

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı**

**RATLARDA DERİ VE AĞIZ YOLUYLA
ALÜMİNYUM VE MAGNEZYUM NANOPARTİKÜL
MARUZİYETİNİN BEYİN DOKUSUNA ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Zekeriya COŞAR**

**Danışman
Dr.Öğr.Üyesi Emre ARSLANBAŞ**

Yüksek Lisans Tezi

**TEMMUZ 2018
KAYSERİ**

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı

**RATLARDA DERİ VE AĞIZ YOLUYLA
ALÜMİNYUM VE MAGNEZYUM NANOPARTİKÜL
MARUZİYETİNİN BEYİN DOKUSUNA ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan
Zekeriya COŞAR

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Emre ARSLANBAŞ

**Bu çalışma; Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Projeler
Birimi tarafından V-063 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

TEMMUZ 2018
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Zekeriya COŞAR

YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI

“Ratlarda Deri ve Ağız yoluyla Alüminyum ve Magnezyum Nanopartikül Maruziyetinin Beyin Dokusuna Etkisinin Araştırılması” adlı yüksek lisans tezi Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Zekeriya COŞAR

Danışman

Dr.Öğr.Üyesi Emre ARSLANBAŞ

Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD Başkanı

Prof. Dr. Gökhan ERASLAN

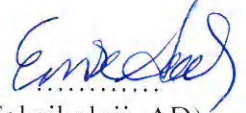
Dr.Öğr.Üyesi Emre ARSLANBAŞ danışmanlığında Zekeriya COŞAR tarafından hazırlanan “Ratlarda Deri ve Ağız yoluyla Alüminyum ve Magnezyum Nanopartikül Maruziyetinin Beyin Dokusuna Etkisinin Araştırılması” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

13/07/2018

JÜRİ:

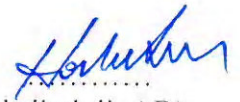
Danışman : Dr.Öğr.Üyesi Emre ARSLANBAŞ

(Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD)



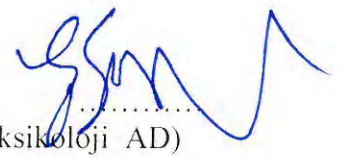
Üye : Prof. Dr. Haki KARA

(Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD)



Üye : Prof. Dr. Gökhan ERASLAN

(Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD)



ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Aykut ÖZDARENDELİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tez konusunun belirlenip tamamlanmasına kadar geçen sürede tezin her aşamasında hiçbir zaman emeğini, bilgisini ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Emre ARSLANBAŞ'a teşekkür ederim. Tez çalışmasında bana yardımcı olan Prof. Dr. Haki KARA, Prof. Dr. Bilal Cem LİMAN ve Dr. Öğr. Üyesi Nergiz Hacer TURGUT'a ayrıca, laboratuvar desteklerinden dolayı Arş. Gör. Hüseyin GÜNGÖR'e teşekkür ederim. Ratların otopsi yapılması, dokularının alınmasında ve tezin birçok aşamasında bana yardımcı olan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Her zaman yanımda olan ve hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen kurum amirlerim Şereflikoçhisar Belediye Başkanı Ferda POLAT, Fen İşleri Müdürüm Şener ERDİL, Yazı İşleri Müdürüm Eşref PEKMEZCİ beyfendilere ayrıca teşekkür ederim. Annem, babam ve ablama verdikleri desteklerden dolayı çok teşekkür ederim.

Zekeriya COŞAR

Kayseri, Temmuz 2018

RATLARDA DERİ VE AĞIZ YOLUYLA ALÜMİNYUM VE MAGNEZYUM NANOPARTİKÜL MARUZİYETİNİN BEYİN DOKUSUNA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Zekeriya COŞAR

**Erciyes Üniversitesi, Sağlık bilimleri Enstitüsü
Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı,
Yüksek Lisans Tezi, Temmuz 2018
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Emre ARSLANBAŞ**

ÖZET

Bu çalışmada, Al ve Mg NP'ine önemli maruziyet yollarından olan deri ve ağız yoluyla maruziyetin, yapısı ve görevleri itibarıyla hayati öneme haiz beyin dokusu üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma, her grupta 8 adet olmak üzere toplam 10 grup ve 80 adet 6-9 aylık erkek Wistar-Albino rat üzerinde yapılmıştır. Deneyler; kontrol grupları (grup 1 ve grup 2), ağız yoluyla Al-NP ve Mg-NP'in 500 mg/kg ve 1500 mg/kg dozlarda uygulandığı gruplar (grup 3, grup 4, grup 5 ve grup 6) ve deri yoluyla 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarda Al-NP ve Mg-NP'i verilen gruplarda (grup 7, grup 8, grup 9 ve grup 10) tek doz uygulamalar yapılarak gerçekleştirilmiştir. Alınan beyin dokusu örneklerinde oksidatif stres parametreleri (MDA, GPX, SOD) ile sitokin (TNF- α , IL-6) düzeylerinin belirlenmesi ve histopatolojik incelemeler, serum örneklerinde ise biyokimyasal parametrelerin (glukoz, kreatinin, ALT, total protein, albümin, GGT, amilaz, CK) ölçümü yapılmıştır.

Uygulama gruplarından Mg-NP'in ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda uygulandığı grupta beyin dokusu ve serum MDA düzeyleri ile beyin dokusu TNF- α ve IL-6 düzeyleri önemli ölçüde artarken ($p<0,05$; $p<0,01$), beyin dokusu GPX ve SOD düzeylerinde önemli azalmalar gözlenmiştir ($p<0,05$; $p<0,01$). Ağız yoluyla Al-NP'in 1500 mg/kg dozda verildiği grupta beyin dokusu SOD düzeylerinde anlamlı azalmalar ($p<0,01$) ve TNF- α ve IL-6 düzeylerinde ise önemli artışlar ($p<0,05$; $p<0,01$) tespit edilmiştir. Diğer taraftan, deri yoluyla Mg-NP'in 2000 mg/kg dozda verildiği grubun beyin dokusu GPX ve SOD düzeylerinde önemli bir azalma olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$; $p<0,01$). Histopatolojik incelemeler de bulguları desteklemiştir.

Çalışma sonucunda, özellikle Mg-NP'in ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda uygulandığı grupta olmak üzere, ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda Al-NP'i ve deri yoluyla 2000 mg/kg dozda Mg-NP'i verilen gruplarda beyin dokusu oksidatif stres parametrelerinde (MDA düzeyleri) artış, antioksidan potansiyelde (GPX, SOD düzeyleri) azalma ve sitokin (TNF- α , IL-6) düzeylerinde artış tespit edilmiştir. Al ve Mg NP'ine önemli maruziyet yollarından olan deri ve ağız yoluyla farklı dozlarda maruziyetin yapısı ve görevleri itibarıyla hayati öneme haiz beyin dokusu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada, Al ve Mg NP'in etkisinin uygulama yoluna, verilen doza ve süreye bağlı olarak değiştiği gözlenmiştir. Yüksek dozda maruz kalınan Al ve Mg NP'in inflamatuvar yanıt, DNA modifikasyonları ve hasarı gibi istenmeyen etkilere yol açabileceği, ROS üretimi ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu yapabileceği, karsinojenik potansiyeli ve sitotoksik etkisi olabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Alüminyum nanopartikül, Magnezyum nanopartikül, Beyin toksisitesi, Deri, Rat

**INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF BRAIN TISSUE THROUGH THE
SKIN AND ORAL ALUMINUM AND MAGNESIUM NANOPARTICLES
EXPOSURE IN RATS**

Zekeriya COŞAR

**Erciyes University, Institute of Health Sciences
Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology
MsC Thesis, July 2018
Supervisor: Dr. Emre ARSLANBAŞ**

ABSTRACT

In this study, it was aimed to investigate the effects of exposure to aluminum and magnesium nanoparticles through the skin and oral, on the brain tissue which is vital for its structure and functions. The study was performed on 10 groups of 8 rats in each group and 80 male Wistar-Albino rats of 6-9 months. Experiments control groups (group 1 and group 2), through the oral of Al-NP and Mg-NP 500 mg/kg and 1500 mg/kg doses was applied in groups (group 3, group 4, group 5 and group 6) and given through the skin 1000 mg/kg and 2000 mg/kg doses of Al-NP and Mg-NP groups (group 7, group 8, group 9, group 10) single-dose applications performed. Oxidative stress parameters (MDA, GPX, SOD), cytokine (TNF- α , IL-6) levels and histopathological investigations were performed in the samples of brain tissue and biochemical parameters (glucose, keratinin, ALT, total protein, albumin, GGT, amylase, CK) were measured in serum samples.

In the group where Mg-NP was administered orally at 1500 mg/kg dose, brain tissue and serum MDA levels and brain tissue TNF- α and IL-6 levels increased significantly ($p<0,05$; $p<0,01$), significant decreases in brain tissue GPX and SOD levels were observed ($p<0,05$; $p<0,01$). In the group where Al-NP was given at 1500 mg/kg dosage orally, significant decreases in brain tissue SOD levels ($p<0,01$) and significant increases in TNF- α and IL-6 levels ($p<0,05$; $p<0,01$) was detected. On the other hand, a significant reduction in brain tissue GPX and SOD levels was observed at the 2000 mg/kg dose of Mg-NP administered via the skin ($p<0,05$; $p<0,01$). Histopathological examinations also supported the findings.

As a result of this study, the increase in oxidative stress parameters (MDA levels) and cytokine (TNF- α , IL-6) levels, the decrease in antioxidant potential (GPX, SOD levels) were determined in groups especially administered with Mg-NP at a dose of 1500 mg/kg by oral, in groups given Al-NP at a dose of 1500 mg/kg by oral and Mg-NP at a dose of 2000 mg/kg by the skin. In this study, the effects of Al and Mg NP on brain tissue which is vital to the structure and functions of exposure to different doses of Al and Mg NP by the skin and oral, which are important routes of exposure, were investigated and it was observed that the effect of Al and Mg NP has changed depending on the route of administration, the dose and duration given. It has been concluded that Al and Mg NP exposed at high doses may cause undesirable effects such as inflammatory response, DNA modifications and damage, may cause ROS production and mitochondrial dysfunction and may be carcinogenic potential and cytotoxic effect.

Key Words: Aluminium nanoparticle, Magnesium nanoparticle, Brain toxicity, Skin, Rat

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
ONAY :.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Nanobilim.....	5
2.2. Nanopartiküllere maruziyet.....	6
2.3. Nanopartiküllerin etkileri	9
2.3.1. Nanopartiküllerin hücreseL düzeydeki etkileri	9
2.3.2. Nanopartiküllerin doku ve organlara etkisi.....	13
2.4. Alüminyum nanopartiküller	19
2.4.1. Alüminyum nanopartiküllere maruz kalma	19
2.4.2. Alüminyum nanopartiküllerin etkileri	20
2.5. Magnezyum nanopartiküller.....	20
2.5.1. Magnezyum nanopartiküllere maruz kalma.....	20
2.5.2. Magnezyum nanopartiküllerin etkileri	21
2.6. Nanopartiküllerin kullanım alanları ve olumlu etkileri	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Deney Hayvanlarının Bakımı	23
3.2. Kullanılan Başlıca Kimyasallar	23
3.3. Deney Protokolü	23
3.4. Analizler	25
3.4.1. Lipit Peroksidasyon Tayini	25

3.4.2. Glutasyon Peroksidaz Enzim Tayini.....	26
3.4.3. Süperoksit Dismutaz Enzim Tayini.....	27
3.4.4. Tümör Nekrosis Faktör Alfa Tayini.....	27
3.4.5. İnterleukin 6 Tayini	28
3.4.6. Kan Biyokimyası Analizi.....	28
3.4.7. Toplam Protein Tayini	28
3.4.8. Histopatolojik Analiz.....	28
3.4.9. İstatistiksel Analizler	29
4. BULGULAR	30
4.1. Lipit Peroksidasyon (MDA) Bulguları	30
4.2. Glutasyon Peroksidaz Bulguları	32
4.3. Süperoksit Dismutaz Bulguları.....	33
4.4. Tümör Nekrosis Faktör Alfa Bulguları.....	34
4.5. İnterleukin 6 Bulguları.....	35
4.6. Kan Biyokimyasal Analiz Bulguları.....	36
4.7. Histopatolojik Bulgular.....	45
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	49
6. KAYNAKLAR.....	58
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER

>	: Büyüktür
<	: Küçüktür
%	: Yüzde
°C	: Santigrat Derece
±	: Eksiği veya Fazlası
µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre
¹ O ₂	: Singlet Oksijen
Al	: Alüminyum
ALT	: Alenin Aminotransferans
Au	: Gümüş
Ca	: Kalsiyum
CAT	: Katalaz
Cd	: Kadmiyum
Cu	: Bakır
DHEW	: Sağlık Eğitimi ve Refah Departmanı
DNA	: Deksoribo Nükleik Asit
DNA	: Dioksiribo Nükleik Asit
DTT	:Dithiothreitol
EC-SOD	: Ekstrasellüler Süperoksit Dismutaz
EFSA	: Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
ELİSA:	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EPA	: Çevre Koruma Ajansı
Fe	: Demir
FGF	: Fibroblast Growth Factor

GPX	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: Glutasyon
GSSG	: İndirgenmiş Glutasyon
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
HbA ₁ C:	Hemoglobin A ₁ C
HCl	: Hidrojen Klorür
HClO	: Hipokloröz Asit
Hg	: Civa
HNO ₂	: Nitröz Asit
I	: İyot
IL	: İnterlökin
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KCl	: Potasyum Klorür
Kg	: Kilogram
LD ₅₀	: Letal Doz 50
LOO	: Lipid Peroksil Radikali
LOOH:	Lipid Hidro Peroksit
MDA	: Malondialdehid
Mg	: Magnezyum
mg	: Miligram
MgCl ₂	: Magnezyum Klorür
MgO	: Magnezyum Oksit
MgO	: Magnezyum Oksit
ml	: Mililitre
mM	: Milimolar

M-MLV	: Moloney Murine Leukemia Virus
Mn-SOD	: Mangan Süperoksit Dismutaz
MRE	: Metal Response Element
mRNA:	Mesajcı Ribonükleik Asit
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
N ₂ O ₃	: Dinitrojen Trioksit
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NO	: Nitrik Oksit
NO ₂	: Nitrojen Dioksit
NP	: Nanopartiküller
NT	: Nano Teknoloji
NT	: Nörotrofin
O ₂ ⁻	: Oksijen Anyonu
O ₃	: Ozon
OD	: Optik Dansite
OH	: Hidroksil Radikali
ONOO ⁻	: Peroksinitrit
Pb	: Kurşun
pM	: Pikomol
RNA	: Ribonükleik Asit
RNS	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROO	: Lipid Peroksi Radikali
ROOH	: Lipid Hidroperoksit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
Se	: Selenyum
Se-protein	: Selenoprotein

SiO ₂	: Silikan dioksit
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SPSS	: Statistical Package For The Social Sciences
ST	: Sitokin
STZ	: Streptozotosin
TBA	: Tiyobarbitürik Asit
TBARS	: Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri
TCA	: Triklorasetik Asit
TEP	: Tetraetoksipropan
TGF	: Transforming Growth Factor
TiO ₂	: Titanyum dioksit
U	: Ünite Simgesi
UV	: Ultra Viyole
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
Zn	: Çinko
ZrO ₂	: Zirkenyum Oksit
α	: Alfa
β	: Beta
Δ	: Delta
ω	: Omega

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 3.1. MDA deney protokolü	26
Tablo 4.1. Deney grupları beyin dokusu <i>Kornu ammonis</i> (hipokampus) bölgelerinden alınan kesitlerin histopatolojik özelliklerinin skorlaması	46
Tablo 4.2. Deney grupları beyin dokusu <i>Bulbus olfaktorius</i> bölgelerinden alınan kesitlerin histopatolojik özelliklerinin skorlaması.....	46



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Nanopartiküller ile bazı biyolojik yapıların nano ve mikro boyutlarının karşılaştırıldığı logaritmik uzunluk ölçeği	5
Şekil 2.2.	İnsanlarda NP'e maruziyet yolları, etkilenen organlar ve karşılaşılan hastalıklar	8
Şekil 2.3.	Demir katalizörlü Harber-Weiss veya Fenton reaksiyonu sonucu	11
Şekil 4.1.	Deney grupları beyin dokusu (A) ve serum (B) MDA düzeyleri Farklı harfler (a, b) gruplar arasındaki istatistiksel farkı belirtmektedir ($p<0,05$). 31	
Şekil 4.2.	Deney grupları beyin dokusu GPX düzeyleri	32
Şekil 4.3.	Deney grupları beyin dokusu SOD düzeyleri	34
Şekil 4.4.	Deney grupları beyin dokusu TNF- α düzeyleri.....	35
Şekil 4.5.	Deney grupları beyin dokusu IL-6 düzeyleri	36
Şekil 4.6.	Deney grupları serum glukoz düzeyleri.....	37
Şekil 4.7.	Deney grupları serum kreatinin düzeyleri.....	39
Şekil 4.8.	Deney grupları serum ALT düzeyleri.....	40
Şekil 4.9.	Deney grupları serum total protein düzeyleri.....	41
Şekil 4.9.	Deney grupları serum albumin düzeyleri.....	42
Şekil 4.10.	Deney grupları serum GGT düzeyleri	43
Şekil 4.11.	Deney grupları serum amilaz düzeyleri	44
Şekil 4.12.	Deney grupları serum CK-MB düzeyleri.....	45
Şekil 4.13.	Histokimyasal preparat fotoğrafları:.....	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nanomalzemeler ve nanopartiküller (NP)'in, hayatımızın birçok alanında daha fazla oranda yer almaya başladığı bugünlerde, nanoteknoloji ile üretilen ürünlerin sayısı gittikçe artmaktadır. Son yıllarda NP'in, tıp alanında, moleküler biyoloji ve mühendislikte, gıda ürünlerinde, kozmetik sanayi ve diğer sanayi dallarında kullanılması ile hayatımızdaki etkinliği ve rolü artmıştır. Nerdeyse her alanda ve çeşitli şekillerde kullanılan farklı nano yapılar, nanoteknoloji için umut verici bulunmuş; ancak kullanımı arttıkça insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri de tartışma konusu olmuştur (1).

Nanopartiküller vücuda başta solunum, deri ve ağız yoluyla girerler. Küçük boyutlarından dolayı, vücuda alınan NP dolaşım ve lenf sistemine girerek tüm vücut doku ve organlarında yer değiştirebilirler. Bazı NP kompozisyon ve boyutlarına bağlı olarak hücrelere geri dönüşümsüz zararlar verebilirler. Nanopartiküllerin toksisitesi büyüklük, toplanma, şekil, kristalize oluş, yüzey fonksiyonları gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Ayrıca, her nanopartikülün toksisitesi bireysel genetik farklılığa göre de değişim göstermektedir. Diğer taraftan, NP'e maruz kalınma yolları ile karşılaşılan hastalıklar arasında da bir ilişkilendirme yapılmıştır (2).

Nanopartiküller proliferasyon, metabolizma ve ölüm gibi temel hücresel süreçleri etkilemektedir. Birçok hastalık, bu temel süreçlerin disfonksiyonu ile ilişkili olabilmektedir. Örneğin, nörodejeneratif hastalıklar erken hücre ölümlerine neden olurken, kontrol edilemeyen hücre çoğalmaları ise kanserle sonuçlanmaktadır (2). Nanopartiküllerin, hangi mekanizmayla pro-enflamatuar etkileri indükledikleri tam olarak bilinmemekle birlikte, bunların reaktif oksijen türleri (ROS)'ni oluşturduğu ve sitokin üretimini teşvik ettiği ileri sürülmüştür (3).

Nanopartiküller doğada bol miktarda bulunmaktadır ve oluşumları doğal bir süreci içerir. Bu süreçte; fotokimyasal reaksiyonlar, volkanik patlamalar, orman yangınları ve erozyon, bitkilerin yaprakları, hayvanların deri ve kıl döküntüleri vs. rol oynamaktadır (4). İnsanlar tarafından da yıllardır, basit yanma yan ürünleri veya yemek pişirme gibi olaylar sırasında NP ortaya çıkarılmıştır. Son yıllarda ise daha çok; kimyasal imalat sanayi, maden rafine ve eritme, araçlarda ve uçak motorlarındaki yanma (5), kanalizasyon atıklarının toz haline getirilmesi için yakılması (6) ve kömür, fuel oilin enerji üretimi amacıyla yanması (7) gibi işlemler ile NP'in varoluşu devam etmektedir. Ayrıca, bir süredir, mühendislikte ve çeşitli alanlarda kullanılan NP kozmetik, spor malzemeleri, lastik, lekeye dayanıklı giysiler, güneş kremleri, diş macunu, gıda katkı maddeleri gibi değişik ürünler şeklinde piyasada yaygın olarak görülmektedir (2).

Alüminyum nanopartiküller (Al-NP)'i seramik, savunma, boya ve optik sanayi gibi çeşitli sanayi alanlarında, roket yakıtlarında, gıda, implant, ilaç ve aşı üretiminde, kişisel bakım ürünlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Günlük yaşamda sıkça kullanılması çevresel ve mesleki maruz kalmayı kaçınılmaz hale getirmiştir. Bu partiküllere, yiyecek ve su tüketimiyle maruz kalma olabilir, aynı zamanda, Al içeren pek çok ürünün kullanımıyla da maruziyet gerçekleşir (8, 9).

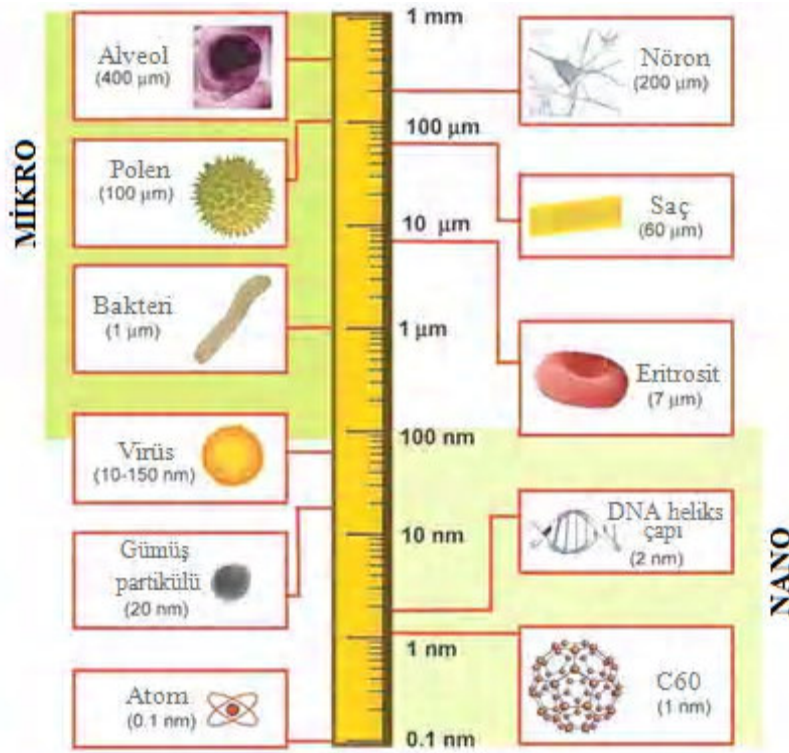
Alüminyum, yeryüzünde en çok bulunan üçüncü elementtir, nörotoksik ve genotoksik etkisinin olduğu belirlenmiştir. Aşırı Al dozunun, Alzheimer ve Parkinson-demans hastalığı gibi insanlardaki bazı nörodejeneratif hastalıklar ile bağlantılı olduğu ifade edilmiştir. Nörotoksik etkiye, nöral hücre kaybına yol açması neden olmaktadır. Burada sinir hücresi üzerinde yaptığı mitokondriyal bozukluk ve oksidatif hasar rol oynamaktadır. Buna ek olarak, Al-NP'i organlarda farklı sürelerde ve miktarlarda birikme eğilimindedir (8, 10, 11, 12).

Magnezyum nanopartiküller (Mg-NP)'i ise, antimikrobiyel gıda paketlenme, nem sensörleri ve şırınga üretiminde kullanılmaktadır. Ayrıca, mide ekşimesi ve yanmasında antiasid olarak, detoksifiye edici ajan, antibakteriyel amaçlı ve kemik regenerasyonunda da kullanım alanı bulmaktadır. Magnezyum oksit (MgO), antibakteriyel aktiviteye sahip önemli bir nanopartiküldür. Diğer taraftan sitotoksik etkisi de oldukça önemlidir (13).

Nanopartiküller çevreyi ve insanların yaşamlarını iyileştirmek için potansiyele sahiptir; ancak, çevre ile etkileşimi de kaçınılmazdır. İnsan sağlığı ve ekosistem için bu partikülleri kullanmanın ortaya çıkaracağı sorunlar ve sonuçlar hala tam anlamıyla tanımlanmış ve belirlenmiş değildir. Fakat yapılan son çalışmalar, hayatımızda oldukça fazla yer kaplayan ve çeşitli yollarla maruz kalınan NP'in toksik etkilerini ortaya koymuş ve gün yüzüne çıkartmıştır. Yapılan sınırlı sayıdaki çalışmayla Al ve Mg NP'ine solunum ve ağız yoluyla maruziyet durumları ortaya konmuş olmasına rağmen, bu konudaki veriler çelişkilidir. Diğer taraftan, NP vücuda başta ağız, solunum ve deri yoluyla girmektedirler. Çalışmada, Al ve Mg NP'ine farklı dozlarda deri ve ağız yoluyla maruziyet durumunda, özellikle beyin dokusunda meydana gelecek toksik etkilerin, maruz kalınan yola ve doza göre karşılaştırmalı olarak belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu çalışmada, Al ve Mg NP'ine önemli maruziyet yollarından olan deri ve ağız yoluyla maruziyetin, yapısı ve görevleri itibarıyla hayati öneme haiz beyin dokusu üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Yunancadaki “nanos” kelimesinden türeyen “nano” öneki cüce, bodur anlamına gelmektedir ve bilimsel literatürde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bugünlerde “nano” modern bilimin oldukça popüler bir isimi haline gelmiştir; öyle ki, bazı nano-kelimeler (nanometre, nanoteknoloji, nanopartikül, nanorobot gibi) sözlüklerde dahi görülmeye başlanmıştır. Nanobilimde gözlenen atomik parçalardan oluşan eşsiz yapıların önemini vurgulamak ve NP gibi 1 mikrometreden daha küçük boyuttaki partikülleri tanımlayabilmek amacıyla, toplumda da kullanım alanı bulmuştur. Nanoteknoloji fikrine rağmen NP’in teknolojide kullanılması zaman almıştır (2). Nanopartikül terimi ise partikül büyüklükleri 10-1000 nm arasında değişebilen, doğal ya da sentetik yapılardaki polimerlerle hazırlanabilen katı kolloidal polimerik partiküler sistemleri ifade etmektedir (14). Nanopartiküller ile nano ve mikro boyutlu bazı biyolojik yapıların karşılaştırıldığı logaritmik uzunluk ölçeği Şekil 2.1’de verilmiştir (2).



Şekil 2.1. Nanopartiküller ile bazı biyolojik yapıların nano ve mikro boyutlarının karşılaştırıldığı logaritmik uzunluk ölçeği (2).

2.1. Nanobilim

Nanobilim kavramının tarihçesi 29 Aralık 1959 yılında Amerikan Fizik Derneği'ndeki bir konferansta "nanoteknolojinin babası" olan Richard Feynman tarafından yapılan "küçük boyutlarda yapılabilecek çok şey var" ifadelerinin geçtiği ünlü konuşmasına kadar uzanmaktadır (15,16). Daha sonra, 1986 yılında Drexler, nanoteknolojinin potansiyel imkânlarını tartışmaya açmış ve zaman içerisinde nanoteknolojideki hızlı gelişmelerin, diğer teknolojik gelişmelerde olduğu gibi, büyük faydaların öngörülerine yol açtığı; ancak, insanlığa ve ekosisteme karşı önemli zararları olabileceği konusunu da gündeme getirmiştir (17). Bu noktada, kendi doz düzeyleri sebebiyle, boyut, şekil, reaktivite ve bileşim gibi fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak NP'in toksisitesi arasındaki ilişkinin tam bir anlayış kazanması üzerine odaklanan, NP'in sağlık üzerindeki zararlı etkilerini göstermeyi amaçlayan, sürdürülebilir ve güvenli bir nanoteknolojinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacak nanotoksikoloji, toksikolojinin yeni bir alt dalı olarak ortaya çıkmıştır (18). Son yıllarda NP'in, tıp alanında, moleküler biyoloji ve mühendislikte, gıda ürünlerinde, kozmetik sanayi ve

diğer sanayi dallarında kullanılması ile hayatımızdaki etkinliği ve rolü artmıştır. Kir tutmayan bebek elbiseleri, leke tutmayan masa örtüleri, su tutmayan ve kirlenmeyen boyalar, tıraş losyonları, güneş kremleri, tanı ve tedavi amacıyla yapılan bir takım ilaç ve tıbbi uygulamalar bunlardan bazılarıdır. Nanoteknolojideki hızlı gelişmeler dikkatleri bu teknolojinin özünü oluşturan NP'e çevirmiştir. Nerdeyse her alanda ve çeşitli şekillerde kullanılan farklı NP, nanoteknoloji için umut verici bulunmuş; ancak kullanımı arttıkça insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri de tartışma konusu olmuştur (1,19).

2.2. Nanopartiküllere maruziyet

Nanopartiküller vücuda başta ağız, solunum ve deri yoluyla girerler. Canlılar belirtilen üç yol aracılığı ile çevre ve çevrede var olan doğal ya da insan kaynaklı NP'le sürekli temas halindedir. Enjeksiyon ve implant da diğer maruz kalma yolları arasında yer alır. Küçük boyutlarından dolayı, vücuda alınan NP dolaşım ve lenfatik sistem ile tüm vücut doku ve organlarında yer değiştirebilirler. Bazı NP kompozisyon ve boyutlarına bağlı olarak hücrelere geri dönüşümsüz zararlar verebilirler. Nanopartiküller genellikle boyutsallık, morfolojik, tekdüzelik, kompozisyon ve toplanma özelliklerine göre sınıflandırılırlar. Boyutlarına göre tek boyutlu (1D), iki boyutlu (2D) ve üç boyutlu (3D) NP şeklinde bir ayırım yapılmıştır. Nanopartiküllerin en önemli morfolojik özellikleri düzlük, küresellik ve boy oranıdır. Nanopartikül bileşimi olarak ise NP tek kurucu malzemeden ya da birkaç malzemenin bir araya gelmesinden oluşabilir. Saf tek bileşimli malzemeler günümüzde çeşitli yöntemlerle kolaylıkla sentezlenebilirken doğada bulunan NP, genellikle çeşitli maddelerin birleşmesi sonucu oluşan yığınlar şeklinde bulunmaktadır. Nanopartiküllerin toksisitesi boyut, toplanma, kompozisyon, kristalize oluş, yüzey alanı gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Ayrıca, her nanopartikülün toksisitesi bireysel genetik farklılığa göre de değişim göstermektedir (2,27).

Nanopartiküller doğada bol miktarda bulunmaktadır ve oluşumları doğal bir süreci içerir. İnsanlar da yıldır, basit yanma yan ürünleri veya yemek pişirme gibi olaylarla ya da çeşitli endüstriyel faaliyetlerle NP'i var etmişlerdir. Ayrıca, mühendislikte ve çeşitli alanlarda kullanılan NP, değişik ürünler şeklinde piyasada yaygın olarak bulunmaktadır (2,4).

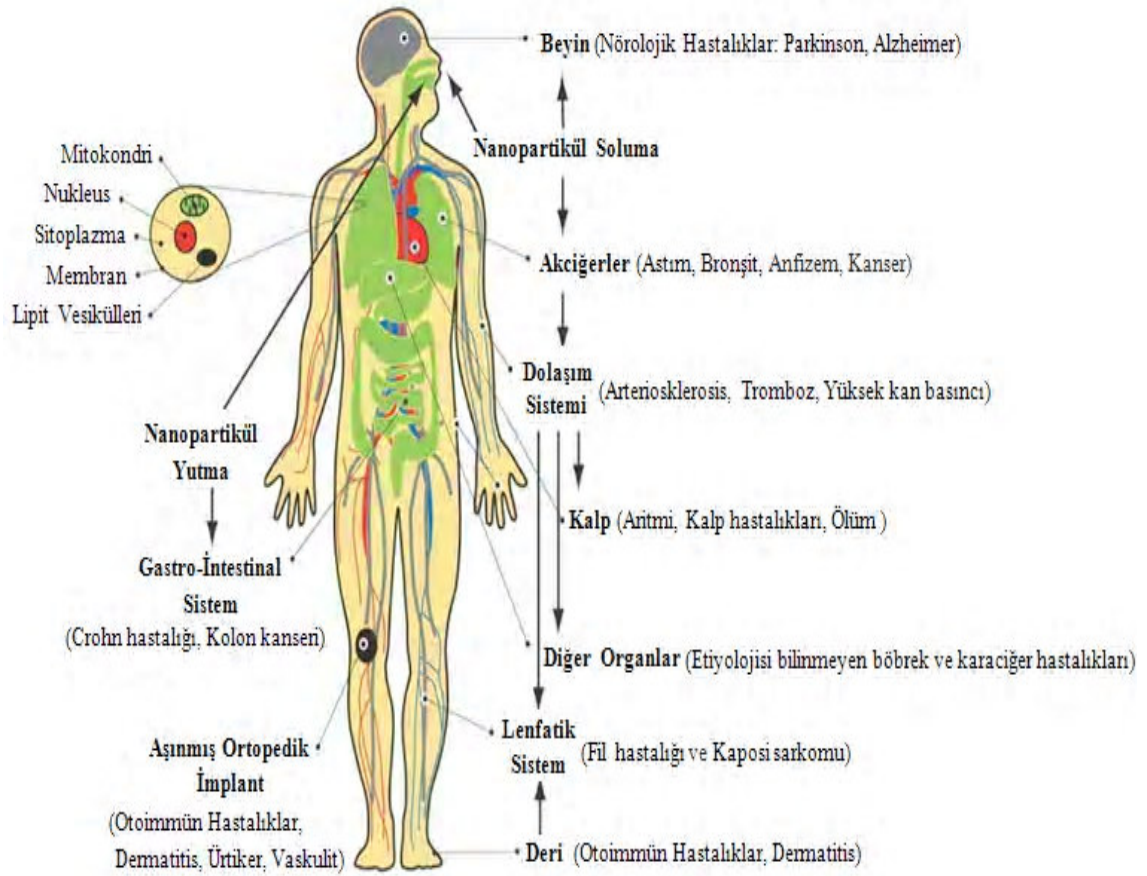
Nanopartiküllere maruz kalınma yolları ile karşılaşılan hastalıklar arasında bir ilişkilendirme yapılmıştır. Buna göre, solunum yoluyla maruziyet durumunda; astım, bronşit, amfizem, akciğer kanseri ile Parkinson ve Alzheimer hastalıkları gibi nörodejeneratif hastalıklar dikkati çekmektedir. Sindirim yolunda NP kolon kanseri ve Crohn hastalığına neden olurken dolaşım sistemine girdiklerinde arteriosklerozis, kan pıhtıları, aritmi, kalp hastalıkları ve kalp krizlerine yol açmaktadırlar. Dalak ve karaciğer gibi diğer organlara ulaştıklarında ise bu organlarda hasarlara sebebiyet verirler. Uzun süre NP'e maruz kalma sonucu otoimmün hastalıklar; sistemik lupus erithamatosus, skleroderma ve romatoid artrit gözlenebilmektedir (2).

Ağız yolu ve gastrointestinal sistem, makromoleküller ile NP'in vücuda girmesi için en önemli yoldur. Mide-bağırsak kanalı içerisinde bulunan NP'in kaynaklarını gıdalar (titanyum dioksit-renklendiriciler gibi), gıda takviyeleri, ilaçlar, diş macunları (20), diş protez döküntüleri (21) ve inhale olan parçacıklar (22) oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde NP'in diyet ile alımının günde 10^{12} mikropartikül/kişi civarında olduğu tahmin edilmekte ve çoğunlukla titanyum dioksit (TiO_2) ve silikat karışımlarından meydana geldiği ifade edilmektedir. Çünkü TiO_2 beyazlatıcı bir nanopartikül olup çeşitli gıda ürünlerinin içerisinde yer almaktadır (20). Ayrıca, solunan NP'in küçük bir kısmı gastrointestinal sistemin içine geçerken bulunmuştur (22). Gastrointestinal sistem karmaşık bir bariyer değişim sistemine sahiptir. İnce ve kalın bağırsak epiteli ile yakın temasta olan sindirilmiş maddeler, bağırsak villusları tarafından emilir (23). Mide-bağırsak kanalındaki parçacıkların emilme derecesi boyutlarına, yüzey kimyasına, yüküne, uygulama süresine ve dozuna bağlı olarak değişir. Nanopartiküller, alt-mukozal dokuya ulaşıp temasa geldiğinde lenfatik sistem ve kılcal damarlara girebilirler ve çeşitli organlara ulaşabilirler (24).

Deri yoluyla NP'e maruziyet bir diğer yaygın görülen durumdur ve yapılan çeşitli çalışmalar, NP'in, stratum korneum tabakasına nüfuz etmesinin mümkün olduğunu göstermektedir (25,26,27). Nanopartiküllerin deri yoluyla penetrasyonu özellikle saç köklerinden, esneyen (25) ve bütünlüğü bozulmuş deriden (28) olmaktadır. Bütünlüğü bozulan deri, büyük nanoparçacıkların (0.5-7 μm) geçişine izin verir. Stratum korneum tabakasını geçen partiküller; makrofajlar, lenf damarları, dendritik hücreler, sinir uçları ve kan gibi yapılardan zengin bir tabaka olan dermise ulaşır (28). Bu nedenle, stratum

korneum boyunca, epidermis ve dermisin içinden geçen nanoparçacıkların bağışıklık sistemi tarafından tanınması, duyuşal deri sinirleri boyunca taşınması ve lenfatik sistem ile dolaşım sistemi yoluyla yayılmaları mümkün olabilmektedir.

Nanopartiküller solunumla alındıktan sonra burun ve yutaktan başlamak üzere, tüm solunum yolu boyunca ilerleyerek akciğerlere kadar ulaşabilirler (29,30). Akciğerler, hava alış-verişini sağlayan hava yüzeylerini ve gaz değişiminin olduğu alveolleri bulundurur ve 10 mikrondan daha küçük çapa sahip küresel şekilli katı maddeler gaz değişim yüzeylerine kadar ulaşabilirler. Daha büyük çaplı parçacıklar solunum yolu içerisinde daha fazla birikme eğilimi gösterirken daha küçük çaplı parçacıklar daha küçük hava yollarına ve 2.5 mikron çapındaki parçacıklar alveollere kadar ulaşabilirler. Partikül çapı 100 nm'den küçük olanlar ise alveoler bölgede birikme eğilimi gösterirler (24,29). İnsanlarda NP'e maruziyet yolları, etkilenen organlar ve karşılaşılan hastalıklar Şekil 2.2'de sunulmuştur (2).



Şekil 2.2. İnsanlarda NP'e maruziyet yolları, etkilenen organlar ve karşılaşılan hastalıklar (2)

2.3. Nanopartiküllerin etkileri

Nanopartiküllerin hareketleri kararlı değildir ve kolayca etrafa yayılabilirler; bu durum partiküllere maruz kalan insanlar için ciddi sağlık riskleri ortaya çıkarabilmektedir. Diğer taraftan, pek çok nano yapıli element içeren maddeler kararlı bir şekilde daha büyük objelere bağlanma isteği içindedirler, bu şekilde bağlanmış NP sağlık açısından bir risk oluşturmazlar. Örneğin, asbest materyali kayaların içindeki formuyla ilk durumda sağlığa zararsızdır; ancak madenden çıkarıldığı ya da işlendiği esnada ortaya çıkan karsinojenik nano boyutlu fibröz partiküllerin solunmasıyla akciğerlerde absorbe edilerek sağlık açısından önemli bir tehlike olur (2). Kısaca, NP'in toksisitesi; kimyasal kompozisyonuna, şekline, yüzey alanına, temel hali ve partikülün zamanla eskimesine bağlıdır. Aslında altın gibi bazı nanopartikül çeşitleri non-toksik görünürken (31), bazıları (kadmiyum, selenyum vb.) non-toksik hale getirilebilir (32), fulleren türevleri gibi bazıları ise sağlık açısından faydalı etki gösterebilir (33).

Nanopartiküller proliferasyon, metabolizma ve ölüm gibi temel hücresele süreçleri etkilemekte ve birçok hastalık bu temel süreçlerin disfonksiyonu ile ilişkili olabilmektedir (2). Nanopartiküllerin, hangi mekanizmayla pro-enflamatuar etkileri indükledikleri tam olarak bilinmemekle birlikte, bunların ROS'ni oluşturduğu ve sitokin üretimini teşvik ettiği öne sürülmüştür (3). Oksidatif stres, hücre ve DNA hasarından sorumludur; zira, hücre solunumu, metabolizması, iskemi/reperfüzyon, inflamasyon ile yabancı bileşiklerin metabolizmasına bir etki olarak da ortaya çıkabilir. Aynı zamanda, pulmoner ve kardiyovasküler hastalıklar, makular dejenerasyon pankreatit, kanser de dahil olmak üzere birçok hastalıkta rol oynamaktadır (34). Şiddetli inflamasyon durumunun ise, silika ve asbest gibi bazı NP'e maruz kalmanın sistemik otoimmün hastalıkların (sistemik lupus eritematosus, skleroderma veya romatizmal arterit) ortaya çıkmasında ilk adımı olduğu kabul edilmektedir (35,36).

2.3.1. Nanopartiküllerin hücresele düzeydeki etkileri

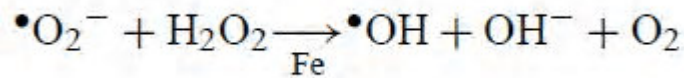
Nanopartiküllerin hücre içine girmesi, hücre-altı yapılarla yerleşmesi ve biyotik ve abiyotik koşullar altında ROS'nin üretimini katalizleyebilmesi mümkündür. Hücre içine girmesi, hücre-altı ve hücre içi yapılarla etkileşimi ve oksidatif stres oluşturma yeteneği NP'in küçük boyutu, şekli, kimyasal bileşimi, yüzey genişliği ve reaktifliğine bağlı

olarak değişmektedir (37). Hücrelerin dış yüzeyinde spesifik alıcılar olmadan, pasif alım ya da adhesiv bir etkileşim ile olduğu kabul edilen bir mekanizmayla, NP hücrelere nüfuz ederler; ancak, bu olay veziküllerin oluşumuyla sonuçlanmaz. Bu tür alımdan sonra, NP mutlaka bir fagozom içerisinde (nanopartikül ile kimyasal etkileşim sonucunda hücresel organellerin geri kalanına bir koruma sağlanamaz) bulunmaz ve bu durumda hücre içi proteinler, organeller ve DNA'ya doğrudan erişimi sağlamak üzere partiküllerin potansiyel toksik etkisinin fazlaca artmasına yol açarak hücre için ciddi bir tehlike oluştururlar. Fagositoz ve pinositoz veziküler alım tipleri içinde yer alır. Fagositozis nötrofiller, makrofajlar ve dendritik hücreler için karakteristiktir. Nanopartiküllerin reseptörleri ile etkileşimi için de bazı olayların gerçekleşmesi ve NP'in bazı özellikleri bulundurması (NP'in optimize boyutlu geometrileri, yapışma ve yük özellikleri ile etkileşimleri) gereklidir (38). Porter ve ark. (2006) tarafından yapılan bir çalışmada, C₆₀ moleküllerinin hücre içine girdiği, mitokondri, ribozomlar ve çekirdek ile membranlar boyunca yer alabildiği gösterilmiştir. Çalışmada, C₆₀ moleküllerinin hücre-altı yapılarda birikebilerek genellikle serbest radikaller üzerinden hücre hasarına yol açtığı ifade edilmiştir (39). Yapılan çalışmalarda NP'in fagositik olmayan alımdan sonra, hücre membranı, sitoplazma, mitokondri, lipid vezikülleri ve çekirdek membranı boyunca yer alabildiği ya da çekirdek gibi hücrenin çeşitli yapılarında bulunabildiği gösterilmiştir (37,40,41).

Nanopartiküllerin, pro-enflamatuar etkileri indükleyebilme mekanizmaları tam olarak bilinemezken, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu modüle eden transkripsiyon faktörlerini aktive ettiği, ROS'ni oluşturduğu ve sitokin üretimini artırdığı iddia edilmiştir (3). Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar, çeşitli nanopartikül türlerinin (C₆₀ fullerenler, karbon nanotüpler, UV, geçiş metaller, kuantum noktalar, otomobil egzozu vb.) ROS'ni oluşturduğunu göstermiştir ve ortaya çıkan ROS'nin lipidlerin oksitlenmesi, proteinlerin yapısının bozulması, DNA hasarı, sitokin üretiminin artırılması, sinyal gönderme işlevlerinin ve gen transkripsiyonunun engellenmesi sonucunda hücrelere zarar verdiği belirlenmiştir (3,28). Hücre hasarından sorumlu olan oksidatif stres, ayrıca, hücre solunumu, metabolizması, iskemi/reperfüzyon, inflamasyon ve yabancı bileşiklerin metabolizmasına bir etki olarak da ortaya çıkabilmektedir (34).

Nanopartiküllerin aracılık ettiği oksidatif stres farklı kaynaklardan köken alabilir (34).

- a) Parçacıkların yüzeyinden doğrudan ROS'nin üretimi söz konusu olabilmektedir. Ozon (O₃) ve nitrojen dioksit (NO₂)'in genellikle ortam havasındaki diğer partiküllerle birlikte bulunduğu ve oksidatif DNA hasarı açısından potansiyel etkileri olan oksidanlar olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde, kentsel hava kirliliğinde benzen gibi uçucu bileşikler de oksidatif DNA hasarına yol açabilmektedir.
- b) Geçiş metalleri veya organik bileşikler gibi çözünebilir bileşikler ROS'ni oluşturabilirler. Partiküller yüzeylerinde Harber-Weiss reaksiyonlarında katalizör olarak görev alan ve Fenton tipi tepkimelerle ROS'ni oluşturabilen demir, bakır, krom ve vanadyum gibi çözünebilir geçiş metalleri içerebilirler. Şekil 2.3'te demir katalizörlü Harber-Weiss veya Fenton reaksiyonu net sonucu verilmiştir (34).



Şekil 2.3. Demir katalizörlü Harber-Weiss veya Fenton reaksiyonu sonucu (34)

- c) Mitokondri veya NADPH-oksidadın değiştirilmiş reaksiyonları ROS'ne neden olur (34).Yapılan çeşitli çalışmalarda mitokondri değiştirilmiş fonksiyonlarının etkisi gösterilmiştir ve küçük NP'in mitokondriye girebildiği, fiziksel zarar vererek oksidatif strese katkıda bulunabildiği belirlenmiştir (42,43,44).
- d) Reaktif azot türleri (RNS) ve ROS üretimine yol açabilen yangı hücreleri bir diğer kaynağı oluşturur (34).

Nanopartiküller büyük yüzey alanlarından dolayı, büyük partiküllerden daha fazla serbest radikaller ve ROS'ni oluşturdukları görülmüştür (28,45,46).

Antioksidan savunma sistemini baskılayan aşırı ROS üretimi hücrel biyomoleküllerin oksidasyonuna neden olabilmekte ve serbest radikallerin DNA'da oksidatif hasara yol açması kalıtsal mutasyonlarla sonuçlanabilmektedir (34). Yapılan in vitro ve in vivo epidemiyolojik çalışmalarda, dizel, karbon siyahı, kaynak dumanı, kömür uçucu külleri,

geçiş metalleri gibi çeşitli NP'in oksidatif stres, inflamasyon ve kansere neden olma potansiyeline sahip olduğu ve akciğerler için bir tehlike oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bu partiküllerin akciğer birikimini takiben yeniden dağılım ile beyin, kardiyovasküler sistem, karaciğer ve dalak gibi diğer organlara da ulaşarak toksik etki gösterme potansiyelinin olduğu ifade edilmiştir (47). Meksika'da daha az kirli olan kıyı kentlerde yaşayan çocuklar ile şehir merkezinde yaşayan çocukların burun biyopsi örnekleri karşılaştırıldığında, şehir merkezinde yaşayan çocuklarda daha az kirlenmiş alanlarda yaşayan çocuklara göre daha yüksek DNA hasarı belirlenmiştir (34).

Diğer taraftan, yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar, inflamasyon ile NP'e maruz kalma arasındaki en önemli faktörlerin NP'in partikül boyutu ve kompozisyonu olduğunu göstermektedir (34). Dengeli üretildiğinde hasar ile başa çıkmak ve sağlıklı dokunun yenilenmesini uyararak için yaşamsal bir yanıt; ancak, aşırı miktarda veya uygun olmayan bir şekilde olduğunda hastalığa yol açabilecek ölçüde zararlı olan inflamasyon, hücre içi (kalsiyum konsantrasyonu) ve hücre dışı bir seri karışık olaylar tarafından kontrol edilir. Pro-enflamatuar mediyatörler veya hücreler arası sitokinler (TNF- α , IL-1 α gibi) bir enfeksiyon olduğunda bağışıklık sistemini uyaran kimyasal habercileri aktive eder ve bu durum oksidatif stresin sonuçlarıyla ilintilidir (3,48). Titanyum dioksit, karbon siyahı ve polistiren gibi bazı NP inflamasyon olmadan da mitokondriyal hasar yoluyla hücre ölümüne yol açabilir (37).

Nanopartiküller ROS'ni doğrudan yüzeyleri üzerinde ya da makrofaj aktivasyonu vasıtasıyla oluşturabilirler ve genel itibariyle, oksidatif türlerin üretiminde artış, antioksidan üretiminde ve inflamasyonda artışa neden olur (28,44,48). Makrofaj aktivasyonu, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun modülasyonuna sebep olan ROS; endoplazmik retikulumdaki kalsiyum pompalarının oksidasyonu yoluyla kalsiyum sinyalini artırıp kalsiyumun azalmasına yol açar ve hücre içi kalsiyum modülasyonu sonucunda motilite bozulur ve makrofaj fagositozu azalır. Makrofaj fagositozunun azalması neticesinde fagosite edilemeyen NP epitel hücrelere bağlanarak etkileşir ve böylece inflamasyon artar (3,34). Nanopartiküllerin hücrelerle etkileşimi sonuçta DNA modifikasyonları ve hasarına, hücre hasarına, toksik etkilere, inflamasyon ve hastalıklara neden olabilmektedir (48).

2.3.2. Nanopartiküllerin doku ve organlara etkisi

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, NP'in tamamen etkisiz olmadığını, hatta düşük konsantrasyonlarında bile, sağlık üzerine olumsuz etkilerinin olabildiğini tartışmaya açmıştır (27). Nanopartiküllerin solunum sistemine yönelik olumsuz etkisi, solunum yollarında kalma sürelerine, partikül boyutlarına ve yüzey alanına bağlı olarak değişmektedir. Aynı bileşim ve kristal yapısına sahip partiküllerden daha küçük boyutlu olanlar büyük partiküllere kıyasla daha yüksek bir toksisite göstererek akciğerlerde sürekli bir yüksek inflamatuvar reaksiyon oluşmasına yol açmaktadır (49,50,51). Ayrıca, NP'in çeşitli kompozisyonları, makrofajların intrinsik savunma mekanizmasını modüle edebilmektedir. Nanopartiküllerin çeşitli türlerinin (zirkonyum diokit-ZrO₂ gibi) viral reseptör ekspresyonunu artırarak aşırı inflamasyona yol açtığı, silikon dioksit (SiO₂) ve TiO₂ gibi diğer NP'e maruz kalmanın da bazı viral ve bakteriyel reseptörlerde azalmaya ve bazı virüs ya da bakterilere karşı direncin azalmasına neden olduğu belirlenmiştir (52).

Partikül boyutu ve yüzey yükü, ligandların bağlanması veya yüzey aktif maddelerle kaplanması gibi modifiye edilmiş özellikleri NP'in bağırsaklardan emilmesinde oldukça önemli rol oynamaktadır. Karboksillenmiş polistiren NP veya bunların pozitif yüklü polimerlerinden oluşanlar gibi yüklü parçacıklar, elektrostatik itme ve mukus sıkışması yoluyla kötü oral biyoyararlanım sergilerken, partikül çapı ne kadar küçük olursa NP'in mukusu geçerek kolon enterositlerine ulaşması o kadar daha hızlı olabilmektedir (24). Kanser, Crohn hastalığı ve ülseratif kolitten etkilenen bireylerin kolon mukozanın mikroskopik ve enerji dispersiyonlu spektroskopik analizinde karbon, seramik fillosilikatlar, alçı, sülfür, kalsiyum (Ca), silikon, paslanmaz çelik, gümüş ve zirkonyumun varlığı belirlenmiştir (53). Partiküller, sağlıklı ve kanserli dokunun arasındaki ara yüzde tespit edilmiştir (21). Yapılan in vitro çalışmalarda, bağırsak içerisinde bulunan enzimler, sindirilmiş gıdalar, bağırsak florasının bakterileri gibi kompleks karışımın NP'le etkileşime girdiği ve meydana gelen non-spesifik etkileşim sonucunda toksisitelerinin azalabildiği ifade edilmiştir (24).

Crohn hastalığı gastrointestinal sistemin transmural inflamasyonu ile karakterize, yaşam tarzıyla artan şekilde ilişkili olarak modern batı toplumlarının bir hastalığıdır. Etiyolojisi bilinmemektedir; ancak, çevresel faktörler ile birlikte genetik yatkınlığın da rol oynadığı

düşünülmektedir. Nanopartiküllerin (0.1-1.0 mikron) hastalık ile ilişkili ve model antijen aracılı immün tepkilerinde güçlü yardımcı maddeler olduğu belirtilmektedir. Crohn hastalığında lezyonların erken işareti lenfoid agregatlardır ve insan bağırsak lenfoid dokusundaki makrofajlarda biriken eksojen NP (TiO_2 'in mikropartikülleri ve alüminosilikat) bulunmuştur. Diyet mikropartikülleri endojen veya ekzojen kökenli olabilmektedir. Endojen mikropartiküller özellikle kalsiyum fosfattan oluşmakta ve daha sık görülmektedir. Ekzojen diyet ise mikro partiküller kirleticiler (toprak ve/veya toz) ve gıda katkı maddelerini kapsar (54). Çift kör randomize bir pilot çalışmada, Ca ve ekzojen mikropartiküllerden düşük diyetin Crohn hastalığı aktivite indeksinde anlamlı iyileşme sağladığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, toplumun bazı bireylerinde genetik olarak bir predispozisyon bulunabileceği, bu kişilerin NP'e maruz kalmasıyla daha fazla etkilenebileceği ve Crohn hastalığı geliştiğinin görülebileceği ifade edilmiştir (24).

Nanoemülsiyonlar saydamdır ve nanokapsül, nanozom, nozom veya lipozom gibi formülasyonları bulunduran, hafif veya oksijene duyarlı kozmetik bileşenleri koruyan ve geleneksel kozmetik malzemelerden oluşan küçük vezikülleri içerir. Transdermal uygulama ve kozmetik araştırmalar, vezikül materyallerinin insan derisinin stratum korneumuna nüfuz edebileceğini, ancak canlı cilde giremeyeceğini düşündürmekle birlikte, içeriğin ve formülasyonun fiziksel/kimyasal özelliklerine bağlı olarak, nano boyutlu formülasyonların sınırlı bir oranda da olsa deri penetrasyonunu artırabileceğini veya azaltabileceğini ifade etmektedir (55,56). Örneğin, insanlarda karbon liflerine (karbon fiber dermatit, hiperkeratoz) maruz kaldıktan sonra dermal tahriş bildirilmiş, karbon nanotüplerin akciğer dokusuna ulaşması halinde ise bilinen iki pulmoner toksik madde (karbon siyahı veya kuvars tozu) ortaya çıktığı ifade edilmiştir (55). Ayrıca, berilyum işçi duyarlılığının kalıcı oranı ile ince ve ultra ince berilyum partiküllerinin deriye maruziyeti arasında mekanik bir bağlantının bulunduğu bildirilmiştir. Son zamanlarda, toksik etkisi nedeniyle TiO_2 'in kozmetikte kullanımı tartışmalı bir konu olarak ortaya çıkmıştır (25,56).

Yaygın olarak fiziksel güneş koruyucu, kozmetik kremler, gıda renklendiricisi, beyaz bir pigment vb. alanlarda kullanılan TiO_2 normal büyüklükte (> 100 nm) hem insanlarda hem de hayvanlarda biyolojik olarak inert şekilde sınıflandırılır. Sulu ortamlarda TiO_2

süperoksit anyon radikalleri, hidrojen peroksit, serbest radikaller ve tekli oksijen gibi DNA'da ciddi hasarlara neden olabilen ROS'nin oluşumunu katalize ederek UV radyasyonunun önemli bir kısmını emer. Fotoaktivasyon yokluğunda TiO₂ partiküllerinin biyo-uyumlu bir materyal olarak kabul edildiği; fakat, UV radyasyonuna maruz kaldıklarında güçlü sitotoksisite sergiledikleri gösterilmiştir. Bu görüşün tersine, fotoaktivasyonun yokluğunda, anataz-boyutlu (10 ve 20 nm) TiO₂ partiküllerinin, oksidatif DNA hasarını ve lipid peroksidasyonu indükleyebileceği belirlenmiştir (57). Yara sargısı şeklinde kullanılan, inflamasyonu azaltarak erken evrelerde iyileşmeyi kolaylaştıran gümüş (Ag)'ün, yararlı antibakteriyel etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Gümüş iyonu, batı dünyasında yara-yanık bakımında en yaygın kullanılan topikal antimikrobiyal maddeler arasında yer almaktadır (58,59); fakat, Ag-NP'i ve iyonlarının sitotoksisitesi ile ilgili dünya laboratuvarlarında yapılan çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Bakteriler üzerinde öldürücü etkisi bulunan Ag, aynı antibakteriyel özelliği insan hücreleri üzerinde toksik hale gelebilmekte ve bakteriler için öldürücü olan Ag konsantrasyonları aynı zamanda hem keratinositler hem de fibroblastlar için ölümcül olabilmektedir (58).

Nanopartiküller solunum, sindirim ve deri yoluyla sinir sistemine alınabildiği gibi olfaktör sinirler ve/veya kan-beyin bariyeri (KBB) aracılığı ile de nöronal alım gerçekleşebilmektedir (27,51,60). Yapılan bir dizi çalışmada, olfaktör sinirlerin ve bulbusun, intranazal olarak aşılana maymunlarda nanosize edilmiş polio virüs parçacıkları (30 nm) için merkezi sinir sistemi (MSS)'ne giriş kapıları olduğu ortaya çıkarılmıştır. Nazal olfaktör mukozanın ve koku alma duyusunun yakın olması, nöronal transport ile kat edilecek kısa bir mesafe gerektirir ve aksonların axoplazmasında 2.4 mm/saat olacak şekilde virüsün taşıma hızı belirlenmiştir (28). Kan-beyin bariyeri vücutta bulunan tüm endotelial bariyerler arasında paraselüler transportu en aza indirmek için özel sıkı bağlantı proteinlerini içeren, en yüksek moleküler ağırlık ve/veya hidrofilik terapötiklerin beyine girişini geciktirmeye hizmet eden oldukça sıkı bağlantılı fizyolojik bariyerdir. Kan-beyin bariyeri yoluyla da NP'in nöral dokuya girişi mümkün olabilmektedir. Beyine transvasküler yolla verildikten sonra bazı proteinlerin ve viral partiküllerin dağılımını sınırlandırabileceği düşünülmektedir (27,61). Ancak, hipertansiyon gibi spesifik dolaşım sistemi hastalıkları, alerjik ensefalomyelit, solunum

yolu inflamasyonu (inflamasyona neden olan sitokin düzeyinin artması), beyin inflamasyonu gibi bir takım patolojiler KBB geçirgenliğinin artırması ve NP'in sinir sistemine ulaşması ile ilişkilendirilmiştir (27,51). Diğer taraftan, NP'in geçişine göre, KBB'nin geçirgenliği partiküllerin yüklerine bağlıdır. Spesifik olarak katyonik NP anyonik ve nötr partiküllere kıyasla daha yüksek bir beyin dağılımına sahiptir. Katyonik moleküllerin KBB endotelyumda anyonik bölgeleri işgal ettiği ve varsayılan sıkı bağlantının kopması yoluyla KBB geçirgenliğini arttırdığı gösterilmiştir (61).

Yapılan çalışmalarda, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların başlatılması ve teşvik edilmesinde en önemli etiyolojik faktörün oksidatif stres olduğu düşünülmekte, etkilenen beyin bölgelerindeki hücresel zarar ve fonksiyon kaybının bakır (Cu), Al, Mg, çinko (Zn), demir (Fe) gibi metallerin yüksek konsantrasyonlarda birikimi ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir. Aynı zamanda, genetik bozukluklara bağlı ailesel faktörler ve idiyopatik durumlar vurgulanmaktadır. Nörodejeneratif bozuklukların başlangıcında ve ilerlemesinde oldukça önemli bir rol oynadığı düşünülen çevresel faktörlerin de üzerinde durulmaktadır (62,63,64). Calderon-Garciduenas ve ark. (2003), tarafından Meksika (Mexico City)'da yapılan bir çalışmada, doğal olarak kentsel kirliliğe maruz kalan sağlıklı köpeklerde burun ve beyin dokularındaki DNA hasarı araştırılmış, kronik beyin inflamasyonu ve Alzheimer tipi bir patolojinin hızlandığı tespit edilmiştir (65). İnsanlarda yapılan otopsilerde de benzer sonuçlar rapor edilmiş ve beyin inflamasyonu birikimli bir süreç olarak kabul edilerek uzun vadede hastalık etkilerinin yıllarca gözlemlenemeyebileceği vurgulanmıştır (51). Aynı zamanda, madenciler ve kaynakçılarda nörolojik hastalıklar ile manganez (Mn) içeren tozların solunması üzerine de epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Kaynak işleme ve kaynak elektrotunun bileşimine bağlı, Mn farklı oksidasyon durumlarında ve farklı çözünürlük özelliklerinde mevcut olabilir. Bu farklılıklar, kaynak dumanlarının solunmasından sonra Mn'in biyolojik tepkilerini etkileyebilmektedir. Manganez nörotoksitesisi esas olarak inhalasyon maruziyetine bağlı şekillenmektedir ve özellikle yetersiz havalandırılan alanlarda çalışma nedeniyle yüksek Mn içeren kaynak dumanı konsantrasyonlarına maruz kalan kaynakçılarda ve klinik olarak da neredeyse tamamen madencilerde bildirilmiştir. Manganez nörotoksitesisi Parkinson hastalığı ve

nörodavranışsal kusurlar ile nörodejeneratif hastalıkların ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir (66,67).

Bakır, Mg, sodyum, potasyum, Ca ve Fe gibi pek çok metal genellikle az miktarlarda fizyolojik fonksiyonlar için esas ve gereklidir; ancak, daha yüksek dozlarda metallerin toksik etkileri ortaya çıkabilmektedir. Metallerle solunum, sindirim ve deri yolu ile, çevresel ve mesleki maruziyet söz konusu olmaktadır. Bazı metal dumanlarının veya gazlarının (kadmiyum, Mn, civa, çinko klorür, vanadyum pentoksit gibi) solunması akut kimyasal pnömoni, pulmoner ödem ya da akut trakeobronşitlere, platin, nikel, krom, kobalt gibi bazı metal tozları astıma neden olabilirken, diğer metalik tozların solunması pulmoner fibrozis ve sonuçta akciğer kanserine yol açabilmektedir; mesleki tehlikelere atfedilen akciğer kanserlerinin yüzdesi %15 olarak bildirilmiştir (68).

Kurşun (Pb)'a, hava ve ev tozu, gıda ve içme suyu yoluyla maruz kalma gerçekleşir ve en yüksek risk altında olanları; pil, metal ve boyaların üretiminde, baskı sektöründe yer alan işçiler ile kronik olarak toz Pb'a (örneğin, Pb ile kaplanmış yüzeylerin zımparalanması yoluyla) veya böcek öldürücülere maruz kalanlar oluşturmaktadır. Kurşun toksikasyonu zihinsel işlevlerde bozulma, görsel motor performansı, bellek ve dikkat süresinde azalma, yanı sıra, anemi, yorgunluk, iştahsızlık, karın ağrısı ve böbrek hasarına neden olmaktadır (2).

Kadmiyum (Cd) pillerde, plastiklerde, bazı elektro kaplama işlemleri sırasında, yanan fosil yakıtlardan ortaya çıkan yan ürünlerde ve sigaralarda bulunmaktadır. Bitkilerin ve Cd'la kontamine toprakta büyüyen yem bitkilerinin alınması sonucu hayvanların ve sebzelerin kontaminasyonu ortaya çıkmaktadır. İnsanlarda uzun süre düşük dozda maruziyet akciğer amfizemi, MSS ve karaciğer hasarına sebep olmakla birlikte; Cd'a mesleki maruziyet insanlarda akciğer kanseri ile ilişkili bulunmuş ve yapılan bazı çalışmalarda pankreas, karaciğer, böbrek ve mide kanserlerinin Cd'a maruz kalma ile ilgisinin olduğu vurgulanmıştır (69).

Demir; hücrelerin bölünmesi için gerekli, DNA replikasyonu ve hücre metabolizmasında rol oynayan birçok enzimin yapısında yer alan, oksijen taşıma ve gaz değişimi için önemli, düşük dozlarda hayati öneme sahip bir metaldir (70). Yapılan çeşitli çalışmalarda, kanser gelişimi ile hücre Fe içeriği arasında bir ilişki

kurulmuştur. Hayvanlarda yapılan prospektif çalışmalarda, aşırı miktarda enjekte edilen veya oral yolla verilen Fe'in adenokarsinom, kolorektal tümörler, hepatomalar, meme tümörleri, mezotelyomalar, renal tübüler hücre karsinomları ve sarkom riskini artırdığı görülmüştür. Benzer şekilde, endüstriyel Fe kaynakları solunumunun, solunum yolu neoplazilerinden sorumlu olabileceği ifade edilmiştir. İnsanlarda Parkinson, Alzheimer ve Pick hastalığı gibi birçok nörolojik hastalıkta Fe'in beyin bölümlerinde birikmesiyle nöron ve fonksiyon kayıpları, hemokromatoz (artan Fe emilimi ile karakterize genetik hastalık) hastaların da ise primer karaciğer kanserine ve çeşitli diğer malignitelere belirgin bir şekilde artmış duyarlılık saptanmıştır (70,71).

Kullanım tarihçesi Eski Mısırlılara kadar uzanan asbest, günümüzde de bazı amaca yönelik istenilen özellikleri sebebiyle, inşaat malzemeleri (çimento, yangın ve yalıtım, zemin, çatı ve boru izolasyonu) ve malzeme sektöründe yaygın şekilde kullanım alanı bulmaktadır. Asbestin küçük partiküllere sahip olması, hem havayla hem de suyla süspansiyon şeklinde kolaylıkla taşınması ve sindirim veya solunum yoluyla absorbe edilebilmesi asbeste maruz kalmayı oldukça kolaylaştırmaktadır (72). Mesleki ve çevresel asbest maruziyetinin etkileri üzerine yapılan çalışmalarda, asbestin akciğer kanseri ve mezotelyomaya neden olduğu ve otoimmün hastalıklarla arasındaki güçlü ilişki ortaya konmuştur (35,36). Mezotelyoma hastalarının yaklaşık % 80'i asbest maruziyeti ile ilişkili bulunmuştur ve malign mezotelyomanın en yaygın risk faktörü asbest maruziyeti olarak değerlendirilmiştir (72). Noonan ve ark. (2006) tarafından Libby, Montana'da yaşayan asbeste mesleki ve çevresel olarak maruz kalmış bir toplulukta yapılan vaka-kontrol çalışmasında, asbest maruziyetinin, otoimmün hastalıklardan sistemik lupus eritematozus, skleroderma veya romatoid artrit ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (36).

Nanopartiküllerin karaciğer, böbrek, dalak gibi organlara yönelik etkisi üzerine yapılan çalışmaların sonuçları tartışmalı olmakla birlikte, NP'in bu organlarda birikebileceği, potansiyel yan etkileri ile sitotoksik etkilerinin olduğu ve hastalıklara sebebiyet verebileceği ifade edilmiştir. Nedeni bilinmeyen hastalıklar, böbrek ve karaciğerde mikro ve NP'in varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Karaciğer ve böbrek fizyolojileri gereği bu partikülleri filtre eder; ancak, tamamını filtre edemez. Sırayla çalışan iki organdan daha büyük partiküller karaciğer tarafından tutulurken diğerleri geçer ve böbrekler

tarafından yakalanır. Yıpranmış bir ortopedik protez taşıyan hastaların karaciğerinde partikül kalıntılarının bulunduğu bildirilmiştir (73). Ballestri ve ark. (2001) yaptıkları çalışmada, diş protez kalıntılarının bağırsaktan emilerek ateş, dalak ve karaciğer büyümesi, safra akışının baskılanması ve akut böbrek yetmezliği gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olabileceğini ifade etmişlerdir (21).

Dolaşım sisteminde NP'in translokasyonu kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Kana ulaşan NP'in özellikle hasarlı damarlarda trombüs oluşumuna yol açtığı ve trombüs oluşum sürecinin nanopartiküle maruz kaldıktan sonraki ilk bir saat içinde tromboz meydana gelecek kadar çok kısa sürdüğü saptanmıştır. Uygulanan nanopartikül/partikül miktarı ile oluşan trombüs boyutları arasında net bir doza bağımlı ilişkinin varlığı tespit edilmiştir. Tromboembolik hastalıkların yaşlılarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni olduğu ifade edilmektedir (24,74,75). Yapılan çalışmalarda, intravenöz veya intratrakeal olarak hamsterlara uygulanan 60 nm polistiren parçacıkların ve hamster trakea içine verilen dizel egzoz parçacıkların (20-50 nm) uygulamadan sonra ilk bir saat içinde tromboz oluşumunu artırdığı gözlenmiştir (75,76).

2.4. Alüminyum nanopartiküller

2.4.1. Alüminyum nanopartiküllere maruz kalma

Alüminyum nanopartikülleri seramik, savunma, boya ve optik sanayi gibi çeşitli sanayi alanlarında, roket yakıtlarında, gıda, implant, ilaç ve aşı üretiminde, kişisel bakım ürünlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Günlük yaşamda sıkça kullanılması çevresel ve mesleki maruz kalmayı kaçınılmaz hale getirmiştir. Gıda ve su tüketimiyle, aynı zamanda, Al içeren pek çok ürünün kullanımıyla Al-NP'ine maruziyet gerçekleşir (8,9).

Alüminyuma yüksek düzeyde maruz kalınması beyin, karaciğer, böbrek gibi organlarda toksik etkilere neden olduğu ve Parkinson-demans hastalığı ve özellikle Alzheimer hastalığı gibi nörolojik bozukluklar (Fe gibi) ile ilişkili bulunduğu ifade edilmiştir. Alüminyum nanopartiküllerinin doku ve organlarda birikme süresinin dozuna ve organa bağlı olarak değiştiği de gösterilmiştir (12). Alzheimer hastalığı öncelikle yaşlıların nörolojik bir bozukluğudur. Bu bozukluğun başlangıcına Al ve Fe'in katkıda

bulunduğu, ancak hastalığın başlangıcı için zorunlu olmadığı düşünölmektedir. Alüminyumun KBB'ni geçmesiyle veya dolaşım sistemi tarafından olfaktör bulbus aracılığıyla beyne ulaşması durumunda Alzheimer hastalığının başlangıcına yardımcı bulunabilmektedir. Hastalığa, Al ve Fe'in bileşenleri arasında olduğu nörolitik plakların beyin bölümlerinde birikiminden kaynaklanan, beyindeki metabolik hataların ve nöronal bozuklukların katkıda bulunduğu ifade edilmiştir (77).

2.4.2. Alüminyum nanopartiküllerin etkileri

Alüminyum, yeryüzünde en çok bulunan üçüncü elementtir, nörotoksik ve genotoksik etkisinin olduğu, hepatotoksisite ve böbrek hasarına yol açtığı belirlenmiştir. Aşırı Al dozunun, Alzheimer ve Parkinson-demans hastalığı gibi insanlardaki bazı nörodejeneratif hastalıklar ile bağlantılı olduğu ifade edilmiştir. Nörotoksik etkiye, nöral hücre kaybına yol açması neden olmaktadır. Burada sinir hücresi üzerinde yaptığı mitokondriyal bozukluk ve oksidatif hasar rol oynamaktadır. Beyin dokusunun, yüksek metabolik hızı ve zayıf antioksidan savunma sistemi nedeniyle oksidatif strese karşı özellikle savunmasız olduğu, NP'in KBB'ni geçebilme kabiliyetinin de bu riski arttırdığı bildirilmiştir. Alüminyum, aynı zamanda antioksidan enzim aktivitesini etkileyerek de oksidatif hasara yol açmaktadır. Buna ek olarak, Al-NP'i organlarda farklı sürelerde ve miktarlarda birikme eğilimindedir. Yapılan çalışmalarda, genetik hasar, inflamatuvar yanıt, ROS'nin üretimi, sitotoksisite ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu gibi istenmeyen etkilere yol açabileceği gösterilmiştir. Ancak, Al-NP'in toksisitesi konusunda ön veriler oldukça sınırlıdır (8,10,11,12).

2.5. Magnezyum nanopartiküller

2.5.1. Magnezyum nanopartiküllere maruz kalma

Magnezyum nanopartikülleri antimikrobiyel gıda paketleme, ateşe dayanıklı seramik, nem sensörleri ve şırınga üretiminde, kimya endüstrisinde, yüzey kaplamaları ve yakıt katkılarında kullanılmaktadır. Ayrıca, mide ekşimesi ve yanmasında antiasid olarak, detoksifiye edici ajan, antibakteriyel amaçlı ve kemik regenerasyonunda da kullanım alanı bulmaktadır (13,78,79).

Sindirim, solunum ve deri yoluyla maruz kalınan Mg-NP'i çeşitli doku organlarda (karaciğer, böbrek, kemik iliği gibi) toksik ve istenmeyen etkilere yol açmaktadır (12,78). Khanooki ve Fazilati (2014) yaptıkları çalışmada, Mg-NP'inin uygulanan doza bağlı olarak karaciğer ve böbrekte artan oranda hasara yol açtığını saptamışlardır (78).

2.5.2. Magnezyum nanopartiküllerin etkileri

Magnezyum nanopartikülleri, antioksidan kapasite ve savunma mekanizmalarında azalmaya, mitokondri disfonksiyonu yoluyla ROS oluşumunun artmasına ve/veya antioksidan sistemlerinin inhibisyonu veya tükenmesine neden olabilmektedir (13,80). Özellikle MgO sentez kolaylığı ve kimyasal stabilite nedeniyle geniş bilimsel ilgiyi çeken, antibakteriyel aktiviteye sahip önemli bir nanopartiküldür. Antibakteriyel etkisi, oksit yüzeyi üzerinde ROS'nin üretimine yol açmasıyla ilişkilendirilmiştir. Diğer taraftan sitotoksik etkisi de oldukça önemlidir; yapılan çalışmalarda, human umbilical vena endotel hücreleri ile kardiyak mikrovasküler endotel hücrelerine yönelik sitotoksik etkileri ve akciğer dokusu üzerindeki toksisitesi ortaya konmuştur (13,79).

2.6. Nanopartiküllerin kullanım alanları ve olumlu etkileri

Nanomalzemeler ve NP'in, hayatın birçok alanında daha fazla oranda yer almaya başladığı bugünlerde nanoteknoloji ile üretilen ürünlerin sayısı gittikçe artmaktadır. Mikroelektronik, sentetik kauçuk ve katalitik bileşikler, fotoğraf malzemeleri, mürekkepler ve pigmentler, boya ve yapıştırıcılar, ultra ince parlatma bileşikleri, güneş ekranlar için UV emiciler, sentetik kemik, fiber optik kaplama ve kozmetik alanlarında oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzdeki en yaygın kullanıma giren uygulamaları ise kumaşlar ve onların bakımı, filtrasyon, diş malzemeleri, yüzey dezenfektanları, dizel ve yakıt katkı maddeleri, tehlikeli kimyasal nötralkanları, otomotiv parçaları, elektronik, bilimsel aletler, spor malzemeleri, düz panel ekranlar, ilaç dağıtım sistemleri ve ilaçlar şeklinde sıralayabiliriz. Nanomalzemelerin benzersiz özellikleri ve çevre bilimlerinden tıbbi uygulamalara kadar olan geniş alanlı bir yelpazesinin olmasından dolayı uygulanabilirliğinin inancı artmaktadır (2). Nanopartiküller özellikle kanser tedavisi ile ilgili çalışmalarda, tanı amacıyla, paraziter hastalıkların ve göz hastalıklarının tedavisinde, adjuvan, ağızdan insülin preparatı, çevre temizleyicisi ve pestisid olarak kullanım alanı bulmaktadır (81). Son yıllarda, neredeyse

her alanda ve çeşitli şekillerde kullanılan farklı nano yapılar, nanoteknoloji için umut verici bulunmuştur.

Fulleren türevlerinin ve eksik oksijene (CeO_2 ve Y_2O_3) sahip bileşiklerden oluşan bazı NP'in nöro-koruyucu özellikleri ve antioksidan aktivitesi olduğu belirtilmiştir. Fulleren türevlerinin antioksidan özellikleri sebebiyle karaciğer, böbrekler ve nöronal hücrelerde apoptosisi engellediği ifade edilmiştir (33,82). Apoptotik hücre ölümü azalmasının, hem in vitro hem de in vivo olarak ROS'nin nötralizasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Parkinson ve Alzheimer hastalıkları gibi nörodejeneratif bozukluklarda, hücrenin ölümüne yol açan olaylar zinciri yoluyla hücre sel kararsızlığa neden olan ROS ve nitrik oksit radikal türlerinin aşırı üretimi söz konusudur ve fullerenler gibi radikal süpürücülerin kullanılmasının nöronal ölümleri azalttığı belirtilmiştir (33).

Nanopartiküllerden Ag (83), çinko oksit (84) ve MgO (85) gibi bazılarının antimikrobiyal etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Çinko oksit nanopartikülleri *Escherichia coli* hücre membranında birikerek membran geçirgenliğini bozar ve aynı zamanda, bakteri içine nüfuz ederek de etkisini gösterir (84). Gümüş nanopartikülleri ve iyonları ise geniş etki spektrumlu antimikrobiyal ajanlardır (83).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanlarının Bakımı

Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi deney hayvanları laboratuvarında üretilen 230 ± 20 gr ağırlığında 80 adet 6-9 aylık erişkin erkek Wistar-Albino ratla yürütülmüştür. Bütün deneyler Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında yapılmıştır. Ratlar standart deney hayvanı laboratuvar koşullarında tutulmuş (12 saat aydınlık/karanlık döngü, $24\pm 2^\circ\text{C}$, % 35-60 nem), yem ve su *ad libitum* olarak verilmiştir. Deneyler, Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu doğrultusunda yapılmıştır (DHEW yayını (NIH) 8523, 1985). Çalışma “Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (CÜHADYEK)” nun 04.03.2015 tarihli ve CUM.65202830-050.04.04-25 sayılı izni ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. Kullanılan Başlıca Kimyasallar

Alüminyum nanopartiküller (Al_2O_3) <50 nm (Sigma Aldrich, 702129) ve Mg-NP (MgO) <50 nm boyutlarında (Sigma Aldrich, 549649) kullanıldı. Partiküllerin distile su içerisindeki 1 mg/ml’lik konsantrasyonu ultrasonik su banyosunda hazırlandı ve kullanımdan önce sonikatörde en az 2 saat tutuldu. Polietilen glikol (PEG) solüsyonu (Sigma Aldrich, P7181) $2-8^\circ\text{C}$ ’de saklandı.

3.3. Deney Protokolü

Ratlar her grupta 8 hayvan olacak şekilde 10 gruba ayrılmıştır.

Grup 1 (Kontrol grubu I): Ratlara gavaj yoluyla PEG uygulandı.

Grup 2 (Kontrol grubu II): Ratlara deri yoluyla (sürme şeklinde) PEG uygulandı.

Grup 3 (Al NP-Oral-500mg/kg): Ratlara Al-NP gavaj yoluyla 500 mg/kg dozda PEG içerisinde verildi.

Grup 4 (Al NP-Oral-1500mg/kg): Ratlara Al-NP gavaj yoluyla PEG içerisinde 1500 mg/kg dozda uygulandı.

Grup 5 (Mg NP-Oral-500mg/kg): Ratlara Mg-NP gavaj yoluyla 500 mg/kg dozda PEG içerisinde verildi.

Grup 6 (Mg NP-Oral-1500mg/kg): Ratlara Mg-NP gavaj yoluyla PEG içerisinde 1500 mg/kg dozda uygulandı.

Grup 7 (Al NP-Dermal-1000mg/kg): Deri yoluyla (sürme şeklinde) Al-NP 1000 mg/kg dozda PEG içerisinde verildi.

Grup 8 (Al NP-Dermal-2000mg/kg): Deri yoluyla (sürme şeklinde) Al-NP 2000 mg/kg dozda PEG içerisinde uygulandı.

Grup 9 (Mg NP-Dermal-1000mg/kg): Deri yoluyla (sürme şeklinde) Mg-NP 1000 mg/kg dozda PEG içerisinde verildi.

Grup 10 (Mg NP-Dermal-2000mg/kg): Deri yoluyla (sürme şeklinde) Mg-NP 2000 mg/kg dozda PEG içerisinde uygulandı.

Yukarıda tanımlanan tüm deney gruplarında bulunan hayvanlara tek doz nanopartikül uygulandı (86,87). Deri yoluyla uygulamalarda rat vücudunun %10'luk bölgesine (dorsal bölgeye) kıllar traş edildikten sonra belirlenen dozlarda uygulama yapıldı ve bölgede 24 saat kalması sağlandı. Sonra nanopartikül bölgeden uzaklaştırıldı ve hayvanlar 14 gün ve 28 gün gözlem altında tutuldu. Belirtilen sürelerin sonunda uygulama sonlandırıldı. Ağız yoluyla uygulamalarda ise hayvanlara nanopartikül verildikten 14 gün ve 28 gün sonra uygulamaya son verildi. Deney uygulamaları bittikten sonra anestezide alınan (8 mg/kg ksilazin+90 mg/kg ketamin, i.p) ratların kalplerinden kan alınarak ötenazi yapıldı. Daha sonra, nekropsi yapılarak dikkatli bir şekilde beyin dokusu çıkartıldı ve beyin dokusunun bir kısmı histopatolojik incelemeler için %10'luk formaldehit içerisinde ayrılırken, geri kalan kısmı diğer analizlerde kullanılmak üzere -80°C'de saklandı. Alınan kan örnekleri santrifüj cihazında (Nüve,

NF800R, Türkiye) 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve serumlar analiz yapılincaya kadar -80°C 'de muhafaza edildi.

3.4. Analizler

3.4.1. Lipit Peroksidasyon Tayini

Lipit peroksidasyon tayini Ohkawa ve ark. (1979)'nın tanımladığı yönteme göre malondialdehit (MDA) olarak belirlendi (88). Rat serum ve beyin doku örneklerinde MDA analizleri yapıldı. Örneğin, pH'nın 3.4 olduğu aerobik bir ortamda ve 100°C 'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile inkubasyonu, lipit peroksidasyonun sekonder bir ürünü olan MDA'yi oluşturması, oluşan MDA, TBA ile pembe renkli bir kompleks meydana getirmesi ve pembe rengin 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümüyle lipit peroksidasyon saptandı. Belirlenen absorbans değeri MDA standart eğrisinden nmol/ml olarak hesaplandı. Standart eğri çizimi için, 1,1,3,3-tetraetoksipropan (TEP)'dan farklı konsantrasyonlarda standart solüsyonlar hazırlandı.

Deney hayvanlarından elde edilen örneklerde MDA analizi yapmak için kullanılacak kimyasalların hazırlanışı aşağıda belirtilen şekilde yapıldı.

Potasyum klorür (KCl) çözeltisi: 11,5 gr KCl tartıldı ve distile su ile 1 litreye tamamlandı.

Trikloroasetik asit (TCA) çözeltisi: 10 gr TCA tartıldıktan sonra 10 ml distile su ile çözdürüldü ve üzerine 2,07 ml hidroklorik asit (HCl) ilave edildi. Son hacim 100 ml olacak şekilde distile su ile tamamlandı.

Tiyobarbitürik asit (TBA) çözeltisi: 0,65 gr TBA tartıldıktan sonra 10 ml distile su ile çözdürüldü ve üzerine 2,07 ml HCl ilave edildi. Son hacim 100 ml olacak şekilde distile su ile tamamlandı.

MDA Standartlarının hazırlanması: 500 μl 1,1,3,3-TEP cam beher içine alındı, 51 ml etanol ilave edilerek çözdürüldü ve son hacim 100 ml olacak şekilde üzeri distile su ile tamamlandı. Hazırlanan stok solüsyondan 0,1 ml alınarak üzeri 100 ml'ye distile su ile tamamlandı ve elde edilen standart solüsyonun konsantrasyonu 400 nmol/ml oldu. Sonra hazırlanan standart solüsyondan seri sulandırmalar yapılarak konsantrasyonları 200, 100, 50, 10 ve 5 nmol/ml olacak şekilde standart çözeltiler hazırlandı.

Tablo 3.1. MDA deney protokolü

Kör Tüpü	Standart Tüpü	Örnek Tüpü
0,5 ml distile su	0,5 ml standart	0,5 ml homojenat
1 ml TCA çözeltisi	1 ml TCA çözeltisi	1 ml TCA çözeltisi
1 ml TBA çözeltisi	1 ml TBA çözeltisi	1 ml TBA çözeltisi

Malondialdehit analizi için ayrılmış örnekler dondurucudan çıkarılıp oda sıcaklığında çözünmeye bırakıldı. Çözünen örnekler tartılarak 2 ml hacimli mikrotüpler içine alındı ve üzerine hazırlanan KCl çözeltisinden 1/10 oranında (1 gr doku üzerine 9 ml KCl çözeltisi) ilave edildi. Daha sonra içlerine seramik boncuk atılarak homojenizatör cihazına (Benchmark, Beadblaster24, USA) yerleştirilip dokular homojenize edildi. Örnekler için cam deney tüpleri içerisine 0,5 ml doku homojenatı, üzerine 1 ml TCA ve 1 ml TBA çözeltisi ilave edildi. Standartlar için cam deney tüplerine 0,5 ml standart, üzerine 1 ml TCA ve 1 ml TBA çözeltisi eklenirken kör için cam deney tüplerine 0,5 ml distile su, üzerine 1 ml TCA ve 1 ml TBA çözeltisi ilave edildi. Deney tüplerinin kapakları kapatılarak, vorteks ile karıştırılıp 30 dk kaynar su banyosunda (Mikrotest, MSB-12D, Türkiye) bekletildi. Örnekler ve standartların bulunduğu tüplerde renklenmelerin (pembe renk) oluştuğu gözlemlendi. Süre sonunda, tüpler hızlı bir şekilde soğuk su içerisine alınarak soğutuldu ve santrifüj cihazında (Nüve, NF800R, Türkiye) 3500 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatant pipet yardımıyla alınarak küvetlere konuldu. Önce standartlar spektrofotometre cihazında (Perkin Elmer, Lambda 25 UV/VIS, USA) 532 nm dalga boyunda köre karşı sıfırlanarak okutuldu ve kalibrasyon eğrisi oluşturularak R^2 değeri hesaplandı (>%98). Daha sonra örnekler köre karşı okutuldu.

3.4.2. Glutasyon Peroksidaz Enzim Tayini

Glutasyon peroksidaz (GPX) aktivitesi, ticari olarak temin edilen standart enzimatik kit (YL Biont, YL Biotech Co, Shanghai) kullanılarak ELİSA okuyucu (Thermo Multiscan Go, USA) ile belirlendi. Analizler üreticinin önerdiği kit prosedürüne göre yapıldı. Kit prosedürüne göre, GPX monoklonal antikor ile önceden kaplanmış ve daha sonra

inkübe edilen kuyucuklara GPX ilave edildi. Sonra immun kompleksi oluşturan streptavidin-HRP (Horse Radish Peroxidase) ile birleşmek için biyotinle işaretlenmiş anti-GPX antikoru eklendi. İnkübasyon ve yıkamadan sonra bağlanmamış enzimler kaldırıldı ve substratlar (kromojen solüsyonlar) ilave edildi. Ardından çözelti renginin maviye ve asit etkisi ile sarıya dönüştüğü belirlendi. Çözelti tonları ve GPX konsantrasyonu arasında bir ilişkinin olduğu görüldü. Glutasyon peroksidaz aktivitesi beyin dokusu örneklerinde “ng/mg protein” olarak ifade edildi.

3.4.3. Süperoksit Dismutaz Enzim Tayini

Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi aktivitesi, standart enzimatik kit (Fn-test, Fine Biotech Co., China) kullanılarak üreticinin tavsiye ettiği prosedür doğrultusunda ELİSA okuyucu (Thermo Multiscan Go, USA) ile tespit edildi. Analiz prosedürüne göre, önceden anti-SOD antikoru ile kaplanmış kit plakaları ve tespit antikoru olarak biyotin konjuge anti-SOD antikoru kullanıldı. Standartlar, test numuneleri ve biyotin konjuge tespit antikoru daha sonra kuyucuklara eklendi ve yıkama tamponu ile yıkandı. Ardından, HRP-streptavidin ilave edildi ve bağlanmamış konjugatlar yıkama tamponuyla yıkandı. HRP enzim reaksiyonunu görselleştirmek için TMB substratları kullanıldı ve TMB, asidik durdurma çözeltisi ilave edildikten sonra sarıya dönüşen bir mavi renk ürünü üretmek için HRP ile katalize edildi. Sarı rengin yoğunluğunun, SOD miktarı ile orantılı olduğu görüldü. Süperoksit dismutaz aktivitesi beyin dokusu örneklerinde “pg/mg protein” olarak ifade edildi.

3.4.4. Tümör Nekrosis Faktör Alfa Tayini

Tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) düzeyleri, ticari olarak temin edilen standart enzimatik kit (YL Biont, YL Biotech Co, Shanghai) kullanılarak ELİSA okuyucu (Thermo Multiscan Go, USA) ile belirlendi. Analizler kit protokolüne göre yapıldı. Kit protokolüne göre, TNF- α monoklonal antikoru ile önceden kaplanmış ve daha sonra inkübe edilen kuyucuklara TNF- α ilave edildi. Sonra, immun kompleksi oluşturan streptavidin-HRP ile birleşmek için biyotinle işaretlenmiş anti TNF- α antikoru eklendi. İnkübasyon ve yıkamadan sonra bağlanmamış enzimler kaldırıldı ve substratlar eklendi. Ardından çözelti renginin maviye ve asit etkisiyle sarıya dönüştüğü görüldü.

Çözelti tonları ve rat TNF- α konsantrasyonu pozitif olarak ilişkili bulundu. Tümör nekrosis faktör alfa düzeyleri beyin dokusu örneklerinde “ng/mg protein” olarak verildi.

3.4.5. İnterleukin 6 Tayini

İnterleukin 6 (IL-6) düzeyleri, ticari olarak temin edilen standart enzimatik kit (YL Biont, YL Biotech Co, Shanghai) kullanılarak üreticinin tavsiye ettiği prosedür doğrultusunda ELİSA okuyucu (Thermo Multiscan Go, USA) ile tespit edildi. Analiz prosedürüne göre, önceden IL-6 monoklonal antikoruna ile kaplanmış ve daha sonra inkübe edilen kuyucuklara IL-6 ilave edildi. Sonra, immun kompleksi oluşturan streptavidin-HRP ile birleşmek için biyotin ile etiketlenmiş anti IL-6 antikorları eklenerek inkübasyon ve yıkamadan sonra bağlanmamış enzimler kaldırıldı ve substratlar ilave edildi. Ardından çözelti renginin maviye ve asit etkisi ile sarıya dönüştüğü görüldü. Çözelti tonları ve rat IL-6 konsantrasyonu pozitif olarak korale bulundu. İnterleukin 6 düzeyleri beyin dokusu örneklerinde “ng/mg protein” olarak ifade edildi.

3.4.6. Kan Biyokimyası Analizi

Kan biyokimyası analizi, rat serum örneklerinde glukoz, keratinin, alanin aminotransferaz (ALT), total protein, albümin, gama glutamil transferaz (GGT), amilaz ve kreatin kinaz (CK) düzeylerinin standart ticari kit (Mindray Biyokimya Kitleri, China) kullanılarak otoanalizör cihazında (Mindray BS 200, China) belirlenmesiyle yapıldı.

3.4.7. Toplam Protein Tayini

Rat beyin doku örneklerinin total protein seviyeleri otoanalizör cihazı (Mindray, BS 200, China) ile cihaza ait prosedüre uygun şekilde belirlendi. Total protein miktarı ölçüldükten sonra elde edilen veriler, analizi yapılan diğer parametrelerin hesaplanmasında kullanıldı.

3.4.8. Histopatolojik Analiz

Histopatolojik incelemeler için %10'luk formaldehit içerisine ayrılan ve tespit edilen rat beyin doku örnekleri çeşme suyunda bir gece yıkandıktan sonra alkol-ksilol serilerinden geçirilerek parafine gömüldü ve bloklandı. Daha sonra, parafin bloklardan lam üzerine

5'er µm'lik kesitler alındı ve alkol-ksilol serilerinden geçirilerek hematoksilen-eozin boyaması yapıldı. Boyanan tüm gruplara ait kesitlerin *Kornu ammonis* (hipokampus) ve *Bulbus olfaktorius* bölgeleri yangı, nekroz, gliozis, hiperemi, ödem ve demiyelinizasyon yönünden ışık mikroskobu (Zeiss AxioCam ERc5s, Germany) altında incelendi ve değişikliklerin şiddeti derecelendirilerek skorlama yapıldı.

Hematoksilen-Eozin Boyama Metodu

Parafin bloklardan lam üzerine 5'er µm'lik alınan kesitler alkol-ksilol serilerinden geçirilerek hematoksilen solüsyonunda 15 dk tutuldu. Ardından, 10 dk çeşme suyunda yıkandı ve distile suya alındı. Eozin boyasında 4 dk boyandıktan sonra distile suya daldırılıp sırasıyla %80, %96 ve %100'lük alkollere daldırılarak ksilen içine alındı. Ksilende 20 dk tutuldu ve üzerine entellan damlatılarak lamel ile kapatıldı.

3.4.9. İstatistiksel Analizler

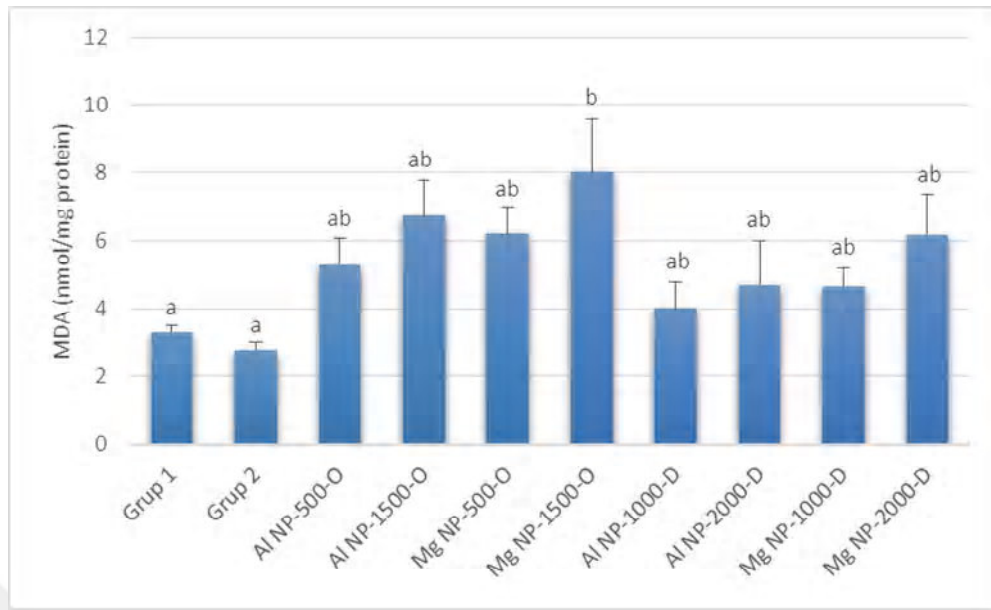
Çalışmadan elde edilen veriler, SPSS (Version 23) programı kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar ortalama (mean) ve ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk ile belirlendi. Gruplar arası farkın belirlenmesinde tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) ve *posthoc* analiz Tukey testi kullanıldı. İstatistiksel önemin seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

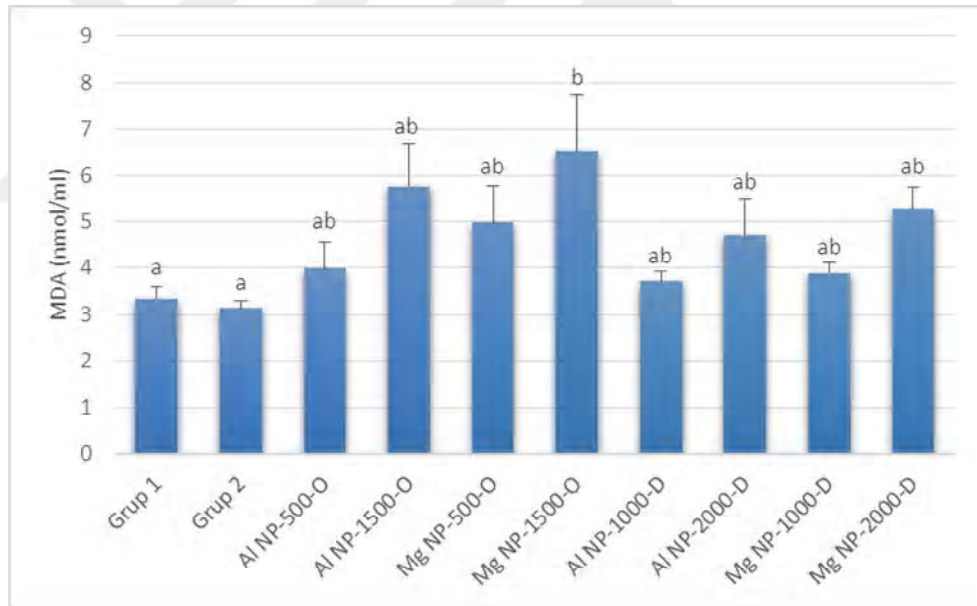
4.1. Lipit Peroksidasyon (MDA) Bulguları

Deney gruplarından Al-NP ve Mg-NP'in ağız yoluyla 500 mg/kg ve 1500 mg/kg dozlarda uygulandığı grupların beyin dokusu MDA düzeyleri kontrol (grup 1) grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile 1500 mg/kg dozda Mg-NP'i verilen grup arasında istatistiksel olarak önemli bir artış olduğu belirlendi ($p<0,05$). Deri yoluyla 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarda Al-NP ve Mg-NP'i uygulanan grupların beyin dokusu MDA düzeyleri kontrol (grup 2) grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Serum MDA düzeyleri açısından, Al-NP ve Mg-NP'in ağız yoluyla 500 mg/kg ve 1500 mg/kg dozlarda uygulandığı gruplar kontrol (grup 1) grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile Mg-NP'in 1500 mg/kg dozda verildiği grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görüldü ($p<0,05$). Deri yoluyla Al-NP ve Mg-NP'in 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarda verildiği gruplar kontrol (grup 2) grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli bir farklılık tespit edilmedi. Deney grupları beyin dokusu ve serum MDA düzeyleri Şekil 4.1.'de verilmiştir.



A



B

Şekil 4.1. Deney grupları beyin dokusu (A) ve serum (B) MDA düzeyleri Farklı harfler (a, b) gruplar arasındaki istatistiksel farkı belirtmektedir ($p < 0,05$).

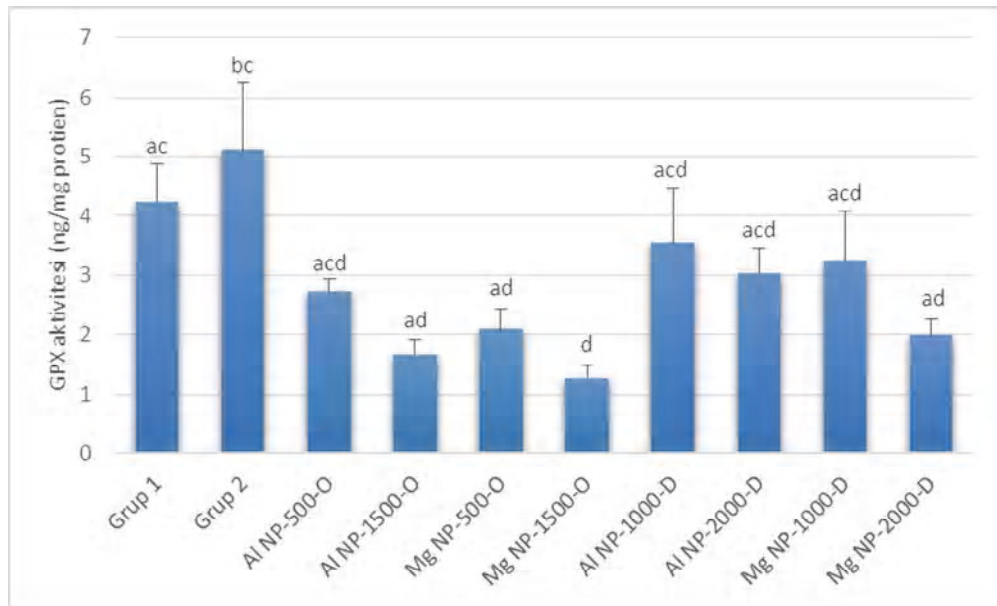
Beyin dokusu ve serum MDA düzeyleri uygulama gruplarında (grup 3, grup 4, grup 5, grup 6, grup 7, grup 8, grup 9 ve grup 10) kontrol (grup 1 ve grup 2) gruplarına kıyasla verilen doza bağlı bir artış ve 14. gün ile 28. gün MDA düzeyleri karşılaştırıldığında

süreye bağlı bir azalma olduğu belirlendi. Uygulama gruplarında beyin dokusu ve serum MDA düzeyleri en yüksek Mg-NP'in ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda verildiği grupta 14. günde (sırasıyla; $10,01 \pm 2,77$ nmol/mg protein, $7,27 \pm 1,86$ nmol/ml) gözlemlendi.

4.2. Glutatyon Peroksidaz Bulguları

Kontrol (grup 1) grubu ile Al-NP ve Mg-NP'in ağız yoluyla 500 mg/kg ve 1500 mg/kg dozlarında verildiği grupların beyin dokusu GPX düzeyleri karşılaştırıldığında, 1500 mg/kg dozda Mg-NP'in uygulandığı grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Deri yoluyla 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarında Al-NP ve Mg-NP'i uygulanan grupların beyin dokusu GPX düzeyleri kontrol (grup 2) grubu ile kıyaslandığında, kontrol grubu ile Mg-NP'in 2000 mg/kg dozda verildiği grup arasında istatistiksel olarak önemli bir azalma bulundu ($p < 0,05$). Beyin dokusu GPX düzeyleri uygulama gruplarının (grup 3, grup 4, grup 5, grup 6, grup 7, grup 8, grup 9 ve grup 10) kontrol (grup 1 ve grup 2) gruplarına kıyasla verilen doza bağlı bir azalma ve 14. gün ile 28. gün GPX düzeyleri karşılaştırıldığında süreye bağlı bir artış olduğu gözlemlendi. Deney uygulama gruplarında beyin dokusu GPX düzeyleri en düşük Mg-NP'in ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda verildiği grupta 14. günde ($1,06 \pm 0,31$ ng/mg protein) bulundu. Deney gruplarına ait beyin dokusu GPX düzeyleri Şekil 4.2.'te sunulmuştur.



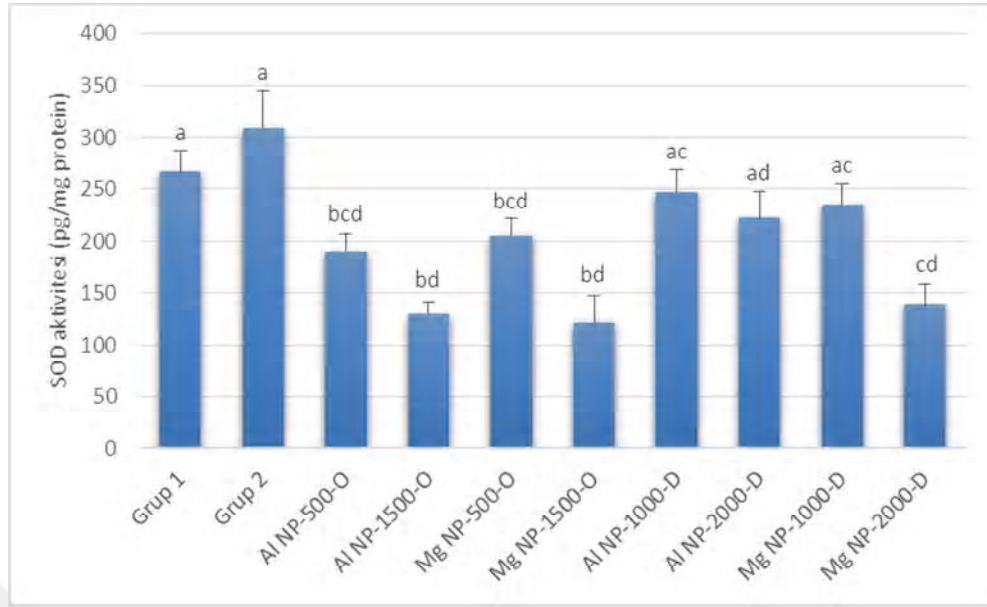
Şekil 4.2. Deney grupları beyin dokusu GPX düzeyleri

Farklı harfler (a, b, c, d) gruplar arasındaki istatistiksel farkı belirtmektedir ($p<0,05$).

4.3. Süperoksit Dismutaz Bulguları

Deney gruplarından ağız yoluyla 500 mg/kg ve 1500 mg/kg dozlarda Al-NP ve Mg-NP'in uygulandığı grupların beyin dokusu SOD düzeyleri kontrol (grup 1) grubu ile karşılaştırıldığında, Al-NP ve Mg-NP'in 1500 mg/kg dozda verildiği gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu ($p<0,01$). Diğer taraftan, ağız yoluyla 1500 mg/kg doz Al-NP'i verilen grup ile deri yoluyla 1000 mg/kg dozda Al-NP'i uygulanan grupların beyin dokusu SOD düzeyleri kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak önemli bir değişiklik olduğu saptandı ($p<0,05$). Ağız yoluyla Mg-NP'in 1500 mg/kg dozda uygulandığı grup ile deri yoluyla Al-NP ve Mg-NP'in 1000 mg/kg dozlarda verildiği grupların beyin dokusu SOD düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi ($p<0,01$; $p<0,05$).

Deri yoluyla Al-NP ve Mg-NP'in 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarda verildiği grupların beyin dokusu SOD düzeyleri kontrol (grup 2) grubu ile kıyaslandığında, kontrol grubu ile 2000 mg/kg dozda Mg-NP'in uygulandığı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu belirlendi ($p<0,01$). Bunun yanı sıra, deri yoluyla 2000 mg/kg dozda Mg-NP'i ile 1000 mg/kg dozda Al-NP'i verilen grupların beyin dokusu SOD düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak önemli bir azalma olduğu saptandı ($p<0,05$). Beyin dokusu SOD düzeyleri uygulama gruplarında (grup 3, grup 4, grup 5, grup 6, grup 7, grup 8, grup 9 ve grup 10) kontrol (grup 1 ve grup 2) gruplarına kıyasla verilen doza bağlı bir azalma ve 14. gün ile 28. gün SOD düzeyleri kıyaslandığında süreye bağlı bir artış olduğu bulundu. Uygulama gruplarında beyin dokusu SOD düzeyleri en düşük Mg-NP'in ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda verildiği grupta 14. günde ($95,83\pm 12,64$ pg/mg protein) saptandı. Deney grupları beyin dokusu SOD düzeyleri Şekil 4.3.'de verilmiştir.



Şekil 4.3. Deney grupları beyin dokusu SOD düzeyleri

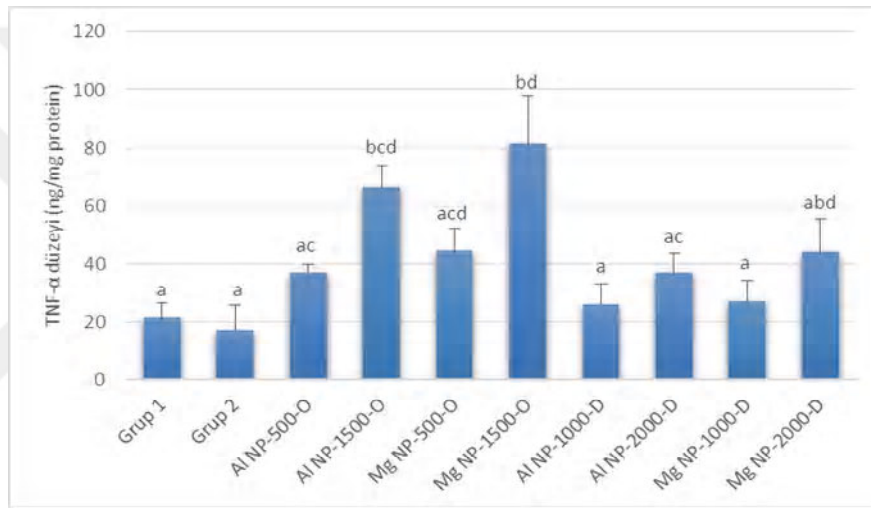
Farklı harfler (a, b, c, d) gruplar arasındaki istatistiksel farkı belirtmektedir ($p < 0,05$).

4.4. Tümör Nekrosis Faktör Alfa Bulguları

Kontrol (grup 1) grubu ile 500 mg/kg ve 1500 mg/kg dozlarda Al-NP ve Mg-NP'in ağız yoluyla verildiği grupların beyin dokusu TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında, Al-NP ve Mg-NP'in 1500 mg/kg dozda uygulandığı gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Aynı zamanda, ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda Mg-NP'i ile 500 mg/kg dozda Al-NP'i uygulanan grupların beyin dokusu TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir artış gözlemlendi ($p < 0,05$).

Deney gruplarından Al-NP ve Mg-NP'in 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarda deri yoluyla verildiği grupların beyin dokusu TNF- α düzeyleri kontrol (grup 2) grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Ayrıca, ağız yoluyla Al-NP'in 1500 mg/kg dozda uygulandığı grup ile deri yoluyla 1000 mg/kg dozda verildiği grupların beyin dokusu TNF- α düzeyleri kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak önemli bir değişiklik olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Ağız yoluyla Mg-NP'in 1500 mg/kg dozda uygulandığı grup ile deri yoluyla Al-NP'in 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarda verildiği gruplar ve Mg-NP'in deri yoluyla 1000 mg/kg dozda

uygulandığı grupların beyin dokusu TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p<0,01$; $p<0,05$; $p<0,01$). Beyin dokusu TNF- α düzeyleri uygulama gruplarında (grup 3, grup 4, grup 5, grup 6, grup 7, grup 8, grup 9 ve grup 10) kontrol (grup 1 ve grup 2) gruplarına kıyasla verilen doza bağlı bir artış ve 14. gün ile 28. gün TNF- α düzeyleri kıyaslandığında süreye bağlı bir azalma olduğu görüldü. Uygulama gruplarında beyin dokusu TNF- α düzeyleri en yüksek Mg-NP'in ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda verildiği grupta 14. günde ($90,06\pm31,14$ ng/mg protein) belirlendi. Deney gruplarına ait beyin dokusu TNF- α düzeyleri Şekil 4.4.'de sunulmuştur.



Şekil 4.4. Deney grupları beyin dokusu TNF- α düzeyleri

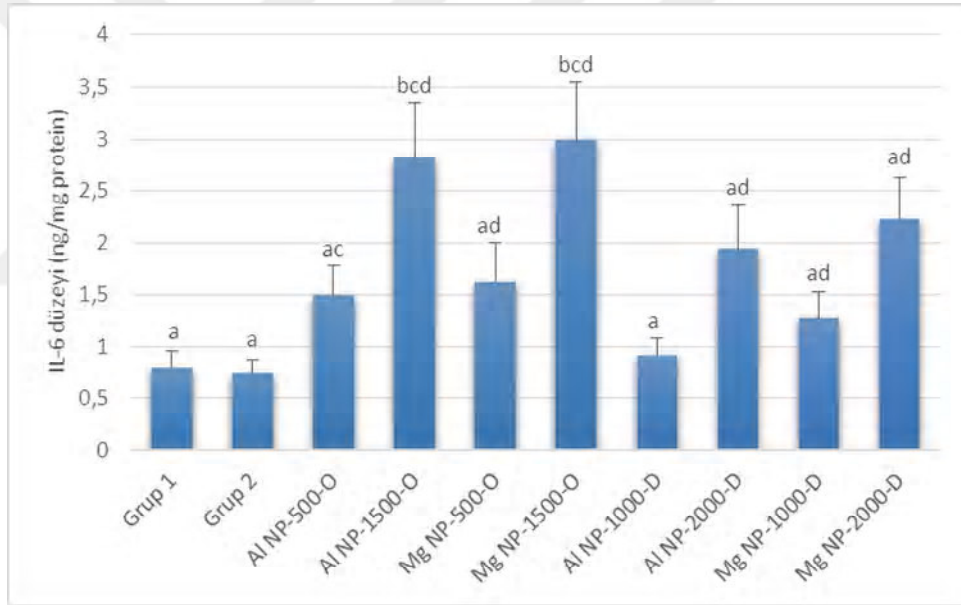
Farklı harfler (a, b, c, d) gruplar arasındaki istatistiksel farkı belirtmektedir ($p<0,05$).

4.5. İnterleukin 6 Bulguları

Ağız yoluyla Al-NP ve Mg-NP'in 500 mg/kg ve 1500 mg/kg dozlarda uygulandığı grupların beyin dokusu IL-6 düzeyleri kontrol (grup 1) grubu ile karşılaştırıldığında, 1500 mg/kg dozda Al-NP ve Mg-NP'i verilen gruplarda istatistiksel olarak önemli bir artış olduğu saptandı ($p<0,01$).

Kontrol (grup 2) grubu ile deri yoluyla Al-NP ve Mg-NP'in 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarda verildiği grupların beyin dokusu IL-6 düzeyleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülemedi. Diğer taraftan, ağız yoluyla 1500 mg/kg doz Al-NP'i uygulanan grup ile deri yoluyla 1000 mg/kg dozda Al-NP'i verilen grupların beyin

dokusu IL-6 düzeyleri kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak önemli bir değişiklik olduğu belirlendi ($p<0,05$). Ağız yoluyla Mg-NP'in 1500 mg/kg dozda verildiği grup ile deri yoluyla Al-NP'in 1000 mg/kg dozlarında uygulandığı grupların beyin dokusu IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,01$). Beyin dokusu IL-6 düzeyleri uygulama gruplarında (grup 3, grup 4, grup 5, grup 6, grup 7, grup 8, grup 9 ve grup 10) kontrol (grup 1 ve grup 2) gruplarına kıyasla verilen doza bağlı bir artış ve 14. gün ile 28. gün IL-6 düzeyleri kıyaslandığında süreye bağlı bir azalma olduğu görüldü. Uygulama gruplarında beyin dokusu IL-6 düzeyleri en yüksek Mg-NP'in ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda verildiği grupta 14. günde ($3,05\pm0,90$ ng/mg protein) belirlendi. Deney grupları beyin dokusu IL-6 düzeyleri Şekil 4.5'de bulunmaktadır.



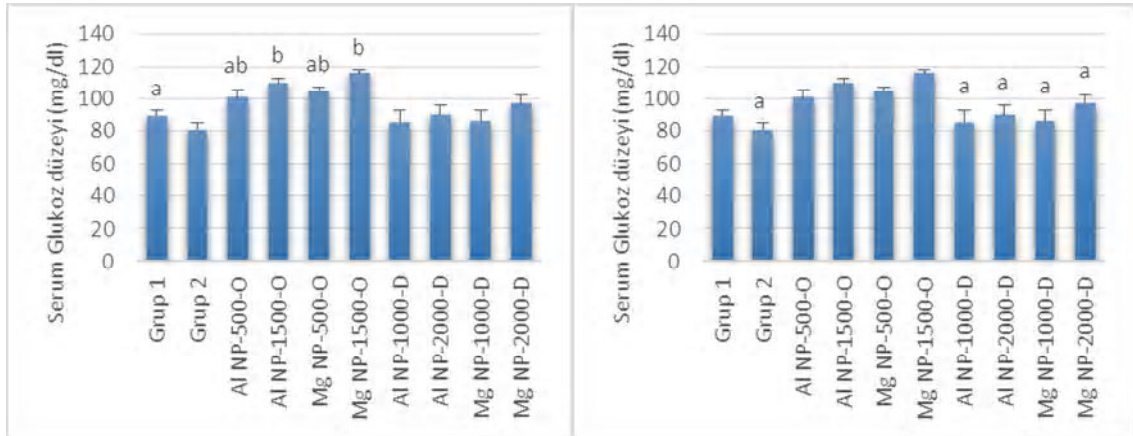
Şekil 4.5. Deney grupları beyin dokusu IL-6 düzeyleri

Farklı harfler (a, b, c, d) gruplar arasındaki istatistiksel farkı belirtmektedir ($p<0,05$).

4.6. Kan Biyokimyasal Analiz Bulguları

Kan biyokimyasal analizleri, rat serum örneklerinde glukoz, keratinin, ALT, total protein, albümin, GGT, amilaz ve CK düzeylerinin belirlenmesiyle yapıldı. Deney gruplarından ağız yolu ve deri yoluyla uygulama grupları kontrol grupları (grup 1 ve

grup 2) ile karşılaştırılarak istatistiki önemlilikler Şekil 9-16'da belirtildi. Rat serum örneklerinin glukoz düzeyleri, deney gruplarından ağız yoluyla 500 mg/kg ve 1500 mg/kg dozlarda Al-NP ve Mg-NP'in verildiği gruplar ile kontrol (grup 1) grubu karşılaştırıldığında, 1500 mg/kg dozda Al-NP ve Mg-NP'in uygulandığı gruplarda istatistiksel olarak önemli bir artış olduğu belirlendi ($p<0,05$; $p<0,01$). Deri yoluyla Al-NP ve Mg-NP'i 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarda uygulanan grupların serum glukoz düzeyleri kontrol (grup 2) grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Diğer taraftan, Al-NP'in ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda uygulandığı grup ile deri yoluyla 1000 mg/kg dozda Al-NP'i ve Mg-NP'i verilen grupların serum glukoz düzeyleri kıyaslandığında aralarında önemli bir değişiklik olduğu belirlendi ($p<0,05$). Ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda Mg-NP'i verilen grup ile deri yoluyla Al-NP'in 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarda ve Mg-NP'in 1000 mg/kg dozda uygulandığı grupların serum glukoz düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0,01$). Uygulama grupları arasında en yüksek serum glukoz düzeyi Mg-NP'in ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda verildiği grupta 14. günde ($120\pm 1,68$ mg/dl) belirlendi. Serum glukoz düzeyleri Şekil 4.6'da verildi.



A

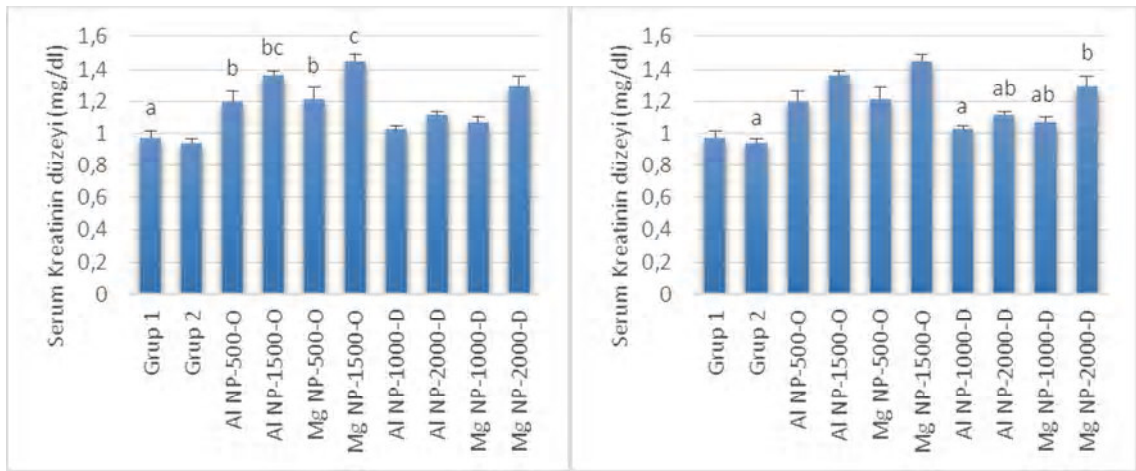
B

Şekil 4.6. Deney grupları serum glukoz düzeyleri

(A: ağız yoluyla uygulama, B: deri yoluyla uygulama)

Farklı harfler (a, b) gruplar arasındaki istatistiksel farkı belirtmektedir ($p<0,05$).

Serum keratinin düzeyleri, kontrol (grup 1) grubu ile ağız yoluyla Al-NP ve Mg-NP'in 500 mg/kg ve 1500 mg/kg dozlarda verildiği uygulama grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı ($p<0,05$; $p<0,01$). Aynı zamanda, ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda Mg-NP'i uygulanan grup ile 500 mg/kg dozda Al-NP ve Mg-NP'in verildiği grupların serum keratinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi ($p<0,01$; $p<0,05$). Deri yoluyla 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarda Al-NP ve Mg-NP'i uygulanan grupların serum keratinin düzeyleri kontrol (grup 2) grubu ile kıyaslandığında, 2000 mg/kg dozda Al-NP ve Mg-NP'in verildiği gruplarda istatistiksel olarak önemli bir artış olduğu gözlemlendi ($p<0,01$). Bununla birlikte, deri yoluyla Mg-NP'in 2000 mg/kg dozda uygulandığı grup ile Al-NP'in 1000 mg/kg dozda verildiği grupların serum keratinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli bir artış bulundu ($p<0,01$). Diğer taraftan, ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda Al-NP'i uygulanan grup ile deri yoluyla 1000 mg/kg dozda Al-NP ve Mg-NP'in ve 2000 mg/kg dozda Al-NP'in verildiği grupların serum keratinin düzeyleri kıyaslandığında aralarında anlamlı bir değişiklik olduğu saptandı ($p<0,01$; $p<0,05$). Ağız yoluyla Mg-NP'in 1500 mg/kg dozda verildiği grup ile deri yoluyla Al-NP'in 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarda ve Mg-NP'in 1000 mg/kg dozda uygulandığı grupların serum keratinin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık belirlendi ($p<0,01$). Serum keratinin düzeyleri deney grupları içerisinde en yüksek $1,48\pm 0,06$ mg/dl ile ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda Mg-NP'i uygulanan grupta 14. günde tespit edildi. Deney gruplarına ait serum keratinin düzeyleri Şekil 4.7'da sunuldu.



A

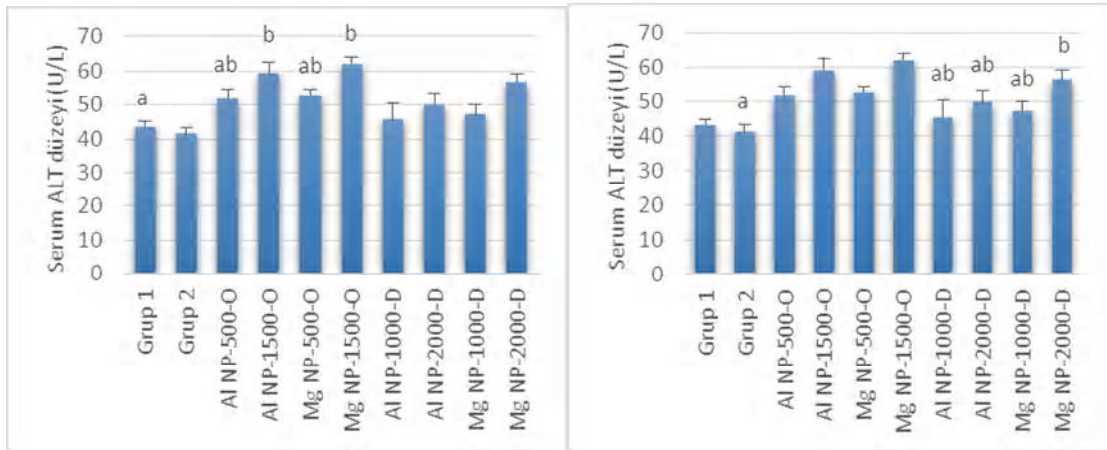
B

Şekil 4.7. Deney grupları serum kreatinin düzeyleri

(A: ağız yoluyla uygulama, B: deri yoluyla uygulama)

Farklı harfler (a, b, c) gruplar arasındaki istatistiksel farkı belirtmektedir ($p < 0,05$).

Deney gruplarından Al-NP ve Mg-NP'in ağız yoluyla 500 mg/kg ve 1500 mg/kg dozlarda uygulandığı grupların serum ALT düzeyleri kontrol (grup 1) grubu ile karşılaştırıldığında, Al-NP ve Mg-NP'in 1500 mg/kg dozda uygulandığı gruplarda istatistiksel olarak önemli bir artış olduğu belirlendi ($p < 0,01$). Deri yoluyla 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarda Al-NP ve Mg-NP'i uygulanan grupların serum ALT düzeyleri kontrol (grup 2) grubu ile kıyaslandığında, kontrol grubu ile 2000 mg/kg dozda Mg-NP'i verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Ayrıca, Al-NP'in ağız yoluyla 1500 mg/kg doz uygulandığı grup ile deri yoluyla 1000 mg/kg dozda verildiği grupların serum ALT düzeyleri kıyaslandığında aralarında önemli bir değişiklik görüldü ($p < 0,05$). Ağız yoluyla Mg-NP'in 1500 mg/kg dozda verildiği grup ile deri yoluyla Al-NP ve Mg-NP'in 1000 mg/kg dozda uygulandığı grupların serum ALT düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık belirlendi ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Uygulama grupları serum ALT düzeyleri en yüksek 1500 mg/kg dozda Mg-NP'in ağız yoluyla verildiği grupta 14. günde $63,30 \pm 2,04$ U/L olarak bulundu. Rat serum ALT düzeyleri Şekil 4.8'de verildi.



A

B

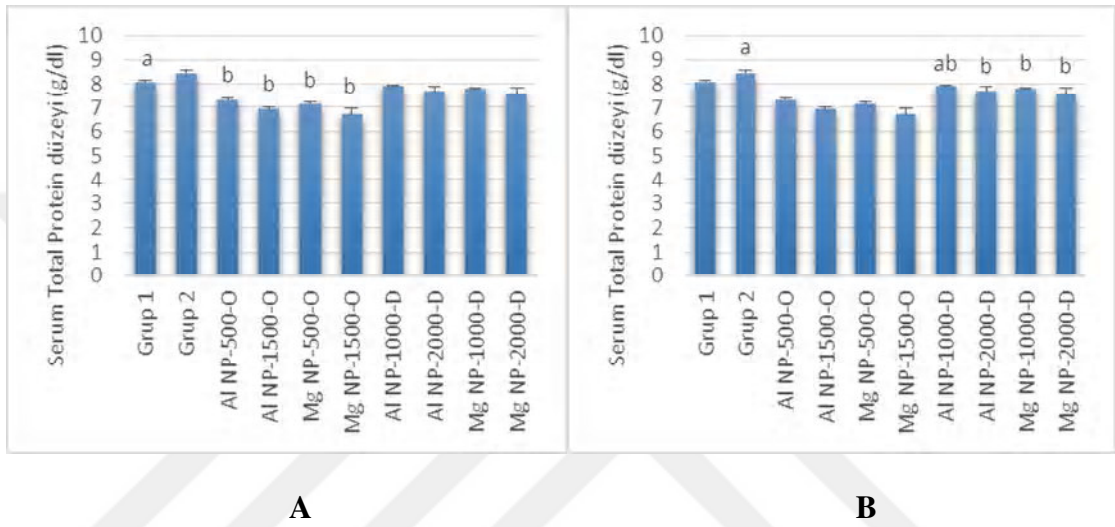
Şekil 4.8. Deney grupları serum ALT düzeyleri

(A: ağız yoluyla uygulama, B: deri yoluyla uygulama)

Farklı harfler (a, b) gruplar arasındaki istatistiksel farkı belirtmektedir ($p < 0,05$).

Serum total protein düzeyleri, kontrol (grup 1) grubu ile ağız yoluyla Al-NP ve Mg-NP'in 500 mg/kg ve 1500 mg/kg dozlarında verildiği deney grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir azalma olduğu saptandı ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Deri yoluyla 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarında Al-NP ve Mg-NP'i uygulanan grupların serum total protein düzeyleri kontrol (grup 2) grubu ile kıyaslandığında, Al-NP'in 2000 mg/kg dozda ve Mg-NP'in 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarında verildiği gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi ($p < 0,01$; $p < 0,05$; $p < 0,01$). Diğer taraftan, ağız yoluyla Al-NP'i 1500 mg/kg dozda uygulanan grup ile deri yoluyla 1000 mg/kg dozda Al-NP ve Mg-NP'in ve 2000 mg/kg dozda Al-NP'in verildiği grupların serum total protein düzeyleri kıyaslandığında aralarında önemli bir değişiklik belirlendi ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda Mg-NP'i verilen grup ile deri yoluyla Al-NP'in 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarında ve Mg-NP'in 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarında uygulandığı grupların serum total protein düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0,01$). Deri yoluyla Al-NP'in 1000 mg/kg dozda uygulandığı grup ile ağız yoluyla 500 mg/kg dozda Al-NP ve Mg-NP'i verilen gruplar kıyaslandığında da aralarında önemli bir değişiklik bulundu.

($p<0,05$; $p<0,01$). Ağız yoluyla 500 mg/kg dozda ve deri yoluyla 1000 mg/kg dozda Mg-NP'in uygulandığı gruplar karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($p<0,01$). Serum total protein düzeyleri uygulama grupları arasında en düşük Mg-NP'in ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda verildiği grupta 14. günde $6,70\pm 0,47$ g/dl olarak belirlendi. Deney gruplarına ait serum total protein düzeyleri Şekil 4.9.'de sunuldu.

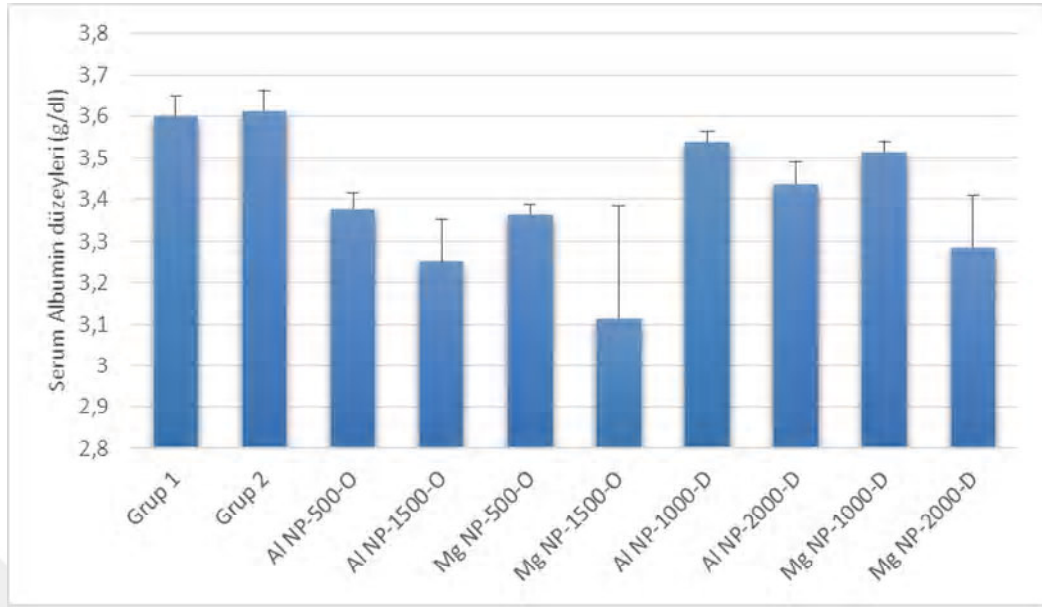


Şekil 4.9. Deney grupları serum total protein düzeyleri

(A: ağız yoluyla uygulama, B: deri yoluyla uygulama)

Farklı harfler (a, b) gruplar arasındaki istatistiksel farkı belirtmektedir ($p<0,05$).

Rat serum örneklerindeki albümin düzeyleri, deney gruplarından ağız yoluyla 500 mg/kg ve 1500 mg/kg dozlarda ve deri yoluyla 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarda Al-NP ve Mg-NP'in verildiği gruplar ile kontrol grupları (grup 1 ve grup 2) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Ancak, ağız yoluyla Mg-NP'in 500 mg/kg dozda verildiği grup ile deri yoluyla 1000 mg/kg Al-NP'i uygulanan grupların serum albümin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlendi ($p<0,05$). Ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda Mg-NP'i uygulanan grupta diğer gruplara kıyasla en düşük serum albümin düzeyi ($3,00\pm 0,58$ g/dl) görüldü. Serum albümin düzeyleri Şekil 4.9'de verildi.

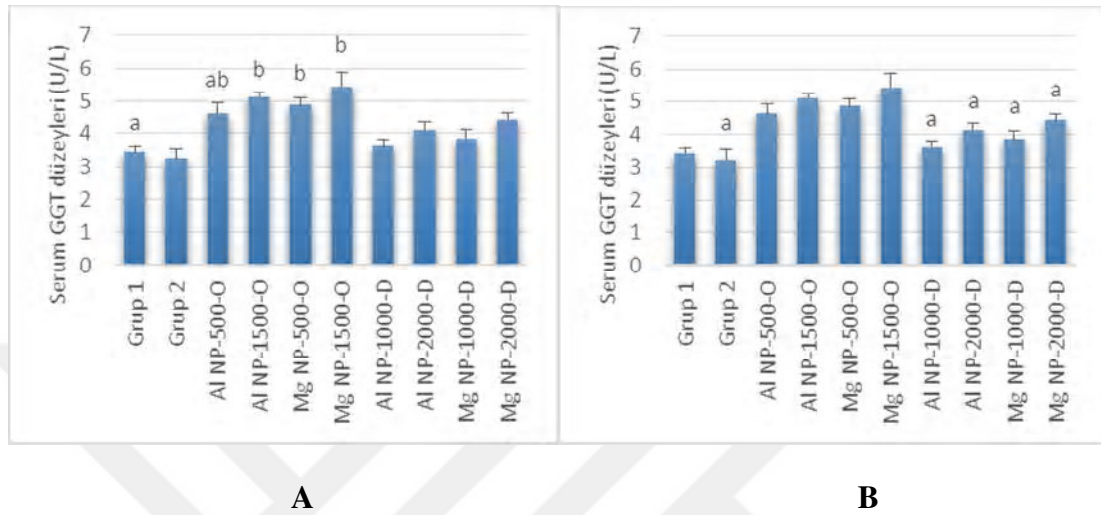


Şekil 4.9. Deney grupları serum albumin düzeyleri

Serum albumin değerleri içerisinde gruplar arasında fark bulunamadı.

Deney gruplarından ağız yoluyla 500 mg/kg ve 1500 mg/kg dozlarda Al-NP ve Mg-NP'in uygulandığı grupların serum GGT düzeyleri kontrol (grup 1) grubu ile karşılaştırıldığında, Mg-NP'in 500 mg/kg ve Al-NP ve Mg-NP'in 1500 mg/kg dozda uygulandığı gruplarda istatistiksel olarak önemli bir artış bulundu ($p < 0,01$). Deri yoluyla 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarda Al-NP ve Mg-NP'i uygulanan grupların serum GGT düzeyleri kontrol (grup 2) grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenemedi. Diğer taraftan, ağız yoluyla Al-NP'in 1500 mg/kg dozda uygulandığı grup ile deri yoluyla 1000 mg/kg dozda Al-NP ve Mg-NP'i verilen grupların serum GGT düzeyleri kıyaslandığında aralarında önemli bir değişiklik olduğu görüldü ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda Mg-NP'in verildiği grup ile deri yoluyla 1000 mg/kg dozda Al-NP ve Mg-NP'in ve 2000 mg/kg dozda Al-NP'in uygulandığı grupların serum GGT düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık belirlendi ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Deri yoluyla 1000 mg/kg dozda Al-NP'in uygulandığı grup ile ağız yoluyla 500 mg/kg dozda Mg-NP'i verilen gruplar kıyaslandığında da aralarında istatistiksel olarak önemli bir değişiklik gözlemlendi ($p < 0,05$). Serum GGT düzeyleri deney grupları arasında en yüksek ağız yoluyla Mg-

NP'in 1500 mg/kg dozda uygulandığı grupta 14. günde ($5,63 \pm 0,63$ U/L) bulundu. Deneysel gruplarına ait serum GGT düzeyleri Şekil 4.10.'de sunuldu.



A

B

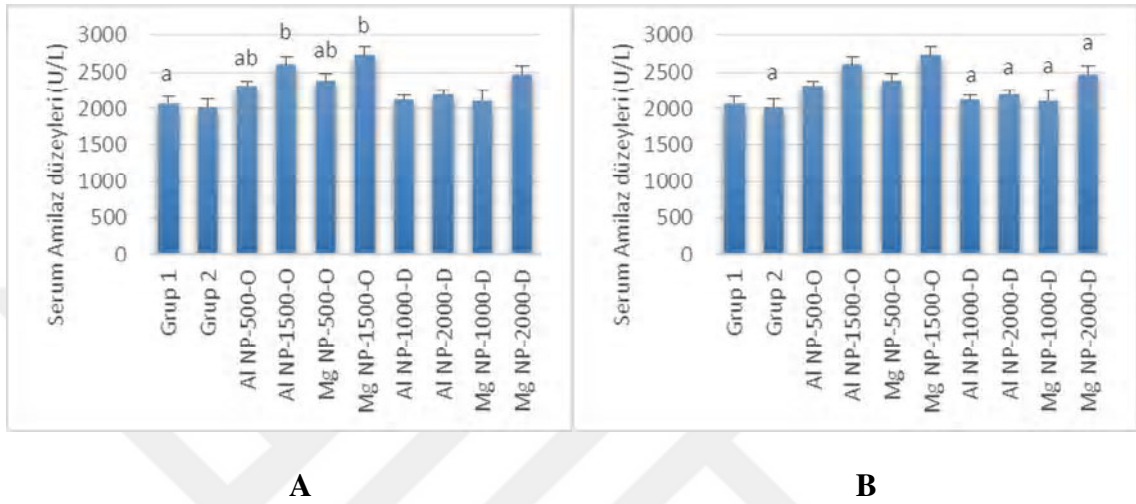
Şekil 4.10. Deneysel grupları serum GGT düzeyleri

(A: ağız yoluyla uygulama, B: deri yoluyla uygulama)

Farklı harfler (a, b) gruplar arasındaki istatistiksel farkı belirtmektedir ($p < 0,05$).

Rat serum örneklerindeki amilaz düzeyleri, kontrol (grup 1) grubu ile uygulama gruplarından ağız yoluyla Al-NP ve Mg-NP'in 500 mg/kg ve 1500 mg/kg dozlarda uygulandığı gruplar karşılaştırıldığında, Al-NP ve Mg-NP'in 1500 mg/kg dozda verildiği gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu belirlendi ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Deri yoluyla Al-NP ve Mg-NP'in 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarda uygulandığı grupların serum amilaz düzeyleri kontrol (grup 2) grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Bununla birlikte, ağız yoluyla Al-NP'in 1500 mg/kg dozda uygulandığı grup ile deri yoluyla 1000 mg/kg dozda Al-NP ve Mg-NP'i verilen grupların serum amilaz düzeyleri kıyaslandığında aralarında önemli bir değişiklik olduğu görüldü ($p < 0,05$). Ağız yoluyla Mg-NP'in 1500 mg/kg dozda verildiği grup ile deri yoluyla Al-NP ve Mg-NP'in 1000 mg/kg ve Al-NP'in 2000 mg/kg dozda uygulandığı grupların serum amilaz düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık belirlendi ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Uygulama grupları arasında

en yüksek serum amilaz düzeyi Mg-NP'in ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda verildiği grupta 14. günde ($2754,93 \pm 149,21$ U/L) saptandı. Serum amilaz düzeyleri Şekil 4.11'de verildi.



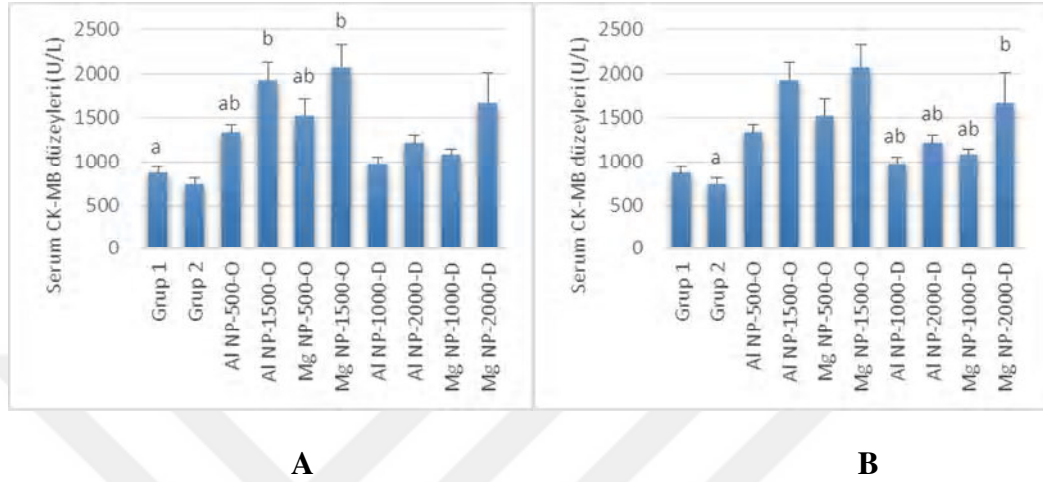
Şekil 4.11. Deney grupları serum amilaz düzeyleri

(A: ağız yoluyla uygulama, B: deri yoluyla uygulama)

Farklı harfler (a, b) gruplar arasındaki istatistiksel farkı belirtmektedir ($p < 0,05$).

Serum CK düzeyleri, kontrol (grup 1) grubu ile Al-NP ve Mg-NP'in ağız yoluyla 500 mg/kg ve 1500 mg/kg dozlarında verildiği gruplar karşılaştırıldığında, Al-NP ve Mg-NP'in 1500 mg/kg dozda uygulandığı gruplarda istatistiksel olarak önemli bir artış olduğu belirlendi ($p < 0,01$). Deri yoluyla 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarında Al-NP ve Mg-NP'i uygulanan grupların serum CK düzeyleri kontrol (grup 2) grubu ile kıyaslandığında, Mg-NP'in 2000 mg/kg dozlarında verildiği grupta istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). Diğer taraftan, ağız yoluyla Al-NP'i 1500 mg/kg dozda uygulanan grup ile deri yoluyla 1000 mg/kg dozda Al-NP ve Mg-NP'in verildiği grupların serum CK düzeyleri kıyaslandığında aralarında önemli bir değişiklik belirlendi ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda Mg-NP'i verilen grup ile deri yoluyla 1000 mg/kg dozda Al-NP ve Mg-NP'in ve 2000 mg/kg dozda Al-NP'in uygulandığı grupların serum CK düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir

farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$; $p<0,05$). Ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda Mg-NP'i uygulanan grupta diğer gruplara kıyasla en yüksek serum CK düzeyi ($2114,33\pm 265,26$ U/L) görüldü. Serum CK düzeyleri Şekil 4.12'de verildi.



Şekil 4.12. Deney grupları serum CK-MB düzeyleri (A: ağız yoluyla uygulama, B: deri yoluyla uygulama)

Farklı harfler (a, b) gruplar arasındaki istatistiksel farkı belirtmektedir ($p<0,05$).

4.7. Histopatolojik Bulgular

Deney grupları beyin dokusu örnekleri *Kornu ammonis* (hipokampus) ve *Bulbus olfaktorius* bölgelerinden alınan kesitler yangı, nekroz, gliosis, hiperemi, ödem ve demiyelinizasyon yönünde incelenerek histopatolojik değişiklikler Tablo 2. ve Tablo 3.'te skorlandı ve özetlendi. Kontrol grupları (grup 1 ve grup 2) örnekleri *Kornu ammonis* (hipokampus) ve *Bulbus olfaktorius* bölgelerinden alınan kesitlerde histopatolojik değişikliklere rastlanmadı (Şekil 17. A-B). *Kornu ammonis* (hipokampus) bölgelerinden alınan kesitlerde, ağız yoluyla Al-NP'in 1500 mg/kg dozda ve Mg-NP'in 500 mg/kg ve 1500 mg/kg dozlarında verildiği gruplarda, yanı sıra, deri yoluyla 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarında Al-NP ve Mg-NP'i uygulanan gruplarda hafif şiddetliden şiddetliye değişen skorlarda hiperemi dejenerasyonu görüldü. Ağız yoluyla 500 mg/kg ve 1500 mg/kg dozlarında Mg-NP'i uygulanan grupların *Kornu ammonis* (hipokampus) bölgelerinden alınan kesitlerde hafif şiddetli veya orta şiddetli demiyelinizasyon lezyonları tespit edilirken, deri yoluyla 2000 mg/kg dozda Mg-NP'i

uygulan grupta hafif şiddetli yangı bulgularına rastlandı (Şekil 4.12. C). *Bulbus olfaktorius* bölgelerinden alınan kesitlerde, Mg-NP'in ağız yoluyla 500 mg/kg ve 1500 mg/kg dozlarda ve deri yoluyla 1000 mg/kg dozda uygulandığı gruplarda hafif şiddetliden orta şiddetliye değişen skorlarda hiperemi dejenerasyonu belirlendi (Şekil 17. D). Ağız yoluyla 500 mg/kg ve deri yoluyla 2000 mg/kg dozda Mg-NP'i uygulanan grupların *Bulbus olfaktorius* bölgelerinden alınan kesitlerde hafif şiddetli yangı bulguları görüldü.

Tablo 4.1. Deney grupları beyin dokusu *Kornu ammonis* (hipokampus) bölgelerinden alınan kesitlerin histopatolojik özelliklerinin skorlaması

Histopatolojik özellikler	Yangı	Nekroz	Gliozis	Hiperemi	Ödem	Demiyelinizasyon
Grup 1	-	-	-	-	-	-
Grup 2	-	-	-	-	-	-
Al NP-Oral-500	-	-	-	-	-	-
Al NP-Oral-1500	-	-	-	+	-	-
Mg NP-Oral-500	-	-	-	++	-	+
Mg NP-Oral-1500	-	-	-	+++	-	++
Al NP-Dermal-1000	-	-	-	+	-	-
Al NP-Dermal-2000	-	-	-	++	-	-
Mg NP-Dermal-1000	-	-	-	+	-	-
Mg NP-Dermal-2000	+	-	-	++	-	-

* - yok, + hafif şiddetli, ++ orta şiddetli, +++ şiddetli

Tablo 4.2. Deney grupları beyin dokusu *Bulbus olfaktorius* bölgelerinden alınan kesitlerin histopatolojik özelliklerinin skorlaması

Histopatolojik özellikler	Yangı	Nekroz	Gliozis	Hiperemi	Ödem	Demiyelinizasyon
Grup 1	-	-	-	-	-	-
Grup 2	-	-	-	-	-	-
Al NP-Oral-500	-	-	-	-	-	-
Al NP-Oral-1500	-	-	-	-	-	-
Mg NP-Oral-500	+	-	-	+	-	-

Mg NP-Oral-1500	-	-	-	++	-	-
Al NP-Dermal-1000	-	-	-	-	-	-
Al NP-Dermal-2000	-	-	-	-	-	-
Mg NP-Dermal-1000	-	-	-	+	-	-
Mg NP-Dermal-2000	+	-	-	-	-	-

* - yok, + hafif şiddetli, ++ orta şiddetli, +++ şiddetli



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda nerdeyse her alanda ve çeşitli şekillerde kullanılan farklı NP çevreyi ve insanların yaşamlarını iyileştirmek için büyük bir potansiyele sahiptir. Çevrede, gıda zincirinde ve çeşitli sanayi alanlarında yer alan bu nanoyapılar hayatın her alanında var olup günümüzde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Nanopartiküller uygun şekilde tasarlandıklarında benzersiz ve ayarlanabilir kimyasal ve fiziksel özellikler sergileyerek gelişmekte olan teknolojiler açısından eşsiz biyolojik etkilere yol açabilirler; ancak, çevre ile etkileşimi de kaçınılmazdır. Aynı zamanda, ağız, deri veya solunum yolları ile bu partiküllere maruz kalan insanların sağlığı üzerindeki etkileri hakkında da sınırlı literatür bulunmaktadır.

Vücuda başta ağız, deri ve solunum yoluyla çevresel veya mesleki olarak ya da gıda ve su ile alınan NP, dolaşım ve lenf sistemine girerek küçük parçacık boyutları sayesinde tüm doku ve organlarda yer değiştirebilirler, kompozisyon, yüzey alanı ve boyutlarına bağlı olarak hücrelere geri dönüşümsüz zararlar verebilirler. Bununla birlikte, temel hücresel süreçleri (proliferasyon, metabolizma ve ölüm gibi) de etkilemektedirler (2,8). Aşırı Al dozunun, Alzheimer ve Parkinson-demans hastalığı gibi insanlardaki bazı nörodejeneratif hastalıklar ile bağlantılı olduğu ifade edilmiştir; yanı sıra, inflamatuvar yanıt, genetik hasar gibi istenmeyen etkilere yol açabileceği, ROS üretimi ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu yapabileceği, karsinojenik potansiyeli ve sitotoksik etkisi vurgulanmıştır. Nörotoksik etkiye, Al'un sinir hücresi üzerinde yaptığı mitokondriyal bozukluk ve oksidatif hasar sonucu nöral hücre kaybına yol açması neden olmaktadır. Bu riski beyin dokusunun özel yapısı ve hayati görevleri bulunmasının daha da arttırdığı bildirilmiştir. Beyin dokusunun yüksek metabolik hızı ve zayıf antioksidan savunma sistemi ile yüksek oranda oksitlenebilen çoklu doymamış yağ asitlerinden

zengin olması nedeniyle oksidatif strese karşı özellikle savunmasız olduğu, NP'in KBB'ni geçebilme kabiliyetinin bulunduğu ifade edilmektedir. Bununla birlikte, Al antioksidan enzim aktivitesini etkileyerek de oksidatif hasara neden olmaktadır. Ayrıca, Al-NP'i organlarda farklı sürelerde ve miktarlarda birikme eğilimindedir. Beynin tüm bölgelerinde kronik maruziyetin ardından biriktiği, en fazla bellek ve öğrenme alanı olan hipokampusta bulunduğu yapılan deney hayvanı çalışmalarıyla gösterilmiştir (8,12,89). Magnezyum nanopartikülleri ise, antioksidan kapasite ve savunma mekanizmalarında azalmaya, mitokondri disfonksiyonu yoluyla ROS oluşumunu artırmasına ve/veya antioksidan sistemlerinin inhibisyonu veya tükenmesine neden olabilmektedir. Genellikle vücudumuzda serbest radikallerin üretimi ile serbest radikal süpürücü sistem ve serbest radikallerin yol açtığı hasarın tamiri arasında bir denge bulunmaktadır; ancak, Mg-NP'e maruz kalmayla bu denge bozulmaktadır (13,80).

Bu çalışma çerçevesinde, lipid peroksidasyon tayini MDA olarak beyin dokusu ve serum örneklerinde, lipid peroksidasyona karşı etkili endojen antioksidanlardan olan ve hücrel savunma mekanizmasında görev alan GPX ve SOD enzimleri düzeyi beyin dokusu örneklerinde belirlendi.

Khanna ve Nehru (2007) Al tarafından uyarılan oksidatif stresin beyin korteksi cevap ayrılmış nöronlar ile glial hücreler üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladıkları çalışmalarında, ratlara 8 hafta süresince ağızdan 100 mg/kg dozda Al uygulamışlardır. Elde edilen verilere göre, kontrol grubu glial hücre fraksiyonları MDA düzeyleri nöronal hücrelerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmış; buna karşılık, glial hücrelerde glutatyon (GSH), okside glutatyon (GSSG), GPX, glutation-s-transferaz (GST) yüksek düzeylerde bulunmuşken, nöronlarda katalaz (CAT), SOD, glutatyon redüktaz (GR) düzeyleri daha yüksek belirlenmiştir. Alüminyum uygulaması yapılan gruplarda, glial hücre fraksiyonlarında MDA, SOD, GSSG, GPX, CAT düzeylerinde önemli bir azalma ve GSH, GR, GST seviyelerinde artış, nöronal hücrelerin SOD, CAT, GSH, GSSG, GR, GPX düzeylerinde anlamlı azalma ve MDA, GST seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Sonuçta, rat beyin korteksinden izole edilen glial ve nöronal hücreler önemli antioksidan enzimleri bulundurdukları, glial hücrelerin oksidatif stres koşullarını taşımada daha yetenekli oldukları vurgulanmıştır. Bu çalışmadaki MDA, GPX ve SOD

düzeyleri Khanna ve Nehru tarafından nöronal hücreler üzerinde yapılan araştırma sonuçlarıyla uyumlu olarak bulunmuştur (10).

Bir başka çalışmada intratrakeal yolla MgO-NP'i, karbonil demir ve kuvars parçacıklarına maruz bırakılan ratlarda oksidatif stress parametreleri incelenmiştir (80). Elde edilen veriler, MgO-NP'e maruziyeti takiben ratlarda oksidatif stresin indüklenmesi sonucunda, MgO-NP'in uygulanmasından 24 saat, 1 hafta ve 1 ay sonra alınan kan örneklerinde, antioksidan (SOD, CAT ve toplam antioksidan) potansiyelde doza bağımlı bir azalma olduğunu göstermiştir. Bu araştırmadaki sonuçlar antioksidan potansiyelde verilen doz ve uygulama süreleri dikkate alındığında, Kiranmai ve Reddy (2012)'nin sonuçlarına benzer bulunmuştur.

Prabhakar ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada, ratlara akut ağızdan 500, 1000 ve 2000 mg/kg dozda uygulanan Al₂O₃-NP'inin karsinogenezde önemli bir mekanizma olarak kabul edilen oksidatif stres üzerine etkileri araştırılmıştır (8). Çalışmada, 3. ve 14. günlerde alınan örneklerde (karaciğer, böbrek, beyin, kalp) oksidatif stress parametreleri MDA, GSH, SOD, CAT, GPX ve GR incelenmiş; MDA düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu, CAT aktivitesinde doza bağımlı bir artış, GPX etkisinde herhangi bir değişiklik olmadığı, GSH, SOD ve GR aktivitelerinde bir azalma saptanmıştır. Sonuçta, Al₂O₃-NP'inin doza-bağımlı şekilde önemli bir oksidatif stres kaynağı olduğu, bu etkinin zamanın artışına göre azaldığı belirtilmiştir, mesleki veya çevresel maruziyet tehlikelerin değerlendirilmesi ve ileri toksikolojik çalışmaların gerekliliği ifade edilmiştir. Bu çalışmadaki beyin dokusu oksidatif stres parametreleri (MDA, SOD) ile etkinin verilen doza ve süreye bağlı değiştiği, Prabhakar ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada elde edilen sonuçlarla uyumlu olarak bulunmuştur.

Bir diğer çalışmada, Al'un değişik formları olan Al-NP, Al mikropartiküller ve Al iyonik formlarının ratlara farklı dozlarda (2, 4 ve 8 mg/kg, ip) 28 gün süresince verilerek beyin dokusu ve izole mitokondri üzerine toksik etkileri değerlendirilmiştir. Sonuçta, Al'un tüm formlarının doza bağımlı bir şekilde ROS oluşumu, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, glutasyon tükenmesi ve mitokondriyal disfonksiyonu indüklediği, mitokondriyal membran potansiyelini azalttığı belirlenmiş ve Al-NP'in beyin dokusu üzerindeki toksik etkisinin diğer formlara göre daha fazla olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmadaki sonuçlar ROS oluşumu, lipid peroksidasyonu,

glutasyon tükenmesi gibi bulgular dikkate alındığında, Mirshafa ve ark. (2018)'nin sonuçlarına benzer bulunmuştur (89).

İnflamasyon, hücre içi (kalsiyum konsantrasyonu) ve hücre dışı bir seri karışık olaylar tarafından kontrol edilen, aşırı miktarda veya uygun olmayan şekilde olduğu zaman hastalıklara yol açabilmesine rağmen dengeli üretildiğinde hasar ile başa çıkmak ve sağlıklı dokunun yenilenmesini uyarmak için yaşamsal bir yanıttır. Pro-enflamatuar mediyatörler veya hücreler arası sitokinler (TNF- α , IL-1 α , IL-6 gibi) bir enfeksiyon olduğunda bağışıklık sistemini uyaran kimyasal habercileri aktive eder (48,49). Nanopartiküllerin, pro-enflamatuar etkileri indükleyebilme mekanizmaları tam olarak açıklanamazken, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu modüle eden transkripsiyon faktörlerini aktive ettiği, ROS'ni oluşturduğu ve sitokin üretimini artırdığı iddia edilmiştir (3). Aynı zamanda, NP doğrudan yüzeyleri üzerinde veya makrofaj aktivasyonu vasıtasıyla ROS'ni oluşturabildiği ve genel itibariyle oksidatif türlerin üretiminde artış, antioksidan üretiminde ve inflamasyonda artışa sebep olduğu vurgulanmıştır (28,44,48).

Araştırmada deney grupları beyin dokusu TNF- α ve IL-6 düzeyleri belirlendi. Park ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada, 13 hafta boyunca farelere ağızdan (1,5 mg/kg, 3 mg/kg ve 6 mg/kg dozlarda; 6 kez/hafta) uyguladıkları Al₂O₃-NP'inin toksik etkilerini değerlendirmişlerdir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yem-su alımı ve ağırlıkta azalma görülmüş, eozinofillerin ve lenfositlerin oranında artış, beyaz kan hücrelerinin sayısında belirgin bir artış ve IL-6 düzeyinde doza bağlı artış gözlenmiştir (12). Ayrıca, Al-NP'inin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, en yüksek seviyede karaciğer ve böbreklerde biriktiği ve histopatolojik incelemede farelerin karaciğer ve böbrek dokusu örneklerinde doza bağlı olmak üzere lezyon görüldüğü belirtilmiştir. Bu çalışmadaki sonuçlar, Park ve ark. (2015)'nin sonuçlarına benzer bulunmuştur.

Bir başka çalışmada Adamcakova-Dodd ve ark. (2012), katalizör destekleri, alev geciktiriciler, adsorbanlar veya seramik, metal ve plastik kompozit malzemeler olarak üretim işlemlerinde kullanılan ve bir nanomalzeme olan alüminyum oksit bazlı nanowiskerlerin toksik etkisini değerlendirmek üzere bir araştırma yapmışlardır. Çalışmada, erkek fareler maruziyet odasında bu nanomateryallere 4 saat/gün için 5 gün/hafta ve 2 veya 4 hafta boyunca maruz bırakılmıştır. Sonuçta, kontrol grubu ile

uygulama grupları arasında kan ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı total protein, LDH aktivitesi veya sitokin seviyeleri (IL-6, IFN- γ , MIP-1a, TNF- α ve MIP-2) açısından anlamlı bir farklılık bulunmadığı belirtilmiştir. Bu araştırmadaki sonuçlarla Adamcakova-Dodd ve ark. (2012)'nin sonuçları uyumlu bulunmamıştır (90).

Diğer taraftan, yarı iletken endüstrisinde sıkça kullanılan Al₂O₃, CeO₂ ve SiO₂ gibi NP'in potansiyel mesleki maruziyet sonucu etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, bozulmamış NP'in (Al₂O₃, CeO₂ ve SiO₂) fare alveoler makrofaj hücre modelinde sitotoksikite, enflamatuar yanıt ve ROS'ni uyarabilme kabiliyeti değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, Al₂O₃-NP'in pro-inflamatuar sitokin düzeylerini (TNF- α , IL-6 ve IL-1 β) artırdığı belirlenmiş ve nanomalzemelere ve toksik maddelere maruz kaldıktan sonra hücrenin redoks durumunu tanımlamak için çoklu analitik yöntemlerin kullanılmasının önemi vurgulanmıştır (91). Yapılan bir başka çalışmada, Ag, altın, Al, karbon siyahı, karbon kaplı Ag dahil olmak üzere çeşitli boyutlardaki NP'e maruz kalan fare makrofajlarının inflammatuar yanıtları araştırılmıştır. Sonuçta, Ag-NP'in TNF- α ve IL-6 sitokin düzeylerini daha yüksek oranda artırdığı belirtilmekle birlikte, Al-NP'inin de TNF- α ve IL-6 düzeylerini artırdığı saptanmıştır (92). Bu çalışma sonuçları Flaherty ve ark. ve Nishanth ve ark. tarafından yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak bulunmuştur.

Karaciğer, böbrek, kalp, dalak, pankreas gibi organlarda NP'in birikebileceği, potansiyel yan etkileri ile sitotoksik etkilerinin olduğu ve hastalıklara sebebiyet verebileceği belirtilmekle birlikte, yapılan çalışmaların sonuçları tartışmalıdır (73). Alüminyuma yüksek düzeyde maruz kalınmasının beyin, karaciğer, böbrek gibi organlarda toksik etkilere neden olduğu ifade edilmiş ve Al-NP'inin doku ve organlarda birikme süresinin dozuna ve organa bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir (12). Magnezyum nanopartiküllerinin de sitotoksik etkileri, akciğer dokusu üzerindeki toksisitesi ve alınan doza bağlı olarak karaciğer ve böbrekte artan oranda hasara yol açtığı saptanmıştır (78,79). Doku ve organ hasarları bazı biyokimyasal parametrelerin ölçümü ile değerlendirilmektedir.

Bu araştırmada, rat serum örneklerinde glukoz, keratinin, ALT, total protein, albümin, GGT, amilaz ve CK biyokimyasal parametrelerinin ölçümü yapıldı. Serum glukoz düzeyi, şeker metabolizması üzerine olumsuz etkilerin ortaya konmasında önemlidir ve

kan glukoz düzeyinin yüksek kalması zamanla gözler, böbrekler, sinirler ve kan damarlarında hasara yol açmaktadır (78). Kreatinin böbrek hasarı belirteci olan bir kan biyokimyasal parametresidir. Kandaki önemli miktarda aminotransferazlar da doku hasarını düşündürmektedir ve karaciğer hasarı için ALT ve GGT iki önemli ve hassas gösterge durumunda bulunmaktadır (9,79). Serum total protein ve albumin düzeylerinde azalma protein metabolizması üzerine olumsuz etkilerin gösterilmesinde rol oynamaktadır. Serum amilaz düzeyi de pankreas hasarı belirteci olan bir biyokimyasal parametredir. İskelet kası, miyokardiyum ve beyinde bulunan ve hücre içi bir enzim olan CK ise, kalp hasarının göstergesi durumundadır (9,78).

Khanooki ve Fazilati (2014) yaptıkları çalışmada, ratlara ağız yoluyla 10 gün süresince 100, 200, 400 ppm dozda uyguladıkları MgO-NP'inin karaciğer enzim düzeyleri ile ALP, kreatin kinaz fosfat (CPK) ve açlık kan şekeri (AKŞ) üzerine fizyolojik etkilerini incelemişlerdir. Çalışma sonunda, tüm gruplarda ALP enzim aktivitesinde azalma, CPK enzim aktivitesinde ve AKŞ düzeyinde ise artış gözlemlendiği, 400 ppm nanopartikül verilen grupta bu değişikliklerin önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu araştırmadaki sonuçlar ile Khanooki ve Fazilati (2014)'nin sonuçları benzer bulunmuştur (78).

Bir diğer çalışmada, ağız yoluyla tek doz olarak 50 mg/kg ve 500 mg/kg dozda verildikten sonra farelerde Al-NP'in biyoyararlanımı ve toksisitesi değerlendirilmiş ve ön toksikolojik değerlendirmelerde Al-NP'in düşük toksisite gösterdiği belirtilmiştir. Çalışma sonucunda, farelerden Al-NP'e maruz kaldıktan sonraki 1., 7. ve 14. günlerde alınan kan ve doku (karaciğer, böbrek, kalp, dalak, beyin, mide, akciğer, kas, ince ve kalın bağırsak) örneklerinde partiküllerin düşük emilim ve toksisite gösterdiği, Fe, Cu ve Zn içeren esansiyel elementler dengesinde ve serum biyokimyasal parametrelerde (ALT, aspartat aminotransferaz, kan üre azotu, kreatinin, ürik asit, CK) değişiklik yapmadığı ifade edilmiştir (9). Bu araştırmadaki kan biyokimyasal analiz sonuçları, Yang ve ark. (2012)'nin sonuçlarıyla uyumlu bulunmamıştır.

Mangalampalli ve ark. (2017) MgO-NP'in toksikolojik potansiyelini incelemeyi amaçladıkları çalışmalarında, ağız yoluyla ratlara düşük (100 mg/kg), orta (500 mg/kg) ve yüksek (1000 mg/kg) dozlarda MgO-NP'i verilmesinden sonraki 24. ve 72. saatlerde alınan kan ve doku (karaciğer ve böbrek) örneklerinde genotoksisite, histolojik, biyokimyasal, antioksidan ve biyo-dağılım parametreleri üzerinden bir değerlendirme

yapmışlardır. Araştırma sonucunda, yüksek dozlarda MgO-NP'e akut maruziyetin önemli DNA hasarına ve biyokimyasal değişikliklere (yüksek ALT ve kreatinin düzeyleri) yol açtığı belirtilmiş, yapılan antioksidan analizlerle (yüksek MDA düzeyleri ve SOD, CAT, GPX ve toplam antioksidan tükenmesi) belirgin oksidatif stres ortaya konmuş ve histopatolojik bulgularla da veriler desteklenmiştir. Sonuç olarak, biyomedikal amaçlarla MgO-NP'leri kullanırken istenmeyen sağlık sonuçlarına yol açabileceğinden oldukça dikkatli olunması gerektiği ve NP'in aşırı maruz kalma rejimleriyle ilişkili olası sağlık tehlikelerini daha iyi anlamak için ileri araştırmaların gerekliliği vurgulanmıştır (79). Bu çalışmadan elde edilen veriler serum biyokimyasal parametreler ile MDA, GPX ve SOD düzeyleri dikkate alındığında, Mangalampalli ve ark. (2017) tarafından yapılan araştırma sonuçlarıyla uyumlu olarak bulunmuştur.

Bir başka çalışmada, karşılaştırmalı olarak MgO-NP'i ve kuvars parçacıklarının pulmoner toksisitesi değerlendirilmiştir. Ratlara 1 mg/kg ve 5 mg/kg dozda tek doz trakea içi MgO-NP'i uygulanmasından sonraki 1., 7. ve 30. günlerde alınan BAL sıvısı ALP, LDH gibi çeşitli doku hasarı parametreleri bakımından ve akciğer örneği histopatolojik açıdan değerlendirilmiştir. Maruziyet sonrası belirtilen tüm dönemlerde BAL sıvısında LDH ve ALP enzim düzeyleri uygulanan MgO-NP'i dozuna bağlı anlamlı şekilde yüksek bulunduğu ve MgO-NP'inin ratlarda doza bağımlı olarak kuvars parçacıkları ile karşılaştırılabilir ölçüde pulmoner toksisite yapabileceği ifade edilmiştir. Pulmoner toksisitenin ROS üretimine bağlı olabileceği, MgO-NP'ine maruz kalınması sonucunda mitokondri disfonksiyonu yoluyla ROS oluşumunu artırmasına ve/veya antioksidan sistemlerinin inhibisyonu veya tükenmesine yol açılabileceği vurgulanmıştır (13).

Balasubramanyam ve ark. (2009) Al₂O₃ nanomalzemelerin in vivo genotoksitesini değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında, Al₂O₃ nanomateryallerine 500, 1000 ve 2000 mg/kg dozda ağız yoluyla maruz bırakılan ratlarda kromozomal aberasyon ve mikronükleus analizleri ile kemik iliği üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda, Al₂O₃ nanomateryallerine maruziyetin genetik hasara neden olma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. Genotoksik etki mekanizması tam olarak hala bilinmemekle birlikte; kromatin yapısının değiştirilmesi, ROS'nin indüksiyonu ve

lizozomlardan DNaz açığa çıkması şeklinde üç mekanizma aracılığıyla gerçekleştirilen DNA hasarına neden olabileceği varsayılmaktadır (11).

Nanopartiküllerin maruziyetine bağlı morfolojik değişikliklerin belirlenmesi ve karaciğer, böbrek, kalp, dalak ve beyin gibi organlar üzerindeki toksik etkilerin değerlendirilmesi için histopatolojik incelemeler yapılmaktadır. Bu çalışma çerçevesinde, deney grupları beyin dokusu örnekleri *Kornu ammonis* (hipokampus) ve *Bulbus olfaktorius* bölgelerinden alınan kesitler yangı, nekroz, gliozis, hiperemi, ödem ve demiyelinizasyon yönünde incelenerek histopatolojik değişiklikler skorlandı. Yapılan bir çalışmada, ratlara ağız yoluyla tek doz (2000 mg/kg) uygulanan MgO-NP'inin karaciğer dokusu üzerinde doku dejenerasyonu ve nekrozu yaptığı, böbrek glomerulusunda fokal tübüler hasar ve şişliğe neden olduğu gösterilmiştir; ancak, dalak, kalp ve beyin dokularında morfolojik değişikliklere yol açmadığı ifade edilmiştir (79). Bir başka çalışmada, ratlara akut ağızdan uygulanan (500, 1000 ve 2000 mg/kg) Al₂O₃-NP'inin alınan beyin, karaciğer, böbrekler ve kalp doku örneklerinde histopatolojik değişikliklere sebep olmakla birlikte, histopatolojik incelemede sadece 2000 mg/kg doz uygulama yapılan grupta karaciğer lezyonları şeklinde görüldüğü belirtilmiştir (8). Bir diğer çalışmada, MgO-NP'ine yüksek konsantrasyonda (400 ppm) maruziyetin, böbrek dokusunda hiperemi dejenerasyonu ile birlikte karaciğer üzerinde istenmeyen etkilere yol açtığı bildirilmiştir (78).

Sonuç olarak, Al-NP ve Mg NP'in endüstriyel, evsel, tüketici ve tıbbi ürünlerde geniş bir kullanım yelpazesi bulunmaktadır ve günlük yaşamda sıkça kullanılması çevresel veya mesleki maruz kalmayı kaçınılmaz hale getirmiştir. Vücuda başta ağız, deri ve solunum yoluyla fazla miktarda alınan Al ve Mg NP, antioksidan kapasite ve savunma mekanizmalarında azalmaya, mitokondri disfonksiyonu yoluyla ROS oluşumunun artmasına ve/veya antioksidan sistemlerinin inhibisyonu veya tükenmesine ve inflamasyonda artışa neden olmaktadır. Özellikle sinir hücresi üzerinde yaptığı mitokondriyal bozukluk ve oksidatif hasar sonucu nöral hücre kaybına ve nörotoksik etkiye yol açmaktadır. Bu risk beyin dokusunun özel yapısı ve hayati görevleri bulunması, NP'in KBB'ni geçebilme kabiliyeti ile farklı sürelerde ve miktarlarda organlarda birikme eğilimi nedeniyle daha da artmaktadır. Çalışma sonucunda, özellikle Mg-NP'in ağız yoluyla 1500 mg/kg dozda uygulandığı grupta olmak üzere, ağız yoluyla

1500 mg/kg dozda Al-NP'i ve deri yoluyla 2000 mg/kg dozda Mg-NP'i verilen gruplarda beyin dokusu oksidatif stres parametrelerinde (MDA düzeyleri) artış, antioksidan potansiyelde (GPX, SOD düzeyleri) azalma ve sitokin (TNF- α , IL-6) düzeylerinde artış tespit edilmiştir. Histopatolojik incelemeler de bulguları desteklemiştir. Al ve Mg NP'ine önemli maruziyet yollarından olan deri ve ağız yoluyla farklı dozlarda maruziyetin yapısı ve görevleri itibarıyla hayati öneme haiz beyin dokusu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada, Al ve Mg NP'in etkisinin uygulama yoluna, verilen doza ve süreye bağlı olarak değiştiği gözlenmiştir. Yüksek dozda maruz kalınan Al ve Mg NP'in inflamatuvar yanıt, DNA modifikasyonları ve hasarı gibi istenmeyen etkilere yol açabileceği, ROS üretimi ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu yapabileceği, karsinojenik potansiyeli ve sitotoksik etkisi olabileceği ön görülmüştür. Elde edilen verilerin bundan sonra yapılacak benzer araştırmalara katkı sağlayacağı ve bu konuda daha detaylı ve ileri toksikolojik çalışmalara ihtiyacın olduğu düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Shim KH, Hulme J, Maeng EH, Kim MK, An SS. Analysis of zinc oxide nanoparticles binding proteins in rat blood and brain homogenate, *Int J Nanomedicine* 2014; 9: 217-224.
2. Buzea C, Blandino IIP, Robbie K. Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases* 2007; 2: 17-172.
3. Brown DM, Donaldson K, Borm PJ, Schins RP, Dehnhardt M, Gilmour P, Jimenez LA, Stone V. Calcium and ROS-mediated activation of transcription factors and TNF- α cytokine gene expression in macrophages exposed to ultrafine particles. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: 344-353.
4. Taylor DA. Dust in the wind. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 80-87.
5. Rogers F, Arnott P, Zielinska B, Sagebiel J, Kelly KE, Wagner D, Lighty JS, Sarofim AF. Realtime measurements of jet aircraft engine exhaust. *J Air&Waste Manage Assoc* 2005; 55: 583-593.
6. Seames WS, Fernandez A, Wendt JOL. A study of fine particulate emissions from combustion of treated pulverized municipal sewage sludge. *Environ Sci&Technol* 2002; 36: 2772-2776.
7. Linak WP, Miller CA, Wendt JOL. Comparison of particle size distribution and elemental partitioning from the combustion of pulverized coal and residual fuel oil. *J Air&Waste Manage Assoc* 2000; 50: 1532-1544.
8. Prabhakar PV, Reddy UA, Singh SP, Balasubramanyam A, Rahman MF, Kumari SI, Agawane SB, Murty USN, Grover P, Mahboob M. Oxidative stress induced by aluminum oxide nanomaterials after acute oral treatment in Wistar rats. *J Appl Toxicol* 2012; 32: 436-445.

9. Yang ST, Wang T, Dong E, Chen XX, Xiang K, et. al. Bioavailability and preliminary toxicity evaluations of alumina nanoparticles in vivo after oral exposure. *Toxicol Res* 2012; 1: 69-74.
10. Khanna P, Nehru B. Antioxidant enzymatic system in neuronal and glial cells enriched fractions of rat brain after aluminum exposure. *Cell Mol Neurobiol* 2007; 27: 959-969.
11. Balasubramanyam A, Sailaja N, Mahboob M, Rahman MF, Misra S, Hussain SM, Grover P. Evaluation of genotoxic effects of oral exposure to Aluminum oxide nanomaterials in rat bone marrow. *Mutat Res* 2009; 676: 41-47.
12. Park EJ, Sim J, Kim Y, Han BS, Yoon C, et. Al. A 13-week repeated-dose oral toxicity and bioaccumulation of aluminum oxide nanoparticles in mice. *Arch Toxicol* 2015; 89: 371-379.
13. Gelli K, Porika M, Anreddy RNR. Assessment of pulmonary toxicity of MgO nanoparticles in rats. *Environ Toxicol* 2015; 30: 308-314.
14. Erdoğan A, Özkan A. Kanser tedavisinde ve tümör görüntülemesinde nanoteknolojik uygulamalar. *Arv Kayn Tarama Derg* 2013; 22: 426-440.
15. Feynman RP. The pleasure of finding things out. Helix Books Perseus Publishing, 1999. ISBN: 0-7382-0349-1, Cambridge, Massachusetts.
16. Atlı-Şekeroğlu Z. Nanoteknolojiden nanogenotoksikolojiye: Kobalt-kromnanopartiküllerinin genotoksik etkisi. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2013; 70: 33-42.
17. Seaton A, Donaldson K. Nanoscience, nanotoxicology, and the need to think small. *Lancet* 2005; 365: 923-4.
18. Donaldson K, Stone V, Tran CL, Kreyling W, Borm PJA. Nanotoxicology. *Occup Environ Med* 2004; 61: 727-728.
19. Roco MC. International perspective on government nanotechnology funding in 2005. *J Nanopart Res* 2005; 7: 707-12.
20. LomerMCE, Hutchinson C, Volkert S, Greenfield SM, Catterall A, Thompson RPH, Powell JJ. Dietary sources of inorganic microparticles and their intake in healthy subjects and patients with Crohn's disease. *Br J Nutr* 2004; 92: 947-955.
21. Ballestri M, Baraldi A, Gatti AM, Furci L, Bagni A, Loria P, Rapanà RM, Carulli N, Albertazzi A. Liver and kidney foreign bodies granulomatosis in a patient with

- malocclusion, bruxism, and worn dental prostheses. *Gastroenterol* 2001; 121: 1234-1238.
22. Takenaka S, Karg E, Roth C, Schulz H, Ziesenis A, Heinzmann U, Schramel P, Heyder J. Pulmonary and systemic distribution of inhaled ultrafine silver particles in rats. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 547-551.
 23. Hussain N, Jaitley V, Florence AT. Recent advances in the understanding of uptake of microparticulate across the gastrointestinal lymphatics. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 50: 107-142.
 24. Hoet PHM, Brüske-Hohlfeld I, Salata OV. Nanoparticles-known and unknown health risks. *J Nanobiotechnology* 2004; 2: 12-27.
 25. Tinkle SS, Antonini JM, Rich BA, Roberts JR, Salmen R, DePree K, Adkins EJ. Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1202-1208.
 26. Toll R, Jacobi U, Richter H, Lademann J, Schaefer H, Blume-Peytavi U. Penetration profile of microspheres in follicular targeting of terminal hair follicles. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 168-176.
 27. Borm PJA, Robbins D, Haubold S, Kuhlbusch T, Fissan H, Donaldson K, Schins R, Stone V, Kreyling W, Lademann J, Krutmann J, Warheit D, Oberdorster E. The potential risks of nanomaterials: A review carried out for ECETOC. Part Fibre Toxicol 2006; 3: 11-46.
 28. Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 823-839.
 29. Oberdörster G. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 1-8.
 30. Elder A, Gelein R, Silva V, Feikert T, Opanashuk L, Carter J, Potter R, Maynard A, Ito Y, Finkelstein J, Oberdörster G. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1172-1178.
 31. Connor EE, Mwamuka J, Gole A, Murphy CJ, Wyatt MD. Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity. *Small* 2005; 1: 325-327.

32. Derfus AM, Chan WCW, Bhatia SN. Probing the cytotoxicity of semiconductor quantum dots. *Nano Lett* 2004; 4: 11-18.
33. Bosi S, Da Ros T, Spalluto G, Prato M. Fullerene derivatives: An attractive tool for biological applications. *Eur J Med Chem* 2003; 38: 913-923.
34. Risom L, Møller P, Loft S. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. *Mutat Res* 2005; 592: 119-137.
35. Pfau JC, Sentissi JJ, Weller G, Putnam EA. Assessment of autoimmune responses associated with asbestos exposure in Libby, Montana, USA. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 25-30.
36. Noonan CW, Pfau JC, Larson TC, Spence MR. Nested case-control study of autoimmune disease in an asbestos-exposed population. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1243-1247.
37. Xia T, Kovochich M, Brant J, Hotze M, Sempf J, Oberley T, Sioutas C, Yeh JJ, Wiesner MR, Nel AE. Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm. *Nano Lett* 2006; 6: 1794-1807.
38. Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N, Schurch S, Kreyling W, et al. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytotic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1555-1560.
39. Porter AE, Muller K, Skepper J, Midgley P, Welland M. Uptake of C₆₀ by human monocyte macrophages, its localization and implications for toxicity: Studied by high resolution electron microscopy and electron tomography. *Acta Biomater* 2006; 2: 409-419.
40. Garcia-Garcia E, Andrieux K, Gil S, Kim HR, Le Doan T, Desmaele D, d'Angelo J, Taran F, Georgin D, Couvreur P. A methodology to study intracellular distribution of nanoparticles in brain endothelial cells. *Int J Pharm* 2005; 298: 310-314.
41. Penn A, Murphy G, Barker S, Henk W, Penn L. Combustion-derived ultrafine particles transport organic toxicants to target respiratory cells. *Environ Health Persp* 2005; 113: 956-963.

42. Li N, Sioutas C, Cho A, Schmitz D, Misra C, Sempf J, Wang M, Oberley T, Froines J, Nel A. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Persp* 2003; 111: 455-460.
43. Sioutas C, Delfino RJ, Singh M. Exposure assessment for atmospheric Ultrafine Particles (UFPs) and implications in epidemiologic research. *Environ Health Res* 2005; 113: 947-955.
44. Long H, Shi T, Borm PJ, Määttä J, Husgafvel-Pursiainen K, Savolainen K, Krombach F. ROS-mediated TNF- α and MIP-2 gene expression in alveolar macrophages exposed to pine dust. *Part Fibre Toxicol* 2004; 1: 3-11.
45. Stone V, Shaw J, Brown DM, MacNee W, Faux SP, Donaldson K. The role of oxidative stress in the prolonged inhibitory effect of ultrafine carbon black on epithelial cell function. *Toxicol In Vitro* 1998; 12: 649-659.
46. Wilson MR, Lightbody JH, Donaldson K, Sales J, Stone V. Interactions between ultrafine particles and transition metals in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 184: 172-179.
47. Donaldson K, Tran L, Jimenez LA, Duffin R, Newby DE, Mills N, MacNee W, Stone V. Combustion-derived nanoparticles: A review of their toxicology following inhalation exposure. *Part Fibre Toxicol* 2005; 2: 10-24.
48. Donaldson K, Stone V. Current hypotheses on the mechanisms of toxicity of ultrafine particles. *Ann Ist Super Sanita* 2003; 39: 405-410.
49. Brown DM, Donaldson K, Stone V. Effects of PM₁₀ in human peripheral blood monocytes and J774 macrophages. *Respir Res* 2004; 5: 29-41.
50. Oberdörster G, Ferin J, Lehnert BE. Correlation between particle size, in vivo particle persistence, and lung injury. *Environ Health Persp* 1994; 102: 173-179.
51. Peters A, Veronesi B, Calderon-Garciduenas L, Gehr P, Chen LC, Geiser M, Reed W, Rothen-Rutishauer B, Schurch S, Schultz H. Translocation and potential neurological effects of fine and ultrafine particles a critical update. *Part Fibre Toxicol* 2006; 3: 13-26.
52. Lucarelli M, Gatti AM, Savarino G, Quatronni P, Martinelli L, Monari E, Boraschi D. Innate defence functions of macrophages can be biased by nano-sized ceramic and metallic particles. *Eur Cytokine Netw* 2004; 15: 339-346.

53. Gatti AM. Biocompatibility of micro- and nano-particles in the colon. Part II. *Biomater* 2004; 25: 385-392.
54. Lomer MCE, Thompson RPH, Powell JJ. Fine and ultrafine particles of the diet: Influence on the mucosal immune response and association with Crohn's disease. *Proc Nutrition Soc* 2002; 61: 123-130.
55. Monteiro-Riviere NA, Nemanich RJ, Inman AO, Wang YY, Riviere JE. Multi-walled carbon nanotube interactions with human epidermal keratinocytes. *Toxicol Lett* 2005; 155: 377-384.
56. Nohynek GJ, Lademann J, Ribaud C, Roberts MS. Grey goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety. *Crit Rev Toxicol* 2007; 37: 251-277.
57. Gurr JR, Wang ASS, Chen CH, Jan KY. Ultrafine titanium dioxide particles in the absence of photoactivation can induce oxidative damage to human bronchial epithelial cells. *Toxicol* 2005; 213: 66-73.
58. Poon VKM, Burd A. In vitro cytotoxicity of silver: Implication for clinical wound care. *Burns* 2004; 30: 140-147.
59. Dunn K, Edwards-Jones V. The role of Acticoat with nanocrystalline silver in the management of burns. *Burns* 2004; 30: 1-9.
60. Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, Cox C. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol* 2004; 16: 437-445.
61. Lockman PR, Koziara JM, Mumper RJ, Allen DD. Nanoparticle surface charges alter blood-brain barrier integrity and permeability. *J Drug Targeting* 2004; 12: 635-641.
62. Liu G, Men P, Harris PLR, Rolston RK, Perry G, Smith MA. Nanoparticle iron chelators: A new therapeutic approach in Alzheimer disease and other neurologic disorders associated with trace metal imbalance. *Neurosci Lett* 2006; 406: 189-193.
63. Campbell A, Oldham M, Becaria A, Bondy SC, Meacher D, Sioutas C, Misra C, Mendez LB, Kleinman M. Particulate matter in polluted air may increase biomarkers of inflammation in mouse brain. *Neurotoxicol* 2005; 26: 133-140.

64. Brown RC, Lockwood AH, Sonawane BR. Neurodegenerative diseases: An overview of environmental risk factors. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1250-1256.
65. Calderon-Garciduenas L, Maranpot RR, Torres-Jardon R, Henriquez-Roldan C, Schoonhoven R, Acuna-Ayala H, Villarreal-Calderon A, Nakamura J, Fernando R, Reed W, Azzarelli B, Swenberg JA. DNA damage in nasal and brain tissues of canines exposed to air pollutants is associated with evidence of chronic brain inflammation and neurodegeneration. *Toxicol Pathol* 2003; 31: 524-538.
66. Antonini JM, Santamaria AB, Jenkins NT, Albini E, Lucchini R. Fate of manganese associated with the inhalation of welding fumes: Potential neurological effects. *NeuroToxicol* 2006; 27: 304-310.
67. Weiss B. Economic implications of manganese neurotoxicity. *NeuroToxicol* 2006; 27: 362-368.
68. Nemery B. Metal toxicity and the respiratory tract. *Eur Respir J* 1990; 3: 202-219.
69. Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis. *Mutat Res* 2003; 533: 107-120.
70. Simonart T. Iron: A target for the management of Kaposi's sarcoma? *BMC Cancer* 2004; 4: 1-8.
71. Quintana C, Bellefqih S, Laval JY, Guerquin-Kern JL, Wu TD, Avila J, Ferrer I, Arranz R, Patiño C. Study of the localization of iron, ferritin, and hemosiderin in Alzheimer's disease hippocampus by analytical microscopy at the subcellular level. *J Struct Biol* 2006; 153: 42-54.
72. Gaafar RM, Eldin NHA. Epidemic of mesothelioma in Egypt. *Lung Cancer* 2005; 49: 17-20.
73. Gatti AM, Rivasi F. Biocompatibility of micro- and nanoparticles. Part I: In liver and kidney. *Biomater* 2002; 23: 2381-2387.
74. Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PHM, Dinsdale D, Smith T, Xu H, Vermylen J, Nemery B. Ultrafine particles affect experimental thrombosis in an in vivo hamster model. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 998-1004.
75. Nemmar A, Nemery B, Hoylaerts MF, Vermylen J. Air pollution and thrombosis: An experimental approach. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 349-350.
76. Vermylen J, Nemmar A, Nemery B, Hoylaerts MF. Ambient air pollution and acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1955-1961.

77. Joshi JG, Dhar M, Clauberg M, Chauthaiwale V. Iron and aluminum homeostasis in neural disorders. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 207-213.
78. Khanooki TA, Fazilati M. The toxicity effect of magnesium oxide nanoparticles. *Adv Environ Biol* 2014; 8: 969-973.
79. Mangalampalli B, Dumala N, Grover P. Acute oral toxicity study of magnesium oxide nanoparticles and microparticles in female albino Wistar rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017; 90: 170-184.
80. Kiranmai G, Reddy ARN. Antioxidant status in MgO nanoparticle-exposed rats. *Toxicol Ind Health* 2012; 29: 897-903.
81. Koç F, Baydan E. Nanopartiküller. *Erc Üniv Sağ Bil Derg* 2003; 12: 65-69.
82. Schubert D, Dargusch R, Raitano J, Chan SW. Cerium and yttrium oxide nanoparticles are neuroprotective. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 342: 86-91.
83. Lok CN, Ho CM, Chen R, He QY, Yu WY, Sun H, Tam PKH, Chiu JF, Che CM. Proteomic analysis of the mode of antibacterial action of silver nanoparticles. *J Proteome Res* 2006; 5: 916-924
84. Brayner R, Ferrari-Iliou R, Brivois N, Djediat S, Benedetti MF, Fievet F. Toxicological impact studies based on *Escherichia coli* bacteria in ultrafine ZnO nanoparticles colloidal medium. *Nano Lett* 2006; 6: 866-870.
85. Reijnders L. Cleaner nanotechnology and hazard reduction of manufactured nanoparticles. *J Cleaner Production* 2006; 14: 124-133.
86. OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development). Acute dermal toxicity. 1987. OECD Guideline for testing of chemicals, test, No 402, 24 Feb 1987.
87. OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development). Acute oral toxicity-Acute toxic class method. 2001. OECD Guideline for testing of chemicals, Test No 423, 17 December 2001.
88. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-358.
89. Mirshafa A, Nazari M, Jahani D, Shaki F. Size-dependent neurotoxicity of Aluminum oxide particles: A comparison between nano- and micrometer size on

the basis of mitochondrial oxidative damage. *Biol Trace Elem Res* 2018; 183: 261-269.

90. Adamcakova-Dodd A, Stebounova LV, O'Shaughnessy PT, Kim JS, Grassian VH, Thorne PS. Murine pulmonary responses after sub-chronic exposure to aluminum oxide-based nanowhiskers. *Part Fibre Toxicol* 2012; 9: 22-36.
91. Flaherty NL, Chandrasekaran A, Peña MPS, Roth GA, Brenner SA, Begley TJ., Melendez JA. Comparative analysis of redox and inflammatory properties of pristine nanomaterials and commonly used semiconductor manufacturing nano-abrasives. *Toxicol Lett* 2015; 239: 205-215.
92. Nishanth RP, Jyotsna RG, Schlager JJ, Hussain SM, Reddanna P. Inflammatory responses of RAW 264.7 macrophages upon exposure to nanoparticles: Role of ROS-NFκB signaling pathway. *Nanotoxicology* 2011; 5: 502-516.

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Sayı : 65202830-050.04.04-25
Konu : Etik Kurul Kararı.


04.03.2015


Sayın


Yrd. Doç. Dr. Emre ARSLANBAŞ
Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji. A.B.D.

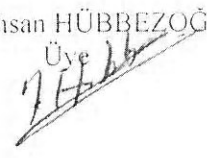
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 04.03.2015 tarihinde Prof. Dr. Haki KARA başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

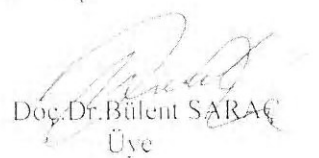
Yrd. Doç. Dr. Emre ARSLANBAŞ' ın yürütücülüğünü yapmış olduğu 04.03.2015 tarih ve 24 sayılı "Ratlarda Deri ve Ağız Yoluyla Alüminyum ve Magnezyum Nanopartikül Maruziyetinin Beyin Dokusuna Etkisinin Araştırılması." isimli Araştırma Projesi Etik Kurulumuzca kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Eray BULUT
Üye


Prof. Dr. Mustafa TURAN
Üye

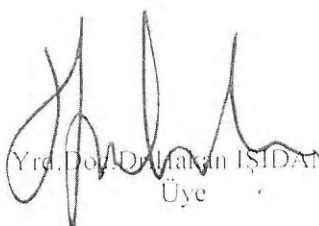

Prof. Dr. Zübeyda Akın POLAT
Üye

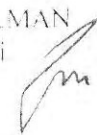

Doç. Dr. İhsan HÜBBEZOĞLU
Üye


Doç. Dr. Bülent SARAÇ
Üye


Doç. Dr. Mehmet TUZCU
Üye


Yrd. Doç. Dr. Gülay YILDIRIM
Üye
(Katılmadı)


Yrd. Doç. Dr. Makin İŞİDAN
Üye

Uz. Vet. Hek. Yücel YALMAN
Üye – Başkanvekili


Özcan KARATAŞ
Sivil Üye
(Katılmadı)

İlmi GÜL
Sivil Üye
(Katılmadı)


Prof. Dr. Haki KARA
Başkan

RATLARDA DERİ VE AĞIZ YOLUYLA ALÜMİNYUM VE MAGNEZYUM NANOPARTİKÜL MARUZİYETİNİN BEYİN DOKUSUNA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

% **7**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **3**

İNTERNET
KAYNAKLARI

% **6**

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

- 1** "Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 % **2**
Yayın
- 2** www.victt.com % **1**
İnternet Kaynağı
- 3** ULUSOY, Özgür İlke Atasoy, SAVUR, İlke Gaye and ÇELİK, Bülent. "Etilendiamin tetraasetik asit, perasetik asit ve etidronik asitin sodyum hipokloritin doku çözme kapasitesi üzerine etkisi: in vitro", Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2017. % **1**
Yayın
- 4** tpog.org.tr % **1**
İnternet Kaynağı
- 5** www.fizyolojikongresi2014.org % **1**
İnternet Kaynağı
- 6** ÇİFTÇİ, Rahime and YÜCE, Abdurrauf.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı: Zekeriya COŞAR

Uyruğu: Türkiye (T.C.)

Doğum Tarihi ve Yeri: 03.05.1986 ANKARA/ŞEREFLİKOÇHİSAR

Medeni Durumu: Bekar

e-posta: zekeriyacosar06@gmail.com

Yazışma Adresi: Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji A.D. SİVAS/Merkez

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	F.Ü. Veteriner Fakültesi	2011
Lise	Şereflikoçhisar Lisesi	2003

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2012-2014	BIOFARMA	FARMAKOVİJİLANS SORUMLUSU
2014-2015	KANARYAM VET. KLİNİĞİ	SORUMLU YÖNETİCİ
2016 -Halen	ŞEREFLİKOÇHİSAR BELEDİYE BAŞKANLIĞI	Belediye Sorumlu Veteriner HEKİMİ

Yabancı Dil

İngilizce