. G., Baş, H., Kalender, S., & Kalender, Y. (2016). Subacute effects of low dose lead nitrate and mercury chloride exposure on kidney of rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 41, 219–224.
- Apaydin, F. G., Kalender, S. 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.
- Apaydin, F. G., Kalender, S., Bas, H., Demir, F. and Kalender, Y. (2015). Lead nitrate induced testicular toxicity in diabetic and non-diabetic rats: Protective role of sodium selenite. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 58(1), 68-74.
- Apaydin, F. G., Kalender, S., Demir, F. and Bas, H. (2014). Effects of sodium selenite supplementation on lead nitrate-induced oxidative stress in lung tissue of diabetic an non-diabetic rats. *Gazi University Journal of Science*, 27(2), 847-853.
- Arrandale, V. H., Liss, G. M., Tarlo, S. M., Pratt, M. D., Sasseville, D., Kudla, I., & Holness, D. L. (2012). Occupational contact allergens: are they also associated with occupational asthma?. *American Journal of Industrial Medicine*, 55(4), 353-360.
- AshaRani, P. V., Low Kah Mun, G., Hande, M. P., & Valiyaveettil, S. (2009). Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano*, 3(2), 279–290.
- Ashok, J., & Kawi, S. (2014). Nickel–iron alloy supported over iron–alumina catalysts for steam reforming of biomass tar model compound. *ACS Catalysis*, 4(1), 289-301.
- Ates, M., Demir, V., Arslan, Z., Camas, M., & Celik, F. (2016). Toxicity of Engineered Nickel Oxide and Cobalt Oxide Nanoparticles to *Artemia salina* in seawater. *Water, Air, and Soil Pollution*, 227(3), 70.

- Awasthi, R., Bhandari, K., & Nayyar, H. (2015). Temperature stress and redox homeostasis in agricultural crops. *Frontiers in Environmental Science*, 3, 11.
- Baek, Y. W., & An, Y. J. (2011). Microbial toxicity of metal oxide nanoparticles (CuO, NiO, ZnO, and Sb₂O₃) to *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, and *Streptococcus aureus*. *The Science of the Total Environment*, 409(8), 1603–1608.
- Bai, K. J., Chuang, K. J., Chen, J. K., Hua, H. E., Shen, Y. L., Liao, W. N., Lee, C. H., Chen, K. Y., Lee, K. Y., Hsiao, T. C., Pan, C. H., Ho, K. F., & Chuang, H. C. (2018). Investigation into the pulmonary inflammopathology of exposure to nickel oxide nanoparticles in mice. *Nanomedicine : Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 14(7), 2329–2339.
- Barchowsky, A., & O'Hara, K. A. (2003). Metal-induced cell signaling and gene activation in lung diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, 34(9), 1130-1135.
- Beloqui, A., des Rieux, A., & Pr  at, V. (2016). Mechanisms of transport of polymeric and lipidic nanoparticles across the intestinal barrier. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 106, 242-255.
- Benavides, A. L., Aragon  s, J. L., & Vega, C. (2016). Consensus on the solubility of NaCl in water from computer simulations using the chemical potential route. *The Journal of Chemical Physics*, 144(12), 124504.
- Benson, J. M., Henderson, R. F., & McClellan, R. O. (1986). Comparative cytotoxicity of four nickel compounds to canine and rodent alveolar macrophages in vitro. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 19(1), 105–110.
- Berrahal, A. A., Nehdi, A., Hajjaji, N., Gharbi, N., & El-Faz  a, S. (2007). Antioxidant enzymes activities and bilirubin level in adult rat treated with lead. *Comptes Rendus Biologies*, 330(8), 581-588.
- Beshir, S., Ibrahim, K. S., Shaheen, W., & Shahy, E. M. (2016). Hormonal perturbations in occupationally exposed nickel workers. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 4(2), 307-311.
- Bhattacharjee, Y., & Chakraborty, A. (2014). Label-free cysteamine-capped silver nanoparticle-based colorimetric assay for Hg (II) detection in water with subnanomolar exactitude. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2(9), 2149-2154.
- Braakhuis, H. M., Park, M. V., Gosens, I., De Jong, W. H., & Cassee, F. R. (2014). Physicochemical characteristics of nanomaterials that affect pulmonary inflammation. *Particle and Fibre Toxicology*, 11, 18.
- Brohi, R. D., Wang, L., Talpur, H. S., Wu, D., Khan, F. A., Bhattarai, D., Huo, L. J. (2017). Toxicity of nanoparticles on the reproductive system in animal models: a review. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 606.

- Browning E.(1969). *Chrome. In: Toxicity of industrial metals*, (2nd ed.) London: Butterworths and Co.
- Bundschuh, M., Filser, J., Lüderwald, S., McKee, M. S., Metreveli, G., Schaumann, G. E., Schulz, R., & Wagner, S. (2018). Nanoparticles in the environment: where do we come from, where do we go to?. *Environmental Sciences Europe*, 30(1), 6.
- Bunz, F., Dutriaux, A., Lengauer, C., Waldman, T., Zhou, S., Brown, J. P., Sedivy, J. M., Kinzler, K. W., & Vogelstein, B. (1998). Requirement for p53 and p21 to sustain G2 arrest after DNA damage. *Science*, 282(5393), 1497–1501.
- Buxton S, Garman E, Heim KE, Lyons-Darden T, Schlekot CE, Taylor MD, Oller AR,(2019). Concise Review of Nickel Human Health Toxicology and Ecotoxicology, *Inorganics*, 7, 89.
- Caballero, S., & Pamer, E. G. (2015). Microbiota-mediated inflammation and antimicrobial defense in the intestine. *Annual Review of Immunology*, 33, 227–256.
- Cai, J., Liu, S., Feng, J., Kimura, S., Wada, M., Kuga, S., & Zhang, L. (2012). Cellulose–silica nanocomposite aerogels by in situ formation of silica in cellulose gel. *Angewandte Chemie*, 124(9), 2118-2121.
- Cancer, I.A.f.R.o. and WHO (1990) *Chromium, Nickel and Welding*. World Health Organization.
- Cao, Z., Fang, Y., Lu, Y., Qian, F., Ma, Q., He, M., Pi, H., Yu, Z., & Zhou, Z. (2016). Exposure to nickel oxide nanoparticles induces pulmonary inflammation through NLRP3 inflammasome activation in rats. *International journal of nanomedicine*, 11, 3331–3346.
- Capasso, L., Camatini, M., & Gualtieri, M. (2014). Nickel oxide nanoparticles induce inflammation and genotoxic effect in lung epithelial cells. *Toxicology letters*, 226(1), 28–34.
- Carl, A.B, Ashwood E.(1999). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 1034-1036,1408-1410,1441-1442.
- Cempel M, (2006). Nickel G. Nickel: a review of its sources and environmental toxicology. *Polish Journal of Environmental Studies* ;15:375–82.
- Chandrasekaran, R., Mac Aogáin, M., Chalmers, J. D., Elborn, S. J., & Chotirmall, S. H. (2018). Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulmonary Medicine*, 18(1), 83.
- Chang, X. H., Zhu, A., Liu, F. F., Zou, L. Y., Su, L., Liu, S. K., Zhou, H. H., Sun, Y. Y., Han, A. J., Sun, Y. F., Li, S., Li, J., & Sun, Y. B. (2017). Nickel oxide nanoparticles induced pulmonary fibrosis via TGF- β 1 activation in rats. *Human & Experimental Toxicology*, 36(8), 802–812.

- Chang, X.; Zhao, H.; Gao, J.; Chen, L.; Zhu, A.; Wang, C.; Yu, S.; Ren, X.; GE, P.; Sun, Y.(2018). Pulmonary toxicity of exposure to nano nickel oxide. *Micro Nano Letters*, 13, 733–738.
- Chen, H. W., Su, S. F., Chien, C. T., Lin, W. H., Yu, S. L., Chou, C. C., Chen, J. J., & Yang, P. C. (2006). Titanium dioxide nanoparticles induce emphysema-like lung injury in mice. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 20(13), 2393–2395.
- Chen, H., Giri, N. C., Zhang, R., Yamane, K., Zhang, Y., Maroney, M., & Costa, M. (2017). Nickel ions inhibit histone demethylase JMJD1A and DNA repair enzyme ABH2 by replacing the ferrous iron in the catalytic centers. *The Journal of Biological Chemistry*, 292(25), 10743.
- Cherniack, N. S., & Fishman, A. P. (1975). Abnormal breathing patterns. *Disease-a-Month : DM*, 1–45.
- Cho, W. S., Duffin, R., Bradley, M., Megson, I. L., Macnee, W., Howie, S. E., & Donaldson, K. (2012). NiO and Co3O4 nanoparticles induce lung DTH-like responses and alveolar lipoproteinosis. *The European Respiratory Journal*, 39(3), 546–557.
- Choi, H. S., Liu, W., Misra, P., Tanaka, E., Zimmer, J. P., Itty Ipe, B., Bawendi, M. G., & Frangioni, J. V. (2007). Renal clearance of quantum dots. *Nature Biotechnology*, 25(10), 1165–1170.
- Chotirmall, S. H., & Burke, C. M. (2015). Aging and the microbiome: implications for asthma in the elderly?. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 9(2), 125–128.
- Chotirmall, S. H., Gellatly, S. L., Budden, K. F., Mac Aogain, M., Shukla, S. D., Wood, D. L., Hugenoltz, P., Pethe, K., & Hansbro, P. M. (2017). Microbiomes in respiratory health and disease: An Asia-Pacific perspective. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 22(2), 240–250.
- Collazo C, Chacón O, Borrás O ,(2006). Programmed cell death in plants is similar to apoptosis of animals. *Biotechnology Application*. 23, 1-10.
- Çaylak, E. (2011). Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 9(1), 73-83.
- Das, K. K., & Buchner, 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.
- Das, K. K., Reddy, R. C., Bagoji, I. B., Das, S., Bagali, S., Mullur, L., Khodnapur, J. P., Biradar, M. S. (2018). Primary concept of nickel toxicity - an overview. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 30(2), 141–152.

- De Carli, R. F., Chaves, D. D. S., Cardozo, T. R., de Souza, A. P., Seeber, A., Flores, W. H., Honatel, K. F., Lehmann, M., & Dihl, R. R. (2018). Evaluation of the genotoxic properties of nickel oxide nanoparticles in vitro and in vivo. *Mutation Research. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 836(Pt B), 47–53.
- De Sousa Soares, R., de Oliveira, F. P., de Melo Neto, A. J., da Silva Barreto, D., de Carvalho, A. L. B., Sampaio, J., & de Figueiredo, A. M. (2018). Residência em medicina de família e comunidade: construindo redes de aprendizagens no SUS. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, 13(40), 1-8.
- Demiralay, E.Ç. 2007. *Nikel baskılanmış monolitik kolonlar*. Doktora tezi. Isparta,123
- Denkhaus, E., and Salnikow, K. (2002). Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 42(1), 35–56.
- Dietz, K. J., & Herth, S. (2011). Plant nanotoxicology. *Trends in Plant Science*, 16(11), 582–589.
- Doğan, M., (2002). Sağlıklı Yaşamın Kimyası, *Popüler Bilim Dergisi*, 32-34.
- Dorighello, G. G., Paim, B. A., Kiihl, S. F., Ferreira, M. S., Catharino, R. R., Vercesi, A. E., & Oliveira, H. C. (2016). Correlation between mitochondrial reactive oxygen and severity of atherosclerosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016.
- Douglas, E. (2002). Method for Removal of HS and CO₂ from Aboveground Hydrocarbon Streams, United States Patent, Patent No: 6447577.
- Doukali, H., Ben Salah, G., Hamdaoui, L., Hajjaji, M., Tabebi, M., Ammar-Keskes, L., Masmoudi, M. E., & Kamoun, H. (2017). Oxidative stress and glutathione S-transferase genetic polymorphisms in medical staff professionally exposed to ionizing radiation. *International Journal of Radiation Biology*, 93(7), 697–704.
- Dökmeci, D., Akpolat, M., Aydogdu, N., Doganay, L., & Turan, F. N. (2005). L-carnitine inhibits ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Pharmacological reports : PR*, 57(4), 481–488.
- Duffin, R., Tran, L., Brown, D., Stone, V., & Donaldson, K. (2007). Proinflammogenic effects of low-toxicity and metal nanoparticles in vivo and in vitro: highlighting the role of particle surface area and surface reactivity. *Inhalation Toxicology*, 19(10), 849–856.
- Dumala, N., Mangalampalli, B., Chinde, S., Kumari, S. I., Mahoob, M., Rahman, M. F., & 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., & Grover, P. (2018). Biochemical alterations induced by nickel oxide nanoparticles in female Wistar albino rats after acute oral exposure. *Biomarkers*, 23(1), 33-43.

- Dunnick, J. K., Elwell, M. R., Radovsky, A. E., Benson, J. M., Hahn, F. F., Nikula, K. J., Barr, E. B., & Hobbs, C. H. (1995). Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. *Cancer Research*, 55(22), 5251–5256.
- Duenas-Cuellar R.A, Santana C..J.C, Magalhaes A.C.M. Pires O.R. Fontes W. Castro M.S. (2020), Scorpion Toxins and Ion Channels: Potential Applications in Cancer Therapy, *Toxins (Basel)*, 12.
- Efremenko, A. Y., Campbell, J. L., Jr, Dodd, D. E., Oller, A. R., & Clewell, H. J., 3rd (2014). Time- and concentration-dependent genomic responses of the rat airway to inhaled nickel subsulfide. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 279(3), 441–454.
- Elbastawisy, Y. M., & Almasry, S. M. (2014). Histomorphological evaluation of maternal and neonatal distal airspaces after maternal intake of nanoparticulate titanium dioxide: an experimental study in Wistar rats. *Journal of Molecular Histology*, 45(1), 91–102.
- Emre. M. (2000). Nikelli ve nikelsiz altın alaşımlarının geniş bir bileşim aralığında fiziksel, kimyasal, mekanik ve alerjen özelliklerinin belirlenmesi. Yüksek lisans tezi. İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul, 120.
- Erdurmuş, M., Yağcı, R., Atış, Ö., Karadağ, R., Akbaş, A., & Hepşen, İ. F. (2011). Antioxidant status and oxidative stress in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma. *Current Eye Research*, 36(8), 713–718.
- Erkoç, Ş.,(2011). *Nanobilim ve Nanoteknoloji*, ODTÜ Yayıncılık, Ankara.
- Ermak, G., & Davies, K. J. (2002). Calcium and oxidative stress: from cell signaling to cell death. *Molecular Immunology*, 38(10), 713–721.
- Faisal, M., Saquib, Q., Alatar, A. A., Al-Khedhairi, A. A., Hegazy, A. K., & Musarrat, J. (2013). Phytotoxic hazards of NiO-nanoparticles in tomato: a study on mechanism of cell death. *Journal of Hazardous Materials*, 250-251, 318–332.
- Farina, M., Brandão, R., de Lara, F. S., Pagliosa, L. B., Soares, F. A., Souza, D. O., & Rocha, J. B. (2003). Profile of nonprotein thiols, lipid peroxidation and δ -aminolevulinate dehydratase activity in mouse kidney and liver in response to acute exposure to mercuric chloride and sodium selenite. *Toxicology*, 184(2-3), 179–187.
- Filatova, D., & Cherpak, C. (2020). Mechanisms of Nickel-Induced Cell Damage in Allergic Contact Dermatitis and Nutritional Intervention Strategies. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 20(7), 1010–1014.
- Fort, D. J., Stover, E. L., Bantle, J. A., Rayburn, J. R., Hull, M. A., Finch, R. A., Burton, D. T., Turley, S. D., Dawson, D. A., Linder, G., Buchwalter, D., Dumont, J. N., Kumsher-King, M., & Gaudet-Hull, A. M. (1998). Phase III interlaboratory study of FETAX, Part 2: interlaboratory validation of an exogenous metabolic activation system for frog embryo teratogenesis assay--Xenopus (FETAX). *Drug and Chemical Toxicology*, 21(1), 1–14.

- Gasco, M., Shami, S., & Crook, T. (2002). The p53 pathway in breast cancer. *Breast Cancer Research : BCR*, 4(2), 70–76.
- Gechev, T. S., & Hille, J. (2005). Hydrogen peroxide as a signal controlling plant programmed cell death. *The Journal of Cell Biology*, 168(1), 17–20.
- Genchi, G., Carocci, A., Lauria, G., Sinicropi, M. S., & Catalano, A. (2020). Nickel: Human Health and Environmental Toxicology. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(3), 679.
- Gheshlaghi, Z. N., Riazi, G. H., Ahmadian, S., Ghafari, M., & Mahinpour, R. (2008). Toxicity and interaction of titanium dioxide nanoparticles with microtubule protein. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 40(9), 777–782.
- Gliga, A. R., Di Bucchianico, S., Åkerlund, E., & Karlsson, H. L. (2020). Transcriptome Profiling and Toxicity Following Long-Term, Low Dose Exposure of Human Lung Cells to Ni and NiO Nanoparticles-Comparison with NiCl₂. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, 10(4), 649.
- Gliga, A. R., Di Bucchianico, S., Lindvall, J., Fadeel, B., & Karlsson, H. L. (2018). RNA-sequencing reveals long-term effects of silver nanoparticles on human lung cells. *Scientific Reports*, 8(1), 6668.
- Gong, N., Shao, K., Feng, W., Lin, Z., Liang, C., & Sun, Y. (2011). Biototoxicity of nickel oxide nanoparticles and bio-remediation by microalgae *Chlorella vulgaris*. *Chemosphere*, 83(4), 510–516.
- Gonzalez, L., (2008). Genotoxicity of Engineered Nanomaterials, A Critical Review, *Nanotoxicology*, 2 (4), 252-273.
- Gonzalez, L., Sanderson, B. J., & Kirsch-Volders, M. (2011). Adaptations of the in vitro MN assay for the genotoxicity assessment of nanomaterials. *Mutagenesis*, 26(1), 185–191.
- Goodman, J. E., Prueitt, R. L., Thakali, S., & Oller, A. R. (2011). The nickel ion bioavailability model of the carcinogenic potential of nickel-containing substances in the lung. *Critical Reviews in Toxicology*, 41(2), 142–174.
- Gou, N., Onnis-Hayden, A., & Gu, A. Z. (2010). Mechanistic toxicity assessment of nanomaterials by whole-cell-array stress genes expression analysis. *Environmental Science & Technology*, 44(15), 5964–5970.
- Grandjean P. Human exposure to nickel. *IARC Sci Publication* 1984;53:469–85.
- Greger, M., (2004). "Heavy metal stress in plants, (2nd ed.)", Prasad, M.N.V., *Springer*, India, 1-27, 345-391.

- Griffitt, R. J., Luo, J., Gao, J., Bonzongo, J. C., & Barber, D. S. (2008). Effects of particle composition and species on toxicity of metallic nanomaterials in aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 27(9), 1972-1978.
- Gubbins, E. J., Batty, L. C., & Lead, J. R. (2011). Phytotoxicity of silver nanoparticles to *Lemna minor* L. *Environmental Pollution*, 159(6), 1551–1559.
- Guo, H, Liu, H, Wu, H, Cui, H. (2019) Nickel carcinogenesis mechanism: DNA damage. *International Journal of Molecular Sciences*, 20:4690.
- Gümüştas, M.K. ve Atukeren, P.,(2008). Oksidatif ve nitroztatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. İstanbul Üniversitesi *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu*, İstanbul, Mart).
- Hallock, MF., (2009). Potential Risks of Nanomaterials and How to Safely Handle Materials with Uncertain Toxicity, *Journal of Chemical Health and Safety*, 16(1), 16-23.
- Hammond-Kosack, K. E., & Jones, J. D. (1996). Resistance gene-dependent plant defense responses. *The Plant Cell*, 8(10), 1773–1791.
- Harris C. C. (1996). Structure and function of the p53 tumor suppressor gene: clues for rational cancer therapeutic strategies. *Journal of the National Cancer Institute*, 88(20), 1442–1455.
- Hfaïedh, N., Allaqui, M. S., Croute, F., Soleilhavoup, J. P., Jammoussi, K., Makni Ayadi, F., Kammoun, A., & El Feki, A. (2005). Interaction du jeûne intermittent sur les effets cytotoxiques rénaux du nickel chez le rat pubère (Interaction of intermittent fasting on the cytotoxic effects of nickel in rats at puberty). *Comptes Rendus Biologies*, 328(7), 648–660.
- Hilkner-Silva, M., Leme, A. S., Arantes-Costa, F. M., Saldiva, P. H., Lichtenstein, A., & Martins, M. A. (2001). Effects of mannitol on the acute lung injury induced by oleic acid in rats. *Shock (Augusta, Ga.)*, 16(6), 415–418.
- Ho, W. C., Fitzgerald, M. X., & Marmorstein, R. (2006). Structure of the p53 core domain dimer bound to DNA. *The Journal of Biological Chemistry*, 281(29), 20494–20502.
- Hochella, M. F. (2008) Nanogeoscience: from origins to cutting-edge applications. *Elements*, 4, 373–379.
- Honnert, B., & Vincent, R. (2007). Production et utilisation industrielle des particules nanostructurées. *Hygiène et sécurité du travail* (Paris), (209), 5-21.
- Horie, M., Fukui, H., Endoh, S., Maru, J., Miyauchi, A., Shichiri, M., Fujita, K., Niki, E., Hagihara, Y., Yoshida, Y., Morimoto, Y., & Iwahashi, H. (2012). Comparison of acute oxidative stress on rat lung induced by nano and fine-scale, soluble and insoluble metal oxide particles: NiO and TiO₂. *Inhalation toxicology*, 24(7), 391–400.

- Horie, M., Fukui, H., Nishio, K., Endoh, S., Kato, H., Fujita, K., Miyauchi, A., Nakamura, A., Shichiri, M., Ishida, N., Kinugasa, S., Morimoto, Y., Niki, E., Yoshida, Y., & Iwahashi, H. (2011). Evaluation of acute oxidative stress induced by NiO nanoparticles in vivo and in vitro. *Journal of occupational health*, 53(2), 64–74.
- Horie, M., Yoshiura, Y., Izumi, H., Oyabu, T., Tomonaga, T., Okada, T., Lee, B. W., Myojo, T., Kubo, M., Shimada, M., & Morimoto, Y. (2016). Comparison of the Pulmonary Oxidative Stress Caused by Intratracheal Instillation and Inhalation of NiO Nanoparticles when Equivalent Amounts of NiO Are Retained in the Lung. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 5(1), 4.
- Hristozov, D., & Malsch, I. (2009). Hazards and Risks of Engineered Nanoparticles for the Environment and Human Health. *Sustainability*, 1(4), 1161–1194.
- Huo, S., Jin, S., Ma, X., Xue, X., Yang, K., Kumar, A., Liang, X.-J. (2014). Ultrasmall Gold Nanoparticles as Carriers for Nucleus-Based Gene Therapy Due to Size-Dependent Nuclear Entry. *ACS Nano*, 8(6), 5852–5862.
- Hussain, M. F., Naeem Ashiq, M., Gulsher, M., Akbar, A., & 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 : Biochemical Indicators of Exposure, Response, and Susceptibility to Chemicals*, 25(8), 719–724.
- IARC. (2012). Arsenic, metals, fibers and powders. In IARC Monographs Vol. 100C; IARC: Lyon, France.
- İnternet: Ağır metaller, web: <http://www.lenntech.com/processes/heavy/heavymetals/>, Erisim tarihi: 07.08.2010.
- İnternet: Colloidal minerals. Nickel. 1992. web: <http://www.eaglemin.com/faq/faq101.htm>. Accessed: Aug 21, 2017.
- Ilyas, R. A., Nurazzi, N. M., & Norrrahim, M. N. F. (2022). Fiber-Reinforced Polymer Nanocomposites. *Nanomaterials* (Basel, Switzerland), 12(17), 3045.
- Jeong, M. J., Jeon, S., Yu, H. S., Cho, W. S., Lee, S., Kang, D., Kim, Y., Kim, Y. J., & 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.
- Journey, W. S., & Goldman, R. H. (2014). Occupational handling of nickel nanoparticles: a case report. *American Journal of Industrial Medicine*, 57(9), 1073–1076.
- Juhel, G., Batisse, E., Hugues, Q., Daly, D., van Pelt, F. N., O'Halloran, J., Jansen, M. A. (2011). Alumina nanoparticles enhance growth of *Lemna minor*. *Aquatic Toxicology* (Amsterdam, Netherlands), 105(3-4), 328–336.

- Junqueira-Kipnis, A. P., Basaraba, R. J., Gruppo, V., Palanisamy, G., Turner, O. C., Hsu, T., Orme, I. M. (2006). Mycobacteria lacking the RD1 region do not induce necrosis in the lungs of mice lacking interferon- γ . *Immunology*, 119(2), 224-231.
- Kahvecioğlu, Ö., (2007). Metallerin Çevresel Etkileri-I, *Metallurji*, 136.Sayı, 2009.
- Kalender, S., Apaydın, 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.
- Kalender, S., Apaydin, F. G., Baş, H., & 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, S., Uzun, F. G., Demir, F., Uzunhisarcıklı, M., & Aslanturk, A. (2013). Mercuric chloride-induced testicular toxicity in rats and the protective role of sodium selenite and vitamin E. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 55, 456–462.
- Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1), 1.
- Karaczyn, A., Ivanov, S., Reynolds, M., Zhitkovich, A., Kasprzak, K. S., & Salnikow, K. (2006). Ascorbate depletion mediates up-regulation of hypoxia-associated proteins by cell density and nickel. *Journal of Cellular Biochemistry*, 97(5), 1025-1035.
- Karuppanapandian T., Moon TC., Kim C., Manoharan K., Kim W., Reactive oxygen species in plants: production, signal transduction and scavenging mechanisms, *Australian Journal of Crop Science*, 5 (2011) 709-725.
- Kasapçopur Özel, G. S., & Birdane, Y. O. (2014). *Antioksidanlar*.
- Kasperczyk, A., Machnik, G., Dobrakowski, M., Sypniewski, D., Birkner, E., & Kasperczyk, S. (2012). Gene expression and activity of antioxidant enzymes in the blood cells of workers who were occupationally exposed to lead. *Toxicology*, 301(1-3), 79–84.
- Kavaz, D.,(2011). Nanoteknoloji, *Nanobülten*, 13, 12-19.
- Khairallah, F., et al.,(2007). Synthesis, Characterization and Reactivity Study of Nanoscale Magnesium Oxide, *Journal of Molecular Catalysis A, Chemical*, 274, 137–147.
- Khan, A. A., Liu, X., Yan, X., Tahir, M., Ali, S., & Huang, H. (2021). An overview of genetic mutations and epigenetic signatures in the course of pancreatic cancer progression. *Cancer Metastasis Reviews*, 40(1), 245–272.
- Khan, H. A., Abdelhalim, M. A., Al-Ayed, M. S., & Alhomida, A. S. (2012). Effect of gold nanoparticles on glutathione and malondialdehyde levels in liver, lung and heart of rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 19(4), 461–464.

- Khan, I., Bilal, A., Shakeel, K., Malik, F.T.,(2022). Effects of Nickel Toxicity On Different Organs of The Swiss Albino Mouse, *Uttar Pradesh Journal of Zoology*, 43(14): 1-12.
- Kılınç K., Kılınç A.,(2002). Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* ;33:110-118
- Klabunde K. J., A Study on the Adsorption of Surfactant Molecules on Airlgel Prepared Magnesium Oxide Nanocrystals, *Langmuir*, 18, 5309-5313, 2002.
- Kocaer, F.O., Baskaya, H.S., (2003). “Metallerle kirlenmiş toprakların temizlenmesinde uygulanan teknolojiler”, *Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 8(1): 121-131.
- Koçak, N., Yıldırım, İ. H., Yıldırım, S. C. (2011). p53 ve p53 gen ailesi üyeleri p63 ve p73'ün hücrel fonksiyonları. *Dicle Tıp Dergisi*, 38(4), 530-535.
- Kong, D., Wang, H., Lu, Z., & Cui, Y. (2014). *CoSe₂ Nanoparticles Grown on Carbon Fiber Paper: An Efficient and Stable Electrocatalyst for Hydrogen Evolution Reaction*. *Journal of the American Chemical Society*, 136(13), 4897–4900.
- Koper O., (2000). Nanoparticles for the Destructive Sorption of Biological and Chemical Contaminant, United States Patent, Patent No. 6057488.
- Koper, O.B., (1997) Alkali-Earth Oxide Nanoparticles Obtained by Airlgel Methods, Characterization and Rationale for Unexpected High Surface Chemical Reactivities, *Chemical. Material*, 9(11), 2468-2480.
- Kouhbanani MAJ, Sadeghipour Y, Sarani M, Sefidgar E, Ilkhani S, Amani AM, Beheshtkhoo N. (2021) Inhibitory role of synthesized Nickel oxide nanoparticles against Hep-G2, MCF-7 and HT-29 cell lines, *Green Chemistry Letters and Reviews* , 14:3, 444-454.
- Kökdemir, E., (2013). *Nanopartiküllerin Evsel Arıtma Çamurlarının Anaerobik Parçalanabilirliği Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi, Antalya.
- Kumagai, Y., Arimoto, T., Shinyashiki, M., Shimojo, N., Nakai, Y., Yoshikawa, T., & Sagai, M. (1997). Generation of reactive oxygen species during interaction of diesel exhaust particle components with NADPH-cytochrome P450 reductase and involvement of the bioactivation in the DNA damage. *Free Radical Biology and Medicine*, 22(3), 479-487.
- Kumar, A., Jigyasu, D. K., Kumar, A., Subrahmanyam, G., Mondal, R., Shabnam, A. A., Cabral-Pinto, M. M. S., Malyan, S. K., Chaturvedi, A. K., Gupta, D. K., Fagodiya, R. K., Khan, S. A., & Bhatia, A. (2021). Nickel in terrestrial biota: Comprehensive review on contamination, toxicity, tolerance and its remediation approaches. *Chemosphere*, 275, 129996.

- Lakshmi, B., Ajith, T. A., Jose, N., & Janardhanan, K. K. (2006). Antimutagenic activity of methanolic extract of *Ganoderma lucidum* and its effect on hepatic damage caused by benzo [a] pyrene. *Journal of Ethnopharmacology*, 107(2), 297-303.
- Lam, C. W., James, J. T., McCluskey, R., & Hunter, R. L. (2004). Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 77(1), 126–134.
- Landa, P., Vankova, R., Andrlova, J., Hodek, J., Marsik, P., Storchova, H., White, J. C., & Vanek, T. (2012). Nanoparticle-specific changes in *Arabidopsis thaliana* gene expression after exposure to ZnO, TiO₂, and fullerene soot. *Journal of Hazardous Materials*, 241-242, 55–62.
- LaCasse E.C., Mahoney D,J ,Cheung H.H, Plenchette S., Baird S. , Korneluk R.G. (2008) IAP-targeted therapies for cancer, *Oncogene*, 27,6252-6275.
- Lascelles, K., (2005) Nickel Compounds. Ullmann's Encyclopedia of *Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, NY, USA.
- 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.
- Li, J., , Yang, S., , Lei, R., , Gu, W., , Qin, Y., , Ma, S., , Chen, K., , Chang, Y., , Bai, X., , Xia, S., , Wu, C., , & Xing, G., (2018). Oral administration of rutile and anatase TiO₂ nanoparticles shifts mouse gut microbiota structure. *Nanoscale*, 10(16), 7736–7745.
- Li, Q., Hu, X., Bai, Y., Alattar, M., Ma, D., Cao, Y., Hao, Y., Wang, L., & Jiang, C. (2013). The oxidative damage and inflammatory response induced by lead sulfide nanoparticles in rat lung. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 60, 213–217.
- Liu, X., Gao, S., Xu, H., Lou, Z., Wang, W., Huang, B., & Dai, Y. (2013). Green synthetic approach for Ti 3+ self-doped TiO 2– x nanoparticles with efficient visible light photocatalytic activity. *Nanoscale*, 5(5), 1870-1875.
- Lu, S., Duffin, R., Poland, C., Daly, P., Murphy, F., Drost, E., Macnee, W., Stone, V., & Donaldson, K. (2009). Efficacy of simple short-term in vitro assays for predicting the potential of metal oxide nanoparticles to cause pulmonary inflammation. *Environmental Health Perspectives*, 117(2), 241–247.
- Ma, P., Luo, Q., Chen, J., Gan, Y., Du, J., Ding, S., Xi, Z., & Yang, X. (2012). Intraperitoneal injection of magnetic Fe₃O₄-nanoparticle induces hepatic and renal tissue injury via oxidative stress in mice. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 4809–4818.

- Magaye, R. R., Yue, X., Zou, B., Shi, H., Yu, H., Liu, K., Lin, X., Xu, J., Yang, C., Wu, A., & Zhao, J. (2014). Acute toxicity of nickel nanoparticles in rats after intravenous injection. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 1393–1402.
- Manuel y Keenoy, B., Moorkens, G., Vertommen, J., Noe, M., Nève, J., & De Leeuw, I. (2000). Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium. *Journal of the American College of Nutrition*, 19(3), 374–382.
- Mapanao, A. K., Giannone, G., Summa, M., Ermini, M. L., Zamborlin, A., Santi, M., Cassano, D., Bertorelli, R., & Voliani, V. (2020). Biokinetics and clearance of inhaled gold ultrasmall-in-nano architectures. *Nanoscale Advances*, 2(9), 3815–3820.
- Maxwell, P., & Salnikow, K. (2004). HIF-1: an oxygen and metal responsive transcription factor. *Cancer biology & Therapy*, 3(1), 29–35.
- Meena, R., & Kajal, K. (2015). Cytotoxic and genotoxic effects of titanium dioxide nanoparticles in testicular cells of male wistar rat. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 175, 825-840.
- Mehana, E. E., Meki, A. R. M., & Fazili, K. M. (2012). Ameliorated effects of green tea extract on lead induced liver toxicity in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64(4), 291-295.
- Mehrabi, M., & Wilson, R. (2007). Intercalating gold nanoparticles as universal labels for DNA detection. *Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 3(9), 1491–1495.
- Messerah, M., Boumendjel, A., Chouabia, A., Klibet, F., Abdenmour, C., Boulakoud, M.S., El Feki, A., 2010. Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62, 301–310.
- Miller, M. R., Raftis, J. B., Langrish, J. P., McLean, S. G., Samutrtai, P., Connell, S. P., Wilson, S., Vesey, A. T., Fokkens, P. H. B., Boere, A. J. F., Krystek, P., Campbell, C. J., Hadoke, P. W. F., Donaldson, K., Cassee, F. R., Newby, D. E., Duffin, R., & Mills, N. L. (2017). Inhaled Nanoparticles Accumulate at Sites of Vascular Disease. *ACS Nano*, 11(5), 4542–4552.
- Mirgayazova, R., Khadiullina, R., Chasov, V., Mingaleeva, R., Miftakhova, R., Rizvanov, A., & Bulatov, E. (2020). Therapeutic editing of the TP53 gene: is CRISPR/Cas9 an option?. *Genes*, 11(6), 704.
- Mishra, Y. K., & Adelung, R. (2018). ZnO tetrapod materials for functional applications. *Materials Today*, 21(6), 631-651.

- Morimoto, Y., Ogami, A., Todoroki, M., Yamamoto, M., Murakami, M., Hirohashi, M., Oyabu, T., Myojo, T., Nishi, K., Kadoya, C., Yamasaki, S., Nagatomo, H., Fujita, K., Endoh, S., Uchida, K., Yamamoto, K., Kobayashi, N., Nakanishi, J., & Tanaka, I. (2010). Expression of inflammation-related cytokines following intratracheal instillation of nickel oxide nanoparticles. *Nanotoxicology*, 4(2), 161–176.
- Nabinger, D. D., Altenhofen, S., Bitencourt, P. E. R., Nery, L. R., Leite, C. E., Vianna, M. R. M. R., & Bonan, C. D. (2018). Nickel exposure alters behavioral parameters in larval and adult zebrafish. *The Science of the Total Environment*, 624, 1623–1633.
- Namara KM, Tofail SAM (2017) Nanoparticles in biomedical applications. *Advances in Physics: X*, 2:54–88
- Navarro, A., & Boveris, A. (2004). Rat brain and liver mitochondria develop oxidative stress and lose enzymatic activities on aging. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 287(5), R1244–R1249.
- Nedelkoska, T.V., Doran, P.M.,(2000). “Characteristics of heavy metal uptake by plant species with phytoremediation and phytomining potential”, *Minerals Engineering*, 13: 549-561.
- Negri, M.C., Hinchman, R.R.,(1996). "Plants that remove pollutants from the environment", *Laboratory Medicine*, 27(1): 36-40.
- Nel, A. E., Mädler, L., Velegol, D., Xia, T., Hoek, E. M., Somasundaran, P., Thompson, M. (2009). Understanding biophysicochemical interactions at the nano–bio interface. *Nature Materials*, 8(7), 543-557.
- Nel, A., Xia, T., Mädler, L., & Li, N. (2006). Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science*, 311(5761), 622–627.
- Nemmiche S. (2017). Oxidative Signaling Response to Cadmium Exposure. *Toxicological Sciences : an Official Journal of the Society of Toxicology*, 156(1), 4–10.
- Nishi, K. I., Kadoya, C., Ogami, A., Oyabu, T., Morimoto, Y., Ueno, S., & Myojo, T. (2020). Changes over time in pulmonary inflammatory response in rat lungs after intratracheal instillation of nickel oxide nanoparticles. *Journal of Occupational Health*, 62(1), e12162.
- Noctor, G., & Foyer, C. H. (1998). ASCORBATE AND GLUTATHIONE: Keeping Active Oxygen Under Control. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, 49, 249–279.
- Oberdörster, G., Oberdörster, E., & Oberdörster, J. (2005). Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*, 113(7), 823–839.

- Ogami, A., Morimoto, Y., Myojo, T., Oyabu, T., Murakami, M., Todoroki, M., Nishi, K., Kadoya, C., Yamamoto, M., & Tanaka, I. (2009). Pathological features of different sizes of nickel oxide following intratracheal instillation in rats. *Inhalation Toxicology*, 21(10), 812–818.
- Oller A. R. (2002). Respiratory carcinogenicity assessment of soluble nickel compounds. *Environmental Health Perspectives*, 110 Suppl 5(Suppl 5), 841–844.
- Oller, A. R., Kirkpatrick, D. T., Radovsky, A., & Bates, H. K. (2008). Inhalation carcinogenicity study with nickel metal powder in Wistar rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 233(2), 262-275.
- Oyabu, T., Myojo, T., Lee, B. W., Okada, T., Izumi, H., Yoshiura, Y., Tomonaga, T., Li, Y. S., Kawai, K., Shimada, M., Kubo, M., Yamamoto, K., Kawaguchi, K., Sasaki, T., & Morimoto, Y. (2017). Biopersistence of NiO and TiO₂ Nanoparticles Following Intratracheal Instillation and Inhalation. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2757.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., & Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336.
- İnternet: Özdoğan, M. “Nanoteknoloji, Nanotıp Nedir- Kısaca- Kullanım Alanları ve Örnekler”, <https://www.drozdogan.com/nanoteknoloji-nanotip-ve-radyasyon-onkolojisindeki-uygulamalari-yazidizisi-1/> Son erişim tarihi: 22.04.2019.
- Pan, Y., Neuss, S., Leifert, A., Fischler, M., Wen, F., Simon, U., Jähnen-Dechent, W. (2007). Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles. *Small*, 3(11), 1941-1949.
- Pandır, D.,(2018). Evaluation of the Genotoxic Effect of Diazinon on Allium cepa (L.) Stem Cells. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 61, e-18160390.
- Pandır, D.,(2018). Furan-Induced Oxidative Stress and DNA Damage in the Blood of Diabetic and Non-Diabetic Rats and the Protective Effect of Lycopene. *Curr. Walnut. Food Science*. 14(4), 358-368.
- Pari, L., & Amudha, K. (2011). Hepatoprotective role of naringin on nickel-induced toxicity in male Wistar rats. *European Journal of Pharmacology*, 650(1), 364–370.
- Patková, J., Vojtíšek, M., Tůma, J., Vožeh, F., Knotková, J., Šantorová, P., & Wilhelm, J. (2012). Evaluation of lipofuscin-like pigments as an index of lead-induced oxidative damage in the brain. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64(1-2), 51-56.
- Philip, D. (2010). Green synthesis of gold and silver nanoparticles using Hibiscus rosa sinensis. *Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures*, 42(5), 1417-1424.

- Phillips, J. I., Green, F. Y., Davies, J. C., & Murray, J. (2010). Pulmonary and systemic toxicity following exposure to nickel nanoparticles. *American Journal of Industrial Medicine*, 53(8), 763–767.
- Pietruska, J. R., Liu, X., Smith, A., McNeil, K., Weston, P., Zhitkovich, A., Hurt, R., & Kane, A. B. (2011). Bioavailability, intracellular mobilization of nickel, and HIF-1 α activation in human lung epithelial cells exposed to metallic nickel and nickel oxide nanoparticles. *Toxicological Sciences : an Official Journal of the Society of Toxicology*, 124(1), 138–148.
- Piperigkou, Z., Karamanou, K., Engin, A. B., Gialeli, C., Docea, A. O., Vynios, D. H., Pavão, M. S., Golokhvast, K. S., Shtilman, M. I., Argiris, A., Shishatskaya, E., & Tsatsakis, A. M. (2016). Emerging aspects of nanotoxicology in health and disease: From agriculture and food sector to cancer therapeutics. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 91, 42–57.
- Pitolli, C., Wang, Y., Candi, E., Shi, Y., Melino, G., & Amelio, I. (2019). p53-Mediated Tumor Suppression: DNA-Damage Response and Alternative Mechanisms. *Cancers*, 11(12), 1983.
- Poh, T. Y., Ali, N. A. B. M., Mac Aogáin, M., Kathawala, M. H., Setyawati, M. I., Ng, K. W., & Chotirmall, S. H. (2018). Inhaled nanomaterials and the respiratory microbiome: clinical, immunological and toxicological perspectives. *Particle and Fibre Toxicology*, 15(1), 46.
- Prabhakar, P. K., Raj, S., Anuradha, P. R., Sawant, S. N., & Doble, M. (2011). Biocompatibility studies on polyaniline and polyaniline–silver nanoparticle coated polyurethane composite. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 86(1), 146–153.
- Prasad, L., Husain Khan, T., Jahangir, T., & Sultana, S. (2006). Chemomodulatory effects of Terminalia chebula against nickel chloride induced oxidative stress and tumor promotion response in male Wistar rats. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 20(4), 233–239.
- Prives, C., & Manfredi, J. J. (1993). The p53 tumor suppressor protein: meeting review. *Genes & Development*, 7(4), 529–534.
- Ramírez-Labrada, A. G., Isla, D., Artal, A., Arias, M., Rezusta, A., Pardo, J., & Gálvez, E. M. (2020). The Influence of Lung Microbiota on Lung Carcinogenesis, Immunity, and Immunotherapy. *Trends in Cancer*, 6(2), 86–97.
- Rao, K. V., & Sunandana, C. S. (2008). Effect of fuel to oxidizer ratio on the structure, micro structure and EPR of combustion synthesized NiO nanoparticles. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 8(8), 4247–4253.
- Rayssiguier Y. (1984). Role of magnesium and potassium in the pathogenesis of arteriosclerosis. *Magnesium*, 3(4-6), 226–238.

- Renu, K., Chakraborty, R., Myakala, H., Koti, R., Famurewa, A. C., Madhyastha, H., Vellingiri, B., George, A., & Valsala Gopalakrishnan, A. (2021). Molecular mechanism of heavy metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium) - induced hepatotoxicity - A review. *Chemosphere*, 271, 129735.
- Revell, P.A., (2006). Biological Effects of Nanoparticles, *Nanotechnology. Perception.*, 2, 283–298.
- Rodriguez, J. A., Ma, S., Liu, P., Hrbek, J., Evans, J., & Perez, M. (2007). Activity of CeO_x and TiO_x nanoparticles grown on Au (111) in the water-gas shift reaction. *Science*, 318(5857), 1757-1760.
- Ryan, U. S., Ryan, J. W., & Crutchley, D. J. (1985). The pulmonary endothelial surface. *Federation Proceedings*, 44(10), 2603–2609.
- Safhi, M. M. (2016). Neuromodulatory Effects Of Thymoquinone In Extenuating Oxidative Stress In Chlorpromazine Treated Rats. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 73(2), 529-535.
- Sager, T., Wolfarth, M., Keane, M., Porter, D., Castranova, V., & Holian, A. (2016). Effects of nickel-oxide nanoparticle pre-exposure dispersion status on bioactivity in the mouse lung. *Nanotoxicology*, 10(2), 151–161.
- Sağlam, N., Cihangir, N., (1995) Ağır Metallerin Biyolojik Süreçlerle Biyosorbsiyonu Çalışmaları, *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 11: 157-161.
- Salimi, A., Sharifi, E., Noorbakhsh, A., & Soltanian, S. (2007). Direct electrochemistry and electrocatalytic activity of catalase immobilized onto electrodeposited nano-scale islands of nickel oxide. *Biophysical Chemistry*, 125(2-3), 540–548.
- Salnikow, K., & Zhitkovich, A. (2008). Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chemical Research in Toxicology*, 21(1), 28-44.
- Salnikow, K., Su, W., Blagosklonny, M. V., & Costa, M. (2000). Carcinogenic metals induce hypoxia-inducible factor-stimulated transcription by reactive oxygen species-independent mechanism. *Cancer Research*, 60(13), 3375-3378.
- Samim, A. R., Singh, V. K., & Vaseem, H. (2022). Assessment of hazardous impact of nickel oxide nanoparticles on biochemical and histological parameters of gills and liver tissues of *Heteropneustes fossilis*. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 74, 127059.
- Saquib, Q., Attia, S. M., Ansari, S. M., Al-Salim, A., Faisal, M., Alatar, A. A., Musarrat, J., Zhang, X., & 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(Pt 1), 228–237.

- Saquib, Q., Siddiqui, M. A., Ahmad, J., Ansari, S. M., Faisal, M., Wahab, R., Alatar, A. A., Al-Khedhairi, A. A., & Musarrat, J. (2018). Nickel Oxide Nanoparticles Induced Transcriptomic Alterations in HEPG2 Cells. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1048, 163–174.
- Sauer U. G. (2009). Animal and non-animal experiments in nanotechnology - the results of a critical literature survey. *ALTEX*, 26(2), 109–128.
- Schulz W.A. (2007). Molecular biology human cancers an advanced student's textbook, *Springer*, Dordrecht, Netherlands : 101-109.
- Semenza G. L. (2011). Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *The New England Journal of Medicine*, 365(6), 537–547.
- Sharma, S. S., & Dietz, K. J. (2009). The relationship between metal toxicity and cellular redox imbalance. *Trends in Plant Science*, 14(1), 43–50.
- Sharma, V., Anderson, D., & Dhawan, A. (2011). Zinc oxide nanoparticles induce oxidative stress and genotoxicity in human liver cells (HepG2). *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 7(1), 98–99.
- Sheenan Kindlen. (2003). Physiology for Health and Nursing. *Elsevier Health Sciences.*, P. 130.
- Shinohara, N., Zhang, G., Oshima, Y., Kobayashi, T., Imatanaka, N., Nakai, M., Sasaki, T., Kawaguchi, K., & Gamo, M. (2017). Kinetics and dissolution of intratracheally administered nickel oxide nanomaterials in rats. *Particle and Fibre Toxicology*, 14(1), 48.
- Shivaraj B. Patil, T. N. Ravishankar, K. Lingaraju, G. K. Raghu & G. Nagaraju, (2018), Multiple applications, combustion-derived nickel oxide nanoparticles, *Journal Material Science: Material Electron*. 29:277–287.
- Shrivastava, M., Cappa, C. D., Fan, J., Goldstein, A. H., Guenther, A. B., Jimenez, J. L., Zhang, Q. (2017). Recent advances in understanding secondary organic aerosol: Implications for global climate forcing. *Reviews of Geophysics*, 55(2), 509-559.
- Shvedova, A. A., Pietroiusti, A., Fadeel, B., & Kagan, V. E. (2012). Mechanisms of carbon nanotube-induced toxicity: focus on oxidative stress. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 261(2), 121-133.
- Siddiqui, M. A., Ahamed, M., Ahmad, J., Khan, M. M., Musarrat, J., Al-Khedhairi, A. A., & Alrokayan, S. A. (2012). Nickel oxide nanoparticles induce cytotoxicity, oxidative stress and apoptosis in cultured human cells that is abrogated by the dietary antioxidant curcumin. *Food and Chemical Toxicology*, 50(3-4), 641-647.
- Singh J, Batra M, Gupta T, Kumar N, (2022). Effect of Nano-Nickel Particles on the Immune System of Wistar Rats, *Journal of Animal Research*: v.12 n.2, p. 167-175.

- Singh, A., Kumar, M., Kumar, V., Roy, D., Kushwaha, R., Vaswani, S., & Kumar, A. (2019). Effects of Nickel Supplementation on Antioxidant Status, Immune Characteristics, and Energy and Lipid Metabolism in Growing Cattle. *Biological trace element research*, 190(1), 65–75.
- Singh, M., Verma, Y., & Rana, S. V. S. (2022). Attributes of oxidative stress in the reproductive toxicity of nickel oxide nanoparticles in male rats. *Environmental science and pollution research international*, 29(4), 5703–5717.
- Singh, N., Manshian, B., Jenkins, G. J., Griffiths, S. M., Williams, P. M., Maffei, T. G., Wright, C. J., & Doak, S. H. (2009). NanoGenotoxicology: the DNA damaging potential of engineered nanomaterials. *Biomaterials*, 30(23-24), 3891–3914.
- Sivulka, D. J. (2005). Assessment of respiratory carcinogenicity associated with exposure to metallic nickel: a review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 43(2), 117-133.
- Skalska, J., Dąbrowska-Bouta, B., & Strużyńska, L. (2016). Oxidative stress in rat brain but not in liver following oral administration of a low dose of nanoparticulate silver. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 97, 307–315.
- Song, X. R., Cai, Z., Zheng, Y., He, G., Cui, F. Y., Gong, D. Q., Hou, S. X., Xiong, S. J., Lei, X. J., & Wei, Y. Q. (2009). Reversion of multidrug resistance by co-encapsulation of vincristine and verapamil in PLGA nanoparticles. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 37(3-4), 300–305.
- Song, X., Fiati Kenston, S. S., Kong, L., & Zhao, J. (2017). Molecular mechanisms of nickel induced neurotoxicity and chemoprevention. *Toxicology*, 392, 47–54.
- Stark, J.V., (1996) Nanoscale Metal Oxide Particles/Clusters as Chemical Reagents. Adsorption of Hydrogen Halides, Nitric Oxide and Sulfur Trioxide to Magnesium Oxide and Pressure Dependence of Acid Gases (Sulfur Dioxide and Carbon Dioxide), *Chemical Material*, 8 (8), 1904–1912.
- Sukhanova, A., Devy, J., Venteo, L., Kaplan, H., Artemyev, M., Oleinikov, V., Nabiev, I. (2004). Biocompatible fluorescent nanocrystals for immunolabeling of membrane proteins and cells. *Analytical Biochemistry*, 324(1), 60-67.
- Sung, J. C., Pulliam, B. L., & Edwards, D. A. (2007). Nanoparticles for drug delivery to the lungs. *Trends in Biotechnology*, 25(12), 563–570.
- Sutunkova, M. P., Privalova, L. I., Minigalieva, I. A., Gurvich, V. B., Panov, V. G., & Katsnelson, B. A. (2018). The most important inferences from the Ekaterinburg nanotoxicology team's animal experiments assessing adverse health effects of metallic and metal oxide nanoparticles. *Toxicology Reports*, 5, 363–376.

- Sutunkova, M. P., Solovyeva, S. N., Minigalieva, I. A., Gurvich, V. B., Valamina, I. E., Makeyev, O. H., Shur, V. Y., Shishkina, E. V., Zubarev, I. V., Saatkhudinova, R. R., Klinova, S. V., Tsaregorodtseva, A. E., Korotkov, A. V., Shuman, E. A., Privalova, L. I., & 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.
- Süleyman, H., Gül, V., & Erhan, E. (2018). Oxidative stress and tissue damage. *Erzincan Medical Journal*, 1(1), 1-4.
- Syed, S., Zubair, A., & Frieri, M. (2013). Immune response to nanomaterials: implications for medicine and literature review. *Current Allergy and Asthma Reports*, 13(1), 50–57.
- Şener, G., Topaloğlu, N., Şehirli, A. Ö., Ercan, F., & Gedik, N. (2007). Resveratrol alleviates bleomycin-induced lung injury in rats. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 20(6), 642-649.
- Takahashi, F., Mizoguchi, T., Yoshida, R., Ichimura, K., & Shinozaki, K. (2011). Calmodulin-dependent activation of MAP kinase for ROS homeostasis in Arabidopsis. *Molecular Cell*, 41(6), 649–660.
- Tarve, S. S., Prabhulkar, S. G., and Patil, R. M. (2016) Nickel oxide and nickel sulfide nanomaterials: promising catalysts for hazardous paint decomposition. *PARIPEX Indian Journal of Medical Research*, 5, 195–199.
- Tiwari, B. S., Belenghi, B., & Levine, A. (2002). Oxidative stress increased respiration and generation of reactive oxygen species, resulting in ATP depletion, opening of mitochondrial permeability transition, and programmed cell death. *Plant Physiology*, 128(4), 1271–1281.
- Tsao, Y. C., Gu, P. W., Liu, S. H., Tzeng, I. S., Chen, J. Y., & Luo, J. J. (2017). Nickel exposure and plasma levels of biomarkers for assessing oxidative stress in nickel electroplating workers. *Biomarkers : Biochemical Indicators of Exposure, Response, and Susceptibility to Chemicals*, 22(5), 455–460.
- US Department of Health and Human Services (DHHS). Seven annual report on carcinogens: summary 1994. Research Triangle Park, NC, USA: DHHS, National Institute of Environmental Health Sciences, 262–9.
- Wang, B., Feng, W. Y., Wang, T. C., Jia, G., Wang, M., Shi, J. W., Zhang, F., Zhao, Y. L., & Chai, Z. F. (2006). Acute toxicity of nano- and micro-scale zinc powder in healthy adult mice. *Toxicology Letters*, 161(2), 115–123.
- Wang, J., Zhou, G., Chen, C., Yu, H., Wang, T., Ma, Y., Jia, G., Gao, Y., Li, B., Sun, J., Li, Y., Jiao, F., Zhao, Y., & Chai, Z. (2007). Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. *Toxicology Letters*, 168(2), 176–185.

- Weibel Emergency Service. In: Handbook of Physiology, chapter 3: Respiratory System, volume 1: Circulatory and non-respiratory Functions. Fishman AP, Fisher AB, editors. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1985. *Lung Cell Biology*; 47–91.
- Weibel E.R., Bachofen H. (1979). In: Pulmonary edema. Fishman AP, Renkin EM, editors. Bethesda, MD: *American Physiological Society*; Structural design of the alveolar septum and fluid; s. 1–19.
- Wen, H., Dan, M., Yang, Y., Lyu, J., Shao, A., Cheng, X., Chen, L., & Xu, L. (2017). Acute toxicity and genotoxicity of silver nanoparticle in rats. *PloS one*, 12(9), e0185554.
- Wirth, J. J., & Mijal, R. S. (2010). Adverse effects of low level heavy metal exposure on male reproductive function. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 56(2), 147–167.
- Xie, H., Mason, M. M., & Wise, J. P., Sr (2011). Genotoxicity of metal nanoparticles. *Reviews on Environmental Health*, 26(4), 251–268.
- Yah, W. O., Xu, H., Soejima, H., Ma, W., Lvov, Y., & Takahara, A. (2012). Biomimetic dopamine derivative for selective polymer modification of halloysite nanotube lumen. *Journal of the American Chemical Society*, 134(29), 12134–12137.
- Yan, L. J., & Sohal, R. S. (1998). Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(22), 12896–12901.
- Yang, X., Wolcott, A., Wang, G., Sobo, A., Fitzmorris, R. C., Qian, F., Li, Y. (2009). Nitrogen-doped ZnO nanowire arrays for photoelectrochemical water splitting. *Nano Letters*, 9(6), 2331–2336.
- Yang, Y., Wang, L., Bell, P., McMenamin, D., He, Z., White, J., Wilson, J. M. (2016). A dual AAV system enables the Cas9-mediated correction of a metabolic liver disease in newborn mice. *Nature Biotechnology*, 34(3), 334–338.
- Yokel, R. A., & MacPhail, R. C. (2011). Engineered nanomaterials: exposures, hazards, and risk prevention. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 6(1), 1–27.
- Yu, S., Liu, F., Wang, C., Zhang, J., Zhu, A., Zou, L., Han, A., Li, J., Chang, X., & Sun, Y. (2018). Role of oxidative stress in liver toxicity induced by nickel oxide nanoparticles in rats. *Molecular Medicine Reports*, 17(2), 3133–3139.
- Zahin, N., Anwar, R., Tewari, D., Kabir, M. T., Sajid, A., Mathew, B., Uddin, M. S., Aleya, L., & Abdel-Daim, M. M. (2020). Nanoparticles and its biomedical applications in health and diseases: special focus on drug delivery. *Environmental Science and Pollution Research International*, 27(16).

- Zambelli, B., Uversky, V. N., & Ciurli, S. (2016). Nickel impact on human health: An intrinsic disorder perspective. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1864(12), 1714–1731.
- Zhang, WX (2003). Çevresel iyileştirme için nano ölçekli demir parçacıkları: genel bakış. *Journal of Nanoparticle Research* , 5 , 323-332.
- Zhao, J., Shi, X., Castranova, V., & Ding, M. (2009). Occupational toxicology of nickel and nickel compounds. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology : official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*, 28(3).
- Zhu A., Chang X., Sun Y., Zou L., Su L., Yifan S., Sheng L., Shaokun L., Yanyan S., Honghua Z., Jin L. (2017). The Role of Oxidative Stress and Inflammatory Response in Subchronic Pulmonary Toxicity Induced by Nano Nickel Oxide Rats, J .Nanoscience. *Nanotechnology*. Vol. 17,(3), 1753–1761.
- Zou, Y., Wang, X., Khan, A., Wang, P., Liu, Y., Alsaedi, A., Wang, X. (2016). Environmental remediation and application of nanoscale zero-valent iron and its composites for the removal of heavy metal ions: a review. *Environmental Science & Technology*, 50(14), 7290-7304.



Gazili olmak ayrıcalıktır