

Meyve Sineği Larvalarında SiO₂ Nanopartiküllerine Bağlı Toksisitenin Araştırılması

Çağla ERSÖZ¹, Deniz ALTUN ÇOLAK^{2,*}

¹Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzincan, Türkiye

²Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Fen- Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Erzincan, Türkiye

Geliş / Received: 05/04/2018, Kabul / Accepted: 04/07/2018

Öz

Silisyum dioksit (SiO₂) nanopartiküllerinin (NP'lerinin) tarım, tekstil, elektronik, kozmetik, boya endüstrisi ve tıp gibi hayatımızın pek çok önemli alanında yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. NP'ler vücuda farklı yollardan girerek değişik doku ve organlarda toksik etkiye neden olmaktadır. Bu çalışmanın amacı, sık kullanılan NP'ler arasında yer alan SiO₂ NP'nin (20- 55 nm) *Drosophila melanogaster*'in 3. evre larvaları üzerine olası toksik etkileri değerlendirilmiştir. Bu amaçla, meyve sineği larvalarına 0.1, 1, 5 ve 10 mg/mL konsantrasyonlarda SiO₂ NP'leri uygulanarak farklı saat aralıklarında kontrollü deneyler yapılmıştır. Kontrol ve uygulama gruplarına ait değerlerin istatistiksel analizi SPSS (version 15.0) ile yapılmıştır. Çalışma sonucunda elde edilen verilere göre, larvalara uygulanan SiO₂ NP'lerinin mortaliteyi tüm konsantrasyonlarda kontrole göre arttırdığı, pupa ve ergin birey oluşumunu ise azalttığı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: : *Drosophila melanogaster*, SiO₂ NP, Toksikite, Larval mortalite, Yaşama oranı

Investigation of SiO₂ Nanoparticles Induced Toxicity in Larvae of Fruit Flies

Abstract

Silicon dioxide (SiO₂) nanoparticles (NPs) are widely used in many important areas of our lives such as agriculture, textile, electronics, cosmetics, paint industry, and medicine. NPs cause toxic effects in various tissues and organs of the body by entering different ways. The aim of this study is to evaluate the possible toxic effects of SiO₂ NP (20- 55 nm), among the commonly used NPs, on 3rd instar larvae of *Drosophila melanogaster*. For this purpose, controlled experiments were carried out to fruit fly larvae at different time intervals by exposed at 0.1, 1, 5 and 10 mg/mL concentrations SiO₂ NP. Statistical analysis of the values of the control and treatment groups was performed with SPSS (version 15.0). According to the results obtained in the study, when all concentrations compared to the control it was determined that SiO₂ NPs applied to the larvae increased the mortality and decreased the recovery of pupae and emergence of adults.

Keywords: *Drosophila melanogaster*, SiO₂ NP, Toxicity, Larval mortality, Lifespan rate

1. Giriş

Nanoteknolojinin gelişimiyle birlikte üretimi ve günlük yaşamdaki kullanımları artan nanopartiküller (NP'ler), başta tıp olmak üzere elektronik, otomotiv, tekstil, boya, kozmetik ve gıda sanayisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Yu vd., 2016). Boyutları 1-100 nm aralığında değişiklik gösteren NP'ler elektron tutuculuğu, parçacık şekilleri, parçacık yüzey kimyası, ısı ve elektriksel iletkenlik, manyetik ve optik olmak üzere pekçok fizikokimyasal özelliklere sahiptir

(Vance vd., 2015; Özkan vd., 2016; Yu vd., 2017). NP'lerin boyutlarının küçülmesi etkiledikleri yüzeylerin artmasına sebep olmaktadır. Bu etkiler organizmanın NP'lere maruz kalma yoluna da bağlıdır (Kharisov vd., 2014; Kim vd., 2014; Dağlıoğlu vd., 2018). Nanoteknolojide gümüş, titanyum dioksit, çinko oksit ve altınla birlikte silisyum dioksit gibi çeşitli metaller de sıklıkla kullanılmaktadır (Donaldson vd., 2010; Xie vd., 2010).

NP'lerin günlük yaşamda kullanım alanlarındaki artışa paralel olarak son yıllarda bu parçacıkların insan sağlığı ve çevre üzerine etkilerine ilişkin araştırmaların sayısı da giderek artmaktadır (Sun vd., 2011). Solunum, beslenme ve deri yoluyla vücuda giriş yaparak kolaylıkla kana karışan NP'ler, vücuttaki çeşitli organlara dağılmakta ve toksik etki göstermektedirler (Ivanov vd., 2012; Demir, 2016; Güneş vd., 2017). Metalleri de kapsayan çeşitli NP'lerin insanlar için sitotoksik ve genotoksik potansiyele sahip olduğu bazı çalışmalarla gösterilmiştir (Akhtar, 2010; Atlı Şekeroğlu, 2013). Saç kremleri, seramik, tuğla, emaye, çimento, zımpara, lazerler, transistörler, güneş pilleri, bilgisayar yongaları, makine yağları, cilalar, tıbbi implantlar, diyetler, bellekler, kauçuk, contalar, yalıtkan malzemeler, deterjan ve ev kimyasalları gibi birçok ürün içerisinde bulunan silisyum canlı organizmalara farklı yollardan girerek çeşitli doku ve organlarda toksik etkiye sebebiyet vermektedir (Yu vd., 2016). Yapılan pek çok çalışmada, nanoteknolojik olarak kozmetikte, yazıcı tonerlerinde, tekstil ve boyada, tıbbi görüntüleme ve ilaç taşıyıcı sistemlerde sıklıkla kullanılan silisyum dioksit (SiO₂) NP'lerinin (20-55 nm) vücutta kardiyotoksik, sitotoksik, genotoksik etkilerle birlikte kalp, karaciğer ve böbrek gibi yaşamsal organlarda hasara yol açtığı belirlenmiştir (Niu vd., 2016; Shamsi vd., 2017).

Uzun süreli NP maruziyetinin canlılar üzerindeki etkileri hakkında biyoyoumluluk ve toksisite testlerinin sınırlı olmasından ve nanogenotoksisiteyle ilgili yeterli literatür bulunmamasından dolayı NP'lerin hücrelerdeki, özellikle genetik materyal üzerindeki etki mekanizmaları henüz detaylı olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (Doak vd., 2009; Kuzma and Priest, 2010; Dağlıoğlu and Öztürk 2018). Bu nedenle NP'lerin epigenetik etkileri ve NP'ler tarafından indüklenen genotoksik olayların mekanizmasını anlamak için, hücre döngüsü ve DNA onarımını kapsayan iyi tasarlanmış

çalışmaların yapılması gerekmektedir (Passagne, 2012; Atlı Şekeroğlu, 2013). Gelecekte nanomateryallerin biyoyoumluluklarının sağlanması, insan ve çevre için zararlı etkilerinin minimuma indirgenmesi amacıyla, bu çalışmada sitotoksik ve genotoksik çalışmalarda model bir organizma olarak kullanılan *Drosophila melanogaster* üzerine SiO₂ NP'nin toksik potansiyeli değerlendirilmeye çalışılmıştır.

2. Materyal ve Method

2.1. Kullanılan organizma

Denelerimizde *Drosophila melanogaster*'in (Diptera; Drosophilidae) Oregon R yabanıl tip (w.t) soyuna ait 3. evre larvalar (72±4 saat) kullanılmıştır. Bu soy, Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Araştırma Laboratuvarları'nda bulunan stoklardan temin edilmiştir. Meyve sinekleri %40-60 nem, 25±1°C sabit sıcaklık ve karanlıkta, bileşiminde mısır unu, agar, şeker, kuru maya ve propiyonik asit bulunan standart bir ortamda (Standart *Drosophila* Medium, SDM) tutulmuştur.

2.2. Toksisite deneyleri

İstenilen konsantrasyonlarda stok çözeltisi hazırlamak için ticari olarak temin edilen SiO₂ NP (20-55 nm) deiyonize suda dispersiyonla hazırlanmıştır. SiO₂ NP'ler, suda maksimum dağılımını sağlamak için ultra sonik su banyosunda 30 dakika tutulduktan sonra kullanılmıştır. SiO₂ NP'nin meyve sineği larvaları üzerinde LD₅₀ dozunu belirlemek amacıyla çeşitli konsantrasyon aralıklarında 24 saatlik uygulamalar yapılarak SiO₂ NP için tespit edilen LD₅₀ dozuna göre, çalışma konsantrasyonları 0.1, 1, 5 ve 10 mg/mL olarak belirlenmiştir. Bu amaçla, her bir deney grubu için ayrı ayrı petrilere konulan 10 adet 3. evre larva (72±4 saat), 24, 48, 96 ve 120 saat boyunca SiO₂ NP'ne maruz bırakılmıştır. Uygulama sonrasında tüm petrilere uygun sıcaklık kabinlerinde tutulmuştur. Tüm deneyler 5

kez tekrar edilmiştir. Larval mortalite oranı, pupa oluşum oranı ve ergin gelişimi belirlenen saat aralıklarında kaydedilmiştir.

2.3. İstatistiksel analiz

Elde edilen verilerle ilgili istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 15.0) ile yapılmıştır. Kontrol ve uygulama gruplarına ait verileri karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ değeri dikkate alınmıştır.

3. Bulgular

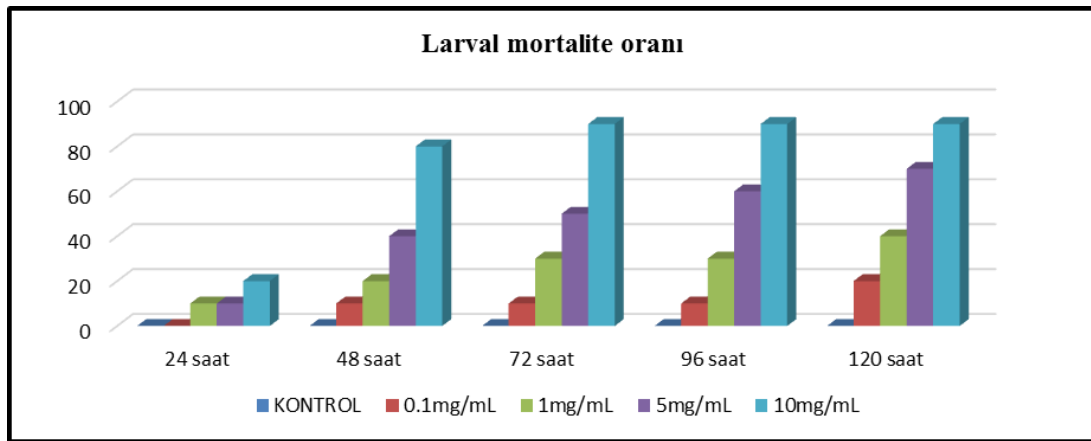
Uygulama gruplarına ait larval mortalite oranları incelendiğinde, SiO₂ NP toksisitesinin konsantrasyon ve maruziyet süresinin artışı ile doğrusal olarak arttığı tespit edilmiştir (Tablo 1., Şekil 1.). 24-saatlik uygulama gruplarına ait düşük konsantrasyonda (0.1 mg/mL) kontrole göre mortalite bakımından değişiklik görülmezken en yüksek konsantrasyonda (10 mg/mL) larval mortalite oranı artarak %20 kayıp yaşanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 1. SiO₂ NP uygulanan *D. melanogaster*'in 3. evre larvalarında farklı sürelerde gözlenen larval mortalite oranı.

Konsantrasyon (mg/mL)	Larval mortalite (%)				
	24 Saat	48 Saat	72 Saat	96 Saat	120 Saat
Kontrol	0	0	0	0	0
0.1	0	10	10	10	20
1	10	20	30	30	40
5	10	40	50	60	70
10	20	80	90	90	90

$F = 7.720$

Artan süreye bağlı olarak tüm uygulama gruplarında kayıpların arttığı ve 120 saatlik uygulama grubunda larval mortalitenin %90'a yükseldiği belirlenmiştir (Tablo 1. ve Şekil 1.).



Şekil 1. Farklı sürelerde SiO₂ NP uygulanan *D. melanogaster*'de larval mortalite oranı.

SiO₂ NP'nin toksik etkisi larval süreçte olduğu gibi pupalaşma evresinde de görülmektedir (Tablo 2.). Normal yaşam döngüsüne bağlı olarak kontrol grubunda ilk pupa oluşumu 48 saatlik süreçte

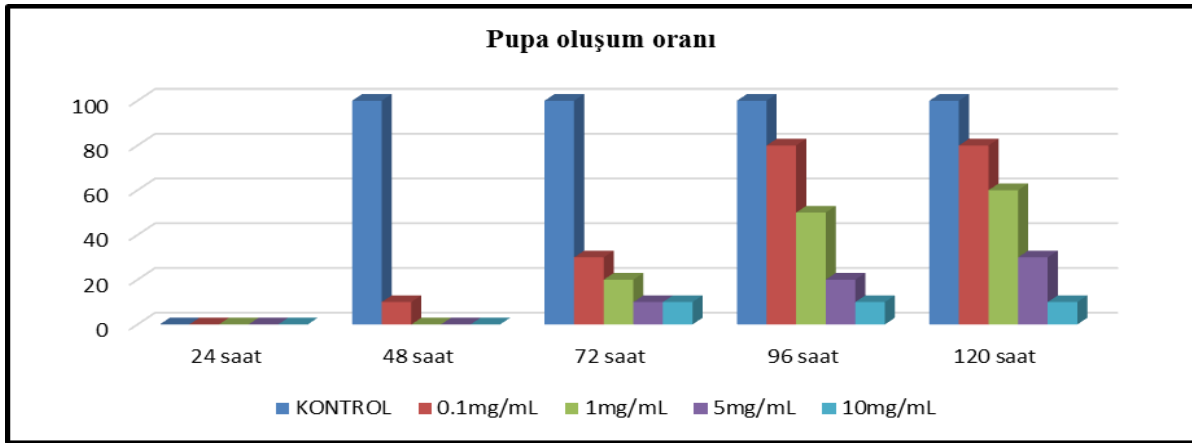
gözlenmiştir. 72-saatlik süreç sonunda tüm konsantrasyonlarda pupalaşma görülmekle birlikte artan süre aralıkları ve konsantrasyon ile oluşan toksik etki pupalaşma sürecini yavaşlatmıştır.

Tablo 2. SiO₂ NP uygulanan *D. melanogaster*'in 3. evre larvalarında farklı sürelerde gözlenen pupa oluşum oranı.

Konsantrasyon (mg/mL)	Pupa oluşum oranı (%)				
	24 Saat	48 Saat	72 Saat	96 Saat	120 Saat
Kontrol	0	100	100	100	100
0.1	0	10	30	80	80
1	0	0	20	50	60
5	0	0	10	20	30
10	0	0	10	10	10

$F= 3.351$

Tablo 2. ve Şekil 2. incelendiğinde, maruz uygulama gruplarında pupa oluşum oranının kalma süresi ve konsantrasyon artışı ile tüm kontrole oranla oldukça düşük olması istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).



Şekil 2. Farklı sürelerde SiO₂ NP uygulanan *D. melanogaster*'de pupa oluşum oranı.

Tablo 3. ve Şekil 3.'de SiO₂ NP'nin ergin gelişimi üzerinde de toksik etkili olduğu görülmektedir. *Drosophila*'nın yaşam döngüsünden dolayı 24 ve 48-saatlik süreçlerde kontrol ve uygulama gruplarında ergin birey gözlenmezken 72-saatlik süreçte sadece kontrol ve en düşük uygulama grubunda ergin birey olduğu tespit edilmiştir.

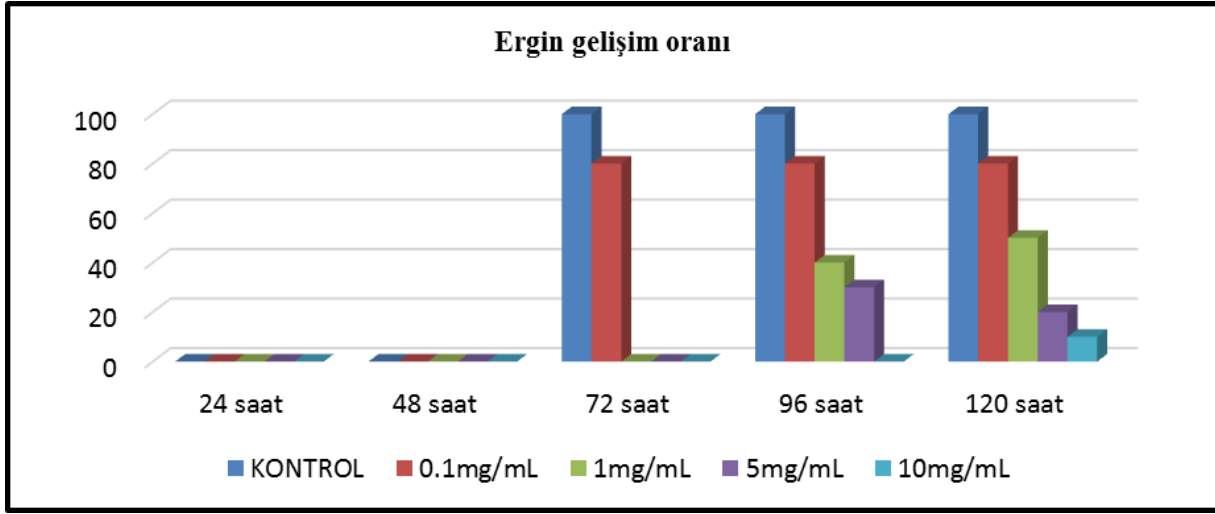
Tablo 3. SiO₂ NP uygulanan *D. melanogaster*'in 3. evre larvalarında farklı sürelerde gözlenen ergin gelişim oranı.

Konsantrasyon (mg/mL)	Ergin gelişimi (%)				
	24 Saat	48 Saat	72 Saat	96 Saat	120 Saat
Kontrol	0	0	100	100	100
0.1	0	0	80	80	80
1	0	0	0	40	50
5	0	0	0	30	20
10	0	0	0	0	10

$F= 2.424$

96-saatlik süreçte tüm gruplarda ergin birey gözlenirken, 120-saatlik süreçte uygulama gruplarında artan konsantrasyona paralel

olarak kontrole göre ergin birey oranında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu kaydedilmiştir ($p < 0.05$).



Şekil 3. Farklı sürelerde SiO₂ NP uygulanan *D. melanogaster*'de ergin gelişim oranı.

Sonuç ve Tartışma

Günlük yaşantıda sağladıkları kolaylık ve sahip oldukları cazip özelliklerinden dolayı fazlasıyla karşılaşılan NP'lerin toksik etkileri ile ilişkili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (Alaraby vd., 2016; Yektadoost vd., 2016). Literatür incelendiğinde SiO₂ NP'nin *D. melanogaster* üzerindeki toksisitesi konusunda da yeterli çalışma olmadığı görülmektedir. SiO₂ NP'nin (10- 20 nm) *D. melanogaster* üzerinde 100, 250, 500 ve 1000 ppm konsantrasyonları ile yapılan *in vivo* bir çalışmada, sitolojik ve biyokimyasal analizler sonucu SiO₂ NP'nin sineklerin larvadan ergine gelişimleri ve vücut büyüklüğü açısından kontrole göre önemli bir farklılık gözlenmemesine rağmen ağız ve vücut parçalarında deformasyonlar tespit edilmiştir (Galal vd., 2016). Oral yolla 1- 100 µg/mL silica NP'lerine 12- 36 saat aralıklarında maruz bırakılan *Drosophila* 3. evre larvaları üzerinde yapılan bir çalışmada artan maruz kalma süresi ve konsantrasyonuyla birlikte meyve sineklerinin bağırsak hücrelerinde oksidatif stres artışı, hücre ölümü ve membran destabilizasyonu görülmüştür (Pandey vd., 2013). Kanat benek ve komet genotoksitesite testleriyle 6, 15, 30 ve 55 nm boyutlarında

sentetik amorf silica NP'lerinin 0.1- 10 mM dozları kullanılarak *Drosophila* larvalarının hemositlerinde yapılan farklı bir çalışmada, mutant kanat benek frekansında önemli artışlar olduğu belirlenmiş ve yüksek dozlarda (5 ve 10 mM) DNA hasarı kaydedilmiştir (Demir vd., 2015).

SiO₂ NP'lerinin hem *in vivo* hem de *in vitro* ortamlarda reaktif oksijen türevlerinin (ROT) üretimine bağlı inflamasyon yanıtı oluşturduğu tespit edilmiştir (Park and Park, 2009). Parven vd., (2012) tarafından yapılan bir çalışmada, 90 gün boyunca 10 ve 80 nm boyutlarında ve 150 µg konsantrasyondaki SiO₂ NP'lerine maruz bırakılan sıçanlarda oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada lipid peroksidasyon düzeyinin arttığı, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT) ve glutatyon (GSH-X) düzeylerinin azaldığı bulunmuştur. İnsan karaciğer hücre hatları (HepG2) kullanılarak yapılan bir çalışmada, 25- 200 µg/mL doz aralıklarında silika NP'lerinin (14 nm) ROT üretimini artarak oksidatif hasara, lipid peroksidasyonuna, glutatyon seviyesinde azalmaya sebep olduğu ve apoptotik genleri etkileyerek hücre ölümüne yol açtığı gösterilmiştir (Ahmad vd., 2012). Benzer bir çalışmada, insan deri epitel (A431) ve

akciğer epitel (A549) hücre hatlarında 25-200 µg/mL konsantrasyon aralığında SiO₂ NP'leri (15 nm) ile çalışılmış ve ROT üretimi ve oksidatif strese bağlı olarak tüm hücre hatlarında artan konsantrasyonla birlikte sitotoksisitenin ve apoptozun arttığı gözlenmiştir (Ahamed, 2013).

Çalışmamızdan elde edilen veriler literatüre göre değerlendirildiğinde, meyve sineklerinde larval mortalitenin artarak pupa ve ergin gelişim oranının kontrole göre azalmasının artan SiO₂ NP dozuyla birlikte üretimi artan serbest radikallerden kaynaklandığı konusunda ipuçları tespit edilmektedir. NP'lerin toksik etki mekanizmalarını anlayabilmek için, detaylı *in vivo* ve *in vitro* sitotoksisite ve genotoksisite araştırmalarını kapsayan toksisite çalışmalarının yapılması insan sağlığı bakımından önemlidir. Bu kapsamda, gelecekteki çalışmalar muhtemelen canlılar ve çevre üzerinde kalıcı ve yıkıcı etkiye sahip olan nanopartiküllerin toksisitelerinin minimal düzeyde olması yönünde olacaktır.

Kaynaklar

Ahamed, M. 2013. Silica Nanoparticles-Induced Cytotoxicity, Oxidative Stress and Apoptosis in Cultured A431 and A549 Cells. *Human and Experimental Toxicology*, 32(2), 186-195.

Ahmad, J., Ahamed, M., Akhtar, M.J., Alrokayan, S.A., Siddiqui, M.A., Musarrat, J., Al-Khedhairi, A.A. 2012. Apoptosis Induction by Silica Nanoparticles Mediated Through Reactive Oxygen Species in Human Liver Cell Line HepG2. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 259(2), 160-168.

Akhtar, M.J., Ahamed, M., Kumar, S., Siddiqui, H., Patil, G., Ashquin, M., Ahmad, I. 2010. Nanotoxicity of Pure Silica Mediated Through Oxidant Generation Rather Than Glutathione

Depletion in Human Lung Epithelial Cells. *Toxicology*, 276(2), 95-102.

Alaraby, M., Annangi, B., Marcos, R., Hernández, A. 2016. *Drosophila melanogaster* as a Suitable *in vivo* Model to Determine Potential Side Effects of Nanomaterials: A Review. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 19(2), 65-104.

Atlı Şekeroğlu, Z. 2013. From Nanotechnology to Nanogenotoxicology: Genotoxic Effect of Cobalt-Chromium Nanoparticles", *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology*, 70(1), 33-42.

Dağlıoğlu, Y., Yılmaz Öztürk, B. 2018. Effect of Concentration and Exposure Time of ZnO-TiO₂ Nanocomposite on Photosynthetic Pigment Contents, ROS Production Ability, and Bioaccumulation of Freshwater Algae (*Desmodesmus multivariabilis*). *Caryologia*, 71(1), 13-23.

Dağlıoğlu, Y., Yılmaz, H.Ö. ve Yılmaz, O. (2018). Memeli Tümör ve Normal Hücre Hatlarında Nanopartikül Uygulamaları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 27(2), 1-1.

Demir, E., Aksakal, S., Turna, F., Kaya, B. and Marcos, R. 2015. *In vivo* Genotoxic Effects of Four Different Nano-Sizes Forms of Silica Nanoparticles in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Hazardous Materials*, 283, 260-266.

Demir, E. 2016. Nanomateryallerin Toksisite ve Genotoksisite Çalışmalarında Bir *in vivo* Model Organizma Olarak *Drosophila melanogaster* (Meyve sineği)'in Kullanılması. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 9(1), 1-11.

Doak, S.H., Griffiths, S.M., Manshian, B., Singh, N., Williams, P.M., Brown, A. P., Jenkins, G.J.S. 2009. Confounding Experimental Considerations in

- Nanogenotoxicology. *Mutagenesis*, 24(4), 285-293.
- Donaldson, K., Poland, C.A., Schins R.P.F. 2010. Possible Genotoxic Mechanisms of Nanoparticles: Criteria for Improved Test Strategies. *Nanotoxicology*, 4(4), 414-420.
- Duan, J., Yu, Y., Li, Y., Yu, Y., Li, Y., Zhou, X., Sun, Z. 2013. Toxic Effect of Silica Nanoparticles on Endothelial Cells through DNA Damage Response via Chk1-Dependent G2/M Checkpoint. *PloS One*, 8(4), e62087.
- Galal, O.A., El-Samahy, M.F.M. 2016. Genetical Effects of Using Silica Nanoparticles as Biopesticide on *Drosophila melanogaster*. *Egyptian Journal of Genetics and Cytology*, 41(1), 87-106.
- Güneş, E., Erdal, M.O., and Gemi, L. 2017. The Effect of Nanofiber on the Biological Traits of *Drosophila melanogaster*. *Sakarya University Journal of Science*, 21(6), 1609-1613.
- Ivanov, S., Zhuravsky, S., Yukina, G., Tomson, V., Korolev, D., Galagudza, M. 2012. *In vivo* Toxicity of Intravenously Administered Silica and Silicon Nanoparticles. *Materials*, 5(10), 1873-1889.
- Kaewamatawong, T., Shimada, A., Okajima, M., Inoue, H., Morita, T., Inoue, K., Takano, H. 2006. Acute and Subacute Pulmonary Toxicity of Low Dose of Ultrafine Colloidal Silica Particles in Mice After Intratracheal Instillation. *Toxicologic Pathology*, 34(7), 958-965.
- Kharisov, B.I., Kharissova, O.V., Méndez, U.O. 2014. Nanomaterials on the Basis of Chelating Agents, Metal Complexes, and Organometallics for Environmental Purposes. *Nanomaterials for Environmental Protection*, 109-124.
- Kim, J.H., Kim, C.S., Ignacio, R.M.C., Kim, D.H., Sajo, M.E.J., Maeng, E.H., Lee, K.J. 2014. Immunotoxicity of Silicon Dioxide Nanoparticles with Different Sizes and Electrostatic Charge. *International Journal of Nanomedicine*, 9(2), 183-193.
- Kuzma, J., Priest, S. 2010. Nanotechnology, Risk, and Oversight: Learning Lessons from Related Emerging Technologies. *Risk Analysis*, 30(11), 1688-1698.
- Niu, M., Zhong, H., Shao, H., Hong, D., Ma, T., Xu, K., Sun, J. 2016. Shape-Dependent Genotoxicity of Mesoporous Silica Nanoparticles and Cellular Mechanisms. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 16(3), 2313-2318.
- Özkan, Y., Altinok, I., Ilhan, H., Sokmen, M. 2016. Determination of TiO₂ and AgTiO₂ Nanoparticles in *Artemia salina*: Toxicity, Morphological Changes, Uptake and Depuration. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 96(1), 36-42.
- Pandey, A., Chandra, S., Chauhan, L.K.S., Narayan, G., Chowdhuri, D.K. 2013. Cellular Internalization and Stress Response of Ingested Amorphous Silica Nanoparticles in the Midgut of *Drosophila melanogaster*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA), General Subjects*, 1830(1), 2256-2266.
- Park, E.J., Park, K. 2009. Oxidative Stress and Pro-Inflammatory Responses Induced by Silica Nanoparticles *in vivo* and *in vitro*. *Toxicology Letters*, 184(1), 18-25.
- Parveen, A., Rizvi, S.H.M., Gupta, A., Singh, R., Ahmad, I., Mahdi, F., Mahdi, A.A. 2012. NMR-Based Metabonomics Study of Sub-Acute Hepatotoxicity Induced by Silica Nanoparticles in Rats After Intranasal Exposure. *Cellular and Molecular Biology*, 58(1), 196-203.
- Passagne, I., Morille, M., Rousset, M., Pujalté, I., L'azou, B. 2012. Implication of oxidative stress in size-dependent toxicity of silica

- nanoparticles in kidney cells. *Toxicology*, 299(2-3), 112-124.
- Shamsi, A., Ahmed, A., Bano, B. 2017. Structural Transition of Kidney Cystatin Induced by Silicon Dioxide Nanoparticles: An Implication for Renal Diseases. *International Journal of Biological Macromolecules*, 94(Pt B), 754-761.
- Sun, L., Li, Y., Liu, X., Jin, M., Zhang, L., Du, Z. and Sun, Z. 2011. Cytotoxicity and Mitochondrial Damage Caused by Silica Nanoparticles. *Toxicology In Vitro*, 25(8), 1619-1629.
- Vance, M.E., Kuiken, T., Vejerano, E.P., McGinnis, S.P., Hochella Jr, M.F., Rejeski, D., Hull M.S. 2015. Nanotechnology in the Real World: Redeveloping the Nanomaterial Consumer Products Inventory. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 6, 1769-1780.
- Yektadoost, E., Sari, S., Attar, F., Falahati, M. 2016. An *in vitro* Study on The Damage of Cell Membrane by Silica Oxide Nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical and Health Sciences*, 4(3), 223-226.
- Yu, X., Hong, F., Zhang, Y.Q. 2016. Bioeffect of Nanoparticles in the Cardiovascular System. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 104(11), 2881-2897.
- Yu, J., Yin, W., Peng, T., Chang, Y.N., Zu, Y., Li, J., Zhao, Y. 2017. Biodistribution, Excretion, and Toxicity of Polyethyleneimine Modified NaYF₄: Yb, Er Upconversion Nanoparticles in Mice via Different Administration Routes. *Nanoscale*, 9(13), 4497-4507.
- Xie, G., Sun, J., Zhong, G., Shi, L., Zhang, D. 2010. Biodistribution and Toxicity of Intravenously Administered Silica Nanoparticles in Mice. *Archives of Toxicology*, 84(3), 183-190.