

## Hümik kökenli gıda takviyesinin Cr (VI) maruz kalan sıçanlarda hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi

Oksana BUÇKO 1 , Victoria HAVRYLIAK 2 \* , Andriy PYLPETS 3 , Taras BUCHKO 4 

1 Hayvansal kökenli ürünlerde Veteriner İlaç Kalıntıları ve gıda katkı maddelerine ilişkin Ulusal Referans Kontrol Laboratuvarı, Veteriner Tıbbi Ürünler ve Yem Katkı Maddeleri Devlet Bilimsel-Araştırma Kontrol Enstitüsü, Lviv, Ukrayna.

2 Biyolojik Olarak Aktif Maddeler, Eczacılık ve Biyoteknoloji Teknolojisi Bölümü, Lviv Ulusal Politeknik Üniversitesi, Lviv, Ukrayna.

3 Hayvanların biyokimya adaptasyonu ve ontogenezi laboratuvarı, Hayvan Biyolojisi Enstitüsü, Lviv, Ukrayna.

4 Biyoloji Fakültesi, Lviv Ivan Franko Ulusal Üniversitesi, Ukrayna.

\* Sorumlu Yazar. E-posta: vitahavryliak@gmail.com (VH); Tel. +38-050-431 65 82.

Geliş Tarihi: 31 Ocak 2021 / Kabul Tarihi: 27 Mart 2021

**ÖZET:** Bu çalışmada, biyolojik olarak aktif bir gıda takviyesi olan Humilid'in altı değerli kroma maruz bırakılan sıçanların kanındaki biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Deneylerde Wistar cinsi erkek ratlar kullanıldı. Tüm hayvanlar 4 gruba ayrıldı. Deney grubu D2 ve D3'teki hayvanlar, 28 gün boyunca 2 ml/kg vücut ağırlığı dozunda %1'lik bir gıda takviyesi Humilid solüsyonu aldı. D1 ve D2 gruplarındaki sıçanlara, deneyin 14. gününden itibaren 2 mg Cr (VI)/kg vücut ağırlığı dozunda potasyum bikromat (K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>) enjekte edildi. C grubundaki hayvanlara 14 gün boyunca %0.9'luk NaCl solüsyonu verildi. Veriler ANOVA testi kullanılarak analiz edildi. Potasyum bikromat uygulamasının sıçan organizması üzerinde sitotoksik etki, karaciğerin sentetik fonksiyonunun inhibisyonu, hipoglisemik etki, toksik anemi ve lökositöze neden olduğu bulunmuştur.

Hümik maddelerle muamele, kroma maruz kalan hayvanların kanındaki biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin belirgin bir şekilde normalleşmesini sağlamıştır. Biyolojik aktif katkı maddesi Humilid, kromun sıçan vücudu üzerindeki toksik etkisini azaltır, metabolizmayı normalleştirir ve hepatoprotektif ve adaptojenik etkiler gösterir. Bulgularımız, Humilid takviyesinin ağır metal toksisitesinin ortadan kaldırılmasında yardımcı olabileceğini göstermektedir.

**ANAHTAR KELİMELE:** Alçakgönlülü; Krom; fareler; hematoloji; biyokimyasal parametreler.

### 1. GİRİŞ

İnsan teknolojik faaliyeti, kromun yaygın olarak kullanılan elementlerden biri olduğu kimyasal yapıdaki zararlı maddelerle çevrenin kirlenmesine yol açar [1]. Çevredeki dolaşimleri, kararlılıkları, biyoyararlanımları ve çok küçük konsantrasyonlarda tehlikeli etkilere neden olma olasılıkları ile belirlenir; Öte yandan, krom temel bir besindir. Kromatlar, endüstriyel aktivitenin bir sonucudur ve ciltte, solunum mukozasında, pnömosklerozda, gastrointestinal sistem iltihabında, karaciğer ve böbreklerde distrofik değişikliklerde spesifik lezyonlara neden olan toksik, alerjenik, hepatotoksik, nefrotoksik ve kanserojen etkilerle karakterize edilir [2]. . Vücuda giriş yollarından bağımsız olarak, krom karaciğer, böbrekler, dalak, kemikler, kemik iliği ve akciğerlerde birikir. Plasenta bariyerini geçebilir, fetal dokularda birikebilir ve anne sütü ile bebeğin organizmasına girebilir [3, 4].

Ağır metallerin toksik etkilerine karşı vücudun biyokimyasal adaptasyonunu arttırmak için, bileşikleri immobilize edebilen, şelatlayıcı ligandların özelliklerini sergileyen ve karmaşık oluşum süreçlerine katılan hümik maddelerin kullanılması önemlidir [5]. Turba ekstraktlarının temelini oluşturan hümik maddelerin yüksek çevresel güvenliği, metabolik süreçleri iyileştirme, hücre enerjisini artırma ve immünomodülatör özellikler sergileme konusundaki mükemmel yeteneği ile birleştirilir. Hümik maddelerin en eşsiz özelliklerinden biri, normdaki metabolik süreçlere karşı göreceli tarafsızlıkları ve vücutta meydana gelen herhangi bir anormallik için düzeltici etkileri, vücuttaki fizyolojik fonksiyonların restorasyonuna katkıda bulunmalarıdır.

Bu makaleden nasıl alıntı yapılır: Buchko O, Havryliak V, Pylpets A, Buchko T. Hümik kaynaklı gıda takviyesinin Cr (VI)'ya maruz kalan sıçanlarda hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi. J Res Ecz. 2021; 25(3): 271-276.

patolojik durumlar ve aşırı durumlar [6, 7]. Bu çalışma, hümitik takviyenin altı değerlikli kromdan etkilenen sıçanların biyokimyasal ve hematolojik parametreleri üzerindeki koruyucu etkisini belirlemeyi amaçladı.

## 2. SONUÇLAR

Çalışmalarımız, 14 gün boyunca potasyum bikromat uygulamasının D1 grubu sıçanların kan biyokimyasal parametrelerinde kontrole göre değişikliklere neden olduğunu göstermiştir. Toplam proteinde %10'da önemli bir azalma ve alanin aminotransferaz (ALT) aktivitesinde %21'de bir artış saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Sıçan kanının biyokimyasal parametreleri (M ± SE, n = 7).

dizin	Hayvan grupları			
	C	D1	D2	D3
Toplam protein, g/L	36,66±1,52	32,83±1,05*	37,51±2,40	42,77±1,38* #
Albüminler, %	50,62±0,42	49,71±0,33	49,22±0,88	50,52±0,54
globulin	% 12,39 ±0,46	11,27±0,42	7,13±0,34	6,62±0,33
2-globulin, %	6,44±0,39	β-globulin, % 7,14±0,4	19,58±0,35	20,59±0,45
3s -globulin	0,29	0,29	11,17±0,58	11,98±0,42
A/G oranı	1.02			1.01
AST, U/L	4,34±0,25	5,32±0,32	4,49±0,48	4,75±0,51
HER ŞEY, U/L	3,14±0,24	3,79±0,42*	3,65±0,19	3,21±0,21
Ayin sistemi	1.38	1.18	1.46	1.48
Glikoz, mmol/L	8,22±0,11	7,06±0,13*	7,5±0,18	7,45±0,28
ALP, U/L	9,28±0,47	16,18±1,11***	17,35±0,82***	9,26±0,53###

Not. Bu ve sonraki tablolarda: \* – kontrol ve deney fareleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (\* – P < 0.001); # – maruz kalan ve deney P14.001 grubundaki diğer gruplar (C, D1, D2, D3) ile karşılaştırıldığında anlamlıdır (P < 0.05). C, D1, D2 ve D3 grupları 28 gün boyunca 2 ml/kg vücut ağırlığı dozunda Humilid gıda takviyesi alan sıçanlar.

Albümin/globulin oranı D1 ve D2 gruplarındaki hayvanlarda kontrol ve D3 sıçanlarına göre daha düşüktü. γ-globulinlerin oranı tüm hayvanlarda aynıydı. D1 grubundaki sıçanlarda kontrole göre glikoz konsantrasyonunda 1,2 kat önemli bir azalma ve alkalın fosfataz aktivitesinde 1,7 kat keskin bir artış gözlemlendi. D2 grubu hayvanlarda bu enzimin aktivitesi 1.8 kat arttı.

Tablo 1'den görülebileceği gibi albümin, γ-globulin ve 2-globulin fraksiyonları sadece Humilid alan sıçanlarda kontrol seviyesindeydi. Toplam protein, hem kontrol hem de D1 farelerinde 1.2 kat ile önemli ölçüde daha yüksekti. D3 hayvanlarının kanında D1 grubuna göre 1-globulinler %18 artmış ve β-globulinler %7 azalmıştır. Hümitik takviyesinin etkisi sırasındaki diğer biyokimyasal parametreler (ALT ve aspartat aminotransferaz (AST) aktiviteleri, de Ritis oranı ve glukoz konsantrasyonu) ve A/G oranı kontrol grubu seviyesindeydi. D3 grubundaki sıçanlarda alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi, D1 grubuna kıyasla 1,7 kat daha düşüktü ve kontrole ulaştı (Tablo 1).

Sonuçlarımız, potasyum bikromatın etkisine sıçanların hematolojik profilindeki değişikliklerin eşlik ettiğini göstermiştir. D1 grubu sıçanlarda kontrole göre hemoglobin konsantrasyonunda 1,2 kat, eritrosit sayısında 1,3 kat ve lökosit sayısında 1,2 kat artış anlamlı olarak bulundu. Aynı zamanda D2 grubundaki hayvanlarda kontrol grubuna göre hemoglobin içeriği %12 daha düşük ve lökosit sayısı %59 daha yüksekti. D3 grubunun hematolojik parametreleri kontrol düzeyinde olup, Humilid uygulamasından sonra eritrosit sayısı D1 ratlara göre 1,5 kat anlamlı olarak artmıştır (Tablo 2).

## 3. TARTIŞMA

Protein metabolizmasının vücuttaki çoğu kimyasal dönüşümün koordinasyonunu, düzenlenmesini ve entegrasyonunu sağladığı literatürden iyi bilinmektedir. Uyarma, kas kasılması, oksijen taşınması, kan özellikleri, bağışıklık koruması ve kalıtsal geçiş gibi süreçler

bilgiler proteinlerle ilişkilidir. Bu nedenle, protein metabolizmasının yoğunluğunu ve onun ayrılmaz bileşenini - aminotransferazlar tarafından sağlanan transaminasyon reaksiyonlarını değerlendirmek çok önemlidir. AST ve ALT, protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasının geçişinde görev yapan enzimlerdir [3]. Veterinerlik ve insan tıbbında, kandaki aminotransferaz aktivitesinin belirlenmesi, eksojen veya endojen toksinler tarafından karaciğer ve kalp hasarı durumunda hepatosit ve kardiyomiyosit membranlarının geçirgenliği için hassas bir belirteçtir. Kroma maruz kalan sıçanlarda AST ve ALT aktivitelerinin seviyesi, kontrol ve Humilid ile desteklenmiş hayvanlara kıyasla arttı. Her iki aminotransferazın aktivitesindeki küçük bir artışın, krom (VI) maruziyetine bağlı olarak kısmi hepatik ve kalp kası disfonksiyonunu gösterebileceğine dikkat edilmelidir. Bu varsayım, bu enzim aktivitelerinin oranlarındaki değişikliklerle desteklenmektedir. De Ritis oranının, çeşitli faktörlerin neden olduğu karaciğer ve kalp hasarı için klinik bir test olduğu iyi bilinmektedir. Böylece de Ritis oranı, potasyum bikromat uygulanan sıçanlarda, kontrol (1.38) ve humik takviyesi verilen sıçan grupları (sırasıyla 1.46 ve 1.48) ile karşılaştırıldığında en düşüktü (1.18) (Tablo 1).

Tablo 2. Sıçan kanının hematolojik parametreleri (M ± SE, n = 7).

Hayvan grupları	İb, g/L	Eritrositler, 10 <sup>12</sup> /L	Lökositler, 10 <sup>9</sup> /L
C	129,21±1,78	8,69±0,28	8,74±0,28
D1	110,05±1,64*	6,26±0,23*	10,62±0,14*
D2	114,08±3,29*	6,61±0,54	13,89±0,15*
D3	120,07±3,74	9,19±0,26#	10,36±0,34

Albümin ve globulinler arasındaki oran, vücuttaki protein metabolizmasının bir göstergesidir. Düşük albümin/globulin değerleri, kroma maruz kalan hayvanlarda kolayca bulunabilen amino asit rezervinde bir azalmaya ve protein katabolizmasında bir artışa işaret edebilir ve belki de karaciğer hastalığının nedeni olabilir [1, 8]. Kroma maruz bırakılan sıçanlarda A/G oranı, kontrol ve hümit takviyeli sıçanlara kıyasla biraz azaldı (0,99 ve 0,97), ancak bu oranda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sadece hümit takviyeli sıçanların kanındaki β-globulin fraksiyonunun D1 grubu sıçanlara göre azalması, β-globulinler transferrin, hemopeksin, kompleman bileşenleri gibi proteinleri içerdiğinden, fazla immünkompetan moleküllerin sentezlenmesine gerek olmadığını gösterebilir. ve β-lipoprotein. Bu fraksiyonun globulinlerinin çoğu karaciğerde sentezlenir, ancak belirli bir miktarı makrofaj-monosit vb. gibi diğer sistemler tarafından sentezlenir [9].

Mevcut çalışmanın sonuçları hümit madde ile tedavi edilen sıçanların karaciğerinde enflamatuvar sürecin bulunmadığını göstermiştir. Hümit takviyesi alan kroma maruz kalan sıçanlarda kanın β-globulinlerindeki azalma, karaciğerlerinde distrofik süreçlerin yokluğuna da tanıklık edebilir [10]. α1- ve α2-globulinlerin %75-90'ının hepatositlerde sentezlendiği dikkate alındığında, D3 sıçanlarının kanındaki toplam proteinin yanı sıra içeriklerindeki artış, kontrol ve kroma maruz kalan sıçanlara kıyasla hümit takviyenin karaciğer ve tüm vücuttaki metabolik süreçler ve protein sentezi üzerindeki olumlu etkisi ile açıklanabilir.

Hümit maddelerin protein sentezi üzerindeki etkisinin, donör alıcı özellikleri ve iyon dağılımı halde hücrelere girme ve böylece oksidatif fosforilasyon süreçlerinin yoğunlaştırılmasını etkileme yetenekleri nedeniyle gerçekleştiği bilinmektedir. Üretilen ekstra enerji öncelikle hücreler tarafından proteinlerin sentezini geliştirmek için kullanılır. Bazı yazarlar, hümit maddelerin etkisi altında hayvanların ve kuşların karaciğerinde hücre içi hidrolaz sisteminin aktive edildiğini ve bunun da kan proteinlerinin sentezinde bir artışa yol açtığını belirtmektedir [5, 11].

Potasyum bikromat etkisi altında alanin aminotransferaz ve alkalın fosfataz aktivitelerindeki artış, ağır metalin sıçanların vücudundaki sitotoksik etkisini gösterir. Literatür verilerine göre, karaciğer ve böbreklerdeki enflamatuvar süreçler sırasında ALP aktivitesinde keskin bir artış gözlenmektedir [12, 13]. Glikoz konsantrasyonundaki önemli düşüş ve albümini düşürme eğilimi, karaciğerin sentetik fonksiyonunun baskılandığını ve kromun sıçanların vücudu üzerindeki hipoglisemik etkisini ortaya çıkardı. D1 grubu kroma maruz kalan sıçanlarda saptanan hipoglisemi, potasyum bikromat etkisi ("glikoz tolerans faktörü") nedeniyle kandaki insülin seviyelerinde mutlak veya göreceli bir artış ile de ilişkilendirilebilir [1, 14].

Kroma maruz kalan sıçanların kanındaki hemogloblin konsantrasyonundaki azalma, nihai olarak eritropoezi etkileyen kısmi yıkımı ile açıklanabilir (eritrosit sayısında ortaya çıkan azalma),

kanın solunum fonksiyonunu bozar ve demir eksikliği anemisine neden olur. Bulgularımız, kırmızı kan hücrelerinin sayısındaki azalmanın bir yandan kromun hücreler üzerindeki doğrudan zarar verici etkisiyle, diğer yandan da beyaz kan hücrelerinin hızlandırılmış göçüyle ilişkili olabileceğine dair diğer yazarların araştırmalarıyla tutarlıdır. bu da lenfoid organların tükenmesine ve lökositoya yol açar [3, 4].

Literatür verilerine göre, kronik Cr (VI) alımı vücutta birikmesine yol açarken, önemli iz elementlerin - bakır, demir, nikel ve çinko - bu iyonların krom tarafından oksidasyona uğramayacak formlara oksidasyonu nedeniyle seviyesini düşürür. bağırsakta emilir [2]. Cr(VI)'nin oksidatif kapasitesi, diğer elementlere kıyasla daha yüksek redoks potansiyeli ile açıklanmaktadır. Sıçanların kanında metale bağımlı enzimler, hemoglobin ve eritrosit sayısındaki azalmanın bir diğer nedeni de, metal bağlama merkezleri için transport proteinleri ile rekabete girerek mineral elementlerin (özellikle Demir) konsantrasyonundaki azalma ile ilgilidir. Bu mineral elementler yüksek dozda Cr(VI) varlığında bağlanma merkezlerinden uzaklaştırılır [1]. Böylece, bir yandan mineral elementlerin dengesizliğine neden olan krom, vücutta tespit edilen hematolojik ve biyokimyasal değişikliklere katkıda bulunabilir. Öte yandan, krom serbest radikal oksidasyonunu aktive ederek (Cr(VI)'nin sitotoksik etkisinin kanıtı), böylece kontrol grubu ve hümk katkılı sıçanlara kıyasla sıçanlarda kanın hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinde değişikliklere neden olur. Verilerimiz diğer yazarların bulgularıyla uyumludur [13-15]. Kontrol grubundaki sıçanlar ile sadece Humilid alan hayvanlar arasında tespit edilen tüm parametrelerin aynı seviyesi, hümk maddelerin benzersiz özelliklerinden birini doğrular - normda meydana gelen süreçlere göreceli tarafsızlık ve vücuttaki rahatsızlık sırasında düzeltici etki ( D2 grubu sıçanlar ).

Hümk takviyesi ile tedaviden sonra kroma maruz kalan hayvanların kanında ( D1 grubu sıçanlar), ağır metalin vücut üzerindeki toksik etkisinde bir azalmaya işaret eden hematolojik ve biyokimyasal profilin normalleşmesi gözlemlendi. Elde edilen bulgular hümk asitlerin güçlü kompleks oluşturma özellikleri ile açıklanabilir. Ağır metalleri (kurşun, bakır, cıva, kadmiyum, kobalt, çinko vb.) bağlayarak vücuttan uzaklaştırırlar ve metabolizmaya aktif olarak katılırlar, şelatlayıcı ligandların özelliklerini gösteren bir filtre ve sorbent görevi görürler [16, 17]. Hümk maddeler toksinleri yakalar ve orada etkisiz hale getirerek hareketsizleştirir. Bundan sonra, toksinler vücuttan kolayca atılır. Ayrıca Lavrik ve İlyitcheva hümk asitlerin eritrositlerin oksijen doygunluğunu etkileyerek hayvan vücudunun hematolojik profilini ve genel durumunu iyileştirdiğini göstermiştir [18].

#### 4. SONUÇ

Cr (VI) maruz kalan sıçanlara hümk gıda takviyesi uygulamasına, biyokimyasal (protein ve enerji metabolizması indeksleri) ve hematolojik (hemoglobin konsantrasyonu, eritrosit ve lökosit sayıları) parametrelerin kontrol seviyesine normalleşmesi eşlik etti. Bağlayıcı Cr (VI) Humilid, sıçanların vücudundaki toksik etkilerini azaltır, metabolizmayı normalleştirir, hepatoprotektif ve adaptojenik etkiler gösterir.

#### 5. MATERYAL VE YÖNTEMLER

##### 5.1. deney hayvanları

Tüm deneyler, vücut ağırlıkları 170-190 g olan Wistar erkek sıçanlar kullanılarak yapıldı. Hayvanlar, suya ve standart yeme serbest erişimi olan standart vivaryum koşulları altında barındırıldı. Bu çalışma, deneysel ve diğer bilimsel amaçlarla kullanılan omurgalı hayvanların korunmasına ilişkin Avrupa Sözleşmesi (Strasbourg, 2005), Ukrayna "Hayvanları Zalim Muameleden Koruma" Yasası (2006) etik ilkelerine uygun olarak yapılmıştır.

##### 5.2. Deneysel tasarım

Tüm hayvanlar 4 gruba ayrıldı: kontrol (C) ve her biri 7 hayvan içeren 3 deney (D1, D2, D3). D2 ve D3 deney gruplarının hayvanları, 28 gün boyunca 2 mL/kg vücut ağırlığı dozunda %1'lik biyolojik olarak aktif besin takviyesi Humilid çözümü (Ukrayna Teknik Spesifikasyonu 15.7-00493675-004:2009) aldı. D1 ve D2 grubundaki sıçanlara, deneyin 14. gününden itibaren günlük 2 mg Cr (VI)/kg vücut ağırlığı dozunda potasyum bikromat (K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>) intraperitoneal olarak enjekte edildi. C grubu hayvanlara gebeliğin 14. gününden itibaren her gün intraperitoneal %0.9 NaCl çözümü verildi .

deneyler. Deneylere başlama tarihinden itibaren 29. günde kontrol ve deney gruplarındaki hayvanlar eter anestezisi altında dekapite edilerek kan örnekleri alındı.

### 5.3. Hematolojik ve biyokimyasal analiz

Antikoagülan olarak %1'lik heparin solüsyonu kullanıldı. Kan plazması, 700g'de 15 dakika santrifüjleme ile ayrıldı. Kanda hematolojik parametreler (Goriayev odasındaki eritrosit ve lökosit sayısı) belirlendi ve hemoglobin-siyanür yöntemiyle hemoglobin konsantrasyonu çalışıldı. Kan plazmasındaki toplam protein , Lowry yöntemi (Lowry ve diğerleri, 1951), alanin aminotransferaz (ALT, EC 2.6.1.2), aspartat aminotransferaz (AST, EC 2.6.1.1) ve alkalın fosfat (ALP) aktiviteleri ile belirlendi. , EC 1.11.1.7) "Simko LTD" kitleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

(Ukrayna). Glikoz konsantrasyonu, glikoz oksidaz yöntemiyle [19] ölçüldü.

Kan plazma proteinlerinin fraksiyonel bileşimi, %7.5 PAAG içinde elektroforez ile araştırıldı [20]. Protein fraksiyonlarının nispi içeriği, TotalLab TL120 (Nonlinear Dynamics Limited, UK) kullanılarak belirlendi ve toplam havuzun yüzdesi olarak ifade edildi. Deneyin başında ve sonunda siçanlar tartıldı. Çalışma sırasında klinik durum ve hayvan sağlığı izlendi.

### 5.4. İstatistiksel analiz

Kontrol ve deney gruplarındaki değerler arasındaki farklar,  $P < 0.05$ 'te farklılıkların anlamlı kabul edildiği Tukey testi kullanılarak belirlendi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata olarak tanımlandı.

Yazar Katkıları: Konsept – OB; Tasarım – OB, VH; Denetim – OB; Malzemeler – AP, TB; Veri Toplama ve/veya İşleme – OB, AP, TB; Analiz ve/veya Yorum – OB, AP; Literatür Taraması – OB; Yazma – OB, VH; Eleştirel İncelemeler – OB, VH, AP, TB

Çıkar çatışması beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Etik kurul onayı: Bu çalışma, Ukrayna Ulusal Tarım Bilimleri Akademisi Hayvan Biyolojisi Enstitüsü Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

### REFERANSLAR

- [1] Mishra S, Bharagava RN. Altı değerlikli kromun çevredeki toksik ve genotoksik etkileri ve biyoremediasyon stratejileri. J Environ Sci Health C Env Carc Ecotoxicol Rev. 2016; 34(1): 1-32. [[ÇaprazRef](#)]
- [2] Mihaylova IV, Smolyagin AI, Krasikov SI, Karaulov AV. Siçanlarda kromun karmaşık değerlendirilmesi: immünoloji, biyokimya, eser elementler. İmmünoloji. 2015; 36(5): 300-305. [İngilizce özet içeren Rusça makale]
- [3] Işın RR. Altı değerlikli kromun olumsuz hematolojik etkileri: genel bakış. Disiplinlerarası Toksikol. 2016; 9(2): 55-65. [[ÇaprazRef](#)]
- [4] Jeevana LM, Srikanth MK, Gopala RA, Anudeep RM. Dişi wistar siçanlarında ve onun soyunda altı değerlikli krom toksisitesinde hematolojik çalışma. Pharma Innov J. 2018; 7(1): 35-38.
- [5] Stepchenko LM, Shaidek L, Novik V, Sotnikova OP, Haluzina LI. Dosiahnennia ta perspektivevy zastosuvannia huminovykh rechovyn u silskomu hospodarstvi. Dnipro: Astra-Prynt; 2017.
- [6] Nurten G, Ümit P, Hakan B. Hüyük asit ilavesinin koçlarda rumen fermantasyonu ve kan değişkenleri üzerine etkileri. Ital J Anim Sci. 2010; 9: 390-393. [[ÇaprazRef](#)]
- [7] Wang Q, Ying J, Zou P, Zhou Y, Wang B, Yu D, Li W, Zhan X. Besinsel Hüyük Asit Sodyum ve Çinko Oksit Takviyesinin Büyüme Performansı, Bağışıklık Durumu ve Sütten Kesilmiş Domuz Yavrularının Antioksidan Kapasitesi Üzerindeki Etkileri. Hayvanlar. 2020; 10(11): 2104. [[CrossRef](#)]
- [8] Balakrishnan R, Satish Kumar CS, Rani MU, Srikanth MK, Boobalan G, Reddy AG. Siçanlarda kroma bağlı serbest radikal kaynaklı hepatotoksisite ve nefrotoksisitede  $\alpha$ -tokoferolün koruyucu rolünün değerlendirilmesi. Hintli J Pharmacol. 2013; 45: 490-495. [[ÇaprazRef](#)]
- [9] Lebedeva EI, Myadelets OD, Kichigina TN, Grushin VN. Toksik karaciğer sirozunun siçan kanı serumundaki genel protein ve protein fraksiyonlarının içeriği üzerindeki etkisi. J New Med Tech, eBaskı. 2018; 2: 144-150. [[ÇaprazRef](#)]
- [10] Reham AA, Mounes HAM, Ahmed KM. Hüyük asit ve Yucca ekstraktının su kalitesi üzerinde yararlı bir faktör olarak kullanımı ve bunların Oreochromis niloticus'un bazı hematolojik ve histolojik parametreleri üzerindeki etkisi. Mısır J Sucul Biyolojik Balık. 2018; 22(5): 447-460.

- [11] Verigo NS, Ryzhkovskaya EL, Kuznetsova TE, Ulashchik VS. Izmenenie strukturno-funkczionalnogo sostoyaniya pečeni u krys s gepatitom pod vliyaniem malomineralizovnoy mineralnoj vody s povyshennym soderzhaniam guminovykh kislot. Rus Fizyoterapi, Balneoloji ve Rehabilitasyon Dergisi. 2013; 12(5): 4-10.
- [12] Shil K, Pal S. Altı değerlikli kromla işlenmiş böbrek dokusunda metabolik uyum: bir in vivo çalışma. Clin Böbrek J. 2018; 11(2): 222-229. [ÇaprazRef]
- [13] Hegazy R, Salama A, Mansour D, Hassan A. Sıçanlarda krom kaynaklı akut böbrek hasarına karşı laktoferrinin renoprotektif etkisi: IL-18 ve IGF-1 İnhibisyonunun katılımı. PLoS BİR. 2016; 11(3): 1-18. [ÇaprazRef]
- [14] Burma NI. Altı değerlikli krom bileşiklerinden etkilenen farelerin organizmasında antioksidan sistemin durumu ve safra oluşumu işlevi. Med Clin Kimya 2016; 18(1): 89-93. [İngilizce özet içeren Ukraynaca makale] [CrossRef]
- [15] Buchko O, Havryliak V. Hüyük Kökenli İlaenin Kromdan Etkilenen Sıçanların Dokularındaki Serbest Radikal Süreçler ve Histolojik Değişiklikler Üzerindeki Etkisi (VI). Biointerface Res Appl Chem. 2021; 11(3): 10996 – 11008. [ÇaprazRef]
- [16] Şahin A, İskender H, Terim Kapakin KA, Altınkaynak K, Hayırlı A, Gönültaş A, Kaynar O. Kurşun zehirlenmesinde humik asit maddelerinin tiroid fonksiyonuna ve yapısına etkisi. Braz J Kanatlı Bilimi. 2016; 18(4): 649-654. [ÇaprazRef]
- [17] Szabó J, Vuçskits AV, Berta E, Andrásófszky E, Bersényi A, Hullár I. Fulvik ve hüyük asitlerin demir ve Sıçanlarda manganez homeostazi. Aęta Veteriner Hung. 2017; 65(1): 66-80. [ÇaprazRef]
- [18] Lavrik NL, Ilyitcheva TN. Hüyük Asit Makromoleküllerinin Eritrosit Yapısı Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi Absorpsiyon Yöntemiyle Bazı Hayvanların Biyografi Kimya. 2019; 1-12. [ÇaprazRef]
- [19] Vlizlo VV (Ed.). Laboratorni metody doslidzhen u biolohii, tvarynnyystvi ta veterinerynarii medytsyni. Lviv: Spolom; 2012.
- [20] Laemmli İngiltere. Bakteriyofaj T4 başının montajı sırasında yapısal proteinlerin bölünmesi. Doęa. 1970; 227(5259): 680-685. [ÇaprazRef]

Bu makale, dergimizin <http://dspace.marmara.edu.tr> adresindeki Kurumsal Arşiv altında herkesin erişimine açık erişimli bir makaledir.