



**T.C.**  
**TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**  
**BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**RATLARDA CİVA KLORİDİN HEPATOKSİK ETKİSİ**  
**VE MİRİSETİNİN KORUYUCU ROLÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Emine DOĞAN**

**Danışman: Dr. Öğretim Üyesi FİLİZ DEMİR**

**TOKAT – 2022**



Bu tez çalışması;

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2021/89 nolu proje ile desteklenmiştir.

## ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, **Dr. Öğretim Üyesi FİLİZ DEMİR** danışmanlığında hazırlamıŐ olduğum “**Ratlarda Cıva Kloridin Hepatotoksik Etkisi ve Mirisetinin Koruyucu Rolü**” adlı Yüksek Lisans tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

26/07/2022

Emine DOĞAN

## JÜRİ KABUL VE ONAY

**Emine Doğan** tarafından hazırlanan “**Ratlarda Cıva Kloridin Hepatotoksik Etkisi ve Mirisetinin Koruyucu Rolü**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 25.07.2022 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliđi ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)**

**İmzası**

Üye (Başkan) : Prof. Dr. Ahmet BURSALI

.....

Üye: Doç. Dr. Hatice BAŞ

.....

Üye: Dr. Öğretim Üyesi Filiz DEMİR

.....

ONAY

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

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasını yapmamı sağlayan, bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olup desteklerini esirgemeyen çok değerli danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Filiz DEMİR'e tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Üniversite hayatım boyunca beni bilgileri ile donatan Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Biyoloji Bölümü hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasının yapılması sırasında laboratuvar çalışmalarına yardım eden Ersin DEMİRCİ'ye, biyokimyasal analizlerin yapılmasında yardımcı olan Süleyman TEMİZ'e, hayvanlara uygulama yapılması sırasında destek olan DETAB çalışanlarına ve ayrıca tezimin yapılmasını finansal açıdan destekleyen Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelerine teşekkür ederim.

Tez çalışmam için Tokatta kaldığım süre boyunca hep yanımda olup beraber başladığımız bu serüvende beni asla yalnız bırakmayan canım arkadaşım Işıl YILDIRIM'a ve çok değerli ailesine teşekkür ederim.

Son olarak tüm eğitim hayatım boyunca olduğu gibi eğitim hayatımın bu aşamasında da desteklerini arkamda hissettiğim başta canım babam, gururla başarılarımı seyrettiğine inandığım anneme ve kardeşlerime teşekkür ederim.

**Emine DOĞAN**

**26/07/2022**

**ÖZET**  
**RATLARDA CIVA KLORIDİN HEPATOKSİK ETKİSİ VE MİRİSETİNİN**  
**KORUYUCU ROLÜ**

Doğan, Emine  
Yüksek Lisans, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı  
Tez Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi Filiz Demir  
Temmuz 2022, xi + 58 sayfa

Cıva (Hg) ağır metaller arasında ilk sırayı alan çevresel ve endüstriyel toksik bir maddedir. Cıvanın karaciğer başta olmak üzere birçok doku ve organa zarar verdiği bilinmektedir. Flavonoidlerin alt gruplarından biri olan flavonol alt grubunda yer alan mirisetin güçlü antioksidan özelliklere sahiptir. Bu tez çalışmasında 360-380 gr ağırlığında 24 adet erkek Wistar rat kontrol (1ml/kg distile su), mirisetin (50mg/kg), cıva klorid (1mg/kg), ve mirisetin+cıva klorid olmak üzere rastgele dört gruba ayrılmış ve 28 gün boyunca oral gavaj yoluyla uygulama yapılmıştır. Uygulamadan sonra ratların vücut ve karaciğer ağırlıkları, karaciğer fonksiyonunun göstergesi olan serum albümin miktarı ile AST, ALT ve ALP değerleri, hematolojik parametreler ve ışık mikroskopuyla karaciğer dokularında meydana gelen histopatolojik değişiklikler kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. 4. haftanın sonunda kontrol grubu ile mirisetin uygulanan gruplar arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Cıva klorid uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında net ve nisbi karaciğer ağırlıklarında azalma, serum albümin seviyesinde azalma, serum ALT, ALT, ALP seviyelerinde artış ve hematolojik parametrelerde değişiklik gözlenmiştir. Mirisetin+cıva klorid uygulanan grup cıva klorid uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ise mirisetinin araştırılan parametreler üzerine koruyucu etkilerinin olduğu gözlenmiştir. Deneyin sonunda cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokularında nekroz, vasküler konjesyon, sinüzoidlerde genişleme ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi çeşitli histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. Mirisetin+cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokularında ise orta dereceli histopatolojik değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak cıva kloridin ratların karaciğer dokuları üzerine hepatotoksik etki oluşturduğu, bir flavonoid olan mirisetinin ise cıva kloridin neden olduğu hepatoksisiteyi azalttığı gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Mirisetin, Cıva, Hepatoksisite, Karaciğer, Antioksidan, Ra

## ABSTRACT

### HEPATOXIC EFFECT OF MERCURY CHLORIDE IN RATS AND THE PROTECTIVE ROLE OF THE MYRICETIN

Doğan, Emine

Master's Thesis, Institute of Graduate Studies, Department of Biology

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Filiz Demir

July 2022, xi+58 pages

Mercury (Hg) is a highly toxic substance that takes the first place among heavy metals. It is known that mercury damages many tissues and organs, especially the liver. Myricetin, which is in the flavonol subgroup, one of the subgroups of flavonoids, has strong antioxidant properties. In the present study, 24 male Wistar rats weighing 360-380 gr were randomly divided into four groups as control (1mg/kg distilled water), myricetin (50mg/kg), mercury chloride (1ml/kg), and myricetin+mercury chloride. The substances applied in the experiment were given to the rats by oral gavage once a day for 4 weeks (28 days). At the end of 4th week, body and liver weights of rats, serum albumin, AST, ALT, ALP levels, indicator of liver function, haematological parameters and histopathological changes of liver using light microscope were investigated compared to control group. No significant differences were observed between control and myricetin treated groups. When the mercury chloride applied group was compared with the control group, a decrease in absolute and relative liver weights, in serum albumin levels, an increase in serum ALT, ALT, ALP levels and changes in hematological parameters were observed. In myricetin+mercury chloride treated group, we observed the protective effects of myricetin on examining parameters. At the end of the experiment, various histopathological changes such as necrosis, vascular congestion, enlargement of the sinusoids and inflammatory cell infiltration were observed in the liver tissues of the rats treated with mercury chloride. Moderate histopathological changes were observed in the liver tissues of rats treated with myricetin+mercury chloride. As a result, it was observed that mercury chloride had a hepatotoxic effect on the liver tissues of rats, and myricetin, a flavonoid, reduced hepatotoxicity caused by mercury chloride.

**Keywords:** Myricetin, Mercury, Hepatotoxicity, Liver, Antioxidant

## İÇİNDEKİLER

ETİK SÖZLEŞME .....	iii
JÜRİ KABUL VE ONAY.....	iv
TEŞEKKÜR .....	v
ÖZET .....	i
ABSTRACT.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ .....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	x
ÇİZELGELER LİSTESİ .....	xi
1. GİRİŞ .....	1
2. LİTERATÜR ÖZETLERİ.....	10
3. MATERYAL ve YÖNTEM .....	28
3.1. Hayvanlar.....	28
3.2. Kimyasallar.....	28
3.3. Hayvanlara Uygulama Planı .....	28
3.3.1. Kontrol grubu .....	28
3.3.2. Mirisetin uygulanan grup .....	29
3.3.3. Cıva klorid uygulanan grup .....	29
3.3.4. Mirisetin + Cıva klorid uygulanan grup .....	29
3.4. Vücut ve Karaciğer Ağırlıklarının Ölçülmesi .....	29
3.5. Hematolojik parametrelerin belirlenmesi.....	30
3.6. Serum Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Belirlenmesi .....	30
3.7. Işık Mikroskobu İncelemeleri .....	30
3.8. İstatistiksel Analizler .....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Karaciğer Ağırlıklarının Değerlendirilmesi .....	31
4.2. Serum Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi .....	31
4.2.1. Albümin Seviyesinin Değerlendirilmesi .....	31
4.2.2. ALP Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....	32
4.2.3. ALT Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....	33
4.2.4. AST Seviyelerinin Değerlendirilmesi .....	34
4.3. Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi .....	35
4.4. Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi .....	37

<b>5. TARTIŞMA</b> .....	43
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	51
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	52
<b>8.ÖZGEÇMİŞ</b> .....	66



## SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
SOD	Süper Dismutaz
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
GST	Glutasyon-S-Transferaz
CAT	Katalaz
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
GST	Glutasyon
MDA	Molondialdehit
AST	Aspartat Aminotransfera
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
(LPO)	Lipid peroksidasyonu
LH	Lüteinizan hormon
FSH	Folikül uyarıcı hormon
MT	Metallothioneine
NBG-DTC	N-benzil-D-glukamin, ditiokarbamat
D-PEN	D-penisilamin
TPARS	Lipit peroksidasyon ürünleri
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
PLT	Platelet
HCT	Hematokrit
WBC	Beyaz kan hücresi
RBC	Kırmızı kan hücresi
HGB	Hemoglobin
Nuth	Nötrofil
Lyph	Lenfosit
MCV	Ortalama korpüsküler hacim
MCH	Ortalama korpüsküler hemoglobin
MCHC	Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu
PCV	Paketlenmiş hücre hacmi
LDH	Laktat dehidrojenaz
TBARS	Tiyobarbitürat reaktif maddeler
AcP	Asit fosfat

AIP	Alkalin fosfat
TrxR	Tioredoksin redüktaz
PCOS	Polikistik over sendromu
EAE	Ensefalomiyelit
HP	Hesperidin
DMN	Dimetilnitrozamin
N-NDEA	N-Nitrosodietilamin
STZ	Streptozotosin
DSS	Dekstran sodyum sülfat
NO	Nitrik oksit
MPO	Miyeloperoksidaz
NP	Nonilfenol
SH	Sülfidril

#### **Simgeler**

Hg<sup>+2</sup> / Hg<sup>0</sup>

CH<sub>3</sub>HgCl

CH<sub>3</sub>Hg<sup>+</sup>

HgCl

Cd

Cu

Pb

Ni

Sn

Zn

µg/L

mg

kg

µm

%

#### **Açıklama**

Cıva

Metilcıva Klorür

Organik Cıva

Cıvaklorür

Kadmiyum

Bakır

Kurşun

Nikel

Kalay

Çinko

Mikrogram

Miligram

Kilogram

Mikrometre

Yüzde

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Karaciğer anatomisi.....	1
Şekil 1.2. Karaciğer lobülünün histoloji sınıflandırılması.....	3
Şekil 1.3. Mirisetin'in Moleküler Yapısı.....	7
Şekil 4.1.4 haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların albümin seviyeleri.....	33
Şekil 4.2. 4:haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların ALT seviyeleri....	34
Şekil 4.3 4. haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların AST seviyeleri....	35
Şekil 4.5. Kontrol grubu ratların karaciğer dokusunun histolojik yapısı.....	37
Şekil 4.6. Mirisetin uygulanan ratların karaciğer dokusunun histolojik yapısı.....	38
Şekil 4.7. Cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokusunun histolojik yapısı.....	38
Şekil 4.8. Cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokusunun histolojik yapısı.....	39
Şekil 4. 9. Cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokusunun histolojik yapısı.....	39
Şekil 4.10. Cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokusunun histolojik yapısı.....	40
Şekil 4.11. Mirisetin + Cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokusunun histolojik yapısı.....	40
Şekil 4.12. Mirisetin + Cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokusunun histolojik yapısı.....	41
Şekil 4.13. Mirisetin + Cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokusunun histolojik yapısı.....	41

## ÇİZELGELER LİSTESİ

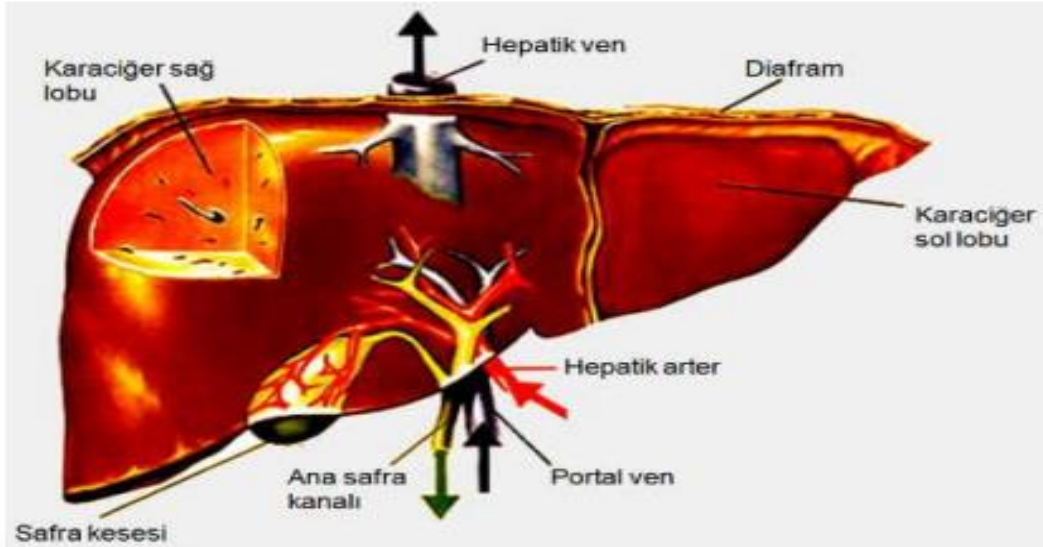
Çizelge	Sayfa
Çizelge1.1. Farklı sektörlerden çevreye yayılan metaller.....	4
Çizelge.1.2. Bazı Meyve Suları ve İçeceklerin Mirisetin İçerikleri.....	8
Çizelge 1.3. Myricetin content in selected foods (USDA 2003).....	9
Çizelge:4.1. Kontrol grubu ile muameleli grupların vücut ağırlıkları ve karaciğer ağırlıklarının karşılaştırılması.....	32
Çizelge.4.2. Kontrol grubu ile muameleli grupların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	36
Çizelge 4.2. (Devam) Kontrol grubu ile muameleli grupların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	36
Çizelge 4.3. Karaciğer dokusunda histolojik bulguların değerlendirilme.....	42

## 1. GİRİŞ

Karaciğer, ağır metaller, kimyasallar gibi birçok zararlı metabolitin detoksifikasyonu gibi önemli birçok toksik maddeye maruz kalan bir dokudur (Şen, 2015). Anatomik olarak karaciğerin alt kısmında mide, duodenum en sağ yanında ise kalın bağırsaklar bulunmaktadır (Eşrefoğlu,2016).

Karaciğer vücudumuzdaki toksik kimyasalların ve ilaçların detoksifikasyonundan sorumlu hayati organlardan biri olduğundan tüm zehirli kimyasalların hedef organı olarak tanımlanmaktadır (Vuda ve ark., 2012).

Karaciğerin protein sentezi, safra salgılanması, kanın depo edilmesi, detoksifikasyon ve inaktivasyon gibi birçok görevi vardır. Karaciğer hasarı da denilen hepatoksisite (hepatik toksisite) organizmanın doğal toksinler, pestisitler, ilaçlar gibi birçok zararlı kimyasal ile karşı karşıya kalmaları nedeniyle meydana gelir (Çolak, 2011).



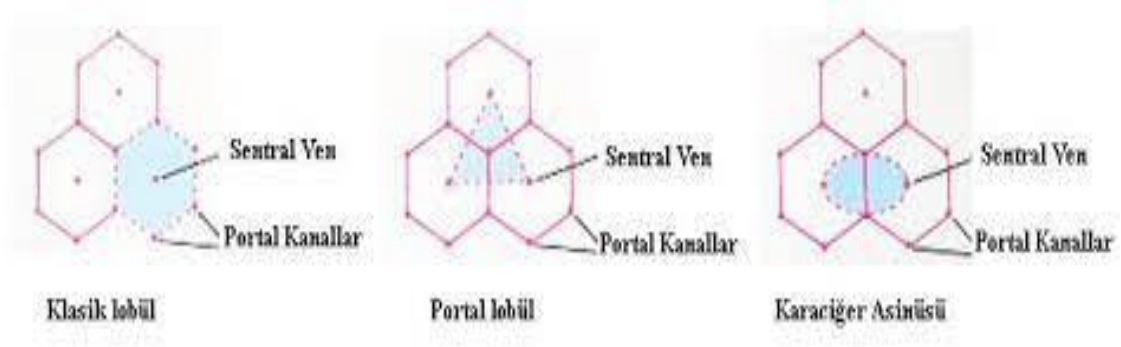
Şekil 1.1. Karaciğer anatomisi (Önen, 2020)

Karaciğerin etrafı periton denilen bir zar ile kaplıdır ve bu zar karaciğer yüzey ile karın duvarı arasında katlanma yaparak periton denilen kıvrımlar (Falsiform ligament) meydana getirir. Periton kıvrımları karaciğerin karın duvarına tutunmasını sağlar ve aynı zamanda karaciğeri sağ lob (lobus hepatis dexter) sol lob (lobus hepatis sinister) denen iki loba ayırır (Şen, 2015).

Karaciğer hem arteriyel (*A. hepatica*) hem de venal (*V. portae*) sistemden kan alabilen tek organ olarak bilinmektedir. *A.hepatica*, oksijen bakımından zengin olan kanı, büyük dolaşımdan karaciğere iletirken, *V. Portae* ise bağırsak duvarından gelen ve gıda maddelerinin emilimi ile zenginleşmiş kanı karaciğere iletmek ile görevlidir. Erişkinlerde yaklaşık 1,5 kg ağırlığa sahip olan karaciğer yüzeyinin tamamı ince bağ dokusundan oluşmuş olup düzgünce sıralanmış kollogen lifler, fibroblastlar ve ince kan damarlarından oluşan Glisson kapsülü denilen bir yapı ile örtülüdür (Aycan, 2015).

Karaciğerin %20'si Glisson kapsülü ve parankimi destekleyen stroma bölümünde oluşurken geriye kalan %80'lik bölümü ise hepatosit kordonlarından meydana gelen parankimden oluşmaktadır. Hepatosit kordonları arasındaki vasküler kanallara sinüzoit adı verilmektedir. Hepatositler ile sinüzoit endoteli arasında kalan alana ise disse aralığı adı verilmektedir ve ayrıca kan ile karaciğer hücreleri arasındaki madde alışverişleri gerçekleştirildiği alandır. Hepatositlerin bazal yüzeylerinde bulunan mikrovilluslar disse aralığına uzanabildiğinden kan hücreleri ile yapılan madde alışverişi esnasında yüzey alanını arttırmaya olanak sağlar. Yapılan bu alışveriş esnasında safra dışındaki diğer karaciğerden gelen salgılar, proteinler ve lipoproteinler disse aralığından kana verilir (Önen, 2020).

Karaciğer parankimi, klasik karaciğer lobülü, portal lobül ve karaciğer asinüsü olarak kabul edilmektedir. Klasik karaciğer lobülü; santral ven ve orta santral venden ışınal bir biçimde periferik uzanan karaciğer hücre kordonları ve bu kordonların arasında yer alan sinüzoitlerden meydana gelmektedir. Portal lobül; hepatositler tarafından salgılanan safranin salgılanışı biçimi göz önünde bulundurularak tasarlanmıştır. Karaciğer asinüs modeli, bir lobüldeki hepatositler, dağıtıcı damarlardan aldıkları farklı içerik ve miktardaki kanlanmaya göre Zon I (Periferik zon), Zon II (Ara zon), Zon III (Santral zon) olmak üzere 3 zona ayrılmaktadır. Zon I, oksijen ve besin maddeleri bakımından zengin, fonksiyonel olarak da lobüldeki en aktif hücrelerden oluşur. Zon II, orta düzeyde aktivite gösteren orta bölgedeki hücrelerdir. Zon III ise Zon I deki hücrelere göre daha az aktif ve santral veni çevreleyen en içte kalan hücrelerden oluşmaktadır (Dilekçi, 2011).



Şekil 1.2. Karaciğer lobülünün histolojik sınıflandırılması (Dilekçi, 2011)

Karaciğerin histolojik yapısında çeşitli hücreler bulunmaktadır ve bunların %80'i heptositlerden oluşmaktadır. Geriye kalan %20'si ise parankimal olmayan hücreler olarak gruplandırılan endotelial hücreler, Kupffer hücreleri, lenfositler ve yıldız hücrelerden meydana gelmektedir. Hepatositler karaciğerin metabolik işlevlerinden sorumlu aktif hücrelerdir. Endotel hücreleri sinüzoidler ve damarların iç yüzeyini döşer. Kupffer hücreleri sinüzoidlerde fagositoz yapar ve sitokin salarlar. Lenfositler immün sistemin bir parçasıdır. Yıldız hücreler ise ekstraselüler matriks üretir ve A vitamini depolamakla görevlidir (Eşrefoğlu, 2016). Dokularda yer alan hücreler oksidatif hasara karşı pek çok savunma mekanizması geliştirmiştir. Bu savunma mekanizmaları enzimatik veya non-enzimatik antioksidan sistemlerdir (Eraslan ve ark., 2007).

Enzimatik antioksidanlar; SOD (Süper Dismutaz), GSH-Px (Glutasyon Peroksidaz), GST (Glutasyon-S-Transferaz) ve CAT (Katalaz)'dır. SOD enzimi süperoksitin hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler. GSH-Px enziminin en önemli görevi hidrojen peroksidi uzaklaştırmaktır. Bu enzim dört alt ünitelerden oluşur ve selenyum atomu içerir. Enzim aktivitesinin en fazla olduğu dokular karaciğer ve eritrositlerdir. GSH enzimi ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev alır ve aynı zamanda hem eksojenik hem de endojenik bileşiklerin detoksifikasyonunu sağlamak için birçok organik anyon ile bağlanabilmektedir. CAT enzimi ise tüm hücrelerde farklı yoğunluklarda bulunur ve hidrojen peroksidin yıkarak oksijen ve suya parçalamak en önemli görevidir. CAT enzimi özellikle karaciğer başta olmak üzere böbrek, kemik iliği, kan gibi birçok dokuda bulunan peroksidazlarda yüksek konsantrasyonda mevcuttur (Çebi ve ark.,2021).

Antioksidan enzimler birçok zararlı maddenin toksisitesinde önemli olduğu gibi cıva toksisitesinde de önemli bir rol oynamaktadır (Mahboob ve ark., 2001).

Günlük hayatta, insanlar ağır metallerin toksik etkilerinin farkında olmadan her alanda kullanılmaktadırlar. Özellikle sanayileşme ile birlikte ağır metal içeren kömürün yakılmaya başlanması ile endüstri bölgelerindeki ağır metal kirliliği aşırı boyutlara ulaşmış ve ağır metal kirliliğinden dolayı ilk tanımlanan zehirlenmeler Japonya’da ortaya çıkmıştır. Ağır metal tanımı fiziksel özellik açısından yoğunluğu 5g/cm<sup>3</sup> ten daha yüksek olan metaller için kullanılmaktadır. Bu gruba cıva, kurşun, bakır, kadmiyum, kobalt gibi birçok metal dahildir. Ağır metaller, karaya buradan bitkiler ve besin zinciri yoluyla da hayvanlara ve insanlara aktarılır. Aynı zamanda hayvan ve insanlar tarafından havadan aerosol olarak veya toz halinde solunabilir. Ağır metaller endüstriyel atık sulara ve içme sularına karışmasıyla veya ağır metaller ile kirlenmiş olan partiküllerin tozlaşması yoluyla hayvan ve insanlar üzerinde zararlı bir şekilde etkin olabilmektedir (Kahvecioğlu ve ark., 2004).

Yerleşik hayata geçilmesi ile birlikte ortaya çıkan çevre kirliliği, gelişen endüstriyel sanayi ile beraber artmıştır. Ağır metallerin endüstride kullanım alanları Çizelge 1.1.’de gösterilmiştir.

Çizelge 1.1. Farklı sektörlerden çevreye yayılan metaller (Yalçın ve ark., 2007)

<b>Endüstri</b>	<b>Cd</b>	<b>Cu</b>	<b>Hg</b>	<b>Pb</b>	<b>Ni</b>	<b>Sn</b>	<b>Zn</b>
Kağıt endüstrisi	-	-	+	+	+	+	-
Petrokimya	+	-	+	+	-	+	+
Klor-alkali üretim	+	-	+	+	-	+	+
Gübre sanayi	+	+	+	+	+	-	+
Demir çelik sanayi	+	+	+	+	+	+	+
Enerji Üretimi (Termik)	+	+	+	+	+	+	+

Cıva (Hg) ağır metaller arasında biyolojik bir işlevi bulunmayan ve toksik metaller arasında ilk sırayı alan çok önemli bir metaldir. Hg insanlara ve hayvanlara yüksek toksisitesi nedeniyle önemli bir çevresel kontaminant olarak düşünülmektedir (Zhou ve ark., 1998).

Cıvanın toksisitesi kimyasal forumuna bağı olarak değişim gösterir. Cıva akuatik ortamlarda başlıca inorganik cıva ( $Hg^{+2}$  ve  $Hg^0$ ) ve organik cıva ( $CH_3Hg^+$ ) olarak bulunmaktadır. Metil cıvanın inorganik cıvadan daha toksik olduğu belirlenmiştir (Bleau ve ark., 1996; Clarkson, 1997; Zhou ve ark., 1998).

*Rainbow trout* isimli balık türünde 96 saat LC50 değeri metilcıva klorür ( $CH_3HgCl$ ) için 42  $\mu g/L$  iken, cıva klorür ( $HgCl$ ) için ise 280  $\mu g/L$  olarak saptanmıştır (Vobeser, 1975).

Cıvanın büyük bir kısmı organometalik formda akuatik sistemlerde bulunmaktadır. Balıklarda cıvanın %99'u, memelilerde %100'ü MeHg (metil cıva) formunda bulunmaktadır (Zhou ve ark., 1998).

İyi bilinen ve hem çevresel hem de endüstriyel bir tehlike olan cıva (Hg), insanlarda ve hayvanlarda bir dizi toksik etki oluşturmaktadır. İnorganik cıva sedimentte mikroorganizmalar tarafından veya canlılarda karaciğer tarafından metilasyon esnasında organik cıvaya dönüşebilmekte ve besin zincirinde veya dokularda seviyesi artmaktadır. Cıva (Hg) nörolojik, renal, solunum, immün, dermatolojik, üreme ve gelişimsel gibi olumsuz bozukluklara neden olan oldukça toksik bir metaldir. Günümüzde, özellikle tarımda pestisitlerin kullanımı ve floresan ampuller yoluyla nispeten düşük seviyelerde dahi olsa cıvaya maruz kalınmaktadır ve bu biyolojik olarak çok aktif kimyasal maddeye maruziyet genel olarak su, toprak, hava ve gıdanın kontamine olması nedeniyle artmaktadır. Cıva bileşikleri sudan ve tortulardan suda yaşıyan memelilere geçer ve canlı dokularında birikir. (Akintunde ve Babaita, 2017).

Çevrede Hg, element veya buhar, organik ve inorganik olmak üzere üç farklı kimyasal formda bulunur. Bu üç formda da hem hayvanlar hem de insanlar için toksik bir tehlike yaratmaktadır (Clarkson, 2002).

Cıvanın bu üç formunda görülen zehirlenmeler klinik özellikler bakımından birbirlerinden farklılık gösterirler. Zehirlenme durumunda klinik belirtiler cıvanın maruziyet sıklığına, şiddetine, vücutta uğradığı biyotransformasyon şekline ve dağılım oranına, birikime uğradığı veya atılıma uğradığı hedef organa göre farklılıklar göstermektedir (Buzoğlu, 2020). Hem biyolojik hem de toksik etkisi cıvanın formuna bağıdır (Atkinson ve ark. 2001). Cıva klorid, cıvanın en toksik formlarından biridir. Çünkü proteinlerle kolayca organocıva bileşikleri oluşturabilir (Boujbiha ve ark. 2009).

İnorganik cıvanın endojen biyomoleküllerin sülfidril (SH) gruplarına afinitesi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle sistein ve glutatyon gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyollere ve tiyol içeren proteinlere bağlanır. Ayrıca cıva; lipid, protein ve DNA oksidasyonuna sebep olan serbest radikaller üretebilir (Su ve ark., 2008).

Ağır metal toksisitesinin oluşumu reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuyla ilişkilidir ve ROS artışı genellikle oksidatif strese neden olmakta ve bu da farklı organ ve dokularda hücrel hasarla sonuçlanmaktadır (Méndez-Armenta ve ark. 2011).

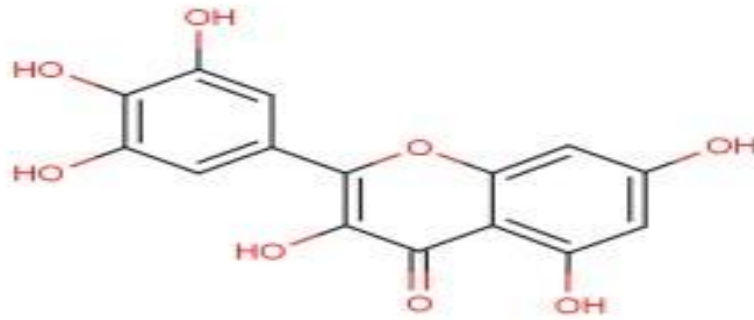
Pek çok çalışma, cıva kloridin aşırı reaktif oksijen türlerine maruz kalma ile karakterize edilen oksidatif strese neden olduğunu göstermektedir (Su ve ark. 2008; Boujbiha ve ark., 2009; Rao ve Chhunchha, 2010).

Araştırmacılar tarafından yapılan farklı derlemelerde insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olan cıva, bakır, kadmiyum vb. gibi zararlı ağır metallerin detoksifikasyonu için antioksidan özellik gösteren flavonoidlerin pek çok etkisi ile ilgili çalışmalar gözden geçirilmiştir. Sonuç olarak bu bileşiklerin başta kanser ve kalp hastalıkları olmak üzere insan sağlığı için dikkate değer özellikleri olduğu ortaya konmuştur. Flavonoidler, bitkisel kaynaklı besinlerin yapısında bulunan polifenol yapıda bileşiklerdir. Bugüne dek 5000'den fazla flavonoid bileşik tanımlanmıştır. Çeşitli flavonoidlerin sağlık üzerine etkileri ile ilgili pek çok çalışma vardır. Flavonoidler 6 ana gruba ayrılır; Flavonlar (apigenin, luteolin vb.), Flavonoller (kersetin, mirisetin vb.), Flavanonlar (naringenin, hesperidin vb.), Kateşinler ya da flavanoller (epikateşin, gallokateşin vb.), Antosiyanidinler (siyanidin, pelargonidin vb.), İsoflavonlar (genistein, daidzein vb.) (Ross ve Kasum ,2002; Ferreyra ve ark., 2012).

Flavonoidler, genellikle antiviral, antiplatelet, antiinflamatuvar, antialerjik, antitümör ve antioksidan gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip, bitkiler tarafından üretilen toksik olmayan moleküllerdir (Ferreyra ve ark., 2012; Jiang ve ark., 2019). Flavonoidler antioksidan etki göstermelerinin yanı sıra antitümör, antiviral, antirombotik, antiinflamatuvar, antialerjik, vasodilatasyon, hücrel immüitenin sitünilasyonu ve aterosklerosis ve kroner kalp hastalıklarından koruma gibi etkileride mevcuttur.

Literatürde flavonoidlerin faydalı etkilerinin yanında tümör promotörü, glutatyon redüktaz enzimi inhibe edici ve monooksijenaz ve siklooksijenaz enzimlerini aktive edici etkisi gibi proksidan özellikleri olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (Kahraman ve ark., 2002).

Bir flavonoid olan mirisetin (3, 5, 7, 3', 4', 5 - heksahidroksiflavon), meyveler, portakallar ve üzümler dahil olmak üzere birçok yenilebilir bitkide ve ayrıca birçok bitki ve çayda bulunur (Jiang ve ark., 2019).



Şekil 1.3. Mirisetin'in Moleküler Yapısı (Ong ve Khoo,1997)

Özellikle brokoli (62,5 mg/kg), kırmızı biber (171,5 mg/kg), taze fasulye (47,0 mg/kg), çin lahanası (31,0 mg/kg), sarımsak (693,0 mg/kg) gibi sebzelerde (Miean ve Mohamed, 2001), kuş üzümü (71 mg/kg), yaban mersini (14,21 mg/kg), böğürtlen (23-26 mg/kg) gibi dutsu meyvelerde (Hakkinen ve ark., 1999), siyah çayda (303.0 mg/kg) (Miean ve Mohamed, 2001) bol miktarda bulunmaktadır. Yapılan çalışmaların ortaya çıkardığı sonuca göre besinler yoluyla aldığımız mirisetin'in ana kaynakları; soğan, sarımsak, çay, lahana, elma, kiraz, üzüm, kırmızı şarap gibi besinlerdir. Mirisetin bitkilerde çoğunlukla glikozid yapısında bulunur ve aglikon formu daha nadirdir (Canada ve ark., 1990).

Mirisetin metabolizması ile ilgili olarak literatürde insanlarla yapılmış bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak sıçanlarla oral mirisetin verilerek idrar ve feçeste mirisetin metabolitlerinin araştırıldığı bir çalışmada mirisetin'in ana metabolitinin idrarla atılan 3-5 dihidroksifenil asetik asit olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca neomisin uygulanan sıçanlarda mirisetin metabolitlerinin tamamen kaybolmasıyla mirisetin'in barsak bakterileri tarafında metabolize edildiği sonucuna varılmıştır (Griffiths ve Smith, 1972).

Kuersetin, mirisetin, kaemferol, katekin ve rutin gibi flavonoidlerin antioksidan etkilerine bakılmış ve bunlar içinde mirisetinin antioksidan aktivitesinin en yüksek olduğu gösterilmiştir. Mirisetinin diğerlerine göre fazla fenolik hidroksil grubu vardır. Flavonoidlerin fenolik hidroksil grup sayısındaki artışa bağlı olarak antioksidan aktivitelerinin arttığı kanıtlanmıştır (Pekkarinen ve ark., 1999).

Çizelge 1.2. Bazı Meyve Suları ve İçeceklerin Mirisetin İçerikleri (Karakaya ve ark., 1997).

<b>Meyve Suları ve İçecekler</b>	<b>Mirisetin (mg/L)</b>
Çay (poşet ve demlenmiş)	1.7-12
Kırmızı şarap	7-9
Elma suyu	<0.5
Domates suyu (ticari bileşim)	6.2
Greyfurt suyu (taze)	<0.5
Limon suyu (taze)	<0.5
Portakal suyu (taze)	<0.5
Portakal suyu (ticari bileşim)	<0.5
Bira	<0.5
Çikolatalı süt	<0.5
Kahve	<0.5

Food source	Myricetin content (mg/100 g)	Food source	Myricetin content (mg/100 g)
Carob fiber (Caromax)	47.74 ± 1.95	Sweet potato leaves, cooked, steamed, without salt	2.93 ± 0.28
Juice concentrate, blackberry	20.85	Cranberry sauce, canned, sweetened	2.7
Fennel, leaves, raw	19.8	Onions, red, raw	2.7 ± 0.61
Parsley, fresh ( <i>Petroselinum crispum</i> )	14.84 ± 6.76	Broadbeans, immature seeds, raw ( <i>Vicia faba</i> )	2.6
Carob kibbles	11.67	Cowpeas, common (blackeyes, crowder, southern), mature seeds, raw ( <i>Vigna unguiculata</i> )	2.6
Goji berry (wolfberry), dried	11.4	Cranberries, dried, sweetened	2.4
Bog whortleberries, wild, frozen	7.3 ± 4.7	Rutabagas, raw ( <i>Brassica napus var. napobrassica</i> )	2.13 ± 2.14
Carob flour ( <i>Ceratonia siliqua</i> )	6.73 ± 1.12	Oregano, fresh	2.1
Cranberries, raw ( <i>Vaccinium macrocarpon</i> )	6.63 ± 1.6	Turmeric, steamed ( <i>Curcuma longa</i> )	2.04
Currants, european black, raw ( <i>Ribes nigrum</i> )	6.18 ± 0.57	Cashew apple, raw	1.93 ± 0.73
Dock, raw ( <i>Rumex spp.</i> )	5.7	Nalta jute, raw	1.93
Blueberries, rabbiteye, raw ( <i>Vaccinium spp.</i> )	4.7 ± 1.01	Juice, black Currant	1.86 ± 0.66
Crowberries, raw	4.65 ± 0.25	Blueberries, frozen, unsweetened	1.76 ± 0.33
Juice, cranberry, raw	4.41	Garlic, raw ( <i>Allium sativum</i> )	1.61
Sweet potato leaves, raw ( <i>Ipomoea batatas</i> )	4.38 ± 2.9	Hartwort, leaves	1.6
Bayberries, raw	3.65 ± 0.71	Olive leaves, raw	1.43
Annual saw-thistle, leaves	3.6	Greek greens pie (prepared from wild greens)	1.4
Juice, crowberry	3.49 ± 0.03	Chard, swiss, raw ( <i>Beta vulgaris subsp. vulgaris</i> )	1.35 ± 0.24
Pitanga, (surinam-cherry), raw ( <i>Eugenia uniflora</i> )	3.36 ± 1.15	Blueberries, cultivated (highbush), raw ( <i>Vaccinium spp.</i> )	1.26 ± 0.21
Bee Pollen	3.34 ± 1.13	Peppers, hot chili, green, raw ( <i>Capsicum frutescens</i> )	1.2

Çizelge 1.3. Myricetin content in selected foods (USDA 2003) (Park ve ark., 2016)

## 2. LİTERATÜR ÖZETLERİ

Apaydın ve ark., (2016) Erkek Wistar ratlara oral olarak kurşun nitrat ve cıva klorid uygulamışlar serum, üre, ürik asit ve kreatinin seviyelerinde artma, böbrek dokularında superoksitdizmutaz (SOD), katalaz (CAD), glutatyonperoksitaz (GPx) enzim aktivitelerinde azalma, glutatyon (GST) seviyesinde azalma ve molondialdehit (MDA) seviyesinde artış ile böbrek dokularında glomerular lobülasyon, tübüler dilatasyon ve tübüler dejenerasyon gözlemlemişlerdir.

Li ve ark., (2018) yaptıkları bir çalışmada dişi farelere cıva klorür uygulamışlar böbrek dokularında proksimal tübül epitel dokularında nekroz, glomüler atrofi, kistik dilatasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi histopatolojik değişiklikler gözlemlediklerini bildirmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada *Dicentrarchus labrax* isimli balık türünün böbreğinden izole edilen lökositlere cıva klorid uygulanmış ve reaktif oksijen (ROS) türü ve fagositik aktivitede artış gözlemlenmiştir (Ame'lia Sarmentoa ve ark., 2004).

Cobbina ve ark., (2015) yaptıkları bir çalışmada erkek ve dişi farelere içme suyunda cıva, kurşun, kadmiyum ve arsenikten oluşan ağır metal karışımı uygulamışlar doza bağlı olarak karaciğer, beyin ve böbrek organ ağırlıklarında artış, karaciğer ve böbrek SOD ve GPx enzim aktivitelerinde azalma, serum AST, ALT seviyelerinde artış ile birlikte beyin ve böbrek dokularında histopatolojik değişiklikler rapor etmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada dişi ve erkek farelere cıva klorid ve metil cıva verilmiş, vücut ağırlık artışında azalma ve böbrek dokularında tübüler hücrelerde vakoalizasyon ve dejenerasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, apoptozis, nekroz, tübül lümeninde protein kistleri ve inflamasyon görüldüğü bildirilmiştir (Liu ve ark., 2016).

Kim ve ark., (2021) yaptıkları in-vitro bir çalışmada insan akciğer fibroblast MRC5 hücre hattına farklı dozlarda cıva klorid uygulamışlar ve hücre yaşayabilirliğinin doza bağlı olarak azaldığını ve apoptozu teşvik ettiğini rapor etmişlerdir.

Yapılan başka bir çalışmada erkek Wistar ratlara oral yolla cıva klorid ve kurşun nitrat uygulanmış ve testis dokularına MDA seviyesinde, SOD, CAD, GPx ve GST (glutatyon-S-transferaz) enzim aktivitelerinde artış görülmüş.

Testis dokularında hücrelerin bazal bölgeden ayrılması, interstisyel alanda ödem, seminifer tübüllerinde dejeneratif değişiklikler ve spermatojenik hücre sayısında azalma gibi histopatolojik değişiklikler bildirilmiştir (Baş ve Kalender, 2016).

Celikoglu ve ark., (2015) yaptıkları bir çalışmada erkek Wistar ratlara oral olarak cıva klorid uygulamışlar ve akciğer dokularında MDA seviyesinde artış, SOD, CAD, GPx ve GST enzim seviyelerinde azalma, ödem, hemoloji, intaalveolar septumlarda kalınlaşma, inflamatuvar hücre filtrasyonu ve fibrozis gibi patolojik değişiklikler gözlemlemişlerdir. Yine aynı çalışmada cıva klorid ile birlikte uygulanan vitamin E ve sodyum selenit'in cıvanın neden olduğu akciğer toksisitesini azalttığı rapor edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada Cıva klorürün ( $HgCl_2$ ) farklı fare organlarında (CD-1) lipid peroksidasyonu (LPO), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon (GSH) düzeyleri üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Fareler, 2 hafta boyunca 0,0 (kontrol), 0,8 (düşük) ve 8,0 (orta) ve 80,0 (yüksek) farklı dozlardaki cıva klorüre maruz bırakılmış. Yüksek doz grubu, yüksek mortalite nedeniyle çalışma dışı bırakılmış. Düşük ve orta dozlarda böbrek, testis ve epididimdeki LPO seviyeleri; Orta dozda testiste GR ve GPx seviyeleri; Her iki dozda beyin ve testiste, orta dozda karaciğer ve epididimde SOD seviyeleri; Her iki dozda da testisteki GSH seviyeleri kontrollerine göre önemli ölçüde artmış. Ancak her iki dozda, böbrekte ve orta dozda epididimde GR seviyeleri; Her iki dozda da böbrek ve epididimdeki GPx seviyeleri ve böbrekteki SOD seviyeleri; Orta dozda epididimdeki GSH seviyeleri, kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir (Mahboob ve ark.,2001).

Yapılan başka bir çalışmada 12 hafta boyunca 0 (kontrol), 0,5 (grup 1), 5 (grup 2) veya 15 (grup 3) mg metil cıva klorür ( $CH_3HgCl$ ) bazal yemle beslenen Pekin ördeğinin (*Anas platyrhynchos*) testis hücreleri elektron mikroskobu ile incelenmiş. Grup 2'deki örneklerden alınan sertoli hücrelerinde genişlemiş düz endoplazmik retikulum, artmış lizozomlara ve bazıları lipid damlacıkları olan büyük vakuollere sahip olduğu, Grup 3 örneklerde dejeneratif değişiklikler daha ileri düzeydeydi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, lizozomlarda, miyelinoit figürlerde, vakuolasyonlarda, sitoplazmik ve nükleer kalıntılarda, mitokondri kristolizlerinde ve şişmiş golgi komplekslerinde artışlar, düz endoplazmik retikulum ve mikrotübüllerde azalma olduğu, Grup 3'teki 2 ördük dışında, spermatogonyumlar  $CH_3HgCl$  maruziyetine dirençliydi.

Grup 3'teki ördeklerde, hücresel hasar daha şiddetliydi ve germinal epitel boyunca mevcuttu. Grup 2 ve 3'te spermatid farklılaşması değişken olarak etkilenmiştir. Grup 3'teki 2 ördeğin seminifer tübüllerinde ciddi spermatosit ve spermatit yıkımı olduğundan, spermiyogenik aktivite ihmal edilebilir düzeydeydi.  $\text{CH}_3\text{HgCl}$ 'nin yutulması, grup 2 ve 3 ördeklerde seminifer tübüllerde ciddi bir toksik etkiye sebep olduğu ve bunun diyetteki cıva miktarı ile ilgili olduğu gözlemlenmiştir (McNeil ve Bhatnagar, 1985).

Yapılan bir çalışmada metil cıvanın testisler üzerindeki toksik etkisine bakılmış ve 20 erkek rat iki gruba ayrılmış. 8 hafta boyunca referans olarak kabul edilen birinci gruba musluk suyu, ikinci gruba 20 mg l -1 oranında metil cıva içeren musluk suyu verilmiş. Deneyin sonunda toplam cıva ve plazma testosteron tayini için kan örnekleri alınmış. Total cıva tayini ve histolojik inceleme için sol testisler kullanılmış. İnterstisyel ve seminifer tübül sıvıları çıkarmak için sağ testislere uygun santrifüj uygulanmış ve epididimitler sperm sayımı için homojenize edilmiş. Sonuçlar, kontamine hayvanlarda plazma testosteronunda azalma göstermiştir. Seminifer tübül sıvısındaki testosteron konsantrasyonu, zehirli hayvanlarda kontrol grubuna kıyasla yaklaşık %55 düştüğü gözlemlenmiştir (Moussa ve ark., 2010).

Yapılan bir çalışmada 28 gün boyunca erkek sıçanlara 0.4 mg/kg dozda cıva klorür ( $\text{HgCl}_2$ ) verilmiş ve sıçanların testis dokusunda kontrol grubuna kıyasla Hg konsantrasyonunda önemli bir artış, testosteron, LH ve FSH düzeylerini önemli ölçüde azalma, Öte yandan,  $\text{HgCl}_2$  verildikten 1 saat sonra *Ziziphus spina-christi* yaprağı ekstresi uygulanmış ve Hg birikimini azaltarak, testis ağırlığını yükselterek ve  $\text{HgCl}_2$ 'ye maruz kalan sıçanlara kıyasla hormonal seviyeleri artırarak belirtildiği gibi Hg'nin neden olduğu olumsuz etkiyi tersine çevirdiği bulunduğu gözlemlenmiştir (Almeer ve ark., 2020).

Yapılan başka bir çalışmada Üç aylık erkek Wistar sıçanları 30 gün boyunca tedavi edilmiş, kontrol ve  $\text{HgCl}_2$  (ilk doz 4.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , sonraki dozlar 0.07  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ ) olarak iki gruba ayrılmış. Düşük konsantrasyonlarda cıva klorür ( $\text{HgCl}_2$ )'e kronik maruz kalan erkek sıçanların sperm parametreleri, lipid peroksidasyonu ve antioksidan aktivitesi üzerindeki etkileri araştırılmış. Testis, epididimis, prostat ve vas deferente sperm parametreleri (sayı, hareketlilik ve morfoloji) ve oksidatif stresin biyobelirteçleri analiz edilmiş. Cıva, sperm motilitesinde azalma ve baş ve kuyruk morfolojik anormalliklerinde artış ile birlikte, sperm miktarında (testis ve epididim) ve günlük sperm üretiminde azalma olduğu gözlemlenmiştir (Martinez ve ark., 2014).

Naidoo ve ark., (2019) yaptıkları bir çalışmada 28 gün boyunca kadmiyum (Cd) ve cıvayı (Hg) tek başına ve kombinasyon halinde Dünya Sağlık Örgütü'nün limitinin 1000 katı kadar oral olarak uygulanmış. Uygulamadan sonra Sprague-Dawley sıçanlarının akciğer dokusundaki olası yapısal değişiklikler gözlemlenmiş; bronşiyol ve akciğerlerin genel morfolojisi ile kollajen ve elastin dağılımı histolojik teknikler ve transmisyon elektron mikroskopu kullanılarak değerlendirilmiştir. Akciğer alveollerdeki yapısal değişiklikler, çökmüş alveolar boşlukları, inflamatuvar hücrelerin varlığını ve alveolar duvarlarının kalınlaştığı gözlenmiştir. Ek olarak, Cd ve Hg'ye maruz kalma alveolar yapıda dejenerasyona bağlı olarak birleşik alveollere neden olmuştur. Bronşiyol morfolojisindeki değişiklikler, luminal epitel dejenerasyonu, dekolmanı ve agregasyonu ile birlikte düz kas kütlesinde bir artışı olduğu, Cd ve Hg'ye maruz kalan grupta belirgin bronşiyol ilişkili lenfoid doku mevcut olduğu, Hg'ye maruz kalan grupta, en belirgin fibrozis neden olduğu gözlemlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada 1 veya 2 saat boyunca cıva buharlarına (30 mg/m<sup>3</sup>) maruz bırakılan sıçanların. Akciğerinde alveolar ödem, hiyalin membranlar ve bazen fibrozis gibi histolojik lezyonlar gözlemlenmiş. Lezyonların, 2 saatlik maruziyetten sonra daha belirgin olduğu ve hayvanların yaklaşık %50'si 2 hafta içinde öldüğü belirtilmiştir. Kan ve akciğerlerdeki cıva düzeyi ve süperoksit dismutaz aktivitesi, maruz kalma süresine göre farklılıklar göstermiştir. 2 saat süreyle cıva buharlarına maruz kalan hayvanda, *N-asetilsistein* tedavisi ile hayatta kalma süresi ve canlı hayvanların yüzdesini arttırmış. Akciğer süperoksit dismutazı, tedavi edilmeyen hayvanlardan daha düşük olduğu ve bu da bir antioksidan etki olduğu, kan ve akciğerde cıva seviyelerinin azaltığı bu da *N-asetilsistein*'in bir miktar şelatlayıcı etkisi olduğunu göstermiş (Livardjani ve ark., 1991)

Yapılan bir çalışmada metilcıva klorürün (0,4 ve 4 mg/kg/gün) kronik etkileri ve serebral kortekste asetilkolin (ACh) seviyeleri ve asetilkolinesterazın (AChE) aktivitesi üzerine 28 günlük tedavinin kesilmesi ile beyin sapındaki norepinefrin (NE) ve 5-hidroksitriptamin (5-HT) konsantrasyonu incelenmiştir ve sıçanlar metilcıvaya maruziyeti sonucu beyin sapında NE konsantrasyonunun arttığı gözlemlenmiştir (Hrdina ve ark., 1976).

Owoeye ve ark., (2019) yaptıkları bir çalışmada erkek Wistar ratlara oral olarak cıva klorid uygulamışlar beyin dokularında MDA seviyelerinde, CAD enzim aktivitesinde artış, kortikal nöronlarda denjenerasyon, purkinje hücrelerinin çekirdeklerinde bozulma gibi histopatolojik değişiklikler rapor etmişlerdir.

Yine aynı çalışmada cıva ile birlikte uygulanan vitamin E ile *Celosia argentea* ekstraktının cıvanın neden olduğu nörolojik hasarı azalttığı bildirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada, cıvanın (Hg) metabolizmasını, metallothioneine (MT) afinitesini ve elementer cıva (Hg) buharına maruz bırakılan sıçanların beyni incelenmiş ve cıva buharına maruz kalan sıçan beyni MT sentezinin uyarılmasını indükleyebileceği gözlemlendi (Falnoga ve ark., 1993).

Yapılan başka bir çalışmada güçlü bir demir-şelatör olan deferoksaminin, reaktif oksijen türlerinin oluşumunda metil cıva kaynaklı artışlar üzerindeki etkisi sıçan beyinde incelenmiştir. Tek bir metil cıva (5 mg/kg, ip) enjeksiyonundan yedi gün sonra, beyincikte reaktif oksijen türlerinin oluşum hızı önemli ölçüde arttığı, deferoksamin (500 mg/kg, ip) serebellar reaktif oksijen türlerinin oluşum oranlarında metil cıva kaynaklı artışı tamamen önlediği gözlemlenmiş (Lebel ve ark., 1992).

Baş ve ark., (2015) yaptıkları bir çalışmada cıva klorür ve bakır nitratın rat beyinde antioksidan enzim sistemlerinin etkisini incelemişler ve 28 gün boyunca ratlara ağız yoluyla cıva klorür ve bakır nitrat vermişler. SOD, CAT, GPx, GST seviyelerinde azalma ve MDA seviyelerinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir.

Goering ve ark., (2002) yaptıkları bir çalışmada yetişkin dişi Sprague-Dawley sıçanlar, art arda 11 gün boyunca günde 2 saat cıva buharına maruz bırakılmış. Beyin bölgeleri (frontal korteks, serebellum, beyin sapı) toplam Hg, reaktif oksijen türleri (ROS), glutatyon (GSH) seviyeleri, glutatyon peroksidaz (GPx) ve süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktiviteleri incelenmiş. Beyin bölgelerinde toplam cıvaya maruz kalmaya bağlı belirgin artışlar (2500-5600 kat) gözlemlenmiş.

Yapılan bir çalışmada, melatoninin cıva klorürün neden olduğu nörotoksisite üzerindeki etkisi incelenmiştir. Yetişkin sıçanlar, 60 gün boyunca melatonin takviyesi olsun veya olmasın, beyin toksisitesini, serebral hemisfer, serebellum ve medulla oblongata bölgelerine göre değerlendirmek için iki farklı dozda cıva klorür ile oral yoldan verilmiş ve cıva dozlarının, adenzin trifosfataz, süksinat dehidrojenaz, fosforilaz, alkalın fosfataz, asit fosfataz, değiştirilmiş glikojen, toplam protein ve serebral hemisferde, beyincikte ve lipid peroksidasyon seviyeleri gibi enzimatik aktivitelerin tükenmesine neden olduğun gözlemlenmiştir (Rao ve ark., 2009).

Yapılan bir çalışmada, insülin sekresyonu, oksidatif denge, glukoz toleransı, gen ekspresyonu, kaspaz 3 ve 9 aktivitelerine göre fare plazması ve pankreas adacıklarında metilcıva kaynaklı toksisite değerlendirilmiş, metilcıva musluk suyunda çözündürülmüş ve 4 hafta boyunca 2.5, 5 ve 10 mg/kg/gün dozlarında uygulanmış. Farelerde metilcıva C-peptidlerin yanı sıra plazma insülininde önemli ölçüde artışa neden olduğu gözlemlenmiş (Maqbool ve ark., 2016).

Yapılan bir çalışmada cıva klorüre maruz kalan sıçanlarda inorganik cıva dağılımı ve atılımı açısından incelenmiş ve önce cıva verilen sıçanları daha sonra şelatlama maddesi sodyum N-benzil-D-glukamin, ditiokarbamat (NBG-DTC), 2-3-dimerkaptopropanol (BAL), D-penisilamin (D-PEN) ve sodyum N-metil-D-glukamin ditiokarbamat ( NMG - DTC ) enjekte edilmiş ve NBG-DTC ve BAL, esas olarak cıvanın safra atılımını arttırmış, D-PEN ve NMG-DTC, cıvanın idrarla atılımını önemli ölçüde arttırdığı gözlemlenmiş (Kojima ve ark., 1989).

Yapılan başka bir çalışmada Wistar sıçanlar kullanılarak düşük dozlarda inorganik cıva maruziyetinin lipid ve glisemik metabolizma üzerindeki etkileri incelenmiş ve plazma insülin seviyelerini, glikoz toleransını, antioksidan savunmaları, artan plazma glikozu ve trigliserit seviyelerini azalttığı gözlemlenmiştir (Rizzetti ve ark., 2019).

Bir çalışmada fare pankreatik beta hücreleri 2 ve 5 µm metil cıvaya maruz bırakılmış ve kontrol hücrelerine göre serbest radikal oluşumunda anlamlı artış, mitokondriyel membran potansiyelinde azalma ve insülin salgılanmasında inhibisyon görülmüştür (Erkekoğlu ve Kadioğlu, 2013).

Yapılan başka bir çalışmada metilcıva kaynaklı oksidatif stresin pankreas β hücrelerinin hücre canlılığı ve işlevi üzerindeki etkileri incelenmiş ve izole fare pankreas adacıklarının metilcıvaya maruz bırakılmasından sonra reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunda önemli ölçüde artış olduğu, metilcıvanın neden olduğu oksidatif stresin pankreas β-hücre apoptozisine ve işlev bozukluğuna neden olduğu gözlemlenmiştir (Chen ve ark., 2006).

Yapılan bir çalışmada pankreas kanseri olan ve olmayan kişilerde pankreas hücrelerinde cıva dağılımını ve prevalansını belirlemek amaçlanmış ve normal pankreas dokusunun parafine gömülmüş bölümleri, pankreas adenokarsinomu olan 45 kişinin pankreatektomi örneklerinden ve pankreas kanseri olmayan 38 kişinin otopsi örnekleri elde edilmiş. Cıva, iki temel biyo-görüntüleme yöntemi kullanılarak tanımlandı.

Otometalografi ile pankreas kanserli 30 erkekten 14'ünde (%47) adacık hücrelerinde inorganik cıva görüldüğü ve pankreas kanseri olmayan 17 erkekten ikisinde (%12) inorganik cıva görüldüğü ve pankreas kanseri olmayan 15 kadından 10'unda (%67), pankreas kanseri olmayan 21 kadından dördünde (%19) Pankreas kanserli kişilerin %24'ünde asiner hücrelerde ve %11'inde periduktal hücrelerde otometalografik cıvanın mevcut olduğu ancak pankreas kanseri olmayanlarda cıvaya rastlanmadığı gözlemlenmiştir (Pamphlett ve ark., 2020).

Yapılan bir çalışmada sıçanların şelatlama ajanlarının (sitrik asit, tartarik asit, penisilamin ve etilendiamintetraasetik asit) ve sisteinin cıva klorür absorpsiyonu üzerindeki etkileri incelenmiş ve ince bağırsağın perfüzyonu, şelatlama maddelerinin ve sisteinin, baskın su absorpsiyon ve sekresyon koşulları altında cıva klorür ile sabitlerinin stabilitesine bağlı olarak cıva klorür absorpsiyonunu azalttığı gözlemlenmiştir (Endo ve ark., 1991).

Banerjee ve Bhattacharya, (1995) yaptıkları bir çalışmada bir balık türü olan *Channa punctatus* yaşama ortamına cıva klorid uygulamışlar ve doza bağlı olarak ince bağırsak dokularında goblet hücrelerinde nekroz, villuslarda dejenerasyon, kan damarlarında yıpranma, boyuna ve dairesel kaslarda hasar gibi histopatolojik değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir.

Tsuchiya ve Okada, (1982) yaptıkları bir çalışmada cıva ve kadmiyum uygulanan kurbağaların ince bağırsaklarında amino asit ve şeker taşınmasının azaldığını rapor etmişlerdir.

Yapılan başka bir çalışmada bir balık türü olan *Salvelinus alpinus*'ta inorganik ve metil cıvanın ince bağırsak dokularında villuslarda genişleme ve küntleşme, böbrek dokularında kortikosteroid salgılayan hücrelerin sayısında azalmaya, karaciğer dokularında hepaositlerde lipid birikimi, nekroz, solungaçlarda primer lamellerdeki epitel hücrelerinde vakolizasyon, disorganizasyon ve hücre şekillerinde değişiklik gibi histopatolojik değişiklikler gözlemlenmiştir (Ribeiro ve ark., 2002).

Koyu ve ark., (2006) yaptıkları bir çalışmada erkek albino ratlara içme sularında kadmiyum klorid uygulamışlar ve karaciğer dokularında SOD ve CAD enzim seviyelerinde azalma, MDA seviyesinde artış, sinüzoidal dilatasyon, portal alanda genişleme, vakuoler ve granüler dejenerasyon gibi patolojik değişiklikler rapor etmişlerdir.

Vicas ve ark., (2021) yaptıkları bir çalışmada dişi farelere oral yolla kadmiyum klorür uygulamışlar ve serum, AST, ALT seviyelerinde artış, katalaz ve GPx enzim aktivitelerinde artış, fokal hepatosit nekrozu ve lizis, yoğulaşmış kromatinli piknotik nukleus sinüzoital konjksiyon mononükleer hücre infiltrasyonu gibi patolojik değişiklikler gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada nano selenyum uygulamasının kadmiyumun neden olduğu karaciğer toksisitesini azalttığını rapor etmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada ratlara oral oralar kadmiyum uygulanmış ve karaciğer dokularında MDA seviyesinde artış, glutatyon seviyesi, GPx ve thioedoksin redüktaz enzim aktivitelerinde azalma, serbest yağ asidi miktarında azalma, kolesterol esteri, trigliserit ve total fosfolipit seviyelerinde artış gözlemlenmiştir (Newairy ve ark., 2007).

Gong ve ark, (2014) erkek farelere kadmiyum klorid uygulanmış ve serum AST ve ALT seviyelerinde artış, karaciğer dokularında MDA sevilerinde artış GSH seviyesinde artış, CAD ve SOD enzim aktivitelerinde azalma, karaciğer dokusunun genel yapısında bozulma, hepatosellüler lizis, karaciğer hücrelerinde dejenerasyon ve koagülatif nekroz gözlemlenmişlerdir. Yine aynı çalışmada kadmiyum ile birlikte uygulanan yaban merisini ekstratının karaciğerde oluşan toksisiteyi düzelttiği bildirilmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada erkek ve dişi farelere subkutan enjeksiyonla kadmiyum uygulaması yapıldı ve kadmiyumun, kan serumu ile karaciğer ve böbrek dokularında MDA seviyelerinde artış, erken oksidatif strese neden olduğu gözlemlenmiş (Kara ve ark., 2002).

Bashir ve ark., 2006 yaptıkları bir çalışmada erkek Wistar ratlara içme sularında farklı dozlarda sodyum arsenik verilmiş ve doza bağlı olarak karaciğer ve beyin dokularında MDA seviyelerinde artış, GSH sevilerinde azalma, SOD, CAD, GPx, GST enzim aktivitelerinde azalma, karaciğer dokularında hepatositlerde balonlaşma, nekroz, kromatin fragmentasyonu, lenfosit infiltrasyonu gözlemlenmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada erkek Wistar ratlara içme sularında sodyum arsenik verilmiş ve karaciğer dokularında lipid peroksidazda artış, glutatyon seviyesi ile SOD, GPx, GR ve CAD enzim aktivitelerinde azalma, fokal hepatit lobüler inflamasyon, hepatositlerde dejenerasyon ve periportal nekroz gibi histopatolojik değişiklikler gözlemlenmiştir.

Yine aynı çalışmada sodyum arsenik ile birlikte uygulanan çinkonun arseniğin neden olduğu karaciğer hasarını azalttığı rapor edilmiştir (Kumar ve ark., 2010).

Yapılan bir başka çalışmada erkek Wistar ratlara farklı dozlarda arsenik uygulanmış doza bağlı olarak serum AST ve ALT seviyelerinde artış, karaciğer ve kalp dokularında lipid peroksidasyon ürünlerinde (TPARS) seviyelerinde artış GSH seviyelerinde azalma, vücut ağırlığında azalma, SOD, CAD, GPx ve GR enzim aktivitelerinde azalma karaciğer dokularında merkezi vende dilatasyon, sinüzoital konjesyon, hepatositlerde fokal nekroz ve orta seviyede inflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi histopatolojik değişiklikler gözlemlenmiştir (Dutta ve ark., 2014).

Zhao ve ark., 2013 bir çalışmada Sprague-Dawley ratlara sodyum arsenit uygulamışlar ve karaciğer dokularında serum ALT, AST seviyelerinde artış, SOD, CAD ve GPx enzim aktivitelerinde azalma gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada arsenik ile birlikte uygulanan sodyum selenitin arseniğin neden olduğu karaciğer hasarını azalttığı bildirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada BALB/C farelerine 15 ay boyunca içme suyunda çözülmüş arsenik verilmiş ve 3 aylık aralıklarla farelerin karaciğer toksisitesi incelendi. Lipid peroksidasyonuna bağlı olarak hepatik glutatyon ve antioksidatif savunma sistemi enzimlerinde azalma, 12. ayda karaciğerde lipid infiltrasyon ve 15. ayda hepatik fibrozis gözlemlenmiş (Mazumder, 2005).

Sandhır ve Gıll, 1994 yaptıkları bir çalışmada 100gr ve 110 gr ağırlığındaki Wistar albino ratlara içme sularına kurşun karıştırarak diyetle vermişler ve karaciğerde kurşun birikmesi ile beraber lipid peroksidasyonundaki artış ile birlikte antioksidan enzimlerin aktivitelerinde (SOD, CAD, GPx, GR) azalma, indirgenmiş glutatyonda azalma, okside glutatyonda artma gözlemlenmiş.

Yapılan bir çalışmada erkek albino ratlara kurşun ile birlikte C vitamini ve silymarin verilerek bakırın karaciğer dokusu üzerindeki etkisi, C vitamini ve silymarinin koruyucu etkisi incelenmiş. Kurşun uygulamasına bağlı olarak serum ALT, AST, GGT ve ALP enzim aktivitelerinde artış, serum LDL seviyesinde azalma, terminal hepatik venlerde ve portal ven dallarında genişleme aynı zamanda tıkanma ayrıca lokal dağılım olmaksızın hepatosit proliferasyonu indüklenmiş.

Sınırlayıcı plakların bozulmasına bağılı olarak portal inflamatuvar, infiltrat, steatoz, apoptoz ve hafif fibrozis tespit edilmiş. C vitamini silymarin birlikte uygulanması ile karaciğer dokusunda biyokimyasal, moleküler ve histopatolojik bulgularda belirgin iyileşmeler gösterdiği rapor edilmiştir (Shalan ve ark., 2004).

Yapılan başka bir çalışmada ratlar kullanılarak kurşunun böbrek ve karaciğer dokusunda GST ekspresyonu ve oksidatif stres incelenmiş ve böbrekte GSH alt birimlerinin arttığı, MDA seviyelerinin, oksidatif stres ve oksit üretiminin immünohistokimyasal belirteçlerinin değişmediği gözlenmiş. Karaciğerde ise GSH seviyesinin azaldığı ve MDA seviyesinin arttığı gözlemlenmiştir (Daggett ve ark., 1998).

Jarrar ve Taib, (2012) yaptıkları bir çalışmada yetişkin *Wistar* erkek ratlar kurşun asetat trihidrata maruz bırakılarak bakır toksisitesinin karaciğerde neden olduğu histolojik ve histokimyasal değişiklikleri incelemişler ve hepatositlerde anizokariosis, nüklear vezikülasyon, binükleasyon, sitoplazmik inklüzyonlar, sitoplazmik şişme, hidropik dejenerasyon, nekroz ve glikojen içeriğinde azalma ayrıca portal triadlarda kronik inflamasyon, Kupffer hücre hiperplazisi ve hemosideroz gözlemlenmişler.

Yapılan başka bir çalışmada erkek *Wistar* ratlara gavaj yoldan kurşun verilerek bir flavonoid olan Quercetin'in karaciğer dokusunda meydana gelen oksidatif stres ve apoptoza karşı koruyucu rolü incelenmiş ve karaciğerde kurşundan kaynaklı olarak meydana gelen GSH/GSSG oranını düşürdüğü yine karaciğerde Cu/Zn-SOD, Mn-SOD, CAT ve GPx enzim aktivitelerini ve bu proteinlerin mRNA ekspresyon seviyelerini belirgin bir şekilde restore ettiği gözlemlenmiştir (Liu ve ark., 2010).

Institóris ve ark, (2001a) yaptıkları bir çalışmada erkek *Wistar* ratlara farklı dozlarda cıva klorit uygulamışlar, doza bağılı olarak nispi karaciğer ağırlığında artış rapor edilmiştir.

Uzunhisarcıklı ve ark., (2016) yaptıkları bir çalışmada ratlara cıva klorid uygulamışlar ve vücut ağırlık artışında azalma absölü ve relatif karaciğer ağırlıklarında, WBC ve trombosit miktarında artış, serum total protein, albümin miktarlarında azalma, ALP, ALT, AST, LDH GGT miktarlarında artış, karaciğer dokularında nekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, konjesyon, sinüzoitlerde dilatasyon gibi histopatolojik değişiklikler gözlemlenmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada tavşanlardan alınan kan örnekleri cıvaya maruz bırakılmış ve zamana bağlı olarak platelet (PLT) miktarında azalma, WBC miktarında azalma, RBC seviyesinde azalma, hemoglobin içeriğinde artış, hematokrit (HTC) miktarında artış gözlemlenmiştir (Capcarová ve ark., 2009).

Yapılan bir başka çalışmada bir balık türü olan *Clarias gariepinus* kadmiyum ve cıvaya maruz bırakılmış ve doz ile maruziyet süresine bağlı olarak WBC, RBC, hemoglobin, hematokrit, lenfosit miktarlarında azalma, platelet, ortalama korpüsküler hacim (MCV), ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH), ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) seviyelerinde artma gözlemlenmiştir (Guedenon ve ark., 2012).

Houngpatin ve ark., (2013), yaptıkları bir çalışmada Wistar ratlara farklı dozlarda cıva ve kadmiyum uygulamışlar ve beyaz kan hücresi (WBC), eritrositler (RBC), hemoglobin (HGB), ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) seviyeleri doza bağlı olarak azaldığı rapor edilmiştir.

Boujbiha ve ark., (2012) yaptıkları bir çalışmada *Rattus rattus* türü erkek albino ratlara cıva klorid uygulamışlar ve hematolojik parametleri incelenmiş. Sonuçlar RBC, hemoglobin, hematokrit seviyelerinde azalma MCV, MCH ve MHCH seviyelerinde azalma olduğunu göstermiştir.

Yapılan bir çalışmada erkek Wistar ratlara farklı dozlarda cıva klorid oral olarak uygulanmış ve doza bağlı olarak hemoglobin, paketlenmiş hücre hacmi, toplam RBC miktarı ve toplam WBC miktarında azalma, serum ALT, GGT ve kreatinin miktarında artma ile ALP miktarında azalma tespit edilmiştir (Sheikh ve ark. 2013).

Institóris ve ark., (2001b) yaptıkları bir çalışmada erkek Wistar ratlara cıva klorit uygulamışlar nispi organ ağırlığında artış RBC miktarında artış gözlemlenmişlerdir.

Elblehil ve ark.,(2019) yaptıkları bir çalışmada ratlara cıva klorid uygulamışlar paketlenmiş hücre hacmi (PCV), hemoglobin miktarı, WBC miktarında azalma, MCV, MCH, MCHC miktarlarında artma, serum ALT, AST, üre ve kreatinin seviyelerinde artış, karaciğer dokularında MDA seviyesinde artış, GSH seviyesinde azalma, hepatositlerde sitoplazmik vakoalizasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, sinüzoidlerde genişleme, Kupffer hücrelerinde atrofi, orta dereceli konjesyon, portal alanda genişleme gibi histopatolojik değişiklikler gözlemlediklerini bildirmişlerdir.

Nwangwa ve ark., (2011) yaptıkları bir çalışmada Wistar albino ratlara içme sularında metil cıva uygulamışlar hemoglobin, RBC, WBC, hematokrit, PLT miktarlarında azalma, serum ALT, AST seviyelerinde artış rapor etmişlerdir. Yine aynı çalışmada cıva ile birlikte uygulanan *Solanum lycopersicum* (Domates) ekstraktı uygulanmasının cıvanın neden olduğu hasarı hafiflettiği gözlemlenmiştir.

Yapılan bir başka çalışmada acı kolanın cıva zehirlenmesi üzerine etkisi incelenmiş ve 4. ve 6. haftalarda ve karaciğer alınmadan önce kardiyak fonksiyonla alınan kan, serum ALP, GOT, GPT ve Cıva (Hg) karaciğer içeriği standart laboratuvar yöntemleri ile belirlendi. Sonuçlar kola takviyeli diyetin hepatik cıva içeriğini önemli ölçüde azalttığını ve ayrıca alkalın fosfataz ve transaminazların serum seviyelerinin ölçülmesiyle dolaylı olarak değerlendirilen ağır metalin hepatotoksik etkilerini sınırladığını rapor etmişlerdir (Nwokocha ve ark., 2010)

Al-Zubaidi ve ark., (2015) yaptıkları bir çalışmada sağlıklı albino erkek farelere cıva uygulanmış ve hematolojik sonuçlar değerlendirildiğinde RBC seviyesi, hemoglobin seviyesi ve WBC seviyesinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada balık çiftliğinden alınan *Clarias batrachus* türü balıklara cıva cıva uygulanmış ve hematolojik parametreleri incelenmiş. Sonuç olarak WBC seviyelerinde artış, RBC ve hemoglobin seviyelerinde ciddi bir düşüş olduğunu gösterdi (Maheswaran ve ark., 2008).

El-Shenawy ve Hassan (2008) yaptıkları bir çalışmada Sprague-Dawley ratlara intraperitoneal enjeksiyonla cıva klorid uygulamışlar. Serum kan üre nitrojen (BUN), alenin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinin arttığını, serum alkalın fosfataz (ALP) seviyesinin azaldığını rapor etmişlerdir. Yine aynı çalışmada cıva ile birlikte uygulanan selenyum ve sarımsak uygulamasının cıvanın neden olduğu böbrek ve karaciğer hasarını azalttığı bildirilmiştir.

Ratlarda oral olarak uygulanan metil cıva kloridin (MeHgCl) karaciğer dokularında sinüzoidal konjesyon ve dokuda hücrel organizasyon bozukluğu olduğu, serum AST, ALT miktarında artış, lipid peroksidasyonunda artış, SOD, CAT, GPx ve GSH gibi antioksidan enzim aktivitelerinde ise azalma olduğu bildirilmiştir (Pal ve Ghosh, 2012).

Ma ve ark., (2018) yaptıkları bir çalışmada kuşlara farklı dozlarda cıva klorid uygulamışlar ve karaciğer dokularında doza bağlı olarak MDA seviyesinde artış, GSH seviyesinde azalma, SOD, CAD ve GPx seviyelerinde azalma gözlemlemişlerdir.

Su ve ark. (2008), yaptıkları bir çalışmada oral olarak uygulanan cıva kloridin karaciğer, böbrek ve hipokampus gibi dokularında glutatyon (GSH) ve süperoksid dizmutaz (SOD) aktivitelerini azalttığını, oksidatif stresin bir göstergesi olan lipid peroksidasyonunun son ürünü malondialdehit (MDA) seviyelerini ise artırdığını bildirmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada oral olarak farklı dozlarda uygulanan cıva kloridin farelerin karaciğer, böbrek, beyin, testis ve epididimis gibi organlarında süperoksid dizmutaz (SOD), Glutatyon peroksidaz (GPx), Glutatyon redüktaz (GR) ve glutatyon (GSH) gibi antioksidan enzim aktivitelerinde değişiklikler oluşturduğu ve MDA seviyelerinin araştırılan tüm dokularda arttığı bildirilmiştir (Mahboob ve ark., 2001).

Yapılan bir çalışmada, tavşanlara 28 gün boyunca kadmiyum klorür (1,5 mg/kg), cıva klorür (1.2 mg/kg) ve C vitamini (150 mg/kg vücut ağırlığı) oral yoldan verilmiş. Karaciğerin laktat dehidrojenaz (LDH), AST, ALT, GGT, bilirubin gibi çeşitli biyokimyasal parametreleri tayin edilmiş ve AST, ALT, LDH, GGT ve bilirubin gibi bazı biyokimyasal parametreler, Cd ve Hg gruplarında önemli ölçüde artmış, toplam protein seviyesi ise önemli ölçüde azalmış. C vitamini varlığında Cd ve Hg'nin bu biyokimyasal parametreler üzerindeki etkileri, metallere işlem görmüş gruplarla karşılaştırıldığında C vitamini her iki metalin toksikolojik etkilerini önemli ölçüde en aza indirdiği rapor edilmiş (Mumtaz ve ark., 2019).

Wadaan (2009) yaptığı bir çalışmada ratlara oral olarak cıva klorid uygulamış ve serum ALT ve AST seviyeleri artarken ALP seviyelerinin azaldığını rapor etmiştir. Karaciğer dokularında merkezi vende deformasyon, hepatositlerde dejenerasyon ve nekrotik alanlar gibi histopatolojik değişiklikler gözlemlemiştir.

Boujbiha ve ark., (2012) yaptıkları bir çalışmada *Rattus rattus* türü erkek albino ratlara cıva klorid uygulamışlar ve Tiyobarbitürat reaktif maddeler (TBARS) ve GPx seviyelerinde artış SOD, CAT ve folat serum plazma seviyelerinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada sağlıklı albino ratlara cıva klorid verilmiş ve karaciğer enzim aktivitelerinin biyokimyasal parametreleri incelenmiş, AST, ALP, ALT, üre ve kreatin seviyelerinde artış, total protein ve GSH seviyelerinde artış olduğu gözlemlenmiştir (Al-Zubaidi ve ark., 2015).

Yapılan bir çalışmada metil cıva klorür uygulanan ratların karaciğer dokusunda linoleik asit enzimlerinin antioksidan enzim aktivitesi üzerindeki etkisi incelenmiş ve metil cıvanın SOD, CAT, GPx ve GSH enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre azalmaya sebep olduğu aynı zamanda linoleik asit izomerlerinin de bu enzim aktivitelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Pal ve Ghosh, 2012).

Yapılan bir çalışmada cıva ve selenyumun ratların kan, karaciğer ve beyin lipid peroksidasyon ve enzim aktiviteleri üzerine etkileri incelenmiş ve cıvanın karaciğer üzerindeki biyokimyasal parametreleri incelendiğinde Laktat Dehidrogenaz (LDH), AST, ALT, TBARS seviyelerinde artış asit fosfat (AcP), alkalın fosfat (AIP), protein ve GST seviyelerinde azalma gözlemlenmiştir (El-Demerdash, 2001).

Cıva kaynaklı toksisiteyi modüle etmek için çeşitli diyet proteinleri, E vitamini, flavonoidler ve elementler (Se, Zn, Cu, vb.) gibi çeşitli bileşenler hâlihazırda incelenmiştir (Chapman ve Chan, 2000). El-Demerdash (2001) yaptığı bir çalışmada ratlara oral yoldan cıva klorid uygulamış ve serum AST ve ALT seviyelerinin arttığını rapor etmiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada cıva klorid ile birlikte sodyum selenit uyguladığında serum ALT seviyesinde istatistiksel olarak azalma olduğunu bildirmiştir.

Hazalhoff ve ark., (2018) yaptıkları bir çalışmada erkek ve dişi ratlara cıva klorür uygulanmış ve karaciğer dokularında, hepatositler normal poligonal yapılar göstermiş. Parankim düzensizliği ve fibrozis gibi histopatolojik değişiklikler gözlemlendiğini rapor etmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada cıva ile muamele edilen *Cynoscion nebulosus* türü balıkların karaciğer dokusu incelenmiş, karaciğer dokularında nekroz/piknoz, interstisyel inflamasyon, safra kanalı hiperplazisi ve bölgesel steatoz/glikojen sitoplazmik birikintiler gibi lezyonların ortaya çıktığı rapor edilmiştir (Adams ve ark., 2010).

Yapılan bir başka çalışmada *Diplodus cervinus* türü balıklar cıva ile muamele edilmiş ve tioredoksin redüktaz (TrxR) aktivitesinin inhibisyonu ile cıva maruziyetinin neden olduğu histopatolojik değişiklikler arasındaki ilişki incelenmiş. Cıva uygulanan gruptaki balık karaciğerinin kontrol grubuna kıyasla daha yumuşak kıvama sahip olduğu, 28 gün boyunca cıvaya maruz bırakılan balıkların karaciğeri, dejeneratif sitoplazma değişiklikleri, tipik poligonal hücre şekli kaybı ve tanımlanmamış hücre sınırları gibi hepatosit değişiklikler ek olarak, çekirdeklerin yanal migrasyonu ile vakuolar dejenerasyon, hidropik dejenerasyon, infiltre yağlar olabilen lipid tipi vakuollerle hepatositler içinde vakuolizasyon, konjesyon ve pigment birikimine bağlı karaciğerde yaygın fokal nekroz gözlemlenmiş ve ayrıca bu sonuçlar, cıvaya maruz kalma üzerine, histopatolojik değişikliklerin TrxR aktivitesinin seviyesi ile korele olduğunu ve bu enzimin cıva toksisitesinin bir biyolojik belirteci olarak potansiyel kullanımına işaret ettiğini rapor etmişler (Branco, 2012).

Yapılan bir çalışmada olgun Wistar sıçanlara oral yolla klorprifos verilmiş ve kuersetin ve kateşin'in böbrek dokularındaki koruyucu rolü incelenmiş. Klorprifos uygulanan ratların böbrek dokularında, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, glomerular atrofi ve tübüler dejenerasyon gibi çeşitli histopatolojik değişiklikler, Kateşin+klorprifos ve kuersetin+klorprifos uygulanan ratların böbrek dokularında klorprifos'un ratların böbrek dokuları oluşturduğu nefrotoksik etkiyi kateşin ve kuersetinin azalttığı gözlenmiş (Demir, 2012).

Yapılan başka bir çalışmada amonyum nitrat uygulanan sıçanlarda bir flavonoid olan krisinin hiperamonyemiye karşı koruyucu etkisi, karaciğer, beyin ve böbrek dokularının hematoksilen ve morfolojik incelemeleri yapılarak değerlendirilmiş. Krisinin endojen antioksidanlar ve hipoamonyemik etkiler açısından doza-tepki tarzında amonyak zehirlenmesinin neden olduğu hücre hasarına karşı koruduğu incelemeler sonucu rapor edilmiştir (Renuka ve ark., 2016).

Darabi ve ark (2019), yaptıkları bir çalışmada polikistik over sendromu (PCOS)'lu sıçanların yumurtalık dokusundaki antioksidan ve anti-inflamatuvar faktörlerin seviyesi üzerindeki etkisini belirlemek için dişi Wistar sıçanlar kullanılmış ve bir flavonoid olan apigenin'in iyileştirici rolü incelenmiş.

Histolojik sonuçlar apigenin uygulanan sıçanlarda PCOS kontrol grubuna göre kist sayısı ve teka tabakası kalınlığının önemli ölçüde azaldığı, korpus lutea ve granüloza tabakası kalınlığının önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada, C57BL/J6 farelerinde deneysel alerjik ensefalomyelit'in (EAE) beyin dokusunda neden olduğu nöronal hasar üzerinde birflavonoid olan hesperidin'in (HP) koruyucu etkisi incelenmiş ve HP'nin EAE'nin beyinde neden olduğu oksidatif, immünolojik ve histolojik hasarı etkili bir şekilde önlediği rapor edilmiştir (Çiftçi ve ark.,2015).

Yapılan bir çalışma, karbon tetraklorür ile indüklenen fibrozisli sıçanlarda flavonoid quercetin uygulamasının koruyucu etkisi incelenmiş. 16 hafta boyunca karbon tetraklorür uygulanarak sirotik hale getirilen hayvanlarda hücre nekrozu, fibroz ve inflamatuvar infiltrasyon, histolojik anormalliklere, daha yüksek bir hepatik kolajen içeriği ve tiyobarbitürik asit reaktif maddeler gözlemlendi İndüklenebilir nitrik oksit sentazın (iNOS) ekspresyonu karaciğerde önemli ölçüde arttığı rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada 3 hafta boyunca kuersetinin karaciğer dokularında iyileşme ve kollajen içeriğini, iNOS ekspresyonunu ve lipid peroksidasyonunu azalttığı rapor edilmiştir (Pavanato ve ark.,2003).

Yapılan başka bir çalışmada kuersetin, safra yolu obstrüksiyonu olan sıçanlarda karaciğer oksidatif hasarını, kanal proliferasyonunu ve fibrozu azalttığı ve bu etkilerin biliyer obstrüksiyonu olan hastalarda karaciğer fonksiyonunu korumak için yararlı bir ajan olabileceği rapor edilmiştir (Peres ve ark., 2000).

Lee ve ark (2003), yaptıkları bir çalışmada, sıçanlarda dimetilnitrozamin (DMN) tarafından oluşturulan karaciğer hasarında kuersetin'in koruyucu etkisini incelenmiş. DMN uygulanan sıçanlarda vücut ve karaciğer ağırlığında önemli bir azalma olduğu gözlemlenmiş. Kuersetin'in oral uygulaması (10 mg kg<sup>-1</sup> 14 hafta boyunca günlük) vücut ve karaciğer ağırlığındaki bu DMN kaynaklı kaybı önemli ölçüde önlediği ve serum ALT, AST, bilirubin düzeylerinin yükselmesini engellediği gözlemlenmiş. Kuersetin ayrıca serum albümin ve hepatik glutatyon seviyelerini arttırdığı ve hepatik malondialdehit seviyesini azalttığı, ayrıca, kuersetin ile tedavi edilen sıçanlarda DMN ile indüklenen hidroksiprolin içeriği artışının azaldığı rapor edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada, N-Nitrosodietilamin (N-NDEA) ile indüklenen sıçan karaciğer karsinogenezinde bir flavon çeşidi olan naringinin antioksidan etkinliğini göstermek için. N-NDEA kaynaklı sıçanlara 16 hafta boyunca ağız yoluyla naringin uygulaması oksidatif strese karşı koruma sağladığı ve böylece karaciğer karsinogenezini önlediği gözlemlenmiştir. DEN ile indüklenen hayvanlar, artan karaciğer ağırlığı ile birlikte vücut ağırlığının azaldığını gösterirken, naringin uygulanan sıçanlarda gözlenmedi. Deneysel hayvanlarında DEN indüksiyonu, karaciğer marker enzimleri AST, ALT, ALP, albümin, bilirubin, toplam protein ve lipid peroksit seviyeleri, antioksidan enzim seviyelerinin (SOD, CAT, GSH, GST ve GPX) azaldığı, naringin uygulaması ile karaciğer belirteç enzimlerinin yüksek aktivitelerini ve antioksidan durumunu, azalan lipid peroksit seviyeleri ile normale yakın hale getirdiği. Ve antioksidan savunma sistemini koruduğunu açıkça gösterdiği rapor edilmiş (Thangavel ve ark., 2012).

Yapılan bir çalışmada İsviçre albino farelere ilaç uygulaması yapılmış ve kuersetin farklı dozlarda verilmiş. İnceleme sonucunda AST, ALP, ALT, LDH gibi hepatoksisite biyobelirteçlerin kuersetin miktarına göre arttığı lipid peroksidasyon (LDO) seviyesinin azaldığı, GSH miktarının arttığı gözlemlenmiştir (Singh ve ark., 2022).

Yapılan başka bir çalışmada, bir narenciye flavonoidi olan hesperetin'in streptozotosin (STZ) ile indüklenen deneysel sıçanlara karşı antihiperlipidemik, antioksidan ve antihiperlipidemik etkileri incelenmiş ve hesperetin tedavisinin, STZ ile indüklenen sıçanlarda hepatik, renal ve insülin pozitif  $\beta$ -hücrelerinin normal histolojik yapısını korumada etkili olduğu, görülmüş. Deneysel sıçanlarda antioksidan yetkinliğini iyileştirerek hiperglisemi ve dislipidemi azalttığını rapor etmişlerdir (Revathy ve ark., 2018).

Majör biyoaktif flavon üzerinde yapılan bir çalışmada mirisetinin enzim ve proliferasyon aktiviteleri üzerinde en güçlü inhibe edici etkileri olduğu ve biyoaktivitesinin aglikon yapısı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Shiomi ve ark., 2013).

Yapılan başka bir çalışmada İnsan papiller tiroid kanseri SNU-790 hücrelerinde, 24 saat boyunca 25, 50 ve 100  $\mu$ M konsantrasyonlarında mirisetin uygulanmış ve kaspaz-3/8 / 9'u aktive ederek ve apoptozu düzenleyerek, kanser hücresi canlılığını azalttığı gözlemlenmiştir (Ha ve ark., 2017).

Wang ve ark. (2016), yaptıkları bir çalışmada mirisetinin insan meme kanseri MCF-7 hücrelerinde hTERT mRNA ve telomeraz ekspresyonunu konsantrasyona bağlı bir şekilde inhibe ettiği ve böylece meme kanseri tümör gelişimini inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

Yapılan bir ilaç tarama çalışması sırasında 30 biyoflavonoid arasında lipogenezi uyarıcı ve insülinle uyarılan lipogenezi artıran tek bileşiğin mirisetin olduğu belirlenmiştir. İnsüline bağımlı olmayan diyabetli sıçanların adipositlerinde mirisetin'in glikoz taşınması üzerindeki insülinomimetik etkisi de gözlenmiştir (Ong ve Khoo, 1996)

Yapılan bir çalışmada biyoaktif bir bileşen olarak mirisetin'in, inflamatuvar sitokinlerin üretimi için inhibitör olarak işlev gördüğü gözlemlenmiştir (Kang ve ark., 2005).

Yapılan başka bir çalışmada mirisetinin çeşitli reaktif oksijen türlerini etkili bir şekilde ortadan kaldıracığına ve çok sayıda aktif hidroksil grubuna bağlı olarak antioksidatif aktiviteyi uygulayabileceğine dair güçlü kanıtlar olduğunu rapor etmişlerdir (Ding ve ark, 2012; Gordon ve Roedig-Penman, 1998).

Panickar ve Anderson (2011) yaptıkları bir çalışmada mirisetinin hücre şişmesi ve iskemik hasar sırasında artan serbest radikal üretimini önemli ölçüde azaltabileceği ve mitokondriyal membranda oksijen-glikoz yoksunluğuna bağlı potansiyel düşüşü iyileştirebileceği de gözlemlenmiştir.

Yapılan bir başka çalışmada, mirisetinin izole edilmiş insan lenfositlerinde X ışınları ve hidrojen peroksit ile başlatılan DNA hasarını azalttığı gösterilmiştir (Anderson ve ark., 1998). Ayrıca mirisetinin isoproterenol ile indüklenmiş kardiyotoksik etkileri engelleyecek potansiyele de sahip olduğu bildirilmiştir (Tiwari ve ark, 2009).

Ijaz ve ark. (2021), yetişkin erkek Sprague-Dawley sıçanlar ile yaptıkları bir çalışmada mirisetin'nin nonilfenol (NP) kaynaklı testis hasarına karşı iyileştirici etkisi incelenmiştir. NP lüteinizan hormon (LH) seviyesini azalttığı, folikül uyarıcı hormon (FSH), günlük sperm üretimi anormal histomorfometri ile birlikte testis kolesterolünü, ölü spermleri ve baş, orta parça ve kuyruk anormalliklerini yükselttiği gözlemlenmiştir. Öte yandan mirisetin, NP kaynaklı hasarları dikkate değer şekilde ortadan kaldırdığı, NP kaynaklı oksidatif stresi ve testis hasarlarını etkili bir şekilde hafiflettiği rapor edilmiştir.

### **3. MATERYAL ve YÖNTEM**

#### **3.1. Hayvanlar**

Deneylemizde 360-380 gr. ağırlığındaki erkek Wistar ratlar kullanılmıştır. Ratlar, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Biriminden (DETAB) temin edilmiştir. Deneysel protokolü Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu (Protokol no: 2021 HADYEK-01) tarafından onaylandı ve deneysel hayvanlarının bakımı ve kullanımına ilişkin uluslararası yönergelere uygun olarak yapıldı.

Ratlar uygulama yapılmadan 10 gün önce karantina altına alınmıştır. Ratlar özel kafesler içerisinde bakılarak, standart laboratuvar diyeti ve su ile beslenmişlerdir. Ratlara 18-22°C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık fotoperiyodu uygulanmıştır. Ratlar her kafeste 6 hayvan bulunacak şekilde yerleştirilmiştir.

#### **3.2. Kimyasallar**

Cıva klorid ( $HgCl_2$ ) %99 saflıkta Merck'ten temin edilmiştir. Bir flavonoid olan mirisetin (%96 saflıkta) Sigma-Aldrich, deneylelerde kullanılan diğer bütün kimyasallar ise Carlo-Erba marka kullanılmıştır.

#### **3.3. Hayvanlara Uygulama Planı**

Ratlar rastgele 4 gruba ayrılmıştır. Bunlar;

1. Grup: Kontrol grubu (n=6),
2. Grup: Mirisetin uygulanan grup (n=6),
3. Grup: Cıva klorid uygulanan grup (n=6)
4. Grup: Mirisetin+cıva klorid uygulanan grup (n=6).

Uygulamalar sabah saatlerinde (09.00-10.00) aç olmayan ratlara yapılmıştır. Cıva klorid uygulaması mirisetin uygulaması yapıldıktan yarım saat sonra yapılmıştır. Deneysel 4 hafta (28 gün) sürmüş ve deneylede uygulanan maddeler ratlara oral gavaj yoluyla her gün bir defa verilmiştir. Cıva klorid ve mirisetin uygulandığı ilk gün deneyleyin 0. günü olarak kabul edilmiştir.

##### **3.3.1. Kontrol grubu**

Her bir rata günlük 1 ml/kg saf su oral gavaj yoluyla verilmiştir.

### **3.3.2. Mirisetin uygulanan grup**

Her bir rata günlük 50 mg/kg dozda mirisetin uygulama zamanında taze hazırlanan %0.09'luk normal tuz çözeltisinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Mirisetin dozu günlük flavonol alımı göz önüne bulundurularak ve literatürde daha önce yapılan çalışmalara göre seçilmiştir (Okan ve ark., 2014; Ying ve ark., 2020)

### **3.3.3. Cıva klorid uygulanan grup**

Her bir rata günlük 1mg/kg dozda cıva klorid saf su içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Cıva klorid dozu literatürde daha önce yapılan çalışmalara göre seçilmiştir (Kalender ve ark., 2013, Aslanturk ve ark., 2014)

### **3.3.4. Mirisetin + Cıva klorid uygulanan grup**

Her bir rata günlük 50 mg/kg dozda mirisetin uygulama zamanında taze hazırlanan %0.09'luk tuz çözeltisinde çözülerek uygulanmıştır. Uygulamadan yarım saat sonra her bir rata 1 mg/kg dozunda cıva klorid saf su içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

Uygulamadan 4 hafta sonra her gruptan 6 rat ketamin (45mg/kg)+xylazin (5mg/kg) kombinasyonu ile intramüsküler olarak bayıltılarak disekte edildi. Hematolojik parametreler ve biyokimyasal analizler için (serum albümin, AST, ALT ve ALP seviyeleri) kalplerinden kan alındı. Karaciğer dokusu ışık mikroskobu incelemeleri için taze hazırlanan PBS tamponunda (ph=7,4) yıkandıktan sonra nötral formalinde fiksasyonları yapılarak stoklandı.

### **3.4. Vücut ve Karaciğer Ağırlıklarının Ölçülmesi**

Deneyin 0. günü ve 4. haftanın sonunda tüm hayvanlar JADAVER NWT-6K marka terazide hayvan tartım modunda tartılmıştır.

Deneyin 4. haftasının sonunda her bir gruptan 6 rat disekte edilerek karaciğer dokuları hızlı bir şekilde alınmış ve komşu dokulardan temizlenerek KERN PCB marka terazide tartılmıştır.

### **3.5. Hematolojik parametrelerin belirlenmesi**

Deneyin 4. haftasının sonunda her bir gruptan 6 rat disekte edilerek kalplerinden steril antikaogülanlı (K2 EDTA'lı) tüplere kan alındı. Kırmızı kan hücresi (RBC), hemoglobin, beyaz kan hücresi (WBC), nötrofil (Neut), lenfosit (Lyph) ve platellet (PLT) miktarları, hematokrit yüzdesi, ortalama korpüsküler hacim (MCH) ve ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) değerleri Mindray BC 600 marka otomatik ölçüm cihazı kullanılarak ölçüldü.

### **3.6. Serum Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Belirlenmesi**

Deneyin 4. haftasının sonunda her gruptan 6 rat disekte edilerek kalplerinden steril jelli tüplere kan alındı. Kan örnekleri 3500 rpm de 20 dk boyunca santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Karaciğer fonksiyonun göstergesi olan serum albümin, AST, ALT ve ALP değerleri Becman Coulter AU5800 marka biyokimya cihazı kullanılarak ölçüldü.

### **3.7. Işık Mikroskobu İncelemeleri**

Ratlardan alınan karaciğer dokuları ışık mikroskobu incelemeleri için taze hazırlanan PBS tamponunda (ph=7,4) yıkandıktan sonra %10'luk nötral formalin fiksatifinde 24 saat tespit edilmiştir. Akan musluk suyunda bir gece yıkama yapıldıktan sonra yükselen alkol serilerinden (%70, %80, %90, %96, %100, %100) geçirilerek dehidrasyonu yapıp ksilende şeffaflaştırma işlemi yapılmıştır. Daha sonra dokular parafin bloklar haline getirilmiştir. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom (Microm) ile 6-7 µ kalınlığında kesitler alınmıştır. Alınan kesitler hematoksilin-eozin boyası ile boyanmış (Özban ve Özmanlı, 1991), fotoğraf makinesi ataçmanlı mikroskopta (Nikon Optiphot-2, Nikon Coolpix P7100, Japan) incelenmiş ve fotoğrafları çekilmiştir. Her bireyden en az bir adet blok hazırlanmış ve her bloktan en az 10 adet preparat incelenmiştir.

### **3.8. İstatistiksel Analizler**

Biyokimyasal çalışmaların verileri IBM SPSS 20 bilgisayar programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak değerlendirilmiştir. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Karaciğer Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Deneyin 4. haftasının sonunda mirisetin uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında karaciğer ağırlıklarında ve nisbi karaciğer ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir ( $P<0,05$ ) (Çizelge 4.1).

Cıva klorid uygulanan grup kontrol grubu ve mirisetin uygulanan grup ile karşılaştırıldığında hem karaciğer ağırlığında hem de nisbi karaciğer ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlemlenmiştir ( $P<0,05$ ) (Çizelge 4.1).

Mirisetin+cıva klorid uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında karaciğer ağırlıklarında ve nisbi karaciğer ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlemlenirken, kontrol grubu ve mirisetin uygulanan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Kontrol grubu ile muameleli grupların vücut ağırlıkları ve karaciğer ağırlıklarının karşılaştırılması

Gruplar	Karaciğer ağırlığı (g)	Nisbi karaciğer ağırlığı (g karaciğer ağırlığı/100g vücut ağırlığı)
Kontrol	15,743±1,399	4,15±0,278
Mirisetin	15,910±1,977	4,19±0,446
Cıva klorid	12,756±1,081 <sup>a,b</sup>	3,563±0,238 <sup>a,b</sup>
Mirisetin +Cıva klorid	13,006±1,709 <sup>a,b</sup>	3,641±0,429

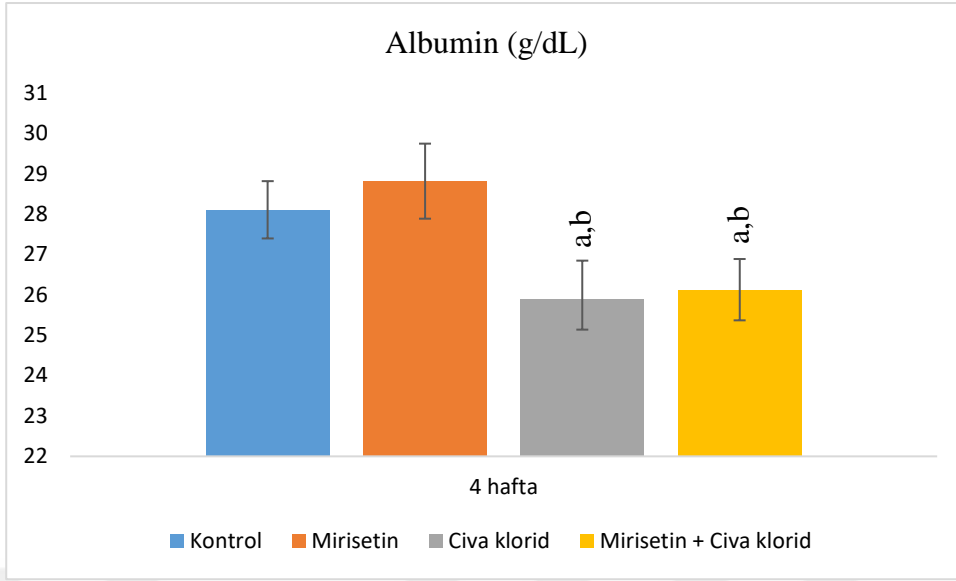
Her grupta 6 rat yer almaktadır ve değerler bunların ortalaması, ± Standart sapmadır (SD) ( $P<0,05$ )<sup>a</sup>Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. <sup>b</sup>Mirisetin muameleli grup ile cıva klorid ve mirisetin+cıva klorid muameleli grupların karşılaştırılması

### 4.2. Serum Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

#### 4.2.1. Albümin Seviyesinin Değerlendirilmesi

Cıva klorid uygulanan grup kontrol ve mirisetin uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında albümin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir.

Deneyin 4. haftasının sonunda mirisetin+cıva klorid uygulanan grup kontrol ve mirisetin uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir ( $P<0,05$ ) (Şekil:4).



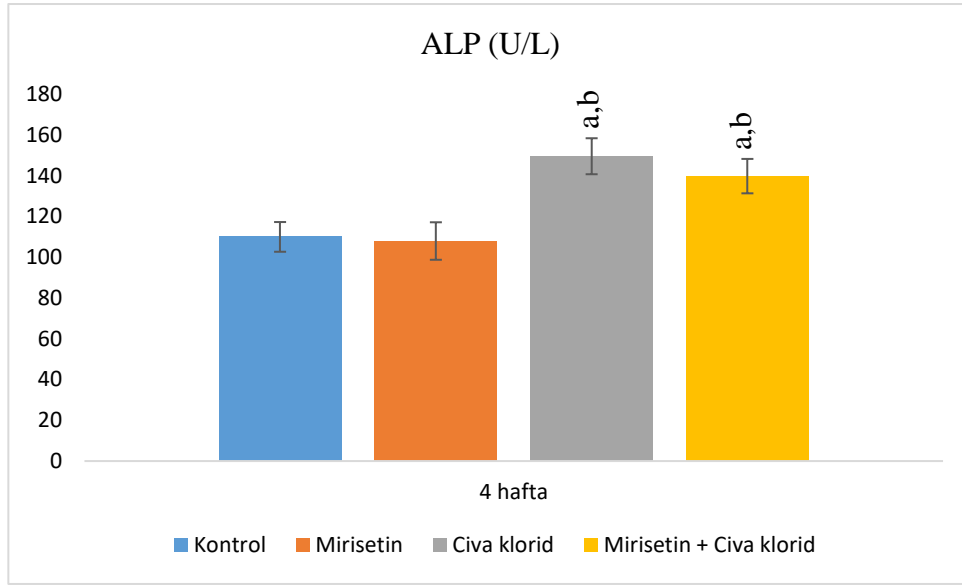
Şekil 4.1. 4. haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların albümin seviyeleri. <sup>a</sup>Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. <sup>b</sup>Mirisetin muameleli grup ile cıva klorid ve mirisetin+cıva klorid muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0.05). (Şekil:4.1)

#### 4.2.2. ALP Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Deneyin 4. haftasının sonunda mirisetin uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ALP seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir.

Cıva klorid ve mirisetin+cıva klorid uygulanan gruplar kontrol grubu ve mirisetin uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında her iki grupta da ALP seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir.

Cıva klorid + mirisetin uygulanan grup sadece cıva klorid uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ise ALP seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (P<0.05).(Şekil:4.2).



Şekil 4.2 4 haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların ALP seviyeleri. <sup>a</sup>Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. <sup>b</sup>Mirisetin muameleli grup ile cıva klorid ve mirisetin+cıva klorid muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0.05).

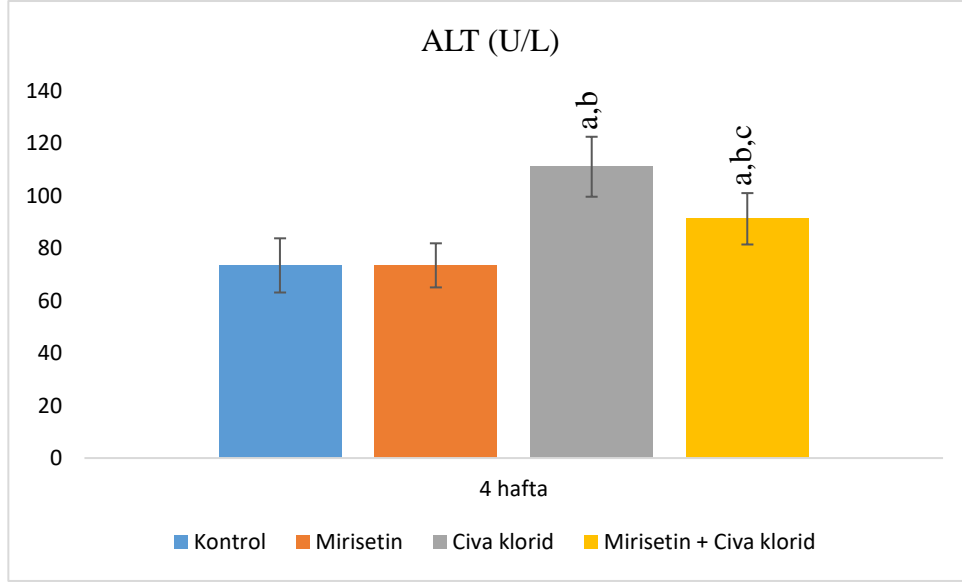
#### 4.2.3.ALT Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Deneyin 4. haftasının sonunda mirisetin uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ALT seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik meydana gelmediği gözlemlenmiştir (P<0.05).(Şekil:4.3).

Cıva klorid uygulanan grup kontrol grubu ve mirisetin uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ALT seviyesinde istatistiksel olarak bir artış olduğu gözlenmiştir (P<0.05).(Şekil:4.3).

Mirisetin+cıva uygulanan grup kontrol grubu ve mirisetin uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ALT seviyesinde istatistiksel olarak bir artış gözlenmiştir (P<0.05).(Şekil:4.3).

Mirisetin+cıva uygulanan grup cıva klorid uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ALP seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (P<0.05).(Şekil:4.3).



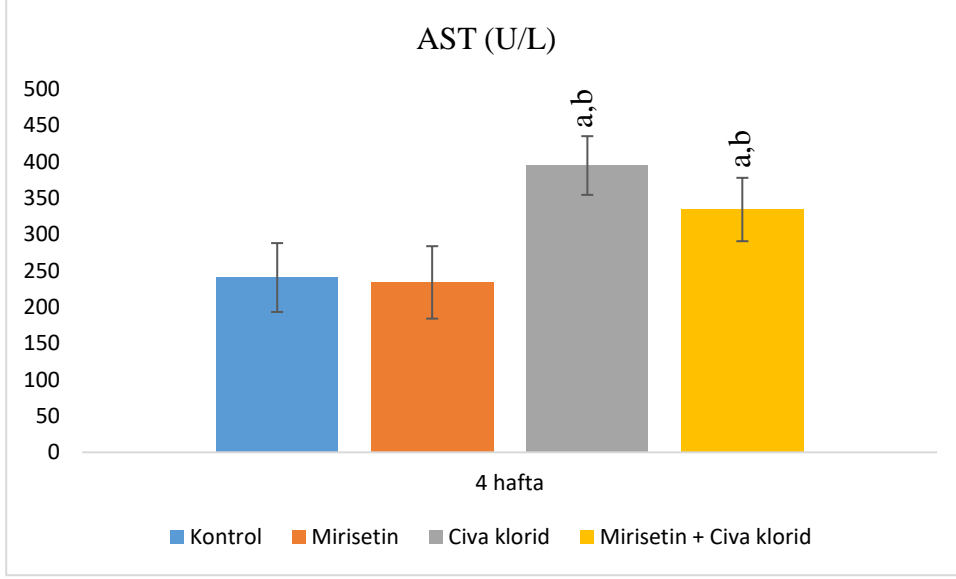
Şekil 4.3 4. haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların ALT seviyeleri.

<sup>a</sup>Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. <sup>b</sup>Mirisetin muameleli grup ile cıva klorid ve mirisetin+cıva klorid muameleli grupların karşılaştırılması. <sup>c</sup>Cıva klorid muameleli grup ile mirisetin+cıva klorid muameleli grubun karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0.05).

#### 4.2.4. AST Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Deneyin 4. haftasının sonunda mirisetin uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AST seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik meydana gelmediği gözlemlenmiştir.

Cıva klorid ve mirisetin + cıva klorid uygulanan gruplar kontrol grubu ve mirisetin uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında AST seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlemlenirken mirisetin + cıva klorid uygulanan grup cıva klorid uygulanan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (P<0.05) (Şekil:4.3).



Şekil 4.4. 4. haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların AST seviyeleri. <sup>a</sup>Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. <sup>b</sup>Mirisetin muameleli grup ile cıva klorid ve mirisetin+cıva klorid muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0.05).

### 4.3. Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Deneyin 4. haftasının sonunda hematolojik parametreler değerlendirildiğinde mirisetin uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında WBC, nötrofil, lenfosit, RBC, HMG, HTC ve PLT seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmiştir (P<0,05) (Çizelge: 4.2).

Cıva klorid uygulanan grup kontrol grubu ve mirisetin uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında WBC, nötrofil, lenfosit, RBC, HMB, HTC ve MHCH seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, MCV ve PLT seviyesinde ise artış gözlemlendi (P<0,05) (Çizelge: 4.2).

Mirisetin+cıva klorid uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında WBC, nörofil, lenfosit, RBC ve HTC seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, HMG, MCHC ve PLT seviyelerinde artış olduğu gözlemlenmiştir (P<0,05) (Çizelge: 4.2).

Deneyin 28. gününün sonunda mirisetin+cıva klorid uygulanan grup sadece cıva klorid uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ise RBC, HMG, HCT, MCHC seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenirken MCV ve PLT seviyelerinde azalma olduğu gözlemlenmiştir (P<0,05) (Çizelge: 4.2).

Çizelge 4.2. Kontrol grubu ile muameleli grupların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

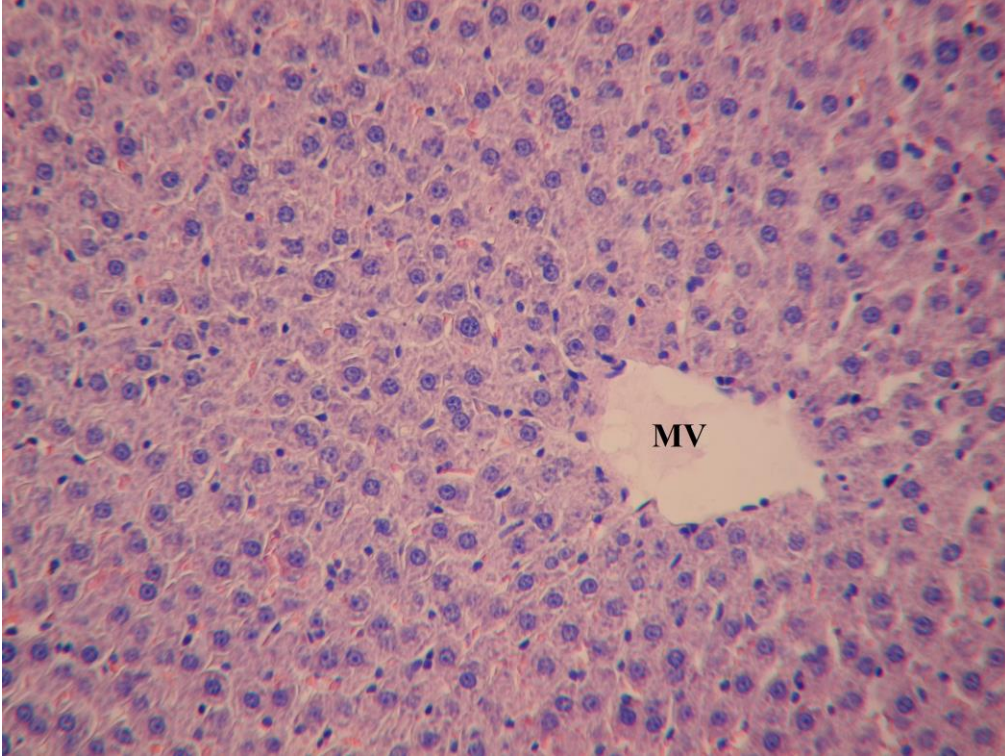
Gruplar	Hematolojik parametreler								
	WBC (10 <sup>3</sup> /µL)	Nötrofil (10 <sup>3</sup> /µL)	Lenfosit (10 <sup>3</sup> /µL)	RBC (10 <sup>6</sup> /µL)	HMG (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCHC (Pg)	PLT (10 <sup>3</sup> /µL)
<b>Kontrol</b>	9,52±0,46	4,19±0,50	4,41±0,77	8,64±0,52	14,40±0,70	44,62±0,93	49,92±1,25	33,36±0,50	857,16±39,06
<b>Mirisetin</b>	8,87±0,44	3,92±0,45	4,28±0,77	8,16±0,48	14,34±0,48	44,13±0,72	51,80±1,25	33,66±0,50	855,66±41,75
<b>Cıva klorid</b>	6,98±0,42 <sup>a,b</sup>	2,97±0,60 <sup>a,b</sup>	2,60±0,36 <sup>a,b</sup>	7,37±0,63 <sup>a</sup>	12,72±0,58 <sup>a</sup>	40,86±0,81 <sup>a,b</sup>	54,80±1,43 <sup>a,b</sup>	32,57±0,38 <sup>a,b</sup>	1020,16±41,14 <sup>a,b</sup>
<b>Mirisetin + Cıva klorid</b>	7,18±0,54 <sup>a,b</sup>	3,25±0,58 <sup>a</sup>	3,08±0,37 <sup>a,b</sup>	8,61±0,41 <sup>c</sup>	14,99±0,75 <sup>a,c</sup>	42,53±0,74 <sup>a,b,c</sup>	51,60±1,09 <sup>c</sup>	33,50±0,44 <sup>c</sup>	904,16±31,06 <sup>c</sup>

Her grupta 6 rat yer almaktadır ve değerler bunların ortalaması, ± Standart sapmadır (SD) (P<0,05) <sup>a</sup>Kontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. <sup>b</sup>Mirisetin muameleli grup ile cıva klorid ve mirisetin+cıva klorid muameleli grupların karşılaştırılması. <sup>c</sup>Cıva klorid muameleli grup ile mirisetin+cıva klorid muameleli grubun karşılaştırılması

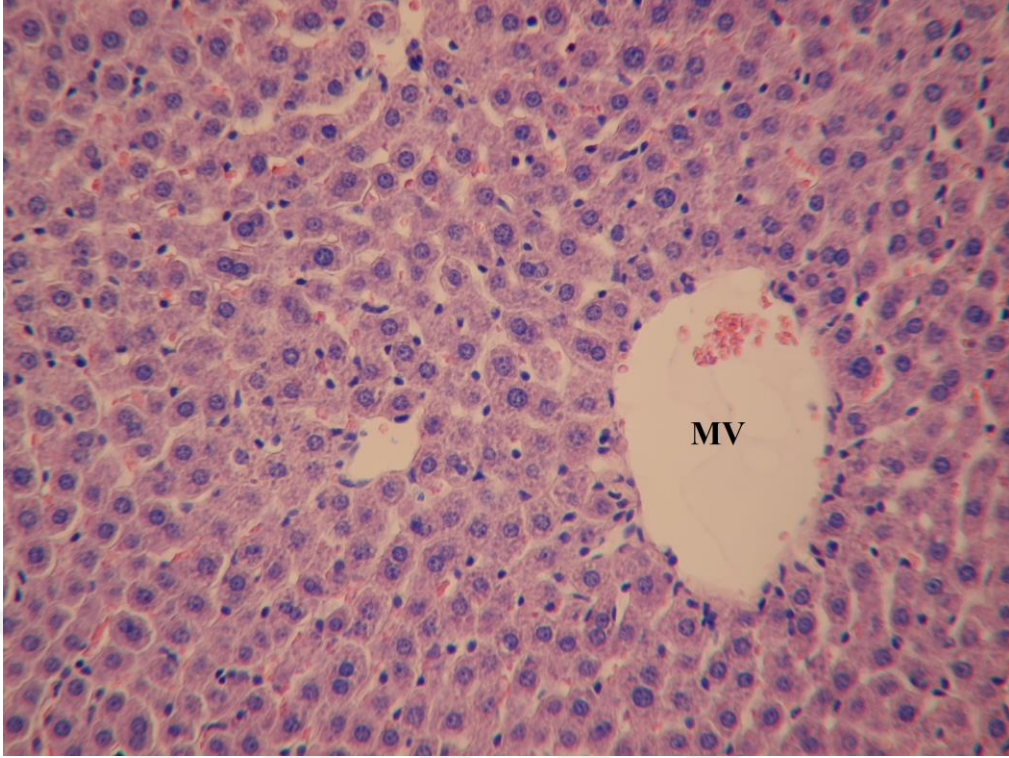
#### 4.4. Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Deneyin 4. haftasının sonunda kontrol grubu ve mirisetin uygulanan gruptaki ratların karaciğer dokuları normal histolojik yapıda gözlemlendi. Karaciğerin yapısal birimleri olan karaciğer lobülleri merkezi bir ven ve çevresine ışınsal olarak dizilmiş hücrelerden oluşmaktadır. Hepatositlerin çekirdekleri normal bir yapıya sahiptir ve sitoplazma tek tip ve normal görünmektedir. Hücrelerin arasındaki kan sinüzotları ile damarlar normal yapıda gözlemlenmiştir (Şekil 4.5 ve Şekil 4.6).

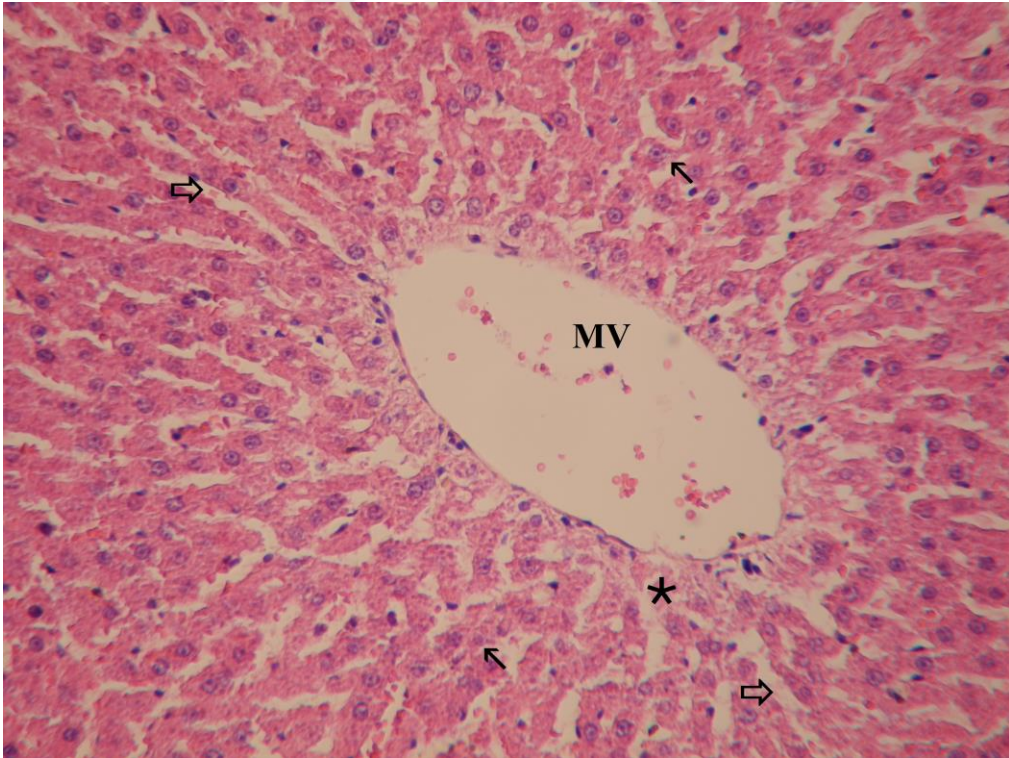
Cıva klorid uygulanan grupta şiddetli nekroz, sinüzoidlerde genişleme, hepatosellüler dejenerasyon, hemoraji, orta dereceli inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve vasküler konjesyon (Şekil 4.7 Şekil 4.8, Şekil 4.9 ve Şekil 4.10) tespit edilmiştir. Mirisetin+cıva klorid uygulanan grupta ise orta dereceli vasküler konjesyon ve hepatosellüler dejenerasyon ile hafif şiddette sinüzoidal genişleme, hemoraji ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu (Şekil 4.11, Şekil 4.12 ve Şekil 4.13) gözlemlenmiştir.



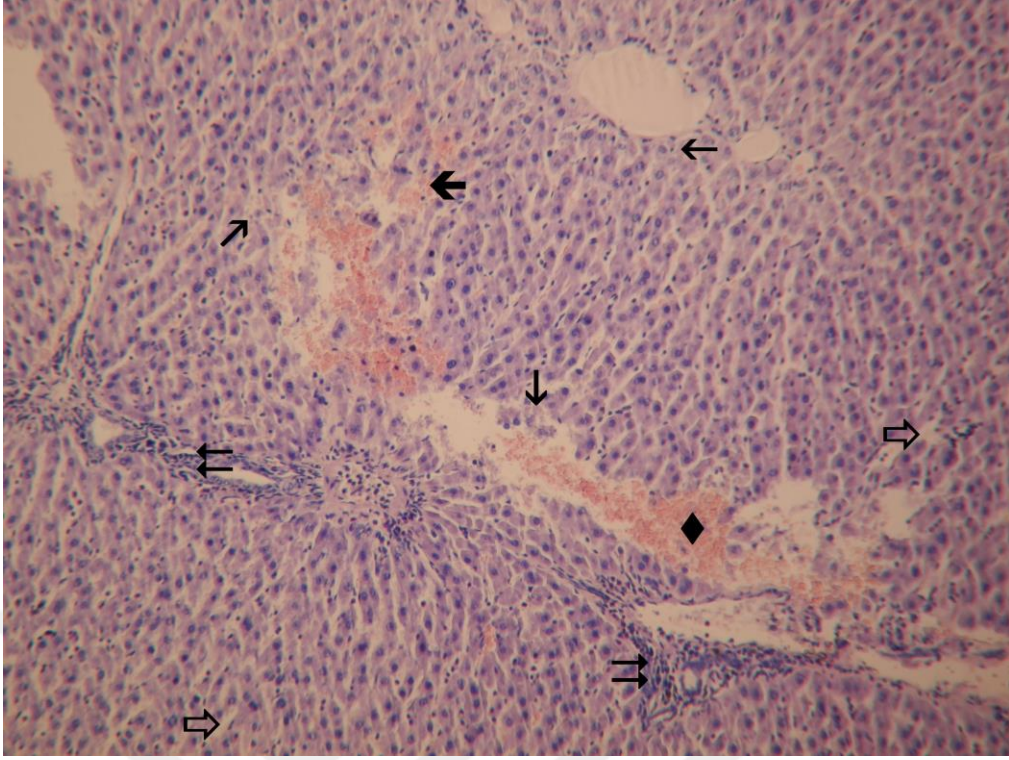
Şekil 4.5. Kontrol grubu ratların karaciğer dokusunun histolojik yapısı, MV: Merkezi ven, H&E, X200



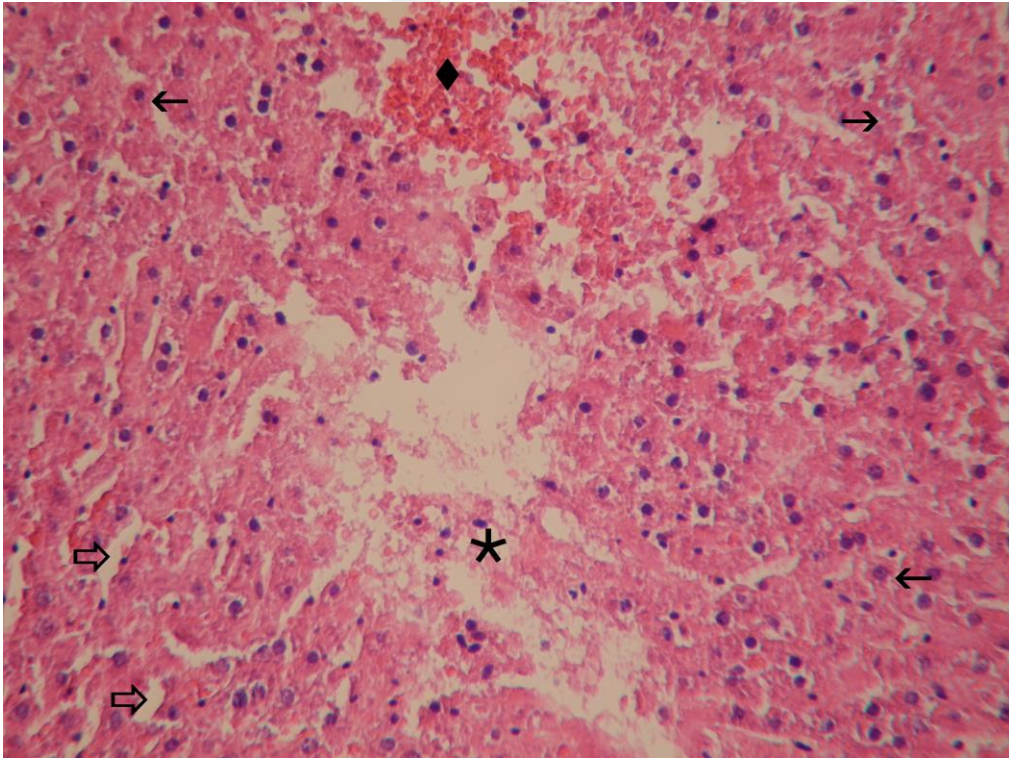
Şekil 4.6. Mirisetin uygulanan ratların karaciğer dokusunun histolojik yapısı, MV: Merkezi ven, H&E, X200



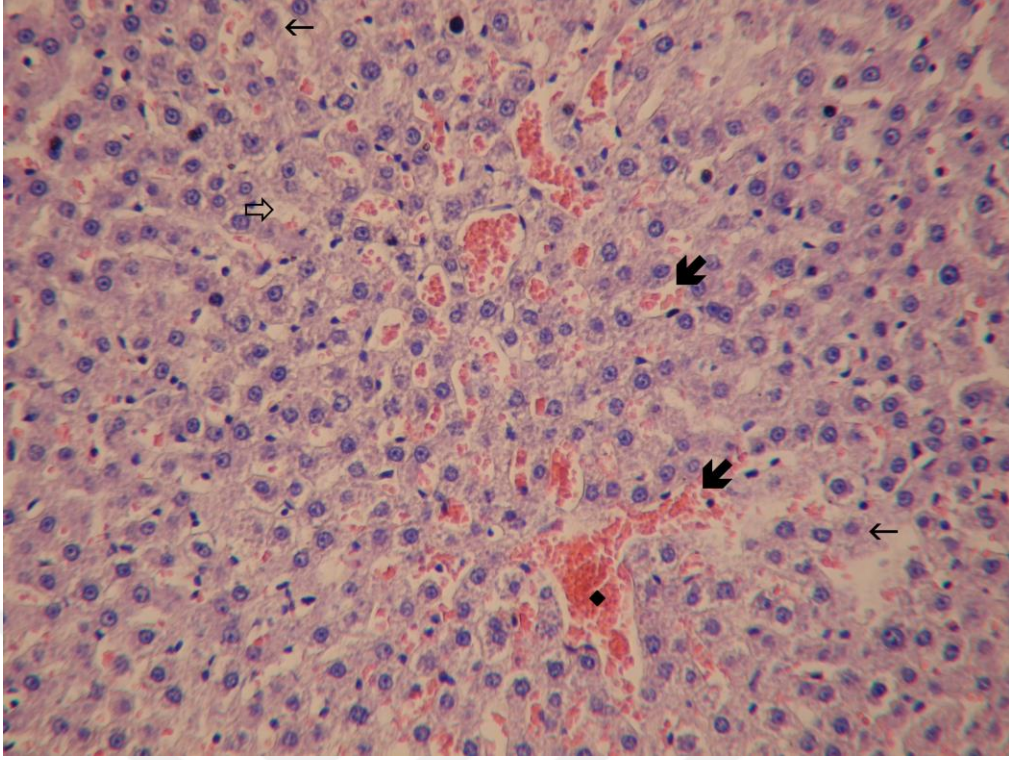
Şekil 4.7. Cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokusunun histolojik yapısı, MV: Merkezi ven, ⇨: Sinüzoidlerde genişleme, ☆: Nekroz, →: Hepatositlerde dejenerasyon, H&E, X200



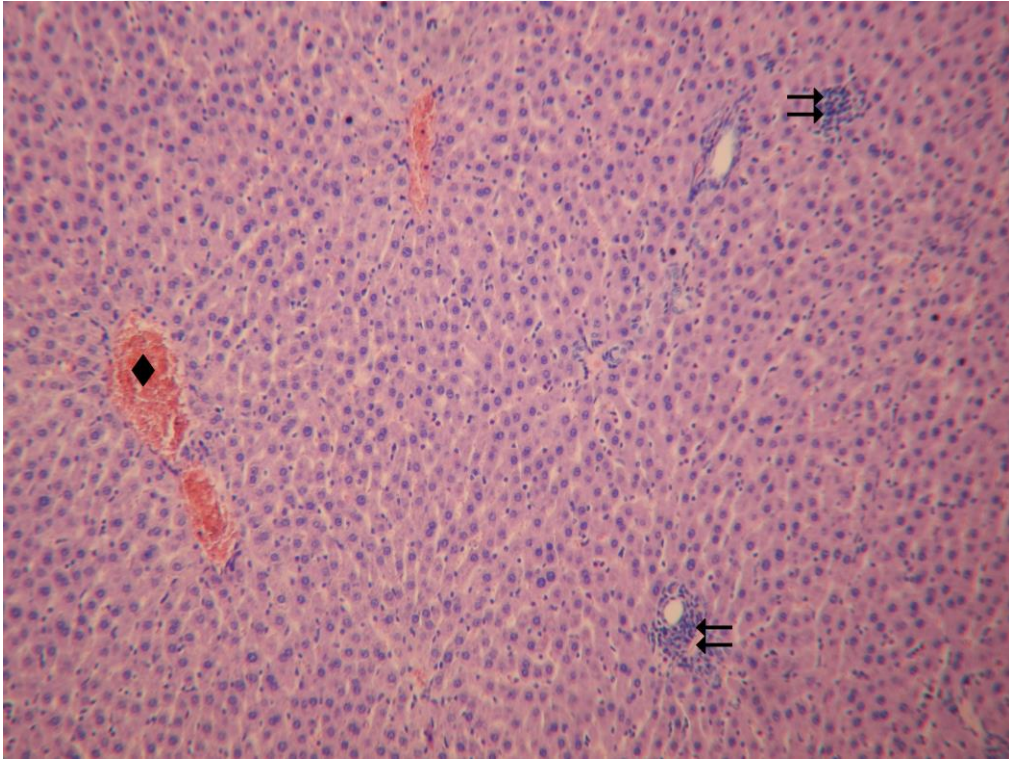
Şekil 4.8. Cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokusunun histolojik yapısı, ◆: Vasküler konjesyon, →: Hepatositlerde dejenerasyon, ←: Hemaraji, ⇔: İnflamatuvar hücre infiltrasyonu, ⇨: Sinüzoidlerde genişleme, H&E, X100



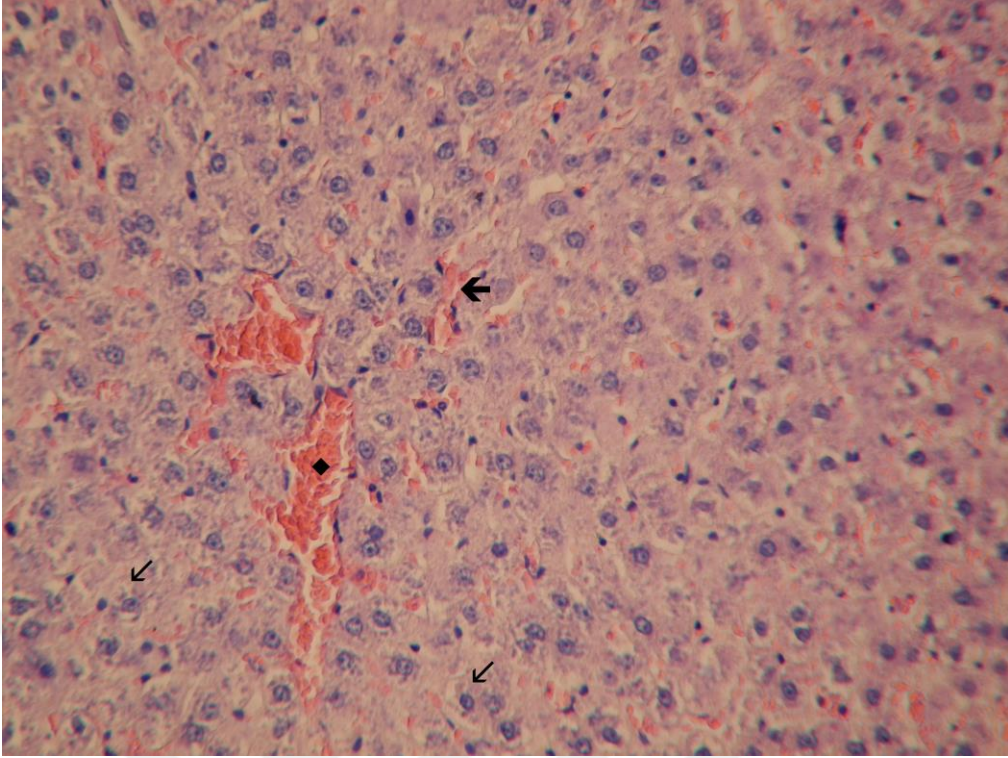
Şekil 4. 9. Cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokusunun histolojik yapısı, ★: Nekroz, →: Hepatositlerde dejenerasyon, ⇨: Sinüzoidlerde genişleme, H&E, X200



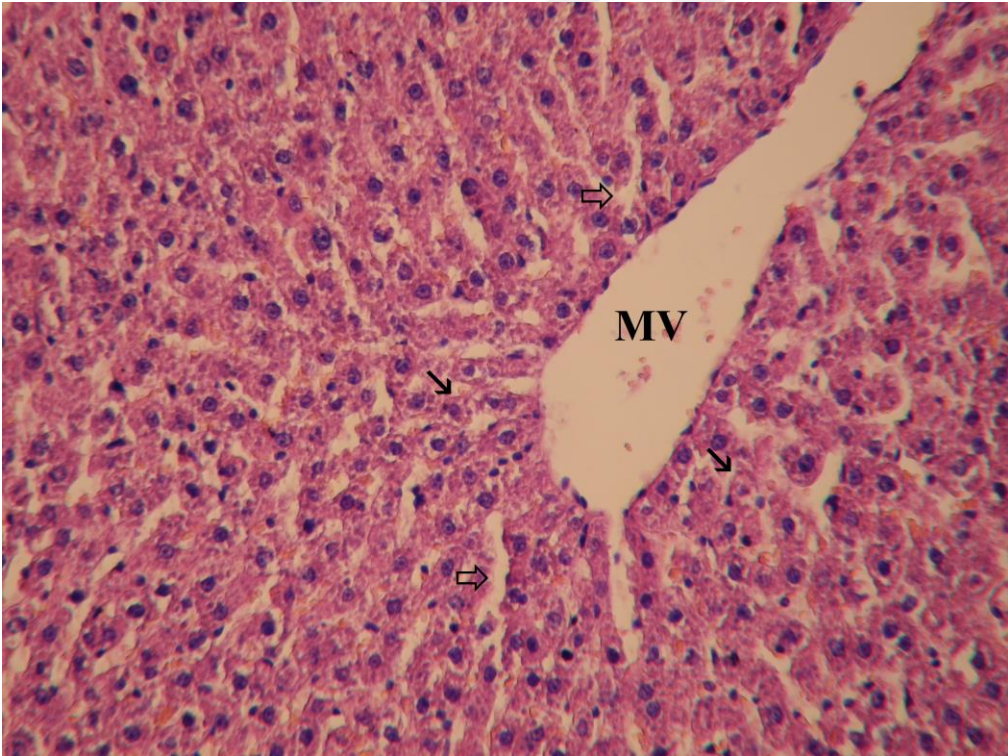
Şekil 4.10. Cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokusunun histolojik yapısı, →: Hepatositlerde dejenerasyon, ⇨: Sinüzoidlerde genişleme, ◆: Vasküler konjesyon ←: Hemaraji, H&E, X200



Şekil 4.11. Mirisetin + Cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokusunun histolojik yapısı, ◆: Vasküler konjesyon, ⇨ : İnflamatuvar hücre infiltrasyonu, H&E, X100



Şekil 4.12. Mirisetin + Cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokusunun histolojik yapısı, ◆: Vasküler konjesyon, →: Hepatositlerde dejenerasyon, ◄: Hemaraji, H&E, X200



Şekil 4.13. Mirisetin + Cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokusunun histolojik yapısı, MV: Merkezi ven, →: Hepatositlerde dejenerasyon, ⇨: Sinüzoidlerde genişleme, H&E, X200

Çizelge 4.3. Karaciğer dokusunda histolojik bulguların değerlendirilmesi

Gruplar	Patoloji					
	Nekroz	İnflamatuar hücre infiltrasyonu	Vasküler konjesyon	Hepatosellüler dejenerasyon	Sinüoitlerde genişleme	Hemoraji
<b>Kontrol</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Mirisetin</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Cıva klorid</b>	+++	++	++	+++	+++	+++
<b>Mirisetin+Cıva klorid</b>	-	+	++	++	+	+

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

## 5. TARTIŞMA

Karaciğer vücudumuzdaki toksik kimyasalların ve ilaçların detoksifikasyonundan sorumlu hayati organlardan biri olduğundan tüm zehirli kimyasalların hedef organı olarak tanımlanmaktadır (Vuda ve ark., 2012). Bu yüzden karaciğer toksisitesi yaygın olarak görülen klinik bir durumdur. Karaciğer hastalıklarının ortaya çıkmasında oksidatif stres önemli rol oynar. Özellikle karaciğerde siroz gibi birçok karaciğer hastalığına sebep olmaktadır. Oksidatif stres kaynaklı karaciğer fibrozunun ve fibroz sonucu gelişecek olan birçok hastalığın engellenmesinde antioksidanların önemli bir rolü vardır. Vücutta oksidatif stresin oluşmasını sağlayan serbest radikaller birçok yolla üretilirse de üretilen bütün radikaller oksidatif stresi oluşturmaz. Ancak hücre içi ve hücre dışı bazı faktörlerinde etkisiyle reaktif oksijen türlerinin oluşması tetiklenerek oksidatif stres ortaya çıkar (Şen, 2015).

Cıva (Hg) ağır metaller arasında biyolojik bir işlevi bulunmayan ve toksik metaller arasında ilk sırayı alan çok önemli bir metaldir. (Zhou ve ark., 1998). Cıva, Uluslararası Kimyasal Güvenlik Programı (IPCS, International Program of Chemical Safety) tarafından çevredeki en tehlikeli kimyasallardan biri olarak tanımlanmıştır (Gilbert ve Grant-Webster 1995). Bu ağır metal, toksikolojik, nörotoksik, embriyotoksik ve sitotoksik gibi etkileri ile çevredeki geniş yayılımı ve kalıcılığı ile en tehlikeli ksenobiyotik sınıfa da dahil edilmektedir (Gundacker ve ark., 2006). Yapılan pek çok çalışmada cıvanın deney hayvanlarının karaciğer dokularında histopatolojik değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (Wadaan, 2009; Branco ve ark., 2012; Uzunhisarcıklı ve ark., 2016; Elblehil ve ark., 2019). Cıva toksisitesinin, reaktif oksijen türlerinin üretilmesi, lipid peroksidasyonunun uyarılması, sülfidril gruplarının kaybı ve antioksidan rezervlerinin tükenmesi ile sonuçlanan oksidatif strese bağlı olduğu düşünülmektedir (Dewanjee ve ark., 2013).

Cıva endüstriyel işlemler sonucu bir kısmı havaya karışarak yağmurlarla yeryüzüne dönmektedir. Bir kısmı ise doğrudan su kaynaklarına karışmaktadır. Sularda yaşayan planktonlar cıvayı daha toksik bir form olan metilcıvaya dönüştürürler. Planktonlarla beslenen küçük organizmalar metilcıvayı vücutlarına alırlar, besin zinciri ile daha üst organizmalarda da beslenme yoluyla birikir (Gövercin, 2010).

Toksikolojik çalışmalarda, vücut ağırlığındaki azalma, deney hayvanlarında genel sağlık durumunun bozulmasının bir göstergesi olarak kullanılır ve organ ağırlığındaki değişiklikler, organ toksisitesinin değerlendirilmesinde önemli kriterlerden biridir (Uzunhisarcikli ve ark., 2016). Cıva gibi toksik maddelere maruziyet sonucu görülen önemli özelliklerden vücut ağırlığındaki değişimlerdir. Bununla birlikte nisbi organ ve organ ağırlıkları da toksisitenin araştırılması için önemli kriterlerdendir (Demir, 2012). Vücut ve organ ağırlıklarındaki azalmanın besin alımındaki azalmaya bağlı olabileceği (Mahboob ve ark., 2001; Chung ve ark., 2002; Ogutcu ve ark., 2006; Jaiswal ve ark., 2013) ya da lipid ve protein yıkımından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (Mansour ve Mossa, 2010). Yapılan pek çok çalışmada ağır metallerin deney hayvanlarında vücut ağırlığı ile net ve nisbi karaciğer ağırlıklarında azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir (Mahboob ve ark., 2001; Jaiswal ve ark., 2013; Liu ve ark., 2016). Bunun yanı sıra ağır metal uygulanan hayvanların organ ağırlıklarında artış olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Planas-Bohne ve ark., 1985; Institoris ve ark., 2001b; Cobbina ve ark., 2015). Yapılan önceki çalışmalarda flavonoidlerin içinde cıvanın da bulunduğu çeşitli kimyasalların sebep olduğu vücut ve organ ağırlığındaki azalmayı düzelttiği rapor edilmiştir (Lee ve ark., 2003; Jaiswal ve ark., 2013).

Yapılan bu çalışmada da cıva klorid ve cıva klorid+mirisetin uygulanan gruplar kontrol ve mirisetin grupları ile karşılaştırıldığında cıva toksisitesine bağlı olarak organ ve nisbi organ ağırlıklarında azalma meydana geldiği gözlenmiştir. Bu bulgular biyokimyasal değişiklikler ve histolojik parametrelerle de korelasyon göstermektedir.

Albümin karaciğerde sentezlenir fakat depo edilmez. Salgılanır salgılamaz portal dolaşıma verilir ve kanda bol miktarda bulunur ve 585 aminoasitten oluşan tek polipeptit zincirinden meydana gelir. Kanda bulunan proteinlerin %60'ını oluşturur. Ayrıca, doku sıvılarında, özellikle kas ve deride, az miktarda gözyaşı, ter, mide suları ve safrada da bulunur. Albümin; metalleri, iyonları, yağ asitlerini, aminoasitleri, metabolitleri, enzimleri, hormonları ve ilaçları bağlar. Karaciğerde her gün sentezlenen albümin miktarı 12-14g/gün civarındadır. Karaciğer albümin sentez hızını iki katına çıkarma kapasitesine sahiptir (Koşan, 2002). Serum albümin konsantrasyonu düşüklüğü inflamasyona bağlı redistribüsyon sonucu veya sıvı infüzyonlarına bağlı dilüsyon sonucu oluşabilir (Yentür, 2002).

Cıva klorid ile yapılan birçok çalışmada plazmadaki albümin seviyesinde azalma meydana geldiği rapor edilmiştir. Uzunhisarcıklı ve ark., (2016) yaptıkları bir çalışmada ratlara cıva klorid uygulamışlar ve albümin miktarlarında azalma olduğunu rapor etmişleridir.

Yapılan bu tez çalışmasında da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında cıva klorid uygulanan gruplarda serum albümin seviyelerinde azalmaya neden olduğu, bir flavonoid olan mirisetinin ise incelenen parametre üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeltici bir etki oluşturmadığı gözlemlenmiştir.

Serum ALP biliyer epitelinde oluşan bir hasar sonucu kandaki seviyesi artış gösterir. Serum ALP seviyesi, ağırlıklı olarak karaciğer ve kemiklerden bunun yanı sıra da plasenta ve barsaklarda katkı sağlar. Serum ALP seviyesinde görülen artışın karaciğer dokusundan kaynaklanan bir hasar olduğunu tespit etmek için diğer bir kolestaz enzimini olan GGT enziminin de eş zamanlı olarak yükselmesi ile doğrulanır (Shashi, 2007). Literatürde yer alan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında ALT seviyesinde bazen artış olduğu bazen azalma olduğu gözlenmiştir. Bağırsaklarda kalsiyum emilimi ile ALP artış paralellik göstermektedir. D vitamini alınması ile bağırsak ALP enziminde 2-3 kat artma görülmektedir (Durak ve Gürü, 2012). El-Shenawy ve Hassan (2008) yaptıkları bir çalışmada Sprague-Dawley ratlara intraperitoneal enjeksiyonla cıva klorid uygulamışlar. alkalın fosfataz (ALP) seviyesinin azaldığını rapor etmişlerdir. Wadaan (2009) yaptığı bir çalışmada ratlara oral olarak cıva klorid uygulamış ve ALP seviyelerinin azaldığını rapor etmiştir. Yapılan bir çalışmada sağlıklı albino ratlara cıva klorid verilmiş ve karaciğer enzim aktivitelerinin biyokimyasal parametreleri incelenmiş, ALP seviyelerinde artış olduğu gözlemlenmiştir (Al-Zubaidi ve ark., 2015). Kaoud ve ark (2012), yaptıkları bir çalışmada *Oreochromis niloticus* türündeki balıklara cıva klorid uygulamışlar ve enzim aktivitelerini incelemişler. Uygulama sonucunda ALP enzim seviyelerinde artış olduğunu rapor etmişler. Uzunhisarcıklı ve ark., (2016), yaptıkları bir çalışmada ratlara cıva klorid uygulamışlar ve ALP seviyelerinde artış olduğunu gözlemlenmişler.

Yapılan bu tez çalışmasında da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında cıva klorid uygulanan gruplarda serum ALP seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu, fakat bir flavonoid olan mirisetinin ise incelenen parametre üzerinde iyileştirici bir etki oluşturmadığı gözlemlenmiştir.

Serum ALT; transaminaz grubuna ait bir enzimdir. Başta karaciğer olmak üzere böbrekte, kalpte ve iskelet kasında üretilir. ALT ölçümleri, parankimal karaciğer hasarını teşhis etmede kullanılır. Herhangi bir klinik anormalide ALT enzim düzeylerinde artış meydana gelir (Johnstan, 1999). Yapılan önceki çalışmalarda cıvanın deney hayvanlarında serum ALT enzim seviyelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Kaoud ve ark., 2012; Uzunhisarcıklı ve ark., 2016). Yapılan başka bir çalışmada da ratlara 3 hafta süreyle intraperitoneal enjeksiyon yoluyla 0,25 mg/kg cıva klorid ile muamelenin sonucunda ALT seviyesinin arttığı gözlemlenmiştir (Necip ve ark., 2013). Bir başka çalışmada da ratlara 60 gün boyunca haftada 3 kez 5 mg/kg cıva klorid uygulanmış ve sonucunda karaciğer dokusunda ALT değerlerinde artış gözlemlenmiş ve bu artışın hücresel komponentlerin sızmasına neden olan biyomembranların lipit peroksidasyonundan kaynaklandığını bildirilmiştir (Bashandy ve ark., 2011). ALT seviyesindeki bu sonuçlar karaciğerde dejeneratif değişiklikleri gösteriyor olabilir (El-Nekeety ve ark., 2009).

Yapılan bu tez çalışmasında da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında cıva klorid uygulanan gruplarda serum ALT seviyesinde artışa neden olduğu, bir flavonoid olan mirisetinin ise incelenen parametre üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileştirici etki oluşturduğu gözlemlenmiştir.

Serum AST, hücre sitoplazmasında ve yüksek konsantrasyonlarda karaciğer, kalp ve iskelet kas dokularında bulunur. Miyokardiyal enfarktüs ve hepatik hastalıkların tedavi ve tanısında kullanılır. AST'nin 5-10 kat yükselmesi karaciğerde ciddi metastatik karsinoma olduğunu gösterir (Johnstan, 1999). Serum AST, kalp, beyin, iskelet kası ve karaciğer dokusunda lokalize iken ALT esasen karaciğerde lokalize olup, iskelet kası ve kalp dokusunda düşük enzimatik aktivite gösterir. Ayrıca serum AST hem hepatositlerden hem de miyositlerden salındığı için kandaki ALT seviyesi AST seviyesine göre karaciğerde oluşan herhangi bir hasarı tespit etmek için daha güçlü bir biyobelirteç olarak kabul edilir (Çağlayan, 2018). Cobbina ve ark., (2015) yaptıkları bir çalışmada erkek ve dişi farelere içme suyunda cıva, kurşun, kadmiyum ve arsenikten oluşan ağır metal karışımı uygulamışlar ve serum AST, seviyelerinde artış olduğunu rapor etmişlerdir. Kaoud ve ark (2012), yaptıkları bir çalışmada *Oreochromis niloticus* türündeki balıklara cıva klorid uygulamışlar ve enzim aktivitelerini incelemişler.

Uygulama sonucunda AST enzim seviyelerinde artış olduğunu rapor etmişler. Uzunhisarcıklı ve ark., (2016), yaptıkları bir çalışmada ratlara cıva klorid uygulamışlar ve AST seviyelerinde artış olduğunu gözlemlemişler.

Yapılan bu tez çalışmasında da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında cıva klorid uygulanan gruplarda serum AST seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu, bir flavonoid olan mirisetinin ise incelenen parametre üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileştirici etki oluşturmadığı gözlemlenmiştir.

Canlılarda teşhise yardımcı önemli ölçütlerden bir tanesi de hematolojik parametrelerin incelenmesidir. Kanın bileşimi beslenme, çevresel faktörler, stres gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Keskin ve ark., 2002). Literatürde yapılan çalışmalarda cıva klorid, bakır, kurşun gibi ağır metaller uygulanan canlıların hematolojik parametreleri incelenmiş. Verilen ağır metal ve uygulama yapılan canlılara göre parametrelerde değişiklikler gözlenmiş. Uzunhisarcıklı ve ark., (2016) yaptıkları bir çalışmada ratlara cıva klorid uygulamış WBC ve trombosit miktarında artış, Maheswaran ve ark., (2008) yaptıkları bir çalışmada *Clarias batrachus* türü balıklara cıva uygulanmış ve WBC seviyelerinde artış, RBC ve HGB seviyelerinde ciddi bir düşüş olduğunu gözlemlemişler. Yapılan başka bir çalışmada tavşanlardan alınan kan örnekleri cıvaya maruz bırakılmış ve zamana bağlı olarak PLT, WBC, RBC seviyelerinde azalma, hemoglobin ve hematokrit (HTC) miktarında artış (Capcarová ve ark., 2009), Guedenon ve ark., (2012), *Clarias Gariepinus* türündeki bir balığa kadmiyum ve cıva uygulamışlar. Sonuç olarak, WBC, RBC, hemoglobin, hematokrit, lenfosit miktarlarında azalma, PLT, MCV, MCH ve MCHC seviyelerinde artma gözlemlenmişler. Hounghatin ve ark., (2013), yaptıkları bir çalışmada Wistar ratlara farklı dozlarda cıva ve kadmiyum uygulamışlar ve WBC, RBC, HGB ve MCHC seviyeleri doza bağlı olarak azaldığını rapor etmişler. Elblehi ve ark., (2019) yaptıkları bir çalışmada ratlara cıva klorid uygulamışlar. Sonuç olarak, PCV, HGB ve WBC miktarında azalma, MCV, MCH, MCHC miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu gözlemlemişler.

Hematolojik analizler kapsamında, lenfosit, lökosit, eritrosit, monosit, MCV, hematokrit, MCH, MCHC, hemoglobin, trombosit ve Pct gibi önemli parametreler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışma sonucunda cıva klorid uygulanan grup kontrol grubu ve mirisetin uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında WBC, nötrofil, lenfosit, RBC, HMB, HTC ve MHCH seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, MCV ve PLT seviyesinde ise artış gözlemlendi. Mirisetin+cıva klorid uygulanan grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise WBC, nörofil, lenfosit, RBC ve HTC seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, HMG, MCHC ve PLT seviyelerinde artış olduğu gözlemlenmiştir.

Ağır metallerin reaktif oksijen türleri oluşturup oksidatif strese neden olarak hücre hasarı yaptığı bilinmektedir (Méndez-Armenta ve ark., 2011; Apaydın ve ark., 2016). Pek çok çalışma, cıva kloridin aşırı reaktif oksijen türleri oluşturmasıyla karakterize edilen oksidatif strese neden olduğunu göstermektedir (Su ve ark., 2008; Boujbiha ve ark., 2009; Rao ve Chhunchha, 2010). Literatürde cıva klorid ile yapılan birçok çalışmada doku hücrelerinde nekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, dejenerasyon, vakoalizasyon, sinüzoital konjesyon gibi histopatolojik değişiklikler gözlemlenmiştir (Benarjee ve Bhattacharya, 1995), (Vicas ve ark., 2021), (Li ve ark., 2018). Wadaan (2009) yaptığı bir çalışmada ratlara oral olarak cıva klorid uygulamış ve karaciğer dokularında merkezi vende deformasyon, hepatositlerde dejenerasyon ve nekrotik alanlar gibi histopatolojik değişiklikler gözlemlenmiştir. Elblehi ve ark., (2019) yaptıkları bir çalışmada ratlara cıva klorid uygulamışlar ve hepatositlerde sitoplazmik vokaolizasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, sinizoidlerde genişleme, Kupffer hücrelerinde atrofi, orta dereceli konjesyon, portal alanda genişleme gibi histopatolojik değişiklikler gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Uzunhisarcıklı ve ark., (2016) yaptıkları bir çalışmada ratlara cıva klorid uygulamışlar ve karaciğer dokularında nekroz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, konjesyon, sinozoidlerde dilatasyon gibi histopatolojik değişiklikler gözlemlenmişlerdir. Balıklarla yapılan bir çalışmada 15 gün süreyle HgCl<sub>2</sub> uygulanan gruptaki balıkların karaciğerinde ortadan şiddetliye kadar değişen dejeneratif ve nekrotik değişiklikler gözlemlenmiş. Hepatositlerin çoğunluğunda hidropik ve vakuolar dejenarasyonlar, ara ara fokal nekroz alanlar tespit edilmiş. 30 gün süreyle HgCl<sub>2</sub> verilen grupta ise karaciğerde yukarıdaki histopatolojik değişikliklerin şiddetinde ve yaygınlığında belirgin artış olduğu bildirilmiştir (Erdoğan ve ark., 2010).

Yapılan başka bir çalışmada cıva klorid ile muamele edilen grupta kalplerinde hücre infiltrasyonu, kalp kası fibrillerinde disorganizasyon ve dejenerasyon, bağ dokuda ödem, miyositlerde dejenerasyon gibi histopatolojik değişiklikler meydana geldiği tespit edilmiştir (Arıkan ve ark., 2012). Yapılan başka bir çalışmada erkek ve dişi ratlara cıva klorür uygulanmış ve karaciğer dokularında, hepatositler normal poligonal yapılar göstermiş. Parankim düzensizliği ve fibrozis gibi histopatolojik değişiklikler gözlemlendiğini rapor etmişlerdir (Hazalhoff ve ark., 2018).

Yapılan bu tez çalışmasında cıva klorid uygulanan grupta şiddetli nekroz, sinüzoidlerde genişleme, hepatosellüler dejenerasyon, hemoraji, orta dereceli inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve vasküler konjesyon gibi histopatolojik bulgular tespit edilmiştir. Mirisetin+cıva klorid uygulanan grupta ise orta dereceli vasküler konjesyon ve hepatosellüler dejenerasyon ile hafif şiddette sünizoidal genişleme, hemoraji ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlemlenmiştir.

Birçok bitkinin zengin antioksidan kaynağı olduğu ve bu antioksidanların oksidatif-antioksidatif dengesizliklerden kaynaklanan hasarı önlemesinde veya tedavisinde yararlı olabileceği bilinmektedir (Raeeszadeh ve ark., 2021). Antioksidan özellik gösteren flavonoidler, serbest radikal toplayıcı özelliktedirler. Hidrojenlerin ayrılmasıyla oluşan flavonoid radikalleri, ortamdaki eser metallere şelat halka oluşturarak kararlı duruma geçmektedir (Elik ve ark., 2007). Kuersetin, mirisetin, kaemferol, katekin ve rutin gibi flavonoidlerin antioksidan etkilerine bakılmış ve bunlar içinde mirisetinin antioksidan aktivitesinin en yüksek olduğu gösterilmiştir. Mirisetinin diğerlerine göre fazla fenolik hidroksil grubu vardır. Flavonoidlerin fenolik hidroksil grup sayısındaki artışa bağlı olarak antioksidan aktivitelerinin arttığı kanıtlanmıştır (Pekkarinen ve ark., 1999). Mirisetin (3, 5, 7, 3', 4', 5 - heksahidroksiflavon), meyveler, portakallar ve üzümler dahil olmak üzere birçok yenilebilir bitkide ve ayrıca birçok bitki ve çayda bulunur (Jiang ve ark., 2019). Tüketilen mirisetinin bir kısmı gastrointestinal sistemde absorbe edilirken geriye kalan kısmı gastrointestinal mikrobiyotik tarafından metabolize edilmektedir. Mirisetinin antioksidan etkilerinin yanı sıra çeşitli tedavi edici özellikleri bulunmaktadır (Okan, 2014). Ayrıca mirisetinin güçlü antimutajen ve antikarsinojen olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (Ong ve Khoo, 1997).

Bununla birlikte flavonol alt sınıfına ait olan mirisetin daha çok dutsu meyvelerde, çayda, şarapta, sebzelerde, tıbbi bitkilerde bulunmaktadır (McDonald ve ark., 1998).

Mirisetin metabolizması ile ilgili olarak literatürde insanlarla yapılmış bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak sıçanlarla oral mirisetin verilerek idrar ve feçeste mirisetin metabolitlerinin araştırıldığı bir çalışmada mirisetin'in ana metabolitinin idrarla atılan 3-5 dihidroksifenil asetik asit olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca neomisin uygulanan sıçanlarda mirisetin metabolitlerinin tamamen kaybolmasıyla mirisetin'in barsak bakterileri tarafında metabolize edildiği sonucuna varılmıştır (Griffiths ve Smith, 1972).

Literatürde mirisetinin toksik maddelerin dokulara verdiği zararı engelleyerek dokularda iyileşme gösterdiğini saptayan birçok çalışma mevcuttur. Panickar ve Anderson (2011) yaptıkları bir çalışmada mirisetinin hücre şişmesi ve iskemik hasar sırasında artan serbest radikal üretimini önemli ölçüde azaltabileceği ve mitokondriyal membranda oksijen-glikoz yoksunluğuna bağlı potansiyel düşüşü iyileştirebileceği de gözlemişler. Yapılan pek çok çalışmada flavanoidlerin ağır metallerin neden olduğu karaciğer hasarını azalttığı rapor edilmiştir (Chapman ve Chan, 2000; El-Demerdash, 2001; Uzunhisarcıklı ve ark., 2016; Obafemi ve ark., 2019). Yapılan başka bir çalışmada mirisetin'nin dekstran sülfat sodyumun (DSS) neden olduğu ülseratif kolite üzerine koruyucu etkisi incelenmiş. Sonuçlar, mirisetin'nin doza bağlı bir şekilde uygulanması vücut ağırlığı kaybını koruduğunu ve histolojik hasarı önemli ölçüde azalttığını göstermiş. Ayrıca mirisetin'in nitrik oksit (NO), miyeloperoksidaz (MPO) ve malondialdehit (MDA) üretimini azaltırken, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesini arttırdığı rapor edilmiştir (Zhao ve ark., 2012).

Cıva gibi ağır metaller ve toksik maddelere karşı antioksidan etki gösteren flavonoidler bunun yanı sıra antitümör, antiviral, antirombotik, antiinflamatuvar, antialerjik, vasodilatasyon, hücrel immünitinin sitümilasyonu ve aterosklerosis ve kroner kalp hastalıklarından koruma gibi etkileri de mevcuttur (Koyu ve ark., 2006).

Yapılan bu tez çalışmasında da araştırılan parametrelere dayanarak mirisetinin cıva kloridin neden olduğu hepatotoksisiteyi azalttığı ancak tam olarak korumadığı gözlemlenmiştir. Mirisetin bu koruyucu etkisini cıvanın neden olduğu reaktif oksijen türlerini azaltarak göstermiş olabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ağır metallerin de içinde bulunduğu toksik maddeler endüstriyel ve insan kaynaklı faaliyetler sonucunda veya doğal yollardan çevremizde artan miktarda birikmektedir. Bu tür ağır metaller besin zinciri yoluyla veya mesleki maruziyet yoluyla insanlarda istenmeyen etkilere neden olabilmektedir. Cıvanın da dahil olduğu ağır metaller ROS üretimin artırıp oksidatif hasara neden olarak, histopatolojik ve biyokimyasal değişiklikler yaparak hücre ve dokularda hasara neden olurlar. Bitkisel kaynaklı flavonoidlerin ise ROS üretimini azaltarak koruyucu etki yaptığı bilinmektedir. Bu nedenle çevremizdeki kirleticilerin istenmeyen etkilerini azaltmak amacıyla çeşitli gıda takviyeleri, vitaminler ve bitkisel kaynaklı flavonoidlerin kullanılması gittikçe yaygınlaşmaktadır.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında 4 hafta boyunca ratlara düşük dozda bir ağır metal olan cıva klorid uygulanmıştır. Cıva klorid ratlarda hepatotoksisiteye neden olmuş, oluşan bu toksisite üzerine bir flavonoid olan antioksidan özellikli mirisetinin tam olarak olmasa da koruyucu etkisinin olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, cıva kloridin kullanımından kaçınılmalı veya bilinçli olarak kullanılması sağlanmalı, kullanımı asgari seviyeye indirilmeli ve cıva klorid yerine kullanılacak alternatif maddeler aranmalıdır. Ayrıca antioksidan maddelerinin kullanımının iyileştirici etkileri göz önüne alınarak bunların da uygun dozlarda ve uygun sürede kullanılmasına dikkat edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

- Adams, D., Sonne, C., Basu, N., Dietz, R., Nam, D., Leifsson, P. ve Jensen, A., 2010. Mercury contamination in spotted seatrout, *Cynoscion nebulosus*: An assessment of liver, kidney, blood, and nervous system health. *Science of the Total Environment*, 408, 5808–5816.
- Al-Zubaidi, E. Ve Rabee, A., 2015. Effect of Mercuric Chloride on Biochemical and Hematological Parameters in Male Albino Mice. *International Journal of Science and Research (IJSR)*, 2319-7064.
- Akintunde, J., ve Babaita, A., 2017. Effect of PUFAs from *Pteleopsis suberosa* stem bark on androgenic enzymes, cellular ATP and prostatic acid phosphatase in mercury chloride-exposed rat. *Middle East Fertility Society Journal*, 22, 211-218.
- Almeer, R., Albasher, G., Kassab, R., Ibrahim, S., Alotibi, F., Alarifi, S., Ali, D., Alkahtani, S. ve Abdel Moneim, A., 2020. *Ziziphus spina-christi* leaf extract attenuates mercury chloride-induced testicular dysfunction in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 27,:3401–3412.
- Ame´lia Sarmentoa, A., Guilhermino, L. ve Afonso, A., 2004. Mercury chloride effects on the function and cellular integrity of sea bass (*Dicentrarchus labrax*) head kidney macrophages. *Fish & Shellfish Immunology*, 17, 489-498.
- Anderson, D., Bařaran, N., Dobrzynska, M., Bařaran, A. ve Yu, T., 1998. Flavonoids modulate Comet assay responses to food mutagens in human lymphocytes and sperm. *Mutation Research*, 269-277.
- Apaydın, F., Baş, H., Kalender, S. ve Kalender, Y., 2016. Subacute effects of low dose lead nitrate and mercury chloride exposure on kidney of rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 41, 219–224.
- Arıkan, H., Uzunhisarcıklı, M. ve Kalender, M., 2012. Ratlarda Cıva Klorid’in Kardiyotoksik Etkisi Üzerine Sodyum Selenit ve Vitamin E’nin Koruyucu Rolü. 21. Ulusal Biyoloji Kongresi, 03–07 Eylül 2012, Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye, 946-947.
- Aslanturk, A., Uzunhisarcıklı, M., Kalender, S. ve Demir, F. (2014). Sodium selenite and vitamin E in preventing mercuric chloride induced renal toxicity in rat. *Food and Chemical Toxicology*, 70, 185-190.
- Atkinson, A., Thompson, S., Khan, A., Graham, T., Ali, S., Shannon, C., Clarke, O. ve Upchurch, L., 2001. Assessment of a two-generation reproductive and fertility study of mercuric chloride in rats. *Food Chem. Toxicol*, 39, 73–84.
- Aycan S., 2015. Ratlarda Tiyoasetamidle Oluşturulan Karaciğer Toksisitesi Üzerine Üzüm Çekirdeęi Ekstraktının Etkileri, (Uzmanlık Tezi), Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ.

- Banerjee, S. ve Bhattacharya, S., 1995. Histopathological Changes Induced by Chronic Nonlethal Levels of Elsan, Mercury, and Ammonia in the Small Intestine of *Channa punctatus* (Bloch). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 31(1), 62-68.
- Baş, H. ve Kalender, S., 2016. Antioxidant Status, Lipid Peroxidation and Testis histoarchitecture Induced by Lead Nitrate and Mercury Chloride in Male Rats. *Braz. Arch. Biol. Technol.*, 59, 1-9.
- Bashandy, S. A., Alhazza, I. M., El-Desoky, G. E. ve Al-Othman, Z. A. (2011). Hepatoprotective and hypolipidemic effects of *Spirulina platensis* in rats administered mercuric chloride. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(2), 175-182.
- Bashir, S., Sharma, Y., Irshad, M., Gupta, S. ve Dogra, T., 2006. Arsenic-Induced Cell Death in Liver and Brain of Experimental Rats. *Pharmacology and Toxicology*, 98, 38-43.
- Baş, H., Kalender, S., Karaboduk, H. ve Apaydın, F., 2015. The Effects on Antioxidant Enzyme Systems in Rat Brain Tissues of Lead Nitrate and Mercury Chloride. *Gazi University Journal of Science*, 28(2), 169-174.
- Boujbiha, M., Hamden, K., Guerhazi, F., Bouslama, A., Omezzine, A., Kammoun, A., El-Feki, A., 2009. Testicular toxicity in mercuric chloride treated rats: association with oxidative stress. *Reprod. Toxicol*, 28, 81-89.
- Boujbiha, M., Salah, G., Ben Feleh, A., Saoudi, M., Kamoun, H., Bousslema, A., Omezzine, A., Said, K., Fakhfakh, F. ve El Feki, A., 2012. Hematotoxicity and Genotoxicity of Mercuric Chloride Following Subchronic Exposure Through Drinking Water in Male Rats. *Biol Trace Elem Res*, 148, 76-82.
- Bleau, H., Daniel, C., Chevalier, G., Vantra, H. and Hontela, A., 1996. Effects of Acute Exposure to Mercury Chloride and Methylmercury on Plasma Cortisol, T3, T4, Glucose and Liver Glycogen in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Toxicology*, 34, 221-235.
- Branco, V., Ramos, P., Canário, J., Lu, J., Holmgren, A. ve Carvalho, C., 2012. Biomarkers of Adverse Response to Mercury: Histopathology versus Thioredoxin Reductase Activity. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 1-9.
- Buzoğlu, H., 2020. Bir ağır metal olarak cıva, insan sağlığı ve deri. Hakan Buzoğlu. <https://www.hakanbuzoglu.com/vaskulitis-damar-iltihabi-deri/60-dermatoloji/sik-gorulen-cilt-hastaliklari/sik-gorulen-cilt-hastaliklari-anasayfa/1511-civa-insan-sagligi-deri-civa-zehirlenmesi>, (16.09.2020).
- Capcarová, M., Massányi, P., Kolesárová, A. ve Ondruška, L., 2009. Effect of mercury on selected haematological parameters of rabbits in vitro. *Slovak J. Anim. Sci.*, 42, 3-7.

- Canada, A., Giannella, E., Nguyen, T. ve Mason, R., 1990. The production of reactive oxygen species by dietary flavonols. *Free Radical Biol Med*, 9, 441-449.
- Celikoglu, E., Aslanturk, A. ve Kalender, Y., 2015. Vitamin E and Sodium Selenite Against Mercuric Chloride Induced Lung Toxicity in the Rats. *Braz. Arch. Biol. Technol.*, 58 (4), 587-594.
- Chapman, L., ve Chan, H., 2000. The influence of nutrition on methyl mercury intoxication. *Environmental Health Perspective*, 108 (1), 29-56.
- Chen, Y., Huang, C., Tsai, K., Yang, R., Yen, C., Yang, C., Lin-Shiau, S. ve Liu, S., 2006. Methylmercury Induces Pancreatic  $\beta$ -Cell Apoptosis and Dysfunction. *Chemical Research in Toxicology*, 19 (8), 1080-1085.
- Chung, M.K., Kim, J.C. ve Han., S.S., 2002. Developmental toxicity of flupyrzofos, a new organophosphorus insecticide, in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 40:723-729.
- Clarkson, T., 1997. The Toxicology of Mercury. *Crit. Rev. Clin.Lab.Sci.*, 34:369-403.
- Clarkson, T., 2002. The three modern faces of mercury. *Environ Health Perspect*, 110 (1):11-24.
- Cobbina, S., Chen, Y., Zhaoxiang, Z., Wu, X., Zhao, T., Zhang, Z., W Feng, W., Wang, W., Li, Q., Wu, X. ve Yang, L., 2015. Toxicity assessment due to sub-chronic exposure to individual and mixtures of four toxic heavy metals. *Journal of Hazardous Materials*, 294, 109-120.
- Cotoraci, C.ve Hermenean, A., 2021. Nano Selenium—Enriched Probiotics as Functional Food Products against Cadmium Liver Toxicity. *Materials*, 14, 1-16.
- Çağlayan, C., 2018. Ratlarda Cıva (II) Klorür Kaynaklı Karaciğer ve Böbrek Hasarı Üzerine rutin'in Etkilerinin Araştırılması. (Doktora Tezi), Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Çebi, A., Diraman, E., ve Sezgin, F., 2021. Karaciğerde Detoksifikasyon. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, Özel Sayı (32), 1156-1161.
- Çiftçi, O., Öcan, C., Kamışlı, Ö., Çetin, A., Başak, N. ve Aytaç, B., 2015. Hesperidin, a Citrus Flavonoid, Has the Ameliorative Effects Against Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) in a C57BL/J6 Mouse Model. *Neurochemical Research*, 40, 1111–1120.
- Çolak, E., 2011. Karbon Tetraklorürün (CCl<sub>4</sub>) İndüklendiği Karaciğer Hasarı ve Oksidatif Steres Üzerine *Cynara scolymus L.* Yaprağı Ekstratının Etkileri. (Yüksek Lisans Tezi), Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

- Daggett, D., Oberley, T., Nelson, S., Wright, L., Kornguth, S., Siegel, F., 1998. Effects of lead on rat kidney and liver: GST expression and oxidative stress. *Toxicology*, 128, 191–206.
- Darabi, P., Khazali, H. ve Natanzi, M., 2019. Therapeutic potentials of the natural plant flavonoid apigenin in polycystic ovary syndrome in rat model: via modulation of pro-inflammatory cytokines and antioxidant activity. *Gynecol Endocrinol.*, 36(7), 582-587.
- Demir, F., 2012. Ratlarda Klorprifos'un Nefrotoksik Etkisi ve Kuersetin ve Kateşin'in Koruyucu Rolü. (Doktora Tezi), Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü ANKARA.
- Dewanjee, S., Sahu, R., Karmakar, S. ve Gangopadhyay, M., 2013. Toxic effects of lead exposure in Wistar rats: Involvement of oxidative stress and the beneficial role of edible jute (*Corchorus olitorius*) leaves. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 78-91.
- Dilekçi, U., 2011. Koledok ligasyonunun Neden Olduğu Karaciğer Hasarına Karşı N-Asetil Sisteinin Koruyucu Etkisinin İncelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi), Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Morfoloji Anabilimdalı EDİRNE.
- Ding, Y., Zhang, Z., Dai, X., ve Li, Y., 2012. Mirisetin Protects Against Cytokine-Induced Cell Death in RIN-m5f  $\beta$  Cells. *Journal of Medicinal Food*, 15, 733 - 740.
- Durak, Z. ve Gürü, M., 2012. Alkalen Fosfataz (ALP) Enziminin Özütlenmesi, İnhibisyonu ve Kinetik Modellenmesi. *Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University*, 28(1), 209-215.
- Dutta, M., Ghosh, D., Ghosh, A., Bose, G., Chattopadhyay, A., Rudra, S., Dey, M., Bandyopadhyay, A., Pattari, S., Mallick, S. ve Bandyopadhyay, D., 2014. High fat diet aggravates arsenic induced oxidative stress in rat heart and liver. *Food and Chemical Toxicology*, 66, 262-277.
- Elblehil, S., Hafez, M. ve El-Sayed, Y., 2019. L- $\alpha$ -Phosphatidylcholine attenuates mercury-induced hepato-renal damage through suppressing oxidative stress and inflammation. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 9333–9342.
- El-Demerdash, F., 2001. Effects of Selenium and Mercury on the Enzymatic Activities and Lipid Peroxidation in Brain, Liver, and Blood of Rats. *J. Environ. Sci. Health*, 36(4), 489- 499.
- Elik, M., Serdaroğlu, G. ve Özkan, R., 2007. Mirisetin ve Kuersetin Bileşiklerinin Antioksidan Etkinliklerinin Dft Yöntemiyle İncelenmesi. *C.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Fen Bilimleri Dergisi*, 28(2), 53-65.
- El-Nekeety, A., El-Kady, A., Soliman, S., Hassan, S., Abdel-Wahhab, A. 2009. Protective effect of *Aquilegia vulgaris* (L.) against lead acetate-induced oxidative stress in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 47(9), 2209-2215.

- El-Shenawy, S., ve Hassan, N., 2008. Comparative evaluation of the protective effect of selenium and garlic against liver and kidney damage induced by mercury chloride in the rats. *Pharmacological Reports*, 60, 199-208.
- Endo, T., Nakaya, S. ve Kimura, R., 1991. Mechanisms of Absorption of Inorganic Mercury from Rat Small Intestine. IV: Effect of Chelating Agents and Cysteine on Absorption of Mercuric Chloride in Situ and in Vitro. *Pharmacology and Toxicology*, 68 (3), 171-176.
- Erdoğan, B., Yılmaz, M., Ersan, Y. ve Koç, E., 2010. Capota capoeta capoeta (Guldenstaedt 1772)'NIN Bazı Doku Histopatolojisi Üzerine Cıva (II) Klorür'ün Toksik Etkileri. *Kafkas Üniv Fen Bil Enst Derg.*, 3(2), 11-18.
- Eraslan, G., Saygi, S., Essiz, D., Aksoy, A., Gul, H. ve Macit, E., 2007. Evaluation of aspect of some oxidative stress parameters using vitamin E, proanthocyanidin and N-acetylcysteine against exposure to cyfluthrin in mice. *Pestic. Biochem. Phys.*, 88, 43-49.
- Erkekoğlu, P., Kadioğlu, E., 2013. Cıva zehirlenmesi ve tedavisi. *Toksikoloji Bülteni*, 37, 6-9.
- Eşrefoğlu, M., 2016. Özel Histoloji. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd.Şti., 2016. 147, İstanbul.
- Falnoga, I., Kregar, I., Škleblin, M., Tušek-Žnidarič, M., Stegnar, P., 1993. Interactions of Mercury in Rat Brain. *Biological Trace Element Research*, 37, 71-83.
- Ferreira, M., Rius, S. ve Casati, P., 2012. Flavonoids: biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications, *Frontiers in Plant Science*, 3, 1-15.
- Gilbert, S., ve Grant-Webster, K., 1995. Neurobehavioral effects of developmental methylmercury exposure. *Environ. Health Perspect.*, 103, 135-42.
- Gordon, M. ve Roedig-Penman, A., 1998. Antioxidant activity of kuersetin and mirisetin in liposomes. *Chemistry and Physics of Lipids*, 97 (1), 79-85.
- Goering, P., Morgan, D. ve F. Ali, S., 2002. Effects of mercury vapor inhalation on reactive oxygen species and antioxidant enzymes in rat brain and kidney are minimal. *J Appl Toxicol.*, 22(3), 167-172
- Gong, P., Chen, F., Wang, L., Wang, J., Jin, S. ve Ma, Y., 2014. Environmental Toxicology And Pharmacology, 37 1015-1027.
- Gövercin, İ., 2010. İzmir İlinde Sütlerde Bazı Ağır Metal (Kurşun, Kadmiyum, Arsenik, Cıva, Bakır, Çinko) Düzeylerinin Belirlenmesi (Doktora Tezi). Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.

- Griffiths, L. ve Smith, G., 1972. Metabolism of mirisetin and related compounds in the rat metabolite formation in vivo and by the intestinal microflora in vitro. *Biochemical Journal*, 130, 141-151.
- Guedenon, P., Edorh, P., Hounkpatin, A., Alimba, C., Ogunkanmi, A., Nwokejiegbe, E., Deguenon, Y., Gbeassor, M. ve Creppy, E., 2012. Haematological Study Of *Clarias Gariepinus* Exposed To Chronic And Subchronic Doses Of Cadmium, Mercury And Combined Cadmium And Mercury. *Science and Nature*, 4, 2-19.
- Gundacker, C., Komarnicki, G., Zödl, B., Forster, C., Schuster, E. and Wittmann, K., (2006). Whole blood mercury and selenium concentrations in a selected Austrian population: Does gender matter? *Sci. Total Envir.*, 372, 76–86.
- Ha, T.K., Jung, I., Kim, M.E., Bae, S.K., ve Lee, J.S., 2017. Anti-cancer activity of mirisetin against human papillary thyroid cancer cells involves mitochondrial dysfunction-mediated apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 91:378-384.
- Hakkinen, S., Karenlampi, S., Heinonen, I., Mykkanen, H., Törrönen, A., 1999. Content of flavonols kuersetin, mirisetin, and kaempferol in 25 edible berries, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47, 2274-2279.
- Hazalhoff, M., 2018. Gender differences in mercury-induced hepatotoxicity: Potential Mechanisms. *Chemosphere*, 202, 330-338.
- Hrdina, P., Peters, D. ve Singhal, R., 1976. Effects of chronic exposure to cadmium, lead and mercury of brain biogenic amines in the rat. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 15(3), 483-493.
- Houngpatin, A., Edorh, P., Guédénon, P., Alimba, C., Ogunkanmi, A., Dougnon, T., Boni, G., Aissi, K., Montcho, S., Loko, F., Ouazzani, N., Mandi, L., Boko, M. ve Creppy, E., 2013. Haematological evaluation of Wistar rats exposed to chronic doses of cadmium, mercury and combined cadmium and mercury. *African Journal of Biotechnology*, 12(23),. 3731-3737.
- Institóris, L., Siroki, O., Ündeger, Ü., Basaran, N., Banerjee, B. ve De'si, I., 2001(a). Detection of the effects of repeated dose combined propoxur and heavy metal exposure by measurement of certain toxicological, haematological and immune function parameters in rats. *Toxicology*, 163, 185–193.
- Institóris, L., Siroki, O., Ündeger, Ü., Basaran, N. ve De'si, I., 2001(b). Immunotoxicological investigation of subacute combined exposure by permethrin and the heavy metals arsenic (III) and mercury (II) in rats. *International Immunopharmacology*, 1, 925–933.
- Jaiswal, N., Kumar, D. ve Rizvi, S.I., 2013. Red onion extract (*Allium cepa* L.) supplementation improves redox balance in oxidatively stressed rats. *Food Science and Human Wellness*, 2: 99–104.

- Jarrar, B. ve Taib, N., 2012. Histological and histochemical alterations in the liver induced by lead chronic toxicity. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 19, 203-210.
- Jiang, M., Zhu, M., Wang, L., ve Yu, S., 2019. Anti-tumor effects and associated molecular mechanisms of mirisetin. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 120: 109506.
- Johnstan, D., 1999. Special considerations in interpreting liver function tests. *American Family Physician*, 59, 2223-2230.
- Kahraman, A., Serteser, M. ve Köken, T., 2002. Flavonoidler. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 3, 01-08.
- Kahvecioğlu, Ö., Kartal, G., Güven, A., Timur, S., 2004. Metallerin Çevresel Etkileri-I. *Metalurji Dergisi*, sayı 136
- Kalender, S., Uzun, F. G., Demir, F., Uzunhisarcıklı, M. ve Aslanturk, A. (2013). Mercuric chloride-induced testicular toxicity in rats and the protective role of sodium selenite and vitamin E. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 456-462.
- Kang, B., Kim, S., Cho, D., ve Kim, T., 2005. Inhibition of interleukin-12 production in mouse macrophages via decreased nuclear factor- $\kappa$ B DNA binding activity by mirisetin, a naturally occurring flavonoid. *Archives of Pharmacal Research*, 28, 274-279.
- Kara, H., Karataş, F. ve Canatan, H., 2002. Effect of Single Dose Cadmium Chloride Administration on Oxidative Stress in Male and Female Rats. *Turk J Vet Anim Sci.*, 29, 37-42.
- Karakaya, S. ve El, S., 1997. Flavonoidler ve Sağlık. *Beslenme ve Diyet Dergisi / J Nutr and Diet*, 26(2), 54-60.
- Kaoud, H., Mahran, K., Rezk, A. ve Khalf, M., 2012. Bioremediation the toxic effect of mercury on liver histopathology, some hematological parameters and enzymatic activity in Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Researcher*, 4 (1), 60-70.
- Keskin, E., Çöl, R., Keçeci, T., İpek, H. ve Önder, F., 2002. Konya Bölgesinde Yetiştirilen Kaya Kekliklerinde (*Allectoris Gracea*) Bazı Hematolojik Parametreler. *Vet. Bil. Derg.*, 18 (3), 23-17.
- Kim, J., An, M., Shin, G., Lee, H., Kim, M., Kim, C. ve Kim, J., 2021. Mercury Chloride but Not Lead Acetate Causes Apoptotic Cell Death in Human Lung Fibroblast MRC5 Cells via Regulation of Cell Cycle Progression. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 1-14.
- Kojima, S., Şimada, H. ve Kiyozuma, M., 1989. Comparative effects of chelating agents on distribution, excretion, and renal toxicity of inorganic mercury in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacolgy*, 64(3), 471-84.

- Koşan, C., 2002. Nefrofik sendromda albümin metabolizması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Kliniği, Erzurum, 34, 51-53.
- Koyu, A., Gokcimen, A., Ozguner, F., Bayram, D., ve Kocak, A., 2006. Evaluation of the effects of cadmium on rat liver. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 284, 81–85.
- Kumar, A., Malhotra, A., Nair, P., Garg, M. ve Dhawan, D., 2010. Protective Role of Zinc in Ameliorating Arsenic-Induced Oxidative Stress and Histological Changes in Rat Liver. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 29 (2), 91-100.
- Lebel, C., Ali, S. ve Bondy, S., 1992. Deferoxamine inhibits methyl mercury-induced increases in reactive oxygen species formation in rat brain. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 112(1), 161-165.
- Lee, E., Lee, H., Shin, J., Yoon, S. ve Moon, J., 2003. The flavonoid kuersetin inhibits dimethylnitrosamine induced liver damage in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 55, 1169- 1174.
- Li, C., Xu, W., Chu, S., Zheng, Z., Xiao, Y., Li, L., Bi, H. ve Wei, L., 2018. The chemical speciation, spatial distribution and toxicity of mercury from Tibetan medicine Zuotai,  $\beta$ -HgS and HgCl<sub>2</sub> in mouse kidney. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 45, 104-113.
- Liu, C., Zheng, Y., Lu, J., Zhang, Z., Fan, S., Wu, D. ve Ma, J., 2010. Kuersetin protects rat liver against lead-induced oxidative stress and apoptosis. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 29, 158–166.
- Liu, J., Lu, Y., Li, W., Zhou, Z., Li, Y., Yang, X., Li, C., Du, Y. ve Wei, L., 2016. Mercury sulfides are much less nephrotoxic than mercury chloride and methylmercury in mice. *Toxicology Letters*, 262, 153-160.
- Livardjani, F., Ledig, M., Kopp, P., Dahlet, M., Leroy, M. ve Jaeger, A., 1991. Lung and blood superoxide dismutase activity in mercury vapor exposed rats: effect of N-acetylcysteine treatment. *Toxicology*, 66(3), 289-295.
- Ma, Y., Zheng, Y., Dong, X. ve Zou, X., 2018. Effect of mercury chloride on oxidative stress and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 signalling molecule in liver and kidney of laying hens. *Animal Physiology and Nutrition*, 102, 1199–1209.
- Mahboob, M., Shireen, K., Atkinson, A. ve Khan, A., 2001. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activity in different organs of mice exposed to low level of mercury. *J. Environ. Sci. Health*, 36 (5), 687–697.
- Maheswaran, R., Devapaul, A., Muralidharan, S., Velmurugan, B. ve Ignacimuthu, S., 2008. Haematological studies of fresh water fish, *Clarias batrachus* (L.) exposed to mercuric chloride. *A journal for biology beyond borders*, 2, 1,-49.

- Manosur, S.A. ve Mossa, A.H., 2010. Oxidative damage, biochemical and histopathological alterations in rats exposed to chlorpyrifos and the antioxidant role of zinc. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 96:14-23.
- Martinez, C., Escobar, A., Torres, J., Brum, D., Santos, F., Alonso, M., Saldaña, M., Vassallo, D., Peçanha, F., Leivas, F. ve Wiggers, G., 2014. Chronic exposure to low doses of mercury impairs sperm quality and induces oxidative stress in rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 77, 143–154.
- Maqbool, F., Bahadar, H., Niaz, K., Baeri, M., Rahimifard, M., Navaei-Nigjeh, M., Ghasemi-Niri, S. ve Abdollahi, M., 2016. Effects of methyl mercury on the activity and gene expression of mouse Langerhans islets and glucose metabolism. *Food and Chemical Toxicology*, 93, 119-128.
- Mazumder, D., 2005. Effect of chronic intake of arsenic-contaminated water on liver. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 206, 169-175.
- McDonald, M., Hughes, M., Burns, J., Lean, M., Matthews, D., ve Crozier, A., 1998. Survey of the free and conjugated resveratrol and pterostilbene content of red wines of different geographical origins. *Journal of the Agricultural and Food Chemistry*, 46, 368-375.
- McNeil, S. ve Bhatnagar, M., 1985. Ultrastructure of the testis of Pekin ducks fed methyl mercury chloride: seminiferous epithelium. *American Journal of Veterinary Research*, 46(9), 2019-2025.
- Méndez-Armenta, M., Nava-Ruiz, C., Fernández-Valverde, F., Sánchez-García, A., ve Rios, C., 2011. Histochemical changes in muscle of rats exposed subchronically to low doses of heavy metals. *Environ. Toxicol. Pharmacol*, 32, 107–112.
- Miean, K. ve Mohamed, S., 2001. Flavonoid (resveratrol, pterostilbene, kaempferol, luteolin, and apigenin) content of edible tropical plants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49, 3106-3112.
- Moussa, H., Hachfi, L., Trimèche, M., Najjar, M. ve Sakly, R., 2010. Accumulation of mercury and its effects on testicular functions in rats intoxicated orally by methylmercury. *Andrologia*, 43 (1), 23-27.
- Ijaz, M., Anwar, H., Iqbal, S. ve Ismail, H., 2021. Protective effect of myricetin on nonylphenol-induced testicular toxicity: biochemical, steroidogenic, hormonal, spermatogenic, and histological-based evidences. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(4), 1-16.
- Mumtaz, S., Ali, S., Khan, R., Andleeb, S., Ulhaq, M., Khan, M. ve Shakir, H., 2019. The protective role of ascorbic acid in the hepatotoxicity of cadmium and mercury in rabbits. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 14087–14096.

- Naidoo, S., Bester, M., Arbi, S., Venter, C., Dhanraj, P. ve Oberholzer, H., 2019. Oral exposure to cadmium and mercury alone and in combination causes damage to the lung tissue of Sprague-Dawley rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 69, 86-94.
- Necib, Y., Bahi, A. ve Zerizer, S., 2013. Amelioration of mercuric chloride toxicity on rat liver with argan oil and sodium selenite supplements. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 4(2)(B), 839-849.
- Newairy, A., El-Sharaky, A., M.M. Badreldeen, M., Eweda, S. ve Sheweita, S., 2007. The hepatoprotective effects of selenium against cadmium toxicity in rats. *Toxicology*, 242 23–30.
- Nwangwa, E.K., Nwokocha, C.R., Naiho, A.O., Adegbor, E.C., 2011. Effect of solanum lycopersicum on the changes in liver function and some haematological parameters induced by methyl mercury in wister rats. *Continental J. Medical Research*, 5 (1), 22 – 26.
- Nwokocha, C.; Ejebe, D., Nwangwa, E., Ekene, N.; Akonoghre, R.; Ukwu, J., 2010. The Effects of Bitter Kola Supplemented Diet on Hepatotoxicity of Mercury in Wistar Rats. *J. Appl. Sci. Environ. Manage.*, 14(1), 89-95.
- Obafemi, O., Amos, O., Adeoye, A., ve Falode, J., 2019. Protective effect of methanolic and flavonoid-rich leaf extracts of *Synsepalum dulcificum* (Danielli) on lead-acetate-induced toxicity in Wistar albino rats ARTICLE INFO. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 9(5), 65-72.
- Ogutcu, A., Uzunhisarcikli, M., Kalender, S., Durak, D., Bayrakdar, F. ve Kalender, Y., 2006. The effects of organophosphate insecticide diazinon on mlondialdeyde levels and myocardial cells in rat heart tissue and protective role of vitamin E. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 86:93-98.
- Okan, A., 2014. Mirisetinin Peripubertal Dönemdeki Erkek Sıçanlarda Tiroid Gonadal Eksen Üzerine Etkilerinin Araştırılması. (Yüksek Lisans Tezi), Hacettepe Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı Ankara.
- Ong, K. ve Khoo, H., 1996. Insulinomimetic effects of mirisetin on lipogenesis and glucose transport in rat adipocytes but not glucose transporter translocation. *Biochemical Pharmacology*, 51 (4), 423-429.
- Ong, K. ve Khoo, H., 1997. Biological effects of mirisetin. *Gen Pharmac*, 29 (2), 121-126.
- Owoeye, O., Obazie, F., Atiba, F. ve Malomo, A., 2019. Comparative Neuroprotective Effect of *Celosia argentea* Linn and Vitamin E on Mercury-induced Oxidative and Histological Parameters of Rat Brain. *Niger. J. Physiol. Sci.*, 34, 167-173.
- Önen, A., 2020. Sisplatin ile Oluşturulan Deneysel Karaciğer Hasarında Mirisetin'in Koruyucu Etkisinin İncelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi), Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Kayseri.

- Özban, N., ve Özmutlu, Ö., 1991. Mikropreparasyon Yöntemleri. İ.Ü. Fen Fakültesi Yayınları: 3664, İstanbul.
- Pal, M. ve Ghosh, M., 2012. Studies on comparative efficacy of  $\alpha$ -linolenic acid and  $\alpha$ -eleostearic acid on prevention of organic mercury-induced oxidative stress in kidney and liver of rat. *Food and Chemical Toxicology*, 50, 1066-1072.
- Planas-Bohne, F., Taylor, D. ve Walser, R., 1985. The influence of administered mass on the subcellular distribution and binding of mercury in rat liver and kidney. *Archives of Toxicology* volume 56, 242–246.
- Pamphlett, R., Colebatch, A., Dople, P. ve Dishop, D., 2020. Mercury in Pancreatic Cells of People with and without Pancreatic Cancer. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 17(23), 1-16.
- Panickar, K., ve Anderson R., 2011. Mechanisms underlying the protective effects of mirisetin and kuersetin following oxygen-glucose deprivation-induced cell swelling and the reduction in glutamate uptake in glial cells. *Cellular and Molecular Neuroscience*, 183, 1-14
- Park, K., Chong, Y. ve Kim, M., 2016. Myricetin: biological activity related to human health. *Applied Biological Chemistry*, 59, 259–269.
- Pavanato, A., Tuñón, J., Sánchez-Campos, S., Marroni, C., Llesuy, S., González-Gallego, J. ve Marroni, N., 2003. Effects of Kuersetin on Liver Damage in Rats with Carbon Tetrachloride-Induced Cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*, 48(4), 824–829.
- Pekkarinen, S., Heinonen, I. ve Hopia, A., 1999. Flavonoids kuersetin, mirisetin, kaemferol and (+)-catechin as antioxidants in methyl linoleate. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 79, 499-506
- Peres, W., Tuñón, M., Collado, P., Herrmann, S., Marroni, N. ve González-Gallego, J., 2000. The flavonoid kuersetin ameliorates liver damage in rats with biliary obstruction. *Journal of Hepatology*, 33, 742-750.
- Rao, M. ve Chhunchha, B., 2010. Protective role of melatonin against the mercury induced oxidative stress in rat thyroid. *Food Chem. Toxicol.* 48, 7–10
- Rao, M., Purohit, A. ve Patel, T., 2009. Melatonin protection on mercury-exerted brain toxicity in the rat. *Drug and Chemical Toxicology*, 33(2), 209–216.
- Raeeszadeh, M., Mortazavi, P. ve Atashin-Sadafi, R., “The Antioxidant, Anti-Inflammatory, Pathological, and Behavioural Effects of Medicago sativa L. (Alfalfa) Extract on Brain Injury Caused by Nicotine in Male Rats” Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Volume 2021, Article ID 6694629, 9 pages <https://doi.org/10.1155/2021/6694629>

- Renuka, M., Vijayakumar, N. ve Ramakrishnan, A., 2016. Chrysin, a flavonoid attenuates histological changes of hyperammonemic rats: A dose dependent study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 82, 345–354.
- Revathy, J., Sirinivasan, S., Abdullah, S. ve Muruganathan, U., 2018. Antihyperglycemic effect of hesperetin, a citrus flavonoid, extenuates hyperglycemia and exploring the potential role in antioxidant and antihyperlipidemic in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 98-106.
- Ribeiro, C., L. Belger, L., Pelletier, E'. ve Rouleau, C., 2002. Histopathological evidence of inorganic mercury and methyl mercury toxicity in the arctic charr (*Salvelinus alpinus*). *Environmental Research*, 90, 217–225.
- Rizzetti, D., Corrales, P., Piagette, J., Uranga-Ocio, J., Medina-Gomez, G., Peçanha, F., Vassallof, D., Miguel, M. ve Wiggers, G., 2019. Chronic mercury at low doses impairs white adipose tissue plasticity. *Toxicology*, 418, 41-50.
- Ross, JA. ve Kasum, CM., 2002. Dietary Flavonoids: Bioavailability, Metabolic Effects, and Safety. *Annu Rev Nutrition*, 22, 19–34
- Sandhir, R. ve Gill, K., 1994. Effect of Lead on Lipid Peroxidation in Liver of Rats. *Biological Trace Element Research*, 48, 91-97.
- Shalan, M., Mostafab, Hassounab, M., S.E. Hassab El-Nabic, S. ve El-Refaied, A., 2004. Amelioration of lead toxicity on rat liver with Vitamin C and silymarin supplements. *Toxicology*, 206, 1–15.
- Shashi, R., 2007. A toxicologist guide to the diagnostic interpretation of hepatic biochemical parameters. *Food and Chemical Toxicology*, 45, 1551–1557.
- Sheikh, T., Patel, B., Joshi, D., Patel, R. and Jegoda, D., 2013. Repeated dose oral toxicity of inorganic mercury in wistar rats: biochemical and morphological alterations. *Vetworld*, 563-567.
- Shiomi, K., Kuriyama, I., Yoshida, H., ve Mizushima, Y., 2013. Inhibitory effects of mirisetin on mammalian DNA polymerase, topoisomerase and human cancer cell proliferation. *Food Chemistry*, 139 (1–4), 910 - 918.
- Singh, P., Sharma, S. ve Rath, S., 2022. A versatile flavonoid Kuersetin: Study of its toxicity and differential gene expression in the liver of mice. *Phytomedicine Plus*, 2, 01-13.
- Su, L., Wabg, M., Yin, S., Wang., Chen, L., Sun, L. ve Ruan, D., 2008. The interaction of selenium and mercury in the accumulations and oxidative stress of rat tissues. *Ecotoxicol. Environ. Saf*, 70, 483–489.
- Şen, B., 2015. Sıçanlarda Sisplatinin Neden Olduğu Karaciğer Hasarına Kurkuminin Etkisi. (Yüksek Lisans Tezi), Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı.

- Thangavel, P., Muthu, R. ve Vaiyapuri, M., 2012. Antioxidant potential of naringin a dietary flavonoid in N-Nitrosodiethylamine induced rat liver carcinogenesis. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 2(3), 193-202.
- Tiwari, R., Mohan, M., Kasture, S., Maxia, A., Ballero, M., 2009. Cardioprotective potential of mirisetin in isoproterenol- induced myocardial infarction in wistar rats. *Phytotherapy Research*, 23, 1361- 1366
- Tsuchiya, W. ve Okada, Y., 1982. Differential effects of cadmium and mercury on amino acid and sugar transport in the bullfrog small intestine. *Department of Physiology, Faculty of Medicine*, 606, 1073-1075.
- Uzunhisarcıklı, M., Aslanturk, A., Kalender, S., Apaydin, F. ve Bas, H., 2016. Mercuric chloride induced hepatotoxic and hematologic changes in rats: The protective effects of sodium selenite and vitamin E. *Toxicology and Industrial Health*, 32(9), 1651–1662.
- Vicas, S., Laslo, V., Timar, A., Balta, C., Herman, H., Ciceu, A., Gharbia, S., Rosu, M., Mladin, B., Chiana, L., Prokisch, J., Puschita, M., Miutescu, E., Cavalu, S., Cotoraci, C.ve Hermenean, A., 2021. Nano Selenium—Enriched Probiotics as Functional Food Products against Cadmium Liver Toxicity. *Materials*, 14, 1-16.
- Vuda M., D’Souza R., Upadhyab S., Kumarb V., Raob, N., Kumara, V.,Boillat, C. and Munplib, P., 2012. Hepatoprotective and antioxidant activity of aqueous extract of *Hybanthus enneaspermus* against CCl<sub>4</sub>-induced liver injury in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64, 855-859.
- Vobeser, G., 1975. Acute Toxicity of Methylmercury Chloride and Mercuric Chloride for Rainbow Trout (*Salmo gairdneri*) Fry and Fingerlings. *J. Fish Res. Board Can.*, 32: 2005-2013.
- Wadaan, M.,2009. Effects of mercury exposure on blood chemistry and liver histopathology of male rats. *Journal of pharmacology and Toxicology*, 4 (3), 126-131.
- Wang, G., Wang, J., Tang, X., Du, L., ve Li, F., 2016. In vitro and in vivo evaluation of functionalized chitosan–Pluronic micelles loaded with mirisetin on glioblastoma cancer. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 12 (5), 1263-1278.
- Yalçın, E., Maraş, M. ve Çavuşoğlu, K., 2007. Kurşun ve cıva ağır metal iyonlarının albino farelerde canlı ağırlık ve serum alkalen fosfataz düzeyi üzerine etkisi. *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1, 61-67.
- Yentür, E., 2002. Hipoalbünemi Tedavisi Nasıl Yapılmalıdır? *ANKEM Derg.*, 16 (3), 360-362.

- Ying, X., Chen, X., Wang, T., Xheng, W., Chen, U. ve Xu, Y., 2020. Possible osteoprotective effects of myricetin in STZ induced diabetic osteoporosis in rats. *European Journal of Pharmacology*, 866.
- Zhao, J., Hong, T., Dong, M., Meng, Y. ve Mu, J., 2012. Protective effect of mirisetin in dextran sulphate sodium-induced murine ulcerative colitis. *Molecular Medicine Reports*, 7, 565-570.
- Zhao, X., Zhou, W., Jian-jun, L., Chen, C., Zhang Ping-chuan, Z., Lu, D., Jing-hong, C., Qun, C., Xiao-tian, Z. ve Zhi-lun, W., 2013. Protective effects of selenium on oxidative damage and oxidative stress related gene expression in rat liver under chronic poisoning of arsenic. *Food and Chemical Toxicology*, 58, 1–7.
- Zhou, T., Weis, P. and Weis, J.S., 1998. Mercury Burden in Two Populations of *Fundulus heteroclitus* after Sublethal Methylmercury Exposure. *Aquatic Toxicology*, 42, 37-47.



## ÖZGEÇMİŞ

